

**T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD**

**HEPATORENAL SENDROMLU
HASTALARDA TERLİPRESSİN
TEDAVİSİNE YANIT İLE SERUM
SİSTATİN C DÜZEYİ ARASINDA
KORELASYON VAR MIDIR?**

**Dr Abdullah ŞUMNU
İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

İstanbul, 2009

**HEPATORENAL SENDROMLU HASTALARDA
TERLİPRESSİN TEDAVİSİNE YANIT İLE
SERUM SİSTATİN C DÜZEYİ ARASINDA
KORELASYON VAR MIDIR?**

Dr Abdullah ŞUMNU
İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU

Çalışmalarına yön veren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli Hocam Prof. Dr. Yılmaz Çakaloğlu'na ve tezimin danışmanlığını devralan Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoglu'na,

İç Hastalıkları eğitimimde büyük katkıları olan,engin bilgilerinden her konuda faydalandığım başta Prof Dr Kerim Güler olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma,

Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden en zor dönemimde elimden tutan Prof. Dr. Sema Genç'e ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr Beyhan Ömer'e,

Tüm sıkıntılarına ve yoğunluklarına rağmen bana birgün bile yüzlerini asmayan, her konuda fikirlerine ve yardımlarına başvurduğum Uz. Dr. Binnur Pınarbaşı ve Hem. Serpil Karabulut'a

Doç. Dr. Filiz Akyüz, Uz. Dr. Bülent Baran ve tüm Endoskopi Ünitesi çalışanlarına bana tahammülleri için,

En zor anlarımda arkamda olan, istatistik danışmanım ve canım arkadaşım Dr. Nilüfer Alpay'a,

Tüm asistan arkadaşlarıma,

Canım aileme,

Çok teşekkür ederim....

KISALTMALAR

ABY: Akut böbrek yetmezliği

ADH: Antidiüretik hormon

Ark: arkadaşları

ATN: Akut tubuler nekroz

BUN: Kan üre azotu

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HRS: Hepatorenal sendrom

İv: intravenöz

Kg: Kilogram

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

MARS: Molecular adsorbent recirculating system

MELD: Models for End Stage Liver Disease

NSAİİ: Non-steroid antiinflatuar ilaçlar

RAAS: Renin anjiotensin aldesteron sistemi

SAİ: Spontan asit enfeksiyonu

TİPS: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant

Tc-DTPA: teknesyum işaretli dietilen triamin pentaasetat

USG: Ultrasonografi

Vd: ve diğerleri

İÇİNDEKİLER

A. GİRİŞ VE AMAÇ	6
B. GENEL BİLGİLER	8
1. Hepatorenal sendrom	8
1.1 Hepatorenal sendrom tanım ve genel bakış	8
1.2 Hepatorenal sendrom, patofizyoloji	9
1.3 Hepatorenal sendrom, klinik özellikler	11
1.4 Siroz hastalarında böbrek yetmezliğine yaklaşım ve hepatorenal sendrom tanısı	13
1.5 Hepatorenal sendrom, tedavi	19
2. Sistatin C	22
2.1 Sistatin C, genel bilgiler	22
2.2 HRS ve sistatin C	23
C. YÖNTEM VE İSTATİSTİK	24
1. Yöntem ve çalışma basamakları	24
2. Çalışma gruplarının genel özellikleri	25
3. İstatistik	27
D. SONUÇLAR	27
E.TARTIŞMA	33
F. ÖZET	38
KAYNAKLAR	40

A. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek yetersizliği, ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda sık ortaya çıkan komplikasyonlardan biridir.^{1,2} Böbrek ve karaciğer yetersizliklerinin kombinasyonu genellikle kötü prognoza işaret eder. Sirozlu bir hastada gelişen azoteminin etyolojisi özenle araştırılmalıdır. Öncelikle dehidratasyon, şok, nefrotoksik ilaçlar veya altta yatan bir parankimal hastalığın (örneğin glomerülonefrit) progresyonu gibi karaciğer hastalığından bağımsız etyolojik faktörler gözden geçirilmelidir. Bu faktörlerin yokluğunda akla gelmesi gereken ilk tanı hepatorenal sendromdur (HRS).

HRS genellikle karaciğer rezervi azalmış dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda meydana gelen, prognozu çok kötü olan fonksiyonel bir böbrek yetersizliği tablosudur.³ Temel özellikleri renal vazokonstriksiyona bağlı glomerüler filtrasyon hızında azalma ve ekstrarenal dolaşımdaki vazodilatasyona bağlı arteriyel hipotansiyondur.⁴ HRS’de görülen böbrek yetersizliği sıklıkla oligüri, idrar sodyumunda azalma ve dilüsyonel hiponatremi ile birliktedir. Hepatorenal sendrom tanısı için İnternasyonal Asit Kulübü tarafından kriterler geliştirilmiştir.³ Gerek doğru tanı koymak, gerekse klinik çalışmalar için standartizasyon sağlamak için bu kriterlerin tanı öncesi karşılanması gerekir. Hepatorenal sendromun tek kesin tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Transplantasyon dışında yapılan klinik çalışmalarda başarısı gösterilmiş en etkin tedavilerden biri splanknik vazokonstriksiyona yol açan bir vazopressin derivativesi olan terlipressin ile human albumin kombinasyonudur.

HRS’li hastalarda glomerüler filtrasyon hızının (GFR) noninvazif olarak değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemler serum kreatinin ve kreatinin klirensi ölçümüdür. Ancak bu iki yöntemin kas kitlesi, cinsiyet, yaş, protein alımı ve inflamasyon gibi birçok ekstrarenal faktörden etkilenmesi dezavantajlarıdır. Özellikle sirozlu hastalarda bu ekstrarenal faktörlerin etkisinin artması nedeniyle, HRS tanı ve takibinde böbrek fonksiyonlarının değerlendirmek için kreatinin ve kreatinin klirensi ideal bir yol gibi gözükmemektedir. Bu yüzden birçok yazar tarafından kreatininden daha iyi bir GFR markeri olarak gösterilen sistatin C, HRS’li hastalarda da çalışma alanı oluşturmaktadır.

Sistatin C nonglikolize bir proteindir. Sistein proteinaz inhibitörlerinden biridir.¹⁰⁴ Çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızla üretilmektedir. Özellikle seminal sıvı, beyin omurilik sıvısı ve sinovial sıvıda göreceli olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Kreatininden farklı olarak renal tubul hücrelerinden sekrete olmaz. Glomerüllerden filtre olduktan sonra proksimal tubul hücreleri tarafından emilir ve hemen hemen tamamı katabolize olur. Böylece sistemik dolaşıma tekrar dönmez. Bu özellikleriyle sistatin C konsantrasyonu tamamiyle GFR tarafından belirlenir. Sistatin C konsantrasyonu; yaş, cinsiyet, diet, kas kitlesi, ateş, malignite, karaciğer hastalıkları, infeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklar gibi faktörlerden bağımsızdır.

HRS tanı aşamasında böbrek yetmezliğine gidişin gösterilmesinde sistatin C'nin rolüne yönelik birkaç çalışma mevcuttur. Ancak literatürde terlipressin ve albumin tedavisi alan hastalarda tedavi cevabının ve prognozun sistatin C ile ilişkisine dair yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızda; Gastroenteroloji Servisimize dekompanse karaciğer sirozu tanısıyla yatmış azotemili hastalarda, böbrek yetmezliğinin etyolojilerinin değerlendirilmesi, hepatorenal sendrom sıklığının saptanması, sistatin C'nin renal fonksiyon bozukluğunu gösteren değerli bir test olduğunun vurgulanması ve HRS tedavisi uygulanan hastalarda tedaviye cevabın ve prognozun belirlenmesinde sistatin C'nin değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

B. GENEL BİLGİLER

1.Hepatorenal sendrom

1.1 Hepatorenal sendrom, tanım ve genel bakış

Hepatorenal sendrom (HRS) ‘ilerlemiş karaciğer hastalığında meydana gelen, belirgin dolaşım bozuklukları ve endojen vazoaktif sistemlerin aktivasyonu ile karakterli bir fonksiyonel böbrek yetersizliği tablosu’ olarak tanımlanmıştır.³ Renal vazokonstrüksiyona bağlı glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ve ekstrarenal dolaşımdaki vazodilatasyona bağlı arteriyel hipotansiyon ana özellikleridir.⁴

HRS esas olarak dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda görülmekle birlikte seyrek olarak akut karaciğer yetersizliğinde ve alkolik hepatit gibi akut karaciğer hastalarında da gelişebilir.⁵⁻⁷ Karaciğer sirozunun klasik klinik seyirinde hastalar asitsiz kompanse evreden genellikle asit oluşumu ile dekompanse evreye geçerler. İstirahat, tuzsuz diyet ve diüretik tedaviye başlangıçta iyi yanıt veren asit zamanla maksimum diüretik dozlarına yanıt vermemeye başlar ve refrakter asit olarak isimlendirilir. Hastalarda bu evreyi genellikle fonksiyonel böbrek yetersizliği izler. Yani HRS son dönem karaciğer hastalıklarında klinik tablonun bir parçası olmaktadır ve bazı görüşlere göre dekompanse karaciğer sirozunda ortaya çıkması beklenen klinik bir sonuçtur.⁸ Ölüm nedeni böbrek yetersizliği değil karaciğer yetersizliğidir.⁹ Renal patolojinin fonksiyonel olduğunu destekleyen çalışmalardan birinde, HRS’li dekompanse karaciğer sirozu hastalarından alınan böbreklerin, böbrek transplantasyonu yapılan son dönem böbrek yetersizliği hastalarında normal fonksiyon göstermesi ile ortaya koyulmuştur.¹⁰ Ayrıca karaciğer transplantasyonu yapılan HRS’li karaciğer sirozu hastalarında nakil sonrası böbrek fonksiyonlarının normale döndüğü gösterilmiştir.^{11,12}

Dekompanse karaciğer sirozu hastalarında 1 yıllık ve 5 yıllık HRS gelişme olasılıkları sırasıyla %18 ve %39 olarak bildirilmiştir.¹³ Hastanelere asit ile başvuran hastaların %17’sinde ve bu hastalardan ölenlerin %50 sinden fazlasında HRS’nin mevcut olduğu retrospektif çalışmalarda işaret edilmektedir.¹⁴ HRS insidansına belirlemeye yönelik yapılan

klasik çalışma yıllar öncesine aittir ve bu çalışmalarda standart tanı kriterleri kullanılmamıştır. HRS'nin insidansını ve siroz seyrinde görülen diğer böbrek yetersizliği nedenleri ile göreceli sıklığını ortaya koymak için güncel çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.2 Hepatorenal sendrom, patofizyoloji

Hepatorenal sendromun patofizyolojisindeki köşe taşlarını sodyum ve tuz tutulumu, arteriyel vazodilatasyon ve hipotansiyon oluşturarak, kritik nokta böbrek dolaşımındaki ciddi vazokonstriksiyondur.¹⁵⁻¹⁶ Renal vazokonstriksiyonun altında yatan nedenler multifaktöryeldir ve renal dolaşıma etki eden bu faktörler sistemik arteriyel dolaşımdaki değişiklikler, artmış portal basınç, vazokonstriktör mediatörlerin aktivasyonu ve vazodilatatör mediatörlerin baskılanması olarak özetlenebilir.

Sirozdaki ilk fonksiyonel renal bozukluk henüz asit gelişmemiş hastalarda meydana gelen sodyum retansiyonudur.^{17,18,19} Bu retansiyon renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi (RAAS) ve sempatik sistem aktivasyonundan bağımsızdır. Plazma aldesteron, atriyal natriüretik peptid ve norepinefrin düzeyleri normaldir.²⁰⁻²² Sodyum retansiyonu daha önceleri asit gelişimi sonrası efektif kan hacminin azalmasına bağlanıyordu ('underfilling theory'). Ancak asit gelişmemiş hastalardaki kalp debisinin artmış olması ve hipervolemi bir tezat oluşturmaktaydı ve bu tezat, sodyum retansiyonuna yol açan nörohumoral başka mekanizmaların ortaya atılmasına yol açtı.^{23,24} Sonrasında Epstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar ile sirozlu hastalarda intravasküler volüm artışına rağmen, azalmış efektif (santral) intravasküler volümün sodyum retansiyonuna yol açtığını ileri sürdüler. Sonuç olarak 'periferik arteriyel vazodilatasyon teorisi' ile kalp debisi ve intravasküler volümün artmış olduğunu, ancak böbrek fonksiyonlarını idame ettirecek kan akımının periferik vasküler dirençte azalma sonucunda sağlanamadığını savundular.^{18,25,26}

Asit gelişmemiş hastalardaki arteriyel vazodilatasyona bağlı gelişen hiperdinamik dolaşım kompansatuar bir mekanizmadır ve renal kan akımını idamesini sağlar. Bu nedenle belirgin bir RAAS aktivasyonu saptanamayacak kadar azdır. RAAS aktivasyonu olmaksızın gelişen sodyum retansiyonuna yönelik ortaya atılan teoriler intrarenal hemodinamik değişiklikler, aldesterona duyarlılık artışı ve RAAS'nin intrarenal aktivasyonu şeklinde özetlenebilir.^{17,27-29} Wong ve arkadaşlarının çok düşük dozlarda anjiyotensin reseptör blokleri losartan ile yaptıkları çalışmalar intrarenal anjiyotensin II'nin sodyum retansiyonundaki rolüne işaret etmektedir.²⁷ Hakkında çok bahsedilen hepatorenal refleks teorisi özetle sinüsoidal

portal hipertansiyonun refleks olarak renal vazokonstriksiyona yol açtığını ve sodyum retansiyonunu başlattığını öne sürmektedir. Hepatorenal refleksin kullandığı mediatör ise kuvvetli bir vazokonstriktör olan endotelin 1'dir ve akut sinüsoidal portal hipertansiyonda sentezinin arttığı gösterilmiştir.^{29,30}

'Periferik arteriyel vazodilatasyon teorisi'nin de öne sürdüğü gibi sirozlu hastalarda erken hemodinamik değişiklik portal hipertansiyona paralel olarak gelişen splanknik vasküler yataktaki vazodilatasyondur. Belirgin splanknik vazodilatasyon diğer organlardaki ve periferdeki vazokonstriksiyona rağmen periferik vasküler direnci azaltarak hipotansiyona yol açmaktadır.^{17,18,31-35} HRS'de hiperdinamik dolaşımın daha fazla olmasına rağmen periferik kan akımının azalması splanknik vasküler yataktaki vazodilatasyonun daha belirgin artışına bağlanmaktadır.³³ Splanik kan akımını azaltan ilaçların HRS tedavisindeki başarıları, splanknik vazodilatasyonun HRS patogenezindeki kilit rolünü desteklemektedir. Splanik vazodilatasyondan sorumlu mediatörler arasında nitrik oksit, substance P, vazointestinal peptid, ve 'calcitonin gene-related peptid' gösterilmekte, bunlardan nitrik oksidin portal hipertansiyonda splanknik alanda artmış olduğu deneysel olarak gösterilmiştir.^{36,37}

Henrikssen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada splanknik vazodilatasyon ve artan portal kan akımının santral kan volümünün (kalp, akciğer ve büyük arterler) azalmasına yol açmasının yanı sıra sinüsoidal basıncın arttıkça santral volümün azalmasının belirginleştiğini göstermişlerdir.³⁸ HRS gelişen hastalarda belirgin sistemik ve splanknik hemodinamik değişikliklerin kaynağı budur. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant gibi sinüsoidal basıncı azaltıcı girişimlerin HRS tedavisindeki başarısı bu bilgiyi kuvvetlendiren bir veridir.

