



**T.C.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ASSİTLİ KARACİĞER SİROZU TANILI YATAN  
HASTALARIN ÖNCEKİ VE GÜNCEL HEPATORENAL  
SENDROM TANI KRİTERLERİNE GÖRE  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK SONLANIMLARI**

**Dr. Muhammet Mikdat AKBAŞ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Eylül, 2023  
İSTANBUL**



T.C.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASSİTLİ KARACİĞER SİROZU TANILI YATAN  
HASTALARIN ÖNCEKİ VE GÜNCEL HEPATORENAL  
SENDROM TANI KRİTERLERİNE GÖRE  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK SONLANIMLARI**

**Dr. Muhammet Mikdat AKBAŞ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU**

**Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Gör. Özgür BAHADIR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Eylül, 2023  
İSTANBUL**

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Muhammet Mikdat Akbaş'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ASSİTLİ KARACİĞER SİROZU TANILI YATAN HASTALARIN ÖNCEKİ VE GÜNCEL HEPATORENAL SENDROM TANI KRİTERLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK SONLANIMLARI" başlıklı uzman tezi başarılı kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

#### Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

#### Üyeler:

Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Dr. Öğr. Gör. Özgür BAHADIR  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Tez Savunma Tarihi: 06/09/2023

## YAZAR BİLDİRİMİ

“Assitli Karaciğer Sirozu Tanılı Yatan Hastaların Önceki ve Güncel Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi ve Klinik Sonuçları” isimli uzmanlık tezinde Dr. Muhammet Mikdat AKBAŞ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2023

Dr. Muhammet Mikdat AKBAŞ

İmza:

---

## BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU ve Dr. Öğr. Gör. Özgür BAHADIR katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Muhammet Mikdat AKBAŞ

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bizlere engin hekimlik tecrübelerini ve bilgilerini aktaran, ufuk açıcı fikirler veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a,

Nefroloji eğitimimiz ve sonrasında asistanlık eğitimimiz için emeklerini göz ardı edemeyeceğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sabahat Alışır Ecder'e

Tez yazım sürecinde beni her zaman destekleyen ve karşılaştığım zorlukları aşmamda tecrübelerini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu'ya,

Gastroenteroloji bilim dalının yoğunluğu içerisinde bana vakit ayıran ağabeyim Dr. Öğr. Gör. Özgür Bahadır'a,

Mesai arkadaşlarıma, özellikle de eşkıdemlerime ve isimlerini tek tek sayamadığım bizleri yetiştiren tüm değerli hocalarıma,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan kıymetli anneme, sevgili ablalarıma ve bugünlere yetişebilse çok gurur duyacağını bildiğim babama,

Varlığını hep yanımda hissettiğim, mutluluğumuza mutluluk katan, zor zamanımda bana her daim moral veren sevgili eşim Dr. Hümeysra Akbaş'a ve hayatımıza girip bizleri sevindiren oğlum Ahmet Sinan Akbaş'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Muhammet Mikdat Akbaş

## İÇİNDEKİLER

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| ONAY .....                              | ii   |
| YAZAR BİLDİRİMİ .....                   | iii  |
| BİLGİLENDİRME .....                     | iv   |
| TEŞEKKÜR .....                          | v    |
| İÇİNDEKİLER .....                       | vi   |
| KISALTMALAR .....                       | viii |
| TABLO LİSTESİ .....                     | x    |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                     | xii  |
| ÖZET .....                              | xiii |
| ABSTRACT .....                          | xv   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                 | 3    |
| 2.1. KARACİĞER SİROZU .....             | 3    |
| 2.1.1. Tanım .....                      | 3    |
| 2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji ..... | 3    |
| 2.1.3. Patofizyoloji .....              | 4    |
| 2.1.4. Siroz Sınıflandırması .....      | 5    |
| 2.1.5. Klinik Bulgular .....            | 5    |
| 2.1.6. Tanısal Yaklaşım .....           | 8    |
| 2.1.7 Prognoz ve Tedavi .....           | 8    |
| 2.1.8. Komplikasyonlar .....            | 10   |
| 2.2. HEPATORENAL SENDROM .....          | 12   |
| 2.2.1. Tanım .....                      | 12   |
| 2.2.2. Epidemiyoloji .....              | 12   |
| 2.2.3. Patogenez .....                  | 12   |
| 2.2.4. Klinik Bulgular .....            | 13   |

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| 2.2.5. Tanı ve Sınıflandırma.....   | 14        |
| 2.2.6. Tedavi.....                  | 15        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>      | <b>19</b> |
| 3.1 ÇALIŞMA TASARIMI .....          | 19        |
| 3.2 TANIMLAMALAR.....               | 20        |
| 3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....    | 21        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>             | <b>23</b> |
| <b>5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....</b> | <b>37</b> |
| 5.1. TARTIŞMA .....                 | 37        |
| 5.2 SONUÇ .....                     | 43        |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>              | <b>44</b> |
| <b>EKLER .....</b>                  | <b>52</b> |
| Ek-1: Etik Kurul Onayı .....        | 52        |
| Ek-2: Benzerlik Oranı .....         | 54        |

## KISALTMALAR

AASLD: Amerikan Karaciğer Çalışmaları Derneği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABH: Akut Böbrek Hasarı

AFP: Alfa Fetoprotein

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATN: Akut Tübüller Nekroz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DM: Diabetes Mellitus

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

GBD: Küresel Hastalık Yüğü

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transpeptidaz

GİS: Gastrointestinal Sistem

HBV: Hepatit B Virüsü

HCC: Hepatoselüler Karsinom

HCV: Hepatit C Virüsü

HRS: Hepatorenal Sendrom

HRS-AKI: Hepatorenal Sendrom-Akut Böbrek Hasarı

HRS-NAKI: Hepatorenal Sendrom-Akut Böbrek Hasarı Olmayan

IAC: Uluslararası Assit Cemiyeti

ICA: Uluslararası Assit Kulübü

INR: International Normalized Ratio

MELD: Model for End Stage Liver Disease

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAYKH: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

PHT: Portal Hipertansiyon

PT: Protrombin Zamanı

RRT: Renal Replasman Terapisi

SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit

TIPS: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

WBC: Beyaz Kan Hücresi

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1:</b> Sirozda fizik muayene bulguları .....                                                                                                                                                                                                  | 6  |
| <b>Tablo 2.2:</b> Child-Pugh-Turcotte sınıflaması .....                                                                                                                                                                                                  | 9  |
| <b>Tablo 2.3:</b> HRS önceki ve güncel kriterler .....                                                                                                                                                                                                   | 16 |
| <b>Tablo 4.1:</b> Tüm olguların klinik özellikleri.....                                                                                                                                                                                                  | 23 |
| <b>Tablo 4.2:</b> Tüm olguların laboratuvar özellikleri.....                                                                                                                                                                                             | 25 |
| <b>Tablo 4.3:</b> Önceki ve güncel kriterlere göre HRS tanı dağılımları .....                                                                                                                                                                            | 26 |
| <b>Tablo 4.4:</b> Önceki kriterlere göre HRS tanısı alanların güncel kriterlere göre HRS tanı durumları.....                                                                                                                                             | 27 |
| <b>Tablo 4.5:</b> Güncel kriterlere göre HRS tanısı alanların önceki kriterlere göre HRS tanısı durumları.....                                                                                                                                           | 27 |
| <b>Tablo 4.6:</b> Hem güncel hem önceki kriterlere göre HRS tanısı alan olgular ile yalnızca güncel kriterlere göre HRS tanısı alan olguların yatış esnasındaki mortalite oranlarının karşılaştırılması.....                                             | 28 |
| <b>Tablo 4.7:</b> Önceki kriterlere göre HRS ve HRS alt tiplerinde yatış esnasındaki mortalite oranları .....                                                                                                                                            | 28 |
| <b>Tablo 4.8:</b> Güncel kriterlere göre HRS ve HRS alt tiplerinde yatış esnasındaki mortalite oranları .....                                                                                                                                            | 28 |
| <b>Tablo 4.9:</b> Güncel kriterlere göre HRS-AKI ve önceki kriterlere göre Tip-1 HRS tanısı alan olgularla yalnızca güncel kriterlere göre HRS-AKI tanısı alan olguların yatış esnasındaki mortalite ve tedavi yanıtı oranlarının karşılaştırılması..... | 29 |
| <b>Tablo 4.10:</b> Güncel kriterlere göre HRS tanısı alan olguların HRS dışı tüm olgular ile klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....                                                                                                               | 30 |
| <b>Tablo 4.11:</b> Güncel kriterlere göre HRS tanısı alan olguların HRS dışı tüm olgular ile laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması .....                                                                                                          | 31 |

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.12:</b> HRS hastalarının sonlanımlarına göre klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması..... | 32 |
| <b>Tablo 4.13:</b> HRS hastalarının sonlanımlarına göre laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....      | 33 |
| <b>Tablo 4.14:</b> HRS için tedavi verilenler .....                                                            | 34 |
| <b>Tablo 4.15:</b> HRS tedavi yanıtı .....                                                                     | 34 |
| <b>Tablo 4.16:</b> HRS tanısı alan hastaların sağkalım durumları .....                                         | 34 |
| <b>Tablo 4.17:</b> HRS-AKI tanısı alan hastaların sağkalım durumları.....                                      | 34 |
| <b>Tablo 4.18:</b> HRS mortalitesi üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi .....       | 35 |
| <b>Tablo 4.19:</b> ABH tanılı hastaların etiyolojiye göre dağılımı .....                                       | 35 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1: Siroz etiyolojileri .....                               | 4  |
| Şekil 3.1: Çalışmaya alınan hastaların şeması .....                | 22 |
| Şekil 4.1: Sonlanım şekline ilişkin dağılım .....                  | 25 |
| Şekil 4.2: Önceki kriterlere göre HRS tanı dağılımı .....          | 26 |
| Şekil 4.3: Güncel kriterlere göre HRS tanı dağılımı .....          | 26 |
| Şekil 4.4: Hastaların ABH gelişme zamanına göre dağılımı .....     | 36 |
| Şekil 4.5: ABH gelişen hastalarda etiyolojilere göre dağılım ..... | 36 |

## ÖZET

### ASSİTLİ KARACİĞER SİROZU TANILI YATAN HASTALARIN ÖNCEKİ VE GÜNCEL HEPATORENAL SENDROM TANI KRİTERLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK SONLANIMLARI

Hepatorenal sendrom (HRS) sirozun mortalitesi yüksek önemli bir komplikasyonudur. HRS tanı kriterleri yıllar içerisinde birçok kez değişikliğe uğramıştır. Çalışmamızda önceki ve güncel kriterlere göre HRS tanı alma oranları arasındaki farklılıkları, HRS prevalansını, alt tiplerini ve sonlanımlarını araştırdık.

Retrospektif, gözlemsel, klinik çalışmaya gastroenteroloji kliniğine Ekim 2015-Mart 2023 tarihleri arasında yatan 18 yaş ve üzeri 212 assitli karaciğer sirozu hastası ardışık olarak dahil edildi. Hastaların demografik, komorbidite ve yatış öncesi tedavi özellikleri, hastalık süresi ve şiddeti, yatış süresi ve sayısı, siroz komplikasyonları, siroz etiyolojileri, laboratuvar verileri, yatıştaki tedavi özellikleri ve klinik sonlanımları (mortalite, yoğun bakım) kaydedildi. Olguların önceki ve güncel tanı kriterlerine göre HRS sıklıkları, HRS alt tip tanıları, akut böbrek hasarı (ABH) gelişen hasta sıklıkları belirlendi. HRS'si olan ve olmayan olguların klinik özellikleri karşılaştırıldı. International Ascites Club tarafından 2007'de yayınlanan kriterler önceki kriterler, 2015'te International Club of Ascites tarafından yayınlanan kriterler ise güncel kriterler olarak kabul edildi.

Hastaların 68'inde (%32.1) yatış esnasında ABH geliştiği gözlemlendi [34'ü (%50) prerenal ABH, 16'sı (%23.5) intrinsek böbrek hastalığına bağlı ABH, 18'i (%26.5) HRS-ABH]. Önceki kriterlere göre HRS tanısı alan hasta sayısı 16 (%7.5) bulunurken güncel kriterlere göre HRS tanısı alan hasta sayısı 1.69 kat artarak 27 (%12.7) bulundu. Önceki kriterlere göre HRS tanısı alan hastaların 7'si Tip-1 HRS, 9'u Tip-2 HRS grubuna girerken, güncel kriterlere göre HRS tanısı alan hastaların 18'inin HRS-ABH, 9'unun HRS-ABH olmayan gruba girdiği görüldü. Mortalite sıklığı güncel kriterlere göre HRS

tanısı alanlarda %33.3 (9 hasta), önceki kriterlere göre HRS tanısı alanlarda %43.8 (7 hasta) idi. HRS'li olgularda diğer olgulara göre ABH nedenli yatış sıklığı ( $p=0.001$ ), ortalama MELD 3.0 skoru ( $p=0.001$ ), Child C hasta sıklığı ( $p=0.043$ ), tekrar yatış sıklığı ( $p=0.011$ ), assit öyküsü olan hasta sıklığı ( $p=0.001$ ), yoğun bakım ihtiyacı gelişen hasta sıklığı ( $p=0.001$ )üre ( $p=0.001$ ) ve kreatinin düzeyleri (bazal, yatış ve son değer) yüksek (tümü için  $p<0.01$ ), glomeruler filtrasyon hızı düzeyleri (bazal, yatış ve son değer) düşüktü (tümü için  $p<0.01$ ).

Bu çalışmanın sonuçları hastaneye yatan assitli siroz hastalarının yaklaşık üçte birinde ABH ve %12.7'sinde HRS geliştiğini ortaya koymuştur. Güncel HRS kriterlerinin önceki kriterlere göre 1.69 kat fazla HRS tanısı koydurmuş olması bu hastalarda erken ve doğru tanı konulması açısından güncel kılavuz önerilerini doğrular nitelikte görünmektedir. Öte yandan bilinen assiti olan, siroz şiddeti yüksek, tekrar yatış sıklığı fazla olan olgularda, bazal renal fonksiyonların ve buna göre yatış anındaki ve takibindeki renal fonksiyon değişimlerinin dikkatli değerlendirmesinin hem HRS'nin erken tanısı hem de HRS nedenli yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine olumlu etki yapacağı aşıkardır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Böbrek Hasarı, Hepatorenal Sendrom, Mortalite, Prevalans, Tanı Kriterleri

## **ABSTRACT**

### **CLINICAL OUTCOMES OF HOSPITALIZED CIRRHOSIS PATIENTS WITH ASCITES AND EVALUATION ACCORDING TO PREVIOUS AND CURRENT HEPATORENAL SYNDROME DIAGNOSTIC CRITERIA**

Hepatorenal syndrome (HRS) is an important complication of liver cirrhosis with high mortality and morbidity. The diagnostic criteria for HRS have been changed many times over the years. In our study, we investigated the prevalence, subtypes and clinical outcomes of HRS and whether there is a difference between the rates of HRS diagnosis according to previous and current criteria.

In this retrospective, observational, clinical study, 212 patients with liver cirrhosis with ascites aged 18 years and older who were hospitalized in the gastroenterology clinic between October 2015 and March 2023 were consecutively included. Demographic characteristics, comorbidities, pre-hospitalization treatment characteristics, disease duration, disease severity, length of hospitalization, number of rehospitalizations, cirrhosis complications, cirrhosis etiologies, laboratory data, treatment characteristics during hospitalization and clinical outcomes (mortality, intensive care unit referral) were recorded. The frequency of HRS according to previous and current diagnostic criteria, HRS subtype diagnoses, and the frequency of patients with acute kidney injury (AKI) were determined. Clinical characteristics of patients with and without HRS were compared. The criteria published by the International Club of Ascites in 2007 were accepted as the previous criteria and the criteria published by the International Club of Ascites in 2015 were accepted as the current criteria.

We observed that 68 (32.1%) patients developed AKI during hospitalization [34 (50%) prerenal AKI, 16 (23.5%) AKI due to intrinsic kidney disease, 18 (26.5%) HRS-AKI]. While the number of patients diagnosed with HRS according to the previous criteria was 16 (7.5%), the number of patients diagnosed with HRS according to the current criteria

increased 1.69-fold to 27 (12.7%). While 7 of the patients diagnosed with HRS according to the previous criteria were classified as Type-1 HRS and 9 as Type-2 HRS, 18 of the patients diagnosed with HRS according to the current criteria were classified as HRS-AKI and 9 as HRS-NAKI. The mortality rate was 33.3% (9 patients) in patients diagnosed with HRS according to current criteria and 43.8% (7 patients) in patients diagnosed with HRS according to previous criteria. The frequency of hospitalization due to AKI ( $p=0.001$ ), mean MELD 3.0 score ( $p=0.001$ ), frequency of patients with Child C ( $p=0.043$ ), frequency of rehospitalization ( $p=0.011$ ), frequency of patients with a history of ascites ( $p=0.001$ ), frequency of patients requiring intensive care unit referral ( $p=0.001$ ), urea ( $p=0.001$ ) and creatinine levels (baseline, hospitalization and endpoint) were high ( $p<0.01$  for all), glomerular filtration rate levels (baseline, hospitalization and endpoint) were low ( $p<0.01$  for all).

The results of this study revealed that approximately one third of hospitalized cirrhosis patients with ascites developed AKI and 12.7% developed HRS. The fact that the current HRS criteria resulted in a diagnosis of HRS 1.69 times higher than the previous criteria seems to confirm the current guideline recommendations in terms of early and accurate diagnosis in these patients. On the other hand, in patients with known ascites, high severity of cirrhosis and high frequency of hospitalization, careful evaluation of baseline renal function and changes in renal function at the time of admission and during follow-up will have a positive effect on both the early diagnosis of HRS and the need for intensive care unit referral and mortality due to HRS.

**Keywords:** Acute Kidney Injury, Hepatorenal Syndrome, Mortality, Prevalence, Diagnostic Criteria

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz; çeşitli nedenlerle uzun süreli inflamasyon sonucu sağlıklı karaciğer parankiminin yerini alan fibrozis ve rejeneratif nodüllere bağlı olarak portal hipertansiyonun (PHT) geliştiği bir hastalıktır. Kompanse ve dekompanse olmak üzere iki evreye ayrılan siroz; kompanse evresinde sessiz seyredebilirken, dekompanse dönemde hastane yatışları, hayat kalitesinde düşüş ve yüksek mortaliteye neden olabilir (1).

Hepatorenal Sendrom (HRS) ise dekompanse karaciğer sirozunda görülen bir komplikasyon olup yüksek mortalite ile seyreden böbrek yetmezliği tablosudur. Assit ve ileri karaciğer sirozu olan hastalarda, çeşitli mekanizmalar aracılığı ile renal kan akımı ve glomerüler filtrasyonun azalması sonucunda ortaya çıkan HRS renal dolaşımın fonksiyonel olarak bozulmasından kaynaklanır (2).

