

HEPATORENAL SENDROM Hepatorenal syndrome

İpek AKİL¹, Erhun KASIRGA²

Özet: Hepatorenal sendrom (HRS), akut veya kronik ağır karaciğer hastalığında klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği olmasıdır. Patogeneizde çeşitli hipotezler ve bir çok faktör araştırılmış olmasına karşın halen anlaşılınmamış noktalar fazladır. Siroz ve portal hipertansiyon nedeni ile splanknik alanda vasküler direncin azalması ve vazodilatasyon, bunu dengelemeye yönelik sistemik ve renal vazokonstriksiyon HRS'nin temel patogenetik nedenidir. Renal vazokonstriksiyona bağlı perfüzyon azalması, GFR'de azalma, sodyum retansiyonu, serbest su atılımında bozulma, başlıca renal fonksiyon bozukluklarıdır, bu bulgular karaciğer hastalığının evresine göre ilerleyici özelliktedir. Bu yazının amacı HRS'nin fizyopatolojisi, klinik belirtileri ve tedavisi hakkında güncel bir derleme oluşturmaktır.

Anahtar Kelimeler: Hepatorenal sendrom, Renal dolaşım; Sodyum retansiyonu, Vazokonstriksiyon

Abstract: Hepatorenal syndrome (HRS) is the development of renal dysfunction in patients with severe acute or chronic liver diseases in the absence of any other identifiable causes of renal pathology. Many aspects of HRS are therefore still poorly understood. Renal and systemic vasoconstriction could be due to amplified splanchnic reduced vascular resistance and vasodilatation resulting from portal hypertension and cirrhosis appear to be primary factors in pathogenesis. Sodium retention, impaired free-water excretion, decreased GFR and renal perfusion due to renal vasoconstriction are the main renal function abnormalities in cirrhosis. The onset of each abnormality differs in time and follows a progressive course. The aim of the current article is to provide an updated review of the pathophysiology, diagnosis, clinical features, and therapy of HRS.

Key Words: Hepatorenal syndrome, Renal circulation; Urinary retention; Vasoconstriction

HEPATORENAL SENDROM

Hepatorenal sendrom (HRS), akut veya kronik ağır karaciğer hastalığında klinik, laboratuvar veya histolojik olarak gösterilebilen bir neden olmaksızın böbrek yetmezliği gelişmesidir. İlerlemiş karaciğer hastalığı ve sirozda, böbrek fonksiyonlarında çeşitli nedenlere bağlı etkilenme olabildiği uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu nedenlerin başında prerenal azotemi, akut tübüler nekroz, obstrüktif üropati ve kullanılan ilaçların nefrotoksik etkileri gelmektedir. HRS'de temel bulgu böbreğin tübüler fonksiyonlarında etkilenme olmaksızın renal vasküler yatakta vazokonstriksiyon ve buna bağlı renal perfüzyonunun azalmasıdır. HRS'de böbrek yetmezliği fonksiyonel özelliktedir. Çünkü HRS'li hastalarda karaciğer yetmezliğinin tedavisi veya

karaciğer transplantasyonu yapıldığında böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaktadır. Yine HRS'li hastaların böbreği bir başka kişiye nakledildiğinde normal fonksiyon göstermektedir (1-4).

Hepatorenal Sendrom Epidemiyolojisi

Hepatorenal sendromun erişkin asitli hastalarda yıllık insidansı % 8 olarak bildirilmektedir (5). Erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada, karaciğer yetmezliği ve asidi olan, beraberinde başlangıç glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 50 mL/dk üzerinde olan hastalarda HRS insidansı ilk yılda % 20, 5 yıl içinde % 40 oranında bildirilmektedir (4). Çocuklarda HRS insidansına ait yeterli veri olmamakla birlikte erişkinlere oranla çok daha nadir olduğu düşünülmektedir. HRS'nin, karaciğer hastalığının geç döneminde gelişen, prognostik olarak kötü bir bulgu olduğu kabul edilmektedir. HRS'li hastaların mortalite oranı, karaciğer hastalığının etiyojisine göre değişmekle birlikte % 80-95 gibi oldukça yüksek oranlardadır (2).

