



HEPATORENAL SENDROM

Dr. Sezin Aşık Akman

***14. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji Beslenme
Kongresi 12-15 Mayıs 2022***

Tanım

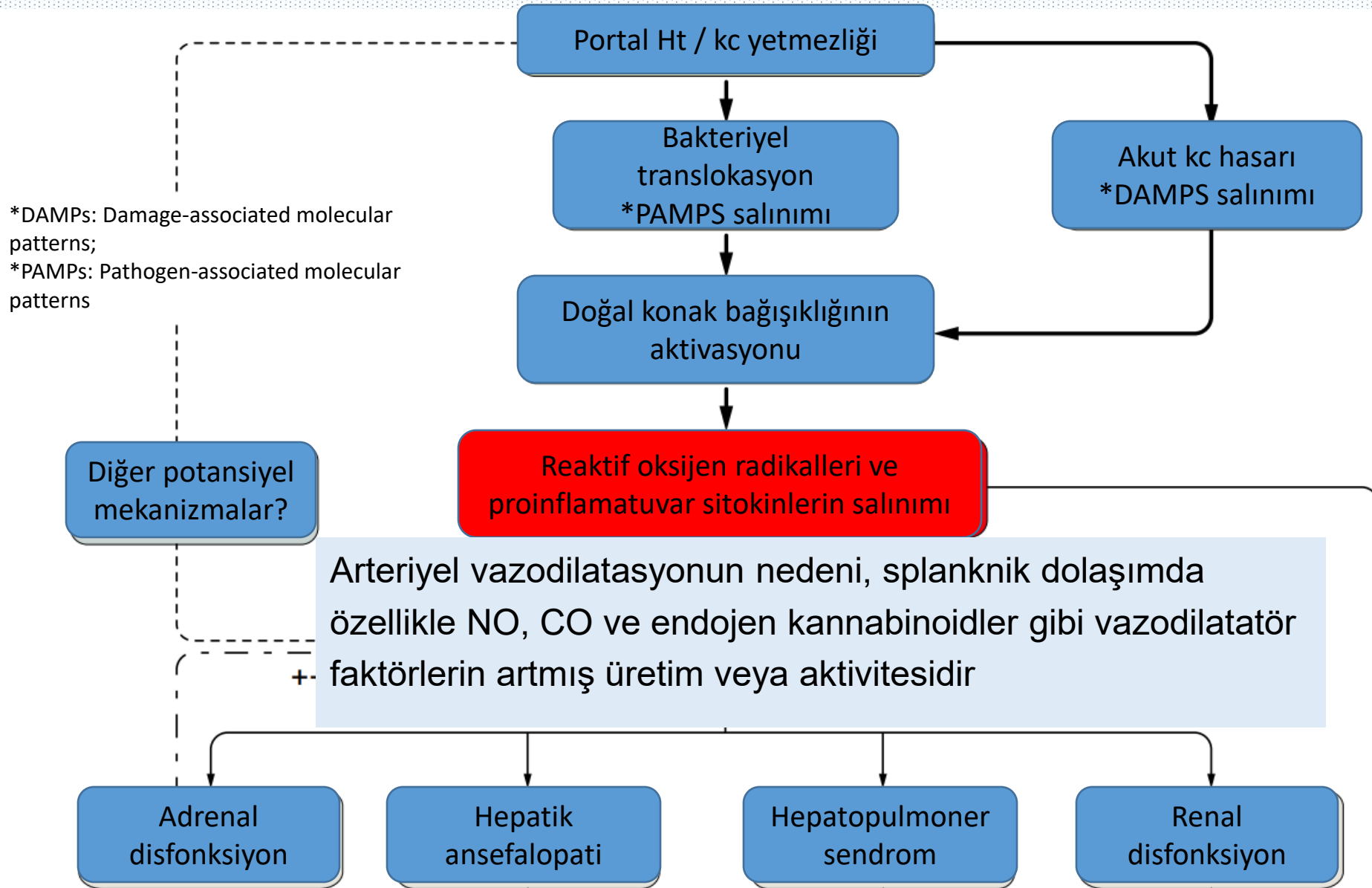
- 19. yy sonlarında Frerichs (1861) ve Flint (1863), İleri / son dönem karaciğer hastalığı, asit, histolojik bulguların eşlik etmediği oligürik böbrek yetmezliği tablosunu tanımladılar
- Yaklaşık 100 yıl sonra Hecker and Sherlock, hepatorenal sendrom patogenezi açıkladılar

karaciğer nakli açısından bekleme listesinde mortaliteyi ve nakil sonrası komplikasyon sıklığını artırması nedeni ile önemli bir risk faktörü...

