

Siroz ve Böbrek Fonksiyon Bozukluğu

Cirrhosis and Renal Dysfunction

ÖZ

Böbrek fonksiyon bozukluğu, sirozlu hastalarda anlamlı morbiditeye yol açar ve klinik olarak akut böbrek hasarı (AKI), kronik böbrek yetmezliği (KBY), KBY üzerine AKI olarak karşımıza çıkar. Başlıca böbrek fonksiyon bozukluğu nedenleri; prerenal azotemi, intrinsik böbrek hasarı, hepatorenal sendrom ve postrenal hastalıklardır. Tanıda serum kreatinin değeri ve kreatinin klirensi en çok kullanılan yöntemler arasındadır. Tedavide nefrotoksik ajanlardan kaçınılması, albümin infüzyonu, vazokonstriktör ajanlar, vaptan türevleri ve albümin içeren diyaliz seçenekleri (Prometheus, MARS vb) temel tedavi yaklaşımlarıdır. Karaciğer nakli tüm hepatorenal sendromlu ve ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda düşünülmelidir. İleri karaciğer yetmezliği geliştikten sonra böbrek yetmezliği üç aydan daha fazla devam edenlerde ve özel endikasyon durumlarında karaciğer ve böbrek nakli birlikte uygulanabilir. Nakil sonrası komplikasyonlar açısından hastaların yakın takibi gerekir. Bu yazıda sirotik hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilgili güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Siroz, Akut böbrek hasarı, Kronik böbrek yetmezliği, Hepatorenal sendrom, Tedavi

ABSTRACT

Renal dysfunction in patients with cirrhosis causes significant morbidity, and clinically appears as acute kidney injury (AKI), chronic renal failure (CRF), and CRF on AKI. The main causes of renal dysfunction are prerenal azotemia, intrinsic renal failure, hepatorenal syndrome and postrenal disease. Serum creatinine and creatinine clearance are among the most commonly used parameters for the diagnosis. Avoidance of nephrotoxic agents, albumin infusion, vasoconstrictor agents, vaptan derivatives, and dialysis options including albumin are the basic treatment approaches. Liver transplantation should be considered in patients with advanced liver disease and all hepatorenal syndrome cases. After development of advanced liver failure, patients with continuing kidney failure over three months and special indications can be considered for combined liver and kidney transplantations. In this article, we reviewed the current information on kidney dysfunction in cirrhotic patients.

KEY WORDS: Cirrhosis, Acute kidney injury, Chronic kidney disease, Hepatorenal syndrome, Treatment

GİRİŞ

Siroz; değişik nedenlerle oluşan parenkim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile birlikte, lobüler ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, yaygın ve ilerleyici karaciğer hastalığıdır (1). Böbrek disfonksiyonu, son dönem karaciğer yetmezliği olanlarda sık görülen, mortalite ve morbiditeyi artıran bir komplikasyondur (2,3). Sirotik hastalarda

böbrek tutulumunun derecesi morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir (4). Biz bu derlememizde karaciğer yetmezliği ile böbrek hasarı ilişkisini, güncel tedavi ve klinik yaklaşımları gözden geçirmeyi amaçladık.

Patofizyoloji

Karaciğer hastalığına bağlı böbrek işlev bozukluğunda splanknik alanda vazodilatasyon oluşur. Karaciğer hastalığı ilerledikçe,

Yavuz AYAR¹
Alparslan ERSOY¹
Halime SOYAK²

- 1 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- 2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



Geliş Tarihi : 09.12.2015

Kabul Tarihi : 21.01.2016

Yazışma Adresi:

Yavuz AYAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel : +90 505 541 60 75

E-posta : yavuzayar@hotmail.com

kalp debisinde progresif bir artış ve sistemik damar direncinde düşme gerçekleşir. Nitrik oksit, karbonmonoksit ve endojen kannabinoidler gibi vazodilatör faktörlerin üretim veya aktivitesi artar. Bu durumda efektif arteriyel kan volümü azalırken, arteriyel basıncı kompanse etmek için vazokonstriktör mekanizmalar devreye girer (renin anjiyotensin sistemi -RAS, arjinin vazopressin vb.). Böbrek damar direncindeki artışa ikincil olarak RAS aktive olur, ancak sistemik damar direnci azalır. Sonuçta böbrek perfüzyonu azalır, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşer, sodyum atılımı azalır, ortalama arter basıncı düşer ve böbrek hasarı oluşur (5).

Etiyoloji

Sirozik hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiği zaman 3 klinik tablo düşünülmelidir: Akut böbrek hasarı (AKI), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve KBY üzerine AKI. Hastanede takip edilen siroz hastalarının yaklaşık %20'inde AKI gelişmektedir (6). Tsien ve ark. (7) yaptıkları bir analizde, toplam 90 hastanın 49'unda gelişen 82 AKI epizodunu incelemiştir. AKI olan ve olmayan hastalarda ortalama arteriyel basıncıdaki düşme ve serum kreatinin (sCr) düzeylerindeki artışın sağkalımı etkilediği görülmüştür. sCr seviyesi 1,5 mg/dL ve üstünde olan hastanede takip edilen 152 siroz hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada da, hastaların %70'inde AKI, %13'ünde KBY, %17'sinde KBY+AKI hecmesi saptanmıştır (8). Uluslararası Asit Kulübü'nün (International Club of Ascites, ICA) 2011'de yaptığı bir analizde 643 siroz hastası değerlendirilmiştir. Hastaların %12,9'unda AKI, %3,4'ünde KBY ve %0,5'inde KBY+AKI tespit edilmiştir (9).