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi MANİSA
Pediatri. Y.Doç.Dr.¹, Doç.Dr.².

Geliş tarihi: 8 Ekim 2003

Hepatorenal Sendrom Tanımlaması

Uluslararası asit klübü (*The International Ascites Club*) 1996 yılında HRS tanımlaması için gereken kriterleri belirlemiştir (6). Spesifik olarak tanı koydurucu bir test bulunmadığından, HRS tanısı birkaç diagnostik testin bir arada yapılması ile konur. Hastada tanı için major kriterlerin hepsinin bulunması gereklidir, ilave kriterler tanıyı destekler. HRS tanı kriterlerinde düşük GFR'nin gösterilmesi ve sirozlu hastalarda da mevcut olabilen diğer böbrek yetmezliği nedenlerinin dışlanması amaçlanmıştır. Erişkin hastalara göre belirlenen bu kriterler:

1. Major kriterler

- GFR düşüklüğü (Serum kreatinin 1.5 mg/dl üzerinde veya kreatinin klirensi 40 ml/dk'ın altında),
- Şok bulgularının, altta yatan bakteriyel enfeksiyonun, sıvı kaybının ve nefrotoksik tedavi 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.

2. İlave Kriterler

- İdrar volümü 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.

Hepatorenal sendromlu hastalarda çeşitli dolaşım bozuklukları bulunmaktadır. Bunlar yüksek kardiyak debi, düşük arteriyel kan basıncı (pek çok hastada ortalama arteriyel kan basıncı 60-80 mmHg arasındadır) ve düşük sistemik damar direncidir (Tablo I). Mutlak olmamakla beraber, renal vazokonstriksiyon ve sistemik vazodilatasyon birlikteliği HRS için karakteristiktir. HRS'nin diğer bir önemli hemodinamik bulgusu da vazokonstriktör sistemlerdeki (örneğin; renin-angiotensin sistemi ve sempatik sinir sistemi)

aktivite artışına rağmen sistemik damar direncinin ve arteriyel kan basıncının azalmasıdır (5).

Hepatorenal Sendrom Patogenezi

Hepatorenal sendromda böbrek yetmezliği patogenezi iki hipotezle açıklanmaya çalışılmaktadır. İlk hipoteze göre renal hipoperfüzyon, karaciğer hastalığının kendisine bağlı gelişmektedir. Karaciğer ve böbrek arasında direk bir ilişki vardır; karaciğer hastalığında bu organdan köken alan renal vazodilatör etkili faktörlerin sentezinin azalması renal hipoperfüzyona yol açmaktadır (1-4). Siroz geliştirilen köpeklerde, hepatik denervasyon yapıldığında renal sodyum ve buna bağlı plazma retansiyonu gelişmemesi (hepatorenal refleksi) bu hipotezi desteklemektedir (7). Presinüzoidal portal hipertansiyona yol açan nedenler (portal ven trombozu, şistozomiazis, nodüler rejeneratif hiperplazi gibi) kompanze siroza benzer hemodinamik özelliklerle seyrederek, fakat sodyum retansiyonu görülmez. Ancak sinüzoidal portal hipertansiyonda (deneysel olarak portal vene glutamin infüzyonu yapılarak oluşturulan bu modelde) renal plazma akımı ve GFR'de belirgin azalma eşlik etmektedir. Renal sempatik sinir sisteminin denervasyonu ile bu bulgular önlenir (8).

İkinci hipotez arteriyel vazodilatasyon hipotezidir (underfilling hipotezi, Şekil 1). Bu hipoteze göre arteriyel yetersiz dolun vardır. Arteriyel yetersiz dolun, intravasküler volümün azalmış olmasından değil, başlıca splanknik alan olmak üzere sistemik arteriyel vazodilatasyona ve sistemik vasküler dirençte azalmaya bağlıdır. Bunun sonucunda baroreseptör bağımlı sistemik vazokonstriktör etkili faktörler aktive olur. Renal vasküler yatak ve tüm sistemik dolaşım vazokonstriksiyon gelişir. Ancak splanknik alandaki güçlü lokal vazodilatörlerin etkisi devam eder (1, 5).