Flint A: Clinical report on hydro-peritoneum, based on analysis of forty-six cases. Am J Med Sci 45: 306–339, 1863

Hecker R, Sherlock S: Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. Lancet 271: 1121–1125, 1956

Siroz & Renal disfonksiyon



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

Patogenezde etkili sitokin ve mediyatörler

- Patogenezde renal vazokonstrüksiyon ile periferik arteriyel vazodilatasyonun yanısıra;
- renal sempatik sinir sisteminin uyarılması,
- dolaşım bozukluklarına ve renal hipoperfüzyona katkıda bulunan kardiyak disfonksiyon,
- renal dolaşımda etkili sitokinler ve vazoaktif mediyatörlerin rolü vardır

Başlıca sitokin ve mediyatörler, nitrik oksit (NO), TNF-alfa, endotoksin, glukagon, karbonmonoksit (CO), prostaglandinI2, epoksieikozatrienoik asit (EET), endojen kannabinoidler (EC), endotelinler, tromboksanA2, sisteinil lökotrienler (LTE)....

Comparative Study

> [Pol Merkur Lekarski. 2008 Apr;24\(142\):293-7.](#)

[Role of nitric oxide system in pathogenesis of experimental model of hepatorenal syndrome]

[Article in Polish]

Marek Saracyn ¹, Piotr Wesołowski, Zbigniew Nowak, Janusz Patera, Wojciech Kozłowski, Zofia Wańkowicz

> [Front Pharmacol. 2020 Jan 31;11:9. doi: 10.3389/fphar.2020.00009. eCollection 2020.](#)

Endothelin-1/Nitric Oxide Ratio as a Predictive Factor of Response to Therapy With Terlipressin and Albumin in Patients With Type-1 Hepatorenal Syndrome

Ahmed Abdel-Razik ¹, Nasser Mousa ¹, Mostafa Abdelsalam ², Ahmed Abdelwahab ², Mona Tawfik ², Ahmed M Tawfik ³, Ahmad S Hasan ⁴, Rania Elhelaly ⁴, Niveen El-Wakeel ⁵, Waleed Eldars ⁵