Santral kan akımının azalması santral yerleşimli basınç ve volüm reseptörleri aracılığı ile RAAS, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve non-osmotik antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasına yol açar.^{39,40,41} RAAS ve sempatik sinir sistemi gibi vazokonstriktör sistemlerin devreye girmesiyle HRS'nin kilit noktası olan renal vazokonstriksiyon giderek belirginleşir. Bu evrede renal perfüzyon ve GFR, özellikle renal prostoglandinler ile etkisini gösteren renal endojen vazodilatatör sistem ile korunmaya çalışılır. Siklooksijenaz enzim inhibisyonu yapan nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımının HRS'yi tetiklemesi bunu desteklemektedir.^{42,43} Non-ozmotik ADH, renal prostoglandinlerin artmasına yol açar, prostoglandinler ise aldosteron ve norepinefrinin renal vazokonstriktör etkilerini engellemeye çalışmanın yanında ADH'nın renal antidiüretik etkisini inhibe eder.⁴³⁻⁴⁵

Hepatorenal sendrom patogenezinde sodyum retansiyonunun yanı sıra görülen bir diğer önemli bozukluk serbest su klirensinin bozulmasıdır. Non-ozmotik ADH salınımının artması, azalmış GFR nedeniyle distal nefrona ulaşan sodyum miktarında azalma, NSAİİ

kullanımına bağlı prostoglandinlerin ADH'nın antidiüretik etkisini bloke etmesinin inhibisyonu gibi etmenler serbest su klirensini azaltır.^{19,46,47} Serbest su klirensinin azalması refrakter asitli hastalarda görülen dilüsyonel hiponatreminin en önemli nedenidir. Toplayıcı kanallarda yerleşen ADH'nın su tutucu etkisinden sorumlu V2 reseptörlerinin antagonistleri (aquaretic ilaçlar) serbest su klirensini arttırarak dilüsyonel hiponatreminin tedavisinde başarılı olabilirler.^{18,19,47}

Prostoglandinlerin böbrek kan akımını koruyucu etkilerinden bahsedilmişti. Prostoglandinlerin yanı sıra nitrik oksid, atrial natriüretik peptid, lökotrienler ve isoprostanlar gibi vazoaaktif maddelerin de katkılarının olduğu düşünülmektedir. Ancak tüm bu renoprotektif maddele rağmen dekompanse karaciğer sirozu doğal seyrinde veya daha sıklıkla araya giren kolaylaştırıcı faktörlerin etkisiyle vazokonstriktör sistemler aktive olur ve/veya bahsedilen kompensatuar mekanizmalar baskılanır. GFR'nin daha da azalmasıyla azotemi meydana gelir. Multifaktöryel karmaşık patogenezi düşünüldüğünde hepatorenal sendromun tedavisinde daha geniş bir bakış açısıyla düşünüp splanknik vazodilatasyonu azaltmak ve efektif santral volümün arttırılması gibi ana hedefler seçmek daha akıllıca olacaktır.

1.3 Hepatorenal sendrom, klinik özellikler

HRS'nin spesifik bir klinik bulgusu yoktur. Hastaların çok büyük bir kısmı ilerlemiş karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar bulguları ile gelir. Tense asit, klinik/subklinik hepatoensefalopati, hiperbilurbinemi, uzamış protrombin zamanı hemen her hastada bulunur. HRS patogenezinde de bahsedildiği üzere, hipotansiyon, azalmış sistemik vasküler direnç, yüksek kardiyak output ve taşikardi genellikle eşlik eder. Yine önemli sayıda hastada sol ventrikülün sistolik ve diastolik disfonksiyonu ile karakterize sirotik kardiyomiyopati bulunabilir. Bu tablo subklinik olsa da araya giren spontan bakteriyel peritonit gibi nedenlerle alevlenebilir.^{48,49} HRS'de görülen böbrek yetersizliği sıklıkla oligüri (<500 ml/gün), idrar sodyumunda azalma (idrar sodyumu <10 mEq/L) ve dilüsyonel hiponatremi (serum sodyumu <130 mEq/L) ile birlikte dir. Bunlardan hiponatremi, plazma renin aktivitesi ile birlikte HRS gelişiminin en önemli laboratuvar prediktörü olarak bulunmuştur.¹³ Karaciğer sirozu hastalarında kas kütlesinin ve endojen kreatinin üretiminin az olması nedeniyle bu hastalarda gelişen böbrek yetmezliğindeki kreatinin değerinin, karaciğer sirozu olmayanlarda gelişen böbrek yetmezliğindeki kreatinin değerinden daha düşük olacağı da hatırlanmalıdır.⁵⁰

Fonksiyonel böbrek yetersizliğinin progresyon hızına göre HRS iki klinik tipe ayrılmaktadır. (Tablo 1) Tip1 HRS oligoanüri ile prezente olur, sıklıkla 2 haftadan az bir süre

içerisinde kreatinin değerleri bazal değerın iki katına yükselir, GFR bazal değerin %50'sinin altına iner. Mortalitesi çok yüksektir. Ortalama yaşam süresi iki hafta olarak bildirilmiştir.^{3,13,51,52} Tip 2 HRS daha yavaş seyirlidir, GFR azalması ve azotemi daha az belirgindir. Ortalama yaşam süresi eski çalışmalarda 6-12 ay olarak bildirilmiş olup^{3,51}, yeni tedavilerle yaşam süreleri uzamıştır. Tip 2 HRS'nin tipik klinik özelliği diüretiklere dirençli ve boşaltıcı parasentezler sonrası erken nükseden asit tablosudur.

Tablo 1: HRS'nin klinik tipleri
Tip 1 HRS • Akut ve hızlı seyir • İki haftadan az bir süre içerisinde kreatinin değerin bazal değerin iki katına çıkması veya GFR değerin bazal değerin %50'sinin altına inmesi • Çok kötü prognoz; sağkalım iki haftadan kısa
Tip 2 HRS • Daha yavaş seyir, diüretiklere ve boşaltıcı parasentezlere dirençli asit kliniği • HRS kriterlerini karşılanır, ancak tip 1 bulguları yoktur • Tedavisiz ortalama sağkalım 6-12 ay

HRS'ye yatkınlık oluşturan faktörleri iyi bilmek HRS insidansını ve mortalitesini azaltmak adına ciddi önem taşımaktadır. Watt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada en sık predispozan faktörleri bakteriyel infeksiyon (%48), gastrointestinal kanama (%33) ve yüksek volümlü parasentez (%27) olarak bulmuşlardır. Diğer predispozan faktörlerin %7'sini ilaçlar, %7'sini cerrahi ve %11'ini ise diğer nedenler oluşturmaktaydı.⁵³ Tip1 HRS'li hastaların %25'inde böbrek yetersizliği, belirgin bir predispozan faktör olmadan yerleşmektedir.⁵⁴

Spontan asit infeksiyonu (SAİ) önceden böbrek fonksiyonu bozulmuş olan sirotik hastalarda daha sık görülmekle birlikte, azotemisi olmayan hastalarda da gelişebilir. SAİ'lu sirotik hastalarda hastane mortalitesinin en önemli prediktör faktörü böbrek yetersizliğidir.⁵⁵ Gelişen böbrek yetersizliği muhtemelen SAİ tarafından indüklenen endotoksinlerin ve çeşitli sitokinlerin vazodilatasyonu artırıp hemodinamiyi bozmasıyla meydana gelmektedir. Bir diğer predispozan faktör olan gastrointestinal kanama, akut volüm depleyonuna yol açarak renal perfüzyonu bozar ve HRS gelişimine yatkınlık oluşturur. Yapılan bir çalışmada üst

gastrointestinal kanama nedeniyle yatırılmış 85 hastanın 3'ünde HRS geliştiği gösterilmiştir.⁵⁶ Ancak bu çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğunun Child A ve B olduğunu hatırlatmakta fayda vardır. Başka bir çalışmada hipovolemik şok ve böbrek yetersizliği, hastane mortalitesinin bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur. Böbrek yetersizliği olan GIS kanama hastalarında mortalite %55 bulunurken böbrek yetersizliği olmayanlarda bu oran %3'te kalmıştır.⁵⁷

Yüksek volümlü agresif parasentez, efektif arteriyel volüm düşüklüğünü arttırmasına ilave olarak vazokonstiktör sistemleri de aktive ederek renal vazokonstriksiyona katkıda bulunur.⁵⁸ Total parasentez ile asit tedavisi yapılan hastaların %10'unda HRS gelişmektedir.¹³ İlaçlar HRS'yi predispoze edebilir, ama tanı kriterlerinde de anlatılacağı gibi aminoglikozitler örneğinde olduğu gibi yalnızca nefrotoksik ilaçlara bağlı gelişen böbrek yetersizliklerinde HRS dışlanmaktadır.

1.4 Siroz hastalarında böbrek yetersizliğine yaklaşım ve HRS tanısı

Böbrek yetersizliği karaciğer sirozu olan hastalarda sık ortaya çıkan ve prognozu kötüleştiren bir komplikasyondur. Öyleki karaciğer trasplantasyonu yapılacak hastaların prognozunun öngörülmesinde kullanılan MELD ("Models for End Stage Liver Disease") skorunda parametre olarak serum bilirubin ve INR değerlerinin yanısıra kreatinin değeri de kullanılmaktadır. Akut böbrek yetersizliği (ABY) yada son yıllarda kullanıma girmekte olan yeni adlandırması ile akut böbrek hasarı ('acute kidney injury') hastaneye yatırılan sirozlu hastaların %20'sinde gelişen bir problemdir.¹³⁴ ABY klinik pratikte halen sıklıkla kullanıldığı üzere kreatinin değerinin 1.5 mg/dl üzerine veya başlangıçtaki normal değerinin %50 üzerine çıkması olarak tanımlanmıştır. "The Acute Kidney Injury Network" tarafından geliştirilen yeni tanı ve evreleme kriterlerine göre serum kreatinin düzeyinde en az 0.3 mg/dl artış veya bazal düzeye göre en az %50 artış veya en az 6 saat süre ile idrar miktarının 0.5 ml/kg'saatten az olması evre 1 böbrek yetersizliğinin parametrelerini oluşturmakta ve bir hastada ABY var diyebilmek için minimum gerekli öğeleridir.¹³⁵

Sirozlu bir hastada böbrek yetersizliği geliştiğinde HRS hemen akla gelmektedir. Ancak klinisyen HRS kadar böbrek yetersizliği yapan diğer nedenleri de akla getirmeli, etyolojiye yönelik dikkatli bir değerlendirme yapmalı ve yol haritasını buna göre çizmelidir (Tablo 2). Tüm böbrek yetersizliklerine yaklaşımda olduğu gibi prerenal, renal ve postrenal böbrek yetersizliği şeklindeki bir etyolojik sınıflama yol gösterici olabilir. Patogenezinde

ayrıntılı olarak bahsedildiği üzere HRS fonksiyonel bir böbrek yetersizliğidir ve birçok yönüyle prerenal böbrek yetersizliğine benzer. Ancak prerenal böbrek yetersizliği volüm replasmanı ile düzelirken, HRS’da böyle bir düzelme saptanmaz. (Tablo 3) Her iki patolojide de tubuler fonksiyonlar korunduğundan idrar konsantrasyonu ve sodyum reabsorpsiyonu normaldir. Bu yüzden idrar sodyumu 20 mEq/L’den düşük, fraksiyone sodyum ekskresyonu ise %1’in altında beklenir. Akut tubuler nekrozda ise idrar sodyumu ve fraksiyone sodyum ekskresyonu genellikle yüksek beklenir. Bu noktada klinisyeni yanılgıya sürükleyebilecek nokta sirozlu hastada sıklıkla başvuru alan diüretik tedavisi ile idrar sodyumunun yüksek bulunmasıdır.

Tablo 2 Karaciğer sirozu hastalarında böbrek yetersizliğine genel yaklaşım

Anamnez

- Sıvı kaybı (diare, kusma, yüksek doz diüretik kullanımı, yüksek volümlü parasentez)
- Gastrointestinal kanama
- Enfeksiyon (ateş, öksürük, dizüri, karın ağrısı)
- Sistemik hastalık (diabet, hipertansiyon, vd.) , prostatizm
- İlaç anamnezi (diüretik, NSAİİ, aminoglikozitler, kontrast ajanlar)

Fizik Muayene (Tablo 2 devam)

- Kan basıncı, nabız, TİLT testi, vücut sıcaklığı, dehidratasyon bulguları
- Enfeksiyon odağı araştırılması
- Spesifik bulgular (vaskülit, glob vesikal vb.)