Hepatorenal sendrom oluşumunu başlatan temel etken karaciğer disfonksiyonudur. Ancak çoğu zaman hastalarda HRS'nin ortaya çıkmasına yardımcı olan diğer faktörler eşlik etmektedir (Şekil 2). Tablo II'de azotemisi olmayan asitli hastalarda HRS gelişimi için yüksek risk oluşturan faktörler görülmektedir.

Sirozlu hastalarda başlıca renal disfonksiyon sodyum retansiyonu, serbest su atılımının bozulması, renal

perfüzyonun ve GFR'nin azalmasıdır. Bu bulguların ortaya çıkışı hastalığın farklı zamanlarında olur ve genel olarak ilerleyici karakterdedir. HRS'nin geliştiği son evrede genellikle tüm renal fonksiyon bozuklukları yerleşmiştir (5).

Karaciğer Hastalarında Akut Azoteminin Ayırıcı Tanısı

Siroz veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda HRS'nin prerenal azotemi veya akut tübüler nekrozdan (ATN) ayırımı kolay değildir. HRS'yi düşündüren laboratuvar bulguları volüm depleksiyonu ve renal vazokonstriksiyon ile ilişkilidir. Serum sodyumu düşük, idrar osmolalitesi artmış, idrar/plazma osmolalite ve kreatinin oranı yüksektir. ATN'de ise farklı olarak idrar sodyumu yüksek, idrar ve plazma osmolalitesi birbirine yakın, idrar/plazma osmolalite ve kreatinin oranı düşüktür (Tablo III). Ancak HRS ile prerenal azoteminin bulguları birbirine oldukça yakındır. Ayrıca HRS'ye zemin hazırlayan faktörlerin çoğu aynı zamanda prerenal azotemiye yakınlık oluşturmaktadır. Genel olarak prerenal azotemi volüm replasmanına yanıt verse de, her zaman bu iki durumun ayırımı kolay olmayabilir. Çünkü prerenal azotemili hastalarda değişen Starling dengesi gereği daha fazla volümlerde kolloid replasmanı gerekebilmektedir. Yakın bir dönemde nefrotoksik ilaç öyküsü olan bir hastada (başlıca non-steroidal antiinflamatuar ilaç, aminoglikozid) HRS'nin tanınması kolay değildir. Yine bakteriyel enfeksiyonu, sıklıkla spontan bakteriyel peritoniti bulunan sirozlu hastalarda enfeksiyon döneminde geri dönüşümlü olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma olabilir. Böyle bir hastada enfeksiyon tedavi edilmeden HRS tanısı konulamaz. Hastada proteinüri, hematüri, ultrasonografik olarak üriner sistem patolojisi varsa HRS'den uzaklaşılabilir. Proteinüri ve/veya hematüri hastalarda tanı için renal biyopsi gerekebilir (1, 9).

Hepatorenal Sendromun Klinik Tipleri

Hepatorenal sendrom böbrek yetmezliğinin ortaya çıkış şekline ve şiddetine göre iki tipte sınıflandırılır. Tip 1 HRS iki haftadan daha kısa süre içinde 2.5 mg/dl düzeyinin üzerine çıkan serum kreatinin artışı ile tanımlanan şiddetli ve hızla ilerleyen böbrek yetmezliği ile karakterizedir (5, 6). Tip 1 HRS spontan şekilde gelişebilmesine karşın, sıklıkla ağır bakteriyel

enfeksiyon, gastrointestinal kanama, major cerrahi girişim veya siroz üzerine eklenen akut hepatit gibi presipitan faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar (10-12). Nefrotoksik olmayan antibiyotiklerle enfeksiyonun hızla ortadan kalkmasına karşın, spontan bakteriyel peritonitli hastaların yaklaşık olarak % 30'unda tip 1 HRS gelişir. Tip 1 HRS, başlangıcından itibaren ortalama yaşam süresi yalnızca iki hafta olan en kötü prognoza sahip siroz komplikasyonudur (13).