Siroz hastalarında böbrek hasarının en sık nedenleri prerenal azotemi, hepatorenal sendrom (HRS), intrinsik böbrek hastalığı ve postrenal böbrek hastalığıdır. Prerenal böbrek hasarının en sık nedenleri arasında dehidratasyon ve gastrointestinal nedenler yer almaktadır. Sirozda intrinsik ve parankimal nedenlerde [Akut tübüler nekroz (ATN), hepatit B ve C ilişkili membranöz ve membranoproliferatif glomerülofrit, özellikle alkolik hastalarda IgA nefropatisi, diyabetik glomerüloskleroz, akut interstisyel nefrit ve iskemik nefropati] sık görülmektedir. Hacim kaybına neden olan durumlar (gastrointestinal kanama, çoklu parasentez, gastrointestinal enfeksiyona bağlı diyare, aşırı diüretik ve laktüloz kullanımı vb.), antibiyotikler ve kontrast nefropatisi ATN gelişimine yol açmaktadır (10). AKI gelişen 83 sirozlu hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %53 ATN, %6 prerenal böbrek hasarı ve %22 HRS tespit edilmiştir (11).

Böbrek Hasarını Göstermede Kullanılan Yöntemler

Sirozlu hastalarda klinik pratikte böbrek fonksiyonunu değerlendiren, en çok kabul gören ve kullanılan metot sCr ve kreatinin klerensi (CrCl) ölçümüdür. Karaciğer hastalığına bağlı olarak üre ve Cr üretiminde azalma, kronik hastalığa bağlı olarak çizgili kas kitlesinde azalma, iştah kaybına bağlı olarak protein alımında azalma sCr düzeyinde artışa neden olabilir. Yine sirozda tübüler Cr ekskresyonunda artma sCr düzeyinde

azalmaya yol açabilir. Kronik karaciğer hastalıklarında GFR ölçümünde inülin klerensi ve nükleer tıpta kullanılan ajanların kullanımı (Tc-99m DTPA, I-125 iyotalamat, Cr-51 EDTA gibi) daha doğru sonuçlar vermektedir. Ancak bu testler günlük pratik kullanıma uygun değildir. Bunun yanında Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve Cockcroft-Gault formülleri gibi sCr konsantrasyonuna dayalı formüller tahmini GFR'yi daha yüksek göstereceğinden böbrek fonksiyonunu değerlendirmede tercih edilmemektedir. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), sistatin C, kidney injury molecule-1 (KIM-1), liver fatty acid binding protein (L-FABP), fetuin-A, clusterin, interlökin (IL)-18 gibi moleküller, erken böbrek hasarını gösteren potansiyel biyobelirteçler arasında yer almaktadır. Sistatin C protein yapısında sistein proteaz inhibitör ailesine ait bir maddedir. Glomerülden serbest filtre olur, sekrete olmaz, tübüllerden reabsorbe olup metabolize edilir. Dekompanse sirozlu olgularda, inülin klirensi kullanılarak serum sistatin C ve sCr düzeylerinin GFR belirteci olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada, sistatin C'nin düşük GFR'yi belirlemede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Serum sistatin-C düzeyleri tiroid disfonksiyonu, maligniteler, inflamasyon, steroid tedavisinden etkilenmektedir. NGAL, lipokalın protein ailesine ait bir maddedir. Böbrek, kolon, mide, akciğer ve trakeada eksprese olur. İskemi durumunda böbrekteki sekresyonunda up-regülasyon tespit edilmiştir. NGAL'in böbrek hasarı belirteci olarak avantajı, sCr yükselmeden önce saptanabilmesidir. Non-invazif olarak idrarda saptanabilir. İdrar ölçümlerinde belirgin yükselmesi, tübüler hasar belirtecidir. Oligürik veya anürik olgularda serum değeri ölçülebilir (12-14). Akut böbrek hasarlı (AKI: acute kidney injury) 110 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada NGAL, IL-18, KIM-1 ve L-FABP değerlerinin prerenal azotemi ve HRS olanlarda anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (12).

