

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**HEPATORENAL SENDROMLU HASTALARDA
TERLİPRESSİN TEDAVİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL

Ankara / 2008

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**HEPATORENAL SENDROMLU HASTALARDA
TERLİPRESSİN TEDAVİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL

Tez danışmanı

Prof. Dr. Uğur YILMAZ

Ankara / 2008

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz ile Dr. Zübeyde Arat'a, eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma, sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme ve sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Dr. İlknur Öztürk Ünsal

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatorenal sendrom (HRS), akut veya kronik karaciğer hastalığı zemininde klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın gelişen, akut fonksiyonel renal yetmezlikle karakterize, sirozun mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Splanknik vasküler yataktaki arteriyel vazodilatasyona ikincil renal dolaşımda vazokonstriksiyon ve vazokonstriktör sistemin hemeostatik aktivasyonu ile efektif kan akımının azalması patogeneizde sorumlu tutulan mekanizmadır. Vazopressin analogları (terlipressin, ornipressin) sistemik ve splanknik vazokonstriksiyon yaparak efektif arteriyel kan akımını artırır ve endojen vazokonstriktör sistemin (renin-anjiyotensin sistemi ve sempatik sinir sistemi) aktivitesini azaltır, böylece renal kan akımı ile glomerüler filtrasyon hızı artar. Bu çalışmanın amacı hepatorenal sendrom gelişen hastalarda terlipressin tedavisinin prognoz üzerine etkisi ve sağkalım üzerine etkili olan risk faktörlerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2000 – Haziran 2008 tarihleri arasında HRS tanısıyla terlipressin tedavisi almış 52 HRS (19 tip 1 HRS ve 33 tip 2 HRS)'lu hasta değerlendirildi.

Bulgular: Terlipressin tedavisi ile tedavi sonrası serum sodyum düzeylerinde anlamlı artış saptandı ($p=0,030$). Hastaların sağkalım oranı %33,3, ortalama sağkalım süresi 19 gündü. Hastaların 30 günlük sağkalım oranı ise %25,4'tü. Tedavi sırasında ve sonrasında 7 hastaya karaciğer nakli yapıldı. Tedavi süresince hemodiyalize alınan ve alınmayan hastaların sağkalım oranları arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,002$). Ölüm üzerine en etkili risk faktörleri kontrast madde kullanımı ($p=0,006$, HR=2,8), hemodiyaliz ($p=0,025$ HR=2,8) olarak saptanırken terlipressin tedavi süresinin artışının ölüm riskini azalttığı saptandı ($p=0,002$ HR=0,89).

Sonuç: HRS'da ölüm üzerine en etkili risk faktörleri kontrast madde kullanımı, hemodiyaliz gerekliliği ve terlipressin tedavi süresindeki artıştır. Hepatorenal sendromun tedavisi karaciğer naklidir. Ancak karaciğer nakline kadar geçen sürede yaşamı uzatabilmek için terlipressin özellikle nakil için bekleyenlerde iyi bir alternatiftir.

ABSTRACT

Introduction and Objective: Hepatorenal Syndrome(HRS) develops on a background of acute or chronic hepatic disease, without a cause which can be shown as clinic, laboratory or histological, characterize by an acute functional renal failure, a complication of cirrhosis which has a high mortality. Arterial vasodilation of the splanchnic vascular bed, vasoconstriction in secondary renal circulation and with the hemostatic activation of vasoconstrictor system decreased effective blood flow that is the mechanism responsible for pathogenesis. Vasopressin analogues(terlipressin, ornipressin) cause vasoconstriction of the splanchnic and systemic circulation, improve effective arterial blood flow and attenuate activation of the endogenous vasoconstrictor system(renin-angiotensin and sympathetic nervous system) and thereby increase renal perfusion and glomerular filtration rate. In this study, effects of treatment with terlipressin on survival and risk factors for death of patients with HRS was searched.

Material and Method: In this study, from January 2000 to July 2008, 52 patients(19 type 1 HRS patients and 33 type 2 HRS patients) diagnosed as HRS treated with terlipressin are evaluated.

Findings: Treatment withTerlipressin and after the treatment serum sodium levels were determined to be significantly increased ($p=0.030$). Patients survival rate 33.3% , median survival time 19 days. Patients' survival rate at 30 days was 25.4% . During the treatment and after treatment liver transplantation was performed in 7 patients.

During the treatment, between both patients who were treated with hemodialysis and who were not treated with hemodialysis survival rate were significantly ($p= 0.002$) different. When most effective risk factors for death determined as using contrast agents ($p=0.006$, HR=2.8), hemodialysis ($p=0.025$ HR=2.8); the risk of death decreased with increasing terlipressin treatment time was determined ($p=0.002$ HR=0.89).

Conclusion: Using contrast agents, the necessity for hemodialysis and increasing terlipressin treatment time are the most effective risk factors on death of the HRS. The definitive treatment for hepatorenal syndrome is liver transplantation. However until the time of liver transplantation for extending the survival especially terlipressin is a good alternative to those who were waiting for liver transplantation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer Sirozu	2
2.1.1. Morfoloji	2
2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patogenez	3
2.1.4. Klinik	3
2.1.5. Komplikasyonlar	8
2.2. Hepatorenal Sendrom	12
2.2.1. Epidemiyoloji	13
2.2.2. Patogenez	13
2.2.3. Hepatorenal sendroma neden olan faktörler	15
2.2.4. Hepatorenal sendrom tanısı	16
2.2.5. Hepatorenal sendrom klinik tipleri	17
2.2.6. Siroz hastalarında akut böbrek yetmezliği ayırıcı tanısı	18
2.2.7. Prognoz	19
2.2.8. Tedavi	19
2.3. Terlipressin	20
3. HASTALAR ve YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42
7. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HRS	Hepatorenal sendrom
KNNA	Kültür negatif nötroitik asit
Kr	Kreatinin
MELD	Model for end-stage liver disease
MNB	Monomikrobiyal nonnötroitik bakterisit
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
SBP	Spontan bakteriyel peritonit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Karaciğer sirozunun dekompansasyonu	5
Şekil 2.2. Varis kanamalarında profilaksi	12
Şekil 2.3. Hepatorenal sendromun patofizyolojik mekanizması	14
Şekil 2.4. Hepatorenal sendroma neden olan faktörler	16
Şekil 4.1. Çalışma sonrası tüm hastaların kümülatif sağkalımı	31
Şekil 4.2. Hepatorenal sendrom klinik tiplerinde sağkalım	32
Şekil 4.3. Kontrast madde kullanımı olan ve olmayan hastalarda sağkalım	33
Şekil 4.4. Hemodiyalize giren ve girmeyen hastalarda sağkalım	34

TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1 Karaciğer sirozu etiyojisi	3
Tablo 2.2. Düzeltilmiş Child-Pugh skorlaması	7
Tablo 2.3. Spontan asit enfeksiyonlarında tanı	9
Tablo 2.4. Hepatik ensefalopatinin derecelendirilmesi	10
Tablo 2.5. Siroz hastalarında akut azoteminin ayırıcı tanısı	18
Tablo 4.1. Tüm hasta grubunun bazal özellikleri	25
Tablo 4.2. Hepatorenal sendroma neden olan faktörler	26
Tablo 4.3. Çalışma süresince kullanılan tedaviler	26
Tablo 4.4. Terlipressin alan hastaların serum kreatinin, sodyum ve günlük idrar miktarlarındaki değişim.....	27
Tablo 4.5. Albumin <100 gr ve >= 100 gr tedavi gruplarında hastaların serum kreatinin, Sodyum ve günlük idrar miktarlarındaki tedavi öncesi, sonrası ve değişim Ortalamaları	28
Tablo 4.6. Hastaların tedavi bitimi durumu	29
Tablo 4.7. Ölen ve sağ kalan hastalarda risk faktörleri karşılaştırması	30
Tablo 4.8. Ölüm üzerine etkisi olan risk faktörleri	35

1. GİRİŞ

Karaciğer; karnın sağ üst kadranda yer alan, erişkindeki ağırlığı 1200-1600 gr olan solid bir organdır. Karbohidrat, lipid, protein ve amino asit, bilirubin metabolizması ile ilgili fonksiyonları ve hematolojik, ekskresyon-detoksifikasyon ve depolama fonksiyonları mevcuttur. Bu nedenle hasarı halinde organizmada pek çok metabolik bozukluğa yol açar.

Karaciğer sirozunun semptom ve işaretleri etyolojiye özgü olanlar dışında hepatoselüler yetersizliğe ve birlikte portal hipertansiyona bağlıdır. Portal hipertansiyon sonucu başta sinüzoidler olmak üzere tüm splanknik dolaşımında hidrostatik basınç artmıştır ve periton boşluğuna transüstasyon söz konusudur. Transüstasyon, hidrostatik basınç artışına bağlı olarak damar içi mesafeden, interstisyel aralığa veya seröz boşluklara protein ve hücreden fakir sıvı geçişidir. Karaciğer sirozunda asit transüstasyon sonucu oluşur.

Hepatorenal sendrom asit komplikasyonlarından biridir. Hepatorenal sendrom (HRS) sirozun akut fonksiyonel renal yetmezlikle karakterize, mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Kesin tedavi karaciğer naklidir. Ancak karaciğer nakline kadar geçen sürede yaşamı uzatabilmek için ideal tedavi, renal dolaşımında selektif vazodilatör aktivitesi olan, ancak diğer vasküler yataklarda özellikle splanknik dolaşımında vazodilatör etkisi olmayan ilaçlardan oluşmalıdır. Vazopressin analogları (terlipressin, ornipressin) sistemik ve splanknik vazokonstriksiyon yaparak efektif arteriyel kan akımını artırır ve endojen vazokonstriktör sistemin (renin-anjiyotensin sistemi ve sempatik sinir sistemi) aktivitesini azaltır, böylece renal kan akımı ile glomerüler filtrasyon hızı artar.

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'ndeki karaciğer transplantasyonuna aday hepatorenal sendrom tanısı ile Ocak 2000—Haziran 2008 tarihleri arasında izlenmiş hastalarda, hepatorenal sendroma neden olan faktörler, sağkalım üzerine etkili risk faktörleri ve terlipressin tedavisinin prognoz üzerine etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu, karaciğer (KC) yapısında; diffüz olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozisi ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Karaciğerde oluşan hasar ve diğer olaylar, kollajen, glikoprotein, proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks komponentlerinin karaciğerde aşırı birikimi olarak tanımlanan fibrozise neden olur. Fibrozis ile siroz eş anlamlı değildir. Çünkü karaciğer fibrozisinde lobüler yapı ve kanlanma korunmuştur. Ancak sirozun nedeni her ne olursa olsun sonunda ortaya çıkacak olan morfolojik tablo aynıdır.

2.1.1 Morfoloji

Karaciğer sirozunda morfolojik sınıflandırma makronodüler, mikronodüler ve karışık (miks) tip olmak üzere 3 grupta yapılır. Mikronodüler siroz, çapı 3 mm'den küçük rejenerasyon nodülleri, kalın düzenli septa oluşumu ve tüm lobüllerin tutulumu ile karakterizedir. Zamanla miks veya makronodüler tipe sonuçlanır. Alkolizm, malnutrisyon gibi karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olduğu durumlarda görülür. Makronodüler sirozda ise nodüllerin büyüklüğü 3 mm'nin üzerinde ve değişen boyutlardadır. Viral hepatitler ve Wilson hastalığı sonucu gelişen siroz bu gruba örnek olarak verilebilir. Karışık (miks) tip ise her iki morfolojik görünümün birlikte olması durumudur ve siroz olgularının çoğunluğunu oluşturur (1,2).

2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir (3).Sirozda etiyolojik nedenler sosyo-ekonomik ve kültürel farklılıklara göre değişiklikler gösterir. Ülkemizde, Uzakdoğu ve Ortadoğu'da başlıca neden viral hepatitler olup, Avrupa ve Amerika'da neden çoğunlukla alkol ya da alkol ve hepatit C birlikteliğidir (4). Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda etiyolojik neden olarak viral hepatitlerin görülme sıklığı %50-90 arasında değişmekteyken, alkolik siroz sıklığı %10 dolaylarındadır.

Tablo 2.1 Karaciğer sirozu etiyojisi**Nedeni kanıtlanmış olanlar**

Kronik hepatitler

* *Viral hepatitler (B, C, D)** *Otoimmün hepatitler*

Alkol

Biliyer hastalıklar

* *Primer biliyer siroz** *Primer sklerozan kolanjit** *Sekonder biliyer siroz*

Kalıtsal metabolik hastalıklar

* *Hemokromatozis** *Wilson Hastalığı** *Alfa-1 antitripsin eksikliği** *Kistik fibrozis** *Glikojen depo hastalıkları** *Galaktozemi** *Hereditir tirozinemi** *Hereditir fruktoz intoleransı** *Hereditir hemorajik telenjektazi** *Abetalipoproteinemi** *Porfiryra** *Byler's hastalığı*

İlaç ve toksinler

Venöz çıkış obstrüksiyonu

* *Budd-Chiari Sendromu** *Venooklüzif hastalık*

Kalp yetmezliği

* *Kronik sağ kalp yetmezliği** *Triküspit yetmezliği*

İntestinal by-pass cerrahisi

Diğer sebepler

* *Sifilis** *Sarkoidoz***Kanıtlanmamış nedenler**

Viral hepatit G

Şistozomiazis

Mikotoksinler

Malnutrisyon

Obesite

Nedeni bilinmeyenler

Kriptojenik (idyopatik)