Tip 2 HRS böbrek fonksiyonlarında orta derecede ve sürekli azalma ile karakterizedir (serum kreatinini < 2.5 mg/dl). Tip 2 HRS'li hastalar karaciğer yetmezliği ve arteriyel hipotansiyon bulgularını gösterir ancak bu, tip 1 HRS'li hastalardan daha hafif düzeydedir. Baskın olan klinik belirti diüretiklere yanıtız ya da iyi yanıt vermeyen şiddetli asittir. Tip 2 HRS'li hastalar enfeksiyonlardan veya presipitan olaylardan sonra tip 1 HRS gelişimine özellikle eğilimlidirler (10-12). Tip 2 HRS'li hastalarda ortalama yaşam süresi nonazotemik sirozlu hastalardan daha kısadır (14).

Hepatorenal Sendrom Tedavisi

Hepatorenal sendromlu olguların kötü prognozu karaciğer yetmezliğinden kaynaklandığından, böbrek fonksiyonlarında sağlanacak herhangi bir düzelme yaşam süresi üzerine daha az etkili olacaktır. HRS'deki böbrek yetmezliğinin tedavisi hastalığın doğal seyri üzerinde gerçekten etkili bir yaklaşım olarak kabul edilmemelidir. Karaciğer transplantasyonunun yağınlaşması ve özellikle de canlı vericiden karaciğer transplantasyonuna başlanması sayesinde HRS'nin prognozu değişmiştir.

1) Karaciğer Transplantasyonu

Hepatorenal sendrom ileri karaciğer hastalığının fonksiyonel bir bozukluğu olduğu için karaciğer transplantasyonu HRS'li hastalarda ideal tedavidir. Bu sayede hem hastalıklı karaciğerin hem de beraberindeki renal fonksiyon bozukluğunun tedavisi yapılmış olur. HRS artmış morbidite ve erken mortalite ile beraberdir. Ancak, karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilen sirozlu ve HRS'li hastaların sonuçları genellikle iyidir. Transplantasyondan hemen sonra pek çok hastada böbrek fonksiyonlarında önemli derecede düzelme olur. Ancak hastaların 1/3'den fazlasında halen hemodiyaliz gereksinmesi devam eder. Hastaların % 5'lik küçük bir

bölümü de son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. HRS'suz transplante hastaların yalnızca % 5'inde diyaliz gereksinimi vardır. Transplantasyon sonrası uygulanan siklosporin veya takrolimus gibi ilaçlar renal fonksiyonların düzeldiği görülünceye kadar verilmemelidir (48-72 saat) (15).

Karaciğer transplantasyonu yapılan HRS'li hastaların transplantasyon sonrası üç yıllık sağ kalım oranları oldukça iyi olup % 60'lar civarındadır (16-19). Bu sağ kalım oranları HRS gelişmeden önce transplante edilen sirozlu hastalardaki % 70-80'lik oranla kıyaslandığında yalnızca çok hafif derecede düşüktür (20). HRS'li hastalarda karaciğer transplantasyonu için en önemli sorun, pek çok transplantasyon merkezinde uzun bekleme sürelerinin olması ve HRS'nin kötü prognozu nedeni ile HRS'li hastaların büyük kısmının transplantasyondan önce kaybedilmesidir. Buna göre, transplantasyon yapılmaya kadar bu hastaların yaşam süresini uzatacak etkili tedavilere gereksinim vardır. Bu soruna yaklaşımda diğer bir seçenek HRS'nin gelişiminden önce karaciğer transplantasyonu gereksiniminin saptanmasıdır.