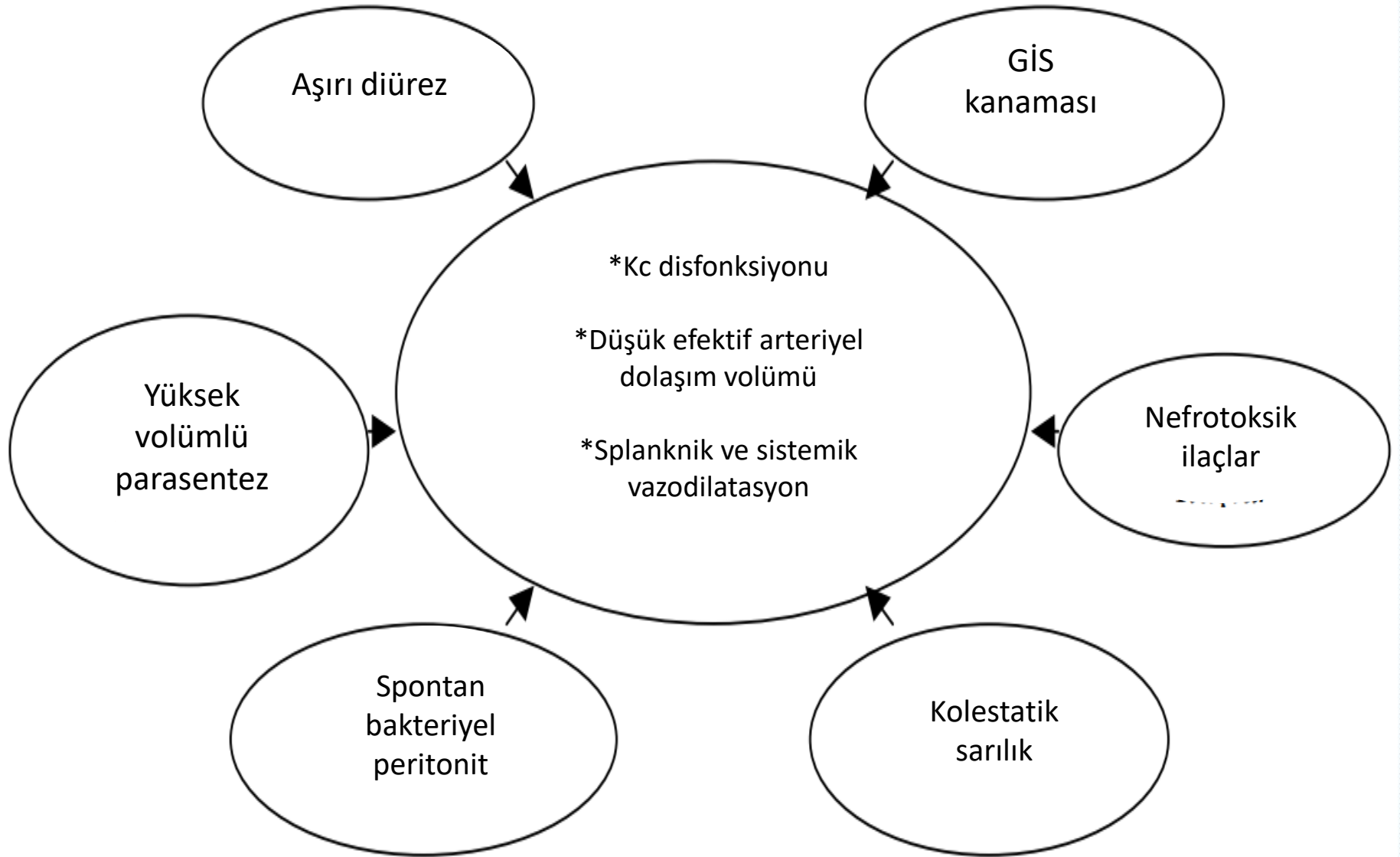
Review

> [World J Gastroenterol. 2014 Mar 14;20\(10\):2555-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2555.](#)

Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis

Massimo Bolognesi ¹, Marco Di Pascoli ¹, Alberto Verardo ¹, Angelo Gatta ¹

HRS oluřumunu bařlatan temel etken karaciğer disfonksiyonudur



Tanı

Çocukluk çağında akut böbrek hasarına (AKI) neden olan diğer nedenlerin dışlanması gereklidir

Bu nedenler;

1. aşırı diü HRS'den farklı olarak prerenal akut hasarlanmada sıvı tedavisine gelişen h yanıt alınır
prerenal akut böbrek hasarı,
 2. akut tübüler nekroz gibi intrinsek nedenler ve
 3. postrenal nedenlere bağlı gelişen akut renal hasarlanmalar
- İntrinsek ve postrenal etiyolojilere sekonder gelişen patolojilerin olarak üç ayrı ayırıcı tanısı da tipik klinik bulgularına dayanılarak yapılabilir

Hastalığın tanısı International Club of Ascites (ICA) kriterlerine göre değerlendirilmektedir

Special Article |  Free Access

Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis[†]

V Arroyo, P Ginès, A L Gerbes, F J Dudley, P Gentilini, G Laffi, T B Reynolds, H Ring-Larsen, J Schölmerich

First published: January 1996 | <https://doi.org/10.1002/hep.510230122> | Citations: 1,087

[†] International Ascites Club

Tan

for **Review**

ola



**JOURNAL
OF HEPATOLOGY**

News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document[☆]

Paolo Angeli^{1,*†}, Guadalupe Garcia-Tsao^{2,3,†}, Mitra K. Nadim⁴, Chirag R. Parikh⁵