Indian çocukluk sirozu

2.1.3. Patogenez

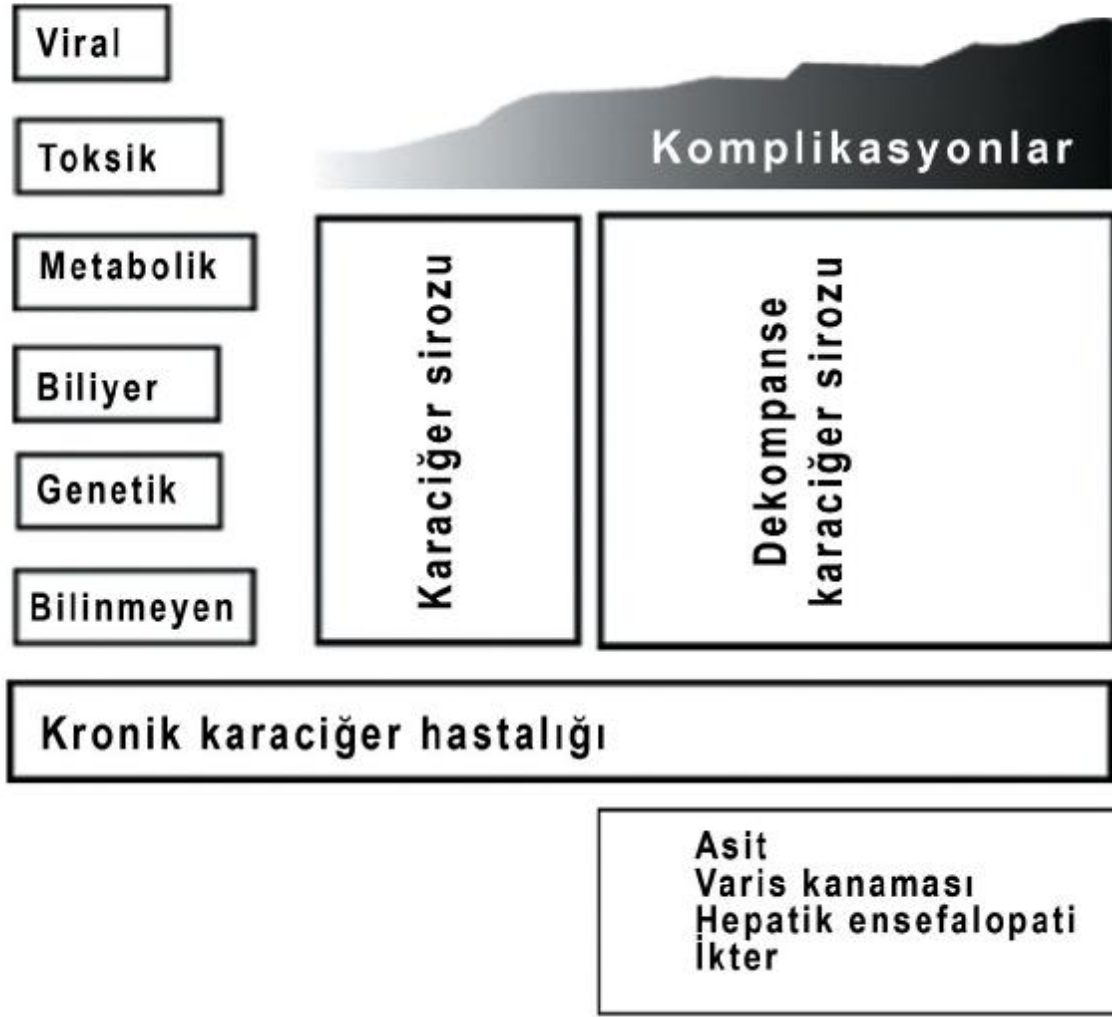
Hastalığın başlangıcında etiyolojik nedene bağlı olarak gelişen bir hepatoselüler hasar ve buna eşlik eden iltihabi infiltrasyon sözkonusudur. Uzun süre devam eden iltihabi infiltrasyon karaciğerde aşırı bağ dokusu birikimi olarak ifade edebileceğimiz fibrozise neden olmaktadır. Gelişen fibrozis karaciğerin normal yapısı ile mikrovasküler ilişkilerini bozmakta ve devam eden bu süreç sonucunda karaciğer sirozu gelişmektedir. Karaciğerin hücresel bölümünün %80'i hepatositlerden, %20'si ise nonparankimal hücrelerden oluşur. Karaciğer sirozunda hepatosit sayısı azalmıştır ve nonparankimal hücre sayısında belirgin artış sözkonusudur. Bu durum sinüzoidlerle hepatositler arasında normal karaciğer fonksiyonları için gerekli olan madde alışverişini bozar.

2.1.4. Klinik

Karaciğer sirozu başka nedenlerle yapılan araştırmalar (laboratuar incelemeleri, görüntüleme yöntemleri, üst gastrointestinal endoskopide özofagus varislerinin saptanması ya da laparotomi esnasında) sonucu rastlantısal olarak tanınabileceği gibi asit, sarılık, özofagus varis kanaması ve hepatic ensefalopati gibi sirozun dekompanse bulguları hastalığın ilk bulgusu olabilir. Karaciğer sirozunun semptom ve işaretleri etyolojiye özgü olanlar dışında hepatoselüler yetersizliğe ve birlikte portal hipertansiyona bağlıdır.

Kompanse Siroz: Tanı başka nedenle yapılan incelemeler esnasında konulabilir. Biyokimyasal incelemeler tamamen normal olabileceği gibi transaminaz düzeylerinde hafif yükselmeler saptanabilir. Hastaların bir kısmı ömür boyu kompanse kalabilir, ancak bir kısmı etyolojiye göre ve hastadan hastaya farklılık gösteren süreçte dekompanse döneme girerler.

Dekompanse Siroz: Asit, özofagus varis kanaması, hepatic ensefalopati, sarılık bulgularından biri veya birden fazlasının ortaya çıkmış olmasıdır. En çok karşılaşılan dekompanse bulgusu asittir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Karaciğer sirozunun dekompanasyonu

Semptomlarda kendiliğinden olan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans (erkeklerde), kılırlarda azalma ve dağılımında bozukluk, memelerde büyüme (erkek), menstruasyon değişiklikleri (kadın) ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özofagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliaya bağlı olabilir. Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Ancak tanı değeri azdır çünkü pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkar. Tanıdan aylar hatta

yıllar öncesinden beri var olabilir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın ilerlemesi ile halsizliğin ve güçsüzlüğün şiddeti artar. İştahsızlık sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tad ve koku bozuklukları da iştahsızlığı arttırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa iştahsızlık ve kilo kaybı tam olarak değerlendirilemeyebilir. Bulantı ve kusma birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha siktir. Kas krampları ağrılı ve istemsizdir ve sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatatta, gece oluşur ve asimetrik özelliktedir. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir. Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Özellikle alkolik hastalarda ve Child C evresindeki hastalarda kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi (enfeksiyon gibi) ile daha belirgin hale gelir. Kas kitlesindeki azalma kaslarda azalmış protein sentezi nedeniyledir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir. Ancak az da olsa obezite kilo artışının sebebi olabilir. Kolestatik orjinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında kaşıntı siktir. Kaşıntı aralıklı ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstermitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 olguda sebebsiz ateş görülür. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyip direkt karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Ancak açıklanamayan ateş veya hastanın kliniğinde kötüleşme durumunda genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyon (sekonder bakteriel peritonit vb) ve buna bağlı septisemi ileri evre hastalarda sık olduğu için şüphelenilmelidir. Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir. Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans non-alkolik sirozlulara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda

koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve dispanü vardır . Özellikle alkolik sirozlu hastalarda daha sıklıkla olmak üzere parotis bezinde büyüme ve Dupuytren kontraktürü görülür.Palmar eritem, spider anjiom, özellikle primer biliyer siroz olgularında çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati siroz hastalarında görülen bulgulardandır. Ayrıca kronik karaciğer hastalarında normal popülasyona göre 4-5 kat daha fazla oranda pigment tipi safra kesesi taşı görülür (5,14).

Karaciğer sirozunda hastalığın prognozu ve klinik konumunu ifade etmek için Child skoru ve MELD skoru gibi indekslerden yararlanır (15,16,17). Child skoru asit, hepatik ensefalopati gibi klinik özellikler ile protrombin zamanı, serum bilirubin ve albümin düzeyi gibi laboratuvar bulguları ile belirlenir ve Child A, B,C olarak ifade edilir (Tablo-3).

Tablo 2.2. Düzeltilmiş Child-Pugh skorlaması

	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati	Yok	Hafif (evre 1-2)	İleri (evre 3-4)
Asit varlığı	Yok	Orta	Tens
Total bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3,5	2,8-3,4	<2,8
Ptzdeki uzama (sn)	1-4	4-6	>6

Child A : 5-7 puan Child B : 7-9 puan Child C : >9puan .

MELD skorunda ise bilirubin, kreatinin, INR değerleri kullanılmakta ve şu formül ile hesaplanmaktadır (17).

$$\text{MELD skor} = 3.78 \times \log[\text{bilirubin(mg/dl)}] + 11.2 \times \log(\text{INR}) + 9.57 \times$$

$$\log[\text{kreatinin(mg/dl)}] + 6.43$$

Prognoz, karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon derecesi ile yakından ilgilidir. Tedaviye dirençli asit, özofagus varis kanaması, portosistemik ensefalopati varlığı, ikterin

uzun sürmesi ve protrombin zamanının uzaması gibi faktörler önemli prognostik kriterlerdir (18). Tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşama oranı %16, 5 yıllık yaşama oranı %8 dolaylarındadır (19).

2.1.5. Komplikasyonlar

Karaciğer sirozunda majör komplikasyonlar asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, portal hipertansiyon, varis kanaması ve hepatorenal sendromdur (20).

***Asit :**

Asit, periton boşluğunda patolojik sıvı birikimidir. Siroz hastalarının yaklaşık %85 'inde mevcut olup, %15 sıvı birikiminin nedeni karaciğer dışı nedenlerden dolayıdır (20,21,22). Asit az miktarda olduğunda asemptomatiktir. İlk belirtiler genellikle kilo alma veya karında gaz gibi nedenlere bağlanabilir. Büyük miktarlardaki asit ise hasta tarafından karında gerginlik veya dolgunluk şeklinde ifade edilir. 2003 yılında düzenlenmiş olan bir uluslar arası uzlaşma toplantısında asitin miktarı ile ilgili olarak şu tanımlamalar yapılmıştır (15,23).

Grade 1: Fizik muayenede belirlenmeyen ve ancak ultrasonografi ile saptanabilen miktarda asit

Grade 2: Karında simetrik şişlik olarak fark edilebilen miktarda asit

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan asit

Klinik olarak belirgin asiti olan hastalara tanınal parasentez yapılması tavsiye edilmektedir (22). Asit sıvısında lökosit sayısı, total protein düzeyi ve serum-asit albümin farkı (SAAF) araştırılmalıdır. SAAF portal basıncın bir işareti olup eğer 1.1g/dl veya üzerinde ise portal hipertansiyona bağlı asite, 1.1g/dl altında ise peritoneal karsinomatoz, tüberküloz peritonit ya da pankreatik asit gibi diğer nedenlere işaret eder (24,25).

Asitli hastaların tedavisinde amaç asitin tamamen giderilmesi veya en azından Grade 1 düzeyine indirilmesidir. Bunun için ilk basamak tedavi tuz kısıtlaması (Na alımı <2g/gün olmalı) ve diüretik (furosemid, Spironolakton) tedavidir. Bu tedavi ile yanıt alınamayan dirençli asitte tekrarlayan boşaltıcı parasentezler yapılır. 4-5 L üzerindeki parasentezlerde her 1 L asit sıvısına karşılık 8-10 g albümin infüzyonu yapılmalıdır. Diğer tedavi seçenekleri transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) ve karaciğer naklidir. Şayet hastalara bu tedavi seçeneklerinden herhangi biri uygulanamıyorsa peritoneo-venöz şunt düşünülebilir (20,22).

***Spontan Bakteriyel Peritonit:**

Spontan asit enfeksiyonları; spontan bakteriyel peritonit (SBP), kültür negatif nötroitik asit (KNNA) ve monomikrobiyal non-nötroitik bakterisit (MNB) olarak adlandırılan üç farklı klinik form şeklinde tanımlanmıştır (15,26). Bu tabloların tanımlanması asit sıvısında polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısı ve kültür sonuçlarına göre yapılmaktadır (Tablo- 3).

Tablo 2.3. Spontan asit enfeksiyonlarında tanı

	SBP	KNNA	MNB
Kültür	+	--	+
PMNL>250/mm ³	+	+	--

Etken mikroorganizma çoğunlukla gram (-) enterik floraya aittir. Ancak gram (+) ler, anaeroblar veya miks bakteriyel enfeksiyonlar da görülebilir. Gastrointestinal sistem kanamaları, üriner sistem girişimleri ve enfeksiyonları ile asit sıvısında protein miktarının 1g/L den düşük olması spontan asit enfeksiyonları için risk faktörleridir.

Tedavide kültür sonuçları alınma kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Standart yaklaşım Sefotaksim 2 g/8 saat şeklindedir. Bu hastalara renal yetersizlik gelişimini önlemek için SBP tanısını takiben 1.5 g/kg, 3. günde 1 g/kg dozunda albumin verilmesi önerilir (20,22). SBP geçiren bir hastada 1 yıl içerisindeki nüks olasılığı %70'dir. Sonraki ataklardan korunmak için 400 mg/gün dozunda Norfloksasin' in sürekli kullanılması önerilmektedir. Gastrointestinal kanama geçiren sirozlu hastalarda 7 gün , asit protein düzeyi < 1g/dl bulunanlarda ise hastanede yatış süresince profilaksi uygulanması önerilmektedir. Profilakside diğer bir seçenek 7 gün süreyle günde 2 defa Trimethoprim+Sulfamethoxazol'dür (15,20).

***Hepatik Ensefalopati:**

Hepatik ensefalopati (HE), akut veya kronik karaciğer yetersizliği zemininde gelişen nöropsikiyatrik fonksiyonların geri dönüşümlü olarak azalması ile karakterize bir tablodur. Sıklıkla gizli ya da hafiftir ve aralıklı kişilik, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları görülür (20). Hepatik ensefalopati altta yatan karaciğer hastalığının özellikleri ve ağırlığına göre farklı

linik tablolarla karşımıza çıkar (Tablo-4). Serebral ödem fulminan hepatit zemininde gelişen akut hepatik ensefalopatinin ağır formlarında mevcuttur (15). Sıklıkla GIS kanamaları, fazla proteinli diyetle beslenme, konstipasyon, sıvı-elektrolit bozukluğu, enfeksiyon gibi predispozan bir neden vardır.