2) Volüm Ekspansiyonu ve Vazokonstriktörler

Vazokonstriktörler ilaçların kullanım amacı sistemik vasküler direnci arttırmak, endojen vazokonstriktörlerin aktivitesini baskulamak ve bu sayede renal perfüzyonu düzeltmektir. HRS'li hastalar için ideal vazokonstriktör, iskemik komplikasyonlardan korunmak için, ekstrasplanknik dolaşımda ve renal sirkülasyonda herhangi bir etkisi olmayan, splanknik arterlerde selektif etkili bir ilaç olmalıdır. Böyle bir vazokonstriktör günümüzde mevcut olmamakla beraber, bu gereksinimleri karşılamaya en yakın olan ilaç grubu vazopressin V1 reseptör agonistleridir (esas etkisini V1 reseptör üzerinde gösteren ve V2 reseptör üzerinde daha az etkili olan vazopressin analogları). Ornipressin ve terlipressin gibi V1 reseptör agonistlerinin uygulanması endojen vazokonstriktör sistemlerin aktivitesinin baskılanması, renal perfüzyonun ve GFR'nin belirgin düzelmesi, pek çok hastada serum kreatinin düzeylerinin normale dönmesi ile beraberdir (21, 22). V1 agonistleri, renal fonksiyonlardaki düzelmenin yavaş olması nedeni ile genellikle 7-15

günlük sürelerle verilmelidirler. Serum kreatinin düzeyleri normale dönen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra HRS yeniden ortaya çıkmaz (23). Bu ilaçların etkili dozları tam olarak tanımlanmamıştır ve hastadan hastaya değişirler. Ornipressin 1-6 IU/saat dozunda sürekli intravenöz infüzyon olarak verilirken, terlipressin 0.5-2 mg/4 saat şeklinde intravenöz bolüs dozlarla verilir (24). Eş zamanlı albumin uygulaması etkin arteriyel kan volümünün daha da düzeltilmesinde yardımcıdır. Tip 1 HRS intravenöz albumin ve vazokonstriktörler ile tedavi sonrasında geriye dönüşümlüdür. Ancak tedavinin her iki komponenti de önemlidir. Çünkü vazokonstriktörler ve plazma volüm ekspansiyonu ayrı ayrı yapıldığında HRS yeniden tekrarlayabilmektedir (5). Ornipressinde, ilacın kesilmesini gerektirecek önemli iskemik yan etkilerin sıklığı yüksektir. Terlipressinle tedavi edilen hastalarda iskemik komplikasyonlar daha az görülürler (25).

Sonuç olarak, HRS'un geriye döndürülmesi yaşam süresini uzatır ve önemli sayıda hastanın karaciğer transplantasyonuna ulaşmasını sağlayabilir.

3) Transjuguler İntrahepatik Portakaval Şant

Sirozdaki dolaşımsal fonksiyon bozukluğunun ilk bulgusu portal hipertansiyon olduğundan, portokaval anastomoz ile portal basıncın azaltılması HRS'nin tedavisi için akılcı bir yaklaşımdır. Portokaval şant operasyonu sonrasında HRS'nin düzeldiği gösterilmiştir (26, 27). Ancak, portokaval şant gibi büyük cerrahi işlemlerin HRS'li hastalardaki uygulanabilmesi azdır. Bu nedenle HRS'yi portal basıncı düşürerek tedavi etmek amacıyla transjuguler intrahepatik portokaval şant uygulaması başlanmış olup oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (28, 29).

4) Diğer Tedavi Modelleri

Hemodiyaliz ve arteriyovenöz veya venovenöz hemofiltrasyon HRS'li hastalarda sıklıkla kullanılmakla birlikte bunların etkinlikleri yeterince değerlendirilmemiştir (30). Karbon ve anyon değiştirici kolonların arasından resirküle ve perfüze edilen albumin içeren bir diyalizatın kullanıldığı ekstrakorporal albumin diyaliz sisteminin tip 1 HRS'li hastalarda sistemik hemodinamikleri düzelttiği ve

plazma renin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (31, 32).

Hepatorenal Sendromdan Korunma

Bugüne kadar HRS'den korunma için etkili herhangi bir metod ortaya konulabilmiş değildir. Ancak albumin (infeksiyonun tanısı konduğunda 1.5 gr/kg intravenöz ve 1 gr/kg intravenöz 48 saat sonra) ile birlikte antibiyotik tedavisinin spontan bakteriyel peritonit ile beraber olan HRS gelişimini etkili bir şekilde engellendiği ortaya konulmuştur (33). HRS sıklığı albumin verilen hastalarda albumin verilmeyen hastalara göre belirgin şekilde daha düşüktür. Daha önemli olarak, albumin infüzyonu bu hastalarda hayatta kalım süresini de uzatır. Albuminin yararlı etkisi muhtemelen infeksiyon sırasında olan etkin arteriyel kan volümününün azalmasını ve bunun sonucunda ortaya çıkan vazokonstriktör sistemlerin aktivasyonunu önleyici kapasitesi ile ilişkilidir (20).