Bazal Tetkikler

- Tam kan sayımı, elektrolitler, BUN, kreatinin
- İdrar sedimenti, proteinüri, idrar sodyumu
- Üriner sistem USG

Yol Haritası

- Diüretikleri, varsa diğer nefrotoksik ilaçları kes
- Enfeksiyon, kanama, sıvı kaybı gibi etyolojik nedenler varsa tedavi et
- Prerenal yetersizliği dışlamak için en az 1500 cc/gün %9 NaCl ve 1 g/kg albumin infüzyonu yap, bu önlemlere cevap varsa tedaviyi sürdür
- Tedaviye cevap yoksa ve HRS tanı kriterleri karşılanıyorsa spesifik tedavi ver
- Böbrek yetersizliğinin akut tubuler nekroz, glomerülonefrit gibi diğer nedenleri varsa uygun tedavi için nefroloji konsültasyonu iste

Tablo 3 HRS, prerenal akut böbrek yetersizliği (ABY) ve akut tubuler nekroz (ATN) ayırıcı tanısı			
	Prerenal ABY	HRS	ATN
İdrar sedimenti	Fakir	Fakir	Hücre, silendir
İdrar sodyumu	< 10 mmol/L	< 10 mmol/L	> 20 mmol/L
İdrar/plazma kreatinin	> 30	> 30	< 20
Proteinüri	-	< 500 mg/gün	< 500 mg/gün
İdrar osmolalitesi	Plazma osmolalitesinden fazla	Plazma osmolalitesinden fazla	Plazma osmolalitesine çok yakın
Volüm replasmanına erken yanıt	Var	Yok	Yok (övolemi sağlanmalı)

Siroz hastalarında HRS ve prerenal faktörler dışında böbrek yetersizliğine yol açan diğer nedenler akut tubuler nekroz, obstrüktif üropati, sepsise bağlı akut böbrek yetersizliği sayılabilir. Siroz dışındaki karaciğer hastalıklarının böbrek tutulumları (Tablo 4) ve hem karaciğeri hem de böbreği etkileyen sistemik hastalıklar (Tablo 5) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanıda zorlanıldığında özellikle proteinürisi ve hematürisi olan hastalarda böbrek biopsisi yapılması gerekebilmektedir.

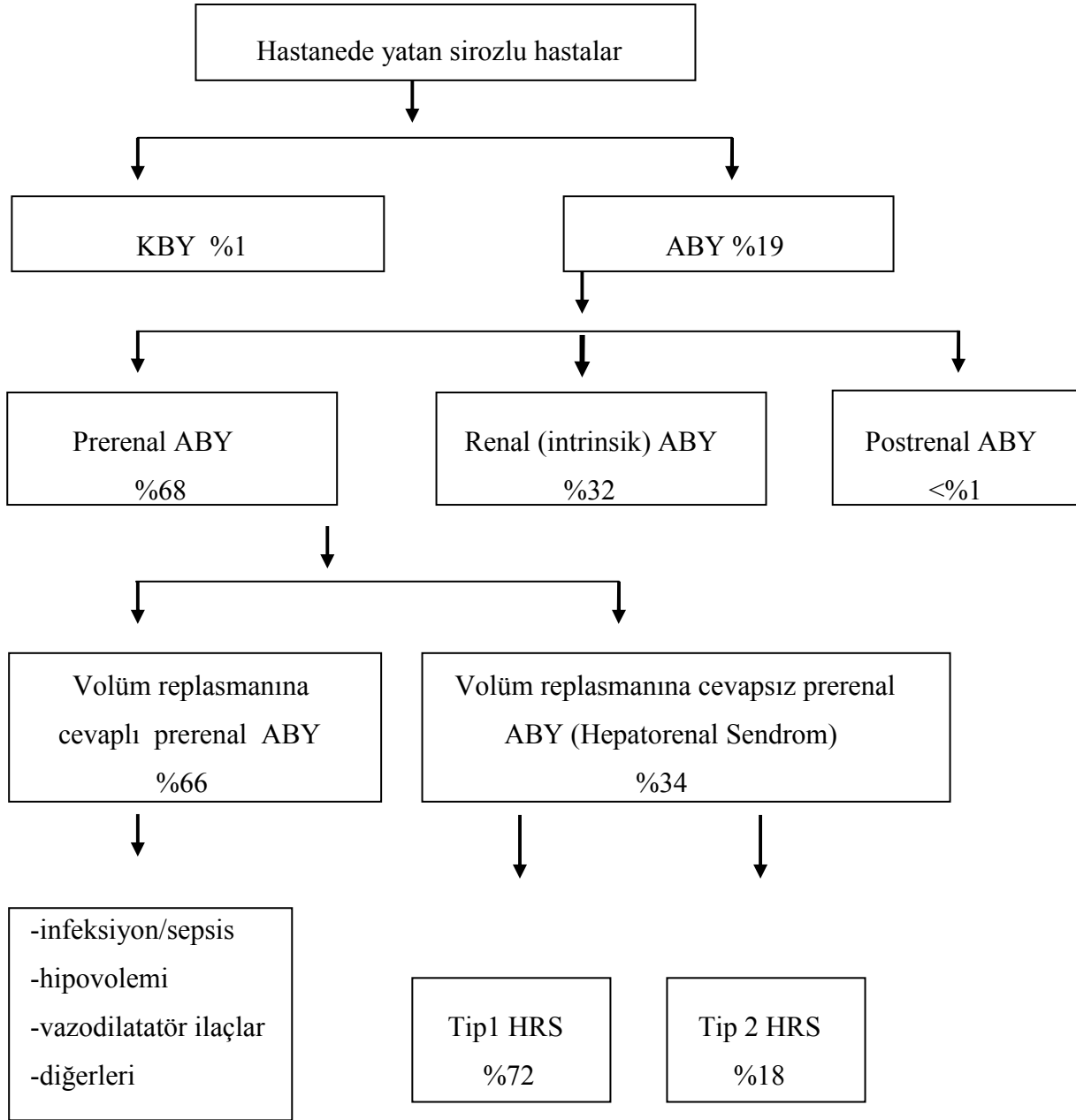
Sirozlu hastalarda gelişen akut böbrek yetersizliklerinin hemen tamamına yakını renal hipoperfüzyona bağlıdır. ABY gelişen hastalardan sadece üçte biri HRS'dir.⁵⁹ Moreau ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada sirozu ve böbrek yetersizliği olan 423 hasta incelenmiştir. Hastaların %33'ünde (139) HRS, %33'ünde (139) septik ve/veya hemorajik şoka bağlı ve volüm replasmanına dirençli böbrek yetersizliği, %32'sinde (135) volüm replasmanına yanıtı prerenal böbrek yetersizliği, %6'sında glomerülopatiye bağlı kronik böbrek yetersizliği, %2'sinde (9) nefrotoksik ilaçlara bağlı böbrek yetersizliği ve bir hastada postrenal böbrek yetersizliği saptanmıştır.⁶⁰

Tablo 4* Karaciğer hastalığının tipleri ile ilişkili, olası böbrek tutulumları	
Hepatit B	Membranöz GN, membranoproliferatif GN, IgA nefropatisi, FSGS, minimal değişiklik hastalığı, PAN, Esansiyel mikst kriyoglobulinemi
Hepatit C	Membranöz GN, membranoproliferatif GN, IgA nefropatisi, kriyoglobulinemi, Tubulointerstisyel nefrit
Alkolik Hepatit	IgA nefropatisi
Wilson Hastalığı	Tip 1 renal tubuler asidoz
Alfa 1 Antitripsin eksikliği	Membranoproliferatif GN, anti-GBM hastalığı
<i>GN: glomerülonefrit, FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz, PAN: poliarteritis nodoza, GBM: glomerüler bazal membran</i>	
<i>* Elaine Yeung, MD; Renal Dysfunction in Cirrhosis: Diagnosis, Treatment and Prevention; Medscape General Medicine , 2004</i>	

Tablo 5* Hem karaciğeri hem böbreği tutan sistemik hastalıklar	
İnfeksiyöz nedenler	Leptospiroz, malaria, sepsis
Granülomatöz hastalık	Sarkoidoz
Otoimmün nedenler	Sistemik lupus eritematozus, Sjögren
İnfiltratif nedenler	Amiloidoz
İlaç intoksikasyonu	Asetaminofen, asetil salisilik asit, karbontetraklorür
Diğer nedenler	Preeklampsi/HELLP sendromu, orak hücreli anemi Polikistik böbrek hastalığı, şok
<i>*Elaine Yeung, MD; Renal Dysfunction in Cirrhosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention; Medscape General Medicine , 2004</i>	

Garcia Tsau ve arkadaşları hastaneye yatan sirozlu hastalarda gelişen ABY etyolojisine yönelik yapılan çalışmaları analiz etmişlerdir. 1544 hastanın değerlendirilmesinde %20 hastada ABY, %1 hastada ise KBY saptanmıştır. ABY gelişen hastaların ise %68'inde prerenal nedenler, %32'sinde ise renal (intrinsik) nedenler mevcuttur. Postrenal nedenler ise %1'den azını oluşturmaktadır. Prerenal ABY gelişen hastaların üçte ikisinde enfeksiyon, kanama, diüretik ve parasentez gibi etyolojik nedenlerle ortaya çıkmış prerenal azotemi volüm replasmanına yanıt vermiş ve bu hastalarda HRS tanısı dışlanmıştır. Prerenal ABY'li

hastaların üçte birinde ise hidrasyon tedavisine yanıt alınamamış ve HRS tanısı koyulmuştur.
(Şema 1)



Şema-1 Değişik çalışmalardan alınan rakamlara göre hastanede yatan sirozlu hastalarda ABY ve alt tiplerinin görülme sıklığı (*Garcia-Tsao et al. Hepatology 2008*)

HRS tanısı için 1996 yılında ‘International Ascite Club’ tarafından tanı kriterleri geliştirilmiştir. (Tablo 6) ³ Ayırıcı tanı yapmadan ve tanı kriterlerini değerlendirmeden her azotemi gelişen sirozlu hastaya HRS tanısı koymak yanılgılara yol açacaktır.⁵³ Ayrıca bu durum klinik çalışmaların doğruluğuna ve güvenilirliğine de zarar getirecektir.

Unutulmaması gereken bir diğer nokta karaciğer sirozu hastalarındaki kas kütlesi kaybı nedeniyle göreceli olarak düşük olan bir kreatinin düzeyinin aslında ciddi bir böbrek yetmezliğinin işareti olabileceğidir. HRS tanı kriterlerinde eşik olarak belirtilen kreatinin düzeyi (1.5 mg/dl) sirozlu hastalarda 30 ml/dk’dan düşük bir GFR’yi göstermektedir.

Tablo 6 Uluslararası Asit Kulübü Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri 1996
Majör kriterler • Ağır karaciğer hastalığı (akut/kronik) • GFR düşüklüğü (serum kreatinin 1.5 mg/dl üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/dk’ın altında) • Şok bulgularının, altta yatan bakteriyel enfeksiyonun, aşırı sıvı kaybının ve nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması • Diüretik tedavinin sonlandırılmasından veya plazma volüm desteğinden (1.5 L) sonra renal fonksiyonlarda düzelme olmaması (Serum kreatinin 1.5 mg/dl üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/dk’ın altında devam etmesi) • Proteinürinin 500 mg/gün altında olması ve ultrasonografide obstrüktif veya renal parankimal hastalık bulgusunun olmamasıdır
Minör (yardımcı) kriterler • İdrar volümünün 500 ml/günün altında olması • İdrar sodyumunun 10 mEq/L altında olması • İdrar osmolalitesinin plazma osmolalitesinden fazla olması • İdrar sedimentinin büyük büyütmesinde her sahada 50’den az eritrosit olması • Serum sodyum konsantrasyonunun 130 mEq/L’nin altında olmasıdır
<i>HRS tanısı için majör kriterlerin tümünün karşılanması gerekir. Minör kriterlere gerek yoktur, ancak her minör kriterin varlığı tanıyı destekler.</i>

1.5 Hepatorenal sendrom, tedavi

Akut yada kronik karaciğer yetmezliği zemininde gelişen HRS ciddi bir komplikasyondur. Özellikle tip 1 HRS'nin mortalitesi çok yüksektir ve mümkün olan merkezlerde Yoğun Bakım Ünitesi takibi gereklidir. Hastaların vital bulguları, aldığı çıkardığı ve kilo takibi, kreatinin ve elektrolit takibi yakından izlenmelidir. Özellikle yoğun volüm replasmanı gereken ve prerenal böbrek yetersizliğinin dışlanması gereken hastalarda santral venöz kateter ile santral venöz basınç takibi gerekli olabilir. Ancak ileri karaciğer yetmezliğinde gerçekleştirilecek tüm invazif girişimler gibi kateter takılmasının hemorajik komplikasyonları tartışılmalıdır. Özellikle malnütrisyonu olan bu hastalarda tuzdan fakir uygun beslenme sağlanmalıdır. Dilüsyonel hiponatremisi olanlarda sıvı kısıtlaması önerilmektedir.⁶¹ Büyük çoğunluğu tense asitli olan hastalarda spontan bakteriyel peritoniti dışlamak için mutlaka diagnostik parasentez yapılmalıdır. Tense asit nedeniyle ileri rahatsızlık hissi olanlarda albumin eşliğinde 5 litre boşaltıcı parasentez yapılabilir. Ancak bu miktarda boşaltıcı parasentezin tip 1 HRS'nin seyrini kötüleştirip kötüleştirmedeği bilinmemektedir. Böbrek yetersizliğini kötüleştirebileceğinden ve elektrolit bozukluklarına yol açabileceğinden kullandıkları diüretikler kesilmelidir. Özellikle spironolaktonun böbrek yetersizliği zemininde hiperpotasemiye yol açabileceği dikkate alınmalıdır. HRS'nin tek kesin kalıcı tedavisi karaciğer transplantasyonu olduğundan, nakil adayları hastalar titizlikle belirlenmeli ve gerekli hazırlıklar acilen yapılmalıdır.

HRS patogenezinin daha iyi anlaşılması ve splanknik vazodilatasyonun kilit rolünün kavranması ile birlikte, vazokonstriktör ajanların başta albumin olmak üzere volüm genişleticiler ile birlikte verilmesi HRS tedavisinin esasını oluşturmaktadır.