HRS tanı kriterleri, Uluslararası Assit Cemiyeti (IAC) tarafından 1996 yılında oluşturulduktan sonra 2007 yılında yine IAC ve 2015 yılında Uluslararası Assit Kulübü (ICA) tarafından güncellenmiştir. Bu güne kadar pratikte 2007 kriterleri kullanılmasına rağmen son yıllarda 2015 kriterleri bir çok otorite tarafından benimsenmiştir. İki kriter arasındaki belirgin farklılık olan kreatinin kriterlerindeki değişiklik ile HRS tanısının daha doğru ve erken konulması hedeflenmiştir (3-6).

2007 kriterlerine göre yakın zamanda nefrotoksik herhangi bir madde veya ilaç kullanmayan, ultrasonografi ile değerlendirmede parankimal böbrek hastalığı olmayan, proteinüri (>500 mg/gün) veya mikrohematüri (her büyük büyütme alanında >50 eritrosit) , kreatinin değeri >1.5 mg/dL olan, şok tablosunda olmayan, en az iki gün diüretikleri kesilerek albumin ile beraber verilen volüm genişletici tedavilerle kreatinin seviyeleri gerilemeyen assitli siroz hastaları arasında Tip 1 HRS ve Tip 2 HRS olarak iki sınıfta ele alınmıştır. Tip 1 HRS serum kreatinin düzeyinde progresif bir artış ile karakterizedir. İki haftadan kısa bir sürede serum kreatinin düzeylerinin 2.5 mg/dL den daha büyük olacak şekilde başlangıç düzeylerine göre iki katına çıkması olarak tanımlanmıştır. Tip 2 HRS ise refrakter assit ile karakterize, kreatinin seviyelerinin 1.5-2.5 mg/dL arasında sabit veya yavaş artış göstermesi olarak tanımlanmıştır (3).

2015 yılında ise ICA'nın yeni tanımlaması yayınlandı ve zamanla daha da geliştirilerek 2007 kriterlerinin yerini almaya başladı. Güncel nefroloji kılavuzlarında da belirtilen akut böbrek hasarı (ABH) kriterleri göz önüne alınarak yapılan tanımlamaya göre Tip 1-HRS; hepatorenal sendrom-akut böbrek hasarı (HRS-AKI), Tip 2-HRS ise Angeli ve arkadaşları tarafından 2019 yılında hepatorenal sendrom-akut böbrek hasarı olmayan (HRS-NAKI) olarak yeniden adlandırıldı. Önceki kriterlerdeki şartlar ile beraber 48 saat içerisinde kreatinin değerinde 0.3 mg/dL veya daha fazla artış olması veya son 7 gün içerisinde bazal kreatinin değerinde %50 veya daha fazla miktarda bir artış olması HRS-AKI olarak tanımlandı. Kreatinin değerinin Tip-1 HRS için 2.5 mg/dL, Tip-2 HRS için 1.5 mg/dL nin üzerinde olması şartı kaldırıldı. Angeli ve arkadaşları tarafından 2019 yılında kriterlere idrar çıkışının en az 6 saatlik bir süre zarfında 0.5 ml/kg/saat dozunun altında kalması maddesi de eklenmesi önerildi. HRS-NAKI ise HRS-AKI kriterlerini karşılamayan ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olan veya 3 ay içerisinde bazal kreatinin seviyesinde %50'den daha fazla artış gerçekleşen kronik fonksiyonel böbrek hastalığını ifade etmek için kullanılmaya başlandı (4, 7-9).

HRS kriterlerinde 1996, 2007, 2015 ve 2019'da güncellemeler olması bu konu halen gelişmeye açık olduğunu ve HRS'nin kesin tanısının konulmasının zorluğunu göstermektedir (3-6, 9). Güncel literatür taramalarında ise HRS önceki ve güncel tanı kriterlerinin karşılaştırılması ve Türkiye'de HRS prevalansı hakkında yeterli sayıda veri ve klinik çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada karaciğer sirozu tanılı, asiti olan ve hastanemiz gastroenteroloji servisinde yatış öyküsü olan hastaların mevcut medikal kayıtları incelenerek HRS önceki ve güncel tanı kriterlerine göre tanı koydurma oranları arasında bir farklılık olup olmadığını araştırdık ve HRS alt tip tanıları arasındaki farklılıkları, HRS prevalansını, uygulanan tedavi özelliklerini ve klinik sonuçlarını değerlendirdik.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KARACİĞER SİROZU**

#### **2.1.1. Tanım**

Siroz; çeşitli nedenlerle uzun süreli inflamasyon sonucu sağlıklı karaciğer parankiminin yerini alan fibrozis ve rejeneratif nodüllere bağlı olarak PHT gelişen bir hastalıktır. Kompanse ve dekompanse olmak üzere iki evreye ayrılan siroz; kompanse evresinde sessiz seyredebilirken, dekompanse dönemde hastane yatışları, hayat kalitesinde düşüş ve yüksek mortaliteye neden olabilir (1).

#### **2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Siroz; hepatit B, C ve D virüsleri, alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), otoimmün hastalıklar, depo hastalıkları, kronik kolestatik hastalıklar, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ve nadir olarak ilaç ilişkili veya porfiri hastalarında görülebilir (10)(Şekil 2.1).

Siroz ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır. Kompanse siroz 2017 yılında yayınlanan Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasına göre 100.000’de 1.395 kişide görülmüş ve dünya genelinde 112 milyon kompanse siroz vakası olduğu tahmin edilmiştir. Yine 2017 yılında dünya çapında yaklaşık 1,32 milyon kişinin ölümüne yol açtığı hesaplanmıştır (11). GBD çalışmasının devam çalışmasında ise 2019 yılında Doğu Akdeniz bölgesinde 146 bin, dünya genelinde ise 1,472 milyon kişinin ölümüne yol açtığı tahmin edilmiştir (12).

Yapılan meta-analizlerde 1993-2021 arasındaki çalışmalar incelendiğinde siroz etiyolojisinde hepatit B (HBV), hepatit C (HCV) kaynaklı viral hepatitler ve alkolik hepatit ilk sıralarda görülürken, coğrafi bölgelere göre etiyolojiler değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada’da HCV başlıca sebep iken Rusya, Güney Amerika ülkeleri, Avrupa’nın büyük çoğunluğu ve Avustralya’da alkolik hepatit siroz etiyolojisinde ilk sırada görülmüştür. Ülkemizin de aralarında bulunduğu Doğu Akdeniz ve

Güney Asya bölgelerinde ise sirozun başlıca sebebi HBV nedenli kronik hepatit olarak görülmüştür (12, 13). Ancak yapılan bu meta-analizler yaklaşık 30 senelik çalışmaları değerlendirdiğinden son dekattaki mevcut durum hakkında sağlıklı bilgi vermemektedir. Son yıllarda artan obezite prevalansı ve alkol tüketimi sonucunda alkolik yağlı karaciğer ve NAYKH nedenli siroz sayısında artış olduğu tahmin edilmektedir. 2012-2017 yılları arasında NAYKH'na bağlı yaşla standardize edilmiş ölüm oranlarında artış görülürken diğer etiyolojilere bağlı yaşla standardize edilmiş ölüm oranlarında azalma izlenmiştir (14).



**Şekil 2.1:** Siroz etiyolojileri (10)

### 2.1.3. Patofizyoloji

Kronik karaciğer hastalığının meydana gelme sebebi etiyolojiden bağımsız olarak uzun süreli inflamasyon ile beraber gelişen fibrojeniz ve yara iyileşme mekanizmaları sonucunda kalıcı parankimal hasar gelişmesidir. Oldukça dinamik, moleküler ve hücresel bir doku süreci olan bu patofizyolojinin ana sorumlusu proliferatif, gezici ve profibrinojenik heterojen bir hücre grubu olan hepatik myofibroblastlardır. Hepatik myofibroblastların ana kaynağını hepatik stellat hücrelerin oluşturduğu düşünülmektedir.

Hepatik myofibroblastlar inflamatuvar ve immün yanıtı kontrol ederek ekstraselüler matrisin bileşenlerinin ilerleyici aşırı birikimini (yani fibrozis) yönlendirir, anjiyogenezi modüle ederler (15, 16). Parankimal hasar ile beraber fibröz septalar, nodüller meydana gelir ve vasküler mimari bozulur. Progresif fibröz ve siroz sonucunda karaciğerin metabolik ve sentez işlevlerinde azalma meydana gelir. Serum bilirubinlerinde yükselme, pıhtılaşma faktörleri ve trombopoietin sentezinde azalma, trombositlerin dalakta sekestrasyonu, artmış portal basınç ve sonucunda assit ve özofagiya varisler gelişir (17). Bu sürecin devam etmesiyle ise varis kanama, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatoselüler karsinom (HCC) gelişmesi gibi komplikasyonlar görülür (15).

#### **2.1.4. Siroz Sınıflandırması**

Siroz morfolojik, etiyolojik ve klinik olarak üç ayrı şekilde sınıflandırılabilir.

Morfolojik sınıflandırma tarihi bir sınıflandırma yöntemi olup, birçok limitasyonu bulunması nedeni ile zamanla terkedilmiştir. Buna göre siroz makronodüler, mikronodüler ve mikst tip olarak üç grupta incelenmekteydi (18). Etiyolojiye göre nonspesifik olarak görülmesi, mikronodüler sirozun zaman içerisinde makronodüler siroza ilerlemesi ve günümüzde serolojik markerlar ile siroz etiyolojisini belirlemenin daha kolay olması gibi sebepler limitasyonlardan bazılarıdır (19). Mikronodüler sirozun 3 mm den küçük nodüllerden oluştuğu; alkol, hemakromatozis, kolestatik ve venöz obstrüksiyonların yol açtığı düşünülürdü. Makronodüler sirozun ise 3 mm den daha büyük çeşitli boyutlarda nodüllerden oluştuğu ve viral hepatitler sonucunda geliştiği düşünülürdü (18).

Etiyolojik sınıflandırma sirozun günümüzde sıklıkla kullanılan sınıflandırma şeklidir. Başlıca; viral sebepler, otoimmün sebepler, kolestatik sebepler, kardiyovasküler sebepler, depo hastalıkları, alkolik ve non-alkolik yağlı karaciğer ve diğer sebepler olarak sınıflandırılabilir (10).

Klinik sınıflandırmada ise; dekompanse ve kompanse siroz olarak iki evreye ayrılır. Kompanse evrede sessiz seyrederken; dekompanse evrede PHT sonucunda meydana gelen assit, hepatorenal sendrom, portopulmoner hipertansiyon, varis kanama, spontan bakteriyel peritonit (SBP) ve hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlarla seyredebilir (20).

#### **2.1.5. Klinik Bulgular**

Kompense siroz tanılı hastalar çoğunlukla asemptomatik seyrederler. Semptom olması halinde ise genellikle yorgunluk, halsizlik, iştah kaybı, kilo kaybı, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi gibi nonspesifik semptomlar tariflerler. Dekompense evreye geçtikten

sonra ise hepatik yetmezliğin bulguları ortaya çıkmaya başlar. Sarılık, assit, periferik ödem, hepatik ensefalopatiye bağlı konfüzyon, uyku bozuklukları, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması bulguları, kaşıntı bunlardan bazılarıdır (17).

Fizik muayenede ise tüm vücutta çeşitli bulgulara rastlanabilir. Genel kas kaybı, asteriksis, uykuya meyil, fetor hepatikus, mukoz mebranlarda sklerada ve ciltte ikter, parotis bezinde büyüme, gövde ve baş bölgelerinde spider anjiyomlar, jinekomasti, aksiller tüylenmede azalma, assit, kaput medusa, kasılıp küçülmüş veya büyümüş karaciğer, çomak parmak, dupuytren kontraktürü, palmar eritem, proksimal tırnak yatağında beyazlaşma, testiküler atrofi, periferik ödem, peteşi, distal eritem bunların başlıcalarıdır (21, 22)(Tablo 2.1).

**Tablo 2.1:** Sirozda fizik muayene bulguları (17)

| <b>Vücut Bölümü</b>                      | <b>Muayene Bulgusu</b>                                                                                           |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Genel</b>                             | Kas kaybı                                                                                                        |
| <b>Santral Sinir Sistemi</b>             | Asteriksis, Konfüzyon, Uykuya meyil                                                                              |
| <b>Baş</b>                               | Fetor hepatikus, Sklerada ikter, Parotis bezinde büyüme, Spider anjiyom                                          |
| <b>Gövde</b>                             | Jinekomasti, Spider anjiyom, Aksiller tüylenmede azalma                                                          |
| <b>Batın</b>                             | Assit, Kaput medusa, Büyümüş veya küçülmüş karaciğer, Splenomegali, Hemoroid                                     |
| <b>El ve Tırnaklar</b>                   | Çomak parmak, Dupuytren kontraktürü, Palmar eritem, Terry tırnağı (tırnakların proksimal yarısının beyazlaşması) |
| <b>Genitoüriner Sistem (erkek hasta)</b> | Testiküler atrofi                                                                                                |
| <b>Alt Ekstremit</b>                     | Periferik ödem                                                                                                   |
| <b>Cilt</b>                              | İkter, peteşi, distal eritem                                                                                     |

Laboratuvar tetkikleri kompanse siroz evresinde tamamen normal görülebilir. Artmış karaciğer enzimleri veya görüntüleme metotlarında kronik karaciğer hastalığı bulguları görülmesi ise sirozdan şüphelenilmesine yol açabilir. Siroz düşündüren diğer başlıca laboratuvar bulguları; karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren albümin düzeylerinde düşüklük (<3.5 g/dL), trombosit sayısında düşüklük (<160.000/mL), uzamış protrombin zamanı (PT), international normalized ratio (INR) değerinde uzamadır. Alkolik hepatit haricindeki hepatitlerde aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz

(ALT) oranı erken dönemde 1'den küçük olmasına rağmen hastalık siroza ilerledikçe bu oran 1'in üzerine çıkabilir (21, 23, 24). Diğer bazı laboratuvar testleri olan gama glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), hyalüronik asit, alfa-2 makroglobulin, haptoglobulin, doku metalloproteinaz inhibitör I ve apolipoprotein A seviyelerinde de genellikle anormallikler görülür ancak hiçbirinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek değildir (25).

Serum biyokimyasında vücuttaki fazla su tutulumuna bağlı hiponatremi sıklıkla görülür. Fazla su tutulumunun ana sebebi fazla miktarda antidiüretik hormon salgılanmasıdır (26). İleri evre siroza ile birlikte hiponatremi de şiddetli bir seviyeye ulaşabilir (27). Hepatorenal sendrom gelişen hastalarda ise kreatinin yüksekliği saptanabilir (5).

Hemogramda ise trombositopeninin yanında anemi ve lökopeni de görülebilir (28). Trombositopeninin sebebi PHT neticesinde gelişen konjestif splenomegalidir. Büyümüş dalak dolaşımdaki trombositlerin %90 kadarını sekestre edebilir. Ancak çoğunlukla eşlik eden eden bir koagülopati olmadığı müddetçe trombosit sayısı 50.000/mL'nin altına düşmez ve klinik olarak bir problem oluşturmaz. Lökopeni de yine splenik sekestrasyon sonucu gelişir. Anemi ise hipersplenizm, kronik gastrointestinal kanama ile kan kaybı, folat eksikliği, alkolün direkt toksik etkisi, kemik iliği baskılanması, kronik hastalık anemisi ve hemoliz gibi nedenlerle multifaktöriyel olarak gelişir (25, 29).

Siroz etiyojisinde etkili olan diabetes mellitus (DM), kronik viral hepatitler, otoimmün hastalıklar gibi durumların tanısında ve takibinde kullanılan belirteç ve laboratuvar bulguları da siroz hastalarında bulunabilir.

Görüntüleme metotlarından ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleriyle abdomen değerlendirilmesi sonucunda siroz bulguları saptanabilir. Parankim ekojenitesinde heterojenite, karaciğer yüzeyinde nodülerite, sağ lobda volüm kaybı, kaudat lobda hipertrofi, splenomegali, PHT'nin bir göstergesi olan intraabdominal kollateral venlerin gelişmesi ve asit bu bulgulardan bazılarıdır. Özofagogastroduodenoskopi ile varislerin görülmesi de tanıya yardımcı faktörlerdendir. Yeni bir görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi temelli elastografi ile de non-invaziv olarak karaciğer dokusunun elastisitesi ve sertlik derecesi ölçülerek siroz gelişip gelişmediği tahmin edilebilir (29, 30).

### 2.1.6. Tanısal Yaklaşım

Sirozdan şüphelenildiği zaman hastadan detaylı bir anamnez alınarak, alkol kullanımı, kronik hepatit öyküsü, aile öyküsü gibi özellikler sorgulanmalı sonrasında fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları ile tanı doğrulanmaya çalışılmalıdır (10, 17). Doku tanısına gerek duyulmadan asit, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri ile tipik karaciğer sirozu bulguları, özofagiyal varislerin izlenmesi gibi bulgularının varlığı halinde klinik olarak tanı konulabilir (29).

Sirozun kesin tanısı ise günümüzde halen altın standart olan karaciğer biyopsisidir. Sirozun karakteristik özelliklerinin ortaya konulmasını sağlar. İnvaziv bir işlem olması ve biyopsiye gerek duyulmadan da siroz tanısı konulabilmesi sebebiyle son yıllarda yapılan karaciğer biyopsi sayısında ciddi bir düşüş gözlenmiştir. Yine de karaciğer biyopsisi tanıda oldukça önemli bir yere sahiptir. Birden fazla etiyolojinin siroza neden olduğundan şüphelenildiği durumlarda ayırıcı tanının yapılması ve sirozun esas sebebinin bulunarak klinik yönetiminin doğru yapılması açısından olmazsa olmazdır (31). Karaciğer biyopsisinin kesinlikle yapılması gerektiği durum ise şiddetli alkolik hepatit ile alkolik karaciğer sirozunun ayrımıdır. Çünkü bu iki tabloyu birbirinden ayıracak herhangi klinik bulgu şu ana kadar saptanamamıştır (32). Karaciğer biyopsisi etyolojisi tespit edilemeyen siroz vakalarında etyolojiyi doğrulama amacı ile de yapılabilir. Non-invaziv yöntemlerle kanıtlanması güç olan NAYKH, kolestatik ve otoimmün kronik karaciğer hastalıklarının tanısında faydalıdır (31). Ancak klinik olarak tanı konulabiliyor ise karaciğer biyopsisi gereksiz ve hatta kontraendike sayılabilir (10).