Tablo 2.4. Hepatik ensefalopatinin derecelendirilmesi

Evre I	Kişilik değişiklikleri, dikkat ve konsantrasyon yeteneğinde azalma, uyku düzeninde bozulma, mental testlerde yavaşlama
Evre II	Uykuya eğilimin artması, ilgisizlik, konfüzyon, zaman ve mekan oryantasyonunda bozulma (aralıklı)
Evre III	Ajitasyon, agresif davranışlar, konfüzyon ve zaman-mekan oryantasyonundaki bozukluk daha ağır ve sürekli, uyku hali artmıştır, basit sözlü sorulara yanıt verebilir
Evre IV	Ağır uyku hali, başlangıçta ağırlı uyaranlara cevap verirken giderek cevapsızlık hali gelişir

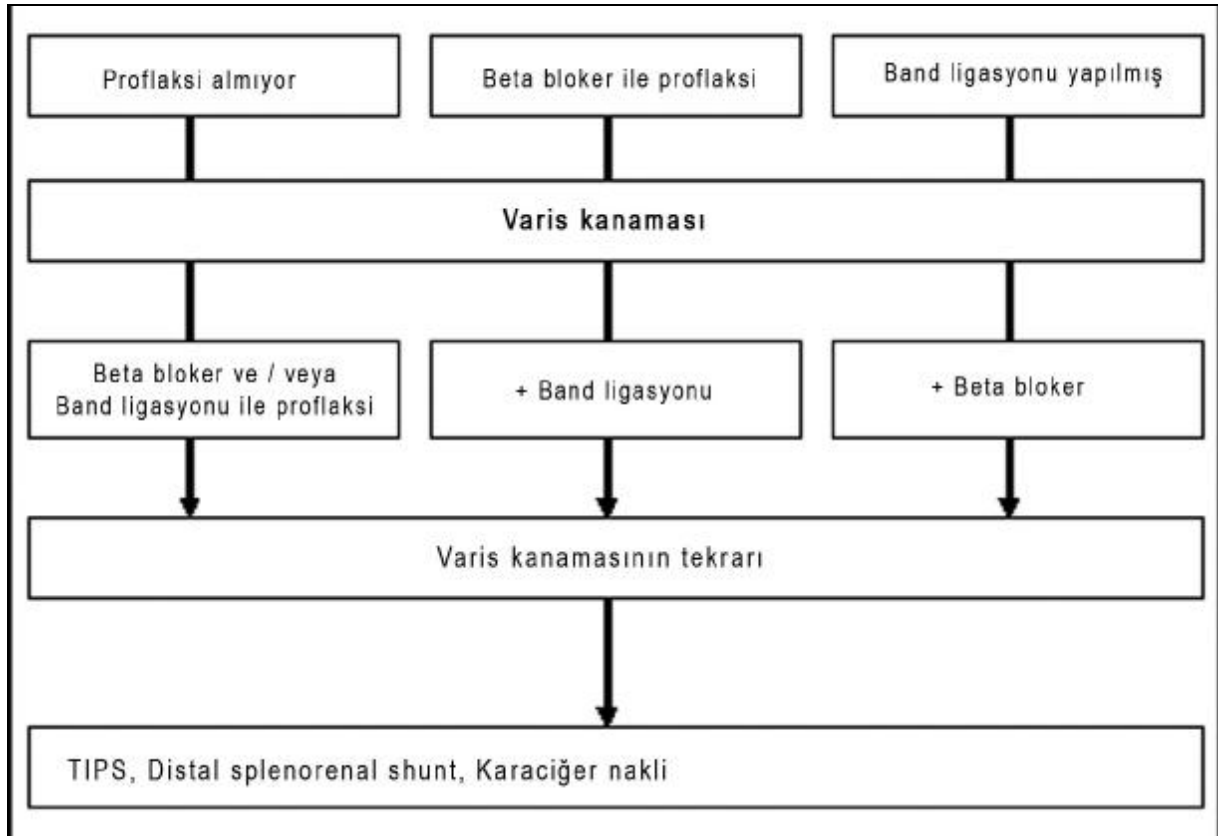
Tedavide ensefalopatiye neden olan faktörlerin ortan kaldırılması, barsaktan azotlu maddelerin emiliminin azaltılması (oral ve/veya lavman laktuloz, neomisin), dallanmış zincirli aminoasitler, L-ornitin L-aspartat, benzobiazepin reseptör antagonisti (Flumazenil) uygulanmaktadır (20,27,28).

***Özofagus Varis Kanamaları:**

Sirozun etyolojisi her ne olursa olsun hepatik sinüzoidlerin kompresyonuna sekonder portal kan akımındaki direnç artışı nedeniyle portal hipertansiyon gelişir. Portal basınç eşik değeri geçtiğinde çoğunlukla özofagusun distal 2-5 cm de varis gelişir. Özofagus varisleri gastrik venler ile azigos ven arasında oluşan kollaterallerdir. Varis kanaması oranı yaklaşık olarak her

yıl için %10-30 dur (20,29). Portal hipertansiyona bağlı kanamalar hematemez, melena ve nadiren hematokezya şeklinde görülür. Portal hipertansiyonlu hastalarda görülen tüm üst gastrointestinal sistem kanamaları varislere bağlı değildir. Bu kanamaların %30'u peptik ülser, eroziv gastrit, Mallory-Weis sendromu ve portal hipertansif gastropati gibi nedenlerle oluşur . Kanamanın kesin tanısı için acil endoskopik inceleme yapılmalıdır (15).

Akut varis kanaması tedavisinin amacı hemodinaminin sağlanması, aktif kanamanın durdurulması ve tekrar kanamanın önlenmesidir. Varis kanamalarının durdurulmasında standart tedavi band ligasyonudur. Band ligasyonunun başarısız olduğu durumlarda endoskopik skleroterapi, Sengstaken-Blakemore tüpü ile balon tamponadı, TIPS ve cerrahi diğer tedavi seçenekleridir (20,30). Özofagus varisi olan sirozlu hastalarda primer (henüz varis kanaması geçirmemiş bir hastada ileride olabilecek kanamaları önlemek amacıyla) ve sekonder (kanama geçiren bir hastada yeni varis kanamalarının önlenmesi için) profilaksi uygulanmalıdır (15). Primer profilakside en etkili farmakolojik ajan günde 2 defa 40 mg dozunda propranololdr. Eğer gerekiyorsa doz günde 2 defa 80 mg çıkarılabilir. Yapılan çalışmalarda propranolol dozunun kalp hızını %25 azaltacak şekilde ayarlanması önerilmektedir (20,31,32). Propranololn kontrendike ya da tolere edilemediği durumlarda günde 2 defa 20 mg isosorbit mononitrat tercih edilebilir (20,30). Profilaksideki yaklaşım şekli hastanın daha önceki profilaksi seçeneğine göre biçimlendirilebilir (şekil 2.2).



Şekil 2.2. Varis kanamalarında profilaksi

***Hepatorenal sendrom**

2.2. Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom (HRS), akut veya kronik karaciğer hastalığı zemininde klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın gelişen, akut fonksiyonel renal yetmezlikle karakterize, sirozun mortalitesi yüksek bir komplikasyonudur (33). Sirozda böbrek fonksiyonları çeşitli nedenlerden etkilenebilir. Bu nedenlerin başında prerenal azotemi, akut tübüler nekroz, obstrüktif üropati ve nefrotoksik ilaçlar gelmektedir. Hepatorenal sendromda temel bulgu böbreğin tübüler fonksiyonlarında bozulma olmadan renal vasküler yatakta vazokonstriksiyon ve buna bağlı renal perfüzyonun azalmasıdır. Hepatorenal sendromda böbrek yetmezliği fonksiyonel özellikte olduğu için karaciğer nakli yapıldığında ya da HRS'li hastaların böbreği bir başka kişiye nakledildiğinde normal fonksiyon göstermektedir (34-38).

2.2.1 Epidemiyoloji

Hepatorenal sendromun erişkin asitli hastalardaki yıllık insidansı %8 olarak bildirilmektedir (39). Erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada, karaciğer yetmezliği ve asiti olan, beraberinde başlangıç glomerüler filtrasyon oranı 50 mL/dk üzerinde olan hastalarda hepatorenal sendrom insidansı ilk yılda %20, 5 yıl içinde %40 oranında bildirilmektedir (38). Bir başka çalışmada asiti olan sirozlu hastalarda hepatorenal sendrom gelişme ihtimalinin 1 yıl için %18, 5 yıl için %39 bulunmuştur (40,41).

2.2.2 Patogenez

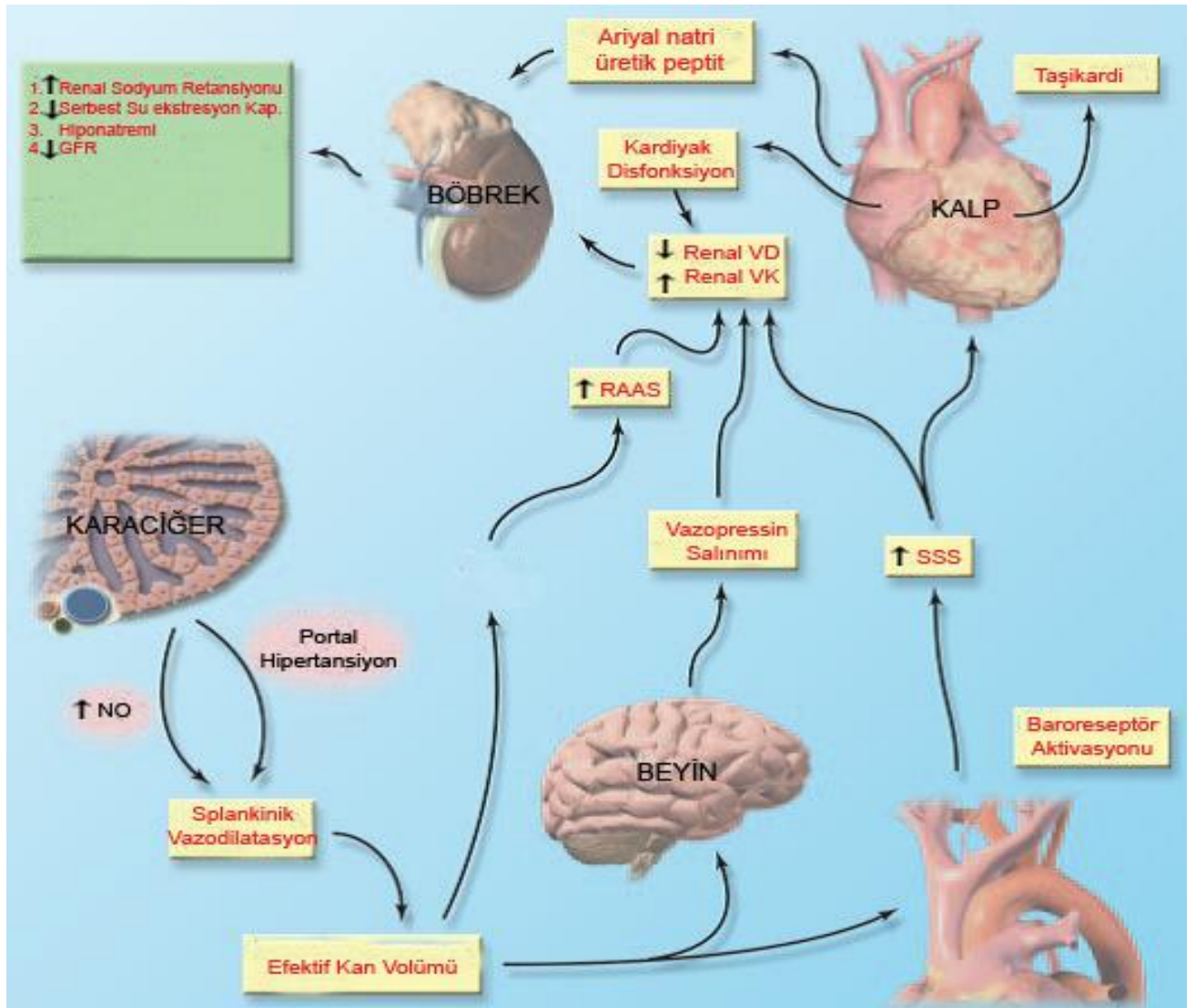
Hepatorenal sendrom gelişiminin temelinde yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır fakat renal kan dolaşımı üzerine etkili olan vazokonstriktör maddelerin artması ve vazodilatör maddelerin ise azalması neden olabilir. Hepatorenal sendrom patofizyolojisinde birbiriyle ilgili 4 yol sözkonusudur. Hepatorenal sendrom gelişimi ve renal vazokonstriksiyon üzerinde bu yollardan her birinin olası etkisi hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu yollar;

- 1- Hiperdinamik dolaşım ile periferik arteriyel vazodilatasyon ve renal vazokonstriksiyon
- 2- Renal sempatik sinir sisteminin uyarılması
- 3- Kardiyak disfonksiyonun kan dolaşımındaki düzensizliğe ve renal hipoperfüzyona katkıda bulunması
- 4- Renal dolaşım ve diğer vasküler yatak üzerinde vazoaaktif maddelerin ve sitokinlerin etkisi (42).

Renal vazokonstriksiyonun mekanizması kompleks ve multifaktöriyeldir. Renal dolaşımdaki vazodilatörlerin supresyonu, vazokonstriktörlerin aktivasyonu, portal hipertansiyon ve sistemik dolaşım arasındaki değişikliklerin birbirini etkilemesi ile olmuş gözükmektedir (43,44,55). Nitrik oksit (NO) (45) başta olmak üzere lokal vazodilatörlerin üretiminin artmasına ikincil splanknik arteriyel yatakta vazodilatasyon gelişir. Splanknik arteriyel vazodilatasyonda rol oynayan diğer vazodilatörler prostasiklin, prostoglandin E2, atriyal natriüretik peptid, kallikrein ve kinindir (45-47). Splanknik vazodilatasyona renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), nöropeptid Y, endotelin-1, norepinefrin (NE), tromboksan A2, adenosin, atriyal natriüretik peptid (ANP), arjinin vazopressin (AVP) gibi vazokonstriktörlerin aktivasyonu ile oluşan kompansatuar yanıtın yol açtığına inanılır. Bu renal vazokonstriksiyona ek olarak sodyum ve su retansiyonuna yol açar (45,49,50). Son yıllarda

hepatorenal sendrom patogenezinde sirotik kardiyomiyopatinin potansiyel rolü varsayılmaktadır. Ruiz-del- Arbor ve arkadaşları ciddi arteriyel vazodilatasyonun etkisiyle azalan kardiyak outputtan dolayı gelişen hepatorenal sendrom göstermişlerdir (51).

Sirozun erken evrelerinde yeterli renal perfüzyonu sağlamada lokal vazodilatörlerin aktivasyonu, sistemik vazokonstriktörlerin etkilerinin üstesinden gelebilir (52). Karaciğer hastalığı ilerledikçe renal vazodilatörler, dolaşımdaki vazokonstriktörleri uzun süre antagonez edemeyebilir. Bunun sonucunda ciddi renal vazokonstriksiyon ve renal kan akımında bozulma olur. Ek olarak hipoperfüzyonun kendisi intrarenal vazokonstriksiyona yol açabilir (43).



