

Sindrom Hepatorenal

Sudung O. Pardede

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

ABSTRAK

Sindrom hepatorenal (SHR) adalah terjadinya gagal ginjal pada penyakit hati kronis, gagal hati tahap lanjut, dan hipertensi portal yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal tanpa kelainan patologis pada ginjal atau gagal ginjal lain yang diketahui sebabnya. Sindrom hepatorenal terjadi akibat vasokonstriksi ginjal sehingga terjadi perubahan hemodinamik sistemik dan splanhnik, kelainan sistem neurohumoral seperti hipertensi portal, vasodilatasi arterioler perifer, peningkatan volume plasma, aktivasi sistem renin-angiotensin dan sistem saraf simpatis, dan hipersekresi hormon anti-diuretik.

Diagnosis sindrom hepatorenal biasanya berdasarkan kriteria The International Ascites Club. Sindrom hepatorenal biasanya progresif yang dapat dicetuskan oleh perdarahan saluran cerna dan infeksi bakterial. Dalam tatalaksana SHR, selain terapi umum, dapat diberikan vasodilator, vasokonstriktor, pirau peritoneovenous, pirau portosistemik, dan dialisis. Transplantasi hati merupakan terapi definitif. Prognosis sindrom hepatorenal umumnya buruk.

PENDAHULUAN

Sindrom hepato-renal (SHR) adalah keadaan terjadinya gagal ginjal pada penderita penyakit hati yang berat, baik akut maupun kronik, tanpa disertai kelainan patologis ginjal. Untuk mendiagnosis SHR, penyebab lain gagal ginjal yang dapat terjadi pada penyakit hati seperti hipovolemia, nefrotoksitas obat, sepsis, dan glomerulonefritis harus disingkirkan terlebih dahulu. SHR ditandai dengan penurunan fungsi ginjal, kelainan sirkulasi, dan kelainan aktivitas sistem vasoaktif endogen.¹⁻⁴

SHR dapat terjadi berdasarkan teori *underfill* dan *overflow*. Berbagai mediator seperti *nitric oxide*, prostaglandin, tromboksan, leukotrien, endotoksin, dan lain-lain telah diketahui turut berperan dalam patogenesis SHR; juga beberapa hormon seperti hormon anti-diuretik dan glukagon. Meskipun sebagian besar patogenesis SHR telah diketahui, pengobatannya belum memuaskan. Secara umum, tatalaksana SHR terdiri dari terapi suportif seperti terapi cairan, penghentian obat nefrotoksik, dan mengatasi infeksi. Selain itu diperlukan optimalisasi homeostasis ginjal, terapi bedah dan transplantasi hati. Berbagai obat telah dicoba dalam tatalaksana SHR seperti orni-

pressin dan dopamin, dan midodrine dan octreotide.¹⁻³

Angka kejadian

SHR sangat jarang ditemukan dan belum ada data yang jelas mengenai angka kejadiannya. Pada anak, SHR lebih jarang ditemukan, mungkin karena jarang adanya sirosis hepatis pada anak.^{1,3} Pada penelitian terhadap anak dengan gagal hati berat yang dirujuk ke Universitas Pittsburgh, SHR didiagnosis pada 12 di antara 294 (4,1%) dan pada 7 di antara 133 (5,3%) anak yang menjalani transplantasi hati.⁴ Dengan meningkatnya kesadaran dokter terhadap penyakit ini, maka mungkin penyakit ini akan makin sering ditemukan.^{1,3}

Patogenesis SHR

Patogenesis SHR bersifat multifaktorial. Ada tiga faktor yang dominan dalam terjadinya SHR yaitu: 1. Perubahan hemodinamik yang menyebabkan penurunan tekanan arteri rata-rata (*mean arterial pressure*). 2. Stimulasi sistem saraf simpatis. 3. Meningkatnya sintesis mediator vasoaktif humoral dan ginjal. Peranan masing-masing mediator ini berbeda pada

setiap pasien, juga pada SHR akut dan kronik.^{1,2}

PERUBAHAN HEMODINAMIK

Pada penyakit hati berat dengan asites yang merupakan risiko tinggi terjadinya SHR, dapat terjadi kelainan hemodinamik atau kelainan ginjal sebelum terjadi SHR.^{1,2,4} Kelainan hemodinamik dapat berupa peningkatan curah jantung, vasodilatasi arteriol yang menyebabkan penurunan resistensi vaskular sistemik, hipotensi arterial, dan peningkatan resistensi vaskular ginjal karena vasokonstriksi arteri renalis yang diikuti dengan penurunan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG). Retensi cairan terjadi karena berkurangnya volume intravaskular akibat aktivasi *sodium retaining hormonal system* seperti sistem saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA). Retensi natrium terjadi sekunder sebagai respons terhadap aktivasi sistem saraf simpatis, SRAA, dan lain-lain. Keadaan ini disebut dengan teori *underfill*.^{1,2,4,5}

Berdasarkan teori *overflow*, terjadi reabsorpsi natrium dan air, serta peningkatan aktivitas saraf simpatis ginjal yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal. Kelainan primer adalah retensi natrium karena meningkatnya reabsorpsi natrium dalam ginjal. Retensi natrium menyebabkan volume intravaskular meningkat yang akan masuk ke dalam rongga ekstrasvaskular dan menyebabkan asites dan edema.^{4,5} Retensi natrium merupakan kelainan fungsi ginjal paling dini dan yang paling sering ditemukan. Pada kebanyakan pasien sirosis hepatis, retensi natrium telah terjadi pada LFG yang masih normal karena meningkatnya reabsorpsi natrium di tubulus proksimal dan distal. Retensi natrium mungkin juga terjadi akibat aktivitas SRAA dan sistem saraf simpatis.^{1,2,4,5}

Retensi air timbul setelah retensi natrium karena ketidakmampuan ginjal mengekskresi air sehingga menyebabkan peningkatan cairan tubuh dan hiponatremia dilusional. Gangguan ekskresi air terjadi karena meningkatnya kadar vasopresin, menurunnya sintesis prostaglandin ginjal, menurunnya jumlah filtrat ke ansa Henle karena peningkatan absorpsi natrium di tubulus proksimal dan penurunan LFG.⁴

Vasokonstriksi ginjal terjadi belakangan dan menyebabkan penurunan aliran darah ginjal dan LFG tanpa disertai kelainan anatomis ginjal yang bermakna. Terjadinya vasokonstriksi ginjal dimediasi oleh sistem renin-angiotensin, prostaglandin ginjal, tromboksan, endotelin, sistem saraf simpatis, dan *nitric oxide*.^{1,2,4}

Selain teori di atas, dikenal juga teori vasodilatasi perifer yang mungkin terjadi karena hipertensi portal dan vasodilatasi arteri splanchnik. Baroreseptor arteri menerima dilatasi arteri sebagai penurunan volume darah arteri efektif dan memberikan respons dengan menaikkan curah jantung, menurunkan resistensi perifer dan aktivasi vasokonstriktor dan *sodium retaining hormonal system*.^{1,2,4,5}