Tablo I. Hepatorenal sendromda hemodinamik bugular

Artmış kardiyak debi
Azalmış arteriyel basınç
Azalmış total vasküler direnç
Artmış total kan hacmi
Vazokonstriktör sistemlerin artmış aktivitesi
Artmış portal basınç
Portosistemik şantlar
Azalmış splanknik vasküler direnç
Artmış renal vasküler direnç
Artmış brakial ve femoral damar direnci
Artmış serebral vasküler direnç

Tablo II. Non-azotemik ve asidi olan sirozlu hastalarda HRS için yüksek riskle ilişkili parametreler

Daha önceki asit epizodları	Düşük idrar sodyumu
Hepatomegalinin olmaması	Başlangıç plazma osmolalitesinin düşük olması
Kötü beslenme	Başlangıç idrar osmolalitesinin yüksek olması
GFR'de ılımlı azalma olması	Yüksek plazma renin aktivitesi
BUN'da ılımlı yükseklik	Düşük arter kan basıncı
Serum kreatinin'de ılımlı yükseklik	Su yüklemesinden sonra serbest su atılımının azalmış olması
Düşük serum sodyumu	Yüksek plazma norepinefrin düzeyi
Yüksek serum potasyumu	Özefagus varislerinin olması

Tüm değerlendirmeler en az 5 gün düşük sodyumlu beslenme sonrasında ve diüretik kullanmadan yapılmıştır (5).

Tablo III. Siroz veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda akut azoteminin ayırıcı tanısı

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

Dekompanze Siroz:

Hiperdinamik dolaşım

↑ Kardiyak output
↓ Sistemik vasküler direnç
Sistemik vazodilatasyon



↑ Sempatik aktivite
↑ RAS
↑ Vazopresin Düzeyleri
↑ Endotelin I düzeyleri
↓ Renal vazodilatörler