Tanı - ICA kriterleri

- *Siroz, karaciğer yetmezliğinin varlığı
- *48 saatte serum kreatinin düzeyinde ≥ 0.3 mg/dl, veya bazal değerin ≥ 50 artması ve/veya 6 saatte idrar çıkışının ≤ 0.5 ml/kg/m² olması
- *Diüretik kesilmesi ve albüminle volüm ekspansiyonuna (≥ 2 gün) karşın yanıt alınmaması (önerilen albumin dozu 1g/kg/gün –maks 100g/gün)
- *Şok tablosunun olmaması
- *Nefrotoksik ilaç kullanımı olmaması
- *Parankimal hastalığı düşündüren- proteinüri >500 mg/gün, mikrohematüri (her büyük büyütmede >50 eritrosit) ve /veya anormal renal ultrasonografi gibi bulguların yokluğu
- *Renal vazokonstrüksiyonu destekleyen FeNa değeri (< 0.2)

HRS-AKI tanısı için tüm kriterler karşılanmalıdır...

HRS Tipleri

Tip 1 HRS, **hızla ilerleyen** böbrek yetmezliği tablosu ile seyreder

Başlangıç serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması veya kreatinin klirensinde % 50 azalma söz konusudur

Spontan gelişebilir, ancak sıklıkla ağır bakteriyel enfeksiyon, gastrointestinal kanama, major cerrahi girişim veya siroza eklenen akut hepatit, spontan bakteriyel peritonitli hastalarda gelişme oranı yüksektir

Başlangıcından itibaren ortalama yaşam süresinin iki hafta olduğu en kötü prognozlu siroz komplikasyonudur

Tip 2 HRS, serum kreatinin düzeyindeki artışın ve kreatinin klirensindeki azalmanın daha düşük derecede olduğu, orta derecede bir böbrek yetmezliği olarak tanımlanır

HRS sınıflandırmasında, önceden böbrek hastalığı tanısı olan hastalar ile Tip 1 ve 2 kriterlerini karşılamayan hastaların Tip 3 HRS olarak sınıflandırılmasının önerildiği yetişkin çalışmaları da vardır

› [Ann Intern Med. 2006 May 16;144\(10\):735-41. doi: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00007.](#)

Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation

Brendan M McGuire ¹, Bruce A Julian, J Steve Bynon Jr, William J Cook, Steven J King, John J Curtis, Neil A Accortt, Devin E Eckhoff

Erişkin çalışması

Glomerül hastalığı olan kronik HCV tanılı 25 hasta ile çalışılmış

Bu hastalar klasik HRS sınıflandırılmasında yer alamıyor, ancak KC yetmezliğine sekonder dolaşım bozukluğu nedeni ile HRS gelişme potansiyeli var

Bu nedenle HRS'nin spesifik subtipi (Tip 3) olarak sınıflandırma öneriliyor

Eski tanımlama	Kriter	Yeni tanımlama	Kriter
HRS-1	hızla ilerleyen böbrek yetmezliğidir başlangıç serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması (kreatinin>2.5 mg/dl) veya kreatinin klirensinde % 50 azalma söz konusudur*	HRS-AKI (akut böbrek hasarı)	48 saatte kreatinin düzeyinde 0.3 mg/dl artış ve/veya son 3 aydaki bazal kreatinin düzeyine göre serum kreatininde %50 artış vardır**
Tip 1 ve 2 HRS, HRS-AKI ve HRS-CKD olarak 2015'de yeniden isimlendirildi Tip 1 HRS ile HRS-AKI arasındaki en anlamlı fark 2.5 mg/dl olan sınır kreatinin düzeyinin ortadan kalkmasıdır		HRS-NAKI (HRS-nonAKI) HRS-AKD (akut böbrek hastalığı)	Akut böbrek hasarı kriterlerini karşılamayan / 90 günden az süren böbrek disfonksiyonu vardır**
HRS-2	daha ılımlı böbrek yetmezliğidir, daha yavaş ilerler (kreatinin>1.5 mg/dl) sıklıkla refrakter asitle birlikte dir*	HRS-CKD (kronik böbrek hastalığı)	Siroz tanılı, 3 aydan fazla sürede GFR < 60 ml/dk/1,73 m ² saptanan - diğer nedenlerin dışlandığı - hastalar söz konusudur**

*Criteria for the diagnosis of Hepatorenal Syndrome. Guideline from International Club of Ascites

**Angeli, Paolo; Garcia-Tsao, Guadalupe; Nadim, Mitra; Parikh, Chirag. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. Journal of Hepatology. (2019)

Kreatinin? Biyogöstergeler?