Beberapa zat atau mediator yang berperan dalam perubahan hemodinamik:

a. *Nitric oxide*

Nitric oxide disintesis oleh sel endotel dan sel otot polos vaskular, dibentuk dari L-arginin menjadi L-sitruilin dan *nitric oxide* dengan bantuan enzim *nitric oxide synthetase*. *Nitric oxide* merupakan vasodilatator sistemik yang poten dan bersifat

antagonis terhadap efek vasokonstriktor angiotensin II dan endotelin I.^{1,2,4}

b. Glukagon

Pada SHR, glukagon plasma akan meningkat dan menyebabkan desensitisasi sirkulasi mesenterik terhadap katekolamin dan angiotensin II yang mengakibatkan vasodilatasi. Glukagon juga meningkatkan c-AMP intraselular yang bekerja secara sinergistik dengan endotoksin untuk menginduksi *nitric oxide synthetase* dan mengakibatkan pengeluaran *nitric oxide* oleh sel otot polos vaskular.¹

c. Prostaglandin dan eikosanoid lainnya

Prostaglandin ginjal berperan mempertahankan fungsi ginjal pada keadaan peningkatan kadar renin, angiotensin, norepinefrin, atau vasopresin plasma seperti pada dehidrasi, syok, dan penyakit hati dekomposisi. Prostaglandin mempunyai efek protektif pada sirkulasi ginjal melalui vasodilatasi arteri, sebagai modulasi efek tubular arginin vasopresin (AVP) dengan meningkatkan kadar PGE₂ melalui efek antagonis AVP pada tubulus koligenis, dan membantu pemeliharaan ekskresi air bebas, PGE₂ dan PGI₂ (prostasiklin) adalah vasodilatator ginjal.

Pada SHR terdapat defisiensi prostaglandin ginjal dan prostaglandin endoperoksidase sintetase di tubulus koligenis medula, tetapi defisiensi ini tidak terdapat pada pasien gagal hati tanpa gagal ginjal.^{1,2} Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada SHR terdapat penurunan ekskresi PGE₂ dan 6-keto PGF₁ alfa (metabolit PGI₂) melalui urin. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan sintesis prostaglandin ginjal merupakan faktor penyebab terjadinya SHR. Kadar PGI₂ juga meningkat pada SHR.⁽¹⁾

d. *Potassium channel*

ATP-sensitive potassium channel dapat menyebabkan vasodilatasi karena hiperpolarisasi sel otot polos vaskular. Aktivator yang paling penting adalah hipoksia jaringan, prostasiklin, dan *nitric oxide*.¹

e. Endotoksemia

Endotoksin diproduksi di lumen usus, memasuki sirkulasi sistemik melalui pirau portosistemik dan merangsang produksi *nitric oxide*. Endotoksin merupakan vasokonstriktor ginjal yang poten tetapi dapat menyebabkan vasodilatasi sirkulasi lainnya.⁴ Pada penyakit hati dekomposisi atau SHR, kadar endotoksin biasanya meningkat karena peningkatan translokasi bakteremia atau pirau portosistemik.¹

f. Sistem renin-angiotensin-aldosteron

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) distimulasi pada 80% sirosis hepatis dan SHR dan menyebabkan peningkatan aktivitas renin dan aldosteron plasma. Pengeluaran renin diatur melalui mekanisme: penurunan perfusi ginjal, menurunnya sensasi terhadap konsentrasi NaCl di makula densa, dan stimulasi sistem saraf simpatis melalui adrenoseptor beta-1 di apparatus jukstaglomerulus. Peningkatan kadar angiotensin II akan melindungi fungsi ginjal melalui mekanisme vasokonstriksi umum dan vasokonstriksi selektif arteriol eferen glomerulus. Angiotensin II menyebabkan kontraksi otot polos, vasokonstriksi, dan secara langsung menghambat absorpsi natrium di tubulus, serta dapat memperbaiki LFG.^{1,2,4} Peningkatan aldosteron terjadi karena meningkatnya produksi

renin oleh ginjal dan bukan karena menurunnya katabolisme aldosteron. Aldosteron akan meningkatkan absorpsi natrium di tubulus koligen. Aktivasi SRAA akan membantu mempertahankan tekanan darah pada penyakit hati berat. Pemberian inhibitor *angiotensin converting enzyme* atau antagonis reseptor angiotensin (saralasin) akan menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik dan resistensi vaskular sistemik pada pasien sirosis hepatis dengan asites.⁴

g. Hormon antidiuretik

Hormon antidiuretik (ADH) atau arginin vasopresin (AVP) akan menyebabkan vasokonstriksi melalui reseptor V_1 dan retensi air melalui reseptor V_2 di duktus koligen medula. Sekresi AVP juga dipengaruhi oleh perubahan tekanan darah dan peningkatan osmolalitas serum akan menyebabkan peningkatan kadar AVP. Pada sirosis hepatis dekompensasi dan SHR, kadar AVP meningkat, akan menyebabkan vasokonstriksi ginjal serta menurunkan aliran darah ginjal dan LFG.⁴

h. Peptida natriuretik atrial

Atrial natriuretic peptide (Peptida natriuretik atrial - PNA) dilepaskan ke sirkulasi sebagai respons terhadap distensi atrial atau peningkatan kadar vasoaktif seperti AVP, angiotensin II, dan endotelin. PNA menyebabkan vasodilatasi arteriol aferen dan vasokonstriksi arteriol eferen yang mengakibatkan peningkatan LFG. Pada sirosis hepatis dekompensasi dan SHR terdapat peningkatan PNA.⁴

i. Calcitonin gene related peptide

Calcitonin gene related peptide (CGRP) merupakan vasodilator poten yang memediasi vasodilatasi pembuluh darah mesenterik dan bertindak sebagai vasodilator arteri renal. CGRP terdapat di susunan saraf, pembuluh darah, sistem endokrin, serabut saraf perivaskular dalam hati, pembuluh darah mesenterik, dan ginjal. Pada SHR kadar CGRP meningkat. Belum jelas apakah CGRP merupakan mediator SHR atau meningkatnya CGRP pada sirosis terjadi akibat penurunan klirens hati.^{4,6}

j. Sistem kinin kalikrein ginjal, sitokin, dan adenosin

Aktivasi kinin melalui enzim kalikrein akan menyebabkan vasodilatasi ginjal dan meningkatkan aliran darah ginjal. Kinin juga menghambat absorpsi natrium di tubulus ginjal. Aktivitas sistem kinin dapat dinilai dengan mengukur ekskresi kalikrein urin yang menggambarkan produksi kalikrein ginjal. Pada SHR, terdapat penurunan ekskresi kalikrein yang berarti produksi kalikrein ginjal menurun dan berperan dalam terjadinya gagal ginjal.⁴ Bradikinin menurun mungkin akibat disfungsi hati tetapi hubungannya dengan SHR belum jelas.³