Terlipressin sentetik bir vazopressin derivativesidir (triglisil-lizin-vazopressin). Terlipressin vasküler vazopressin (V1) reseptörlerine, renal vazopressin (V2) reseptörlerine kıyasla daha fazla etki göstermektedir. Terlipressin splanknik vazokonstriksiyon etkisi ile efektif arteriyel volümü yükselterek renal kan akımını artırır ve böbrek fonksiyonlarını düzeltir. Tip 1 HRS'li hastalarda yapılan çalışmalarda ve vaka sunumlarında terlipressin ve albumin tedavisi kombinasyonunun GFR'yi anlamlı olarak düzelttiği ve hastaların yaklaşık %65'inde kreatinin değerini 1.5 mg/dl altına indirdiği gösterilmiştir.^{60,62-71} Vazopressin analoglarının kullanımında en fazla endişe uyandıran yan etki olan iskemik olaylar, yapılan çalışmalarda %10 civarında bulunmuştur.^{60,65,67-72} Child-Pugh skoru 13'ün üzerinde olan

hastalarda ve albumin replasmanı yapılmayanlarda terlipressin cevabının kötü olduğu ortaya koyulmuştur.^{60,67} Tedaviye cevap verenlerde nüks oranı %15’lerde bildirilmiştir, nüks halinde terlipressin ve albumin tedavisinin yeniden başlanması başarılı olmaktadır.^{65,67} Terlipressin 0.5 mg 4-6 saatte bir dozunda iv olarak başlanır. Yanıt alınamazsa 1-2 mg 4-6/sa devam edilir. Albumin infüzyonu 1 gr/kg dozunda başlanır (Tablo 7). Devam eden günlerde 20-40 g/gün olarak tedavi sürdürülür. Terlipressin + albumin tedavisine 4-5 gün süre ile cevap alınamazsa, hastanın diğer tedavilerden de fayda görmesi beklenmemektedir. Tedavi en fazla 15 gün olmak üzere kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl altına inene kadar sürdürülmelidir. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, nakil öncesi terlipressin albumin kombinasyon tedavisinin nakil sonrası komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Ancak nakil sonrası seyri değerlendirmek için daha büyük prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Vazopressin analogları olan terlipressin ve ornipressin aynı zamanda özefagus varis kanamasında da endikedir. Ornipressin iskemik yan etkilerinin daha fazla olması nedeniyle terkedilmiştir.⁷³

Tablo 7 Hepatorenal sendromun medikal tedavi seçenekleri

Tedavi	Mekanizma	Doz	Süre
Terlipressin	V1 agonisti* splanknik vazokonstriksiyon	0.5-2 mg 4-6 saatte bir**	15 gün
Albumin	Volüm genişletici Sitokin/toksin bağlayıcı	İlk gün 1 g/kg Sonra 20-40 g/gün	15 gün
Midodrine	Alfa-adrenerjik Agonist	2.5-12.5 mg/oral 8 saatte bir	5-15 gün
Norepinefrin	Alfa-adrenerjik Agonist	0.5-3 mg/sa İv infüzyon	5-15 gün
Octreotid	Somatostatin analoğu splanknik vazokonstriksiyon	0.25 mcg/sa iv infüzyon veya 100- 200 mcg/sc 8 saatte bir	5-15 gün
* V1: vasküler vazopressin reseptör agonisti, renal reseptör agonist (V2) etkisi zayıftır.			
** Doz kan basıncına göre ayarlanır, 10-20 mmHg artış hedeflenir			

Etkinliği gösterilmiş olan terlipressin-albumin kombinasyonu daha çok Avrupa'da hakim olan protokoldür. Kuzey Amerika'da yaygın olarak kullanılan diğer bir tedavi alternatifini midodrine (oral kullanılan alfa-aderenerjik agonist), octreotid (uzun etkili bir somatostatin analoğu) ve albumin infüzyonu kombinasyonudur. Hakkında fazla çalışma olmayan bu kombinasyonun renal fonksiyonları düzelittiğine dair kanıtlar vardır.^{74,75} Octreotidin tek başına kullanımının efektif olmadığı gösterilmiştir.⁷⁶

Düşük dozlarda renal vazodilatasyon yaptığı bilinen dopaminin, Bennett ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GFR'de belirgin bir düzelme yapmadığı bildirilmiştir.⁷⁷ Duvuoux ve arkadaşları ise tip 1 HRS'li hastalarda noradrenalin, albumin ve furosemid kombinasyonu ile bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya alınan 12 hastanın 10'unda ortalama 7 gün sonra HRS'nin gerilediği saptanmıştır.⁷⁸ Ancak daha önce yapılan bir çalışmada ise noradrenalinin tip 1 HRS üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı ortaya koyulmuştur.⁷⁹

HRS patogenezinde prostoglandinlerin renoprotektif özelliklerinden bahsedilmişti. Bu doğrultuda yapılan bir çalışmada sentetik bir prostoglandin E₁ analoğu olan mioprostol 4 HRS hastasında albumin ile beraber denenmiş ve başarılı bulunmuştur. Ancak bu etkinin albumine bağlı olup olmadığı hakkında kuşkular vardır.⁸⁰ Ancak Gines ve arkadaşlarının yaptıkları nisbeten daha büyük bir çalışmada ne misoprostol ne de prostoglandin E₂ infüzyonunun renal fonksiyonları düzeltmediği ortaya koyulmuştur.⁸¹

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) portal basıncı düşürmeye yönelik esasen tedaviye dirençli varis kanamalarını durdurmak için kullanılan bir yöntemdir. HRS dışı nedenlerle TİPS yapılan hastalarda işlem sonrası, idrarla sodyum eksresyonu artar, aldosteron ve renin seviyeleri düşer ve renal fonksiyonlarda düzelme meydana gelir.⁸²⁻⁸⁶ HRS tedavisinde TİPS'in rolüne dair yayınlanan makalelerde; TİPS'in renal fonksiyonları düzeltebileceğine ve tip 2 HRS'den tip 1 HRS'ye ilerleyişi yavaşlatabileceğine dair veriler sunulmuştur.⁸⁷⁻⁹⁵ Guevera ve arkadaşlarının tip 1 HRS'li hastalarda yaptıkları çalışmada TİPS yerleştirilmesinden 30 gün sonra renal kan akımının anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir ve ortalama sağkalım 4.2 ay bulunmuştur.⁹⁶ Tip1 ve 2 HRS'li hastaları içeren daha büyük bir çalışmada ise TİPS ile böbrek fonksiyonlarının başlangıçta kötüleştiği ancak 2 hafta sonra anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir.⁸⁷ Tüm bu verilere rağmen HRS'li hastalarda TİPS uygulanmasının venöz perfüzyonu azaltmak ve dolayısıyla rölatif bir iskemiye yol açmak yoluyla ensefalopati ve karaciğer yetersizliğini arttırması gibi sınırlamaları bulunmaktadır.⁹⁷ Ayrıca çoğu hastada varolan hemodinamik instabilite bu tedaviyi sınırlamaktadır. Tercihen

refrakter asitli, tip 2 HRS'si olan ve bilirubin düzeyleri düşük olan hastalarda uygulanmaktadır.

Renal destek tedavilerinden diyaliz ve hemofiltrasyonun HRS tedavisinde yeri yoktur. Bazı hastalarda destek amacıyla karaciğer transplantasyonu öncesi uygulanmaktadır. Heemodinamik instabilite nedeniyle daha çok hemofiltrasyon kullanılır. 'Molecular adsorbent recirculating system' (MARS), 'single pass albumin dialysis' (SPAD), 'fractioned plasma seperation and adsorption' (FPSA) ve yüksek akımlı hemodiyaliz gibi destekleyici tedavi alternatiflerinin yeri tartışmalıdır. MARS'ın HRS tedavisinde kısmi başarılarını gösteren çalışmalar vardır.^{98,99}

Son dönem karaciğer yetersizliği ve HRS için tek efektif ve kalıcı tedavi karaciğer transplantasyonudur. Özellikle tip 1 HRS'nin seyri hızlı ve prognozu çok kötü olması nedeniyle genellikle canlıdan transplantasyon yapılmakta ve medikal (terlipressin + albumin) ve/veya TIPS/MARS gibi tedavi seçenekleriyle vakit kazanılmaya çalışılmaktadır. HRS gelişmemiş hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası 3 yıllık sağkalım %70 üzerinde iken HRS'li hastalarda bu oran %60'lara düşmektedir.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Küçük çaplı bir çalışmada transplantasyon öncesi HRS'si olan ve terlipressin ile albumin tedavisi verilen 9 hasta ile HRS tanısı olmayan 27 hastanın posttransplant seyri karşılaştırıldığında sağkalım ve renal fonksiyonların düzelmesi açısından anlamlı fark bulunamamıştır.¹⁰²

Sonuç olarak HRS tablosunu geri döndürecek ve/veya karaciğer transplantasyonuna zaman kazandıracak tedaviler mevcuttur ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir.

2. Sistatin C

2.1 Sistatin C genel bilgiler

Sistatin C 120 aminoasitten oluşan nonglikolize bir proteindir. Sistein proteinaz inhibitörlerinden biridir.¹⁰⁴ Sistatin ailesine ('cystatin superfamily') mensup proteinler, sistein proteazların proteolitik hasarının regülasyonunda önemli rol oynarlar. Sistatin C ilk olarak 1961 yılında Clausen tarafından¹⁰⁵ serebrospinal sıvıda keşfedilmiş olup, aynı yıl içerisinde Butler ve Flynn tarafından idrarda da gösterilmiştir.¹⁰⁶

Sistatin C çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızla üretilmektedir.¹⁰⁷ Özellikle seminal sıvı, beyin omurilik sıvısı ve sinovial sıvıda göreceli olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır.¹⁰⁸ Düşük molekül ağırlıklıdır (13.3 kDa). Kreatininden

farklı olarak renal tubul hücrelerinden sekrete olmaz. Glomerüllerden filtre olduktan sonra proksimal tubul hücreleri tarafından emilir ve hemen hemen tamamı katabolize olur. Böylece sistemik dolaşıma tekrar dönmaz.^{109,110} Bu özellikleriyle sistatin C konsantrasyonu tamamıyla GFR tarafından belirlenir.¹¹¹⁻¹¹⁴ Dahası sistatin C konsantrasyonu; yaş, cinsiyet, diet, kas kitlesi, ateş, malignite, karaciğer hastalıkları, enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklar gibi faktörlerden bağımsızdır. Sistatin C'nin GFR markerı olarak kreatinininden daha kesin olduğuna dair birçok yazarın görüşü vardır.¹¹⁵⁻¹²²

2.2 Hepatorenal sendrom ve sistatin C

Hepatorenal sendromlu hastalarda glomerüler filtrasyon hızının noninvazif olarak değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemler serum kreatinin ve kreatinin klirensi ölçümüdür.¹²³ Kreatinin yükselmesi sıklıkla renal komplikasyonlarının ortaya çıkış bulgusudur. Ancak kreatinin konsantrasyonu ölçümü GFR'yi değerlendirmede kötü bir araçtır. Kas kitlesi, cinsiyet, yaş, protein alımı ve inflamasyon gibi birçok ekstrarenal faktörden etkilenmesi, plazmada proteinler, bilirubin ve asetoasetat gibi bileşiklerle etkileşim içine girebilmesi gibi faktörler kreatinin dezavantajlarıdır.^{104,124} Dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda kreatinin klirensinin tesbiti için 24 saatlik idrar toplanmasının zorlukları mevcuttur.^{124,125} Bu hastaların idrar biriktirmeleri sıklıkla eşlik eden hepatik ensefalopatinin katkısıyla zorlaşmaktadır ve idrar sondası takılması halinde idrar yolu enfeksiyonu riski artmaktadır. Ayrıca kreatinin düzeyinin kas kütesinden ve inflamasyonda da etkilendiği gözönüne alındığında, kas kitlesinde büyük kayıp olan, kötü beslenen, spontan asit enfeksiyonu başta olmak üzere diğer enfeksiyonlara yatkın olan bu hasta grubunda kreatinin ve kreatinin klirensinin böbrek fonksiyonlarını yansıtmada hiç de tatmin edici olmadıklarını söylemek mümkündür. Yine GFR tahmininde kullanılan Cockcroft-Gault formülünde bulunan hastanın kilosu, dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda mevcut olabilen yaygın asit ve ödem nedeniyle hastanın gerçek kilosu kestirilemeyeceğinden dolayı, yanlış yüksek sonuçlar elde etmeye neden olacaktır.¹²⁶ Tekrar vurgulamak gerekirse kas kitlesi büyük değişkenlik gösteren, vücut kilosu ölçümünde asit nedeniyle sorunlar yaşanan, enfeksiyon birlikteliği bariz olarak artmış olan kronik karaciğer hastalarında sistatin C böbrek fonksiyonlarını yansıtmada bu faktörlerden etkilenmemesi nedeniyle dikkat çekmektedir.

El-Agroudı ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrollü bir çalışmada¹²⁷ sistatin C'nin hepatorenal sendromlu hastalarda böbrek yetmezliğine gidiş göstermede kreatinininden daha iyi bir gösterge olup olmadığı sorgulanmıştır. Bu çalışmanın verilerine göre; sistatin C düzeyleri kreatinin düzeylerine göre, teknesyum işaretli dietilen-triamin-pentaasetat (Tc-DTPA) ile ölçülen GFR değerleri ile daha anlamlı korelasyon göstermektedir. Hepatorenal sendromlu hastalarda sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup, hem serum kreatinini hem de kreatinin klirensinin HRS için iyi bir gösterge olmadığı saptanmıştır. Sistatin C HRS'deki böbrek yetersizliğinin erken saptanmasında faydalı bir marker olarak önerilmiştir.

