

Hepatorenal Sendrom: Tanıdan Tedaviye Güncel Yaklaşımlar

Hepatorenal Syndrome: Current Approaches from Diagnosis to Treatment

✉ Beyhan GÜVERCİN¹, ✉ Ceren KONCA SEFEROĞLU², ✉ Arif Mansur COŞAR²

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Nefroloji Bilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Trabzon

Özet • Hepatorenal sendrom, ileri evre karaciğer hastalığı olan bireylerde görülen ve yapısal böbrek hasarı olmaksızın gelişen potansiyel olarak geri dönüşü bir böbrek fonksiyon bozukluğudur. Hepatorenal sendromun patofizyolojisinde, tanımında ve sınıflandırılmasındaki son güncellemeler, hepatorenal sendrom tip-1 için isimlendirme ve tanı kriterlerinin tamamen revize edilmesine yol açmış ve hepatorenal sendrom-akut böbrek hasarı olarak yeniden adlandırılmıştır. Hepatorenal sendrom, splanknik kan akımının artması, çeşitli vazokonstriktör faktörlerinin aktivasyonu, böbrek histolojik anormallikleri olmadan renal arterlerin şiddetli vazokonstrüksiyonu, nitrik oksit disfonksiyonu ve sistemik inflamasyon nedeniyle böbrek fonksiyonlarının bozulması ile karakterizedir. Hepatorenal sendromun tanısını koymak, yapısal akut böbrek hasarını fonksiyonel akut böbrek hasarından net bir şekilde ayıran spesifik tanı biyobelirteçlerinin olmaması nedeniyle halen zordur. Hepatorenal sendromun optimal tedavisi karaciğer naklidir. Karaciğer nakline kadar geçen sürede tedavi seçenekleri arasında terlipressin gibi vazokonstriktör ajanlar, albümin ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant yer almaktadır. Farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen veya hipervolemi, üremi, elektrolit dengesizlikleri olan hastalarda, renal replasman tedavisi karaciğer transplantasyonuna kadar köprü tedavisi olarak uygulanabilmektedir. Bu derlemede güncel veriler eşliğinde hepatorenal sendromun tanı kriterleri ve tedavi yaklaşımlarının anlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hepatorenal sendrom, siroz, akut böbrek hasarı

Abstract • Hepatorenal syndrome is a potentially reversible kidney dysfunction that occurs in individuals with advanced liver disease and develops without structural kidney damage. Recent updates in the pathophysiology, definition, and classification of hepatorenal syndrome have led to a complete revision of the naming and diagnostic criteria for hepatorenal syndrome type-1, which has been renamed hepatorenal syndrome-acute kidney injury. Hepatorenal syndrome is characterized by impaired renal function due to increased splenic blood flow, activation of various vasoconstrictor factors, severe vasoconstriction of the renal arteries without renal histological abnormalities, nitric oxide dysfunction, and systemic inflammation. Diagnosing hepatorenal syndrome remains challenging due to the lack of specific diagnostic biomarkers that clearly distinguish structural acute kidney injury from functional acute kidney injury. The optimal treatment for hepatorenal syndrome is liver transplantation. Treatment options prior to liver transplantation include vasoconstrictor agents such as terlipressin, albumin, and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. In patients who do not respond to pharmacological treatment or who have hypervolemia, uremia, or electrolyte imbalances, renal replacement therapy can be used as a bridge therapy until liver transplantation. This review aims to describe the diagnostic criteria and treatment approaches for hepatorenal syndrome, accompanied by current data.

Key words: Hepatorenal syndrome, cirrhosis, acute kidney injury

GİRİŞ

Hepatorenal sendrom (HRS), ileri evre karaciğer hastalığı olan bireylerde, özellikle dekompanse siroz ve refrakter asit varlığında, sistemik hemodinamik bozulma ve renal vazo-

konstrüksiyonun yol açtığı, yapısal hasar olmaksızın gelişen, ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile karakterize, yüksek mortalite oranlarına sahip, acil müdahale gerektiren bir klinik

İletişim: Beyhan GÜVERCİN, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Trabzon • E-mail: beeyhan@hotmail.com • Güvercin B, Seferoğlu Konca C, Coşar AM. • *Hepatorenal Syndrome: Current Approaches from Diagnosis to Treatment* • *The Turkish Journal of Current Gastroenterology* 2025;27:111-118.

antitedir (1). Bu derleme, HRS'nin tanı ve tedavi yaklaşımlarında klinisyenlere yol gösterecek güncel bilgiler sunmayı amaçlamaktadır.