Adenosin akan menyebabkan vasodilatasi splanhnik dan vasokonstriksi renal. Pada SHR terdapat peningkatan beberapa sitokin dalam sirkulasi seperti *tumor necrosis factor* dan interleukin-6 yang berperan penting dalam induksi *nitric oxide synthetase*.^{1,2}

STIMULASI SISTEM SARAF SIMPATIS

Pada penyakit hati, kadar katekolamin plasma merupakan indeks prognostik kelangsungan hidup ginjal. Pada sirosis hepatis dan SHR, terjadi stimulasi sistem saraf simpatis. Pada SHR peningkatan norepinefrin disebabkan oleh sekresi yang meningkat di *vascular beds* ginjal dan splanhnik. Aksis simpatis dapat distimulasi melalui tiga mekanisme yaitu:

- Melalui reseptor tekanan (*pressure receptor*) sebagai respons terhadap hipotensi di arkus aorta dan glomus karotikus, serta reseptor volume (*volume receptor*) sebagai respons terhadap hipovolemia di atrium.
- Melalui baroreseptor hepar yang tidak tergantung volume (*nonvolume dependent*)
- Sekunder terhadap perubahan metabolik seperti respons terhadap hipoglikemia.

Peningkatan tekanan intrahepatik berhubungan dengan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis eferen renal. Efek predominan perangsangan sistem saraf simpatis ginjal adalah vasokonstriksi arteriol aferen ginjal (adrenoreseptor- α) dengan penurunan aliran plasma ginjal dan LFG serta retensi natrium. Hal ini dapat mengaktifkan sekresi renin (reseptor β) yang selanjutnya menyebabkan retensi natrium. Pemberian bloker- β akan menginduksi berbagai respons pada sirosis hati, tetapi tidak dapat diberikan pada SHR. Blokade adrenergik- α akan menginduksi hipotensi arterial, dan memperburuk perfusi ginjal. Sebaliknya, pemberian norepinefrin biasanya menyebabkan perbaikan fungsi ginjal pada SHR yang kemungkinan terjadi sekunder akibat perbaikan hemodinamik sistemik.¹

SINTESIS MEDIATOR HUMORAL DAN VASOAKTIF GINJAL

Pada SHR terdapat peningkatan sintesis mediator vasoaktif yang menyebabkan kontraksi sel mesangial, serta penurunan koefisien ultrafiltrasi kapiler glomerulus (K_f) dan fraksi filtrasi. Beberapa mediator tersebut antara lain:

a. Endotelin

Endotelin adalah peptida asam amino 21 yang terutama disintesis oleh sel endotel dan mengakibatkan kontraksi otot polos vaskular. Di ginjal, efek utama endotelin adalah vasokonstriksi yang menimbulkan penurunan aliran darah ginjal dan LFG, serta merupakan agonis poten dari kontraksi sel mesangial. Pada SHR dan penyakit hati dekompensasi, konsentrasi endotelin-1 akan meningkat dan berkorelasi dengan klirens kreatinin. Penyebab peningkatan endotelin plasma belum diketahui dengan pasti.^{1,4}

b. Leukotrien sisteinil

Leukotrien C_4 dan D_4 diproduksi oleh sel inflamasi seri mieloid dan merupakan vasokonstriksi ginjal yang poten dan menyebabkan kontraksi sel mesangial. Sintesisnya distimulasi oleh endotoksemia, aktivasi komplemen, atau oleh beberapa sitokin. Pemberian leukotrien C_4 intravena menyebabkan peningkatan resistensi vaskular ginjal, penurunan aliran darah ginjal dan LFG. Pada SHR, sintesis leukotrien sisteinil sistemik dan ginjal meningkat. Leukotrien E_4 seperti N-asetil leukotrien E_4 dalam urin sangat meningkat.^{1,4}

c. Tromboksan A_2

Tromboksan A_2 adalah vasokonstriktor ginjal. Produksi tromboksan A_2 dirangsang oleh iskemi ginjal yang menyebabkan vasokonstriksi dan kontraksi sel mesangial. Peningkatan kadar prostaglandin dan tromboksan A_2 sejalan dengan koreksi klirens kreatinin pada pasien SHR dibandingkan dengan pada pasien dengan gagal hati berat. Inhibisi sintesis tromboksan A_2 dengan dazoxiben tidak mempengaruhi fungsi ginjal.^{1,2,4}

PATOFISIOLOGI

Hipoperfusi ginjal terjadi akibat vasokonstriksi ginjal yang merupakan tanda utama SHR. Pada SHR ada dua teori yang dikemukakan untuk menjelaskan hipoperfusi ginjal: Teori pertama adalah: hipoperfusi ginjal berhubungan dengan hati yang sakit tanpa ada hubungan dengan gangguan sistem hemodinamik. Teori ini berdasarkan hubungan langsung ginjal hati, yaitu penyakit hati dapat menginduksi vasokonstriksi ginjal yang menyebabkan penurunan perfusi ginjal dan hati dapat mengatur fungsi ginjal melalui refleksi hepatorenal. Teori kedua adalah: hipoperfusi ginjal berhubungan dengan perubahan sistem hemodinamik yang merupakan hipotesis vasodilatasi arteri. Menurut teori ini, *underfilling* sirkulasi arteri menyebabkan hipoperfusi ginjal, bukan sebagai konsekuensi penurunan volume intravaskular tetapi karena vasodilatasi arteriol yang hebat yang terjadi pada sirkulasi splanhnik.^{1,2,4}

Selain vasokonstriksi pembuluh darah ginjal, terjadi juga gangguan hemodinamik ekstrarenal berupa tahanan vaskular sistemik yang menurun dan hipotensi arterial (Bataller dkk.,1998). Pada sirosis hepatitis tanpa SHR terdapat vasodilatasi sistemik sedangkan pada sirosis hepatitis dengan SHR terdapat vasokonstriksi perifer. Keadaan ini membuktikan bahwa pada SHR terdapat penumpukan darah splanhnik yang menimbulkan penurunan aliran darah ginjal. Pemberian vasopresin yang menyebabkan vasokonstriksi splanhnik terbukti dapat meningkatkan aliran darah ginjal dan LFG. Vasokonstriksi ginjal mungkin berhubungan dengan peningkatan produksi tromboksan-A₂ (suatu vasokonstriktor) dan penurunan prostaglandin-2 (suatu metabolit dilatasi).⁷

Secara garis besar, ada dua faktor yang berperan pada patofisiologi SHR yaitu vasokonstriktor dan vasodilator.