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede GFR için CKD-EPI, CKD-EPI sistatin C formülleri de sirozlu hastalarda özellikle ileri evrelerde kullanılabilir (15). 682 hastanın GFR sonuçlarına göre değerlendirildiği bir çalışmada, karaciğer nakli öncesi tahmini GFR değerleri CKD-EPI ile hesaplanarlarda, nakil sonrası sağkalım konusunda daha belirleyici sonuçlar verdiği görülmüştü (16). HRS'yi göstermede invazif olmayan biyobelirteç olarak yine böbrek plazma akımı (RPA), doppler ultrason ile böbrekte rezistif indeks (RI) ölçümü kullanılabilir. HRS hastalarında RPA'da azalma, RI'de artış gözlenmektedir (17). HRS ile ATN ayırımı yapılırken idrar analizi de kullanılabilir. Her ikisinde de granüler silendirler bulunur. ATN'de HRS'den farklı olarak renal tübüler epitel hücreler görülür ve fraksiyonel sodyum atılımı (FENa) >%2'dir (11).

Sirozda Böbrek Hasarı Tanı Kriterleri

Sirozda AKI değerlendirilirken sCr ve idrar çıkışı değerlendirilir. Bunun için AKIN (acute kidney injury network), RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease) ve KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) kriterleri

kullanılmaktadır. RIFLE kriterlerine göre AKI tanımı, son bir hafta içinde sCr değerlerinde %50 artıştır. AKIN'da AKI, 48 saat içinde sCr değerlerinde 0,3 mg/dL veya >%50 artış, KDIGO'da ise 48 saat içinde sCr değerlerinde 0,3 mg/dL veya 7 gün içinde >%50 artış olarak belirtilmiştir. Ayrıca <0,5 mL/kg/saat veya >6 saat idrar çıkışı olmaması da bu tanımlamaları desteklemektedir (18,19). Çalışmalarda sirozda geleneksel AKI kriterleri; sCr'de %50 ya da daha fazla bir artış veya nihai sCr değerinin >1,5 mg/dL (133 µmol/L) olması olarak kabul edilmektedir.

Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) ve ICA çalışma grubu sirotik hastalardaki böbrek disfonksiyonu sınıflarken AKI'yı sCr düzeyinin bazal seviyeden %50'den fazla yükselmesi veya 48 saatten daha az sürede sCr'nin 0.3 mg/gün artması (akut böbrek disfonksiyonu nedenlerinden bağımsız) olarak tanımlamıştır (19). Bazal sCr değeri olarak 3 ay önceki sCr değeri (mevcutsa) kullanılabilir. Önceki 3 ay içinde birden fazla değer varsa hastaneye başvuru zamanına en yakın değer kullanılmalıdır. Başvuru sCr'si de bazal değer olarak kullanılabilir. Sirozlu hastalarda AKI, KBY ve KBY üzerine AKI eklenmesinin yeni tanı kriterleri Tablo I'de verilmiştir (18,19).

Yine ICA, AKI progresyonunu AKI'nın daha ileri bir evreye ilerlemesi ve/veya renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olarak tanımlarken, AKI regresyonunu daha düşük bir evreye

gerilemesi olarak belirtmiştir. Tedaviye yanıt; cevap yok (AKI regresyonu yok), kısmi cevap (sCr'de bazal değer üzerinde ≥ 0.3 mg/dL -26.5 µmol/L- bir azalma ile AKI evresinin gerilemesi) ve tam cevap (sCr'nin bazal değerinin 0.3 mg/dL -26.5 µmol/L- içinde bir değere geri dönmesi) olarak değerlendirilmiştir (19).

Sirozlu hastalarda HRS tanısında spesifik bir test yoktur. Siroz ve asit tanısı olan hastalarda ICA-AKI kriterlerine göre AKI tanısı konulmalı ve AKI'ya yol açan diğer nedenler dışlanmalıdır. HRS tanısı için yeni tanı kriterleri; ardışık iki gün süreyle diüretik tedavisinin kesilmesine ve 1 g/kg vücut ağırlığı albümin ile plazma hacminin genişletilmesine rağmen yanıt olmaması, şokun eşlik etmemesi, önceden veya yeni nefrotoksik ilaç (nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, aminoglikozidler ve iyotlu kontrast vb.) kullanımı olmaması tanıyı destekler. Ayrıca hastada yapısal böbrek hasarının makroskopik bulguları mevcut olmamalıdır (>500 mg/gün proteinüri veya >50 eritrosit/HPF mikrohematüri olmaması ve normal renal ultrasonografi bulguları). Bu kriterlerin hepsini yerine getiren hastalarda hala tübüler hasar gibi yapısal bir hasar ihtimali olabilir. İdrar biyobelirteçlerinin; ileride HRS ve ATN ayırıcı tanısında öneminin artması beklenmektedir (2,17-19).

HRS tip 1 ve 2 olarak ikiye ayrılır (Tablo II). Genellikle spontan bakteriyel peritonit, bazen gastrointestinal kanama, major cerrahi girişim, akut hepatitin eklenmesi ve büyük

Tablo I: Uluslararası Asit Kulübü (IAC) yeni böbrek disfonksiyonu tanımlamaları (19).