HEPATORENAL SENDROM TANIMI

Hepatorenal sendrom (HRS) tanımı son on yılda önemli ölçüde değişmiştir. 1996 yılında, Uluslararası Asit Kulübü (ICA), sirozdaki akut böbrek hasarını (AKI) serum kreatinin düzeyinin başlangıç seviyesine göre %50 veya daha fazla artışla 1,5 mg/dL'ye çıkması olarak tanımlamıştır (2). 2007 yılında HRS iki türe ayrılmıştır; önceki tanıma ek olarak 2 hafta içerisinde serum kreatinin düzeyinin 2,5 mg/dL üzerine çıkması tanıma eklenmiştir (3). Sirozlu hastalarda AKI tanısının, serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dL veya başlangıç seviyesinden %50 oranında mutlak bir artışa dayalı olarak konulmasının, daha kötü sonuçlara sahip hastaların daha erken belirlenmesine yol açtığını belirten birkaç çalışma, ICA'nın HRS tanımının 2015 yılında revize edilmesine yol açmıştır (4). İdrar çıkışının AKI ve sirozlu hastalarda olumsuz sonuçlarla önemli ölçüde ilişkili olması HRS tip-1 için isimlendirme ve tanı kriterlerinin tamamen revize edilmesine neden olmuştur (5,6) (Tablo 1).

Yirmi beş kDa ağırlığında, lipokalin ailesine ait bir glikoprotein olan üreter nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)'in, postiskemik dönemde böbrekte ekspresyonun çeşitli nefron segmentlerinde belirgin şekilde arttığı ve özellikle proksimal tübül hücrelerinde birikim gösterdiği saptanmış, bu nedenle de akut böbrek hasarını yansıtan en umut verici biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmiş ve yaygın olarak incelenmiştir. Düzeylerinin HRS-AKI'den akut tübüler hasara (ATN) doğru ilerledikçe kademeli olarak arttığı gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, 220-250 $\mu\text{g/g}$ kreatinin aralığında belirlenen NGAL eşik değerinin, ATN'li hastaların diğer AKI fenotiplerinden ayırt edilmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Bu eşik değer temel alındığında, $\text{NGAL} < 220 \mu\text{g/g}$ kreatinin olan hastalarda terlipressin yanıt oranı yaklaşık %70 iken, $\text{NGAL} > 220 \mu\text{g/g}$ kreatinin saptanan olgularda bu oran yaklaşık %33 olarak rapor edilmiştir (2,7).

Akut böbrek hasarı (AKI) tanısı böbrek hastalıkları küresel sonuçların iyileştirilmesi vakfı (KDIGO) tanı kriterleri ile konulmaktadır. Bu yeni sınıflama ile HRS, HRS-AKI ve HRS-nAKI olmak üzere iki klinik forma ayrılmıştır. Tanı, diğer AKI nedenlerinin dışlanması esasına dayanır (2). Bu kriterler doğrultusunda tanı konan HRS-AKI, hızlı ilerleyici seyri nedeniyle

Tablo 1. Hepatorenal sendrom tanı kriterleri

Kriter	1996 (ICA)	2007 (ICA)	2015 (ICA)	2019 (ADQI-ICA)
Serum kreatinin	$\geq 1,5$ mg/dL	$\geq 1,5$ mg/dL	48 saatte $\geq 0,3$ mg/dL artış veya 7 günde bazal değere göre $\geq 1,5$ kat artış (son 3 aydaki en yakın değer baz alınır)	HRS-1 yerine HRS- HRS adlandırması; aynı kreatinin kriterleri geçerli
Ek kriterler	24 saatlik idrar kreatinin klirensi < 40 mL/dk	2 hafta içinde serum kreatinininde $\geq 2,5$ mg/dL'ye ulaşma	KDIGO kriterleri esas alınır	KDIGO kriterleri + HRS-AKI terminolojisi
İdrar sodyum	10 mEq/L	-	-	FENa $< \%0,2$
İdrar volümü	< 500 mL/gün	-	$< 0,5$ mL/kg/sa (6 saat boyunca)	$< 0,5$ mL/kg/sa (6 saat boyunca)
İdrar sedimenti	Proteinüri < 500 mg/gün, mikroskopta < 50 eritrosit/büyük büyütme alanı	Aynı kriterler	Aynı kriterler	Aynı kriter + İdrar NGAL $< 220 \mu\text{g/g}$ kreatinin
Diğer kriterler	1. Siroz veya portal hipertansiyonlu akut karaciğer hastalığı mevcut 2. Şok, aktif enfeksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanımı yok	Aynı kriterler	Aynı kriterler	Aynı kriterler