Faktor vasokonstriktor : Sistem renin angiotensin dan sistem saraf simpatis merupakan mediator vasokonstriktor ginjal pada SHR. Pada sirosis hepatitis dan SHR terdapat peningkatan AVP, endotelin, eikosanoid, adenosin, dan endotoksin yang menyebabkan aktivitas sistem vasokonstriktor meningkat, aliran darah ginjal dan LFG menurun. Endotelin meningkat mungkin disebabkan meningkatnya produksi peptida dalam hati atau sirkulasi splanhnik.^{1,2,4}

Faktor vasodilator : Pada sirosis hepatitis dan SHR terdapat peningkatan vasodilator ginjal seperti prostaglandin, *nitric oxide*, dan peptida natriuretic (PNA, peptida natriuretic brain, urodilatin). Prostaglandin dapat mengimbangi efek yang timbul karena peningkatan kadar vasokonstriktor terhadap fungsi ginjal. Pemberian prostaglandin akan menurunkan aliran darah ginjal dan LFG. Prostaglandin dapat mempertahankan aliran urin dan ekskresi natrium pada peningkatan konsentrasi ADH, renin, dan aldosteron dalam urin. Pemberian inhibitor sintetase prostaglandin pada sirosis hepatitis dekompensasi akan menurunkan pengeluaran urin dan ekskresi garam. Blokade pada reseptor peptida natriuretik A dan B dengan antagonis selektif HS-142-1 dapat menginduksi vasokonstriktor ginjal tanpa perubahan pada hemodinamik sistemik, menimbulkan dugaan bahwa peptida ini berperan dalam mempertahankan perfusi ginjal pada sirosis hepatitis.^{1,2,4}

Beberapa zat tertentu dapat mencetuskan SHR. Bilirubin *conjugated* dan garam empedu dapat mencetuskan kerusakan

anoksik terhadap ginjal. Endotoksin merupakan vasokonstriktor yang mengaktivasi sistem renin angiotensin dan menyebabkan kadar renin dan angiotensin II plasma meningkat.

Peningkatan tonus simpatis terjadi karena meningkatnya tekanan intrahepatik dan penurunan volume darah arteri efektif. Peningkatan aktivitas simpatis menyebabkan stimulasi saraf ginjal dan pelepasan renin yang menyebabkan penurunan aliran plasma ginjal dan LFG, serta meningkatnya retensi natrium baik secara langsung maupun melalui peningkatan aktivitas angiotensin II.³

Pada arteriografi renal selektif dan ¹¹³Xe *washout studies* terbukti bahwa kelainan pada SHR adalah kelainan fungsi ginjal. Pada pemeriksaan patologi anatomi dapat ditemukan kelainan berupa glomerulosklerosis dan glomerulonefritis membranoproliferatif.⁸ Penyebab vasokonstriksi kortikal ginjal pada SHR belum diketahui dengan pasti. Salah satu teori menyebutkan bahwa vasokonstriksi terjadi sekunder karena penurunan volume plasma ekstrarenal. Ginjal akan meningkatkan pengeluaran renin dan produksi angiotensin II, menyebabkan penurunan LFG yang mengakibatkan gagal ginjal oligurik. Pada SHR terdapat perubahan hemodinamik sistemik dan regional. Pada sirosis hepatitis tanpa SHR, terdapat vasodilatasi sistemik sedangkan pada SHR terdapat vasokonstriksi perifer yang menunjukkan bahwa pada SHR terdapat penumpukan darah splanhnik yang menyebabkan penurunan aliran darah ginjal. Hal ini diperkuat hasil penelitian yang melaporkan bahwa pemberian 8-ornitin vasopresin yaitu suatu vasokonstriktor splanhnik menyebabkan peningkatan aliran darah ginjal dan LFG pada pasien sirosis hepatitis dengan gangguan fungsi ginjal.

SHR dapat terjadi karena ketidakseimbangan produksi vasodilator dan vasokonstriktor lokal. Sintesis vasodilator prostaglandin PGE₂ dan PGI₂ oleh ginjal akan meningkat pada sirosis hepatitis tetapi akan menurun secara bermakna jika sirosis hepatitis disertai SHR. Pada SHR vasokonstriksi dapat disebabkan oleh penurunan produksi prostaglandin. Bukti ketidakseimbangan vasokonstriksi dan vasodilatasi ginjal diperkuat oleh penelitian tentang pemberian tromboksan A₂ (TxA₂) yaitu suatu vasokonstriktor kuat pada SHR. Pada sirosis hepatitis dengan SHR, terdapat peningkatan tromboksan B₂ urin yaitu bentuk inaktif TxA₂, serta penurunan PGE₂ urin jika dibandingkan dengan sirosis hepatitis tanpa SHR. Dengan demikian, SHR dapat disebabkan oleh peningkatan produksi vasokonstriktor TxB₂ atau penurunan vasodilator PGE₂ atau ketidakseimbangan keduanya.^{1,2,4}

FAKTOR PREDIKTOR SHR

Beberapa faktor prediktor terjadinya SHR pada sirosis hepatitis nonazotemik adalah: asites, tidak ada hepatomegali, gizi buruk, LFG menurun, kreatinin dan ureum serum meningkat, hiponatremia, hiperkalemia, retensi natrium atau ekskresi natrium urin yang rendah, osmolalitas plasma yang rendah, osmolalitas urin yang tinggi, aktivitas renin plasma yang meningkat, hipotensi arterial, klirens air bebas yang rendah peningkatan norepinefrin plasma, dan terdapatnya varises esofagus.^{2,4,9} Di antara faktor prediksi ini, faktor prediksi yang paling utama terjadinya SHR adalah tidak terdapatnya hepato-

megali, status gizi buruk, dan varises esophagus. Fungsi hati dan penyebab sirosis hepatis tidak mempunyai nilai dalam memprediksi terjadinya SHR.⁹

Menurut Gines dkk (1993), kemungkinan terjadinya SHR pada sirosis hepatis nonazotemik dengan asites adalah 24% (56/234), 18% terjadi dalam 1 tahun dan 39% dalam 5 tahun,⁹ sedangkan menurut Bataller dkk. (1998), kemungkinan terjadinya SHR adalah 20% dalam tahun pertama dan 40% dalam 5 tahun.² Pada 50% (28/56) pasien SHR, didapatkan faktor pencetus berupa infeksi bakteri berat pada 16 kasus (8 sepsis, 7 peritonitis bakterial spontan, 1 pneumonia), perdarahan saluran cerna pada 10 kasus, parasentesis dengan pemberian albumin intravena 2 kasus, dan tidak satu pasien pun yang mengalami renjatan sebelum terjadinya SHR. Pada 28 kasus (50%), tidak terdapat faktor pencetus sebelum terjadinya SHR. Perbaikan fungsi ginjal selama pemantauan didapatkan pada 2 kasus yang keduanya mendapat parasentesis dengan pemberian albumin intravena. Pada 54 pasien lainnya, SHR berlangsung dengan progresif.⁹

GAMBARAN KLINIS

SHR dapat terjadi pada penyakit hepatoselular yang berat dan pada ikterus minimal dengan disfungsi hati. Pada sebagian besar sirosis hepatis yang datang ke rumah sakit belum terdapat gagal ginjal akut. Diagnosis SHR biasanya ditegakkan setelah pasien dirawat di rumah sakit. Awitan gagal ginjal tidak jelas dan dapat dicetuskan oleh perdarahan saluran cerna, pemberian diuretik yang agresif, dan parasentesis abdominal.