HRS tanı ve sınıflandırılmasında günümüzde de, en sık kullanılan laboratuvar değeri..

*Serum düzeyi yaş, cins, ırk, kas kütlesi gibi birçok faktörden etkilenir

*Sirozlu hastalarda malnütrisyon, kaşeksi ve sarkopeni sıklıkla vardır

*Hiperbilirubinemi Laffa'nın serum kreatinini ölçen kinetik testi etkileyebilir

Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Gastroenterol 2021 July 14; 27(26): 3984-4003

DOI: [10.3748/wjg.v27.i26.3984](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.3984)

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

REVIEW

Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis

Kapil Gupta, Abhishek Bhurwal, Cindy Law, Scott Ventre, Carlos D Minacapelli, Savan Kabaria, You Li, Christopher Tait, Carolyn Catalano, Vinod K Rustgi

IL-18	İdrar	Üriner enf. da yükselir Proinflamatuvar sitokin, özellikleri nGAL'e benzer
KIM-1 Kidney injury molecule-1	İdrar	Normal böbrek dokusunda yoktur, iskemik-nefrotoksik hasarlar için spesifiktir
L-FABP liver-type fatty acid-binding protein	İdrar	AKI ve sepsis tablosunda, ayrıca kronik böbrek yetmezliğinde yükselir, siroz çalışmaları sınırlıdır

Tedavi -yaklaşım

HRS tanısı konduğunda, tıbbi tedaviye en kısa sürede başlanması önemlidir

- *NSAI ilaçlar gibi nefrotoksik ilaçlar kesilmelidir
- *Spontan bakteriyel peritonit varlığında, erken dönemde albümin ve antibiyotik tedavisinin başlanması HRS'de böbrek fonksiyonlarını korur
- *Asite yaklaşımında paracentez ve albümin infüzyonu uygulanabilir
- *Hastanın intravasküler stabilitesinin sağlanması için hipovoleminin etkin tedavisi önemlidir

HRS gelişimi riskinin yüksek olduğu hipotansiyon / GIS kanaması / ciddi hiponatremisi olan sirozlu hastaların yakın monitorizasyonu gereklidir

Tedavi

Klinik tedaviler, karaciğer nakline kadar olan süreçte -köprü tedavisi olarak- uygulanmaktadır

Uygun tedavi ve erken tanı ile HRS hastalarının prognozu HRS tanısı almayan hastalara benzerdir

Liu PMF, de Carvalho ST, Fradico PF, Cazumbá MLB, Campos RGB, Simões E Silva AC. Hepatorenal syndrome in children: a review. Pediatr Nephrol. 2021; 36(8):2203-15.

Tedavi

Medikal Tedavi

HRS tanısı konduğunda, vazokonstrüktörlerle tedaviye başlanmalıdır

- * vazopressin analogları (ornipressin - terlipressin)
- * alfa-adrenerjik agonistler (norepinefrin - midodrin)
- * somatostatin analogları (oktreotid) ;

terlipressin ve albumin kombinasyonu olguların çoğunluğunda medikal tedavide ilk basamağı oluşturur

Wang L, Long Y, Li KX, Xu GS. Pharmacological treatment of hepatorenal syndrome: a network meta-analysis. Gastroenterol Rep 2020; 8:111–18.

Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, Castro-Narro G, Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. Ann Hepatol. 2021; 22:100236.