ICA: Uluslararası asit kulübü; ADQI: Akut diyaliz kalite girişimi; AKI: Akut böbrek hasarı; FENa: Fraksiyone sodyum ekskresyonu; HRS: Hepatorenal sendrom; KDIGO: Böbrek hastalıkları küresel sonuçların iyileştirilmesi vakfı; NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin.

acil müdahale gerektiren bir klinik tablodur. Önceki sınıflamada tip 2 hepatorenal sendrom olarak bilinen HRS-nAKI ise yavaş ilerleyen, genellikle refrakter asit ile birlikte seyreden, kronik, yapısal olmayan bir böbrek fonksiyon bozukluğu tablosudur. HRS-nAKI siroza bağlı hemodinamik değişikliklerin kronik etkisiyle gelişen, progresif azalmış glomeruler filtrasyon hızı (GFH) ile karakterizedir (2).

HRS-AKI EVRELEME

Uluslararası Asit Kulübü (ICA) ve KDIGO kriterlerine göre HRS-AKI, serum kreatinin (SCr) artışına göre üç evrede sınıflandırılmaktadır (Tablo 2). Son yıllarda 1a (< 1,5 mg/dL) ve 1b ($\geq$ 1,5 mg/dL) alt evreleri de prognozu belirlemede kullanılmaktadır (5,6,8).

EPİDEMİYOLOJİ

Hastanede takip edilen siroz hastaları AKI için yüksek risk (%20-30) altındadır. AKI gelişimi hem hastane yatış süresi hem de 3 aylık mortaliteyi belirgin şekilde artırmaktadır. Sirozlu hastalarda AKI etiyolojisinde prerenal azotemi, akut tübüler nekroz, HRS, glomerulonefritler ve akut interstisyel nefrit yer almaktadır. Sıklıkla eşlik eden sirotik kardiyomiopati, abdominal kompartman sendromu ve safra asidi ilişkili böbrek hasarı sirozlu AKI hastalarında kompleks klinik tablolara neden olmaktadır (9).

PATOFİZYOLOJİ

Hepatorenal sendrom (HRS) patofizyolojisi uzun yıllar yalnızca dolaşım bozuklukları ile açıklanmış olsa da günümüzde hemodinamik değişiklikler, nitrik oksit disfonksiyonu, sistemik inflamasyon ve kardiyak faktörlerin etkileşimi ile geliştiği kabul edilmektedir.

Hemodinamik Mekanizmalar

Siroz ve portal hipertansiyon, intrahepatik direnç artışına yol açarak splanknik arteriyollerde belirgin vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu süreçte nitrik oksit (NO), prostasiklin, karbon monoksit ve endokannabinoidlerin aşırı üretimi rol oynamaktadır. Sonuç olarak efektif arteriyel kan volümü (EAKV) azalmakta, başlangıçta artmış kardiyak output ile telafi edilen bu durum, ilerleyen dönemde sirotik kardiyomiopati gelişmesiyle bozulmaktadır. Arteriyel underfilling sonucunda renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS), sempatik sinir sistemi (SSS) ve arginin vazopressin aktivasyonu ile sistemik arter basıncını korurken, renal düzeyde şiddetli vazokonstriksiyon oluşturarak GFH'ın düşmesine yol açmaktadır. Böbrekler, prostaglandin E₂ ve I₂ aracılığıyla afferent arteriyollerde vazodilatasyon sağlayarak perfüzyonu korumaya çalışmaktadır. Ayrıca, karaciğer ile böbrek arasında sempatik sinirler aracılığıyla gerçekleşen hepatorenal refleks, sistemik değişikliklerden bağımsız olarak renal kan akımını daha da azaltabilmektedir (10-12).

Nitrik Oksit Disfonksiyonu

Ciddi sirozda NO üretimi dengesiz bir hal almaktadır. Aşırı NO salınımı splanknik vazodilatasyonu artırarak EAKV'yi azaltmakta ve renal vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Öte yandan, asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve simetrik dimetil arjinin (SDMA) gibi endojen metillenmiş arjinin türevlerinin artışı NO sentezini baskılayarak bu süreci daha da ağırlaştırmaktadır. ADMA, protein sentezi sonrası arjinin kalıntılarının metilasyonu ile oluşmaktadır. Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ve L-arjininin hücre içine alımını kompetitif olarak inhibe ederek NO sentezini azaltır ve böylece damar düzeyinde belirgin bir vazokonstriktif etki ortaya çıkartmaktadır. SDMA ise NOS'u doğrudan etkilemez, ancak L-arjini-