<p>AKI:48 saat içinde sCr ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 mmol/L) artış ya da önceki 7 gün içindeki bilinen veya varsayılan bazal değere göre sCr \geq %50 artışı</p> <p>AKI evrelemesi:</p> <p>Evre 1: sCr ≥ 0.3 mg/dL (26.5 mmol/L) artış veya başlangıca göre ≥ 1.5 kat – 2 kat sCr artışı</p> <p>Evre 2: başlangıca göre >2–3 kat sCr artışı</p> <p>Evre 3: başlangıca göre >3 kat sCr artışı veya ≥ 0.3 mg/dL (26.5 mmol/L) akut artış ile sCr ≥ 4.0 mg/dL (353.6 mmol/L) olması ya da renal replasman tedavisi başlanması</p> <p>KBY: 3 aydan daha uzun süre eGFR'nin <60 mL/dk olması</p> <p>KBY üzerine AKI: 3 aydan uzun süre GRF <60 mL/dk olan sirozlu hastalarda; sCr düzeyinin bazal seviyeden %50'den fazla yükselmesi veya sCr'nin 0.3 mg/gün artışının 48 saatten daha az sürede gerçekleşmesi</p>

AKI: Akut böbrek hasarı, **sCr:** Serum kreatinin, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği.

Tablo II: Tip 1 ve 2 hepatorenal sendromun özellikleri (19,20).

<p>Tip 1</p> <ul style="list-style-type: none">• Hızlı ilerler• 2 haftadan daha kısa sürede sCr >2.5mg/dL veya bazal değerinin en az 2 katına çıkar, CrCl <20 mL/dk• Genellikle presipitan bir faktör vardır• Tedaviye cevaplı asit vardır• Beraberinde karaciğer yetersizliği ve arteriyel hipotansiyon vardır• Nakilsiz mortalite 1 ay içinde %50'dir	<p>Tip 2</p> <ul style="list-style-type: none">• Daha yavaş ilerler• Yavaş bir azalma ile sCr >1.5 mg/dL veya CrCl <40 mL/dk• Spontandır• Tedaviye yanıtız (refrakter) asit vardır• Beraberinde karaciğer yetersizliği ve arteriyel hipotansiyon daha hafiftir• Ortalama sağkalım 6 aydır
---	---

sCr: Serum kreatinin, **CrCl:** Kreatinin klirensi.

Tablo III: Siroz ve asiti olan hastalarda dikkatle kullanılması veya kaçınılması gereken ilaçlar (18).

İlaçlar	Öneriler
Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar	kaçınılmalı
ACEi, ATIIra ve α 1-adrenerjik reseptör blokerleri	dikkatle kullanılmalı, sCr yüksekse tamamen kaçınılmalı
Diüretikler	sCr, elektrolitler ve hidrasyon durumu dikkatle izlenmeli
Laksatifler	diyare ve dehidratasyona dikkat edilmeli
Aminoglikozidler	kaçınılmalı
Kontrast madde	dikkatle kullanılmalı, sCr yüksekse tamamen kaçınılmalı
Beta-blokerler	dikkatle titre edilmeli, sCr yüksekse ve kan basıncı düşükse dikkat edilmeli

ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, **ATIIra:** Anjiyotensin II reseptör antagonistleri, **sCr:** Serum kreatinin.

volümlü parasentez gibi kolaylaştırıcı bir faktörün olduğu Tip 1 hızlı ilerlerken, Tip 2 daha yavaş ilerler (19,20).

Tedavi Yaklaşımları

Sirozlu hastalarda gelişen böbrek yetmezliği nedeninin ortaya konularak tedavinin erken başlatılması çok önemlidir. Prerenal azotemide tedavi; izotonik intravenöz sıvı resüsitasyonu, diüretiklerin kesilmesi ile renal kan akımı ve övoleminin sağlanması, gastrointestinal kanaması olanlarda eritrosit süspansiyonu ve plazma genişletici verilerek hemodinamik stabilite-nin korunması (replasmanda hedef hemoglobin 7 gr/dL), ciddi asiti olan hastalarda geniş volümlü parasentezin 8 gr/L albümin infüzyonu eşliğinde yapılması ve bakteriyel enfeksiyon varsa agresif tedavi edilmesi (3. kuşak sefalosporinler) ilkelerini kapsamalıdır. Yine sirozda ve asiti olan hastalarda nefrotoksik ajanlardan, kontrast maddelerden ve hipotansiyona yol açabilecek ajanlardan kaçınılmalıdır (21,22). Tablo III'te dikkatle kullanılması ve kaçınılması gereken ilaçlara kısaca değinilmiştir (18). Parenkimal böbrek hastalığı düşünülen sirozlu hastalarda bulgular destekliyse (proteinüri ve/veya hematüri); enfeksiyon, alt üriner sistem patolojileri vb. nedenler dışlandıktan sonra ideal olarak renal biyopsi ile tanı konulmalı ve tedavi bu yönde ilerletilmelidir (21,23).