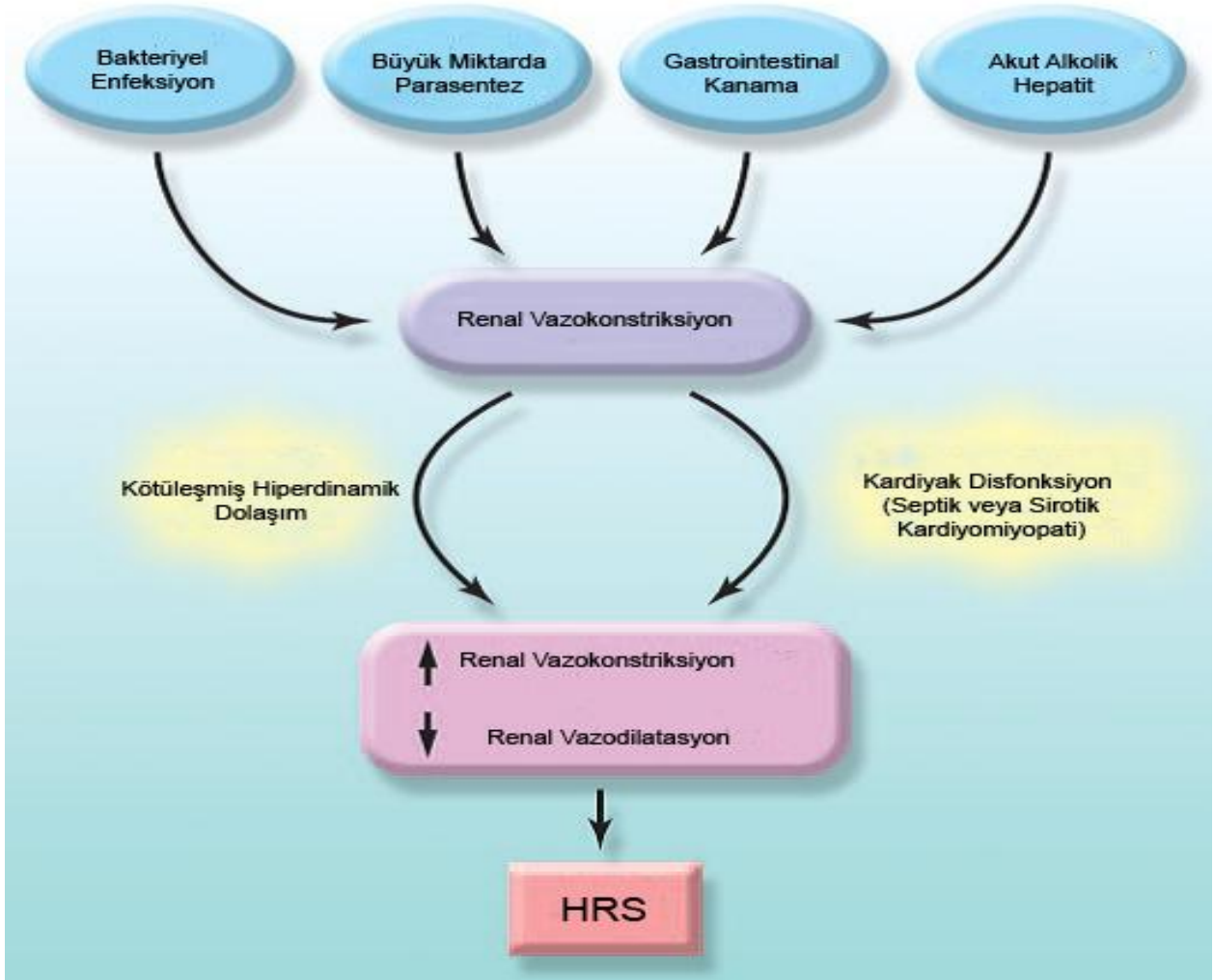
Şekil 2.3. Hepatorenal sendromun patofizyolojik mekanizması

2.2.3. Hepatorenal Sendroma Neden Olan Faktörler

Tip 1 HRS' lu hastaların %70-100'de bir veya daha fazla neden tanımlanmaktadır (53-56). Hepatorenal sendroma neden olan tanımlanmış faktörler bakteriyel enfeksiyonlar, albumin infüzyonu olmadan yapılan fazla miktardaki parasentez, gastrointestinal kanama ve akut alkolik hepatittir (42). Enfeksiyon gerilemesine ve uygun tedaviye rağmen spontan bakteriyel peritonitli hastaların %20-30'da hepatorenal sendrom gelişir (57,58). Benzer şekilde albumin verilmeden büyük miktarlarda parasentez yapılan hastaların %15'de, akut alkolik hepatitli hastaların %25'de hepatorenal sendrom gelişir (59,60). Gastrointestinal kanama sonrası gelişen akut böbrek yetmezliği karaciğer hastalığı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında sirozlu hastalarda daha sık olur (61). Aşırı diüretik kullanımı, intravasküler volümde azalmaya neden olarak hepatorenal sendrom için başlatıcı bir neden olarak düşünülmelidir (62).

Tip 2 HRS'li ve bazı Tip 1 HRS'li hastalarda herhangi bir presipitan faktör bulunamayabilir. Bu hastalarda renal yetmezliğin mekanizması belli değildir fakat yeterli renal perfüzyonu sürdürmek amacıyla çalışan kompanse edilebilir mekanizmaların yetersizliğiyle karaciğer hastalığının kötüleşmesi ile anlatılabilir (42).

Gines ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sirozlu hastalarda hepatorenal sendrom gelişme ihtimali 1 yıl için %18, 5 yıl için %39 saptanmıştır. Ancak bu çalışma hepatorenal sendrom tanı kriterleri Uluslararası Asit Klübü (International Ascites Club) tarafında standardize edilmeden önce yayınlanmıştır. Daha sonra yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir ki; hepatorenal sendrom siroz hastalarında renal yetmezlik için anlamlı risk oluşturmaktadır. 423 siroz hastasıyla yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada akut böbrek yetmezliğinin nedeni %20 Tip 1 HRS, %6.6 Tip 2 HRS 'dir(63). Wong ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada siroz olan, renal replasman tedavisi alan ve karaciğer nakli için bekleyen 102 hastanın %48'de hepatorenal sendrom saptanmıştır (64).



Şekil 2.4. Hepatorenal sendroma neden olan faktörler

2.2.4. Hepatorenal Sendrom Tanısı

Uluslararası Asit Klübü 1996 yılında hepatorenal sendrom tanımlaması için gereken kriterleri belirlemiştir(65). Spesifik olarak tanı koydurucu bir test olmadığından, hepatorenal sendrom tanısı birkaç tanısal testin bir arada yapılması ile konur. Hastada tanı için major kriterlerin hepsinin bulunması gereklidir. İlave kriterler tanıyı destekler. Hepatorenal sendrom tanı kriterlerinde düşük glomerüler filtrasyon hızının gösterilmesi ve sirozlu hastalarda olabilecek diğer böbrek yetmezliği nedenlerinin dışlanması amaçlanmıştır.

HEPATORENAL SENDROM TANI KRİTERLERİ

I- MAJOR KRİTERLER

- ✚ GFR düşüklüğü (serum kreatinin > 1.5 mg/dL veya kreatinin klirensi < 40 mL/dk)
- ✚ Şok bulgularının, devam eden bakteriyel enfeksiyonun, sıvı kaybının ve nefrotoksik tedavi kullanımının olmaması
- ✚ Diüretik tedavinin sonlandırılmasından ve 1.5 L plazma volüm desteğinden sonra renal fonksiyonlarda düzelme olmaması (serum kreatinin > 1.5 mg/dL veya kreatinin klirensi < 40 mL/dk devam etmesi)
- ✚ Proteinürinin 500 mg/gün altında olması ve ultrasonografide obstrüktif veya renal parankimal hastalık bulgusunun olmamasıdır.

II- İLAVE KRİTERLER

- ✚ İdrar miktarının 500 mg/gün' ün altında olması
- ✚ İdrar sodyumunun 10 mEq/L altında olması
- ✚ İdrar osmolalitesinin plazma osmolalitesinden fazla olması
- ✚ İdrar sedimentinde büyük büyütmede her sahada 50'den az eritrosit olması
- ✚ Serum sodyum konsantrasyonunun 130 mEq/L 'nin altında olmasıdır.

2.2.5. Hepatorenal Sendrom Klinik Tipleri

Hepatorenal sendrom böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış şekline ve şiddetine göre iki tipte sınıflandırılır.

Tip 1 hepatorenal sendrom iki haftadan kısa sürede 2.5 mg/dL düzeyinin üzerine çıkan serum kreatinin artışı ile tanımlanan şiddetli ve hızla ilerleyen böbrek yetmezliği ile karakterizedir(66). 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 (57,67,68).

Tip 2 hepatorenal sendrom böbrek fonksiyonlarında orta derecede ve sürekli azalma ile karakterizedir ve serum kreatinin 2.5 mg/dL altındadır. En belirgin klinik belirti diüretiklere direçli ya da iyi yanıt vermeyen asittir.

2.2.6. Siroz Hastalarında Akut Böbrek Yetmezliği Ayırıcı Tanısı

Siroz hastalarında hepatorenal sendromun prerenal azotemi ve akut tübüler nekrozdan ayırımı kolay değildir. Prerenal azotemi ve hepatorenal sendromlu hastalarda idrar sodyum konsantrasyonu 20 mEq/L ve fraksiyone sodyum ekskresyonu %1 'in altındadır. Akut tübüler nekrozda ise idrar sodyumu yüksektir. Bununla birlikte hepatorenal sendromlu hastaların az bir kısmında özellikle daha önce diüretikle tedavi edilenlerde idrar sodyumu yüksek olabilir (62,65). Ayrıca serum sodyumu düşük, idrar osmolalitesi artmış, idrar/plazma osmolalite ve kreatinin oranı yüksektir. Akut tübüler nekrozda ise idrar ve plazma osmolalitesi birbirine yakın, idrar/plazma osmolalite ve kreatinin oranı düşüktür. Genel olarak prerenal azotemi volüm replasmanına yanıt verse de her zaman bu iki durumun ayırımı kolay olmayabilir. Çünkü prerenal azotemili hastalarda değişen Starling dengesi gereği daha fazla volümlerde kolloid replasmanı gerekebilmektedir. Yine nefrotoksik ilaç öyküsü olan bir hastada hepatorenal sendrom tanısı kolay değildir (35,69).

Tablo 2.5. Siroz hastalarında akut azoteminin ayırıcı tanısı

Biyokimyasal özellik	Prerenal azotemi	Hepatorenal sendrom	Akut tübüler nekroz
İdrar Na konsantrasyonu (mEq/L)	<10	<10	<30
İdrar/plazma kreatinin oranı	<30/1	>30/1	<20/1
İdrar osmolalitesi	Plazma osmolalitesinden en az 100 mOsm fazla	Plazma osmolalitesinden en az 100 mOsm fazla	Plazma osmolalitesine eşit
İdrar sedimenti	Normal	Özellik yok	Silendir, hücresel debris

2.2.7. Prognoz

Tedavi edilmemiş Tip 1 hepatorenal sendromun prognozu kötüdür. Mortalite 2 haftada %80'den fazladır ve hastaların sadece %10 da sağkalım süresi 3 aydan uzundur (59,65). Prognoz, özellikle hepatorenal sendroma neden olan faktörlerin olduğu hastalarda kötüdür. Tip 2 hepatorenal sendromlu hastalarda ortalama yaşam süresi daha iyidir ve yaklaşık 6 aydır. Sağkalımı etkileyen nedenlerden bir diğeri de karaciğer hastalığının şiddetidir. Child B hastalarla karşılaştırıldığında Child C hastalarda sonuçlar daha kötüdür (62). MELD (model of end-stage liver disease) skoru hepatorenal sendromdan ölümlerde bağımsız bir belirteçtir. MELD skoru 20 ve üzerinde olan hastalar, MELD skoru 20' nin altında olanlarla karşılaştırıldığında ortalama yaşam süresi yalnızca 1 aydır. MELD skoru 20' nin altında olan hastalar da ise 8 aydır. Ancak Tip 1 hepatorenal sendromlu hastaların kötü prognozu MELD skorundan bağımsızdır (70).

2.2.8. Tedavi

Genel Yaklaşımlar

Tip 1 HRS hastaneye yatışı gerektirir fakat Tip 2 HRS ayaktan tedavi edilebilir. Diüretikler kesilmelidir, tens asiti olan hastalara parasentez yapılabilir. Eğer 5L'den fazla asit boşaltılacaksa albumin veya diğer plazma genişleticiler verilmelidir (71,72).

Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin amacı böbrek yetmezliğini düzeltmek ve karaciğer nakline kadar yaşam süresini uzatmaktır. Farmakolojik tedavide renal vazodilatör ve sistemik vazokonstriktör ajanlar vardır.

I-Renal vazodilatörler: Renal vazokonstriktörlerin etkilerinin endojen antagonize edilmesiyle (saralazin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, endotelin antagonisti) ya da direkt renal vazodilatörlerin (dopamin, fenoldopam, prostaglandinler) kullanılmasıyla renal dolaşımdaki değişikliklerin geriye çevrilebilmesi, renal vazokonstriksiyonun hepatorenal sendrom gelişimindeki en makul hipotez olduğunu gösterir. Maalesef hiçbir çalışmada renal vazodilatörlerin kullanılmasıyla renal perfüzyonda ya da glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düzelme sağlanamamıştır. Bernardo ve arkadaşları (73) ile Bennett ve arkadaşları (74) göstermişlerdir ki; 24 saatin üzerinde düşük doz dopamin infüzyonu GFR ya da idrar

akımında düzelme olmaksızın renal kortikal damarlarının anjiyografik görüntülerinde ve kortikal kan akımında düzelme vardır. Ayrıca oral prostaglandin analogu misoprostol (75,76), endotelin-A antagonisti BQ-123 (77,78) ve N-asetil sistein (79) ile yapılmış çalışmalar vardır. Hepatorenal sendromda renal vazodilatörlerin kullanılması faydalarının azlığı ve yan etkilerinden dolayı terkedilmişlerdir (42).

II- Sistemik vazokonstriktörler: Hepatorenal sendrom tedavisinde çok ümit verici farmakolojik ajanlardır. Hepatorenal sendromda genellikle vazopressin analogları (ornipressin ve terlipressin) , somatostatin analogları ve alfa adrenerjik agonistler (midodrin ve norepinefrin) kullanılmıştır.

Vazopressin analogları damar düz kas hücrelerindeki V1 reseptörlerini aktive ederek vazokonstriktör etki sağlar. Çoğunlukla portal hipertansif sirozlu hastalarda akut varis kanamalarında kullanılır.