SHR ditandai dengan gagal ginjal progresif cepat pada pasien dengan ikterus, hepatosplenomegali, hipertensi portal, hypoalbuminemia, dan asites. Hipotensi biasanya terjadi pada stadium terminal. Pada sebagian besar pasien, kadar natrium, kalium, dan albumin di bawah normal.^{3,10} Kreatinin dan ureum meningkat perlahan-lahan dalam beberapa hari sampai beberapa minggu tetapi peningkatannya tidak setinggi seperti pada gagal ginjal. Dapat terjadi hipokalemia karena kehilangan kalium melalui saluran cerna akibat muntah dan diare atau karena pemberian diuretik. Hiponatremia terjadi karena penurunan klirens air bebas.

Fungsi tubulus umumnya normal dan natrium urin biasanya < 10 mEq/l, namun pada beberapa kasus dilaporkan natrium urin > 10 mEq/l. Karena kemampuan konsentrasi urin pada SHR tidak terganggu, maka umumnya osmolalitas urin lebih tinggi daripada osmolalitas plasma, fraksi ekskresi natrium $< 1\%$, osmolalitas urin/plasma > 1 , rasio kreatinin urin/plasma > 10 , dan ekskresi kalium meningkat. Protein urin harus < 500 mg/hari dan sedimen urin normal atau hampir normal. Pada SHR biasanya tidak ada kerusakan glomerulus dan tubulus yang bermakna dan tidak terdapat hematuria dan proteinuria. Jika terdapat hematuria dan atau proteinuria maka diagnosis SHR perlu dipertimbangkan lagi karena kemungkinan besar keadaan ini merupakan kelainan glomerulus.^{2,6,11}

Sebagian besar pasien SHR meninggal dalam waktu 3 minggu sejak awitan azotemia dan pasien jarang hidup dalam beberapa bulan dengan azotemia, meskipun ada laporan terjadinya penyembuhan.¹⁰

Secara klinis, SHR dapat juga dibagi menjadi SHR tipe I

(SHR akut) dan SHR tipe II (SHR kronik).

SHR tipe I

Pada SHR tipe I atau SHR akut pasien biasanya tampak sakit berat disertai anuria, oliguria, hiponatremia, hiperkalemia, ikterus, ensefalopati, dan koagulopatia. Sering terdapat pada pasien hepatitis alkoholik dan gagal hati fulminan. Biasanya pasien dirawat dengan kadar kreatinin serum yang masih normal dan gagal ginjal terjadi selama perawatan. Peningkatan ureum dan kreatinin terjadi dengan cepat dalam waktu 1-14 hari.⁴

Kurang lebih 50% SHR tipe I akan terjadi spontan tanpa faktor pencetus, dan pada 50% lagi biasanya disertai faktor pencetus seperti infeksi bakteri, perdarahan saluran cerna, parasentesis tanpa pemberian *plasma expander*, pemberian diuretik, perburukan fungsi hati, dan operasi besar.² Sekitar 15% sirosis hepatis dengan peritonitis bakterialis spontan akan menjadi SHR tipe I. SHR juga terjadi pada 10-15% pasien sirosis hepatis dengan asites yang menjalani terapi parasentesis tanpa pemberian *plasma expander*, dan penurunan fungsi ginjal terjadi karena disfungsi sirkulasi setelah parasentesis.^{1,2,7} SHR akut mempunyai prognosis yang buruk dengan *median survival time* kurang dari 2 minggu.⁴

SHR tipe II

SHR tipe II atau SHR kronik adalah SHR dengan gagal ginjal yang progresif perlahan-lahan dengan peningkatan ureum dan kreatinin terjadi dalam beberapa minggu hingga beberapa bulan. SHR kronik biasanya dihubungkan dengan penyakit hati tahap lanjut tetapi relatif stabil seperti penyakit hati kronik karena hepatitis B, hepatitis C, dan sirosis bilier primer. Kadang-kadang SHR kronik memberikan respons temporer terhadap penambahan volume cairan. *Survival time* lebih lama dari SHR akut tetapi lebih singkat dibandingkan dengan pasien asites tanpa gagal ginjal.⁴

SHR kronik ditandai dengan gagal ginjal oliguria, hiponatremia, kadar natrium urin yang rendah, biasanya ditandai dengan asites yang resisten terhadap diuretik, dan terdapat ikterik ringan.^{1,2} Pengukuran serial kadar natrium urin dan osmolalitas urin dapat digunakan untuk membedakan SHR dari nekrosis tubular akut (NTA) karena kadar natrium urin akan naik dan osmolalitas urin biasanya sama dengan osmolalitas plasma.^{2,4,7}

DIAGNOSIS

Sampai saat ini belum ada pemeriksaan yang spesifik untuk mendiagnosis SHR. Biasanya SHR didiagnosis dengan mengevaluasi LFG dan menyingkirkan penyebab gagal ginjal prerenal, glomerulonefritis, nekrosis tubular akut, dan nefrotoksitas karena obat. Adanya proteinuria bermakna dan atau kelainan ginjal akan mengarah ke penyakit ginjal lain.^{1,2,4}

Pada tahun 1978, di Sassari, Italia, diajukan kriteria diagnostik SHR yang terdiri dari kriteria mayor dan kriteria minor, tetapi pada tahun 1994, di Chicago, The International Ascites Club menyempurnakan kriteria di atas dengan kriteria baru. Dalam mendiagnosis SHR, semua kriteria mayor harus ada sedangkan kriteria tambahan tidak harus terpenuhi

semuanya.

Kriteria mayor terdiri dari: 1. penyakit hati akut atau kronik dengan gagal hati lanjut atau hipertensi portal; 2. penurunan LFG yang ditandai dengan peningkatan kreatinin serum $> 1,5$ mg/dl atau klirens kreatinin < 40 ml/menit; 3. tidak ada penyebab gagal ginjal yang lain seperti syok, infeksi bakterial, pemberian obat nefrotoksik, kehilangan cairan melalui saluran cerna (muntah atau diare), dan kehilangan cairan melalui ginjal; 4. tidak ada perbaikan fungsi ginjal dengan penghentian diuretik, perbaikan volume plasma atau dengan pemberian cairan NaCl isotonik; 5. proteinuria < 500 mg/dl dan dengan pemeriksaan ultrasonografi tidak terlihat uropati obstruktif atau penyakit parenkim ginjal.