Tablo 2. HRS-AKI evreleme

Evre	Kriterler	Alt Sınıflama	Klinik Önemi
Evre 1	SCr $\geq$ 0,3 mg/dL artış veya 1,5-2 kat artış	1a: SCr < 1,5 mg/dL 1b: SCr $\geq$ 1,5 mg/dL	1b olguların prognozu daha kötüdür
Evre 2	SCr 2-3 kat artış	-	Orta derecede AKI
Evre 3	SCr $\geq$ 3 kat artış veya $\geq$ 4 mg/dL, ya da RRT başlama	-	Ağır AKI; yüksek mortalite

SCr: Serum kreatinin; AKI: Akut böbrek hasarı; RRT: Renal replasman tedavisi.

nin hücre içine taşınmasını engelleyerek NO üretimini dolaylı olarak azaltmaktadır. Artmış ADMA ve SDMA düzeyleri yalnızca HRS'nin patofizyolojisinde etkili değildir, ayrıca bu hastalarda potansiyel biyobelirteçler olarak da değerlendirilmektedirler (4,13,14).

Sistemik İnflamasyon

Son yıllarda HRS'nin yalnızca hemodinamik değil, aynı zamanda inflamatuvar bir sendrom olduğu ortaya konmuştur. Sirozda artmış intestinal geçirgenlik, bağırsak kaynaklı bakteriyel ürünlerin mezenterik lenf düğümlerine geçmesine yol açmaktadır. Hepatosit hasarı sonucu salınan endojen moleküller ile birlikte bu ürünler dolaşıma katılarak toll like reseptörler (özellikle TLR4) üzerinden inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir. Bu süreçte interlökin (IL)-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi sitokinler belirgin şekilde artmakta ve bu durum hem sistemik vazodilatasyona hem de renal mikrosirkülasyon bozukluğuna katkı sağlamaktadır. Ayrıca böbreklerde artmış TLR4 ekspresyonu ve sitokin aktivasyonu, fonksiyonel bozukluğun yanında tübüler disfonksiyona da yol açabilmektedir (15,16).

Kardiyak Faktörler

Sirotik kardiyomiyopati, HRS gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Diyastolik disfonksiyon ve azalmış kardiyak rezerv, portal hipertansiyonun yol açtığı hemodinamik stres altında renal perfüzyonu daha da bozarak HRS riskini arttırmaktadır. Klinik çalışmalar, düşük ortalama arter basıncı ve azalmış kardiyak output düzeylerinin HRS gelişimini öngördüğünü göstermektedir (4).

TANI ve RİSK FAKTÖRLERİ

Hepatorenal sendrom (HRS), dışlama tanısı olarak kalma-ya devam etmektedir. HRS tanısında önemli bir bileşen, idrar mikroskopisi ve idrar sodyum atılımına dayanan yapısal böbrek hasarının dışlanmasıdır. Şok, proteinüri (> 500 mg/gün), mikroskobik hematüri (yüksek büyütme alanında > 50 eritrosit) olmaması ve ultrasonografide normal böbrek morfolojisi diğer tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, muhtemelen ATN'ye neden olabilen sistemik inflamasyon nedeniyle, ATN ve HRS arasında ayırım yapmak genellikle çok zordur. İdrar sodyumu (> 40 mEq/L), fraksiyonel sodyum atılımı (FeNa $> \%2$) ve düşük idrar ozmolali-

tesi (< 400 mOsm/L) ATN'yi düşündürse de büyük hacimli asiti olan hastalarda yaygın olarak kullanılan diüretiklerin kullanımı gibi diğer durumlar FeNa'nın yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (17). Üstelik, biyopsiyle kanıtlanmış ATN'de de düşük FeNa bulunması; HRS-AKI'nin en son tanı kriterlerinde idrar sodyumu ve FeNa parametrelerinin yer almamasına neden olmuştur (6). ATN ile HRS arasındaki ayırımı belirlemede daha kullanışlı bir belirteç, ürenin fraksiyonel atılımı olabilir çünkü sodyumun aksine, ürenin yeniden emilimi tedavide kullanılan diüretiklerden etkilenmemektedir (18). HRS için en yaygın risk faktörleri sistemik inflamasyon ve akut hemodinamik değişikliklerle ilişkili olanlardır. Bu nedenle, HRS'nin en yaygın bilinen tetikleyicileri spontan bakteriyel peritonit (SBP), diğer sistemik enfeksiyonlar ve albümin uygulamaksızın yapılan büyük hacimli paracentezdir. SBP'li hastaların $\%30$ 'unda HRS gelişir ve önemli ölçüde daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (19,20).