Benzer bir çalışma Selda Demirtaş ve arkadaşları tarafından¹²⁸ 26 dekompanse karaciğer sirozu hastasında yapılmıştır. Hastalardan ölçülen, kreatinin, kreatinin klirensi, Tc-DTPA klirensi ile GFR ölçümü ve sistatin C düzeyleri sonrası yapılan analizde kreatinin ve kreatinin klirensinin HRS araştırılmasındaki değerinin düşük olduğu, ortalama kreatinin klirensi değerinin, Tc-DTPA klirensinden daha yüksek olduğu ve iki değer arasında korelasyon bulunmadığı saptanmıştır. Sistatin C'nin gerek karaciğer sirozu olan hastalarda, gerek diğer hastalıklarda GFR'yi yansıtmadaki duyarlılıkta kreatinine ve diğer yöntemlere olan üstünlüğü yapılan diğer başka çalışmalarda da gösterilmiştir.¹²⁹⁻¹³³

C. YÖNTEM ve İSTATİSTİK

1. Yöntem ve çalışma basamakları

Çalışmamızı temel olarak iki basamak olarak yürüttük. İlk basamakta İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Servisimize 2005-2009 arasında yatmış olan akut ve kronik böbrek yetersizliği şartı aranmadan yatış anında azotemi saptanan veya yatışı sırasında azotemi gelişen 84 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalarda mevcut olan veya gelişen böbrek yetersizliklerinin etyolojileri; prerenal, renal, postrenal ve hepatorenal sendrom olmak üzere sınıflandırılarak yüzdelendi. Her bir grupta yer alan etyolojik subgruplar da ayrıca belirlendi. (örneğin renal böbrek yetmezliği yapan diyabetik nefropati veya postrenal böbrek yetersizliği yapan vezikoüreteroreflü gibi). Azotemi kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl ve üzerinde olması şeklinde tanımlandı.

Çalışmanın ikinci basamağında Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı ve Acil Dahiliye Servislerimizde yatmış ve Uluslararası Asit Klubü kriterleri esas alınarak HRS tanısı konulan 11 hasta, bunlarla benzer yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığında böbrek fonksiyonları normal olan dekompanse karaciğer sirozlu 11 hasta (1. kontrol grubu) ve majör hastalığı olmayan sağlıklı 11 kişi (2. kontrol grubu) seçildi. HRS'li hasta grubu ve her iki kontrol grubu için çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri tablo 8'de belirtilmiştir. HRS hasta grubunu oluşturmak için yatışı sırasında kreatinin yüksekliği saptanan dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda, kliniğimizin rutin yaklaşımı içinde ve HRS kriterleri doğrultusunda; diüretik veya benzeri nefrotoksik potansiyeli bulunan ilaçlar kesildi, 48 saat süre ile günde 1500 cc parenteral izotonik NaCl ile parenteral sıvı desteği yapılarak olası bir prerenal yetmezlik dışlandı, böbrek USG'si yapılarak renal parankimal hastalık veya obstrüktif bir üropati yönünden hastalar tetkik edildi, tam idrar tahlili ile ve tam idrar tahlilinde proteinüri pozitif saptanan hastalarda 24 saatlik idrarda Esbach testi ile proteinüri araştırıldı. Ayrıca hastaların glomerül filtrasyon hızları Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı. Yapılan tetkikler sonucunda HRS tanısı konulan hastalarda rutin olarak günlük BUN, kreatinin, elektrolit takipleri yapıldı. 24 saatlik idrar çıkışları takip edildi. Çalışmamıza aldığımız 11 hastaya kliniğimizin rutin HRS tedavi yaklaşımı içinde 1 mg terlipressin 6 saatte bir intravenöz bolus olarak ve günde %20 Human Albumin 100 cc/gün tedavisi infüzyon şeklinde verildi. 11 hasta tedaviye cevap verip vermemesine göre A ve B olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Klinik durumun düzelmesi, idrar çıkışının normale gelmesi, kreatinin düzeyinin bazal değerlere gerilemesi tedaviye yanıt olarak değerlendirildi.

HRS hastalarında, bazal, tedavi öncesi, tedavinin 1., 3., 5., 10. ve 15. günleri olmak üzere; her iki kontrol grubu için ise yalnızca bir kez olmak üzere 1'er kuru tüpe 3'er mL sistatin C ölçümü için kan alındı ve 600 g'de santrifüj edilip serumu ayrıldıktan sonra çalışılncaya kadar -80°C'da saklandı. Serum sistatin C ölçümleri Elisa immunoassay sandviç enzim yöntemi ile İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında yapıldı.

2. Çalışma gruplarının genel özellikleri

HRS hasta grubuna 2'si kadın 9'u erkek olmak üzere 11 hasta alındı. Yaş ortalaması 51.9 ± 7.3 idi. Hastaların tümü Child C evresindeydiler ve tümünde tense asit mevcuttu. Total bilirubin ortalamaları 18.2 ± 14.4 mg/dl, albumin ortalamaları 2.5 ± 0.3 g/dl ve protrombin

zamanı ortalamaları 24.7 ± 6.8 sn idi. 7 hastada viral hepatite bağlı dekompanse karaciğer sirozu (DKS), 3 hastada kriptojenik DKS ve bir hastada alkole bağlı DKS mevcuttu. Hastaların tümü HRS majör kriterlerini karşılamaktaydı. Hiçbirinin üriner sistem ultrasonografisinde renal parankimal hastalık yada hidronefroz lehine bulgu yoktu. Hiçbirinde 500 mg/günden yüksek proteinüri saptanmadı. Tüm hastaları idrar osmolariteleri serum osmolaritelerinden yüksek bulundu. İdrar sodyum konsantrasyonları 13.7 ± 6.3 mmol/L bulundu.

Tablo 8: HRS hasta grubu ve kontrol grupları için araştırmaya alınma ve dışlanma kriterleri

Araştırmaya alınma kriterleri:

- İnternasyonal Asit Klubü'nün belirlediği hepatorenal sendrom tanı kriterleri çerçevesinde hepatorenal sendrom tanısı koyulan hastalar (HRS'li hasta grubu)
- Herhangi bir nedenle azotemi oluşmamış kreatinin değeri 1 mg/dl'den küçük dekompanse karaciğer sirozu olan hastalar (1. kontrol grubu)
- Herhangi bir majör hastalığı bulunmayan kreatinin değeri 1 mg/dl'den küçük sağlıklı grup (2. kontrol grubu)
- Bilgilendirilmiş olur belgesini imzalayan gönüllüler

Araştırmaya alınmama kriterleri:

- 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak.
- Herhangi bir nedenden olayı kortikosteroid tedavi almak.
- Herhangi bir tiroid bezi hastalığı bulunmak.

Birinci kontrol grubuna alınan azotemisi olmayan dekompanse karaciğer sirozlu 11 hasta, HRS hasta grubu ile benzer özelliklere sahipti. Yaş ortalamaları 49.8 ± 8.7 olan bu grubun 7'si erkek, 4'ü kadındı. Hastaların hepsinin asiti mevcuttu. 11 hastanın 8'i Child C, 3'ü ise Child B evresinde idiler. 2. kontrol grubunda ise yine benzer yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyet dağılımında, herhangi bir majör hastalığı olmayan 11 sağlıklı kişi yer almaktaydı. Her 3 grubun genel özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Çalışma gruplarının genel özellikleri (her bir grup için katılımcı sayısı 11)

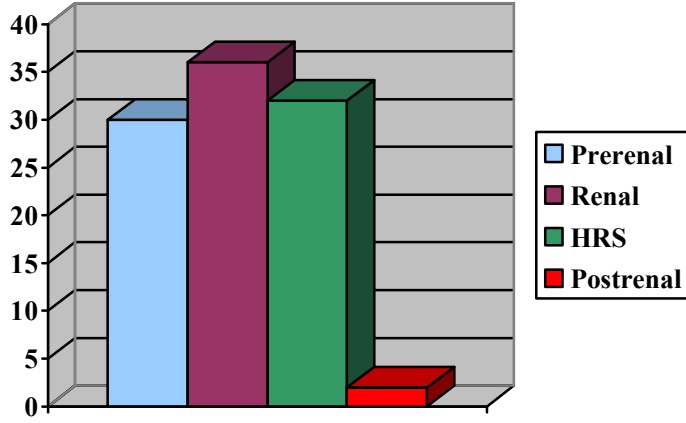
Grup	Yaş Ortalaması	Cinsiyet Erkek/Kadın (hasta sayısı)	Vücut ağırlığı (kg)	Child Evresi hasta sayısı	
				B	C
HRS grubu	51.9 ±7.3	9 / 2	73.9±14.9	-	11
1. kontrol grubu	49.8±8.7	7 / 4	71.8±10.5	3	8
2. kontrol grubu	47.6±9.1	6 / 5	68.9±12.8	-	-

3. İstatistik

HRS hasta grubu ve her iki kontrol grubunun klinik ve laboratuvar verileri SPSS 13.0 veri tabanına girildi. Üç grubun temel özellikleri Kruskal Wallis (bağımsız ikiden fazla grubun ortalamaları farkı) testi ile karşılaştırıldı. İkili gruplar için bazal renal fonksiyonların karşılaştırılması (2 bağımsız grup) için Mann Whitney U testinden faydalandı. Tedavi edilen HRS hasta grubunun 0.-1. gün, 0.-3.gün ve 0.-5. gün sistatin C, kreatinin ve sodyum değerlerinin karşılaştırılması ise bağımlı değişkenler arasındaki farkı değerlendiren Wilcoxon testi ile yapıldı. p değerlerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edildi.

D. SONUÇLAR

Çalışmamızın birinci basamağında Gastroenteroloji servisimize yatmış, akut veya kronik böbrek yetersizliği şartı aranmadan yatış anında azotemisi olan veya yatışı sırasında azotemisi gelişen toplam 84 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların %30'unda (25 hasta) prerenal böbrek yetersizliği, 36'sında (30 hasta) renal faktörlere bağlı (intrinsik) böbrek yetersizliği, %32'sinde (27 hasta) hepatorenal sendrom ve %2'sinde (2 hasta) ise postrenal böbrek yetersizliği saptandı. (Şema2)



Şema 2: Servisimize yatan 84 hastanın azotemi etyolojisi yüzdeleri

Prerenal böbrek yetersizliğine yol açan etyolojik nedenler arasında en sık ensefalopatinin de katkı da bulunduğu alım yetersizliği, yüksek volümlü parasentez, gastrointestinal kanama ve akut gastroenterit bulunmaktaydı. İntrinsik böbrek yetersizliği saptanan 30 hastanın etyolojik faktör yelpazesi ise oldukça geniş bulundu. Bu 30 hastanın 8'inde kronik glomerülonefrit (IgA nefropatisi ve hepatit B'ye bağlı membranöz glomerülonefrit ağırlıklı olarak düşünülen bu hasta grubunun çoğunluğuna hematolojik kontrendikasyonlar nedeniyle böbrek biopsisi yapılamadı), 7'sinde diyabetik nefropati, 3'ünde hipertansif nefroskleroz, 3'ünde kontrast nefropatisi, 2'sinde tacrolimusa bağlı ilaç toksisitesi, 2'sinde kronik taşlı pyelonefrite bağlı kronik böbrek yetersizliği, 2 hastada septik şok tespit edildi. Birer hastada ise primer oksalüri, nefrokalsinozis ve postnefrektomi gelişen böbrek yetersizliği mevcuttu. Böbrek yetersizliği etyolojisi pastasında en küçük dilimi oluşturan postrenal nedenler ise yalnızca 2 hastada (%2) bulundu. Bir hastada vezikoüretal reflüye bağlı kronik böbrek yetersizliği, bir hastada ise ürolithiyaza bağlı akut böbrek yetersizliği saptandı.

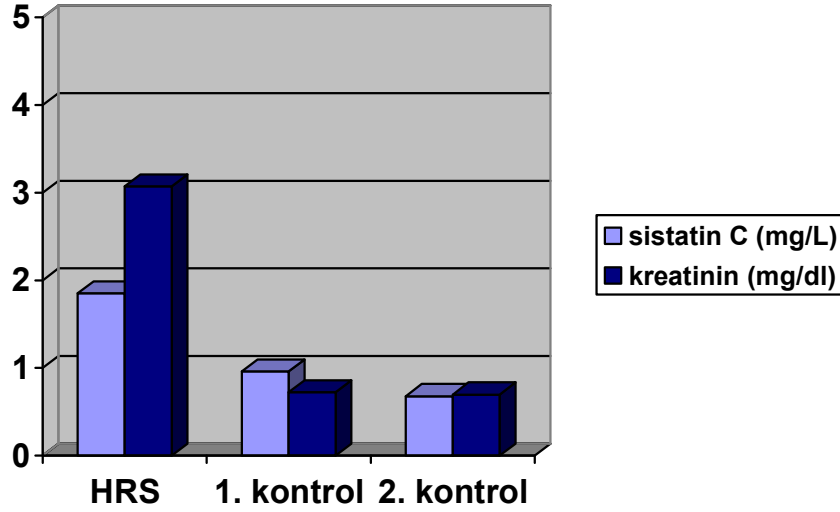
Gastroenteroloji servisimize yatmış olan hastaların %32'sinde (27) hepatorenal sendrom tanısı koyuldu. Bunlardan 13'ü tip 1 HRS, 14'ü ise tip 2 HRS olarak sınıflandırıldı. (Tablo 10) HRS'ye predispozisyon oluşturduğu belirlenen faktörler arasında sıklık sırasına göre yüksek volümlü parasentez, spontan asit infeksiyonu ve gastrointestinal kanama mevcuttu.

Tablo 10: Servisimize yatan 84 azotemili hastanın etyolojik dökümü
Prerenal 25 hasta (%30)
Renal 30 hasta (%36) • Kronik glomerülonefrit 8 hasta • Diyabetik nefropati 7 hasta • Hipertansif nefroskleroz 3 hasta • Kontrast nefropatisi 3 hasta • Toksik nefropati 2 hasta (tacrolimusa bağlı) • Kronik taşlı pyelonefrit 2 hasta • Septik şok 2 hasta • Diğer 3 hasta (primer oksalüri, nefrokalsinozis, nefrektomi sonrası)
Postrenal 2 hasta (%2) • Vezikoureteral reflü nefropatisi 1 hasta • Ürolithiyazis 1 hasta
Hepatorenal sendrom 27 hasta (%32) • Tip 1 HRS 13 hasta • Tip 2 HRS 14 hasta

Çalışmamızın ikinci basamak değerlendirmesinde terlipressin + albumin tedavisi alan 11 HRS hastası (HRS hasta grubu), azotemisi olmayan 11 dekompanse karaciğer sirozu hastası (1. kontrol grubu) ve 11 sağlıklı erişkinin (2. kontrol grubu) böbrek fonksiyonları istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Şema 3 ve Tablo 11).