### 2.1.7 Prognoz ve Tedavi

Sirozun prognozu altta yatan etiyoloji ve onun tedavisi ile ilişkilidir. Kronik viral hepatitlere ve alkole bağlı gelişen sirozlarda dekompanse olma oranı azımsanmayacak derecededir. Dekompansasyon geliştikten sonra karaciğer transplantı olmadan 5 yıllık mortalite oranları %85 lere varmaktadır. Kompanse siroz hastalarının ortalama sağkalımı ise 12 yıl civarındadır. Varisi olan ancak varis kanama yaşamamış olan hastalar da kompanse siroz hastası sayılmaktadırlar ancak yine de hiç varisi olmayan hastalara göre prognozları daha kötüdür (33).

Birçok çalışmada karaciğer hasarının derecesini ve prognozunu tahmin edebilmek için sınıflandırma sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır (29). Basit olması ve iyi bir prediktif değeri olması nedeni ile Child-Pugh-Turcotte sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır (34, 35)(Tablo 2.2). CPT sınıflaması ile A,B ve C sınıfında olan

hastaların 1 yıllık sağkalım oranları sırası ile %100, %80 ve %45'tir (35). Kısa dönem mortaliteyi göstermek ve karaciğer nakil adaylarını belirlemek için ise Model for End Stage Liver Disease (MELD) skrolama sistemi geliştirilmiştir (36). MELD skoru siroz hastalarında 3 aylık sağkalımı en iyi tahmin eden skrolama sistemidir. Skrolama INR, kreatinin ve bilirubin üzerine kurulmuştur, PHT'un yol açtığı assit ve benzeri özellikleri baz almaz. Karaciğer nakli yapılmadığı takdirde yüksek ihtimalle mortal seyreden hepatorenal sendrom gelişen hastalara öncelik tanımaktadır (37). MELD skorundaki artış sirozun ilerlemesini ve şiddetini göstermede CPT sınıflamasından daha iyi bir prediktördür (38). MELD skoru zaman içerisinde güncellenerek önce sodyum değeri skrolamaya eklenerek MELD-Na skrolaması olarak kullanılmıştır. Daha sonra da albümin değeri ve cinsiyet de skrolamada kullanılmaya başlanmış ve MELD 3.0 ile son halini alarak önceki skrolamalara göre daha iyi prediktör haline getirilmiştir (39).

**Tablo 2.2:** Child-Pugh-Turcotte sınıflaması (29)

|                          | <b>1 puan</b> | <b>2 puan</b> | <b>3 puan</b> |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Ensefalopati</b>      | Yok           | Evre 1-2      | Evre 3-4      |
| <b>Assit</b>             | Yok           | Hafif         | Orta          |
| <b>Bilirubin (mg/dL)</b> | <2            | 2-3           | >3            |
| <b>Albumin (g/dL)</b>    | <3.5          | 2.8-3.5       | <2.8          |
| <b>INR</b>               | <1.7          | 1.7-2.2       | >2.2          |

**CPT A:** 5-6 puan, **CPT B:** 7-9 puan, **CPT C:** 10-15 puan; sırası ile 15-20, 4-14 ve 1-3 yıllık sağkalım ve %10, %30 ve %80 perioperatif mortalite (abdominal cerrahi) belirtir.

Hastalık gelişikten sonra siroza yol açan tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması sirozun daha ileri CPT sınıflarına ilerlemesini geciktirir ve HCC gelişme ihtimalini düşürür. Altta yatan tetikleyici durum ve hastalıklara standart tedaviler ve önlemler uygulanması ile sirozun tamamen geri dönmesi dahi mümkündür. Alkolik sirozu olan hastalar alkol kullanımını kesmedikleri takdirde hepatit daha da ilerleyerek fibrogenezin ve dekompanseasyonun progrese olmasına neden olur (40-42). Kronik viral hepatit nedenli sirozlarda antiviral tedaviler ile dekompanseasyona gidiş ve HCC gelişimi riskinde azalma olur (43). Yapılan bir meta-analizde 153 hastanın 75'inde antiviral tedavi sonrası biyopsi ile doğrulanmış sirozda tamamıyla geri dönüş saptanmıştır (44). Otoimmün nedenlerden kaynaklanan siroz vakalarında immünsupresif tedavilerle sirozda regresyon gözlenmiştir

(45, 46). Herediter hemakromatozis kaynaklı sirozda demir şelasyonu ve flebotomi ile PHT nedenli komplikasyonlarda azalma gösterilmiştir (47).

Nonselektif beta blokerler, kompanse sirozda hastalığın ilerlemesini önlemekte kullanılmaktadırlar ancak klinik kullanımdaki yeri belirsizdir. Kompanse siroz hastaları ile yapılan 201 kişilik bir çalışmada nonselektif beta bloker kullanan hastalarda dekompanse siroz gidiş oranı daha düşük olarak izlenmiştir (48).

Siroz geliştikten sonra tek küratif tedavi seçeneği ise karaciğer naklidir, ancak artan nakil ihtiyacına karşın yeterli sayıda donör bulunmaması karaciğer naklinin önündeki en büyük engellerden birisidir (49). Hastaların nakil için uygun olup olmadığını belirlemek ve doğru zamanda nakil merkezine yönlendirmek oldukça önemlidir, bunun için yayınlanmış kılavuzlara göre hangi hastaların nakil ihtiyacı olduğuna karar verilerek hastalar doğru zamanda nakil merkezlerine yönlendirilmelidirler (50).

Siroz tedavisinin en önemli basamağı ise sirozun gelişmesine yol açan sebepleri hastalık gelişmeden ortadan kaldırarak primer korumanın sağlanması ve henüz siroz gelişmemiş ancak kronik karaciğer hastalığı bulunan hastaların ek karaciğer hasarına maruziyetini en aza indirmektir. HAV ve HBV'e karşı aşılama, hepatotoksik ilaç ve bitkisel ürünlerden ve alkolden uzak durma sirozun ortaya çıkmasına engel olabilecek basit önlemlerdir (51-53).

### **2.1.8. Komplikasyonlar**

Sirozun başlıca komplikasyonları özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, asit, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, SBP, HCC, ve portal hipertansif gastropatidir. HCC dışındaki komplikasyonların gelişmesinin esas nedeni PHT'dur (20). Dekompanse siroz hastalarında oldukça sık görülen enfeksiyon tabloları ise hepatik disfonksiyonun derecesini arttırarak komplikasyonların oluşmasına zemin hazırlarlar ve ciddi antibiyotik tedavisi gerektirirler (54).

Varis kanama gelişen hastalar tipik olarak hematemez ve/veya melena ile hastaneye başvururlar. Varis kanama hastalarında yüksek mortalite oranları izlenir. Genellikle endoskopik band ligasyonu ile tedavi edilirler. Diğer tedavi yaklaşımları ise endoskopik skleroterapi ve intrahepatik portosistemik şant (TIPS)'tır (55-57). Portal hipertansif gastropati yani diğer bir deyişle konjestif gastropati, PHT gelişen hastalarda oldukça sık görülür. Nadiren ise ciddi gastrointestinal kanamalara yol açabilir. Bu tür kanamalarda varis veya kanamayı açıklayacak herhangi başka lezyon olmaksızın mide mukozasından diffüz sızıntı şeklinde kanama görülür. Mukoza oldukça frajildir ve muhtemelen kanama

ektazik venlerin rüptürü sonucu gelişir. Gastropatinin şiddeti PHT'nin derecesi ile ilişkilidir (58-62).

Assit peritoneal kavitede sıvı birikimini ifade etmektedir. Sirozun yaygın görülen komplikasyonlarından biridir ve PHT neticesinde gelişir. PHT'si olmayan hastalarda assit veya ödem görülmesi beklenmez. Assitin gelişmesinde etkili olan çeşitli vasküler, fonksiyonel, biyokimyasal ve dolaşım sistemi ilişkili anormallikler mevcuttur. Assit genellikle diüretikler ile tedavi edilir ancak bazı hastalarda tekrarlanan terapötik parasentez veya TIPS uygulanması gerekebilir (63-65). SBP halihazırda gelişmiş olan bir assit sıvısında batın içi herhangi sekonder kaynak olmaksızın enfeksiyon gelişmesidir. Genellikle son dönem siroz hastalarında görülür. Ateş, karın ağrısı ve hassasiyeti, biliç değişikliği gibi şikayetlerle kendini gösterebilir. Bazı hastalar ise asemptomatik seyredebilirken yapılan laboratuvar tetkikleri ile farkedilebilir (66). Kesin tanı periton sıvı kültüründe üreme olması veya periton sıvı örneklemede polimorf nüveli lökosit sayısında artış ( $\geq 250/\text{mm}^3$  hücre olması) ile konulur. Antibiyoterapi başlanmaz ise yüksek mortalite oranları görülebilir (67).

Hepatopulmoner sendrom, kronik karaciğer hastalarında, intrapulmoner vasküler dilatasyonlara bağlı anormal arteriyel oksijenizasyon olması durumunu ifade etmektedir (68). Siroz hastaları ile yapılan iki farklı çalışmada prevalansı %24 ve %26 olarak gözlenmiştir (69, 70). Klinik olarak çoğunlukla dispne ile prezente olur (71). Karaciğer nakli haricinde efektif bir tedavi yöntemi yoktur (72, 73).

Hepatik ensefalopati, siroz hastalarında gelişen geri dönüşlü bir nöropsikiyatrik bozukluk durumudur. Aşkar hepatik ensefalopati sirozda %30-45 arasında görülebilir (74). Uluslararası Hepatik Ensefalopati ve Nitrojen Metabolizması Derneği disoryantasyon veya asteriksis gelişmesinin aşkar hepatik ensefalopatinin tanısı için yeterli olduğunu kabul etmiştir (75). Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da amonyak artışı, gama amino bütirik asit yoluyla nörotransmisyon inhibisyonu, santral nörotransmitter ve dolaşımdaki amino asitlerdeki değişim başlıca şüphelenilen mekanizmalardır (76). Tedavide amaç GİS kanama, enfeksiyon, konstipasyon, hipovolemi gibi predispozan durumları ortadan kaldırmaktır (77).

Siroz hastalarında HCC gelişme riskinde anlamlı derecede bir artış mevcuttur. Primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %75'lik kısmı HCC kaynaklıdır. HBV, HCV, NAYKH ve hemakromatoza bağlı siroz hastaları HCC gelişimi açısından en riskli gruptadırlar. HCC genellikle başlangıç aşamasında asemptomatik seyreder. Tanı alfa

fetoprotein (AFP) ve karakteristik görüntüleme bulguları ile konulur (78, 79). Tedavide karaciğer nakli, termal ablasyon, transarteryal kemoembolizasyon, transarteryal radyoembolizasyon, sitotoksik kemoterapi, immünoterapi gibi seçenekler mevcuttur (80).

## **2.2. HEPATORENAL SENDROM**

### **2.2.1. Tanım**

HRS, akut veya kronik karaciğer hastalığı olanlarda gelişen ABH'nin birçok sebebinden biridir. Genellikle PHT gelişen sirozda, şiddetli alkolik hepatitte ya da nadiren metastatik tümörlere bağlı olarak gelişebilir. Herhangi nedenle fulminan hepatit gelişen hastalarda da HRS görülebilir. HRS ileri evre karaciğer sirozu ile indüklenen böbrek perfüzyonunda azalmanın son evresini ifade etmektedir. Prognozu kötü olan bir dışlama tanısıdır (81-84).

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Prospektif bir çalışmada 229 assitli siroz hastasının 1 ve 5 yıllık takiplerinde HRS prevalansı sırası ile %18 ve %39 bulunmuştur (85). Hiponatremi ve yüksek plazma renin aktivitesi olan hastalarda HRS gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (81, 86). Alkolik hepatit hastalarında yapılan bir çalışmada ise 101 hastanın 28'inde HRS gelişmiştir (87).

### **2.2.3. Patogenez**

PHT tarafından tetkiklenen splanknik dolaşımdaki vazodilatasyon böbrek fonksiyondaki bozulmaya yol açan hemodinamik bozuklukların oluşmasında önemli bir role sahiptir (81-83). Splanchnik dolaşımdaki vazodilatasyon mekanizmasından başlıca nitrik oksit gibi vazodilatörlerin üretimindeki artışın sorumlu olduğu varsayılmaktadır (81, 88, 89). Siroz ilerledikçe sistemik vasküler dirençte azalma ve kardiyak outputta progresif artış devam eder. Buna bağlı olarak meydana gelen hipotansiyon neticesinde renin anjiyotensin aldosteron sisteminde ve sempatik sinir sisteminde aktivasyon olur ve lokal olarak renal ve femoral vasküler dirençte artış meydana gelir. Sistemik vasküler dirençteki azalma bu lokal vasküler direnç artışlarına rağmen splanknik dolaşımdaki vasküler dirençteki azalma nedeni ile oluşmaktadır (81-83, 86).

Renal vasküler dirençte artış sonucunda renal perfüzyon, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve sodyum atılımı azalır (ileri sirozda genelde 10 mEq/gün'ün altına düşer) (85, 90). Artan renal vasküler dirence rağmen ortalama arteriyel basınçta azalma olur (85). Splanchnik vazokonstrüktör etkisi olan bir antidiüretik hormon analogu olan ornipressin

tedavisine alınan yanıt indirekt olarak splanknik vasodilatasyonun önemini göstermede faydalı olabilir. İleri evre siroz hastalarında ornipressin veya diğer vazopressin analoglarının kullanımı sistemik ve renal hemodinamik anormalliklerin geri dönmesini sağlayabilir. Ortalama arteriyel basınçta, renal kan akımında, GFR’de ve sodyum atılımında artış; plazma renin aktivitesi ve norepinefrin konsantrasyonunda azalma bu anormalliklerden bazılarıdır (91).

Portosistemik şant açılması da HRS oluşmasına neden olan hemodinamik değişikliklerin geri dönüşünü sağlayabilecek diğer bir yöntemdir. Bazı HRS hastalarında yapılan çalışmalarda portosistemik şant açılmasının böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilse de yaygın olarak tercih edilen bir tedavi metodu değildir (92, 93). Yapılan bir retrospektif çalışmada ise 204 adet varis kanaması ile başvuran, portosistemik şant veya skleroterapi (veya diğer şant dışı tedaviler) tedavisi uygulanan hasta incelenmiş ve portosistemik şantın hepatorenal sendrom gelişmesini önleyebileceği saptanmıştır. Portosistemik şant uygulanan hastalarda assit ve hepatorenal sendrom gelişme sıklığı daha düşük bulunurken, ensefalopati gelişme sıklığında artış görülmüştür. Ortalama sağkalımda ise herhangi farklılık saptanmamıştır (94).

#### **2.2.4. Klinik Bulgular**

HRS akut veya kronik karaciğer hastalığı zemininde; progresif kreatinin artışı, düşük sodyum atılımı, normal idrar sedimenti, proteinüri yokluğu (<500mg/gün) ve tablonun şiddetine ve süresine bağlı olarak oligüri ile başvurulabilir (5, 81-83, 85). HRS hastalarının büyük çoğunluğu ise non-oligürik olarak başvururlar. Erken dönem HRS de oligüri nadir olarak görülürken mortal seyreden vakalarda son birkaç gün içerisinde idrar çıkışının giderek azaldığı izlenmiştir (95, 96).

Böbrek yetmezliği genellikle sinsi bir seyirle başlar ancak bazen altta yatan enfeksiyon veya gastrointestinal kanama tarafından tetiklenebilir (5, 85, 97). SBP veya halihazırda altta yatan bir böbrek yetmezliği olması durumunda HRS’nin görülme sıklığında artış tespit edilmiştir (98, 99). Enfeksiyon kaynaklı HRS’lerde antibiyoterapi her zaman böbrek fonksiyonlarının düzelmesi için tek başına yeterli olmamıştır. Yapılan bir çalışmada 70 HRS hastasından sadece antibiyoterapi ile tedavi edilen 47 tanesinde iyileşme izlenmemiştir (100). Birçok hastanın tanı öncesi diüretik kullanımı olması diüretiklerin HRS presipitanı olarak düşünülmesine yol açsada diüretikler HRS’ye neden olmazlar. Periferik ödem olmaksızın diüretik tedavi başlanması veya devam edilmesi halinde fazla sıvı atılımına bağlı azotemi görülebilir ancak diüretik tedavi kesilmesi ve

volüm replasmanı yapılması ile azotemi geriler. HRS de ise diüretik tedavi kesilmesine ve volüm replasmanına rağmen önlenemez bir şekilde böbrek fonksiyonlarında kötüleşme devam eder (101).

HRS tanılı hastaların böbrek hasarı, serum kreatininin gösterdiğinden genellikle daha kötü bir seviyededir. Bunun sebebi ise üre ve kreatinin üretiminin; karaciğer disfonksiyonu, iskelet kasında azalma ve protein alımında azalma gibi sebeplerle azalmasıdır (7).

### 2.2.5. Tanı ve Sınıflandırma

Siroz hastalarında ABH geliştiği anda buna sebep olabilecek veya ABH'yi kötüleştirebilecek diüretikler, vazodilatörler, non-selektif beta blokerler, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar gibi ajanlar derhal kesilmelidir. Altta yatan enfeksiyonlar ve özellikle HRS ve ABH presipitanı olan SBP gibi durumlar tespit edilmelidir. Aynı zamanda ABH için bir tanısal yaklaşım yapılmalı ve erken evrede tedavi edilerek progresyon ve buna bağlı olarak artan mortalite önlenmelidir. ABH sebebi anamnez, fizik muayene, idrar tetkikleri, diüretik kesilmesi sonrası yanıt, volüm replasmanına yanıt gibi yöntemlerle tespit edilir (102-104).

Fraksiyone sodyum ve üre ekskresyonu akut tübüler nekrozu (ATN) dışlamak için kullanılabilir. Ancak assitli siroz hastalarında ABH olmasa dahi ciddi sodyum tutulumu nedeni ile genellikle fraksiyone sodyum ekskresyonu %1'in altındadır (105). HRS-AKI ile ATN ayırıcı tanısı yapmak oldukça zorlu bir süreçtir. Genellikle fraksiyone sodyum ekskresyonu  $<1\%$ , fraksiyone üre ekskresyonu  $<21\%$  ve üriner albümin  $<44\text{mg/dL}$  eşik değerleri HRS tanısını koymak ve ATN'yi dışlamak için yardımcı olabilir. Yine de bu eşik değerler hastanın kliniği ile beraber dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır çünkü sensitivite ve spesifiteleri yeterince yüksek değildir ve histolojik bulgularla da korele değildirler (105-107). Tübüler hasarın bir belirteci olan neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) HRS ve ATN ayırıcı tanısında kullanılabilen diğer bir yöntemdir, ancak standardizasyon eksikliği, eşik değer belirsizliği ve birçok ülkede bulunmaması nedeni ile klinik olarak kullanımı sınırlıdır (105, 108-111). Böbrek biyopsisi ise kanama riski ve invaziv bir işlem olması nedeni ile yalnızca tedavi değişikliğine neden olabilecek glomerülonefrit gibi durumlardan şüphelenildiğinde endike olabilir (6).