Prognostik Belirteçler

Serum kreatinin düzeyi (SCr), HRS-AKI'de mortalitenin en güçlü öngörücüsüdür. Yapılan çalışmalarda, SCr $< 1,2$ mg/dL iken küçük artışların sağkalım üzerine belirgin etkisi olmadığı, ancak SCr $\geq 1,5$ mg/dL olduğunda küçük artışların bile mortaliteyi anlamlı artırdığı gösterilmiştir (21). Bu nedenle Evre 1a ($< 1,5$ mg/dL) ve Evre 1b ($\geq 1,5$ mg/dL) ayırımı, prognoz tayini ve tedavi planlaması için önerilmektedir (Tablo 2).

TEDAVİ

Tedaviye 1 g/kg/gün dozunda $\%20$ - $\%25$ 'lik intravenöz (IV) albümin sıvı yüklemesi ve tüm diüretiklerin kesilmesiyle başlanmaktadır (5). Gerekirse asiti kontrol altına almak için albüminle düşük hacimli terapötik paracentez yapılması da önerilmektedir (22). Tedavinin ilk aşaması ayrıca, negatif inotropik etkileri göz önüne alındığında seçici olmayan β -blokerlerin (23), diğer potansiyel nefrotoksik ajanların ve vazodilatörlerin geçici olarak kesilmesinden oluşmaktadır. HRS tedavisinde vazokonstriktörlerin kullanım amacı, splanknik arter vazodilatasyonunu engellemektir. Splanik vazokonstriktör olan baskın bir vazopressin 1A reseptör etkisine sahip sentetik bir vazopressin analogu olan terlipressin en sık kullanılan vazopressin analogudur (4). Terlipressin genellikle her 4-6 saatte bir $0,5$ - 1 mg'lık başlangıç dozlarında

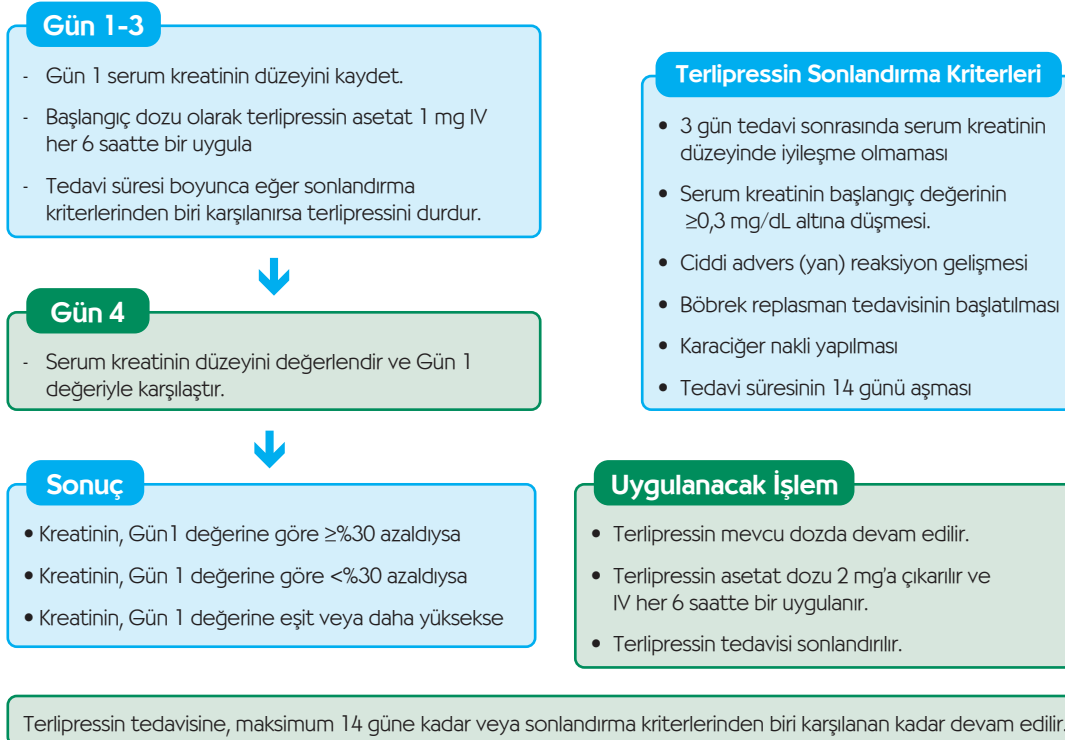
IV boluslar halinde uygulanmaktadır (Şekil 1) (4,24). HRS-A-KI hastalarının %20'sinde relapslar görülebilmektedir. Bu hastalar vazokonstrüktörler ve albümin ile tekrar tedavi edilebilirler. Hastaların terlipressin yanıtının karaciğer naklinde önemli bir prognostik faktör olduğu da gösterilmiştir (25). Terlipressinin yaygın yan etkileri arasında, hastaların yaklaşık %10-20'sinde bildirilen ishal ve karın ağrısı bulunur (26).