Ornipressin infüzyonu volüm genişleticilerle kombine veya düşük doz dopamin ile birlikte kullanıldığında, tedavi edilen hastaların en az yarısında sodyum atılımı, GFR ve renal plazma akımında artış ile renal fonksiyonlarda belirgin düzelme sağlamıştır (80-82).

Octreotid, glukagon ve diğer vazodilatör peptitlerin salınımını inhibe eder, midodrine ve norepinefrin gibi alfa adrenerjik agonistlere alternatiftir. Albumin infüzyonu ile octreotidin hepatorenal sendrom tedavisi için efektif olmadığı kanıtlanmıştır. Oysa oral midodrin monoterapisi sistemik hemodinamiği yavaş düzeltir fakat bir çalışmada tip 2 HRS ‘ lu sekiz hastanın renal fonksiyonlarını düzeltmede başarısız olmuştur (83,84). Bununla birlikte albumin infüzyonu ile verildiğinde tip 1 HRS ‘ lu beş hastada sağ kalımda ve renal fonksiyonlarda anlamlı düzelme gözlenmiştir (85).

3.1. Terlipressin

Terlipressin tip 1 HRS’ da en ço kullanılan vazokonstriktör ajandır. Çok efektiftir ve yan etki insidansı düşüktür (86). Terlipressin ve albumin tedavisi ile vakaların %42-77’de serum kreatininde azalma, GFR ‘da anlamlı düzelme ve arteriyel basınçta artma sağlanmıştır (53,63,87-90). Terlipressin ile iskemik yan etkiler daha az olup %10-25 arasındadır. Hepatorenal sendrom rekürrens oranı %50’dir. Fakat vakalarda tedavinin tekrarı ile HRS geri

döner. Bir çalışmada intravenöz albumin ve diüetikle 20 hastanın 11'de (%55) HRS'un düzeldiği raporlanmıştır (56). Terlipressin ve albumin infüzyonu özellikle nakil için bekleyenlerde iyi bir alternatiftir. Çünkü nakil öncesi vazopressin analogları kullanılarak böbrek fonksiyon testleri normale getirilen HRS'lu hastalar ile normal renal fonksiyonla nakile alınan hastaların nakil sonrası sonuçları benzerdir (91). Fransa'daki 22 hastanenin katıldığı, 99 tip 1 HRS'lu hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada albumin (vakaların %70) ve terlipressin (tüm vakalar) ile tedavi edilen hastaların renal fonksiyonlarındaki düzelme oranı %58 gösterilmiştir (63). Sağ kalım ihtimali 1 ay için %40, 3 ay için %22'dir.

Terlipressinin optimum tedavi süresi açık değildir. Bütün çalışmalarda terlipressin ya serum kreatinini 1.5 mg/dL nin altına düşüncüye kadar ya da maksimum 15 gün kullanılmıştır. Tedavi süresini uzatmanın katkısı bilinmemektedir. Her 4 saatte bir 0.5 mg ile başlanmalıdır. Serum kreatininde 3 gün içinde %30 dan fazla azalma olmazsa doz 2 katına çıkarılmalıdır. Terlipressinin maksimum dozu tanımlanmamıştır. Ancak ortak fikir günlük 12 mg 'a yanıt vermeyen hastalarda dozun daha fazla artırılmamasıdır. Albumin tedavinin başlangıcında 1g/kg olup takip eden günlerde 20-40g/gündür. Tedaviye cevap veren hastalarda, tedavi kreatinin normale ($Cr < 1.5$ mg/dL) dönüncüye kadar devam edilmelidir (86).

3. HASTALAR ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Ocak 2000 ve Haziran 2008 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde, biopsi ve/veya radyolojik ve laboratuvar olarak siroz tanısını almış ve ya direkt hepatorenal sendrom tanısıyla ya da başka bir nedenle (karaciğer nakil hazırlığı, enfeksiyon kliniği) hastanede takip edilirken hepatorenal sendrom gelişen 52 hepatorenal sendromlu hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları (serum kreatinini, serum bilirubin, albümin, protrombin zamanı, sodyum, potasyum, günlük idrar miktarı, terlipressin total ve günlük dozu) geriye dönük olarak Haziran 2008'de dosyalardan elde edildi. Hepatorenal sendrom tanısı için Uluslararası Asit Klübü (International Ascites Club) tanı kriterleri kullanıldı. Hastalarda daha önceden tespit edilmiş böbrek hastalığı ve proteinüri yoktu, üriner sistem ultrasonografileri normaldi.

Hastalar, serum kreatininin 2 haftadan kısa sürede 2,5 mg/dl düzeyinin üzerine çıkması ve böbrek fonksiyonlarında orta derecede ve sürekli azalma ile serum kreatininin 2,5 mg/dl altında kalmasına göre tip 1 ve tip 2 hepatorenal sendrom olarak sınıflandırıldı.

Elde edilen verilerle hastaların MELD skoru, $MELD = 3.78 \times \log[\text{bilirubin(mg/dl)}] + 11.2 \times \log(\text{INR}) + 9.57 \times \log[\text{kreatinin(mg/dl)}] + 6.43$ formülü ile hesaplandı.

Diüretik alan hastaların diüretikleri kesildi ve hastalara sıvı replasman tedavisi yapıldı. Bu tedavilere yanıt alınamayan hastalara, hepatorenal sendrom tanısı doğrulandıktan sonra terlipressin intravenöz bolus ortalama $4,0 \pm 0,8$ mg/gün verildi. Tedavi süresince 39 hastaya 100 g'ın altında ve 13 hastaya 100 g veya üzerinde albumin desteği verildi. Sosyal güvenlik kurumu serum albumini 2,5 g/dl ve altındaki düzeylerde ödeme yaptığı için, hastaların hepsine eşit miktarda albumin verilemedi. Hastaların günlük serum kreatinin, elektrolit ve idrar miktarları takip edildi.

Terlipressin hastaların böbrek fonksiyonları düzeldiğinde (serum kreatininini düştüğünde) ya da karaciğer nakli olduğunda kesilmiş. Tedavi sonrası serum kreatininin 1,5 mg/dl ve altına düşmesi tam cevap, serum kreatininde başlangıç değerine göre %50 ve daha fazla düşme olmasına rağmen kreatinin 1,5 mg/dl'den yüksek olması kısmi cevap ve tedavi sonrası serum

kreatinini 1,5 mg/dl'den fazla olup bazal serum kreatinini ile karşılaştırıldığında %50'den daha az düşme ya da yükselme olması cevapsızlık olarak kabul edildi.

İstatistiksel Metod: Veriler SPSS for Windows 12.0 programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarda, nicel değişkenler için verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Student t testi, parametrik olmayan durumlar için Mann-Whitney U testi, bağımlı iki grup karşılaştırmalarında Wicoxon testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler için grup karşılaştırmaları çapraz tablo istatistikleri ile değerlendirildi. Çapraz tablo istatistiklerinde Ki-Kare testi, gerekli koşulu sağlamayan 2x2 tablolar için Fisher testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan Maier test ile, ölüm üzerine risk faktörleri Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya gastroenteroloji kliniği tarafından hastanede takip edilen 11'i kadın ve 41'i erkek hepatorenal sendromlu hasta alındı. Bu hastaların yaş ortalaması $53,2 \pm 11,0$ yıldır. Hastaların hepatorenal sendrom tanısı konulduğundaki MELD skorları $24,2 \pm 1,1$ olarak hesaplandı. Siroz etiyolojileri hastaların 33'ünde (%63,5) HBV, 2'sinde (%3,8) HCV, 6'sında (%11,5) kriptojenik, 5'inde (%9,6) alkolik, 2'sinde (%3,8) viral & alkolik, 1'inde (%1,9) HBV & HCV ve 3'ünde (%5,8) diğer (Budd-Chiari sendromu, Caroli hastalığına bağlı biliyer siroz ve Wilson hastalığı) nedenlerdi.

Tanı esnasında hastalar hepatorenal sendrom (HRS) klinik tipine göre tanımlandığında, hastaların 19'u (%36,5) tip 1 HRS ve 33'ü (%63,5) tip 2 HRS idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların Child Pugh sınıflamasına göre 8'i (%15,4) Child B ve 44'ü (%84,6) Child C idi.

Hastaların 40'ı (%76,9) tanı öncesinde diüretik kullanmaktaydı ve 24 (%46,2) hastada hepatorenal sendrom tanısı almadan üç hafta öncesine kadar kontrast madde (bilgisayarlı tomografi, tomografik karaciğer anjiyografisi ve koroner anjiyografi nedeniyle) maruziyeti mevcuttu.

Hastaların tedavi öncesi başlangıç serum kreatinin değerleri $2,3 \pm 1,0$ idi ve 18 (%34,6) hasta tedavi başlangıcında oligürik olup 24 saatlik idrar miktarı 400 ml'nin altında idi.

Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Tüm hasta grubunun bazal özellikleri

Bazal özellikler	Tüm hastalar (n=52)
Cinsiyet	
Kadın	11 (% 21,2)
Erkek	41 (% 78,8)
Yaş (yıl)	53,2 ± 11,0
MELD Skoru	24,2 ±11,1
Etiyoloji	
HBV	33 (% 63,5)
HCV	2 (% 3,8)
Alkolik	5 (% 9,6)
Kriptojenik	6 (% 11,5)
Viral & Alkolik	2 (% 3,8)
HBV&HCV	1 (% 1,9)
Diğer	3 (% 5,8)
HRS Tip	
Tip 1	19 (% 36,5)
Tip 2	33 (% 63,5)
Child Pugh Sınıflaması	
A	0 (% 0,0)
B	8 (% 15,4)
C	44 (% 84,6)
Diüretik Kullanımı	40 (% 76,9)
Kontrast Madde Öyküsü	24 (% 46,2)
Bazal Serum Kreatinin (mg / dl)	2,3 ±1,0
Oligüri (< 400 ml / gün idrar)	18 (% 34,6)

Hastalar hepatorenal sendroma neden olan faktörler açısından incelendiğinde en sık neden spontan bakteriyel peritonitti. Hepatorenal sendrom nedenleri sırası ile; hastaların %44,2'sinde (23 hasta) spontan bakteriyel peritonit, %13,5'inde (7 hasta) özofagus varis kanaması, %23,1'inde (12 hasta) diğer bakteriyel enfeksiyonlar (4 hastada üriner sistem enfeksiyonu, 2 hastada kateter enfeksiyonu, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu, 3 hastada pnömoni ve 2 hastada sepsis) ve 1 hastada fazla miktarda parasentez olarak saptandı. 9 (%17,3) hastada ise hepatorenal sendroma neden olacak herhangi bir sebep bulunamadı. (Tablo2)

Tablo 4.2. Hepatorenal sendroma neden olan faktörler

	Hasta sayısı	%
Spontan bakteriyel peritonit	23	44,2
Özofagus varis kanaması	7	13,5
Diğer bakteriyel enfeksiyonlar	12	23,1
Parasentez	1	1,9
Bilinmiyor	9	17,3
Total	52	100,0

Çalışmaya dahil edilen 52 hastanın hepsine terlipressin tedavisi uygulandı. Terlipressin dozu ortalama $4,0 \pm 0,8$ mg/gün olup tedavi süresi ortalama $9,3 \pm 6,5$ gündü. Çalışmaya alınan 52 hastanın 20’de tam cevap (serum Kr $< 1,5$ mg/dl) , 9’da kısmi cevap (serum Kr’de $> 1,5$ mg/dl ve %50’den fazla düşme) alındı. 23 hastada cevap alınmadı. Ölen 34 hastanın 7’de tam cevap, 6’da kısmi cevap alınırken 21 hastada cevap alınmadı. Yaşayan (tedavi süresi içinde karaciğer nakli olan ve taburcu edilen) 18 hastanın 13’de tam cevap, 3’de kısmi cevap alınırken 2 hastada cevap alınmadı.

Çalışma süresince hastaların 47 (%90,3)’ne antibiyotik ve 39 (%75) hastaya 100 gr altında, 13 (%25) hastaya 100 gr ve üzerinde olmak üzere tüm hastalara albumin verildi. 22 hasta çalışma süresince sıvı-elektrolit ve asit-baz bozukluğu nedeniyle hemodiyalize alındı. (Tablo 3)

Tablo 4.3. Çalışma süresince kullanılan tedaviler

Terlipressin	
Tedavi alan hasta sayısı	52
Tedavi süresi (gün)	$9,3 \pm 6,5$
Tedavi dozu (mg/gün)	$4,0 \pm 0,8$
İntravenöz albumin (tedavi süresince)	
< 100 g alan hasta sayısı	39 (%75)
\geq 100 g alan hasta sayısı	13 (%25)
Antibiyotik	
Hasta sayısı	47 (%90,3)
Hemodiyaliz	
Hasta sayısı	22 (% 42,3)

Hastaların terlipressin tedavisi öncesi ve tedavinin son günü serum kreatinin, serum sodyum ve günlük idrar miktarlarına bakıldığında, serum kreatinin ve günlük idrar miktarlarında istatistiksel olarak fark saptanmazken, tedavi sonrası serum sodyum miktarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,030$) (Tablo 4).

Tablo 4.4. Terlipressin tedavisi alan hastaların serum kreatinin, sodyum ve günlük idrar miktarlarındaki değişim

		ortalama \pm SD	<i>p</i>
Serum kreatinin (mg/dl)	Tedavinin öncesi	2,3 \pm 1,0	0,472
	Tedavinin son günü	2,2 \pm 1,4	
Serum sodyum (mEq/l)	Tedavinin öncesi	129,2 \pm 6,0	0,030
	Tedavinin son günü	132,1 \pm 7,8	
İdrar miktarı (ml/gün)	Tedavinin öncesi	654,0 \pm 488,1	0,321
	Tedavinin son günü	602,9 \pm 583,2	

Hastalar aldıkları albumin miktarına göre (< 100 g ve \geq 100 g) iki gruba ayrıldıklarında, serum kreatinin, serum sodyum ve günlük idrar miktarlarında terlipressin tedavisi öncesi, sonrası ve değişim ortalamalarında gruplar arasında istiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 4.5. Albumin <100 gr ve \geq 100 gr tedavi gruplarında hastaların serum kreatinin, sodyum ve günlük idrar miktarlarındaki tedavi öncesi, sonrası ve değişim ortalamaları

	Terlipressin ve Albumin (<100g) (n=39)	Terlipressin ve Albumin (\geq 100g) (n=13)	iki grup arasındaki <i>p</i>
Serum kreatinin (mg/dl)			
Tedavi öncesi	2,2 \pm 1,0	2,7 \pm 1,2	0,190
Tedavinin son günü	2,1 \pm 1,4	2,5 \pm 1,4	0,236
Değişim	-0,3 \pm 1,6	-0,2 \pm 1,5	0,992
Serum sodyum (mEq/l)			
Tedavi öncesi	129,5 \pm 6,2	128,7 \pm 5,6	0,682
Tedavinin son günü	133,2 \pm 7,5	128,7 \pm 7,9	0,068
Değişim	3,7 \pm 8,6	0,0 \pm 7,6	0,167
İdrar miktarı (ml/gün)			
Tedavi öncesi	712,4 \pm 497,0	478,9 \pm 431,1	0,137
Tedavinin son günü	671,5 \pm 606,7	396,9 \pm 467,9	0,143
Değişim	-40,9 \pm 605,1	-81,9 \pm 704,5	0,840

Çalışmaya dahil edilen hastaların 34 (%65,4)'ü sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği, özofagus varis kanaması ve ensefalopati nedeniyle kaybedildi, 7 (%13,5) hastaya canlıdan ortotopik karaciğer nakli yapıldı, 6 (%11,5) tanesi tedavi sonrası taburcu edildi ve 5 (%9,6) hasta tedavileri başka merkezde yapılmak üzere nakil edildi (Tablo 6).