Volüm replasmanı, hipovolemik sebeplere bağlı ABH geliştiği durumlarda mutlaka yapılmalıdır ve volüm replasmanına alınan yanıtı bakılarak ABH etiyolojisi aydınlatılabilir. Volüm tedavisinin şekli (kristaloid veya albümin) ve miktarı hastanın

klirik durumuna ve volüm deplesyonunun derecesine göre şekillendirilmelidir. Hipovolemik veya övolemik hastalarda genellikle 24-48 saat volüm replasmanı önerilmektedir. Replasman yapılırken volüm yüklenmesine ve pulmoner ödem gelişme riskine karşın tedbirli bir şekilde replasman yapılmalıdır (6).

HRS tanı kriterleri ise ilk kez 1978 yılında İtalya Sassari’de gastroenterolojistler tarafından yapılan bir çalıştayda tanımlandıktan sonra 1996 ve 2007 yılında IAC tarafından kriterler güncellenmiştir. Ardından 2015 yılında ise ICA tarafından bir güncelleme daha yapılmıştır. Güncel pratikte genellikle 2007 kriterleri kullanılmakta iken, 2015 kriterlerindeki revizyon sonrası Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Çalışmaları Derneği (AASLD) kılavuzlarında da 2015 kriterleri yerini almıştır. Angeli ve arkadaşları tarafından 2019 yılında bazı eklemeler yapılması önerilmiştir (3-5, 8, 9)(Tablo 2.3).

#### **2.2.6. Tedavi**

HRS-AKI tanısı alan hastalar ancak diğer ABH sebepleri ekarte edildikten sonra tedavi edilmelidirler. Tedavide farmakolojik yöntemler, TIPS, renal replasman terapisi ve karaciğer nakli gibi yöntemler kullanılabilir (6).

HRS-AKI’de kullanılan ana farmakolojik tedavi yöntemi intravenöz albümin tedavisi ile vazokonstrüktörlerin kombine edilmesidir (112, 113). HRS tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda vazokonstrüktörler tarafından indüklenen ortalama arteriyel basınçta artış ile beraber serum kreatinin seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Vazokonstrüktör tedavilerin sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir ve bu nedenle kür amacı ile değil karaciğer nakline kadar geçen sürede bir köprüleme tedavisi olarak uygulanması önerilmektedir (114).

Bir vazopressin analogu olan terlipressin dünya genelinde en sık kullanılan ajandır. ABD ve Avrupa kılavuzlarında da ilk sırada önerilen tedavi seçeneğidir (8, 115). Terlipressin intravenöz bolus veya devamlı infüzyon şeklinde uygulanabilir. İnfüzyon tedavisi ile kümülatif günlük doz ve istenmeyen yan etki insidansı daha düşük bulunmuştur. Kreatinin yanıtına göre başlangıç dozu arttırılabilir, azaltılabilir veya aynı dozda devam edilebilir (116). ABD’de yapılan geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarda terlipressin kullanımı ile pulmoner ödem kaynaklı solunum yetmezliği vakalarında artış izlenmiştir. Bu nedenle yüklenme bulguları farkedildiği takdirde terlipressin albümin kombinasyonu tedavi durdurulmalı veya ara verilmelidir (117).

**Tablo 2.3:** HRS önceki ve güncel kriterler (3, 4, 9)

|                             | 2007 IAC Kriterleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2015 ICA Kriterleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bazal Kreatinin</b>      | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -Son 3 ay içerisinde ölçülen kreatinin düzeyi, birden fazla ölçümü olan hastalarda ise hastane başvurusuna en yakın olan değer kullanılmalı, başvuru öncesi kreatinin ölçümü olmayan hastalarda başvuru anındaki kreatinin düzeyi bazal kabul edilmeli                                                                                                                                           |
| <b>ABH</b>                  | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -Kreatinin düzeyinde 48 saat içerisinde $\geq 0.3$ mg/dL artış olması<br>-Bazal kreatinin değerine göre 7 gün içerisinde $\geq 1.5$ kat artış olması<br>-İdrar çıkışının 6 saat boyunca $< 0.5$ ml/kg/saat olması*                                                                                                                                                                               |
| <b>ABH Evresi</b>           | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -Evre 1: Kreatinin düzeyinde $\geq 0.3$ mg/dL veya bazal kreatinine göre 1.5-2 kat artış olması<br>-Evre 2: Kreatinin düzeyinde bazale göre 2-3 kat artış olması<br>-Evre 3: Kreatinin düzeyinde bazale göre $> 3$ kat artış olması veya kreatinin $\geq 4.0$ mg/dL olacak şekilde $\geq 0.5$ mg/dL ani artış olması veya RRT başlanması                                                         |
| <b>HRS Tip 1 / HRS-AKI</b>  | -Assitli siroz hastası<br>-Serum kreatinin $> 1.5$ mg/dL ve en az 2 gün diüretikler kesilmesine ve albümin (1 gr/kg/gün, maksimum 100gr/gün) ile beraber volüm genişletici tedaviye rağmen kreatininde gerileme olmaması (1.5mg/dL'nin altına düşmemesi)<br>-Şok tablosunun olmaması<br>-Yeni veya yakın zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı olmaması<br>-Parankimal böbrek hasarı bulunmaması ( $> 500$ mg/gün proteinüri veya idrar tahlilinde $> 50$ eritrosit/bba olmaması ve normal renal ultrasonografik bulgular) | -Kreatinin kriteri dışında 2007 kriterleri ile benzer<br>-Kreatinin $> 1.5$ mg/dL olma kriteri kaldırıldı<br>-Kreatinin 48 saat içerisinde $\geq 0.3$ mg/dL artış olması<br>-Bazal kreatinin değerine göre $\geq 1.5$ kat artış olması<br>-İdrar çıkışının 6 saat boyunca $< 0.5$ ml/kg/saat olması*<br>-FeNa $< \%0.2$ tanı için önerildi ( $< \%0.1$ yüksek prediktif)*                        |
| <b>HRS Tip 2 / HRS-NAKI</b> | Kreatinin düzeyinin 1.5-2.5 mg/dL arasında sabit kalması veya yavaşça progrese olması ve refrakter assit eşlik etmesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -HRS-NAKI HRS-CKD ve HRS-AKD olarak 2 alt gruba ayrıldı<br>-HRS-CKD: eGFR düzeyinin 3 aydan daha uzun bir süre boyunca $60$ ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> 'nin altında olması*<br>-HRS-AKD: eGFR düzeyinin 3 aydan daha kısa bir süre boyunca $60$ ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> 'nin altında olması veya kreatinin düzeyinde 3 ay içerisindeki son bazal kreatinin değerine göre $< \%50$ artış olması* |
| <b>Tedavi Yanıtı</b>        | -Tam Yanıt: Kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL altına düşmesi<br>-Kısmi Yanıt: Kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL altına düşmeden tedavi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -Tam Yanıt: Kreatinin düzeyinin bazal kreatinin üzerinde $< 0.3$ mg/dL'lik bir düzeye gerilemesi<br>-Kısmi Yanıt: Kreatinin düzeyinin bazal                                                                                                                                                                                                                                                      |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                   |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | öncesi düzeye göre $\geq$ %50 azalması<br>-Yanıtsız: Kreatinin düzeyinde düşme olmaması veya 1.5 mg/dL altına düşmeden tedavi öncesi düzeye göre $<$ %50 azalma olması<br>-Relaps: Tedavi kesildikten sonra kreatinin düzeyinin tekrar 1.5mg/dL üzerine çıkması | kreatinin üzerinde $\geq$ 0.3 mg/dL’lik bir düzeye gerilemesi<br>-Yanıtsız: Kreatinin düzeyinde gerileme olmaması |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**HRS:** Hepatorenal Sendrom, **IAC:** Uluslararası Assit Cemiyeti, **ICA:** Uluslararası Assit Kulübü, **ABH:** Akut Böbrek Hasarı, **bba:** Büyük Büyütme Alanı, **FeNa:** Fraksiyone Sodyum Ekskresyonu, **HRS-AKI:** Hepatorenal Sendrom Akut Böbrek Hasarı, **HRS-NAKI:** Hepatorenal Sendrom Akut Böbrek Hasarı Olmayan, **HRS-CKD:** Hepatorenal Sendrom Kronik Böbrek Hastalığı, **HRS-AKD:** Hepatorenal Sendrom Akut Böbrek Hastalığı,\*Angeli ve arkadaşları tarafından 2019 da eklenmiştir (9)

Yapılan tek merkezli küçük çaplı araştırmalarda bir diğer vazokonstrüktör olan norepinefrinin terlipressin ile benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır ancak norepinefrin yoğun bakım ünitesinde devamlı infüzyon gerektiren bir tedavi olması nedeni ile kullanımı sınırlanmaktadır (112, 113). Oktreotid-midodrin kombinasyonu da zayıf vazokonstrüktör etkiye sahip alternatif bir tedavi metodudur. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda HRS tedavisinde terlipressine göre daha düşük etkinlikli olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı bu kombinasyon sadece terlipressin tedavisine ulaşılan kadar geçici olarak veya terlipressinin kontraendike olması halinde kullanılmalıdır (118).

HRS’nin oluşmasında da rol oynayan PHT’si olan hastalarda TIPS yerleştirilmesi de önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu şekilde portal basıncın düşmesi sağlanabilir ve bunun sayesinde böbrek kan akımında ve fonksiyonunda iyileşme görülebilir (119-122). Küçük çaplı 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde TIPS yerleştirilen hastalarda böbrek fonksiyonlarında önemli derecede iyileşme sağladığı gösterilmiştir, ancak kesin tedavi olarak TIPS önerilmesi için halen yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır (123).

Renal replasman terapisi (RRT) ise nakil öncesi köprüleme tedavisi olarak uygulanabilen diğer bir tedavi seçeneğidir. Nakil ihtimali olmayan vakalarda ise RRT uygulamalarının yüksek mortalite ile seyretmesi nedeni ile bu seçenek tartışmalı bir tercihtir (124). Bununla birlikte, RRT ile ilişkili mortalitenin HRS-AKI hastaları ile ATN’si olan siroz hastaları arasında benzer olduğu gösterildiğinden, HRS-AKI’si olan seçilmiş hastalarda RRT denenmesi düşünülebilir (8, 125, 126). RRT’nin ne zaman başlanacağı hakkında ise herhangi konsensus sağlanamamıştır. Bu nedenle RRT hastanın prognozuna, diğer tedavi modalitelerine verdiği yanıt, acil diyaliz ihtiyacı gelişip gelişmemesi gibi durumlara bakılarak başlanmalıdır (8, 126-128).

Karaciğer nakli veya eş zamanlı karaciğer-böbrek nakli HRS-AKI gelişen hastalarda esas tedavi seçeneğidir. Buna rağmen birçok hasta kontraendikasyonlar nedeni

ile ve yeterince organ donörü olmaması nedeni ile karaciğer nakli olamadan hayatını kaybetmektedir. HRS nedeni ile ABH gelişen hastalar diğer etiyolojilere bağlı ABH gelişen hastalara göre daha kötü nakil öncesi prognoza sahiptirler ancak MELD skorum sisteminde ABH etiyolojisi yer almaması nedeni ile ABH hastaları içerisinde nakil önceliği almamaktadırlar (124, 129). Nakil öncesi farmakolojik tedavi uygulama stratejisi ise böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlayıp MELD skorum sisteminde göre nakil önceliğinde azalmaya neden olması nedeni ile tartışmalıdır. Yine de medikal tedavinin potansiyel yararı nakil önceliğinin kaybedilmesinden daha üstün olduğu için tedaviden sakınılmamalıdır (130).

Karaciğer nakli sonrası böbrek fonksiyonlarının tamamen normale dönmesi de her zaman mümkün olmamaktadır (131). Nakil sonrası hastaların diyaliz ihtiyacı devam edebilmektedir. Özellikle altta yatan kronik böbrek hastalığı olanlarda ve nakil öncesi diyaliz ihtiyacı öyküsü olanlarda bu durum daha sık olarak görülmektedir (132, 133).

Tüm bu yaklaşımlarının ışığında HRS-AKI'nin tedavisinin oldukça meşakkatli ve kesin bir metodu olmaması nedeni ile HRS-AKI gelişmesinin önlenmesi oldukça önemli görülmektedir. Özellikle asitli siroz hastalarında diüretikler çok dikkatli kullanılmalı hipovolemiden sakınılmalı, laktülozlar ideal dozda kullanılmalı (günde 2-3 kez forme dışkılama olacak şekilde) ve varis kanamalar önlenmeli, albümin vermeksizin yüksek volümlü parasentez yapılmamalı, enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilecek herhangi bir durumdan kaçınılmalıdır (134, 135).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif, gözlemsel, klinik çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Profesör Doktor Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne Ekim 2015-Mart 2023 tarihleri arasında yatan 18 yaş ve üzeri 467 siroz hastasının kayıtları incelendi. Çalışmaya alınma ve alınmama kriterlerine göre değerlendirildikten sonra 212 assitli karaciğer sirozu hastası ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. 212 hastanın toplamda 430 hastane yatışına ait medikal kayıtları incelendi. Çalışma öncesi yerel etik onay (onay tarih: 29.03.2023 karar no: 2023/0215) alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

Çalışmaya alınma kriterleri: Karaciğer sirozu tanısı olup gastroenteroloji servisine siroz ve komplikasyonları nedenleri ile yatmış, 18 yaş üzerinde, en az 48 saat yatışı ve kreatinin takibi olan, klinik ve görüntüleme metotları ile assit varlığı saptanmış olan hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri: Karaciğer nakilli siroz hastaları, primer karaciğer (hepatosellüler veya kolanjiyokarsinom), veya karaciğer dışı kanseri olanlar, gebeler, epikrizi ve verileri eksik ve yetersiz olanlar

#### 3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastaların aşağıda belirtilen klinik özellikleri medikal kayıtlarından elde edildi. Birden fazla yatışı bulunan hastaların herhangi bir yatışında ABH gelişti ise o yatışındaki kayıtları, gelişmedi ise ilk yatışındaki kayıtları değerlendirildi. Tüm olguların klinik özellikleri belirlendi. Olguların önceki ve güncel tanı kriterlerine göre; HRS sıklıkları, HRS'den reversal durumları ve mortalite üzerine etkileri belirlendi. Güncel kriterlere göre HRS tanısı olanlar ile HRS tanısı olmayan hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldı. HRS mortalitesi ile ilişkili klinik özellikleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. HRS tanısı alan hastaların sağkalım durumları veya ölüm tarihleri medikal kayıtları incelenerek belirlendi (Şekil 3.1).

Klinik özellikler: Demografik veriler, komorbid durumlar, yatış tanısı, siroz süresi, siroz etyolojisi, siroz şiddeti, tekrar yatış sayısı, HRS dışı diğer siroz komplikasyonları (assit öyküsü, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, özofagus varis kanaması), HRS için presipitan faktörler (enfeksiyonlar, terapötik parasentez, diüretik kullanımı), laboratuvar özellikleri [INR, total bilirubin, direk bilirubin, kreatinin, albümin, sodyum, potasyum, AST, ALT, trombosit, hemoglobin, beyaz kan hücresi (WBC)], klinik tedavi özellikleri (albümin, terlipressin, renal replasman tedavisi, noradrenalin, oktreotid, TIPS, karaciğer nakli), klinik sonuçları (taburcu, yatış sırasında mortalite, yoğun bakım ihtiyacı, yoğun bakım yatışında mortalite, karaciğer nakli) ve HRS için sürvi durumu (halen hayatta olanlar veya exitus olanlar).

### 3.2 TANIMLAMALAR

Karaciğer sirozu tanısı: Karaciğer biyopsisi olsun veya olmasın klinik değerlendirme, karaciğer fonksiyon testleri ve görüntüleme tanısı temelinde teşhis edildi (136).

Karaciğer siroz şiddetinin tanımlaması: Child-Pugh ve Model for End-Stage Liver Disease (MELD) 3.0 skorları kullanıldı (39, 137).

Akut böbrek hasarı tanımlaması: Serum kreatinin düzeyinin 48 saat içinde  $\geq 0.3$  mg/dL artışı ya da son 7 günde ortaya çıktığı bilinen veya tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazal değere kıyasla  $\geq 1.5$  kat artış ya da idrar çıkışının 6 saattir  $< 0.5$  ml/kg/saat olması olarak tanımlandı (138).

Önceki HRS tanımlaması: HRS Tip 1; İki haftadan kısa bir sürede serum kreatinin düzeylerinin 2.5 mg/dL den daha büyük olacak şekilde başlangıç düzeylerine göre iki katına çıkması, en az iki gün diüretikleri kesilerek albümin ile beraber verilen volüm genişletici tedavilerle kreatinin seviyelerinin gerilememesi, assit ve siroz tanısı olması, şok tablosunun olmaması, yakın zamanda nefrotoksik herhangi bir madde veya ilaç kullanmıyor olması, yapısal böbrek hasarı olmaması [proteinüri olmaması ( $> 500$  mg/gün), hematüri olmaması ( $> 50$  eritrosit) ve normal renal ultrason bulguları]. HRS Tip 2; kreatinin düzeyinin 1.5-2.5 mg/dL düzeyleri arasında tedrici artışı ve refrakter assit eşlik etmesi (3).