CONFIRM çalışmasında (27) terlipressin tedavisi alan ve kronik karaciğer yetmezliğinin akut alevlenmesi (ACLF) evre 3 ve üzeri olan hastaların yaklaşık %30'unda, pulmoner ödemi de kapsayan solunum yetmezliği geliştiği rapor edilmiştir. Bu advers etkinin; terlipressinin negatif kardiyak etkileri, eş zamanlı uygulanan albümin infüzyonlarına bağlı intravasküler volüm artışı ve terlipressin aracılı sistemik vasküler direnç yükselmesine bağlı art yük artışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.

Bu bulgular doğrultusunda, ACLF evre ≥ 3 hastalarda terlipressin kullanımından kaçınılması önerilmektedir (28). Ancak seçilmiş olgularda ACLF evre 3 hastalar için terlipressin tedavisi düşünülürse, hastaların solunum fonksiyonları açısından son derece yakın klinik izlem altında tutulması gerekmektedir. Terlipressine bağlı solunum yetmezliği gelişimini öngördüğü bildirilen faktörler arasında yüksek başlangıç uluslararası nor-

malleştirilmiş oran (INR) düzeyleri, yüksek başlangıç ortalama arter basıncı ve oda havasında ölçülen tedavi öncesi oksijen saturasyonunun %90'ın altında olması yer almaktadır (28).

Diğer vazokonstrüktör tedavi seçenekleri arasında norepinefrin ve midodrin ile oktreotid kombinasyonu yer almaktadır. Bir α -adrenerjik agonist olan midodrin ile bir somatostatin analogu olan oktreotidin kombinasyonu da kullanılabilir. Bir pilot çalışmada, midodrin ve oktreotidin albüminle kombinasyonunun, HRS'li hastaların yaklaşık %40'ında böbrek fonksiyonunu geri kazandırdığı tespit edilmiştir (29). Albümin, EAKV'deki azalmayı dengelemek ve kardiyak kontraktiletiyi iyileştirmek için sıklıkla vazokonstrüktörlerle birlikte uygulanmaktadır (30-32). Albüminle uygulanan terlipressin tedavisinin etkinliğinde anlamlı bir artış olduğu, çok sayıda çalışma tarafından desteklenmiştir. Bu durumun, albüminin karaciğer hastalığının en ileri evrelerinde bile kardiyak debiyi koruma veya artırma yeteneğinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (31). Önerilen doz genellikle başlangıçta 2 gün boyunca 1 g/kg/gün olarak uygulandıktan sonra günde bir kez 20-40 g IV şeklindedir (4). Deneysel ve klinik kanıtlar, albüminin yalnızca sistemik vasküler direnci ve kardiyak debiyi artırma yeteneğine sahip olmadığını, aynı zamanda



Şekil 1. Terlipressin tedavi süreci ve sonlandırma kriterleri.

antioksidan ve anti-inflamatuvar etkiler gösterme kapasitesinin de HRS ile ilişkili inflamatuvar durumu hafifletmede rol oynadığını göstermektedir (30-32).

Hepatorenal Sendromun Tedavisinde Böbrek Replasman Tedavisinin Rolü

Sirozlu hastalarda AKI tedavisinde renal replasman tedavisinin (RRT) kesin bir rolü olmamasına rağmen, farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen ve hacim yüklenmesi, üremi veya elektrolit dengesizlikleri gibi RRT için geleneksel endikasyonları olanlarda transplantasyona kadar köprü tedavisi olarak uygulanabilmektedir (4). Sirozlu hastalarda RRT'nin ideal zamanlaması ve en iyi yöntemini araştıran bir çalışma yoktur ve bu nedenle RRT'ye başlama kararı, inatçı hacim yüklenmesi, diüretik intoleransı, medikal tedaviye dirençli elektrolit bozuklukları, kötüleşen böbrek fonksiyonu gibi klinik gerekçelere göre verilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda sürekli böbrek replasman tedavisi (CRRT) kullanılmalıdır. Hiperamonyemi ve ensefalopatisi olan sirotik hastalarda, CRRT serebral ödem ve ensefalopatiji hafifletmek için kullanılabilir, ancak CRRT'ye başlanmasını gerektiren amonyak seviyesi bilinmemektedir (33,34).