Tablo 4.6. Hastaların tedavi bitimi durumu

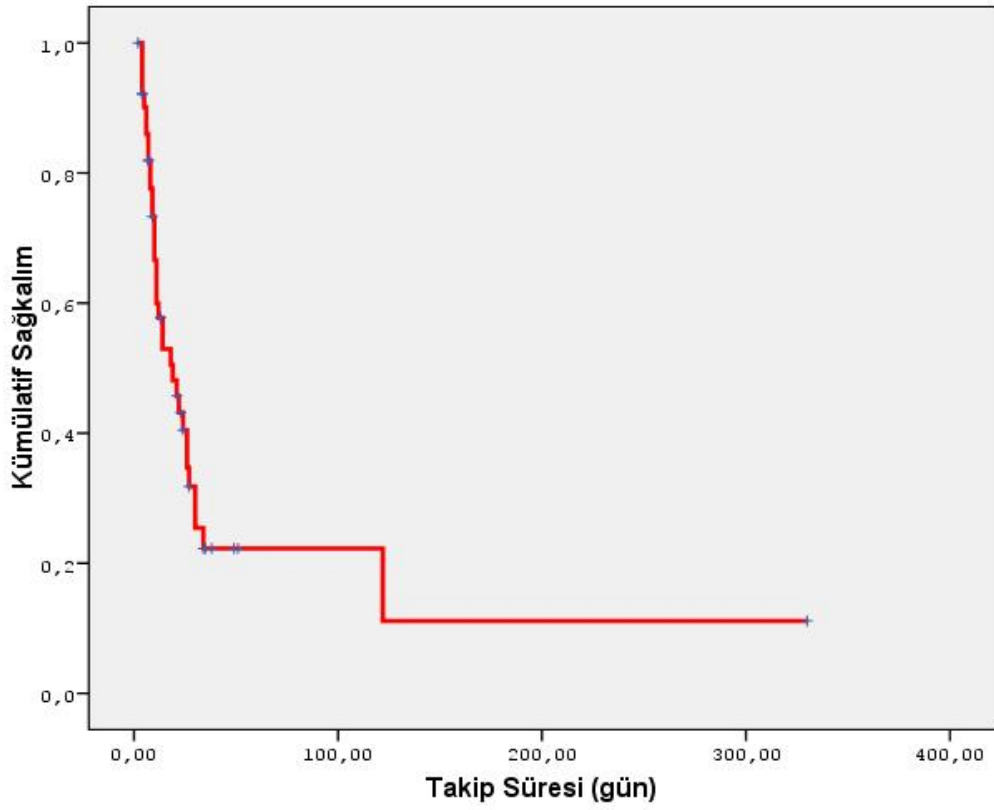
	Hasta sayısı	%
Ölen	34	%65,4
Karaciğer Nakli	7	%13,5
Hayatta	6	%11,5
Bilinmeyen	5	%9,6
Toplam	52	%100,0

Ölen ve hayattaki hastalar cinsiyet, yaş, MELD skoru, Child Pugh skoru ve sınıflaması, aldıkları albumin miktarı (<100 g ve ≥100 g), HRS tanısı öncesinde diüretik kullanımı, kontrast madde kullanım öyküsü olması, tedavi öncesi serum kreatinin ile sodyum düzeyi, tedavi öncesi günlük idrar miktarı, günlük terlipressin dozu (mg), tedavi süresi (gün), toplam terlipressin dozu (mg) ve hemodiyaliz varlığı açısından değerlendirildiğinde aralarında sadece hemodiyaliz varlığı ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,012).

Tablo 4.7. Ölen ve sağ kalan hastalarda risk faktörleri karşılaştırması

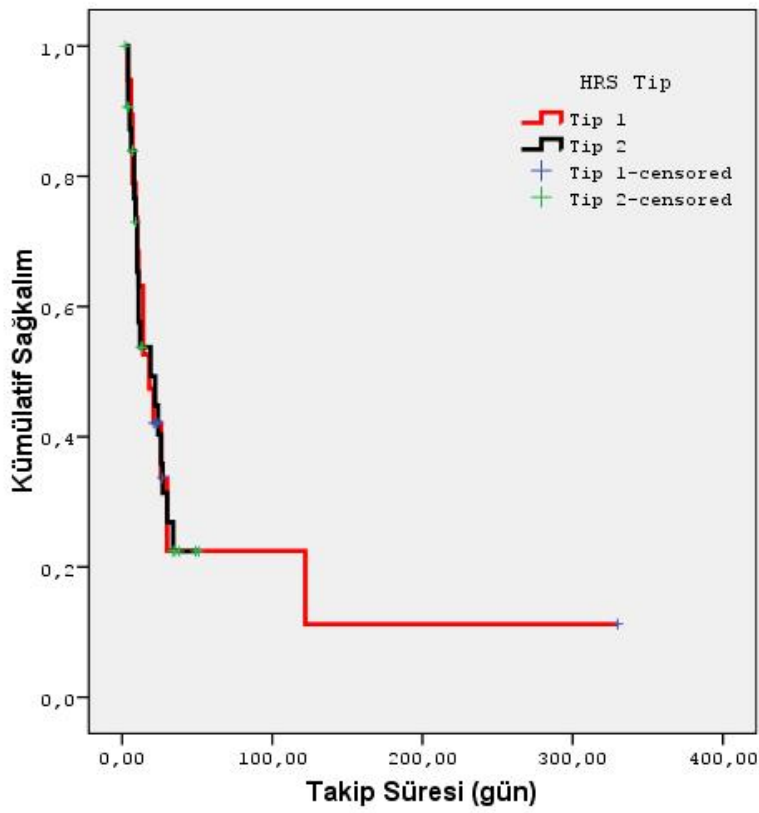
	Ölen	Hayatta	p
Cinsiyet			0,703
Kadın	8 (%23,5)	2 (%15,4)	
Erkek	26 (%76,5)	11 (%84,6)	
Yaş (yıl)	53,5 ± 12,9	52,3 ± 6,6	0,638
MELD Skoru	26,2 ± 11,5	19,2 ± 8,7	0,050
Child Pugh Skoru	12,2 ± 1,9	11,7 ± 2,0	0,363
Child Pugh Sınıflaması			1,000
B	5 (%14,7)	1 (%7,7)	
C	29 (%85,3)	12 (%92,3)	
Albumin			0,464
< 100 g	24 (%70,6)	11 (%84,6)	
≥ 100 g	10 (%29,4)	2 (%15,4)	
Diüretik kullanımı	27 (%79,4)	10 (%76,9)	1,000
Kontrast madde öyküsü	17 (%50)	4 (%30,8)	0,236
Tedavi öncesi Serum Kreatinin (mg/dl)	2,3 ± 0,9	2,2 ± 1,3	0,529
Tedavi öncesi serum sodyum (mEq/l)	128,6 ± 6,3	130,6 ± 5,4	0,146
Tedavi öncesi idrar miktarı (ml/gün)	653,4 ± 514,1	670,3 ± 458,1	0,741
Günlük Terlipressin dozu (mg/gün)	4,0 ± 0,9	3,9 ± 0,7	0,633
Terlipressin tedavi süresi (gün)	8,0 ± 5,4	10,8 ± 7,0	0,179
Toplam Terlipressin dozu (mg)	31,6 ± 20,2	44,3 ± 33,9	0,226
Hemodiyaliz	19 (%55,9)	2 (%15,4)	0,012

Hastaların sağkalım oranı %33,3, ortanca sağkalım süresi 19 gündü. Takip edilen hastalardan bir tanesi 122 gün sonra kaybedildi, bir tanesi 330 gün sonra hala hayatta idi. Hastaların 30 günlük sağkalım oranı ise %25,4 (Şekil 1).



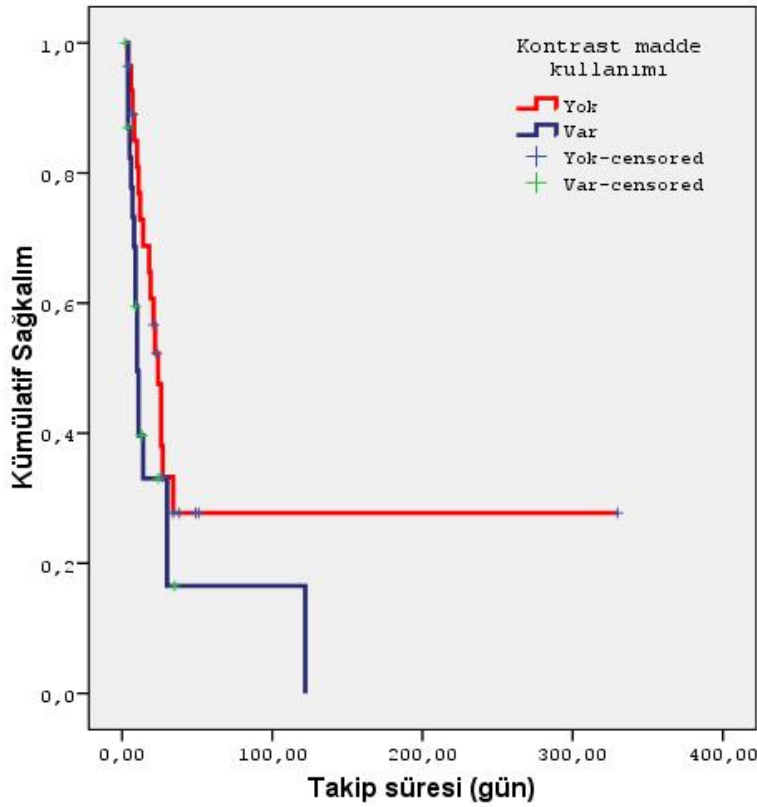
Şekil 4.1. Çalışma sonrası tüm hastaların kümülatif sağkalımı

Tip 1 HRS hastaların ortanca yaşam süresi 18 gün, sağkalım oranı %26,3 ve Tip 2 HRS'lu hastaların ortanca yaşam süresi 19 gün, sağkalım oranı %39,4'dü ve Tip 1 ile Tip 2 HRS hasta grupları arasında sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log Rank $p=0,956$) (Şekil 2). Tip 1 HRS'lu hastaların 30 günlük sağkalım oranları %22,5, Tip 2 HRS'lu hastaların 30 günlük sağkalım oranları ise %26,9'du.



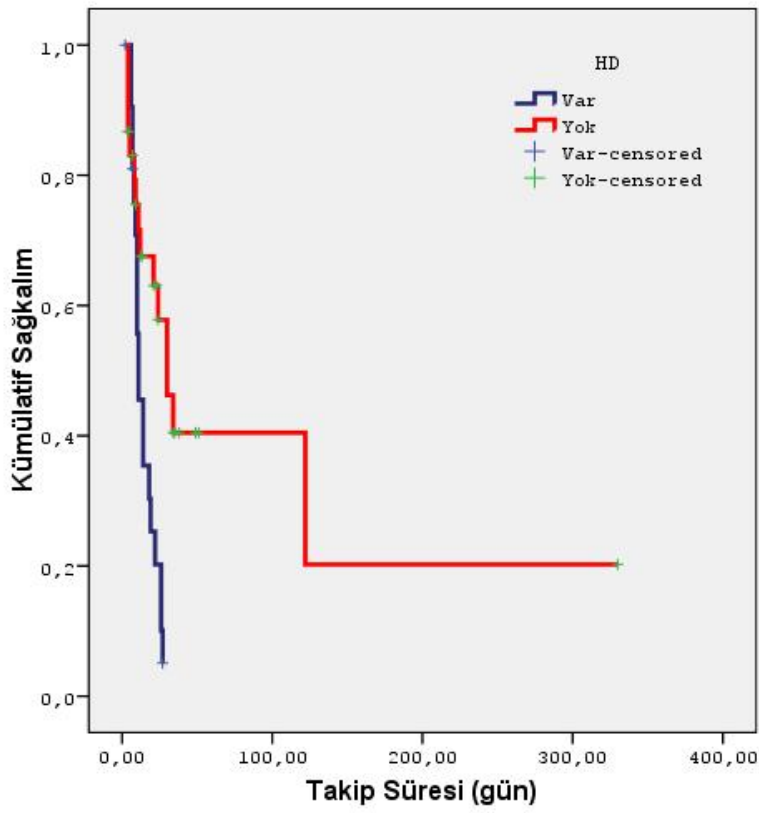
Şekil 4.2. Hepatorenal sendrom klinik tiplerinde sağkalım

HRS tanısından önce üç haftaya kadar kontrast madde kullanımı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, ortanca sağkalım süreleri, kontrast madde kullanımı olmayan hastalarda 24 gün ve kontrast madde kullanımı olan hastalarda 10 gün olup, sağkalım oranları sırasıyla %29,2 ve %39,3'tü ve kontrast madde kullanan ve kullanmayan gruplar arasında sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Log Rank $p=0,075$) (Şekil 3). 30 günlük sağkalım oranı ise kontrast madde kullanımı olmayan hastalarda %27,7 ve kontrast madde kullanımı olan hastalarda %16,5'ti.