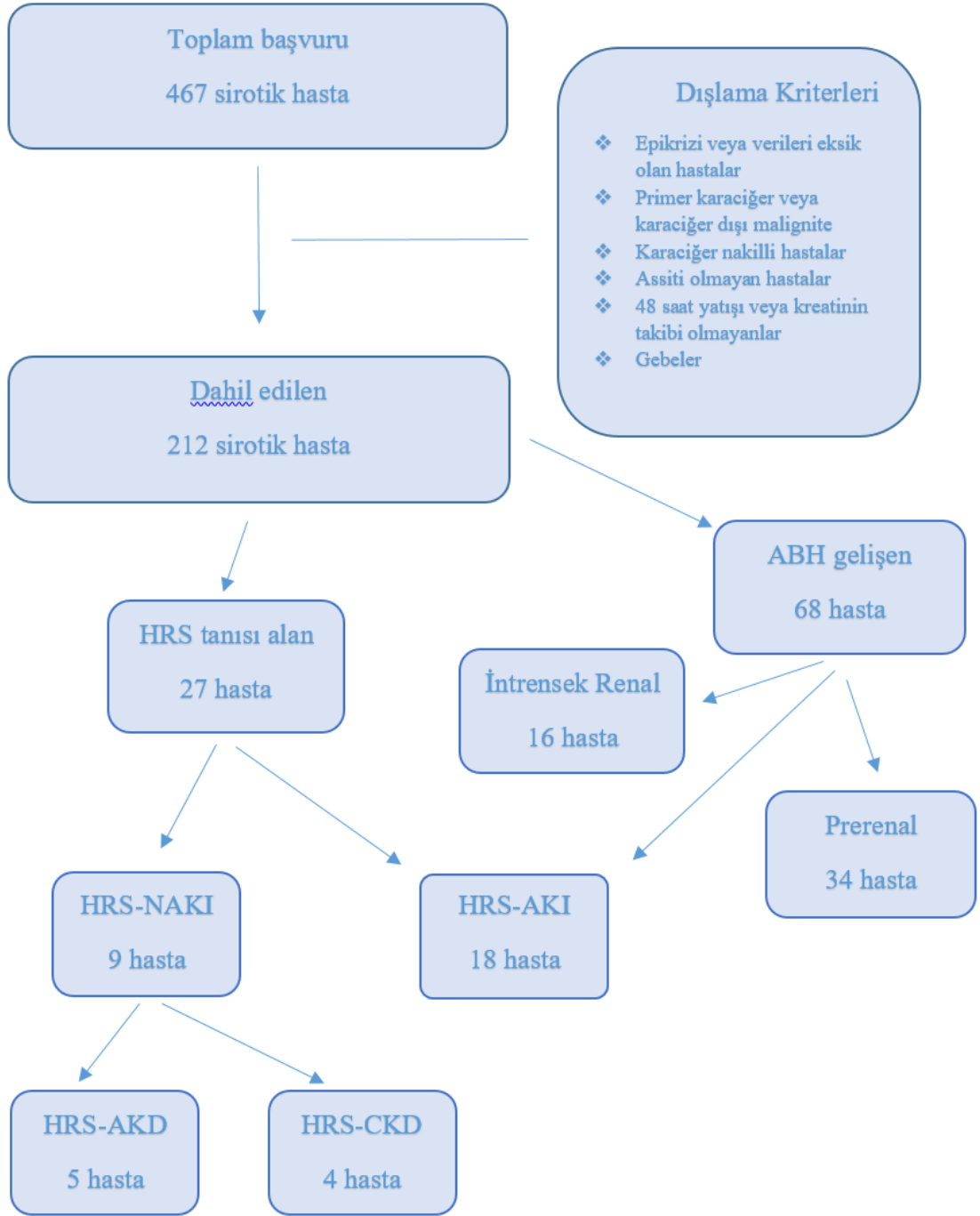
Güncel HRS tanımlaması: HRS-AKI (önceki tanımlamada HRS Tip 1); 48 saat içerisinde kreatinin değerinde en az 0.3 mg/dL artış olması veya 7 gün içinde bazal kreatinin değerinde  $\geq 1.5$  kat artış ( $> 50\%$  artış), en az iki gün diüretikleri kesilerek albümin

ile beraber verilen volüm genişletici tedavilerle kreatinin seviyelerinin gerilememesi, asit ve siroz tanısı olması, şok tablosunun olmaması, yakın zamanda nefrotoksik herhangi bir madde veya ilaç kullanmıyor olması, yapısal böbrek hasarı olmaması [proteinüri olmaması ( $>500$  mg/gün, hematüri olmaması ( $>50$  eritrosit) ve normal renal ultrason bulguları]. HRS-NAKI (önceki tanımlamada HRS Tip 2): HRS-AKD; Böbrek hastalığının diğer potansiyel sebeplerinin yokluğunda  $<3$  ay içinde  $GFR < 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> bulunması veya serum kreatinin düzeyinde son 3 ay içinde başlangıca göre  $\geq 1.5$  kat artış ( $>50\%$  artış), HRS-CKD; Böbrek hastalığının diğer potansiyel sebeplerinin yokluğunda  $\geq 3$  ay boyunca  $GFR < 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> bulunması (4). Bunlara ek olarak HRS-AKI için 2019 yılında Angeli ve arkadaşları tarafından idrar çıkışının en az 6 saatlik bir süre zarfında  $0.5$  ml/kg/saat dozunun altında kalması maddesi ve fraksiyone sodyum ekskresyonunun da  $<0.2\%$  ( $<0.1\%$  yüksek prediktif) olmasının HRS-AKI için tanı kriteri olarak kabul edildi (9).

HRS tedavi yanıtı tanımlaması: Tam yanıt; Serum kreatinin düzeyinin bazal kreatinin düzeyine göre  $<0.3$  mg/dL üzerine gerilemesi, Kısmi yanıt; Serum kreatinin düzeyinin bazal kreatinin düzeyine göre  $\geq 0.3$  mg/dL gerilemesi. Yanıtsız; Kreatinin düzeylerinde hiçbir regresyon olmaması olarak tanımlandı (4).

### 3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin belirlenmesinde Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.



**Şekil 3.1:** Çalışmaya alınan hastaların şeması

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 212 olgu dahil edildi. Olguların %57.5'i (n=122) erkek, %42.5'i (n=90) kadındı. Yaş aralığı 27 ile 94 olup, ortalama yaş  $63.35 \pm 14.46$  yılıdır.

Tüm olguların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2'de verilmiştir. Ortalama yatış süresi  $10.58 \pm 7.40$  gün, ortalama hastalık süresi  $2.37 \pm 4.11$  yıl, ortalama tekrar yatış sayısı  $2.03 \pm 1.81$ , en sık yatış tanıları; asit tetkik, dekompanse siroz ve hepatik ensefalopati (sırasıyla %27.8, %25.5 ve %13.2), en sık siroz etyolojileri; kriptojenik siroz, NASH ve alkolik siroz (%25.5, %23.1 ve %15.1), en sık Child sınıfı B (%55.2), ortalama MELD 3.0 skoru  $20.21 \pm 6.90$ , en az 1 komorbidite sıklığı %57.1, en sık komorbiditeler; diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (sırasıyla %62.8, %50.4 ve %19.8), öyküsünden öğrenilen en sık karaciğer siroz komplikasyonları; özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati ve asit (sırasıyla %42.7, %40 ve %31.8) idi. Klinik sonuçlanımlara göre değerlendirildiğinde olguların 182'sinin (%85.8) taburcu olduğu, 19 olgunun (%9) yoğun bakıma sevk edildiği, 8 olgunun (%3.8) karaciğer nakline gönderildiği ve 3 olgunun (%1.4) ise gastroenteroloji kliniği yatışı sırasında exitus olduğu belirlendi (Şekil 4.1). Laboratuvar verileri incelendiğinde (ortalama $\pm$ SS) glukoz:  $138.46 \pm 66.93$  mg/dL; INR:  $1.65 \pm 0.53$ , albümin:  $2.87 \pm 0.59$ , AST:  $53.72 \pm 42.20$ , ALT:  $33.29 \pm 47.76$ , total bilirubin:  $3.16 \pm 4.83$ , direkt bilirubin:  $1.83 \pm 3.60$ , Na:  $133.71 \pm 5.41$ ; K:  $4.41 \pm 0.77$ , üre:  $66.08 \pm 47.45$ , WBC:  $7.72 \pm 4.67$ , hemoglobin:  $9.98 \pm 2.51$ ; trombosit:  $134.87 \pm 84.64$ , kreatinin-0 (bazal):  $1.04 \pm 0.78$  mg/dL, kreatinin-1 (yatış anı):  $1.29 \pm 0.89$ , kreatinin-2 (son ölçüm):  $1.18 \pm 0.80$ , GFR-0 (bazal):  $79.81 \pm 29.68$ , GFR-1 (yatış anı):  $70.34 \pm 34.87$ , GFR-2 (son ölçüm):  $74.23 \pm 32.91$ 'dir.

**Tablo 4.1:** Tüm olguların klinik özellikleri

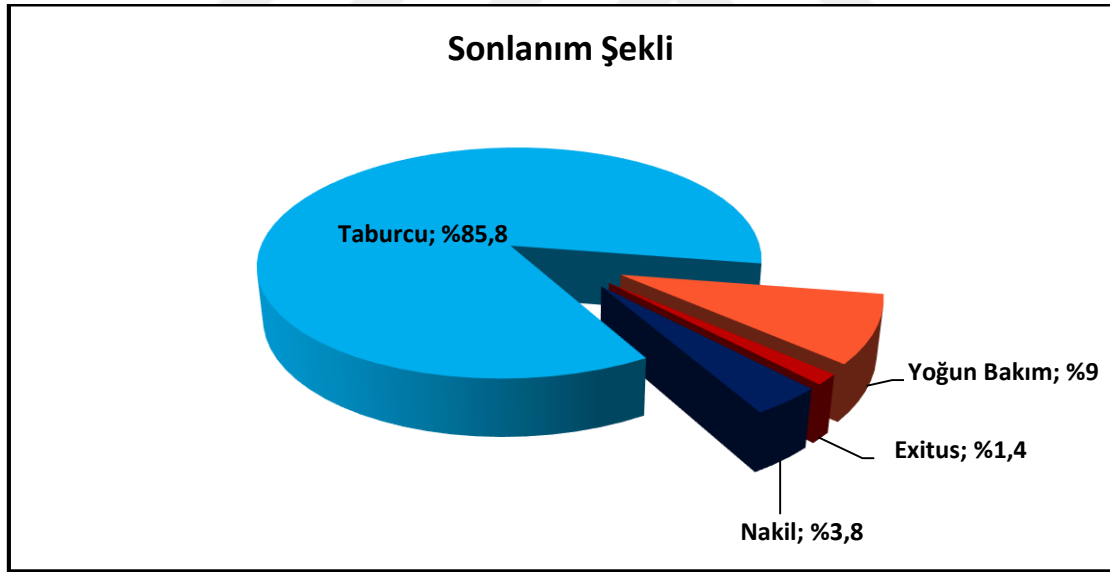
|                                  |                                     | <b>n (%)</b> |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                 | <i>Ort±Ss</i>                       | 63,35±14,46  |
|                                  | <i>Medyan (Min-Mak)</i>             | 64,5 (27-94) |
| <b>Cinsiyet</b>                  | <b>Erkek</b>                        | 122 (57,5)   |
|                                  | <b>Kadın</b>                        | 90 (42,5)    |
| <b>Hastalık süresi (yıl)</b>     | <i>Ort±Ss</i>                       | 2,37±4,11    |
|                                  | <i>Medyan (Min-Mak)</i>             | 0 (0-20)     |
| <b>Yatış tanısı</b>              | <b>Spontan bakteriyel peritonit</b> | 9 (4,2)      |
|                                  | <b>Özefagus varis kanaması</b>      | 25 (11,8)    |
|                                  | <b>Hepatik ensefalopati</b>         | 28 (13,2)    |
|                                  | <b>Dekompanse siroz</b>             | 54 (25,5)    |
|                                  | <b>GİS-kanama</b>                   | 15 (7,1)     |
|                                  | <b>Assit tetkik</b>                 | 59 (27,8)    |
|                                  | <b>Akut böbrek hasarı</b>           | 20 (9,5)     |
|                                  | <b>Diğer*</b>                       | 2 (0,9)      |
| <b>Siroz etiyojisi</b>           | <b>Kriptojenik</b>                  | 54 (25,5)    |
|                                  | <b>Hepatit B</b>                    | 29 (13,7)    |
|                                  | <b>Hepatit C</b>                    | 24 (11,3)    |
|                                  | <b>Alkol</b>                        | 32 (15,1)    |
|                                  | <b>Konjestif hepatopati</b>         | 7 (3,3)      |
|                                  | <b>NASH</b>                         | 49 (23,1)    |
|                                  | <b>Diğer**</b>                      | 17 (8,0)     |
| <b>Child-Pugh sınıfı</b>         | <b>A</b>                            | 8 (3,8)      |
|                                  | <b>B</b>                            | 117 (55,2)   |
|                                  | <b>C</b>                            | 87 (41,0)    |
| <b>MELD 3.0 skoru</b>            | <i>Ort±Ss</i>                       | 20,21±6,90   |
|                                  | <i>Medyan (Min-Mak)</i>             | 19 (8-38)    |
| <b>Komorbidite durumu</b>        | <b>Var</b>                          | 121 (57,1)   |
|                                  | <b>Yok</b>                          | 91 (42,9)    |
| <b>Komorbidite türü (n=121)</b>  | <b>Diabetes mellitus</b>            | 76 (62,8)    |
|                                  | <b>Hipertansiyon</b>                | 61 (50,4)    |
|                                  | <b>Koroner arter hastalığı</b>      | 24 (19,8)    |
|                                  | <b>Konjestif kalp yetmezliği</b>    | 12 (9,9)     |
|                                  | <b>Kronik böbrek hastalığı</b>      | 23 (19,0)    |
|                                  | <b>KOAH</b>                         | 13 (10,7)    |
| <b>Yatış süresi (gün)</b>        | <i>Ort±Ss</i>                       | 10,58±7,40   |
|                                  | <i>Medyan (Min-Mak)</i>             | 8 (3-51)     |
| <b>Tekrar yatış sayısı</b>       | <i>Ort±Ss</i>                       | 2,03±1,81    |
|                                  | <i>Medyan (Min-Mak)</i>             | 1 (1-14)     |
| <b>Komplikasyon durumu</b>       | <b>Var</b>                          | 110 (51,9)   |
|                                  | <b>Yok</b>                          | 102 (48,1)   |
| <b>Komplikasyon türü (n=110)</b> | <b>Özofagus varis kanama</b>        | 47 (42,7)    |
|                                  | <b>Hepatik ensefalopati</b>         | 44 (40,0)    |
|                                  | <b>Assit</b>                        | 35 (31,8)    |
|                                  | <b>Spontan bakteriyel peritonit</b> | 19 (17,3)    |
| <b>Sonlanım şekli</b>            | <b>Taburcu</b>                      | 182 (85,8)   |
|                                  | <b>Yoğun Bakım</b>                  | 19 (9,0)     |
|                                  | <b>Exitus</b>                       | 3 (1,4)      |
|                                  | <b>Nakil</b>                        | 8 (3,8)      |

**GİS-kanama:** Gastrointestinal sistem kanaması, **NASH:** Non-alkolik steatohepatit, **MELD:** Model for end stage liver disease, **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **\*Portal ven trombozu** (1), **Kronik zemininde akut karaciğer yetmezliği** (1), **\*\*Primer biliyer siroz** (7), **Portal ven trombozu** (4), **Otoimmün hepatit** (2), **Budd chiari** (2), **Wilson hastalığı**(1), **İlaç ilişkili** (1)

**Tablo 4.2:** Tüm olguların laboratuvar özellikleri

|                                            | Ort±Ss       | Medyan (Min-Mak) |
|--------------------------------------------|--------------|------------------|
| Glukoz (mg/dL)                             | 138,46±66,93 | 122 (48-669)     |
| INR                                        | 1,65±0,53    | 1,5 (1-4,8)      |
| Albumin (g/dL)                             | 2,87±0,59    | 2,8 (1,7-4,4)    |
| AST (U/L)                                  | 53,72±42,20  | 42,5 (5-333)     |
| ALT (U/L)                                  | 33,29±47,76  | 24 (5-619)       |
| Total Bilirubin (mg/dL)                    | 3,16±4,83    | 1,8 (0,2-41,8)   |
| Direkt Bilirubin (mg/dL)                   | 1,83±3,60    | 0,8 (0,1-27,7)   |
| Na (mmol/L)                                | 133,71±5,41  | 135 (115-148)    |
| K (mmol/L)                                 | 4,41±0,77    | 4,4 (2,6-7,1)    |
| Üre (mg/dL)                                | 66,08±47,45  | 51 (6-268)       |
| Kreatinin-Bazal (mg/dL)                    | 1,04±0,78    | 0,8 (0,4-8,1)    |
| Kreatinin-Yatış (mg/dL)                    | 1,29±0,89    | 0,9 (0,5-6,8)    |
| Kreatinin-Son ölçüm (mg/dL)                | 1,18±0,80    | 0,9 (0,4-6)      |
| GFR-Bazal (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )     | 79,81±29,68  | 85,9 (4-135)     |
| GFR-Yatış (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )     | 70,34±34,87  | 72 (5-132,1)     |
| GFR-Son ölçüm (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> ) | 74,23±32,91  | 82,1 (7-140,2)   |
| WBC (10 <sup>3</sup> /uL)                  | 7,72±4,67    | 6,5 (1,2-28,5)   |
| Hemoglobin (g/dL)                          | 9,98±2,51    | 9,8 (3,2-17,3)   |
| Trombosit (10 <sup>3</sup> /uL)            | 134,87±84,64 | 115 (25,3-587)   |

INR: International Normalized Ratio AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, WBC: Beyaz Kan Hücresi

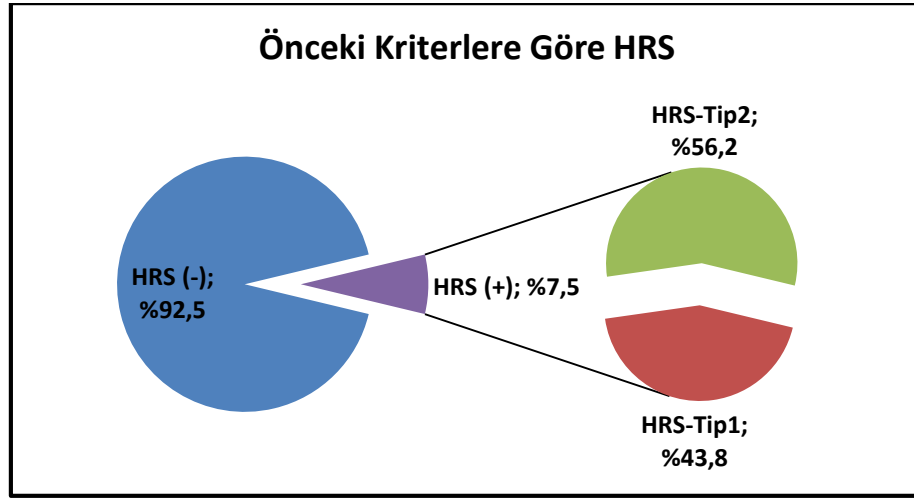
**Şekil 4.1:** Sonlanım şekline ilişkin dağılım

Önceki kriterlere göre HRS tanısı alan 16 olgu (%7.5) vardı, bunların 7'si (%43,8) Tip-1 HRS, 9'u (%56,2) Tip-2 HRS olarak sınıflandırıldı. Güncel kriterlere göre HRS tanısı alan 27 olgu (%12.7) vardı, bunların 18'i (%66,7) HRS-AKI, 9'u (%33,3) HRS-NAKI ile olarak sınıflandırıldı (Tablo 4.3, Şekil 4.2,4.3).