HRS hasta grubunda hastaneye yatış sırasında bakılan ortalama kreatinin değeri 3.07 ± 1.31 mg/dl iken ($p < 0.001$) 1. ve 2. kontrol grubu için bu değerler sırasıyla 0.72 ± 0.17 mg/dl ve 0.7 ± 0.13 mg/dl idi. Eş zamanlı sistatin C ortalamaları (sistatin C normal değer aralığı 0.53-0.95 mg/l) ise HRS hasta grubu için 1.85 ± 0.32 mg/l ($p = 0.009$), 1. kontrol grubu için 0.96 ± 0.61 mg/l, 2. kontrol grubu için 0.68 ± 0.2 mg/l olarak hesaplandı. Her iki kontrol grubunun kreatinin ortalamaları yaklaşık olarak 0.7 mg/dl iken 1. kontrol grubunun sistatin C ortalamasının 2. kontrol grubundan yaklaşık 0.3 mg/l daha yüksek bulunması ve sistatin C'nin normal değer aralığının üst sınırını geçmesi dikkat çekici iken bu fark istatistiksel olarak anlam kazanmadı. ($p = 0.22$) HRS hasta grubunun hastaneye yatış Coccroft formülü ile GFR

değeri ortalaması 35 ± 19 cm^3/dk bulundu. ($p < 0.001$) Bu değer 1. kontrol grubu için 125 ± 23 cm^3/dk , 2. kontrol grubu için 109 ± 21 cm^3/dk idi. Beklendiği üzere HRS'li hasta grubunda kontrol gruplarına göre kreatinin ve sistatin C ortalamaları anlamlı olarak yüksek, Cocroft formülü ile GFR ortalaması ise anlamlı olarak düşük bulundu.



Şema 3 Hasta ve kontrol gruplarının bazal sistatin C ve kreatinin ortalamaları

Tablo 11 : Grupların böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması			
Grup	Kreatinin ortalaması (mg/dl)	Sistatin C ortalaması (mg/l)	Cocroft ile GFR ortalaması (cm^3/dk)
HRS grubu*	3.07 ± 1.31 $p < 0.001$	1.85 ± 0.32 $p = 0.09$	35 ± 19 $p < 0.001$
1. kontrol grubu	0.72 ± 0.17	$0.96 \pm 0.61^{**}$	125 ± 23
2. kontrol grubu	0.7 ± 0.13	0.68 ± 0.2	109 ± 21
* HRS grubunda kreatinin ve sistatin C değerleri her iki kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, Cocroft formülü ile GFR değeri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. p değerleri tabloda verilmiştir. ** Her iki kontrol grubunun kreatinin ortalamaları aynı iken 1. grubun Sistatin C ortalamasının yüksek çıkması dikkat çekici, ancak istatistiksel anlamlılığı bulunmadı. ($p = 0.22$)			

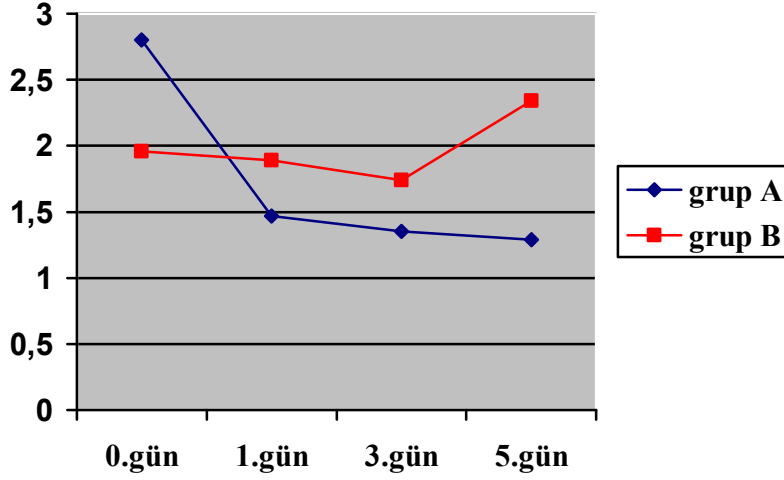
Tedavi verilen HRS hastalarının klinik değerlendirmesinde altı hasta tip 1, beş hasta tip 2 HRS sınıfına alındı. Predispozan faktör belirlenenler arasında 3 hastada spontan asit infeksiyonu, 1 hastada idrar yolu infeksiyonu, 1 hastada uzamış alt gastrointestinal sistem kanaması, 1 hastada hepatosellüler karsinom ve bir hastada yüksek volümlü parasentez mevcuttu. 4 hastada predispozan faktör yoktu (Tablo 12).

Tablo 12: HRS hasta grubunun klinik özellikleri ve prognozları						
no	Yaş/ cinsiyet	DKS etyoloji CHİLD evresi MELD skoru	HRS tipi	Predispozan Faktör	Tedaviye Yanıt	Prognoz
1	56 E	HCV Child C MELD: 21	Tip 2	SAİ	B	3 hafta sonra eksitus
2	56 E	HCV Child C MELD: 26	Tip 1	-	B	1 hafta sonra Eksitus
3	39 E	HBV Child C MELD: 28	Tip 1	SAİ	A	HCC nedeniyle doğal seyir
4	45 E	HBV Child C MELD: 31	Tip 1	Alt GIS kanama	B	12. gün Eksitus
5	59 K	Alkol Child C MELD: 22	Tip 2	İYE	A	Karaciğer Transplantasyonu sonrası yaşıyor
6	46 K	Kriptojenik Child C MELD: 36	Tip 1	SAİ	B	Tedavinin 2. günü eksitus
7	54 E	HCV Child C MELD: 36	Tip 2	HCC	A	Karaciğer Transplantasyonu sonrası yaşıyor
8	53 E	Kriptojenik Child C MELD: 33	Tip 1	-	A	Karaciğer transplantasyonu bekliyor
9	45 E	HBV Child C MELD: 39	Tip 2	Yüksek volümlü parasentez	A	Karaciğer transplantasyonu bekliyor
10	64 E	HBV Child C MELD: 39	Tip 1	-	B	Tedavinin 10. günü eksitus
11	54 E	Alkol Child C MELD: 39	Tip 1	-	A	Önce tedaviye yanıt, bir ay sonra eksitus
Kısaltmalar: HBV: hepatit B virüs, HCV: hepatit C virüs MELD: Models for End Stage Liver Disease, SAİ: spontan asit infeksiyonu, İYE: idrar yolu infeksiyonu, HCC: hepatosellüler karsinom						

HRS tanısı koyduğumuz 11 hastada terlipressin + albumin tedavi süreci içerisinde sistatin C seyri ve bu seyrin tedaviye yanıt ile korelasyonu olup olmadığı incelendi. Hastalar tedaviye yanıt (A) ve yanıt (B) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. (Tablo 12) Klinik durumun düzelmesi, idrar çıkışının normale gelmesi, kreatinin düzeyinin bazal değerlere gerilemesi tedaviye yanıt olarak değerlendirildi. 6 hasta A, 5 hasta B grubuna dahil oldu. A ve B alt gruplarının temel klinik ve laboratuvar özellikleri (yaş, MELD skoru, ALT total bilirubin, protrombin zamanı, Cocroft formülü ile GFR, bazal sistatin C, bazal kreatinin, bazal sodyum) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tedavinin 0, 1, 3 ve 5. günleri alınan kan örneklerinde çalışılan sistatin C, kreatinin ve sodyum değerleri ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki istatistiksel olarak arandı. Hastalardan tedaviye yanıt vermeyenlerin çok kısa sağkalımı, tedaviye yanıt verenlerde ise bir haftadan uzun süre için ilaç temininde yaşanan sıkıntılar ve kısa internasyon süreleri gibi nedenlerle 10. ve 15. günlerde yeterli sayıda hastadan kan alınamadı. Bu yüzden planlandığı gibi 10. ve 15. gün sistatin C düzeyleri istatistiğe dahil edilemedi. Tedaviye yanıt veren A alt grubunda hem sistatin C hem de kreatinin için 0.-1. gün, 0.-3.gün ve 0.-5. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, sodyum için istatistiksel olarak anlamlı fark 0.-3. gün ve 0.-5.gün değerleri arasında bulundu. Tedaviye yanıt (B) alt grubunda ise 0.-1. gün, 0.-3.gün ve 0.-5. gün sistatin C, kreatinin ve sodyum değerlerinin hiçbirisinde anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 13) Grup A ve B için hastaların 0, 1, 3 ve 5. gün sistatin C değerlerinin ortalamaları Şema 4’te gösterilmiştir.

Tablo 13: A ve B alt gruplarının tedavi sürecinde kreatinin, sistatin C ve sodyum değişimlerinin istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi (p değerleri)						
	A grubu			B grubu		
	kreatinin	sistatin C	Sodyum	kreatinin	Sistatin C	sodyum
0.-1. gün	<u>0.04</u>	<u>0.02</u>	0.27	0.4	0.2	0.06
0.-3.gün	<u>0.02</u>	<u>0.02</u>	<u>0.03</u>	0.5	0.4	0.7
0.-5.gün	<u>0.02</u>	<u>0.02</u>	<u>0.04</u>	0.5	0.4	0.4
Not: Altı çizili p değerleri <0.05 olup, istatistiksel olarak anlamlı değerlerdir.						

Sistatin C mg/L



Şema 4 Grup A (tedaviye yanıt verenler) ve B (tedaviye yanıtızlar) için hastaların 0, 1, 3 ve 5. gün sistatin C değerlerinin ortalamaları

E. TARTIŞMA

Böbrek yetersizliği, karaciğer sirozunun prognozunu tek başına değiştirebilen ve hastalık seyrinde sık ortaya çıkan bir komplikasyondur. Dekompanse karaciğer sirozlu bir hasta idrar miktarında azalma ve serum kreatinin miktarında yükselme ile başvurduğunda birçok hekimin aklına ilk gelen tanı genellikle hepatorenal sendrom olmaktadır. Ancak karaciğer sirozunda ortaya çıkan böbrek yetmezliği geniş bir etyolojik yelpazeye sahiptir ve esas itibarıyla klinisyen, karaciğer sirozu olmayan bir hastada ABY'ne nasıl yaklaşıyorsa karaciğer sirozu olan hastada da benzer şekilde yaklaşmalıdır.

Yüksek volümlü parasentez, gastrointestinal kanama, ensefalopati, yoğun diüretik kullanımı ve spontan asit enfeksiyonu gibi zemin hazırlayıcı faktörlerin çokluğu nedeniyle ortaya çıkan prerenal böbrek yetersizliği, prerenal böbrek yetersizliğine yol açan etyolojik nedene maruziyetin uzaması sonucu ortaya çıkan akut tubuler nekroz, septik şoka veya toksik ajanlara bağlı renal yetersizlik en az HRS kadar düşünülmesi gereken böbrek yetersizliği nedenleridir. Nitekim HRS, karaciğer sirozunda ortaya çıkan akut böbrek yetersizliklerinin sadece üçte birini oluşturmaktadır.⁵⁹

Moreau ve arkadaşlarının 423 siroz ve böbrek yetersizliği olan hasta üzerinde retrospektif olarak yaptıkları çalışmada %33 hastada neden HRS iken %33 hastada neden volüm replasmanına cevaplı prerenal böbrek yetersizliği bulunmuştur. Bu çalışmada akut ve kronik böbrek yetersizliği ayırımı yapılmamıştır. Garcia ve arkadaşlarının daha önce bu konuda yapılmış çalışmaları analiz ettikleri yazıda yaklaşık 300 siroz ve ABY hastasının yaklaşık %22'sinde HRS olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Gastroenteroloji servisimize yatmış, akut veya kronik böbrek yetersizliği şartı aranmadan yatış anında azotemisi olan veya yatışı sırasında azotemisi gelişen toplam 84 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların %30'unda (25) prerenal böbrek yetersizliği, 36'sında (30) renal faktörlere bağlı (intrinsik) böbrek yetersizliği, %32'sinde (27) hepatorenal sendrom ve %2 sinde (2) ise postrenal böbrek yetersizliği saptandı. Sonuçlarımız bahsedilen her iki çalışmanın sonuçlarıyla büyük benzerlik göstermektedir. Ancak KBY/ABY ayırımı yapılmamış olan çalışmamızda kronik böbrek yetersizliklerinin yaklaşık %25 gibi büyük bir yüzdeyi oluşturması dikkat çekmekteydi. Buna neden olan en büyük faktörün bu verilerin yalnızca Gastroenteroloji Servisimize yatan hastalardan toplanması ve Acil Servisimize ABY ile başvuran hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olarak düşünmekteyiz. Acil Servisimizde ABY tanısı koyulan hastaların birçoğunun tedavisi yapıp interne edilmemekte, Gastroenteroloji servisimize interne edilen hastaların büyük çoğunluğunun ise ilk müdahaleler sonucunda (örneğin hastanın hidrate edilmesi ile prerenal azotemisinin gerilemesi gibi) yatışından önce azotemisi gerilemektedir. Ayrıca KBY'li hastalar şema 2 ve tablo 10'da yer alan renal (intrinsik) böbrek yetersizliği grubundan çıkarıldığında, akut böbrek yetersizliklerinin yalnızca küçük bir yüzdesinin (HRS yüzdesi ile karşılaştırıldığında) pür renal nedenlere bağlı olduğu aşık biçimde görülecektir. Retrospektif olan bu çalışmada bu yüzdenin bu kadar düşük olması dikkatli bir araştırma yapılmadan yanlış HRS tanılarının koyulmuş olabileceğini akla getirmektedir. Zaten çalışmamızın bu basamağını tasarlamamızdaki amaç, servisimize siroz ve azotemi ile yatan hastaların etyolojik dağılımını belirlemenin yanında, HRS tanısının sistematik bir dışlama tanısı olduğunu hatırlatmak ve yanlış HRS tanılarının sıklığının fazlalığına işaret etmektir.