Çalışma	Yıl	
Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials Sagi SV, J Gastroenterol Hepatol	2010	223 hasta Terlipressin HRS Tip 1'de etkili 14 günlük tedavi ile rekürrens nadir Tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi yan etki oranı düşük
Hepatorenal syndrome: diagnosis and effect of terlipressin therapy in 4 pediatric patients Yousef N, J Pediatr Gastroenterol Nutr	2010	4 çocuk hasta Terlipressin kullanımı ile serum kreatinin düzeyi ile idrar çıkışında düzelme
Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome Israelsen M, Cochrane Database Syst Rev	2017	10 çalışma, 474 hasta Terlipressin tedavisinin mortalite açısından diğer vazoaktif ajanlara göre (noradrenalin, oktreotid, midodrin, dopamin) üstünlüğü bulunmamış
Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis Wang H, Medicine (Baltimore)	2018	18 çalışma, 1011 hasta Terlipressin tedavi grubunda HRS yanıt oranı %42 Plasebo ve oktreotide gruplarına göre daha etkili, norepinefrine tedavi üstünlüğü yok
Vasoconstrictors in hepatorenal syndrome - A critical review Mattos AZ, Ann Hepatol	2019	Terlipressin, noradrenalin ve midodrin -oktreotid kombinasyonları gibi tedavi seçenekleri arasında terlipressinin etkinliği daha yüksek
Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome CONFIRM Study Investigators. Wong F, N Engl J Med	2021	199 hasta Terlipressin HRS tedavisinde etkili, ancak solunum yetmezliği başta olmak üzere yan etkilerine dikkat edilmeli

Tedavi

Vaptanlar

Su atılımını ve diürezisi artıran – arjinin vazopressin reseptör antagonisti
«Vaptanlar» hiponatremi ve asit tedavisinde kullanılmaktadır

 **frontiers**
in Pharmacology

SYSTEMATIC REVIEW
published: 20 November 2019
doi: 10.3389/fphar.2019.01365

Impact of Vaptans on Clinical Outcomes in Cirrhosis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Miao Li^{1,2}, Zhuofang Bi³ and Zicheng Huang^{1,2}*

Hiponatremi / asit sirozlu hastaların mortalitesinde anlamlı risk faktörleridir, vaptan tedavisi bu hastalarda prognozda olumlu etki gösterir

Tedavi

Vaptanlar

› Br J Clin Pharmacol. 2022 Apr 26. doi: 10.1111/bcp.15367. Online ahead of print.

Vaptans for edematous and hyponatremic disorders in childhood: a systematic literature review

Arianna Piffer ¹, Mario G Bianchetti ^{2 3}, Corinna Leoni-Foglia ¹, Giacomo D Simonetti ^{1 3},
Gregorio P Milani ^{4 5}, Sebastiano A G Lava ^{6 7}

Hiponatremi ile seyreden klinik durumlarda çocuklarda kullanımları güvenli, ancak klasik diüretikler ve sodyum suplementasyon tedavilerine üstünlüğü yoktur..

Tedavi

Ekstrakorporal böbrek replasman tedavileri- hemodiyaliz

Kritik hastalık / nakil öncesi dönemde hemodiyaliz sıklıkla uygulanan tedavi yöntemidir
Infantlar da dahil olmak üzere çocukluk dönemi HRS'nin tedavisinde de etkilidir

Elizabeth Parsons C, Nelson R, Book LS, Kyle Jensen M. Renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: a case-control study. Liver Transpl. 2014; 20(12):1468-74.

Karaciğer destek sistemleri

Dolaşımdan toksinlerin uzaklaştırılması temeline dayanır

- *Plazmaferez + hemodiyaliz
- *MARS (molecular adsorbent recirculating system)
- *Prometheus®

Tedavi

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS)

Portal basıncı düşürerek kardiyak dolaşımı artırır

HRS Tip 1 ve 2'de mortalite oranlarını azaltır, ancak komplikasyon riski yüksektir

Original Article | [Published: 15 February 2020](#)

Inpatient Mortality Benefit with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Hospitalized Hepatorenal Syndrome Patients

[Paris Charilaou](#) , [Kalpit Devani](#), [Romela Petrosyan](#), [Chakradhar Reddy](#) & [Nikolaos Pysopoulos](#)

[Digestive Diseases and Sciences](#) **65**, 3378–3388 (2020) | [Cite this article](#)

ABD erişkin çalışması, 2005-2014 arasında siroz-HRS tanılı ve hastane yatışı olan 79.354 hasta değerlendirilmiş

TIPS tedavisinin kanaması olmayan HRS hastalarında mortalite oranını düşürdüğü belirtilmiş

Tedavi

Trar

Review

> J Hepatol. 2017 Feb;66(2):442-450. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.025. Epub 2016 Oct 29.