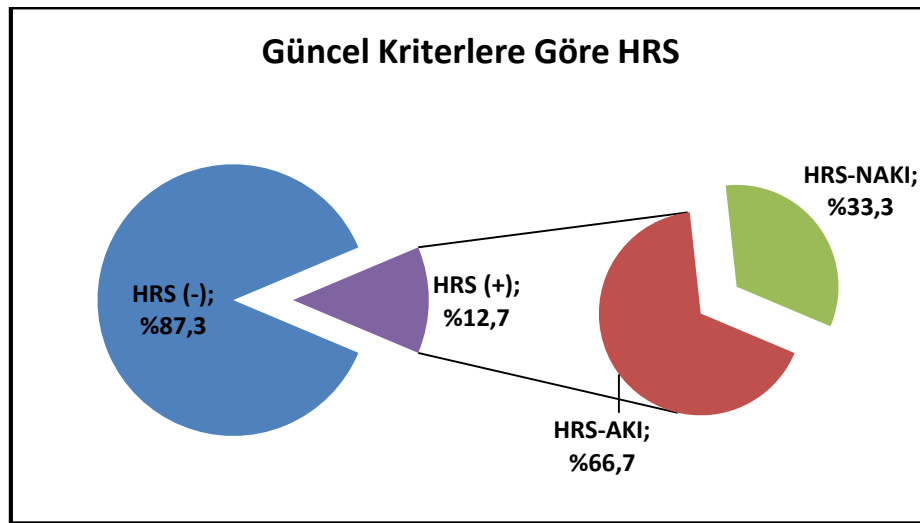
**Tablo 4.3:** Önceki ve güncel kriterlere göre HRS tanı dağılımları

|                                        |           | n (%)      |
|----------------------------------------|-----------|------------|
| Önceki kriterlere göre HRS durumu      | HRS (+)   | 16 (7,5)   |
|                                        | HRS (-)   | 196 (92,5) |
| Önceki kriterlere göre HRS tipi (n=16) | Tip-1 HRS | 7 (43,8)   |
|                                        | Tip-2 HRS | 9 (56,2)   |
| Güncel kriterlere göre HRS durumu      | HRS (+)   | 27 (12,7)  |
|                                        | HRS (-)   | 185 (87,3) |
| Güncel kriterlere göre HRS tipi (n=27) | HRS-AKI   | 18 (66,7)  |
|                                        | HRS-NAKI  | 9 (33,3)   |

**HRS:** Hepatorenal sendrom, **HRS-AKI:** Hepatorenal sendrom akut böbrek hasarı, **HRS-NAKI:** Hepatorenal sendrom akut böbrek hasarı olmayan



**Şekil 4.2:** Önceki kriterlere göre HRS tanı dağılımı



**Şekil 4.3:** Güncel kriterlere göre HRS tanı dağılımı

Önceki kriterlere göre HRS tanısı alan 16 hastanın tümünün güncel kriterlere göre de HRS tanısı aldığı görüldü. Önceki kriterlere göre Tip-1 HRS tanısı alanların tamamının güncel kriterlere göre HRS-AKI tanısı aldığı, önceki kriterlere göre Tip-2 tanısı alanların 4'ünün HRS-AKI, 5'inin ise HRS-NAKI sınıfına girdiği görüldü (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4:** Önceki kriterlere göre HRS tanısı alanların güncel kriterlere göre HRS tanı durumları

|                                   | Önceki kriterlere göre HRS |                   |                  |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------|
|                                   | HRS-Tip1<br>(n=7)          | HRS-Tip2<br>(n=9) | Toplam<br>(n=16) |
| <b>Güncel kriterlere göre HRS</b> |                            |                   |                  |
| <b>HRS-AKI</b>                    | 7 (100)                    | 4 (44,4)          | 11 (68,8)        |
| <b>HRS-NAKI</b>                   | 0 (0)                      | 5 (55,6)          | 5 (31,2)         |

**HRS:** Hepatorenal sendrom, **HRS-AKI:** Hepatorenal sendrom akut böbrek hasarı, **HRS-NAKI:** Hepatorenal sendrom akut böbrek hasarı olmayan

Güncel kriterlere göre HRS tanısı alan 27 hastanın 16'sının (%59.3) önceki kriterlere göre HRS tanısı aldığı görüldü. Güncel kriterlere göre HRS-AKI tanısı alan 18 olgunun 7'sinin (%38.9) önceki kriterlere göre HRS tip 1, 4'ünün (%22.2) HRS tip 2 sınıfına girdiği, 7 hastada ise HRS tanısının atlandığı, güncel kriterlere göre HRS-NAKI tanısı alan 9 olgunun 5'inin (%55.6) önceki kriterlere göre HRS tip 2 tanısı aldığı, 4 (%44.4) hastada ise HRS tanısının atlandığı görüldü (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Güncel kriterlere göre HRS tanısı alanların önceki kriterlere göre HRS tanısı durumları

|                                   | Güncel kriterlere göre HRS |                   |                  |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------|
|                                   | HRS-AKI<br>(n=18)          | HRS-NAKI<br>(n=9) | Toplam<br>(n=27) |
| <b>Önceki kriterlere göre HRS</b> |                            |                   |                  |
| <b>HRS-Tip1</b>                   | 7 (38,9)                   | 0 (0)             | 7 (26,0)         |
| <b>HRS-Tip2</b>                   | 4 (22,2)                   | 5 (55,6)          | 9 (33,3)         |
| <b>HRS (-)</b>                    | 7 (38,9)                   | 4 (44,4)          | 11 (40,7)        |

**HRS:** Hepatorenal sendrom, **HRS-AKI:** Hepatorenal sendrom akut böbrek hasarı, **HRS-NAKI:** Hepatorenal sendrom akut böbrek hasarı olmayan

Hem güncel hem önceki kriterlere göre HRS tanısı alanlar ve sadece güncel kriterlere göre HRS tanısı alan olguların mortalite oranlarının karşılaştırılması tablo 4.6'da verilmiştir. Buna göre iki kritere göre de HRS tanısı alan olgularla yalnızca güncel kriterlere göre tanı alanlar arasında mortalitede anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.23$ ). Her iki kritere göre HRS tanısı alan hastalardan 7'sinin (1'i servis takibi, 6'sı yoğun bakım

takibi sonrası) sadece güncel kriterlere göre HRS tanısı alan hastalardan 2'sinin (yoğun bakım takibi sonrası) exitus olduğu görüldü.

**Tablo 4.6:** Hem güncel hem önceki kriterlere göre HRS tanısı alan olgular ile yalnızca güncel kriterlere göre HRS tanısı alan olguların yatış esnasındaki mortalite oranlarının karşılaştırılması

|                         |                    | Güncel ve önceki kriterlere göre HRS (+) | Güncel kriterlere göre HRS (+) | p                  |
|-------------------------|--------------------|------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| <b>Mortalite (n=27)</b> | <b>Sağ Exitus*</b> | 9 (56,3)<br>7 (43,8)                     | 9 (81,8)<br>2 (18,2)           | <sup>b</sup> 0,231 |

**HRS:** Hepatorenal sendrom, \* Toplamda 1 hasta servis yatışı esnasında 8 hasta ise yoğun bakım takibi sonrası exitus olmuştur

<sup>a</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

Önceki kriterlere göre HRS ve HRS alt tiplerine göre yatış anındaki mortalite oranları tablo 4.7 de verilmiştir. HRS tanılıların toplamında mortalite %43,8, Tip-1 HRS'de %42,9, Tip-2 HRS'de %44,4 bulundu.

**Tablo 4.7:** Önceki kriterlere göre HRS ve HRS alt tiplerinde yatış esnasındaki mortalite oranları

|                         |                    | Önceki kriterlere göre HRS (+) | Tip-1 HRS            | Tip-2 HRS            |
|-------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Mortalite (n=16)</b> | <b>Sağ Exitus*</b> | 9 (56,3)<br>7 (43,8)           | 4 (57,1)<br>3 (42,9) | 5 (55,6)<br>4 (44,4) |

**HRS:** Hepatorenal sendrom, \* Tip-1 HRS tanılı 1 hasta servis yatışı esnasında geri kalan hastalar ise yoğun bakım takibi sonrası exitus olmuştur

Güncel kriterlere göre HRS ve HRS alt tiplerine göre yatış anındaki mortalite oranları tablo 4.8 de verilmiştir. HRS tanılıların toplamında mortalite %33,3, HRS-AKI olgularında %44,4, HRS-NAKI olgularında %11,1 bulundu.

**Tablo 4.8:** Güncel kriterlere göre HRS ve HRS alt tiplerinde yatış esnasındaki mortalite oranları

|                         |                    | Güncel kriterlere göre HRS (+) | HRS-AKI              | HRS-NAKI             |
|-------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Mortalite (n=27)</b> | <b>Sağ Exitus*</b> | 18(66,7)<br>9(33,3)            | 10 (55,6)<br>8(44,4) | 8 (88,9)<br>1 (11,1) |

**HRS:** Hepatorenal sendrom, **HRS-AKI:** Hepatorenal sendrom akut böbrek hasarı, **HRS-NAKI:** Hepatorenal sendrom akut böbrek hasarı olmayan \*HRS-AKI tanılı 1 hasta servis yatışı esnasında diğer hastalar ise yoğun bakım takibi sonrası exitus olmuştur

Güncel kriterlere göre HRS-AKI ve önceki kriterlere göre Tip-1 HRS tanısı alan olgularla yalnızca güncel kriterlere göre HRS-AKI tanısı alan olguların mortalite ve tedavi

yanıtı oranlarının karşılaştırılması tablo 4.9’de verilmiştir. Buna göre mortalite ve tedavi yanıtında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1.0$ ,  $p=0.323$ ) ancak önceki kriterlere göre değerlendirme yapıldığında Tip-1 HRS tanısı almayan 11 hastadan 5’inin exitus olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.9:** Güncel kriterlere göre HRS-AKI ve önceki kriterlere göre Tip-1 HRS tanısı alan olgularla yalnızca güncel kriterlere göre HRS-AKI tanısı alan olguların yatış esnasındaki mortalite ve tedavi yanıtı oranlarının karşılaştırılması

|                          |                    | <b>HRS-AKI&amp;Tip-1<br/>HRS (n=7)</b> | <b>Sadece HRS-AKI<br/>(n=11)</b> | <b>p</b>                 |
|--------------------------|--------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| <b>HRS tedavi yanıtı</b> | <b>Tam yanıt</b>   | 2 (28,6)                               | 6 (54,5)                         | <b><sup>a</sup>0,323</b> |
|                          | <b>Kısmi yanıt</b> | 3 (42,9)                               | 1 (9,1)                          |                          |
|                          | <b>Cevapsız</b>    | 2 (28,6)                               | 4 (36,4)                         |                          |
| <b>Mortalite</b>         | <b>Sağ</b>         | 4 (57,1)                               | 6 (54,5)                         | <b><sup>e</sup>1,000</b> |
|                          | <b>Exitus*</b>     | 3 (42,9)                               | 5 (45,5)                         |                          |

**HRS:** Hepatorenal sendrom, **HRS-AKI:** Hepatorenal sendrom akut böbrek hasarı, \*Toplamda 1 hasta servis yatışı esnasında 7 hasta ise yoğun bakım takibi sonrası exitus olmuştur

<sup>a</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>e</sup>Fisher’s Exact Test

Güncel kriterlere göre HRS tanısı alan olguların diğer tüm olgular ile klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 4.10 ve 4.11’de verilmiştir. HRS tanısı alanlarda ABH nedenli yatış sıklığının ( $p=0.001$ ), Child sınıfı C olan hasta sıklığının ( $p=0.043$ ), MELD 3.0 skorunun ( $p=0.001$ ), tekrar yatış sıklığının ( $p=0.011$ ), asit öyküsü saptanan hasta sıklığının ( $p=0.001$ ), yoğun bakıma sevk edilen hasta sıklığının ( $p=0.001$ ), üre düzeylerinin ( $p=0.001$ ), kreatinin (bazal, yatış ve son değer) düzeylerinin (tümü için  $p<0.01$ ) diğer olgulara göre yüksek, GFR (bazal, yatış ve son değer) düzeylerinin düşük (tümü için  $p<0.01$ ) olduğu görüldü.

Güncel kriterlere göre HRS tanısı alan hastalar sonlanımlarına göre exitus olanlar ve sağ kalanlar olarak gruplandırıldı. Servis yatışı esnasında exitus olan 1 hasta ve yoğun bakıma sevk edilen hastalardan exitus ile sonlanan 8 hasta exitus grubu olarak kabul edildi. Sonlanımı taburcu olan 18 hasta ise sağ kalan olarak kabul edildi. Exitus grubu ve sağ kalanlar grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 4.12 ve 4.13’de verilmiştir. Exitus grubu ve sağ kalanlar grubu arasında klinik özellikler ve uygulanan tedavi metotları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Exitus grubunda üre düzeylerinin ( $p=0.031$ ), kreatinin yatış ( $p=0.035$ ) ve kreatinin son ölçüm ( $p=0.011$ ) değerleri sağ kalanlar grubuna göre yüksek, GFR son ölçüm ( $p=0.031$ ) düzeyleri ise düşük bulundu.

**Tablo 4.10:** Güncel kriterlere göre HRS tanısı alan olguların HRS dışı tüm olgular ile klinik özelliklerinin karşılaştırılması

|                                |                                                                                                                                                                | HRS (+)<br>(n=27)                                                                  | HRS (-)<br>(n=185)                                                                             | p                                                                                                                                |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yaş (yıl)                      | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                       | 67,04±11,18<br>70 (46-85)                                                          | 62,82±14,83<br>63 (27-94)                                                                      | <sup>c</sup> 0,157                                                                                                               |
| Cinsiyet                       | Erkek<br>Kadın                                                                                                                                                 | 15 (55,6)<br>12 (44,4)                                                             | 107 (57,8)<br>78 (42,2)                                                                        | <sup>b</sup> 0,823                                                                                                               |
| Hastalık süresi (yıl)          | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                       | 3,18±4,90<br>1,5 (0-20)                                                            | 2,24±3,98<br>0 (0-19)                                                                          | <sup>d</sup> 0,199                                                                                                               |
| Yatış tanısı                   | Spontan bakteriyel peritonit<br>Özofagus varis kanama<br>Hepatik ensefalopati<br>Dekompanse siroz<br>GİS-kanama<br>Assit tetkik<br>Akut böbrek hasarı<br>Diğer | 0 (0)<br>0 (0)<br>5 (18,5)<br>8 (29,6)<br>1 (3,7)<br>4 (14,8)<br>9 (33,3)<br>0 (0) | 9 (4,9)<br>25 (13,5)<br>23 (12,4)<br>46 (24,9)<br>14 (7,6)<br>55 (29,7)<br>11 (5,9)<br>2 (1,1) | <sup>a</sup> 0,001**                                                                                                             |
| Siroz etiyojisi                | Kriptojenik<br>Hepatit B<br>Hepatit C<br>Alkol<br>Konjestif hepatopati<br>NASH<br>Diğer                                                                        | 6 (22,2)<br>3 (11,1)<br>6 (22,2)<br>4 (14,8)<br>0 (0)<br>6 (22,2)<br>2 (7,4)       | 48 (25,9)<br>26 (14,1)<br>18 (9,7)<br>28 (15,1)<br>7 (3,8)<br>43 (23,2)<br>15 (8,1)            | <sup>a</sup> 0,716                                                                                                               |
| Child-Pugh sınıfı              | A<br>B<br>C                                                                                                                                                    | 0 (0)<br>10 (37,0)<br>17 (63,0)                                                    | 8 (4,3)<br>107 (57,8)<br>70 (37,8)                                                             | <sup>a</sup> 0,043*                                                                                                              |
| MELD 3.0 skoru                 | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                       | 26,48±6,45<br>26 (16-37)                                                           | 19,29±6,49<br>19 (8-38)                                                                        | <sup>d</sup> 0,001**                                                                                                             |
| <b>Komorbidite durumu</b>      |                                                                                                                                                                |                                                                                    |                                                                                                |                                                                                                                                  |
| Komorbidite türü (n=121)       | Diabetes mellitus<br>Hipertansiyon<br>Koroner arter hastalığı<br>Konjestif kalp yetmezliği<br>Kronik böbrek hastalığı<br>KOAH                                  | 15 (71,4)<br>11 (52,4)<br>5 (23,8)<br>2 (9,5)<br>5 (23,8)<br>1 (4,8)               | 61 (61,0)<br>50 (50,0)<br>19 (19,0)<br>10 (10,0)<br>18 (18,0)<br>12 (12,0)                     | <sup>b</sup> 0,369<br><sup>b</sup> 0,843<br><sup>c</sup> 0,563<br><sup>c</sup> 1,000<br><sup>c</sup> 0,547<br><sup>c</sup> 0,462 |
| Yatış süresi (gün)             | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                       | 12,81±7,87<br>10 (3-29)                                                            | 10,25±7,30<br>8 (3-51)                                                                         | <sup>d</sup> 0,075                                                                                                               |
| Tekrar yatış sayısı            | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                       | 2,81±2,24<br>2 (1-9)                                                               | 1,91±1,71<br>1 (1-14)                                                                          | <sup>d</sup> 0,011*                                                                                                              |
| Komplikasyon durumu            | Var<br>Yok                                                                                                                                                     | 19 (70,4)<br>8 (29,6)                                                              | 91 (49,2)<br>94 (50,8)                                                                         | <sup>b</sup> 0,040*                                                                                                              |
| Komplikasyon türü (n=110)      | Özofagus varis kanama<br>Hepatik ensefalopati<br>Assit<br>Spontan bakteriyel peritonit                                                                         | 4 (21,1)<br>11 (57,9)<br>12 (63,2)<br>3 (15,8)                                     | 43 (47,3)<br>33 (36,3)<br>23 (25,3)<br>16 (17,6)                                               | <sup>b</sup> 0,036*<br><sup>b</sup> 0,080<br><sup>b</sup> 0,001**<br><sup>c</sup> 1,000                                          |
| <b>ABH presipitan durumlar</b> |                                                                                                                                                                |                                                                                    |                                                                                                |                                                                                                                                  |
| ABH presipitan türü (n=133)    | İdrar yolu enfeksiyonu<br>Terapötik parasentez<br>Diüretik kullanımı                                                                                           | 4 (16,0)<br>15 (60,0)<br>17 (68,0)                                                 | 17 (15,7)<br>74 (68,5)<br>54 (50,0)                                                            | <sup>c</sup> 1,000<br><sup>b</sup> 0,415<br><sup>b</sup> 0,104                                                                   |
| Sonlanım şekli                 | Taburcu<br>Yoğun Bakım<br>Exitus<br>Nakil                                                                                                                      | 18 (66,7)<br>8 (29,6)<br>1 (3,7)<br>0 (0)                                          | 164 (88,6)<br>11 (5,9)<br>2 (1,1)<br>8 (4,3)                                                   | <sup>a</sup> 0,001**                                                                                                             |