Vazokonstrüktif Etkiler
Direk tübüler etkiler

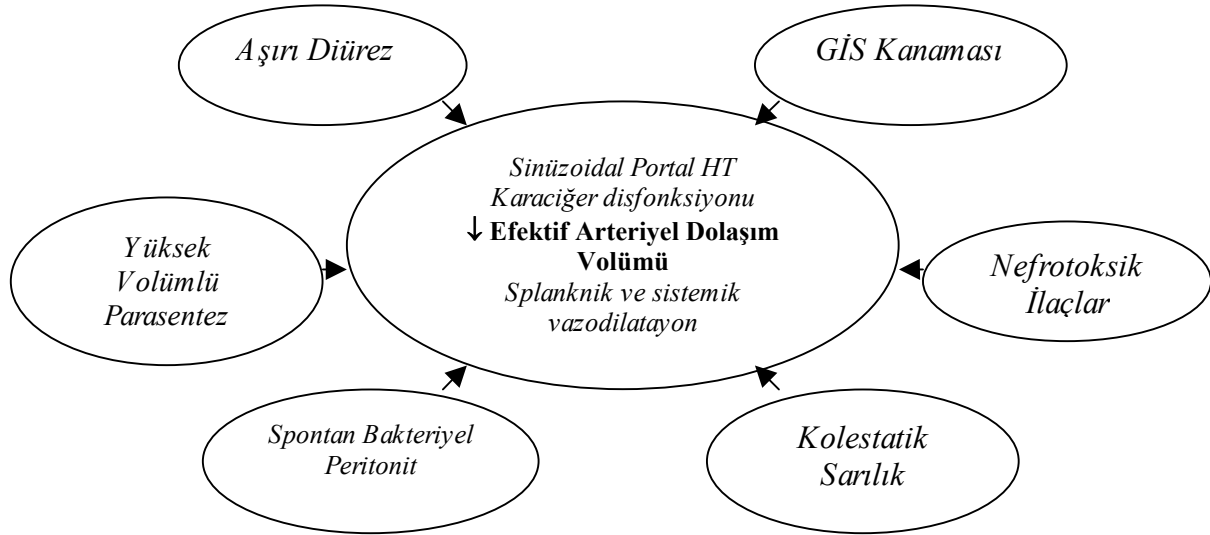


Renal perfüzyon basıncında ↓
Renal vazokonstrüksiyon



Renal kan akımında ↓
GFR'de ↓
Renal sodyum ve su retansiyonu

Şekil 1. Arteriyel vazodilatasyon hipoteziyle açıklanan hepatorenal sendrom patogenezi



Şekil 2. Hepatorenal Sendrom Patofizyolojisi-Özet

KAYNAKLAR

1. Hand MM, Alexander SR, Harmon WE. Intensive care. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds), *Pediatric Nephrology*. 4th edition. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore 1999, pp 1135-1150.
2. Epstein M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1735-1753.
3. Epstein M, Berk DB, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;49:175-185.
4. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int* 1998;53:S47-S53.
5. Arroyo V, Guevara M, and Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-1676.
6. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
7. Levy M, Wexler MJ. Hepatic denervation alters first-phase urinary sodium excretion in dogs with cirrhosis. *Am J Physiol* 1987;253:F664-678.
8. Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: Prevention and treatment. *Hepatology* 2001;34:1242-1251.
9. Epstein M. Renal function in liver disease. In: Greenberg A (ed), *Primer on Kidney Diseases* 2nd edition. Academic Press, California 1998, pp 188-193.
10. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993;17:251-257.
11. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment following spontaneous bacterial

- peritonitis in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495–1501.
12. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227–1232.
 13. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229–236.
 14. Rodes J, Arroyo V, Bosch J. Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgrad Med J* 1975;51:492–497.
 15. Navasa M, Feu F, Garcia-Pagan JC, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:355–360.
 16. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husbert BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;91:428–430.
 17. Lerut J, Goffette P, Laterre PF, Donataccio M, Reynaert MS, Otte JB. Sequential treatment of hepatorenal syndrome and posthepatic cirrhosis by intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and liver transplantation. *HepatoGastroenterology* 1995;42: 985–987.
 18. Gonwa TA, Klintmalm GB, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg B. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361–365.
 19. Seu P, Wilkinson AH, Shaked A, Busuttil BW. The hepatorenal syndrome in liver transplant recipients. *Am Surg* 1991;57:806–809.
 20. Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1833–1839.
 21. Lenz K, Hornatgl H, Druml W, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;101:1060–1067.
 22. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;28:416–422.
 23. Arroyo V, Bataller R. Historical notes on ascites in cirrhosis. In: *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, Malden, MA (eds). Blackwell Science, New York, 1999 pp 3–13.
 24. Papper S. Hepatorenal syndrome. In: *The Kidney in Liver Disease*. Epstein M (ed), Elsevier Biomedical, New York 1978, pp 91–112.
 25. Gines P, Rodes J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. In: *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, Malden, MA (eds), Blackwell Science, New York 1999, pp 36–62.
 26. Schroeder ET, Numann PJ, Chamberlain BE. Functional renal failure in cirrhosis. Recovery after portacaval shunt. *Ann Intern Med* 1970;72:293–298.
 27. Ariyan S, Sweeney T, Kerstein MD. The hepatorenal syndrome: recovery after portacaval shunt. *Ann Surg* 1975;181:847–849.
 28. Brensing KA, Tetro J, Perz J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant patients with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288–295.
 29. 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.
 30. Perez GO, Golper TA, Epstein M, Oster JR. Dialysis hemofiltration, and other extracorporeal techniques in the treatment of renal complications of liver disease. In: Epstein M (ed). *The kidney in liver disease*. Hanley & Belfus, Philadelphia 1996, pp 517–528.
 31. 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.

32. Sorkine P, Abraham RB, Szold O, et al. Role of molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 2001;29:1332–1336.

33. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403-409.