Şekil 4.3. Kontrast madde kullanımı olan ve olmayan hastalarda sağkalım

Hemodiyalize alınan hastalarda ortalama sağkalım süresi 11 gün, sağkalım oranı %13,6 ve alınmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi 30 gün, sağkalım oranı %50,0'di ve iki grup arasındaki sağkalım oranlarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Log Rank $p=0,002$) (Şekil 4). Hemodiyalize alınan hastaların üç haftalık sağkalım oranı %20,2 ve alınmayan hastaların üç haftalık sağkalım oranı ise %63,1'di.



Şekil 4.4. Hemodiyalize giren ve girmeyen hastalarda sağkalım

Sağkalım üzerine risk faktörü olduğu düşünülen yaş, Child Pugh skoru, hepatorenal sendrom klinik tipi, MELD skoru, kontrast madde kullanım öyküsü, hemodiyaliz varlığı, terlipressin tedavi süresi ve toplam terlipressin dozu modele koyulduğunda Cox regression Backward Stepwise analizi sonuçlarına göre bu çalışmadaki hasta grubunda ölüm üzerine en etkili risk faktörleri kontrast madde kullanımı ($p=0,006$, $HR=2,8$), hemodiyaliz ($p=0,025$ $HR=2,8$) olarak saptanırken terlipressin tedavi süresinin artışının ölüm riskini azalttığı saptandı ($p=0,002$ $HR=0,89$) (Tablo 8).

Tablo 4.8. Ölüm üzerine etkisi olan risk faktörleri

	<i>P</i>	Hazard Ratio (HR)	95% CI
Yaş	0,046	1,035	1,001 – 1,070
MELD	0,080	1,028	0,997 – 1,060
Kontrast madde öyküsü	0,006	2,819	1,340 – 5,934
Hemodiyaliz	0,025	2,797	1,140 – 6,863
Terlipressin tedavi süresi	0,002	0,891	0,827 – 0,960

5. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu, karaciğer (KC) yapısında; diffüz olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozisi ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hepatorenal sendrom (HRS), akut veya kronik karaciğer hastalığı zemininde klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın gelişen, akut fonksiyonel renal yetmezlikle karakterize, sirozun mortalitesi yüksek bir komplikasyonudur (33).

Hepatorenal sendrom gelişiminin temelinde yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır fakat splanknik vasküler yataktaki arteriyel vazodilatasyona ikincil renal dolaşımında vazokonstriksiyon ve vazokonstriktör sistemin hemeostatik aktivasyonu ile efektif kan akımının azalması patogeneizde sorumlu tutulan mekanizmadır (87).

Hepatorenal sendroma neden olan tanımlanmış faktörler bakteriyel enfeksiyonlar, albumin infüzyonu olmadan yapılan fazla miktardaki parasentez, gastrointestinal kanama ve akut alkolik hepatittir (42).

Hepatorenal sendromun erişkin asitli hastalardaki yıllık insidansı %8 olarak bildirilmektedir (39). Özellikle tip 1 hepatorenal sendromun prognozu kötüdür. HRS gelişen hastalarda ortalama yaşam süresi 15 gün ve 10 haftalık sürede mortalite %90 olarak tanımlanmıştır (92).

Hepatorenal sendromun tedavisi karaciğer naklidir. Ancak karaciğer nakline kadar geçen sürede yaşamı uzatabilmek için, vazokonstriktörler ile yapılan farmakolojik tedavi ve TIPS gibi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. HRS için ideal farmakolojik tedavi, renal dolaşımında selektif vazodilatör aktivitesi olan ancak diğer vasküler yataklarda özellikle splanknik dolaşımında vazodilatör etkisi olmayan ilaçlardan oluşmalıdır. Bu amaçla en çok üzerinde durulan farmakolojik ajan vazopressin analoglarıdır. Vazopressin analogları (terlipressin, ornipressin) sistemik ve splanknik vazokonstriksiyon yaparak efektif arteriyel kan akımını artırır ve endojen vazokonstriktör sistemin (renin-anjiyotensin sistemi ve sempatik sinir sistemi) aktivitesini azaltır, böylece renal kan akımı ile glomerüler filtrasyon hızı artar (53). Terlipressin ile özellikle iskemik yan etkiler ornipressine daha azdır. Hem Ortega ve arkadaşları, hem de Moreau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada terlipressine bağlı iskemik

yan etki %5 oranında görülmüştür. Oysa daha önce yapılan çalışmalarda iskemik yan etkiler varis kamaması için terlipressin ile tedavi edilen hastalarda, ornipressin ile tedavi edilen hepatorenal sendromlu hastalardan daha az görülmüş ve ornipressin için bu oran %33 olarak belirtilmiştir (80,81).

Literatürde hepatorenal sendromda terlipressin, ornipressin, dopamin, octreotid, midodrin, vazopressin ve bu ilaçların albuminle veya birbirleriyle kombine ya da karşılaştırmalı çalışmaları vardır. Kiser ve arkadaşlarının 43 HRS (32 tip 1 ve 11 tip 2 HRS)'lu hasta ile yaptıkları çalışmada vazopressin, octreotid ve vazopressin-octreotid kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda tam cevap (serum kreatinin \leq 1,5 mg/dl) oranları vazopressin grubunda %38, vazopressin-octreotid grubunda % 42 ve octreotid grubunda %0 bulunmuştur (33).

Uriz ve arkadaşlarının 9 HRS (6 tip 1 ve 3 tip 2 HRS)'lu hasta ile yaptıkları çalışmada 0,5-2 mg/4 saat intravenöz terlipressin 5-15 gün süreyle ilk gün 1g/kg , sonraki günlerde 20-40 g/gün albumin ile birlikte verildiğinde 9 hastanın 7 tanesinde HRS geri dönüşümlü olmuştur (88).

Solanki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 tip 1 HRS'lu hastanın 12'ne 1 mg/12 saat dozunda terlipressin 4-15 gün süre ile diğer 12 hastaya da plasebo verilmiş. Bütün hastalara albumin replasmanı yapılmış. Çalışma sonucunda terlipressin grubundaki 12 hastanın 5 tanesi yaşarken, plasebo grubundaki 15 günlük sağkalım oranı %0 bulunmuş (90).

16 tip 1 ve 5 tip 2 toplam 21 HRS'lu hasta ile Ortega ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatorenal sendromda terlipressin-albumin kombinasyonu (0,5-2 mg/4 saat terlipressin ve ilk gün 1g/kg sonraki günlerde 20-40 g albumin) ile sadece albumin tedavisi 4-14 gün süreyle verilerek karşılaştırılmış ve terlipressin-albumin ile tedavi edilen 13 hastanın 10 tanesinde, sadece albumin ile tedavi edilen 8 hastanın 2'de yanıt alınmış (serum kreatinin \leq 1,5 mg/dl) (87).

Colle ve arkadaşlarının 18 tip 1 HRS'lu hasta ile geriye dönük yaptıkları çalışmada tüm hastalara 2-4 mg/gün dozunda terlipressin ve 13 hastaya 21,6 \pm 3,4 g/gün dozunda albumin verilmiş. Terlipressin tedavisi serum kreatinini 130 mmol/l altına düşürme veya serum

kreatininde en az %20 lik bir azalma olup stabil kalınca ya da 4 günlük tedaviden sonra renal fonksiyonlarda düzelme olmadığında kesilmiş. Sonuçta 11 hastanın renal fonksiyonları düzelmiş. Bu hastalarda siroz daha az şiddette olup, HRS için presipitan faktör olmayan , terlipressine cevap veren ve aldıkları terlipressin dozu en az 3 mg/gün olan hastalarda olası sağkalım daha iyi bulunmuş (53).

Moreau ve arkadaşlarının 99 tip 1 HRS'hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %75'ne günlük 40 g albumin ve tüm hastalara terlipressin 3.2 ± 1.3 mg/gün dozunda, ortalama 11 ± 12 gün süreyle verilmiş. Bu hastaların %58'nin renal fonksiyonları düzelmiş. Renal replasman tedavisine ihtiyacı olan 3 hastanın 1 aylık sağkalım %40 bulunmuş (63).

Halimi ve arkadaşlarının 18 HRS (16 tip 1 ve 2 tip 2 HRS)'lu hasta ile yaptıkları çalışmada terlipressin 2-16 gün süreyle 4 mg/gün (1,5-12 mg/gün) dozunda verilmiş ve 13 hastanın renal fonksiyonlarında düzelme olmuş ki; bunların 8'de serum kreatinini 5 günde normale dönmüş. Üç hastada iskemik yan etki görülmüş ve bir hasta ciddi bronkospazm nedeniyle kaybedilmiş (93).

Bizim yaptığımız çalışmada hepatorenal sendrom gelişen hastalarda terlipressin tedavisinin sağkalım üzerine etkisi ve ölüm üzerine etkili olan risk faktörleri araştırıldı.

Tip 2 HRS gelişim mekanizmasının da tip 1 HRS ile aynı olduğu görünmektedir. Bu nedenle tip 2 HRS'da vazokonstriktör tedavi etkili olabilir (51). Literatürde terlipressin ile yapılan çalışmalarda tip 1 HRS'lu hasta sayısı tip 2'ye göre daha fazladır ve hastaların cevap oranları tip 1 ve tip 2 HRS için benzerdir. Tedavi edilmeyen tip 2 HRS'lu hastaların sağkalım süresi tedavi edilmeyen tip 1 HRS'lu hastalardan daha uzundur (94). Ortega ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 ay sonraki sonuçlara bakıldığında ölen hasta sayısı tip 1 HRS'da 13 (toplam hasta sayısı:16), tip 2 HRS'da ise 0 (toplam hasta sayısı:5) bulunmuştur. Bu sonuç tip 2 HRS'lu hasta sayısının azlığına bağlanmıştır (87). Ancak bizim çalışmamızda 52 hepatorenal sendromlu hastanın 19'u tip1 HRS ve 33'ü ise tip 2 HRS klinik tipindeydi ve tip 2 HRS'lu hasta sayısı daha fazla olmasına rağmen yaşam süreleri ve sağkalım oranları benzer bulundu. Tip 1 HRS'lu hastaların 30 günlük sağkalım oranları %22,5, Tip 2 HRS'lu hastaların 30 günlük sağkalım oranları ise %26,9'du.

Düşük serum sodyum konsantrasyonu sirozlu hastalarda mortalitenin bağımsız bir belirteçidir (95). Bizim çalışmamızda ölen ve hayattaki hastaların tedavi öncesi serum sodyum düzeyleri, iki grup arasındaki fark anlamlı olmamakla birlikte, ölen hasta grubunda daha düşüktü. Terlipressin ile tedavi sonrası serum sodyum düzeylerinde anlamlı artış saptandı ($p=0,030$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Ortega ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada terlipressin-albumin alan hasta grubunda, tedavi sonrası serum sodyum düzeylerinde anlamlı artış saptanmış (87). Ancak biz çalışmamızda hastaları aldıkları albumin (<100 g ve ≥ 100 g) miktarlarına göre gruplandırdığımızda tedavi öncesi ve sonrası serum sodyum düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Child Pugh sınıflaması sirozlu hastalar için karaciğer hastalığının ciddiyetini gösteren bir belirteç olarak kullanılır. Birçok çalışmada sirozlu hastada prognozun değerlendirilmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (96). Colle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada terlipressine yanıt veren hastaların Child Pugh skorlarının 10'dan büyük ama 13 ve üzerinde olmadığı bulunmuş ve HRS tanısı esnasındaki Child Pugh skorunun terlipressine yanıtı önceden tahmin etmeyi sağlayan bir faktör olduğu ifade edilmiştir. (53). Bizim çalışmamızda ölen ve hayattaki hastaların Child Pugh skorları arasında fark tespit edilmedi.

MELD skoru, hem ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir, hem de karaciğer nakli için bekleyen hastaların önceden tanınmasına olanak sağlar (96). Alessandria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortanca sağkalım $MELD \geq 20$ olan hastalarda 1 ay, $MELD < 20$ olan hastalarda ise 8 ay bulunmuş ve özellikle karaciğer nakil adayı olan HRS'lu hastaların takibinde bu verinin kullanılabileceğini belirtilmiştir (97). Bizim çalışmamızda ise ölen ve hayattaki hastalar arasındaki fark anlamlı olmasa ($p=0,050$) da ölen hasta grubunda MELD skoru daha yüksekti.

Kontrast madde kullanımı sonrası renal yetmezlik gelişimine etkisi olan birçok faktör vardır. Siroz da kontrast maddeye bağlı nefrotoksisite için predispozan faktör olarak düşünülebilir (98,99). Ancak Guevara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrast madde kullanımının sirozlu hastaların renal fonksiyonları üzerine istenmeyen bir etkisi olmadığı ve kontrasta bağlı nefrotoksisite gelişimi için sirozun bir risk faktörü olarak görünmediği bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak kontrast madde kullanımı olan ve olmayan

hastaların sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak kontrast madde kullanımının ölüm üzerine en etkili risk faktörlerinden biri olduğu saptandı.

Renal yetmezlikli sirotik hastalar yüksek mortaliteye sahiptir. Hiponatremi, hiperbilirubinemi (> 10 mg/dl) ve spontan bakteriyel peritonitte renal yetmezlik riski önemli ölçüde artmaktadır (101). Ciddi renal yetmezlik gelişen HRS'lu hastalara renal replasman tedavisi başlanabilir. Diyaliz sıklıkla karaciğer nakli için bekleyen hastalara kullanılır. Karaciğer yetmezliği iyileşme olasılığı olmayan ya da karaciğer nakli çeşitli kontrendikasyonlar nedeniyle mümkün olmayan hastalara tavsiye edilmemektedir. Diyalizin sağkalımı genellikle karaciğer hastalığının ciddiyetine bağlıdır (102). Hepatorenal sendromda diyalizin etkileri birkaç küçük çalışmada değerlendirilmiştir (103,104). Bunlardan Keller ve arkadaşlarının geriye dönük yaptığı çalışmada renal replasman tedavisi alan 16 hastanın 7'si hayatta kalırken, renal replasman tedavisi almayan 16 hastanın sadece 1 tanesi hayatta kalmıştır (104). Bizim çalışmamızda ise hemodiyalize girmeyen hastalarda sağkalım süresi ve sağkalım oranları, anüri, hipervolemi ve medikal tedaviye yanıt vermeyen hiperpotasemi nedeniyle hemodiyalize giren gruba göre daha yüksek olup bu fark anlamlı bulundu ve hemodiyaliz ölüm üzerine en etkili risk faktörlerinden biri olarak saptandı. Bizim çalışmamızda hemodiyalize alınan hastalarda sağkalımın daha düşük olmasının nedeni, hastanemizin bir transplantasyon merkezi olmasından dolayı tüm hastaların karaciğer nakil adayı olması ve hastaların çoğunluğunun terminal dönem hastalar olmasındandır.