, GİS-kanama: Gastrointestinal sistem kanaması, NASH: Non-alkolik steatohepatit, MELD: Model for end stage liver disease, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, <sup>a</sup>Fisher Freeman Halton Test, <sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test, <sup>c</sup>Student T Test, <sup>d</sup>Mann Whitney U Test, \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$

**Tablo 4.11:** Güncel kriterlere göre HRS tanısı alan olguların HRS dışı tüm olgular ile laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

|                                                   |                         | <b>HRS (+)</b><br><b>(n=27)</b> | <b>HRS (-)</b><br><b>(n=185)</b> | <b>p</b>                    |
|---------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| <b>Glukoz (mg/dL)</b>                             | <i>Ort±Ss</i>           | 165,26±113,06                   | 134,55±56,65                     | <sup>d</sup> <b>0,129</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 132 (86-669)                    | 121 (48-414)                     |                             |
| <b>INR</b>                                        | <i>Ort±Ss</i>           | 1,89±0,82                       | 1,62±0,47                        | <sup>d</sup> <b>0,068</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 1,6 (1,2-4,5)                   | 1,5 (1-4,8)                      |                             |
| <b>Albumin (g/dL)</b>                             | <i>Ort±Ss</i>           | 2,78±0,54                       | 2,88±0,59                        | <sup>d</sup> <b>0,318</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 2,6 (2,1-3,9)                   | 2,9 (1,7-4,4)                    |                             |
| <b>AST (U/L)</b>                                  | <i>Ort±Ss</i>           | 49,59±38,66                     | 54,32±42,76                      | <sup>d</sup> <b>0,389</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 35 (16-192)                     | 43 (5-333)                       |                             |
| <b>ALT(U/L)</b>                                   | <i>Ort±Ss</i>           | 28,93±20,33                     | 33,93±50,54                      | <sup>d</sup> <b>0,962</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 26 (5-96)                       | 24 (5-619)                       |                             |
| <b>Total Bilirubin (mg/dL)</b>                    | <i>Ort±Ss</i>           | 4,12±6,54                       | 3,01±4,53                        | <sup>d</sup> <b>0,333</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 2,3 (0,4-28,6)                  | 1,8 (0,2-41,8)                   |                             |
| <b>Direkt Bilirubin (mg/dL)</b>                   | <i>Ort±Ss</i>           | 2,87±5,68                       | 1,68±3,18                        | <sup>d</sup> <b>0,155</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 1,1 (0,1-24,2)                  | 0,8 (0,1-27,7)                   |                             |
| <b>Na (mmol/L)</b>                                | <i>Ort±Ss</i>           | 131,48±6,55                     | 134,03±5,17                      | <sup>d</sup> <b>0,055</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 133 (116-142)                   | 135 (115-148)                    |                             |
| <b>K (mmol/L)</b>                                 | <i>Ort±Ss</i>           | 4,57±0,80                       | 4,39±0,77                        | <sup>d</sup> <b>0,228</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 4,4 (3,2-6,6)                   | 4,3 (2,6-7,1)                    |                             |
| <b>Üre (mg/dL)</b>                                | <i>Ort±Ss</i>           | 112,30±44,61                    | 59,34±44,06                      | <sup>d</sup> <b>0,001**</b> |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 118 (27-190)                    | 47 (6-268)                       |                             |
| <b>Kreatinin (Bazal) (mg/dL)</b>                  | <i>Ort±Ss</i>           | 1,20±0,47                       | 1,02±0,82                        | <sup>d</sup> <b>0,002**</b> |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 1,2 (0,6-2,6)                   | 0,8 (0,4-8,1)                    |                             |
| <b>Kreatinin (Yatış) (mg/dL)</b>                  | <i>Ort±Ss</i>           | 2,05±0,76                       | 1,18±0,85                        | <sup>d</sup> <b>0,001**</b> |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 2 (0,6-4,1)                     | 0,8 (0,5-6,8)                    |                             |
| <b>Kreatinin (Son değer) (mg/dL)</b>              | <i>Ort±Ss</i>           | 1,73±0,88                       | 1,10±0,76                        | <sup>d</sup> <b>0,001**</b> |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 1,5 (0,6-4,4)                   | 0,8 (0,4-6)                      |                             |
| <b>GFR (Bazal) (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>     | <i>Ort±Ss</i>           | 63,70±27,69                     | 82,16±29,29                      | <sup>d</sup> <b>0,002**</b> |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 58 (24-118,9)                   | 88 (4-135)                       |                             |
| <b>GFR (Yatış) (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>     | <i>Ort±Ss</i>           | 36,10±23,74                     | 75,36±33,42                      | <sup>d</sup> <b>0,001**</b> |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 30,2 (13-118,1)                 | 83,2 (5-132,1)                   |                             |
| <b>GFR (Son değer) (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b> | <i>Ort±Ss</i>           | 46,98±27,73                     | 78,20±31,75                      | <sup>d</sup> <b>0,001**</b> |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 42 (8,9-110)                    | 84 (7-140,2)                     |                             |
| <b>WBC (10<sup>3</sup>/uL)</b>                    | <i>Ort±Ss</i>           | 8,67±6,00                       | 7,58±4,45                        | <sup>d</sup> <b>0,405</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 6,8 (1,9-28,5)                  | 6,4 (1,2-23,1)                   |                             |
| <b>Hemoglobin (g/dL)</b>                          | <i>Ort±Ss</i>           | 10,24±2,68                      | 9,94±2,49                        | <sup>c</sup> <b>0,559</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 10,3 (4-14,9)                   | 9,7 (3,2-17,3)                   |                             |
| <b>Trombosit (10<sup>3</sup>/uL)</b>              | <i>Ort±Ss</i>           | 132,27±77,92                    | 135,25±85,77                     | <sup>d</sup> <b>0,789</b>   |
|                                                   | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 98 (32-331)                     | 118 (25,3-587)                   |                             |

INR: International normalized ratio, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Na: Sodyum, K: Potasyum, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, WBC: Beyaz kan hücresi

<sup>c</sup>Student T Test

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test

<sup>\*\*</sup>p<0,01

**Tablo 4.12:** HRS hastalarının sonlanımlarına göre klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

|                                     |                                                                                                                                                                         | Sağ kalanlar<br>(n=18)                                                | Exitus*<br>(n=9)                                                       | p                                                                                                                                |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yaş (yıl)                           | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                                | 67,89±11,94<br>71 (46-85)                                             | 65,33±9,90<br>63 (50-80)                                               | <sup>d</sup> 0,596                                                                                                               |
| Cinsiyet                            | <b>Erkek</b><br><b>Kadın</b>                                                                                                                                            | 9 (50,0)<br>9 (50,0)                                                  | 6 (66,7)<br>3 (33,3)                                                   | <sup>e</sup> 0,683                                                                                                               |
| Hastalık süresi<br>(yıl)            | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                                | 2,21±2,91<br>1,5 (0-10)                                               | 4,88±7,14<br>2 (0-20)                                                  | <sup>d</sup> 0,570                                                                                                               |
| Yatış tanısı                        | <b>Hepatik ensefalopati</b><br><b>Dekompanse siroz</b><br><b>GİS-kanama</b><br><b>Assit tetkik</b><br><b>Akut böbrek hasarı</b>                                         | 2 (11,1)<br>6 (33,3)<br>1 (5,6)<br>3 (16,7)<br>6 (33,3)               | 3 (33,3)<br>2 (22,2)<br>0 (0)<br>1 (11,1)<br>3 (33,3)                  | <sup>a</sup> 0,745                                                                                                               |
| Siroz etiyojisi                     | <b>Kriptojenik</b><br><b>Hepatit B</b><br><b>Hepatit C</b><br><b>Alkol</b><br><b>NASH</b><br><b>Diğer</b>                                                               | 4 (22,2)<br>2 (11,1)<br>5 (27,8)<br>3 (16,7)<br>3 (16,7)<br>1** (5,6) | 2 (22,2)<br>1 (11,1)<br>1 (11,1)<br>1 (11,1)<br>3 (33,3)<br>1** (11,1) | <sup>a</sup> 0,907                                                                                                               |
| Child sınıfı                        | <b>B</b><br><b>C</b>                                                                                                                                                    | 9 (50,0)<br>9 (50,0)                                                  | 1 (11,1)<br>8 (88,9)                                                   | <sup>e</sup> 0,091                                                                                                               |
| MELD 3.0 skoru                      | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                                | 25,11±6,61<br>26 (16-37)                                              | 29,22±5,45<br>31 (18-37)                                               | <sup>d</sup> 0,106                                                                                                               |
| Komorbidite durumu                  | <b>Var</b><br><b>Yok</b>                                                                                                                                                | 16 (88,9)<br>2 (11,1)                                                 | 5 (55,6)<br>4 (44,4)                                                   | <sup>e</sup> 0,136                                                                                                               |
| Komorbidite türü<br>(n=21)          | <b>Diabetes mellitus</b><br><b>Hipertansiyon</b><br><b>Koroner arter hastalığı</b><br><b>Konjestif kalp yetmezliği</b><br><b>Kronik böbrek hastalığı</b><br><b>KOAH</b> | 11 (68,8)<br>8 (50,0)<br>4 (25,0)<br>1 (6,3)<br>4 (25,0)<br>0 (0)     | 4 (80,0)<br>3 (60,0)<br>1 (20,0)<br>1 (20,0)<br>1 (20,0)<br>1 (20,0)   | <sup>e</sup> 1,000<br><sup>e</sup> 1,000<br><sup>e</sup> 1,000<br><sup>e</sup> 0,429<br><sup>e</sup> 1,000<br><sup>e</sup> 0,238 |
| Yatış süresi (gün)                  | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                                | 13,67±8,49<br>10 (3-29)                                               | 11,11±6,60<br>9 (4-23)                                                 | <sup>d</sup> 0,495                                                                                                               |
| Tekrar yatış sayısı                 | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                                | 2,94±2,29<br>2,5 (1-9)                                                | 2,56±2,24<br>2 (1-8)                                                   | <sup>d</sup> 0,705                                                                                                               |
| Komplikasyon durumu                 | <b>Var</b><br><b>Yok</b>                                                                                                                                                | 11 (61,1)<br>7 (38,9)                                                 | 8 (88,9)<br>1 (11,1)                                                   | <sup>e</sup> 0,201                                                                                                               |
| Komplikasyon türü (n=19)            | <b>Özofagus varis kanama</b><br><b>Hepatik ensefalopati</b><br><b>Assit öyküsü</b><br><b>Spontan bakteriyel peritonit</b>                                               | 2 (18,2)<br>4 (36,4)<br>9 (81,8)<br>1 (9,1)                           | 2 (25,0)<br>7 (87,5)<br>3 (37,5)<br>2 (25,0)                           | <sup>e</sup> 1,000<br><sup>e</sup> 0,059<br><sup>e</sup> 0,074<br><sup>e</sup> 0,546                                             |
| ABH presipitan durumlar             | <b>Var</b><br><b>Yok</b>                                                                                                                                                | 17 (94,4)<br>1 (5,6)                                                  | 8 (88,9)<br>1 (11,1)                                                   | <sup>e</sup> 1,000                                                                                                               |
| ABH presipitan türü (n=25)          | <b>İdrar yolu enfeksiyonu</b><br><b>Terapötik parasentez</b><br><b>Diüretik kullanımı</b>                                                                               | 2 (11,8)<br>10 (58,8)<br>10 (58,8)                                    | 2 (25,0)<br>5 (62,5)<br>7 (87,5)                                       | <sup>e</sup> 0,570<br><sup>e</sup> 1,000<br><sup>e</sup> 0,205                                                                   |
| Tedavi şekli (n=18)                 | <b>Albümin</b><br><b>Albümin+Terlipressin</b><br><b>Albümin+Terlipressin+RRT</b>                                                                                        | 0 (0)<br>9 (90,0)<br>1 (10,0)                                         | 3 (37,5)<br>4 (50,0)<br>1 (12,5)                                       | <sup>a</sup> 0,090                                                                                                               |
| Terlipressin süresi<br>(gün) (n=15) | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Mak)</i>                                                                                                                                | 4,20±2,20<br>3,5 (1-9)                                                | 2,80±1,48<br>3 (1-5)                                                   | <sup>d</sup> 0,206                                                                                                               |
| Terlipressin dozu<br>(n=15)         | <b>2 mg/gün</b><br><b>4 mg/gün</b>                                                                                                                                      | 4 (40,0)<br>6 (60,0)                                                  | 3 (60,0)<br>2 (40,0)                                                   | <sup>e</sup> 0,608                                                                                                               |

**GİS-kanama:** Gastrointestinal sistem kanaması, **MELD:** Model for end stage liver disease, **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, \*1 hasta yatış esnasında exitus olurken 8 hastanın yoğun bakım takibinde exitus olduğu görüldü \*\*Primer biliyer siroz

<sup>a</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test

<sup>e</sup>Fisher's Exact Test

**Tablo 4.13:** HRS hastalarının sonlanımlarına göre laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

|                                                 |                         | <b>Sağ kalanlar<br/>(n=18)</b> | <b>Exitus<br/>(n=9)</b> | <b>p</b>                   |
|-------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| <b>Glukoz (mg/dL)</b>                           | <i>Ort±Ss</i>           | 170,72±132,92                  | 154,33±61,62            | <sup>d</sup> <b>0,820</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 132,5 (86-669)                 | 132 (97-292)            |                            |
| <b>INR</b>                                      | <i>Ort±Ss</i>           | 1,92±0,98                      | 1,84±0,39               | <sup>d</sup> <b>0,322</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 1,6 (1,2-4,5)                  | 1,8 (1,4-2,6)           |                            |
| <b>Albumin (g/dL)</b>                           | <i>Ort±Ss</i>           | 2,74±0,53                      | 2,86±0,58               | <sup>d</sup> <b>0,668</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 2,6 (2,1-3,9)                  | 2,7 (2,2-3,8)           |                            |
| <b>AST (U/L)</b>                                | <i>Ort±Ss</i>           | 45,50±26,03                    | 57,78±57,48             | <sup>d</sup> <b>0,743</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 41,5 (17-116)                  | 33 (16-192)             |                            |
| <b>ALT (U/L)</b>                                | <i>Ort±Ss</i>           | 29,06±16,69                    | 28,67±27,41             | <sup>d</sup> <b>0,433</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 29 (5-67)                      | 23 (5-96)               |                            |
| <b>Total Bilirubin (mg/dL)</b>                  | <i>Ort±Ss</i>           | 3,44±5,29                      | 5,49±8,73               | <sup>d</sup> <b>0,176</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 1,9 (0,4-23,3)                 | 2,8 (1-28,6)            |                            |
| <b>Direkt Bilirubin (mg/dL)</b>                 | <i>Ort±Ss</i>           | 2,35±4,59                      | 3,90±7,63               | <sup>d</sup> <b>0,194</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 0,9 (0,1-19,9)                 | 1,5 (0,4-24,2)          |                            |
| <b>Na (mmol/L)</b>                              | <i>Ort±Ss</i>           | 132,00±6,83                    | 130,44±6,21             | <sup>d</sup> <b>0,561</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 133,5 (116-142)                | 132 (122-138)           |                            |
| <b>K (mmol/L)</b>                               | <i>Ort±Ss</i>           | 4,66±0,72                      | 4,38±0,97               | <sup>d</sup> <b>0,495</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 4,4 (3,6-6,6)                  | 4,7 (3,2-6,1)           |                            |
| <b>Üre (mg/dL)</b>                              | <i>Ort±Ss</i>           | 98,67±47,18                    | 139,56±22,01            | <sup>d</sup> <b>0,031*</b> |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 98,5 (27-176)                  | 137 (117-190)           |                            |
| <b>Kreatinin-Bazal (mg/dL)</b>                  | <i>Ort±Ss</i>           | 1,21±0,40                      | 1,17±0,62               | <sup>d</sup> <b>0,433</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 1,2 (0,6-1,8)                  | 0,9 (0,6-2,6)           |                            |
| <b>Kreatinin-Yatış (mg/dL)</b>                  | <i>Ort±Ss</i>           | 1,83±0,67                      | 2,50±0,76               | <sup>d</sup> <b>0,035*</b> |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 1,9 (0,6-3,3)                  | 2,3 (1,7-4,1)           |                            |
| <b>Kreatinin-Son Ölçüm (mg/dL)</b>              | <i>Ort±Ss</i>           | 1,43±0,59                      | 2,31±1,10               | <sup>d</sup> <b>0,011*</b> |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 1,4 (0,6-3,3)                  | 2,4 (0,6-4,4)           |                            |
| <b>GFR-Bazal (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>     | <i>Ort±Ss</i>           | 60,40±28,03                    | 70,29±27,36             | <sup>d</sup> <b>0,348</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 49,5 (26,4-118,9)              | 64 (24-105)             |                            |
| <b>GFR-Yatış (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>     | <i>Ort±Ss</i>           | 41,01±27,31                    | 26,27±9,17              | <sup>d</sup> <b>0,118</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 32,9 (13-118,1)                | 27,6 (14-42)            |                            |
| <b>GFR-Son Ölçüm (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b> | <i>Ort±Ss</i>           | 52,34±25,87                    | 36,27±29,73             | <sup>d</sup> <b>0,031*</b> |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 48,5 (12,8-110)                | 27,5 (8,9-110)          |                            |
| <b>WBC (10<sup>3</sup>/uL)</b>                  | <i>Ort±Ss</i>           | 7,17±3,48                      | 11,67±8,72              | <sup>d</sup> <b>0,212</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 6,4 (1,9-14,1)                 | 6,8 (4,6-28,5)          |                            |
| <b>Hemoglobin (g/dL)</b>                        | <i>Ort±Ss</i>           | 9,83±2,69                      | 11,06±2,63              | <sup>d</sup> <b>0,176</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 9,6 (4-14,9)                   | 11,5 (5,8-14,9)         |                            |
| <b>Trombosit (10<sup>3</sup>/uL)</b>            | <i>Ort±Ss</i>           | 131,20±68,95                   | 134,41±98,08            | <sup>d</sup> <b>0,820</b>  |
|                                                 | <i>Medyan (Min-Mak)</i> | 102 (46-274)                   | 97 (32-331)             |                            |

**INR:** International normalized ratio, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **Na:** Sodyum, **K:** Potasyum, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **WBC:** Beyaz kan hücresi

<sup>d</sup>Mann Whitney U Test

\*p<0,05

Yatan hastalardan 18 tanesi HRS tanısı alarak tedavi başladığı bunlardan 3 tanesine yalnızca albümin, 13 tanesine albümin ve terlipressin kombinasyonu, 2 tanesine ise albümin-terlipressin kombinasyonuna ek olarak RRT uygulanmış olduğu görüldü (Tablo 4.14)

**Tablo 4.14:** HRS için tedavi verilenler

|                                          | <b>Yalnızca Albümin</b> | <b>Albümin+Terlipressin</b> | <b>Albümin+Terlipressin+RRT</b> |
|------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>HRS için tedavi verilenler (n=18)</b> | 3 (16,7)                | 13 (72,2)                   | 2 (11,1)                        |
| <b>HRS:</b> Hepatorenal sendrom          |                         |                             |                                 |

HRS için servis yatışı boyunca tedavi verilen hastaların tedavi yanıtları tablo 4.15’de verilmiştir. Hastaların 8’i (%44,4) tam yanıt, 4’ü (%22,2) kısmi yanıt, 6’sı (%33,3) ise yanıtızsız olarak değerlendirildi.