Kriteria tambahan adalah oliguria, natrium urin < 10 mEq/l, osmolalitas urin $>$ osmolalitas plasma, sel darah merah urin < 50 per lapangan pandang besar, dan konsentrasi Na serum < 130 mEq/l.¹¹

Diagnosis SHR harus dipertimbangkan pada setiap pasien sirosis hepatis yang disertai gagal ginjal oligurik atau non oligurik, tetapi perlu diingat bahwa gagal ginjal akut dapat terjadi pada penyakit hati kronik akibat NTA, azotemia prerenal, dan SHR.⁶

Diagnosis banding

Beberapa penyakit yang dapat menyerupai SHR antara lain:

1. Nekrosis tubular akut

Nekrosis tubular akut (NTA) relatif sering terjadi pada sirosis hepatis dengan asites, hipotensi, sepsis, dan nefrotoksik karena obat seperti aminoglikosida terutama jika obat ini dikombinasi dengan sefotaksim. Pada NTA biasanya sedimen urin memperlihatkan silinder granular dan ekskresi natrium urin > 10 mEq/l. Enzim urin seperti gamma glutamiltranspeptidase, leusin aminopeptidase, dan β -2 mikroglobulin dapat digunakan untuk membedakan NTA dengan SHR.⁴

2. Gagal ginjal karena obat

Beberapa obat seperti antiinflamasi non steroid, antibiotik, zat kontras intravena, dan diuretik dapat mencetuskan gagal ginjal. Obat antiinflamasi non steroid seperti aspirin, ibuprofen, piroksikam, indometasin akan menghambat sintesis prostaglandin, menyebabkan vasokonstriksi arterial dan penurunan aliran darah ginjal dan LFG.⁴

3. Glomerulopati

Glomerulopati karena penyakit kompleks imun (seperti krieglobulinemia) dan nefropati IgA dapat menyerupai SHR

4. Azotemia prerenal

Pada SHR terdapat penurunan volume vaskular dan vasokonstriksi ginjal yang ditandai dengan natrium serum yang rendah, osmolalitas urin yang meningkat, rasio osmolalitas urin/plasma yang meningkat, dan rasio kreatinin urin/plasma yang tinggi. Gambaran laboratorium dalam darah dan urin sama dengan azotemia prerenal. Keadaan ini berbeda dengan NTA yang ditandai dengan meningkatnya natrium dalam urin (>30 mEq/L), osmolalitas urin sama dengan plasma, rasio osmolalitas urin : plasma yang rendah, dan rasio kreatinin urin : plasma yang rendah ($< 20 : 1$).^{4,5,11}

Pemberian *plasma expander* seperti salin normal atau

koloid dapat digunakan sebagai uji diagnostik untuk menyingkirkan gagal ginjal prerenal.³ Pada gagal ginjal prerenal, penurunan LFG akan kembali normal dengan pemberian *plasma expander* dan ini tidak terjadi pada SHR.^{3,4,5,11}

TATALAKSANA

Tatalaksana SHR bertujuan untuk mengatasi masalah yang masih reversibel dan dapat diobati (misalnya hipovolemia) serta terapi suportif untuk regenerasi hati (pada penyakit hati akut), sedangkan tatalaksana definitif adalah transplantasi hati. Menurut Dictant dan Gonwa (1993), tata laksana SHR terdiri dari tatalaksana umum, optimalisasi homeostasis ginjal, terapi suportif ginjal, terapi bedah dan transplantasi hati.¹²

Pada sirosis hepatis, insufisiensi ginjal biasanya terjadi sekunder karena hipovolemia (karena pemberian diuretik dan perdarahan saluran cerna), obat anti inflamasi nonsteroid, dan sepsis.^{2,4,5,12} Tatalaksana yang paling penting pada SHR adalah mencegah dan menangani keadaan yang dapat mencetuskan terjadinya SHR mengingat saat ini tidak ada terapi yang efektif. Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid, *demeclocycline hydrochloride*, dan obat nefrotoksik seperti aminoglikosida harus dihindari pada pasien gagal hati. Dehidrasi, perdarahan saluran cerna, dan septikemia harus ditatalaksana dengan adekuat untuk menurunkan risiko terjadinya SHR. Pemberian diuretik harus hati-hati untuk mencegah defisit cairan intravaskular. *Loop diuretic* seperti muzolimin menyebabkan diuresis lebih perlahan dan efek kehilangan kalium yang lebih rendah, dan aktivitas stimulasi renin yang lebih rendah.^{3,7} Pemberian antibiotik untuk mencegah peritonitis bakterialis pada sirosis hepatis risiko tinggi dapat menurunkan insidens SHR. Gagal ginjal akut ditatalaksana sebagaimana gagal ginjal akut pada umumnya.^{2,4,5,6,12}

Beberapa tindakan lain sudah dicoba seperti *lumbar sympathectomy*, penambahan volume plasma dan *ex vivo baboon liver perfusion* tetapi hasilnya tidak memuaskan.⁴ *Head-out water immersion* dapat memperbaiki diuresis dan perfusi ginjal tetapi pelaksanaannya tidak praktis untuk pemakaian jangka lama. *Plasma exchange* dilaporkan tidak efektif.^{4,5}

Meskipun parasentesis abdominal perlu dihindari pada pasien dengan asites yang tegang, penelitian membuktikan bahwa tindakan tersebut dapat menjadi aman jika dilakukan bersamaan dengan pemberian albumin intravena.^{2,5,6,12} Drainase cairan asites dengan parasentesis dapat memperbaiki hemodinamik ginjal dan fungsi ginjal melalui penurunan tekanan vena renalis. Namun demikian, parasentesis abdominal hanya menyebabkan perbaikan sesaat, tidak dalam jangka panjang.^{4,6}

Dalam tatalaksana SHR, perlu perhatian terhadap peningkatan produksi sitokin yang mungkin sebagai konsekuensi endotoksin dalam sirkulasi atau stres oksidan. Peningkatan konsentrasi F₂-isoprostanes pada SHR mengindikasikan adanya peningkatan peroksidasi lipid dan menyebabkan stres oksidan. *Oxidant-stress-dependent pathways* terbukti berperan pada ekspresi gen dari berbagai sitokin pada SHR. Saat ini perhatian lebih dipusatkan pada terapi suportif untuk mencapai keadaan yang optimal atau transplantasi hati.¹²

1. Vasodilator ginjal

Vasodilator ginjal bertujuan menurunkan tahanan vaskular intrarenal. Beberapa telah digunakan dalam tatalaksana SHR seperti prostaglandin A₁ atau E₁, misoprostol (analog PGE₁), *alpha adrenergic blockers*, *beta adrenergic agonist*, asetilkolin, dan papaverin.⁴ Pemberian vasodilator prostaglandin PGE₁ dan PGA₁^(3,6,7) dan misoprostol (bentuk sintetik PGE₂) tidak selalu diikuti perbaikan fungsi ginjal pada SHR.²

Upaya memaksimalkan aliran darah ke ginjal dapat dilakukan dengan pemberian dopamin, optimalisasi tekanan darah, dan modulasi K_f. Optimalisasi rerata tekanan arteri sangat penting dan tekanan darah yang diinginkan tergantung pada usia anak. Modulasi K_f diduga dapat memperbaiki aliran darah ke ginjal, tetapi belum ada penelitian tentang efek antagonis setiap faktor (endotelin dan leukotrin) yang mempengaruhi modulasi K_f.¹²