Yapılan çalışmalarda terlipressinin optimum tedavi süresi açık değildir ve terlipressinin maksimum dozu da tanımlanmamıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğunda terlipressin en uzun iki hafta süreyle verilmiş. Bu nedenle tedavi süresini uzatmanın katkısı tam olarak bilinmemektedir. Mulkay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalara en az 1 hafta ile 2 aya kadar terlipressin verilmiş ve tedavi süresince iskemik bir komplikasyona rastlanmamış. Çalışma sonucunda terlipressinin uzun süre kullanımı tip 1 HRS'da etkili ve güvenli bulunmuş (105). Tip 1 HRS'lu hastaların büyük bir kısmında, spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması, diğer bakteriyel enfeksiyonlar vb. gibi, bu duruma neden olan bir faktör sözkonusudur. Bu yüzden tip 1 HRS'da öncelikle, neden olan faktörler düzeltilirken diğer taraftan renal fonksiyonları düzeltmek için de tedavi verilir. Ancak tip 2 HRS'da çoğunlukla presipitan bir faktör olmadığından, renal fonksiyonları düzeltmek için karaciğer nakline kadar

tedavi verilmelidir. Bizim çalışmamızda da terlipressin tedavi süresinin artışının ölüm riskini azalttığı bulundu. Sonuç olarak, terlipressin tedavisi ile altta yatan hastalık yani siroz iyileştirilemese de karaciğer nakline kadar geçen sürede yaşamı uzatabilmek için terlipressin özellikle nakil için bekleyenlerde iyi bir alternatiftir.

6. SONUÇLAR

Hastanemizde hepatorenal sendrom tanısı ile izlenmiş hastalarda ölüm üzerine etkili olan risk faktörleri ve terlipressin tedavisinin sağkalım üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmada;

Hepatorenal sendrom kinlik tipinin (tip1 ve tip 2 HRS), Child Pugh skorunun, MELD skorunun, terlipressin tedavi dozunun ve hasta yaşının sağkalım üzerine etkisi olmadığı bulundu.

Terlipressin tedavisi ile, hastaların tedavi sonrası serum sodyum miktarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,030$).

Bu çalışmadaki hasta grubunda, ölüm üzerine en etkili risk faktörlerinden birisinin kontrast madde kullanımı olduğu bulundu ($p=0,006$, HR=2,8).

Ölüm üzerine en etkili bir diğer risk faktörü hemodiyaliz olarak saptandı ($p=0,025$ HR=2,8).

Sağkalım üzerine risk faktörü olduğu düşünülen terlipressin tedavi süresindeki artışın ölüm riskini azalttığı saptandı ($p=0,002$ HR=0,89).

Hepatorenal sendromun tedavisi karaciğer naklidir. Terlipressin tedavisi ile altta yatan hastalık yani siroz iyileştirilemese de karaciğer nakline kadar geçen sürede, yaşamı uzatabilmek için terlipressin, özellikle nakil için bekleyen hastalarda iyi bir alternatif gibi görünmektedir. Fakat bunun doğruluğu kanıtlayabilmek için daha fazla hasta sayısı ile uzun süre takipli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G, Temel İç Hastalıkları cilt:1 1144-1146, 1996
2. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, Poulsen H, Tygstrup N, Juhl E. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 3:928-931, 1983.
3. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, Goldin R, Chiba J, Ohba H, Miyamura T, Thomas HC. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patient with cryptogenic chronic liver disease. *Hepatology* 15:175–179, 1992.
4. Bell BP, Manos MM, Zaman A, Terrault N, Thomas A, Navarro VJ, Dhotre KB, Murphy RC, Van Ness GR, Stabach N, Robert ME, Bower WA, Bialek SR, Sofair AN. The Epidemiology of Newly Diagnosed Chronic Liver Disease in Gastroenterology Practices in the United States: Results From Population-Based Surveillance. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jul 31
5. Özdemir S. Karaciğer Sirozunun Kliniği, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Biliyer Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002 93-96
6. Conn HO, Atterbury CE . Cirrhosis. Diseases of the liver. Ed. Schiff L, Schiff ER. 7th edition. Philadelphia, J.B. Lippincott Co. 1993;p.875
7. Fleig WE, Hahn EG, Reaktionsformen und Symptome der Leber. *Innere Medizin.* Ed. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. 2. Aufl. München, Urban und Schwarzenberg, 1993;s.564
8. Gürakar M , Gürakar A,.Karaciğer Hastalıkları (Hepatoloji). İstanbul, 1990;s.133
9. Özdemir S, Gürakar M. Karaciğer Sirozu. İç Hastalıkları Ders Kitabı II: Hepatoloji İstanbul, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları1996;84
10. Sonsuz A. Asit. İç Hastalıkları Ders Kitabı II: Hepatoloji İstanbul, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları1996;124
11. Şentürk H. Karaciğer Hastasına Yaklaşım. İç Hastalıkları Ders Kitabı II: Hepatoloji İstanbul, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları1996,
12. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver And Biliary System. 10. edition. Oxford, Blacwell Scientific Publications, 1997;p.371
13. Yalçın S. Karaciğer Sirozu (cirrhosis hepatis). İç Hastalıkları-1 Ed. Büyüköztürk K. 1. baskı, İstanbul1992;s.837
14. Dolar EM. Karaciğer sirozu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ayın konusu (<http://gastro.uludag.edu.tr/k0904.php>)
15. Sonsuz A. Karaciğer Sirozunda Hasta Takibi ve Klinik Sorunlar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II sempozyumDizisi No:58 Kasım 2007;s.99-112
16. Farnsworth N,Fagan SP, Berger DH,Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients.*Am J Surg* 2004; 188: 580-583
17. Kamath P, Weiser RH, Malinchoch MH, et al: A model to predict survival in patients with end stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
18. Christensen E, Schlichting P, Andersen PK, Fauerholdt L, Schou G, Pedersen BV, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Coxs multiple regression model for timedependent variables. *Scand J Gastroenterol* 21:163-174, 1986.

19. Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 40:1805-1815, 1995.
20. Joel J, Heidelbaugh, M.D., Maryann Sherbondy, M.D. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part II. Complications and Treatment. *Am Fam Physician* 2006;74:767-76,781.
21. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa.:Saunders, 2002:1517-42
22. Runyon BA, and the Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-56
23. Moore KP, Wong F, Gine's P et al. The Management of Ascites in Cirrhosis: Report of the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
24. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1983;102:260-73
25. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.
26. Ghassemi S, Garcia-Tsao G: Prevention and Treatment of Infections in Patients with Cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007;21:77-95
27. Fitz JG. Hepatic Encephalopathy, Hepatopulmonary Syndromes, Hepatorenal Syndromes, Coagulopathy and Endocrine Complications of Liver Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa.:Saunders, 2002:1543-54
28. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542-5
29. Cales P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990;98:256-62
30. Lala R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000;46(suppl 3-4):III1-III15.
31. Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, et al. , for the Spanish Variceal Bleeding Study Group. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 2003;37:1260-6
32. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol prevent initial variceal haemorrhage in cirrhotic with high risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005;128:870-81

33. T.H. Kiser, D.N.Fish, M.D. Obritsch, R. Jung, R. MacLaren, C.R. Parikh. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2005) 20: 1813-1820
34. Akil İ, Kasırğa E. Hepatorenal sendrom: Derleme. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 26(3) 132-140,2004
35. Hand MM, Alexander SR, Harmon WE. Intensive care. In: Barratt TM, Anver ED, Harmon WE (eds), *Pediatric Nephrology*. 4th edition. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore 1999, pp1135-1150
36. Epstein M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1735-1753
37. Epstein M, Berk DB, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patients with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;49:175-185
38. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinicil features and management. *Kidney Int* 1998;53:s.47-53
39. Arroya V, Guevara M and Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis:Pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-1676
40. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterology* 2007; 13(42): 5552-5559
41. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, Navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236
42. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: Pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1066-1079
43. Turban S, Thuluvath PJ, Atta MG. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol* 14;13(30):4046-2055, 2007
44. Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci (Lond)* 92:433-443, 1997
45. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 339: 533-541, 1998
46. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 49: 729-737, 2001
47. Arroya V, Gines P, Rimola A, Gaya J. Renal function abnormalities, prostoglandins, and effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 81: 104-122, 1986
48. Arroya V, Planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Perez-Ayuso RM, Rivera F, Rodes J. Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 13: 271-278, 1983
49. Schrier RW, Arroya V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8: 1151-1157, 1988
50. Arroya V, Claria J, Salo J, Jimenez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 14:44-58, 1994
51. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, Milicua JM, Jimenez W, Arroya V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42: 439-447, 2005
52. Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 100:460-467, 2005

53. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiati E, Bernuau J, Barriere E, Lebrec D, Valla DC, Moreau R :Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: A retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 17: 882-888, 2002
54. Watt K, Uhanova J, Minuk Gy : Hepatorenal syndrome: Diagnostic accuracy, clinical features and outcome in a tertiary care center. *Am J Gastroenterol* 97: 2046-2050, 2002
55. Wong F, Pantea L, Sniderman K,: Midodrine, octreotide, albumin and TIPS in selected patient with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 40: 55-64, 2004
56. Peron J, Bureau C, gonzales L, Garcia-Ricard F, de Soyres O, dupuis E, Alric L, Pourrat J, Vinel J: Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the International Ascites Club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure : A prospective pilot study. *Am J Gastroenterol* 100: 2702-2707, 2005
57. Follo A, Lolvet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassul MA, arroyo V, rodes J: Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20:1495-1501, 1994
58. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planes R, Ruizdel-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341: 403-409, 1999
59. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, Navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 105: 229-236, 1993
60. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119: 1637-1648, 2000
61. Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron Jm, Mas A, Ortega R, Calahorra B, De Las Heras D, Bosch J, Arroya V, Rodes J. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 34: 671-676, 2001
62. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J: Hepatorenal syndrome. *Lancet* 362: 1819-1827, 2003
63. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleurot C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranel JF: Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 122: 923-930, 2002
64. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 68:362-370, 2005
65. Arroya V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 23: 164-176, 1996

66. Arroyo V, Terra C, P. Gines. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology* 46 (2007) 935-946
67. 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
68. 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
69. Epstein M. Renal function in liver disease. In Greenberg A (ed), *Primer on Kidney Diseases* 2nd edition. Academic Press. California 1998, pp 188-193
70. Alessandria C, Ozdoğan O, Guevara M, Restuccia T, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J, Gines P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 41: 1282-1289, 2005
71. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenench E, Abecasis R, Angeli P, Ruiz-Del-Arbol L, Planas R, Sola R, Gines P, Terg R, Inglada L, Vaque P, Salerno F, Vargas V, Clemente G, Quer JC, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J: Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis, *Gastroenterology* 111: 1002-1010, 1996
72. Garcia-Compean D, Blanc P, Larrey D, Daures JP, Hirtz J, Mendoza E, Maldonada H, Michel H: Treatment of cirrhotic tense ascites with Dextran-40 versus albumin associated with large volume paracentesis : A randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 1: 29-35, 2002
73. Barnardo DE, Baldus WP, Maher FT. Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 58: 524-531, 1970
74. Bennett WM, Keeffe E, Melnyk C, Mahler D, Rosch J, Porter GA. Response to the dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. *Arch Intern Med* 135: 964-971, 1975
75. Gines A, Salmeron JM, Gines P, Arroyo V, Jimenez W, Rivera F, Rodes J. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J Hepatol* 17: 220-226, 1993
76. Clewell JD, Walker-Renard P. Prostaglandins for the treatment of hepatorenal syndrome. *Ann Pharmacother* 28: 54-55, 1994
77. Soper CP, Latif AB, Bending MR. Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist. *Lancet* 347:1842-1843, 1996
78. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JP. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patient with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut* 52: 1505-1510, 2003
79. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, Harry D, Moore K. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 353: 294-295, 1999
80. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 30: 870-875, 1999
81. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 27: 35-41, 1998

82. Lenz K, Hortnagl H, Druml W, Grimm G, Laggner A, Schneeweisz B, Kleinberg G. Beneficial effect of 8-ornithin vasopressin on renal dysfunction in decompensated cirrhosis. *Gut* 30: 90-96, 1989
83. Pomier-Layrargues G, Pauquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A: Octreotide in hepatorenal syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 38: 238-243, 2003
84. Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, Finucci GF, Casiglia E, Sticca A, De Toni R, Pavan L, Gatta A: Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 28: 937-943, 1998
85. Angeli P, Volpin R, Gerund A G, Craighero R, Roner P, Merenda R, Amodio P, Sticca A, Caregaro L, Maffei-Faccioli A, Gatta A: Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 29: 1690-1697, 1999
86. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology* 46: 935-946, 2007
87. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 36: 941-948, 2002
88. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodes J: Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33: 43-48, 2000
89. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M: Renal failure in cirrhotic patients: Role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 1363-1368, 2002
90. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK: Beneficial effects of terlipressin A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Gastroenterol Hepatol* 18: 152-156, 2003
91. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Rodes J: Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 40: 140-146, 2004
92. McCormick PA. Improving prognosis in hepatorenal syndrome. *Gut* 47: 166-167, 2000
93. Halim C, Bonnard P, Bernard B, et al. Effect of terlipressin (glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 153-158, 2002
94. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23: 164-173, 1996
95. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of patient population survey. *Hepatology* 44(6): 1535-1542, 2006
96. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinhoc M, Kremers WK, Krom RAF, Kim WR. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transplantation* 7 (7): 567-580, 2001
97. Alessandria C, Özdoğan O, Guevara M, Restuccia T, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J, Gines P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 41(6): 1282-1289, 2005

98. Moreau R, Lebrech D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology*. 37: 233-243, 2003
99. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331: 1449-1450, 1994
100. Guevara M, Esparrach GF, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montana X, Piera C, Alvarez ML, Jimenez W, Gines P, Arroyo V. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 40(3): 646-651, 2004
101. Mathurin S, Jaimet C, Turletti C, Arosio A, Gonzales G, Kuzmicz G. Renal failure in patients with cirrhosis and ascites: incidence, etiology and predictive factors. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 38(2): 116-125, 2008
102. Wilkinson SP, Williams R. Renal failure in cirrhosis: current views and speculations. *Adv Nephrol Necker Hosp* 7: 15-32, 1977
103. Witzke O, Baumann M, Patschan D, Patschan S, Mitchell A, Treichel U, Gerken G, Philipp T, Kribben A. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol* 19: 1369-1373, 2004
104. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail*;17: 135-146, 1995
105. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, Le Moine O. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 64: 15-19, 2001