Çalışmamızın ikinci basamağı ise sistatin C'nin karaciğer sirozunda böbrek yetersizliğine gidişteki tanı değerini pekiştirmenin yanı sıra esas olarak HRS hastalarında terlipressin + albumin tedavisine yanıt ile sistatin C değişimi arasında bir korelasyon olup olmadığını ortaya koymayı hedeflemektedir.

Sistatin C'nin glomerüler filtrasyon hızını yansıtmada kreatinin ve kreatinin klirensinden daha üstün olduğu birçok yazar tarafından kabul görmüştür.¹¹⁵⁻¹²²

Glomerüllerden filtre olduktan sonra sistemik dolaşıma tekrar dönmemesi, cinsiyet, diyet, kas kitlesi, ateş, malignite, karaciğer hastalıkları, infeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklar gibi faktörlerden bağımsız olması sistatin C'nin bu üstünlüğü sağlayan özellikleridir. Bu noktalardan hareketle kas kitlesi azalan, vücut kilosu ölçümünde asit nedeniyle sorunlar yaşanan, enfeksiyon ile birlikteliği artmış dekompanse karaciğer sirozu (DKS) hastalarında böbrek yetersizliğine gidişin saptanmasında sistatin C'nin rolü yapılan çalışmalarda sorgulanmıştır.¹²⁷⁻¹³³ Bu çalışmalardan El-Agroudy ve ark. ile Demirtaş ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda sistatin C, HRS'nin erken tanısında faydalı bir marker olarak önerilmiştir. Bu iki çalışmanın ortak özellikleri kreatinin, kreatinin klirensi ve sistatin C değerlerinin Tc-DTPA klirensi ile ölçülen GFR değerleri ile karşılaştırılmasıdır. Bizim çalışmamızda kreatinin ve sistatin C değerlerini karşılaştıracak Tc-DTPA klirensi gibi referans bir GFR göstergesi olmaması bir eksiklikti. Çalışmamızda, HRS hasta grubunda sistatin C ortalaması beklenildiği üzere her iki kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Dikkat çekici bir bulgu ise azotemisi olmayan DKS hastaları tarafından oluşturulan 1. kontrol grubu ile normal sağlıklılar tarafından oluşturulan 2. kontrol grubunun kreatinin ortalamaları aynı olmasına rağmen (0.7 mg/dl), 1. kontrol grubunun sistatin C ortalamasının 2. gruba göre 0.3 mg/l daha yüksek olması ve sistatin C'nin normal kabul edilen üst sınırını geçmesiydi. Bu farkın az sayıda denek ve referans alınacak başka güvenilir bir GFR marker'ı olmaması gibi nedenlerle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen, kreatinin değerlerinin DKS hastalarında böbrek fonksiyonlarını göstermede ne kadar yanıltıcı olabileceğini göstermesi açısından önemli olabileceğini düşünüyoruz.

Yukarıda belirtildiği üzere sistatin C'nin HRS tanısındaki rolüne ilişkin çalışmalar var olmasına rağmen, sistatin C'nin terlipressin tedavisine yanıt (ve/veya yanıtızlık) ile korelasyonuna yada HRS'nin prognozuna ilişkin literatürde yayın yer almamaktadır. Bu amaçla Gastroenteroloji ve Acil Dahiliye Servislerinde HRS tanısı koyulan ve terlipressin + Human Albumin tedavisi verdiğimiz 11 hastayı çalışmamıza dahil ettik. Hasta sayısının göreceli olarak az sayıda kalmasının başlıca nedenleri, tanı aşamasında veya tedavinin hemen başında hastaların önemli bir yüzdesinin vefat etmesi nedeniyle sistatin C ölçümlerinin tamamlanması, tezin hasta toplama aşamasında terlipressin + albumin temininde gerçekleşen geri ödeme değişiklikleri nedeniyle yaşanan sıkıntılardı.

11 HRS hastasının hepsi Child-Pugh sınıflamasına göre evre C hastalardı. Daha önceden de belirttiğimiz gibi sistatin C değerlerini referans alacağımız güvenilir bir GFR markerı kullanmadığımız için tedaviye yanıt kriterleri olarak klinik durumun düzelmesi, idrar çıkışının normale gelmesi ve kreatinin düzeyinin bazal değerlere gerilemesi seçildi. Tedaviye

yanıtlı kabul edilen 6 hasta A alt grubunu, tedaviye yanıtı 5 hasta ise B alt grubunu oluşturdu. Her iki grubun temel klinik ve laboratuvar özellikleri (yaş, MELD skoru, ALT total bilirbin, protrombin zamanı, Cocroft formülü ile GFR, bazal sistatin C, bazal kreatinin, bazal sodyum) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her iki alt grubun bu homojen özellikleri tedaviye yanıtı değerlendirmeyi amaçlayan bu çalışmada artı bir özellikti.

Bu aşamada tedavi başlangıcındaki (0. gün) sistatin C, kreatinin ve sodyum değerleri ile, sırasıyla 1., 3. ve 5. gün değerleri arasında tedaviye yanıtlı ve yanıtı 5 grupta korelasyon arandı. Planlandığı gibi 10. ve 15. gün değerleri istatistiksel değerlendirmeye alınamadı. Bunun nedeni tedaviye cevapsız hastaların çoğunun bu kadar süre yaşamaması veya yaşayanların genel durum bozukluğu nedeniyle takiplerinin devam ettirilemediği başka yoğun bakım ünitelerine yönlendirilmesi, tedaviye cevap verenlerde ilaç temini zorluğu nedeniyle bir haftadan uzun süre tedavi veril(e)memesi ve eksternasyon gibi sebeplerdi.

Tedaviye yanıtı 5 olan grupta 0.-1. gün, 0.-3.gün ve 0.-5. gün sistatin C değerlerinin hiçbirisinde anlamlı fark bulunmaması kabaca sistatin C takibinin ‘HRS hastası terlipressin tedavisine yanıtı 5’ diyebilmek için yeterli olmadığını gösterebilir. Zaten literatürde terlipressin + albumin tedavisinin ne kadar süre sonra etkisiz kabul edildiği ve hangi kriterlere göre kesilmesi gerektiğine dair kesin bir bilgi yoktur. Ancak tedaviye 4-5 gün süre ile cevap alınamazsa, hastanın diğer tedavilerden de fayda görmesinin beklenmeyeceğine dair görüş mevcuttur.

Tedaviye yanıtı veren A alt grubunda ise hem sistatin C hem de kreatinin için 0.-1. gün, 0.-3.gün ve 0.-5. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (azalma) bulunurken, sodyum için istatistiksel olarak anlamlı fark (yükselme) 0.-3. gün ve 0.-5.gün değerleri arasında bulundu. Bu istatistik ise sistatin C’nin HRS erken tanısında değeri olduğu gibi tedaviye yanıtı 5 değerlendirmesinde de bir marker olarak kullanılabileceğinin ilk sinyallerini vermektedir. Ancak bu öngörünün kesinleşebilmesi ve sistatin C’nin tedaviye yanıtı 5 başka tedaviye erken yanıtı 5 belirlenmesinde de rolü olup olmadığının açığa çıkması için çok daha fazla sayıda vakanın alındığı, sistatin C ve kreatininin yanında, tedaviye yanıtı 5 değerlendirilmesinde referans alınabilecek güvenilir bir GFR markerının tedavi öncesi, ortası ve sonrasında ölçülmesi gerekmektedir. Ayrıca terlipressin+albumin tedavisini reddeden ve/veya hepatosellüler karsinom gibi nedenlerle karaciğer transplantasyonuna kontrendikasyon bulunup doğal seyre bırakılan hastalar ile kontrol grubu oluşturmak yapılacak çalışmaların değerini arttıracaktır. Yine tanı, tedavi ve takip süreci oldukça sıkıntılı olan HRS hasta grubunun eğer imkanlar mevcutsa yoğun bakım ünitesinde izlenmesi yapılacak çalışmaların sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız sistatin C'nin HRS hastalarında terlipressin tedavisine yanıtın değerlendirmesinde kullanılabileceğini ngrmektedir. Tezimizin bu konuda yapılacak çalışmalara bir çekirdek oluşturması ve zaten çok kötü prognoza sahip HRS hastalarında esas tedavi olan karaciğer transplantasyonuna zaman kazandıracak adımlara yardımcı olması dileğimizdir.

F. ÖZET

Giriş ve Amaç

Böbrek yetersizliği, ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda sık ortaya çıkan ve kötü prognozlu komplikasyonlardan biridir. Sirozlu bir hastada gelişen azoteminin etyolojisi özenle araştırılmalıdır. Hepatorenal sendrom (HRS) genellikle karaciğer rezervi azalmış dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda meydana gelen, prognozu çok kötü olan fonksiyonel bir böbrek yetersizliği tablosudur. HRS'li hastalarda glomerüler filtrasyon hızının (GFR) noninvazif olarak değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemler serum kreatinin ve kreatinin klirensi ölçümüdür. Ancak bu iki yöntem kas kitlesi, cinsiyet, yaş, protein alımı ve inflamasyon gibi birçok ekstrarenal faktörden etkilenmektedir. Bu faktörlerden etkilenmeyen sistatin C sirozlu hastalarda ideal bir GFR markeri olarak göze çapmakta ve HRS konusunda çalışma alanı oluşturmaktadır. HRS tanı aşamasında böbrek yetmezliğine gidişin gösterilmesinde sistatin C'nin rolüne yönelik birkaç çalışma mevcuttur. Ancak literatürde terlipressin ve albumin tedavisi alan hastalarda tedavi cevabının ve prognozun sistatin C ile ilişkisine dair yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızda; Gastroenteroloji Servisimize dekompanse karaciğer sirozu tanısıyla yatmış azotemili hastalarda, böbrek yetmezliğinin etyolojilerinin değerlendirilmesi, hepatorenal sendrom sıklığının saptanması, sistatin C'nin renal fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesindeki önemi ve HRS tedavisi uygulanan hastalarda tedaviye cevabın ve prognozun belirlenmesinde Sistatin C'nin değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve çalışma basamakları

Çalışmamızı temel olarak iki basamak olarak yürüttük. İlk basamakta İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Servisimize 2005-2009 arasında yatmış olan akut ve kronik böbrek yetersizliği şartı aranmadan yatış anında azotemi saptanan veya yatışı sırasında azotemi gelişen 84 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalarda mevcut olan veya gelişen böbrek yetersizliklerinin etyolojileri yüzdelendi. Her bir grupta yer alan etyolojik subgruplar da ayrıca belirlendi. Çalışmanın ikinci basamağında ise HRS tanısı koyulan 11 hastanın bazal renal fonksiyonları kontrol grupları ile karşılaştırıldı. Ayrıca terlipressin + albumin tedavisi sonrası sistatin C değişimlerinin tedaviye yanıt ile korelasyonu değerlendirildi.

Çalışma grupları

HRS hasta grubuna 2'si kadın 9'u erkek olmak üzere 11 hasta alındı. Yaş ortalaması 51.9 ± 7.3 idi. Hastaların tümü Child C evresindeydiler. Hastaların tümü HRS majör kriterlerini karşılamaktaydı. 1. kontrol grubuna alınan azotemisi olmayan dekompanse karaciğer sirozlu 11 hasta, HRS hasta grubu ile benzer özelliklere sahipti. Yaş ortalamaları 49.8 ± 8.7 olan bu grubun 7'si erkek, 4'ü kadındı. Hastaların hepsinin asiti mevcuttu. 11 hastanın 8'i Child C, 3'ü ise Child B evresinde idiler. 2. kontrol grubunda ise yine benzer yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyet dağılımında, herhangi bir majör hastalığı olmayan 11 sağlıklı kişi yer almaktaydı.

İstatistik

HRS hasta grubu ve her iki kontrol grubunun klinik ve laboratuvar verileri SPSS 13.0 veri tabanına girildi. Üç grubun temel özellikleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. İkili gruplar için bazal renal fonksiyonların karşılaştırılması için Mann Whitney U testinden faydalanıldı. Tedavi edilen HRS hasta grubunun 0.-1. gün, 0.-3.gün ve 0.-5. gün sistatin C, kreatinin ve sodyum değerlerinin karşılaştırılması ise Wilcoxon testi ile yapıldı.

Sonuçlar

Gastroenteroloji servisimize yatmış, akut veya kronik böbrek yetersizliği şartı aranmadan yatış anında azotemisi olan veya yatışı sırasında azotemisi gelişen toplam 84 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların %30'unda (25) prerenal böbrek yetersizliği, 36'sında (30) renal faktörlere bağlı (intrinsik) böbrek yetersizliği, %32'sinde (27) hepatorenal sendrom ve %2 sinde (2) ise postrenal böbrek yetersizliği saptandı.

HRS hasta grubunda hastaneye yatış sırasında bakılan ortalama kreatinin değeri (3.07 ± 1.31 mg/dl) ve sistatin C değeri (1.85 ± 0.32 mg/l) her iki kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p değerleri sırasıyla 0.001 ve 0.009). Her iki kontrol grubunun kreatinin ortalamaları yaklaşık olarak 0.7 mg/dl iken 1. kontrol grubunun sistatin C ortalamasının 2. kontrol grubundan yaklaşık 0.3 mg/l daha yüksek bulunması ve sistatin C'nin normal değer aralığının üst sınırını geçmesi dikkat çekici iken bu fark istatistiksel olarak anlam kazanmadı. ($p=0.22$)

Tedavi verilen HRS hastalarının tedaviye yanıtı (A) ve yanıtı (B) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. A ve B alt gruplarının temel klinik ve laboratuvar özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tedaviye yanıt veren A alt grubunda sistatin C için 0.-1. gün, 0.-3.gün ve 0.-5. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p=0.02$) Bu bulgu kanaatimizce sistatin C'nin HRS'de terlipressin tedavisine yanıtın değerlendirmesinde bir marker olarak kullanılabileceğini öngörmektedir. Ancak bu öngörünün kesinleşebilmesi ve sistatin C'nin tedaviye yanıtı başka tedaviye erken yanıtın belirlenmesinde de rolü olup olmadığının açığa çıkması için çok daha fazla sayıda vakanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Tezimizin bu konuda yapılacak çalışmalara bir çekirdek oluşturması dileğimizdir.