Pemberian antagonis spesifik reseptor endotelin A (BQ123) dapat memperbaiki fungsi ginjal pada SHR.² Infus dopamin dosis rendah yang berfungsi untuk menginduksi vasodilatasi ginjal dapat memperbaiki aliran darah ke ginjal, tetapi ada laporan yang menyebutkan bahwa pada sirosis hati dengan atau tanpa SHR, dopamin tidak menyebabkan perbaikan LFG. Holt dkk (1998) melaporkan bahwa pemberian N-asetil sistein pada SHR dapat memperbaiki fungsi ginjal.¹³ Hadengue dkk. (1998) memberikan terlipressin selama 2 hari pada SHR dan tampak peningkatan klirens kreatinin, diuresis yang meningkat tanpa mempengaruhi kadar natrium. Kadar renin dan aldosteron plasma menurun secara bermakna, tetapi kadar ANP tidak terpengaruh.¹⁴ Ornipressin yang diberikan bersama dopamin bermanfaat dalam tata laksana SHR terutama sebelum transplantasi hati.¹⁵ Glipresin atau oktapresin akan menginduksi perubahan sirkulasi hiperdinamik, menurunkan angiotensin dan katekolamin plasma, serta menyebabkan diuresis dan natriuresis.¹

2. Vasokonstriktor

Hipoperfusi ginjal pada SHR berhubungan dengan *underfilling* sirkulasi arterial sehingga vasokonstriktor dapat memperbaiki perfusi ginjal dengan meningkatkan tahanan vaskular sistemik dan penekanan aktivitas vasokonstriktor sistemik. Pemberian vasokonstriktor seperti norepinefrin, metaraminol, angiotensin II, ornipressin, dan aprotinin pada SHR akan menginduksi vasokonstriksi arterial yang menyebabkan peningkatan tekanan arteri dan tahanan vaskular sistemik serta menurunkan indeks kardiak.

Infus vasopresin, desmopresin, dan norepinefrin dapat memberikan hasil yang memuaskan. Ornipresin yaitu analog vasopresin yang merupakan vasokonstriktor splanhnik poten dapat memperbaiki sirkulasi hiperdinamik, meningkatkan LFG dan ekskresi natrium urin, namun dapat menimbulkan vasokonstriksi sistemik yang dapat menyebabkan nekrosis iskemik. Mekanisme kerja diduga melalui vasokonstriksi sirkulasi splanhnik. Aprotinin akan memperbaiki natriuresis dengan cara menghambat sistem kalikrein-kinin yang menimbulkan vasokonstriksi sirkulasi splanhnik dan peningkatan aliran darah ginjal.^{4,16}

Kombinasi vasokonstriktor seperti ornipressin dan norepinefrin dengan vasodilatasi ginjal seperti dopamin dan prostasiklin dilaporkan tidak dapat memperbaiki fungsi ginjal.

Pada SHR, kombinasi ornipressin dan albumin dapat memperbaiki fungsi ginjal, memperbaiki perubahan hemodinamik, serta menormalkan aktivitas berlebih renin-angiotensin, sistem saraf simpatis, dan peningkatan PNA.^{1,2} Pemberian midodrine dan octreotide yang merupakan vasokonstriktor dapat menghambat pelepasan vasodilator endogen, dan terbukti efektif dan aman untuk tatalaksana SHR.¹⁷ Uriz dkk (2000) melaporkan bahwa terlipressin (analog vasopressin) yang diberikan bersama infus albumin ternyata efektif dan aman. Terdapat perbaikan sirkulasi dengan meningkatnya rerata tahanan arteri dan penurunan aktivitas sistem vasokonstriktor berupa penurunan aktivitas renin dan norepinefrin plasma, dan kreatinin serum juga menurun.¹⁶

3. Pirau peritoneovenous

Dengan pemasangan pirau peritoneovenous maka terdapat aliran terus menerus cairan asites dari kavum peritoneum ke dalam sirkulasi sistemik yang menyebabkan peningkatan curah jantung dan volume intravaskular. Efek hemodinamik pirau peritoneovenous ini akan menekan aktivitas sistem vasokonstriktor, meningkatkan ekskresi natrium, memperbaiki LFG dan aliran darah ginjal. Pirau peritoneovenous dapat memperbaiki tekanan vena sentral dan volume intravaskular tetapi tidak banyak manfaatnya dalam jangka lama. Pirau peritoneovenous dapat menstabilkan fungsi ginjal tetapi tidak dapat memperpanjang hidup pasien SHR. Pirau peritoneovenous tidak dapat digunakan sebagai terapi standar pada SHR.^{2,5,6,12}

Belakangan ini, pirau peritoneal-sistemik terutama *peritoneo-jugular LeVein shunt* dan *Denver shunt* mulai mendapat perhatian. Penurunan tekanan intrabdominal disertai peningkatan volume darah sentral yang terjadi akibat pirau akan memperbaiki hemodinamik, curah jantung, perfusi ginjal, LFG, diuresis, dan ekskresi natrium yang menyebabkan aktivitas renin plasma dan kadar aldosteron serum menurun, namun prosedur ini masih diikuti mortalitas yang tinggi akibat infeksi dan koagulopati.^{3,4}

4. Pirau portosistemik

Pirau portosistemik bukanlah terapi standar pada SHR karena morbiditas dan mortalitas prosedur bedah yang masih tinggi. Para ahli telah mengembangkan teknik dekompresi portal non bedah *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS) yaitu pemasangan *stent* antara vena hepatic dengan vena porta bagian intrahepatic melalui pendekatan transjugular. Dengan TIPS, mortalitas bedah berkurang dan komplikasi yang paling sering adalah ensefalopati hepatis dan obstruksi oleh *stent*. TIPS dapat memperbaiki fungsi ginjal dengan meningkatkan LFG,² menurunkan kreatinin dan ureum serum, meningkatkan ekskresi natrium urin, menurunkan aldosteron plasma, dan menurunkan kadar norepinefrin, sedangkan endotelin tidak berubah.^{4,12,18} TIPS dapat menurunkan aktivitas renin angiotensin dan SSS, namun efikasi TIPS ini masih perlu dievaluasi lebih lanjut.^{18,19} Bremsing dkk. (2000) melaporkan bahwa TIPS dapat memperbaiki fungsi ginjal dalam jangka lama dan sebagian besar pasien SHR yang belum ditransplantasi. dapat tetap hidup.²⁰

5. Dialisis

Terapi suportif terhadap ginjal dilakukan jika mungkin terjadi penyembuhan hati atau kemungkinan transplantasi hati,

karena jika tidak maka terapi suportif terhadap ginjal hanyalah memperlambat kematian. Berbagai terapi dapat dilakukan seperti dialisis peritoneal, hemodialisis, atau hemofiltrasi.^{7,12} Hemodialisis dan dialisis peritoneal dilakukan untuk mengganti fungsi ginjal sambil menunggu perbaikan penyakit hati atau transplantasi hati.^{2,4,12} Hemodialisis dapat mengatasi ketidakseimbangan air dan elektrolit, namun tidak dapat menyembuhkan SHR. Gonwa dkk (1991,) melakukan hemodialisis terhadap 11 anak yang menderita SHR sebelum transplantasi hati.²¹ Dialisis yang lama tidak banyak pengaruhnya terhadap SHR karena tidak dapat mengurangi atau menghambat perjalanan gagal hati atau gagal ginjal.⁵ Wood dkk (1987) melaporkan 4 pasien dengan penyakit hati stadium akhir menjalani dialisis dan 3 di antaranya tetap hidup sampai dilakukan tindakan transplantasi hati.²² Pada SHR biasanya terdapat hipotensi sehingga dapat dilakukan tindakan *continuous arteriovenous hemofiltration* atau *continuous arteriovenous ultrafiltration* dengan hasil yang cukup baik pada anak.⁶