Emergency TIPS in a Child-Pugh B patient: When does the window of opportunity open and close?

Jonel Trebicka ¹

Refrakter asitli hastalarda TIPS, akut böbrek hasarı ve HRS'yi önleyici tedavi olarak erken dönemde uygulanabilir (ilk 72 saat)

TIPS, inflamatuvar yanıtı ve bakteriyel translokasyonu önleyerek prognoza olumlu etki yapabilir, ancak kc yetmezliği, hepatik komanın progresyonu ile kardiyak dekompanzasyon risklerini artırabileceği akılda tutulmalıdır

Hastaların dikkatle seçilmesi gereklidir

Özellikle sistemik inflamasyonu ve bakteriyel translokasyonu değerlendirmede kullanılan yeni biyogöstergeler kullanılarak hastaların seçimi daha doğru yapılabilir

Tedavi

Karaciğer nakli

Kc nakli, özellikle farmakolojik tedavilere yanıtız HRS Tip 1'de halen **ideal tedavi** olarak kabul edilmektedir

Organ nakli stratejilerine paralel olarak HRS'de eş zamanlı karaciğer -böbrek nakillerinin sayısı artmıştır

HRS'de, tek başına karaciğer naklinden sonra olası böbrek iyileşmesini akılda tutarak, eş zamanlı nakil kararının verilmesi önerilmektedir

Mindikoglu AL, Pappas SC. New developments in hepatorenal syndrome. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2018

Prognoz

Meta-Analysis

> Biomed Res Int. 2018 May 24;2018:5362810. doi: 10.1155/2018/5362810.

eCollection 2018.

Clinical Outcomes after Liver Transplantation for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis

Piyapon Utako ¹, Thapanakul Emyoo ¹, Thunyarat Anothaisintawee ² ³, Noriyo Yamashiki ⁴, Ammarin Thakkinstian ³, Abhasnee Sobhonslidsuk ¹

1996-2017 erişkin 20 çalışma

Eş zamanlı kc böbrek nakilleri alınmamış

HRS yanıtı, sağkalım /ölüm – akut rejeksiyon oranları değerlendirilmiş

Nakil sonrası HRS'nin düzelme oranı % 83

Nakil sonrası dönemde (1.yıl, 3.yıl, 5.yıl) HRS'li hastalarda HRS olmayanlara göre mortalite oranları daha yüksek

HRS Tip 1'in prognozu Tip 2'ye göre daha kötü

Bazı hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu ısrarlı olabilir

Kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı da böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir

Nakil sonrası 5. yılda kronik böbrek yetmezliği oranı % 6-16

Akut rejeksiyon oranı: % 12.8

Son sözler..

Pediyatrik HRS ile ilgili çalışmalar çok sayıda değil, bilgiler erişkin çalışmalarına dayanıyor

Patofizyolojide yeni biyogöstergeler (cystatin-C, nGAL, IL-18...) gündemde

Hastalar yeni tanımlamaya göre, HRS-AKI, HRS-AKD ve HRS-CKD olarak gruplanıyor

HRS sınıflandırmasında, önceden böbrek hastalığı tanısı olan hastalar ile Tip 1 ve 2

kriterlerini karşılamayan hastaların Tip 3 HRS olarak sınıflandırılmasının önerildiği

yetişkin çalışmaları da var

2000'li yılların başından itibaren vazoaktif ajanların etkin olarak kullanıma girmesi ile

tedavi başarısında artış söz konusu

Ancak halen prognoz iyi deęil, kc nakli en ideal tedavi olarak kabul ediliyor

Erken dönem biyogöstergeler ile **alternatif tedaviler** konusunda çalışmaların

sürdürülmesi gerekli