KAYNAKLAR

1. Papper S. Hepatorenal syndrome. In: Epstein M, ed. The kidney in liver disease, 1st edn. New York: Elsevier Biomedical, 1978: 91–112.
2. Ginès P, Rodés J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Malden: Blackwell Science, 1999: 36–62.
3. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–76.
4. Gines P, Guevera M, Sort P. Regulation of renal perfusion in cirrhosis and the pathogenesis of hepatorenal syndrome. *Clin Nephrol* 1993;41:85-91
5. Wilkinson SP, Blendis LM, Williams R. Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure. *BMJ* 1974; 1:186–89.
6. Ellis AJ, O'Grady JG. Clinical disorders of renal function in acute liver failure. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Malden: Blackwell Science, 1999: 36–62.
7. 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* 2000; 119: 1637–48.
8. Runyon BA. Approach to the patient with ascites, In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al. Textbook of Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins 2003; 948-972.
9. Çakaloğlu Y. Asit: Tanı-Ayırıcı Tanı, Klinik Özellikler, In: Ökten A. Editör. Gastroenterohepatoloji. 1. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 2001; 345-68.
10. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME: Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-1371.
11. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, et al: Recovery from 'hepatorenal syndrome' after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:1155-1159.
12. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956; 2:1121-25.
13. Gines A, Escorsell A, Gines P *et al.* Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229–36.
14. Arroyo V, Gines P, Jimenez V *et al.* Renal dysfunction in cirrhosis. In: McIntyre N, Benemou JP, Rhodes J, eds. *Oxford Text Book of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1999; 733–61.
15. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;49:175–85.
16. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–7.
17. Arroyo V, Guevara M, and Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658–1676.
18. Schrier RW, Ecker T. Gibbs memorial lecture. Unifying hypothesis of body fluid volume regulation: implications for cardiac failure and cirrhosis. *N Engl J Med* 2001; 68: 350-361

19. Uriz J; Cárdenas A; Arroyo V Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. Baillière's best practice & research. Clinical gastroenterology 2000;14(6):927-43.
20. Gerbes AL, Arendt RM, Ritter D, Jünger D, Zähringer J, Paumgartner G. Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1985 Dec 19;313(25):1609–1610
21. Laffi G, Pinzani M, Meacci E, La Villa G, Renzi D, Baldi E, Cominelli F, Marra F, Gentilini P. Renal hemodynamic and natriuretic effects of human atrial natriuretic factor infusion in cirrhosis with ascites. Gastroenterology. 1989 Jan;96(1):167–177
22. Rector WG, Jr, Robertson AD, Lewis FW, Adair OV. Arterial underfilling does not cause sodium retention in cirrhosis. Am J Med. 1993 Sep;95(3):286–295
23. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. Am J Med. 1958 Mar;24(3):358–367.
24. McCloy RM, Baldus WP, Tauxe WN, Summerskill WH. Plasma volume and renal circulatory function in cirrhosis. Ann Intern Med. 1967 Feb;66(2):307–311.
25. Epstein M. Deranged sodium homeostasis in cirrhosis. Gastroenterology. 1979 Mar;76(3):622–635.
26. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). N Engl J Med. 1988 Oct 20;319(16):1065–1072.
27. The mechanism of improved sodium homeostasis of low-dose losartan in preascitic cirrhosis. Wong, F., Liu, P., Blendis, L. *Hepatology* (2002)
28. Bernardi M Renal sodium retention in preascitic cirrhosis: expanding knowledge, enduring uncertainties. *Hepatology* 2002 Jun 35(6):1544-7.
29. Jimenez-Saenz M, Soria IC, Bernardez JR, Gutierrez JM. Renal sodium retention in portal hypertension and hepatorenal reflex: from practice to science. *Hepatology* (2003) **37**:1494
30. Wong F, Blendis L Renal sodium retention in portal hypertension and hepatorenal reflex: from practice to science. *Hepatology* 2003; 37: 1494-95
31. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. Gastroenterology. 1984 Nov;87(5):1120–1126.
32. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-57.
33. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. Gastroenterology 1989 ; 97: 1304-12.
34. Maroto A, Ginès P, Arroyo V, Ginès A, Saló J, Clària J, Jiménez W, Bru C, Rivera F, Rodés J. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology*. 1993 May;17(5):788–793.
35. M Guevara, C Bru, P Ginès, G Fernández-Esparrach, P Sort, R Bataller, W Jiménez, V Arroyo, Rodés *Hepatology* (Baltimore, Md.). Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites 08/1998; 28(1):39-44.
36. Canill PA, Redmond EM, Hodges R, et al, Increased endothelial nitric oxide in the hyperemic vessels of portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1996;25:370-78

37. Niederberger M, Martin PY, Ginès P, Morris K, Tsai P, Xu DL, McMurtry I, Schrier RW. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 1995 Nov;109(5):1624–1630.
38. Henriksen JH, Bendtsen F, Sørensen TI, Stadelager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1989 Dec;97(6):1506–1513.
39. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, et al. Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;78:92-99.
40. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1982 Dec 16;307(25):1552–1557.
41. Ring-Larsen H, Henriksen JH, Christensen NJH: Increased sympathetic activity in cirrhosis. *N Engl J Med* 308:1029, 1983
42. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Rimola A, Costa J, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Renal kallikrein excretion in cirrhotics with ascites: relationship to renal hemodynamics. *Hepatology*. 1984 Mar–Apr;4(2):247–252.
43. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1984 Mar 1;310(9):563–572.
44. Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F. Indomethacin-induced renal dysfunction in patients with well-compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993 Mar;104(3):869–876.
45. Cakaloglu Y, Otken A, Yalcin S. Prostaglandinler ve hepatik ‘cytoprotection’ *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1993;4: 150-53
46. Arroyo V, Clària J, Saló J, et al. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 44– 58.
47. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. Sep 1998;28(3):851-64.
48. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–8.
49. Lee SS. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: A manifestation of cirrhotic cardiomyopathy? *Hepatology* 2003;38:1089–91.
50. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201–5.
51. Gines P, Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol* 2000;14: 945-57
52. Angeli P. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome--has it changed with current practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (suppl 3): 44-46
53. Watt K, Uhanova J, Minuk GY. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy clinical features, and outcome in a tertiary care centre. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2046-2050.
54. Papper S. The hepatorenal syndrome. In: Epstein M, ed. *The Kidney in Liver Disease*. 2nd Edition. New York: Elsevier Biomedical; 1983:87-106.
55. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994;20:1495-1501.

56. Afessa B, Kublis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:484-489.
57. Cardenas A, Gines P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology.* 2001;34:671-676.
58. Salo J, Gines A, Gines P, et al. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1997;27:645-653.
59. Moreau R, Lebrec D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(1):111-23.
60. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923-930
61. C'ardenas A, Gin'es P. Pathogenesis and treatment of dilutional hyponatremia in cirrhosis. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodes J, eds. *Progress in the treatment of liver diseases.* Barcelona: Ars Medica, 2003:31-42.
62. Ganne-Carrie N, Hadengue A, Mathurin P, Durand F, Erlinger S, Benhamou JP. Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1054-6.
63. Cervoni JP, Lecomte T, Cellier C, et al. Terlipressin may influence the outcome of hepatorenal syndrome complicating alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2113-4.
64. Le Moine O, el Nawar A, Jagodzinski R, et al. Treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 268-70.
65. Uriz J, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43-8.
66. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, et al. Renal failure in cirrhotic patients: Role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-8.
67. Ortega R, Gin'es P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome. Results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology* 2002;36:941-8.
68. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: A pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:15-9.
69. Halimi 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* 2002;14:153-8.
70. Colle I, Durand F, Pessione F, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: A retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:882-8.
71. Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:152-6.
72. Shawcross DL, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology* 2004; 39: 471-5
73. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
74. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-97.

75. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55–64.
76. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, et al. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology*. 2003;38:238-243.
77. Bennett WM, Keefe E, Melnyk C, et al. Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. *Arch Intern Med*. 1975;135:964-971.
78. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36:374-380.
79. Badalamenti S, Borroni G, Lorenzano E, Incerti P, Salerno F. Renal effects in cirrhotic patients with avid sodium retention of atrial natriuretic factor injection during norepinephrine infusion. *Hepatology*. 1992;15:824-829.
80. Fevery J, Van Cutsem E, Nevens F, et al. Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J Hepatol*. 1990;11:153-158.
81. Gines A, Salmeron JM, Gines P, et al. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J Hepatol*. 1993;17:220-226.
82. Quiroga J, Sangro B, Nez M. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: Effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology*. 1995;21:986-994.
83. Wong F, Sniderman K, Liu P, et al. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology*. 1997;112:899-907.
84. Gerbes AL, Gulberg V, Wiggershauser T. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: Comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without Ascites. *Hepatology*. 1998;28:683-688.
85. Wong W, Liu P, Blendis L, et al. Long-term renal sodium handling in patients with cirrhosis treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites. *Am J Med*. 1999;106:315-322.
86. Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998;28:416-422.
87. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000;47:288-295.
88. Martinet JP, Fenyves D, Legault L, et al. Treatment of refractory ascites using transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Dig Dis Sci*. 1997;42:161-166.
89. Lake JR, Ring E, LaBerge J, et al. Transjugular intrahepatic portacaval stent shunts in patients with renal insufficiency. *Transplant Proc*. 1993;25:1766-1767.
90. Spahr L, Fenyves D, Nguyen VV, et al. Improvement of hepatorenal syndrome by transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1169-1171.
91. Gines P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002;123:1839-1847.
92. Ochs A, Rossle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med*. 1995;332:1192-1197.

93. Michl P, Gulberg V, Blitzer M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhosis and ascites: effects in patients with organic or functional renal failure. *Scan J Gastroenterol.* 2000;35:654-658.
94. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med.* 2000;342:1701-1707.
95. Sanyal AJ, Genning C, Reddy RK, et al. The North American Study of Treatment for Refractory Ascites (NASTRA). *Gastroenterology.* 2003;124:634-641.
96. Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology.* 1998;28:416-422.
97. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, et al. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Results of a prospective controlled study. *Hepatology.* 1994;20:46-55.
98. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000;6:277-286.
99. Arroyo V. *New treatments for hepatorenal syndrome.* *Liver Transpl.* 2000; 6: 287-89
100. Arroyo V. Review article: Hepatorenal syndrome – how to assess response to treatment and nonpharmacological therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(suppl. 3): 57-62
101. Nair S, Verma S, Thuluvath P J. Pretransplant renal function predicts survival in pateints undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 1179-85.
102. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, *et al.* Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on post-transplantation outcome. A case control study. *J Hepatol* 2004; 40: 140-146
103. Moreau R. Editorial: The growing evidence that renal function should be improved in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome before liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 40: 159-161
104. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts review.. *Clin Chem* 1992;38:1933–53.
105. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1961 May;107:170–172.
106. Butler EA, Flynn FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol.* 1961 Mar;14:172–178.
107. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvback M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990 Jun 1;268(2):287–294.
108. Abrahamson M, Barret AJ, Salveson G, Grubb A. Isolation of six cysteine protease inhibitors from human urine. *J Biol Chem.* 1986;261:11282–11289.
109. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38:20–7.
110. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest.* 1996;56:409–414.
111. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl.* 1994;47:S17–S19.
112. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1994;40:1921–1926.

113. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on Behring nephelometer system (BNA, BN II). *Clin Chem*. 1997;43:1016–1022.
114. Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem*. 1993;39:1885–1890.
115. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C. Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol*. 2000;20:97–102.
116. Jung K, Jung M. Cystatin C: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron*. 1995;70:370–371.]
117. Newman DJ, Thakkar H, Hedward RG, Wilkie M, White T, Grubb A, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*. 1995;47:312–318.
118. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in pediatric population. *Clin Chem*. 1998;44:1334–1338.
119. Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of function renal in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal function markers and estimates. *Ren Fail*. 2001;23:439–448.
120. Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem*. 1999;45:2243–2249.
121. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37:389–395
122. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem*. 2000;37:49–59
123. Epstein M: Hepatorenal syndrome In: Epstein M, editor. *The kidney in liver disease* 4th edition. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1996 p:75-108
124. Payne RB. Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem* 1986;26:243-50
125. Ricós C, Jiménez CV, Hernández A, Simón M, Perich C, Alvarez V, Minchinela J, Maciá M. Biological variation in urine samples used for analyte measurements. *Clin Chem* 1994; 40: 472-477
126. Levy M. Hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 737-53
127. El-Agroudy AE, Sabry AA, Ghanem HA. Serum cystatin C: a good marker for evaluation of glomerular filtration rate in hepatorenal syndrome *Eur J Gen Med* 2004; 1(4): 29-35
128. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, Yavuz Y, Karaca L. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2001;311:81-9
129. Patricia Villa, Manuel Jiménez, Maria-Cruz Soriano, Jesus Manzanares, Pilar Casasnovas, Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients, *Critical Care* 2005, 9:R139-R143
130. Stickle D. Cole B. Hook K. et al, Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis, *Clin Chem* 1998, 44 (6): 1334-1338
131. Takeuchi M, Fukuda Y, Nakano I et al ... *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001; 13: 951-955

132. Chu, SC, Wang, CP, Chang YH, Hsieh YS, Yang SF, Su JM, Yang CC and Chiou HL, Increased cystatin C serum concentrations in patients with hepatic diseases of various severities. Clin Chim Acta 2004 Sep; 347 (1-2): 227-8
133. Daniel JP , Chantrel F, Offner M, Moulin B, et al Comparison of cystatin C, creatinine and creatinine clearance vs. GFR for detection of renal failure in renal transplant patients. Ren Fail 2004;26:253-7.
134. Garcia-Tsao G, Parikh CP, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. Hepatology 2008; 48: 2064-77.
135. Mehra et al. Acute Kidney Injury Network Report. Crit Care 2007, Garcia-Tsao et al. Hepatology 2008