Moleküler adsorban devridaim sistemi (MARS) potansiyel bir tedavi yöntemidir. MARS, hepatositler ve diğer organlar üzerinde zararlı etkileri olabilen albümine bağlı toksinlerin yanı sıra diğer suda çözünür sitokinleri de uzaklaştırmaktadır (35).

Moleküler adsorban devridaim sistemi (MARS) ile ilgili mevcut çalışmaların sunduğu heterojen ve kısmen çelişkili sonuçlar, destekleyici ekstrakorporeal detoksifikasyon yöntemlerinin HRS tedavisindeki gerçek klinik yararının henüz netleşmediğini düşündürmektedir. Bu tedavi yaklaşımlarının hasta seçimi, zamanlaması ve klinik sonuçlara etkisinin daha iyi tanımlanabilmesi için, prospektif, kontrollü ve yeterli örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (4).

Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

Teorik olarak, portal veni hepatik venlerden birine bağlayan transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS), portal hipertansiyonu azaltarak ve HRS'yi tetikleyen hemodinamik değişiklikleri azaltıp tersine çevirerek HRS'de böbrek fonksiyonunu iyileştirebilmektedir. Bununla birlikte, TIPS işlemine bağlı olarak gelişebilen geçici karaciğer iskemisi, karaciğer rezervi sınırlı olan hastalarda karaciğer yetmezliği riskini

artırabilmektedir (36). Evre 2 ve 3 HRS-AKI ve karaciğer sirozu olan hastalarda TIPS implantasyonunun etkinliğini ve güvenliğini, terlipressin ve albümin standart tedavisiyle karşılaştıran ve halen devam eden Liver-HERO (HRS-AKI tedavisi) çalışmasının TIPS'in bu hasta popülasyonunda kullanımdaki rolünü açıklığa kavuşturması beklenmektedir (37).

Karaciğer Nakli

Kontrendikasyon olmadığı sürece, HRS-AKI olan hastalar karaciğer nakli için değerlendirilmelidir. Karaciğer nakli, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonun altta yatan patofizyolojisini düzelttiği için HRS-AKI'de kesin tedavi yöntemidir. Transplantasyon öncesi dönemde vazokonstriktör tedavisine olumlu yanıt, serum kreatinin düzeyinde ve dolayısıyla Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skorunda bir düşüşe yol açacak ve bu da karaciğer nakli önceliğini düşürecektir. Bununla birlikte, vazokonstriktör tedavisine yanıt, karaciğer nakli için daha uzun bir bekleme süresine rağmen, nakilsiz sağkalımın iyileşmesi ve nakil sonrası kronik böbrek hastalığı gelişme riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilidir (25). Avrupa kılavuzları, son evre karaciğer hastalığı olan, aynı zamanda eGFH < 30 mL/dak/1,73m² olan evre 4 ve 5 kronik böbrek hastalığı veya 8-12 haftadan uzun süre böbrek replasman tedavisi gerektiren tip 1 HRS'ye sahip ve böbrek biyopsi örneklerinde %30'dan fazla glomerüloskleroz ve fibrozis saptanan hastalara eş zamanlı böbrek ve karaciğer nakli önermektedir (38). Bununla birlikte, karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %10'unda başarılı bir nakilden sonra bile kalıcı veya ilerleyici böbrek disfonksiyonu olabilir (39).