6. Transplantasi hati

Transplantasi hati dan terapi spesifik yang dapat memulihkan fungsi hati harus dipertimbangkan pada semua pasien SHR. Transplantasi hati merupakan terapi standar SHR karena dapat dengan cepat memperbaiki penyakit hati dan fungsi ginjal.^{2,4} Tanpa transplantasi hati, mortalitas SHR sangat tinggi yaitu sebesar 80-90%. Transplantasi hati dapat memberikan hasil yang baik tetapi dapat juga terjadi kelainan glomerulus dan gagal ginjal karena efek nefrotoksik siklosporin dan FK056.^{2,7}

Pada satu penelitian dilaporkan bahwa pada 407 pasien non SHR, LFG menurun dari 94,1 ml/menit menjadi 59,8 ml/menit dan 56,7 ml/menit pada 1 tahun dan 4 tahun setelah transplantasi; sedangkan pada 34 pasien SHR, LFG meningkat dari 14,1 ml/menit menjadi 44 ml/menit dan 45,6 ml/menit pada 1 tahun dan 4 tahun setelah transplantasi. LFG tetap lebih rendah secara bermakna pada pasien SHR sampai 4 tahun setelah transplantasi.¹²

PROGNOSIS

Prognosis SHR buruk dan umumnya fatal dengan mortalitas antara 80-90% yang bergantung pada etiologinya. Biasanya pasien SHR akan meninggal dalam beberapa hari atau beberapa minggu. Kematian biasanya bukan hanya karena gagal ginjal melainkan karena gagal organ multipel,^{3,4,6,9,19} tetapi tidak diketahui keadaan mana yang lebih berperan.⁹ Kurang lebih 75% pasien meninggal dalam waktu 3 minggu dan 90% dalam waktu 8 minggu dengan *mean survival* biasanya 10-14 hari.¹ Gines dkk. (1993) melaporkan bahwa *mean survival time* setelah didiagnosis SHR adalah 1,7 minggu. SHR tanpa faktor pencetus mempunyai *survival time* yang lebih lama (2,6 minggu) daripada SHR dengan faktor pencetus (1,3 minggu).⁹ Kelangsungan hidup atau perbaikan fungsi ginjal umumnya bergantung pada efektivitas regenerasi hepar atau transplantasi hati.¹

Kelangsungan hidup pada SHR tipe II biasanya lebih lama dan sekitar 4-10% pasien dapat mengalami pemulihan fungsi ginjal.⁴ Guevara dkk (1998) melaporkan 3 pasien SHR yang tetap hidup lebih dari 3 bulan setelah pemasangan TIPS dengan

rerata *survival* 4,72 bulan (0,3-17 bulan).¹⁸ Kelainan pada SHR dapat reversibel setelah transplantasi hati ortotopik atau jika penyakit hati primer dapat diobati.²¹ Jika sembuh, biasanya terjadi karena perbaikan penyakit hati dan bukan karena penyembuhan primer SHR.⁶ Gines dkk., (1993) melaporkan perbaikan fungsi ginjal pada 2 di antara 56 kasus (3,5%) SHR. Faktor lain yang juga berperan dalam kematian adalah perdarahan saluran cerna, infeksi bakteri, dan karsinoma hepatoselular.⁹

KESIMPULAN

SHR merupakan sindrom gagal ginjal fungsional akibat penyakit hati stadium akhir. SHR terjadi akibat penurunan tekanan perfusi ginjal, stimulasi sistem saraf simpatis ginjal, dan produksi berbagai mediator yang menyebabkan kontraksi mesangial, penurunan fraksi filtrasi, dan vasokonstriksi ginjal. SHR harus dibedakan dengan penyebab lain gagal ginjal. SHR ditatalaksana dengan menghindari faktor pencetus (seperti diuretik, perdarahan saluran cerna, obat antiinflamasi non-steroid), dan pemberian terapi suportif (*pressure support* dan antibiotik). Terapi suportif ginjal diberikan jika ada kemungkinan pemulihan fungsi hati atau transplantasi hati.

KEPUSTAKAAN

1. Van Rocy G, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10: 100-7
2. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Internat* 1998; 53; Suppl 66: S47-S53.
3. Chan JCM, Alon U, Oken DC. The hepatorenal syndrome. Dalam: Edelmann CM, penyunting, *Pediatric Kidney Disease*, edisi ke-2, Boston: Little, Brown, 1992; h. 1932-3.
4. Pyne J, Morgan TM. Hepatorenal syndrome. Dalam: Friedman LS, Keefe EB. Penyunting, *Handbook of Liver Disease*, Toronto: Churchill Livingstone, 1998: 167-83.
5. Hand MM, Alexander SR, Harmon WE. Hepatorenal syndrome. Dalam: Martin TM, Avner ED, Harmon WE, penyunting. *Pediatric nephrology*, edisi ke-4, Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins, 1999: h. 1136-7.
6. Hardy SC, Kleinman RE. Hepatorenal syndrome. Dalam: Suchy FJ, penyunting, *Liver disease in children*, St Louis:Mosby Year Book, 1994; h. 238-41.
7. Shepherd R. Complications and management of chronic liver disease. Dalam: Kelly DA, penyunting. *Disease of the liver and biliary system in children*. ed. ke-1, Oxford: Blackwell Science, 1999. h.189-207.
8. Crawford DHG, Endre ZH, Alexsen RA, dkk. Universal occurrence of glomerular abnormalities in patients receiving liver transplantation. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 339-44.
9. Gines A, Escorsell A, Gines dkk. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-36.
10. Epstein M. Hepatorenal syndrome. Dalam: Schiff L dan Schiff ER, Penyunting. *Diseases of the liver*, edisi ke-17, Philadelphia: JB Lippincott, 1993; h. 1027-30.
11. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, dkk. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
12. Dictant DA, Gonwa TA. The kidney in liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 129-36.
13. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, dkk. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999; 353: 294-5.
14. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E, Durand F, Valla D, dkk. Beneficial effects of the 2-days administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 565-70.

15. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30: 870-5.
 16. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM dkk. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43-8.
 17. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, dkk. Reversal of type I hepatorenal syndrome with administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690-7.
 18. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, dkk. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28: 416-22.
 19. Wong F, Blendis L. Pathophysiology and treatment of hepatorenal syndrome. *Gastroenterologist* 1998; 6: 122-35.
 20. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk K, dkk. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhosis with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 299-5.
 21. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klinthalm CM. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome - experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51: 428-30.
 22. Wood RP, Ellis D, Starzl TE. The reversal of the hepato-renal syndrome in four pediatric patients following successful orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1987; 205: 415-9.
-