HRS tedavisinde öncelikle böbrek hasarını tetikleyici faktörler (enfeksiyon, hipovolemi) düzeltilmelidir. Bunun yanında albümin eşliğinde sıvı replasmanının (1 g/kg/gün albümin, maksimum 100 g/gün, 3-4 doza bölünerek, 2 gün boyunca) HRS tedavisinde etkinliğini gösteren çalışmalarda vardır. Özellikle tip 1 HRS'de vazokonstrüktör ilaçlarla albümin tedavisinin etkinliği gözlenmiştir (24,25). Vazokonstrüktör ilaçlar tek başına veya albüminle beraber eğer renal fonksiyon bozukluğu düzelmezse kullanılabilir. Vazokonstrüktör ilaçlar arasında vazopressin analogları (terlipressin, ornipressin, vazopressin gibi), somatostatin analogları (oktreotid gibi) ve alfa adrenerjik agonistler (midodrin, norepinefrin gibi) yer almaktadır. Vazopressin analogları V1 reseptörleri üzerinden etki ederek sistemik, splanknik, renalve koroner dolaşımında

vazokonstrüksiyona yol açarlar. Bu etki mekanizmalarıyla renal fonksiyonları HRS'li hastalarda %40-50 düzelttiğinden vazokonstrüktör ilaç tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Terlipressin günlük pratikte en fazla klinik çalışma yapılan vazopressin analogudur. Özellikle albümin ile tedavide kombine edildiğinde tip 1 HRS'de renal fonksiyonları anlamlı şekilde düzelttiği (yaklaşık %34-75) görülmüştür (26,27). Ornipressin ve vazopressin'in dopamin ile beraber kullanıldığında böbrek kan akımını iyileştirdiği gözlenmiştir (28). Norepinefrin ve albümin tedavisi uygulanan HRS'li hastalarda renin ve aldosteron üzerindeki etkisinden yola çıkarak, böbrek fonksiyonlarında %83'e yakın olumlu yanıt alındığını gösteren araştırmalar da mevcuttur. Yine midodrin ve oktreotid kombinasyon tedavisi alan sirozlu hastalarda GFR düzeylerinde artış görülmüştür. Bu ajanların dozları Tablo IV'te özetlenmiştir. Dirençli asiti olan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen Tip 2 HRS hastalarında, transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) diğer bir tedavi alternatifidir. TIPS, portal basıncı azaltarak, nakil ihtimali düşük olan HRS hastalarının tedavisinde sCr ve GFR'yi düzeltmede faydalı olabilir. Ancak bu prosedür,

Tablo IV: Siroz ve hepatorenal sendromda vazokonstrüktör ilaçların kullanımı (27).

İlaçlar	Öneriler
Terlipressin	<ul style="list-style-type: none">• 5 ile 15 gün süresince İV 4-6 saat ara ile 0.5-1 mg ile başlanır• sCr 1-1.2 mg/dL'ye (88-106 μmol/L) düşene kadar 2 mg'a kadar çıkılır• kombine albümin ve terlipressin tedavisine hastaların %40-60'ı yanıt verir
Norepinefrin	<ul style="list-style-type: none">• 0.5 ile 3 mg/saat sürekli İV infüzyon
Midodrin	<ul style="list-style-type: none">• oral 3x7.5 mg/gün ile başlanır• 3x12.5 mg'a çıkılabilir• birlikte oktreotid SC 3x100-200 μg/gün kullanılabilir

hepatik ensefalopati veya yüksek serum bilirübini (>5 mg/dL) olan ileri evre karaciğer hastalarında uygun değildir (29-31). HRS tip 2'li ve TIPS'e uygun olmayan dirençli asitli hastada tedavi edici parasentez yapılır. Karaciğer nakli tüm HRS ve ilerlemiş karaciğer hastalıklarında düşünülmelidir.

Vaptanlar, arginin vasopressin reseptörlerine karşı etki gösteren peptid yapıda olmayan yeni geliştirilen ilaç grubudur. Selektif olmayan (conivaptan) ve selektif (tolvaptan, lixivaptan, satavaptan, oral) V2 aracılı akuaretik etkili bu ilaçlar, son yıllarda övolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde ilgi odağı olmuşlardır. V2 reseptörünü bloke ederek böbrek toplayıcı kanalları üzerine etki gösterirler. Doza bağımlı olarak idrar volümünü artırarak idrar osmolaritesinde düşme ve serbest su atılımında artmaya neden olurlar. Günümüzde, sadece tolvaptan ve conivaptan onay almıştır. Maliyetleri yüksektir, bu nedenle düşük ücretli diüretik gibi ilaçlarla karşılaştırıldığında klinik kullanımları sınırlıdır (32).