SONUÇ ve GELECEK PERSPEKTİFLER

Hepatorenal sendrom- akut böbrek hasarı (HRS-AKI), sirozun en ciddi komplikasyonlarından biridir ve mortalitesi yüksektir. Erken tanı, evreleme ve risk sınıflaması, hasta yönetimini ve transplant zamanlamasını belirlemede kritik öneme sahiptir. Gelecekte biyobelirteçlerin (NGAL, ADMA, SDMA) daha fazla kullanımı ve yeni vazokonstriktör ajanların geliştirilmesi ile klinik sonuçlarda iyileşme olması beklenmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Nadim MK, Kellum JA, Forni L et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol.* 2024;81(1):163-83. doi: 10.1016/j.jhep.2024.03.031.
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology.* 1996;23(1):164-76. doi: 10.1002/hep.510230122.
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56(9):1310-8. doi: 10.1136/gut.2006.107789.
- Jung CY, Chang JW. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(4):891-8. doi: 10.3350/cmh.2023.0024.
- Angeli P, Gines P, Wong F, et al; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut.* 2015;64(4):531-7. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874.
- Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019;71(4):811-822. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002.
- Forster CS, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(3):377-81. doi: 10.1007/s00467-016-3540-0.
- Nadim MK, Forni LG, Ostermann M; ADQI 29/ICA Expert Panel. Hepatorenal syndrome in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2024;50(6):978-81. doi: 10.1007/s00134-024-07438-z.
- Belcher JM. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Med Clin North Am.* 2023;107(4):781-92. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.009.
- Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis.* 1994;14(1):23-34. doi: 10.1055/s-2007-1007295.
- Ruiz-del-Arbol L, Monesillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;42(2):439-47. doi: 10.1002/hep.20766.
- Arroyo V, Ginès P, Rimola A, Gaya J. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med.* 1986;81(2B):104-22. doi: 10.1016/0002-9343(86)90912-5.
- Lluch P, Mauricio MD, Vila JM, et al. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231(1):70-5. doi: 10.1177/153537020623100108.
- Korkmaz H, Asil M, Temel T, Öztürk B, Kebapçılar L. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) levels, and their relations with disease type and activity in inflammatory bowel diseases. *Turk J Med Sci.* 2021;51(5):2403-12. doi: 10.3906/sag-2103-220.
- Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology.* 2007;46(6):1872-82. doi: 10.1002/hep.21920.
- Solé C, Solà E, Huelin P, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int.* 2019;39(7):1246-55. doi: 10.1111/liv.14037.
- Dudley FJ, Kanel GC, Wood IJ, Reynolds TB. Hepatorenal syndrome without avid sodium retention. *Hepatology.* 1986;6(2):248-51. doi: 10.1002/hep.1840060216.
- Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62(6):2223-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00683.x.
- Barreto R, Fagundes C, Guevara M, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology.* 2014;59(4):1505-13. doi: 10.1002/hep.26687.
- Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(2):123-30. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.007.
- Nuthalapati A, Schluterman N, Khanna A, Greenberg D, Thuluvath PJ. Impact of Acute Kidney Injury on Mortality of Patients Hospitalized for Complications of Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(4):290-299. doi: 10.1016/j.jceh.2017.05.004.
- Peltekie KM, Wong F, Liu PP, et al. Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(3):394-9.
- Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, et al. Beta-blockers in hospitalized patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):78-85. doi: 10.1111/apt.14366.
- Durand F, Graupera I, Ginès P, Olson JC, Nadim MK. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):318-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.013.
- Piano S, Gambino C, Vettore E, et al. Response to Terlipressin and Albumin Is Associated With Improved Liver Transplant Outcomes in Patients With Hepatorenal Syndrome. *Hepatology.* 2021;73(5):1909-19. doi: 10.1002/hep.31529.
- Allegretti SA, Wong F. Jul 2025. <https://www.uptodate.com/contents/hepatorenal-syndrome-treatment-and-prognosis? .25/08/2025>.
- Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al; CONFIRM Study Investigators. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med.* 2021;384(9):818-28. doi: 10.1056/NEJMoa2008290.
- Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines. *Am J Gastroenterol* 2022;117(2):225-52. doi: 10.14309/ajg.0000000000001595.
- Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology.* 1999;29(6):1690-7. doi: 10.1002/hep.510290629.
- Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2005;42(3):627-34. doi: 10.1002/hep.20829.
- Brinch K, Möller S, Bendtsen F, Becker U, Henriksen JH. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol.* 2003;39(1):24-31. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00160-0.

32. Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology*. 2013;57(1):266-76. doi: 10.1002/hep.26021.
33. Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N, Cai CX. Role of renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care*. 2015;30(5):969-74. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.05.006.
34. Gupta S, Fenves AZ, Hootkins R. The Role of RRT in Hyperammonemic Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1872-78. doi: 10.2215/CJN.01320216.
35. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care*. 2006;10(6):R169. doi: 10.1186/cc5119.
36. Song T, Rössle M, He F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(4):323-30. doi: 10.1016/j.dld.2018.01.123.
37. HRS-AKI Treatment with TIPS in Patients with Cirrhosis (LiverHERO). ClinicalTrials.gov identifier: NCT05346393. ClinicalTrials.gov web site, < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05346393> >
38. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
39. Chauhan K, Azzi Y, Faddoul G, et al. Pre-liver transplant renal dysfunction and association with post-transplant end-stage renal disease: A single-center examination of updated UNOS recommendations. *Clin Transplant*. 2018;32(12):e13428. doi: 10.1111/ctr.13428.