Conivaptanın V1A stimülasyonu vazokonstriktif, trombosit agregre edici etkilidir. Bunun inhibisyonu sirotik hastalarda dilate splanknik yataklar ve varis kanamaları nedeni ile zararlı olabilir. Ciddi ilaç-ilaç etkileşimi endişesi ile sadece yatan hastalarda kısa süreli ve intravenöz formda kullanılmaktadır. Tolvaptan, vitamin K bağımlı koagülasyon faktörlerinde azalma ve trombosit agregasyonunda inhibisyon yapması nedeniyle kanama riskinde artmaya sebep olur. Dikkatli kullanım gerektirir. Satavaptanın sirotik hastalarda serum sodyum konsantrasyonunu yükselmesindeki rolü doğrulanmıştır. Asit kontrol üzerine yararı sınırlıdır. Mortaliteyi artırması, renal fonksiyon bozukluğu, QT intervalini uzatması gibi yan etkileri nedeniyle klinik çalışmalar dışında kullanımı onaylı değildir. Lixivaptan, faz 2 çalışmalarında kalp yetmezliği, siroz ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımlı hastalarda su atılımını, serum osmolaritesini ve serum sodyum düzeyini artırmıştır. Güvenilir, iyi tolere edilebilir ve oral kullanımı sayesinde güvenli bir şekilde ayaktan hastaya başlanabilir, ancak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, şimdiki veriler ışığında siroz tedavisinde vaptanların rutin kullanımını önerilmiyor (32).

Renal Replasman Tedavileri (RRT)

Acil hemodiyaliz ihtiyacı yoksa tedaviye vazokonstriktör ve albumin ile başlanmalı öncelikle sirkülasyon iyileştirilmelidir. Metabolik asidoz, ciddi elektrolit imbalansı (hiperkalemi), volüm yüklenmesi olan ve vazokonstriktör tedaviye yanıt vermeyen dekompanse HRS hastalarına RRT uygulanmalıdır.

HRS tanılı 24 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada; karaciğer nakli sonrası sağ kalım RRT alanlarda %44, RRT almayanlarda %10 olarak bulunmuştur (33). Diğer bir çalışmada RRT alan ve almayan toplam 80 HRS tip 1 hastası analiz edildiğinde, her iki grup arasında kısa (30 gün) ve uzun dönem (180 gün) mortalite açısından fark görülmemiştir. Hastanede kalım süreleri RRT alanlarda daha yüksek bulunmuştur (34).

Kombine karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda suni destek sistemleri geliştirilmiştir. Bu amaçla moleküler resirkülatör emici sistem (MARS: molecular absorbent recirculating system), fraksiyonel plazma seperasyonu ve adsorpsiyonu (Prometheus: fractioned plasma separation and adsorption), tek geçişli albumin diyalizi (SPAD: single-pass albumin dialysis) veya genişletilmiş tek geçişli albumin diyalizi (extended SAPD) kullanılmaktadır. Tedavi prensibi olarak geleneksel diyaliz filtresinin yanında ikincil albumin içeren bir filtre kullanılmaktadır. MARS karaciğer fonksiyonlarını stabilize eden, end-organ hasarını iyileştiren ve geleneksel RRT'ye alternatif bir metod olarak sunulmuştur. Akut veya kronik karaciğer hastalarında, sağkalım üzerine anlamlı yararlı etkiler gösterilemese de MARS standart tedaviler ile karşılaştırıldığında sCr ve bilirübin seviyelerinde azalma ve hepatik ensefalopatide iyileşme sağlamıştır. Vazokonstriktör tedaviye cevap vermeyen tip 1 HRS hastalarında MARS ile GFR ve böbrek kan akımında düzelme görülmemiştir (2,35).

Avrupa'da çok merkezli randomize kontrollü iki çalışmada, kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda MARS ve Prometheus tedavilerinin mortalite üzerine etkisi standart medikal terapi ile karşılaştırıldı (36,37). RELIEF çalışmasında, biyokimyasal düzelmeye rağmen MARS ile standart medikal tedavi arasında 28 günlük sağkalım benzerdi (36). HELIOS çalışmasında ise Prometheus ile standart medikal terapi arasında 28 ve 90 günlük sağkalım benzerdi (37). Her iki çalışmada çok farklı prognozlu siroz hastalarını (karaciğer nakli adayları olan ve olmayan) kapsadığı için eleştirildi. MARS ve Prometheus, HRS'de alternatif tedaviler olarak düşünülmeyen önce daha fazla çalışmaya ve kanıt ihtiyacı olduğu düşünülmektedir (37).

Siroz ve böbrek yetmezliği olan hastalar, özellikle tip 1 HRS varlığı yüksek mortalite riski taşır. Bu nedenle tüm hastalar için kontrendikasyon (ileri yaş, aktif alkol kullanımı ve enfeksiyon) yoksa karaciğer nakli en uygun tedavi seçeneğidir. Böbrek fonksiyonları karaciğer nakli sonrası çoğu hastada düzelir. Ciddi böbrek yetmezliği nakil sonrası prognozu kötüleştirdiği için mümkün olan en erken dönemde nakil yapılması önerilmektedir. Semptomatik portal hipertansiyon veya hepatik ven kama basınç gradienti >10 mmHg olan sirozlu son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, son dönem karaciğer hastasında kronik böbrek yetmezliği (GFR <30 mL/dk) durumunda, akut böbrek yetmezliği (HRS dahil) varlığında (sCr >2 mg/dL olması ve >8 hafta diyaliz uygulanması) ve son dönem karaciğer hastasında renal biyopside kronik böbrek hastalığı kanıtı (>%30 glomeruloskleroz veya fibroz varlığı) olması durumunda karaciğer ve böbrek nakli birlikte düşünülmelidir. Hipertansiyon, diyabet veya önceden böbrek hastalığı olması durumunda, 4 haftadan daha fazla devam eden AKI veya 3 aydır kronik böbrek hastalığı varlığı birlikte böbrek ve karaciğer naklini gerektirebilir (38,39).

Karaciğer Nakli Sonrası Böbrek Fonksiyon Bozukluğu

Karaciğer nakli sonrası vazopressör kullanımı gerektiren hemodinamik instabilite durumunda, anestezi ilaçlarının kullanımına bağlı ATN gelişebilir. Cerrahi teknik, intraoperatif kanama, geniş hacimde kan ürünü replasmanı ATN'ye yol açan diğer nedenler arasında yer almaktadır. Nakil sonrası immünsüpresif olarak kalsinörin inhibitörü (KNİ: takrolimus, siklosporin) kullanımına bağlı nefrotoksite görülebilmektedir. Yine KNİ kullanımını sonrası trombotik mikroanjiyopati gelişebilir. Hastalarda hemolitik anemi, trombositopeni, böbrek disfonksiyonu, ateş ve nörolojik defisit gözlemlenir. Tedavide plazmaferez, KNİ kesilmesi veya değiştirilmesi düşünülmelidir. KNİ kullanımını sonrası yeni hipertansiyon ve özellikle takrolimusa bağlı yeni diyabet mellitus gelişebilir. Hastalarda ilaç düzeyi takibi ve düzenli izlem komplikasyon gelişimini azaltabilir. Nakil sonrası BK virüs nefropatisi graft kaybı açısından dikkatle izlenmelidir. Açıklanamayan ani gelişen böbrek disfonksiyonu BK virüs nefropatisi açısından önemli olabilir. Kan ve idrar tekiklerinde virüsün saptanması tanıyı doğrular. Tedavide immünsüpresif dozunun azaltılması ve yardımcı ilaçlar (kinolon, intravenöz immünglobülin, leflunomid veya sidofovir) kullanılır. Karaciğer nakli sonrası hepatit C enfeksiyonu alevlenebilir. Karaciğer ve böbrek sağkalımını etkiler. İnterferon sadece nakil öncesi kullanılabilir. Yeni geliştirilen ilaçlar (sofosbuvir, sofosbuvir-ledipasvir, daclatasvir- sofosbuvir) nakil sonrası tedavide verilebilir (40-43).

SONUÇ

Siroz hastalarında böbrek disfonksiyonu önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Dikkatli bir klinik ve laboratuvar değerlendirme yapılması HRS dışındaki nedenlerin ayırıcı tanısı için önemlidir. Böylece sirozlu hastalarda önemli bir mortalite nedeni olan böbrek yetmezliğinde uygun tedavi yaklaşımlarının yapılması hasta prognozunu düzeltebilir. Böbrek ve karaciğer nakillerinde cerrahi teknik ve immünsüpresif tedavideki gelişmeler ile tek başına veya birlikte nakil sayılarındaki artış ümit vericidir. Ancak bu hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğuna multidisipliner yaklaşılması daha yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Scalone L, Fagioli S, Ciampichini R, Gardini I, Bruno R, Pasulo L, Lucà MG, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, Cesana G, Mantovani LG: The societal burden of chronic liver diseases: Results from the COME study. *BMJ Open Gastroenterol* 2015;2:e000025
2. Baraldi O, Valentini C, Donati G, Comai G, Cuna V, Capelli I, Angelini ML, Moretti MI, Angeletti A, Piscaglia F, La Manna G: Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World J Nephrol* 2015;4:511-520
3. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F: The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605-613

4. Mindikoglu AL, Weir MR: Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Nephrol* 2013;38:345-354
5. Solà E, Ginès P: Challenges and management of liver cirrhosis: Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Dig Dis* 2015;33:534-538
6. Nayak SL, Maiwall R, Nandwani A, Ramanarayanan S, Mathur RP, Kumar R, Sarin SK, Vashishtha C: Management of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatol Int* 2013;7:813-819
7. Tsien CD, Rabie R, Wong F: Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131-137
8. Warner NS, Cuthbert JA, Bhore R, Rockey DC: Acute kidney injury and chronic kidney disease in hospitalized patients with cirrhosis. *J Investig Med* 2011;59:1244-1251
9. Choi YJ, Kim JH, Koo JK, Lee CI, Lee JY, Yang JH1, Ko SY, Choe WH, Kwon SY, Lee CH: Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:185-191
10. Urrunaga NH, Mindikoglu AL, Rockey DC: Renal dysfunction in cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:215-223
11. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium: Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622-632
12. Belcher JM: Acute kidney injury in liver disease: Role of biomarkers. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:368-375
13. De Souza V, Hadj-Aissa A, Dolomanova O, Rabilloud M, Rognant N, Lemoine S, Radenne S, Dumortier J, Chapuis-Cellier C, Beyerle F, Bon C, Iwaz J, Selistre L, Dubourg L: Creatinine- versus cystatine C-based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:1522-1531
14. Firu SG, Streba CT, Firu D, Tache DE, Rogoveanu I: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) - a biomarker of renal dysfunction in patients with liver cirrhosis: Do we have enough proof? *J Med Life* 2015;8 Spec Issue:15-20
15. Kronen E, Fickert P, Zitta S, Neunherz S, Artinger K, Reibnegger G, Durchschein F, Wagner D, Stojakovic T, Stadlbauer V, Fauler G, Stauber R, Zollner G, Kniepeiss D, Rosenkranz AR: The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation combining creatinine and cystatin C accurately assesses renal function in patients with cirrhosis. *BMC Nephrol* 2015;16:196
16. Uguen T, Jezequel C, Ropert M, Houssel-Debry P, Latournerie M, Lainé F, Deugnier Y, Vigneau C, Boudjema K, Guyader D, Bardou-Jacquet E: Pretransplant renal function according to CKD-EPI cystatin C equation is a prognostic factor of death after liver transplantation. *Liver Int* 2015 [Epub ahead of print]
17. Mindikoglu AL, Dowling TC, Wong-You-Cheong JJ, Christenson RH, Magder LS, Hutson WR, Seliger SL, Weir MR: A pilot study to evaluate renal hemodynamics in cirrhosis by simultaneous glomerular filtration rate, renal plasma flow, renal resistive indices and biomarkers measurements. *Am J Nephrol* 2014;39:543-552

18. Egerod Israelsen M, Gluud LL, Krag A: Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:236-243
19. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G: Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968-974
20. Wadei HM: Hepatorenal syndrome: A critical update. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:55-69
21. Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini ML, Liberatori M, Giraldi GD, Lacanna A, Amoroso A, Cianci R: Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: From classic to new drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2014;12:125-135
22. Pipili C, Cholongitas E: Renal dysfunction in patients with cirrhosis: Where do we stand? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:156-168
23. Russ KB, Stevens TM, Singal AK: Acute kidney injury in patients with cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2015;3:195-204
24. Erly B, Carey WD, Kapoor B, McKinney JM, Tam M, Wang W: Hepatorenal Syndrome: A Review of pathophysiology and current treatment options. *Semin Intervent Radiol* 2015;32:445-454
25. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, Milicua JM, Jiménez W, Arroyo V: Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447
26. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, Solá E, Baccaro ME, Terra C, Arroyo V, Ginès P: Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219-226
27. Heidemann J, Bartels C, Berssenbrügge C, Schmidt H, Meister T: Hepatorenal syndrome: Outcome of response to therapy and predictors of survival. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:457613
28. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL: Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type I with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-875
29. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Dhumeaux D: Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-380
30. Karwa R, Woodis CB: Midodrine and octreotide in treatment of cirrhosis-related hemodynamic complications. *Ann Pharmacother* 2009;43:692-699
31. Blomeyer S, Tyczynski B, Gerken G, Canbay A: Diagnosis and therapy of the hepatorenal syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140:1083-1090
32. Yan L, Xie F, Lu J, Ni Q, Shi C, Tang C, Yang J: The treatment of vasopressin V2-receptor antagonists in cirrhosis patients with ascites: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2015;15:65
33. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Büttner 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* 1995;17:135-146
34. Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N, Cai CX: Role of renal replacement therapy in patients with type I hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care*. 2015 May. pii: S0883-9441(15)00301-9
35. Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G: Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:302-311
36. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, Saliba F, Sauerbruch T, Klammt S, Ockenga J, Pares A, Wendon J, Brünner T, Kramer L, Mathurin P, de la Mata M, Gasbarrini A, Müllhaupt B, Wilmer A, Laleman W, Eefsen M, Sen S, Zipprich A, Tenorio T, Pavesi M, Schmidt HH, Mitzner S, Williams R, Arroyo V; RELIEF study group: Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153-1162
37. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, Sarrazin C, Hoste E, Van Vlierberghe H, Escorsell A, Hafer C, Schreiner O, Galle PR, Mancini E, Caraceni P, Karvellas CJ, Salmhofer H, Knotek M, Ginès P, Kozik-Jaromin J, Rifai K; HELIOS Study Group: Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:782-789
38. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD: Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243-2251
39. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD: Simultaneous liver-kidney transplantation summit: Current state and future directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901-2908
40. Park MH, Shim HS, Kim WH, Kim HJ, Kim DJ, Lee SH, Kim CS, Gwak MS, Kim GS: Clinical risk scoring models for prediction of acute kidney injury after living donor liver transplantation: A retrospective observational study. *PLoS One* 2015;10:e0136230
41. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Muiesan P, Ferguson JW: The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:1180-1186
42. Doucette KE, Pang XL, Jackson K, Burton I, Carbonneau M, Cockfield S, Preiksaitis JK: Prospective monitoring of BK polyomavirus infection early posttransplantation in nonrenal solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2008;85:1733-1736
43. Pipili C, Cholongitas E: Pharmaceutical management of hepatitis B and C in liver and kidney transplant recipients. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6:105-110