**Tablo 4.15:** HRS tedavi yanıtı

|                                 | <b>HRS için tedavi verilenler (n=18)</b> |
|---------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Tam yanıt</b>                | 8 (44,4)                                 |
| <b>Kısmi yanıt</b>              | 4 (22,2)                                 |
| <b>Yanıtızsız</b>               | 6 (33,3)                                 |
| <b>HRS:</b> Hepatorenal sendrom |                                          |

HRS ve HRS-AKI tanısı alan hastaların 7, 28, 90 ve 180. Günlerdeki sağkalım durumları tablo 4.16 ve 4.17’te verilmiştir. Buna göre HRS tanısı alan hastalarda mortalite 7. günde %25,9, 28. günde %44,4, 90. günde %59,2 ve 180. günde %63; HRS-AKI tanısı alan hastalarda mortalite ise 7. günde %27,8, 28. günde %55,6, 90. ve 180. günde 77,8 bulunmuştur.

**Tablo 4.16:** HRS tanısı alan hastaların sağkalım durumları

|               | <b>7 gün (n=27)</b> | <b>28 gün (n=27)</b> | <b>90 gün (n=27)</b> | <b>180 gün (n=27)</b> |
|---------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Sağ</b>    | 20 (74,1)           | 15 (55,6)            | 11 (40,8)            | 10 (37,0)             |
| <b>Exitus</b> | 7 (25,9)            | 12 (44,4)            | 16 (59,2)            | 17 (63,0)             |

**Tablo 4.17:** HRS-AKI tanısı alan hastaların sağkalım durumları

|               | <b>7 gün (n=18)</b> | <b>28 gün (n=18)</b> | <b>90 gün (n=18)</b> | <b>180 gün (n=18)</b> |
|---------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Sağ</b>    | 13 (72,2)           | 8 (44,4)             | 4 (22,2)             | 4 (22,2)              |
| <b>Exitus</b> | 5 (27,8)            | 10(55,6)             | 14 (77,8)            | 14 (77,8)             |

Lojistik regresyon analizinde klinik, tedavi ve laboratuvar özellikleri ile HRS mortalitesi arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18:** HRS mortalitesi üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

|                     | <i>p</i>     | ODDS   | %95 CI |         |
|---------------------|--------------|--------|--------|---------|
|                     |              |        | Lower  | Upper   |
| Üre                 | <b>0,088</b> | 1,031  | 0,995  | 1,068   |
| Kreatinin-Son ölçüm | <b>0,058</b> | 14,924 | 0,916  | 243,145 |
| GFR-Son ölçüm       | <b>0,127</b> | 1,057  | 0,984  | 1,136   |

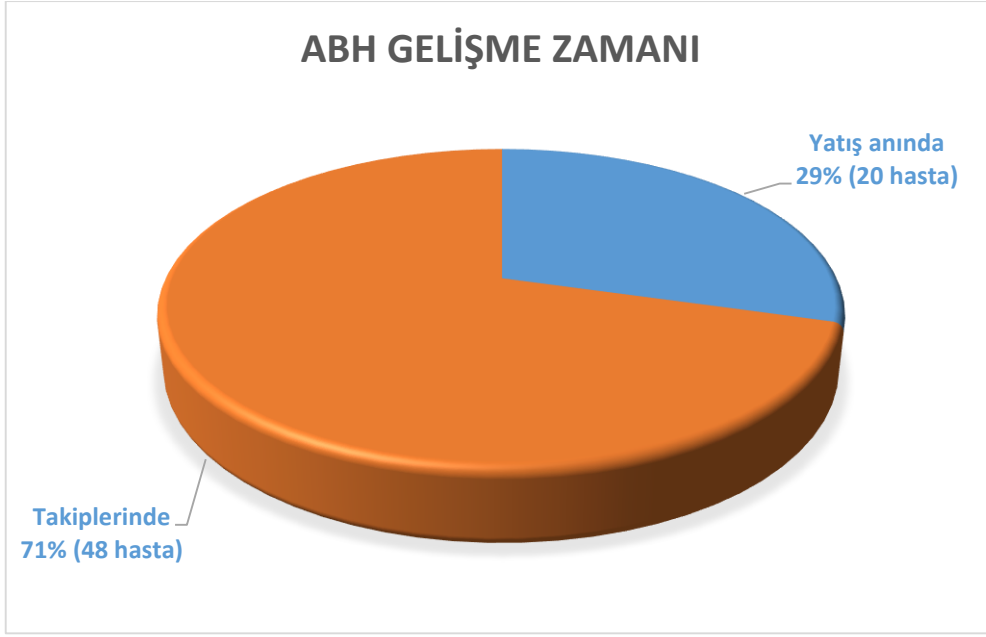
**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

Hastaların 68'inde (%32.1) yatış anında (20 hasta) veya daha sonrasında (48 hasta) ABH geliştiği görüldü. Bunların 52'si (%76.5) prerenal azotemi, 16'sı (%23.5) ise intrinsek renal ABH olarak değerlendirildi, postrenal ABH'a rastlanmadı. HRS-AKI ise prerenal azotemilerin %34.6 (tüm ABH'lerin %26.5'inde) tespit edildi (Tablo 4.19, Şekil 4.4, Şekil 4.5)

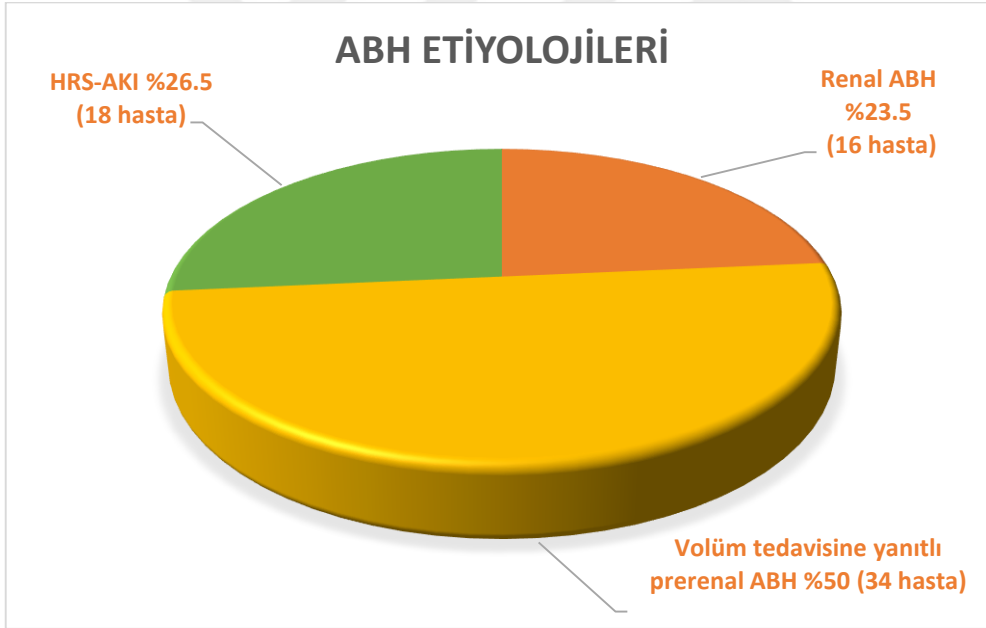
**Tablo 4.19:** ABH tanılı hastaların etiyolojiye göre dağılımı

|                                    | Prerenal azotemi | İntrensek renal ABH |
|------------------------------------|------------------|---------------------|
| <b>ABH gelişen hastalar (n=68)</b> | 52 (76,5)        | 16(23,5)            |

**ABH:** Akut böbrek hasarı



Şekil 4.4: Hastaların ABH gelişme zamanına göre dağılımı



Şekil 4.5: ABH gelişen hastalarda etiyojilere göre dağılım

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

### 5.1. TARTIŞMA

Bu çalışmada hastanemize yatan 212 assitli siroz hastasına ait 430 hastane yatışını inceleyerek bu hastalarda ABH sıklığını, HRS önceki ve güncel tanı kriterlerine göre tanı koydurma oranları arasında bir farklılık olup olmadığını, HRS alt tip tanıları arasındaki farklılıkları, HRS’de tedavi yanıtlarını, HRS tanısı alan ve almayan olguların klinik özelliklerini ve sonlanımlarını araştırdık.

Hastaların %32.1’inde yatış süresi içerisinde ABH geliştiği tespit edildi. Önceki kriterlere göre HRS sıklığı %7.5 iken güncel kriterlere göre HRS sıklığı %12.7 bulundu. Önceki kriterleri karşılayan 16 hastanın 7’si Tip-1 HRS, 9’u Tip-2 HRS grubuna girerken, yeni kriterleri karşılayan 27 hastanın 18’inin HRS-AKI, 9’unun HRS-NAKI grubuna girdiği görüldü. Güncel kriterlere göre tanı alan tüm HRS hastalarında hastane yatışı esnasında mortalite %33.3, genel takipte 7. günde %25.9, 28. günde %44,4, 90. günde %59,2 ve 180. günde %63; HRS-AKI tanısı alan hastalarda yatışı esnasında mortalite %44.4, genel takipte 7. günde %27,8, 28. günde %55,6, 90. ve 180. günde 77,8 bulundu. Tedavi verilen hastalardan 8’inde tam yanıt, 4’ünde kısmi yanıt alındığı izlendi. Hastaların 6’sı ise tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirildi. HRS’li olgularda diğer olgulara göre ABH nedeni yatış sıklığı ( $p=0.001$ ), ortalama MELD skoru ( $p=0.001$ ), Child C olan hasta sıklığı ( $p=0.043$ ), tekrar yatış sıklığı ( $p=0.011$ ), assit öyküsü olan hasta sıklığı ( $p=0.001$ ), yoğun bakım ihtiyacı gelişen hasta sıklığı ( $p=0.001$ ) ve kreatinin düzeyleri (bazal, yatış ve son değer) yüksek (tümü için  $p<0.01$ ), glomeruler filtrasyon hızı düzeyleri (bazal, yatış ve son değer) düşük bulundu (tümü için  $p<0.01$ ).

Literatür taramalarında ülkemizde veya yurtdışında önceki ve güncel kriterlere göre HRS prevalansını karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Ayrıca ülkemizde HRS prevalansını gösteren yeterli sayıda veri ve klinik çalışmaya ulaşamadık. Vaz ve arkadaşları tarafından Brezilya’da yapılan bir çalışmada güncel kriterlere göre ABH gelişen hasta sayısının önceki kriterlere göre ABH gelişen hasta sayısından daha fazla olduğundan bahsedilse de kriterler arasındaki HRS prevalansları hakkında bir karşılaştırma yapılmadığı saptandı (139).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 206 siroz hastası dahil edilip bunların yaş aralığı 22 ile 94, ortalama yaş 63, hastaların %61.7'si erkek, %38.3'ü kadın, en sık siroz etiyolojileri alkolik siroz, kriptojenik siroz ve HBV ilişkili siroz (%27.7, %26.7 ve %17), Child A olan 4 (%1.9), Child B olan 108 (%52.4), Child C olan 94 (%45.6) hasta bulunmuş (140). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 100 klinik veya poliklinik siroz hastasının; %58'inin erkek, ortalama yaşlarının 55, %15'inin Child A, %32'sinin Child B, %53'ünün Child C, en sık siroz etiyolojilerinin sırasıyla HBV ve HCV ilişkili viral hepatit (%47 ve %11) olduğunu, %26 olguda ise siroz etiyolojisinin belirlenemediğini bildirmişler (141). Bizim çalışmamız ve literatür karşılaştırıldığında demografik özellikler ve siroz şiddeti benzerlik gösterirken siroz etiyolojisinde farklılık bulunmasına çalışmamıza assiti olmayan vakaların, 48 saatten kısa süren yatışların ve HCC gelişen hastaların alınmaması neden olmuş olabilir. İkinci çalışmada poliklinik hastalarının da dahil edilmesi Child A hasta sayısının fazla bulunmasına neden olmuş olabilir. Vaz ve arkadaşları tarafından 75 siroz hastası ile yapılan çalışmada ortalama MELD-Na skoru  $20.63 \pm 6.68$ , en sık komorbiditeler DM (%36), hipertansiyon (%30.67), en sık siroz komplikasyonları assit, hepatik ensefalopati, portal hipertansif kanama (%87.67, %50.68, %45.21), ortanca yatış sayısının 3 (0-6) olduğu görülmüş (139). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise en sık görülen siroz komplikasyonlarının sırasıyla özofagus varis kanama, SBP, HE ve HRS (%56, %42, %26 ve %3) olduğu bildirilmiş (141). Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamıza alınan hastaların ortalama MELD skorları, en sık görülen komorbiditeler ve siroz komplikasyonlarının benzerlik gösterdiği görülmüştür.

ABH prevalansı Duah ve arkadaşları tarafından yapılan 179 siroz hastasının dahil edildiği çalışmada %27.9, Tandon ve arkadaşları tarafından yapılan 8680 hastanın dahil edildiği çalışmada %39, Gameiro ve arkadaşları tarafından yapılan 186 hastanın dahil edildiği çalışmada %28 bulunmuştur (102, 142, 143). HRS prevalansı ise çalışmanın yapıldığı yere (poliklinik vs yatan hasta), örneklem büyüklüğüne, çalışmalara alınan popülasyon özelliklerine (assiti olan veya olmayan gibi) ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermekle birlikte güncel verilere göre assitli sirotik hastalarda HRS sıklığının %8 ve medyan sürvinin 2 haftadan daha az olduğu belirtilmektedir (144). Vaz ve arkadaşları tarafından Brezilya'da yapılan çalışmada prerenal azotemi %69.6, intrasek renal ABH %26.9, postrenal ABH %3.3, izlenmiş olup HRS-AKI prerenal azotemilerin %14.5 inde tespit edilmiş (139). Garcia-Tsao ve arkadaşları tarafından yapılan birden fazla çalışmanın dahil edildiği bir incelemeye göre yatan siroz hastalarında ABH %19 sıklıkla görülürken bunların da %68'inde ABH sebebinin prerenal azotemi olduğu tespit edilmiş. HRS ise prerenal azotemilerin %34'ünde saptanmıştır (145). ABD'de 2016-2019 yılları

arasında siroz nedenli hastaneye yatan hastalarda HRS sıklığının %16.5 olduğu bildirilmiştir (146). Nepal'den bildirilen gözlemsel bir çalışmada ardışık olarak hastaneye yatan 302 siroz olgusunun %18.5'inde ABH saptandığı, etiyolojilerinin %46'sında tedavi yanıtı prerenal azotemi, %30'unda HRS ve %24'ünde intrinsek renal ABH olduğu gözlenmiştir (147). Kolombiya'dan bildirilen retrospektif bir çalışmada ABH gelişen 117 sirotik hastanın %23.9'unda HRS gözlemlendiği bildirilmiştir. (148). ABH ve HRS'nin sirozlu hastalarda gözardı edilemeyecek boyutta bir problem olduğu gözükmemektedir. Bizim çalışmamızda saptanan %32.1 ABH ve %12.7 HRS (prerenal azotemilerin %34.6'sında ve tüm ABH'lerin %26.5'inde) sıklıkları literatür ile benzerlik göstermektedir.

HRS bir dışlama tanısı olup siroz hastalarındaki ABH'nin ileri bir manifestasyonudur. Şiddetli renal arteriyal vazokonstriksiyon, sistemik inflamasyon, adrenal disfonksiyon, intra-abdominal hipertansiyon ve hepatorenal refleks neticesinde GFR de aşırı bir düşüş görülmesi durumuna karşılık gelen fonksiyonel bir bozukluktur. Ultrasonografide böbrek yapısı doğal, idrar sedimenti genellikle normal beklenir. Hematüri ve proteinüri beklenmez. Farmakolojik tedavi veya karaciğer nakli sonrasında böbrek fonksiyonlarının normale döndüğü görülebilir (7). 2007 IAC HRS kriterlerine göre yakın zamanda nefrotoksik herhangi bir madde veya ilaç kullanmayan, ultrasonografi ile değerlendirmede proteinüri veya mikrohematürinin neden olduğu parankim hasarı veya başka bir anormal bulgu olmayan, kreatinin değeri  $>1.5$  mg/dL olan, şok tablosunda olmayan, en az iki gün diüretikleri kesilerek albumin ile beraber verilen volüm genişletici tedavilerle kreatinin seviyeleri gerilemeyen hastalarda iki haftadan kısa bir sürede serum kreatinin düzeylerinin  $2.5$  mg/dL den daha büyük olacak şekilde progresif bir artış göstererek başlangıç düzeylerine göre iki katına çıkması Tip-1 HRS olarak tanımlanmıştır. Tip 2 HRS ise refrakter asit ile karakterize, kreatinin seviyelerinin  $1.5$ - $2.5$  mg/dL arasında sabit veya yavaş artış göstermesi olarak tanımlanmıştır (3). 2015 ICA kriterlerinde ise Tip-1 HRS; HRS-AKI, Angeli ve arkadaşları tarafından 2019 yılında da Tip-2 HRS; HRS-NAKI olarak yeniden adlandırıldı. 2015 ICA kriterlerine göre önceki kriterlerdeki şartlardan kreatinin maddeleri haricindekiler sabit kalırken kreatinin seviyesinde 48 saat içerisinde  $0.3$  mg/dL veya daha fazla artış olması veya son 7 gün içerisinde bazal kreatinin değerinde %50 veya daha fazla miktarda bir artış olması HRS-AKI olarak tanımlandı. Kreatinin değerinin Tip-1 HRS için  $2.5$  mg/dL, Tip-2 HRS için  $1.5$  mg/dL nin üzerinde olması şartı kaldırıldı. Angeli ve arkadaşları tarafından 2019 yılında kriterlere idrar çıkışının en az 6 saatlik bir süre zarfında  $0.5$  ml/kg/saat dozunun altında kalması maddesi de eklenmesi önerildi. HRS-NAKI ise HRS-AKI kriterlerini karşılamayan ve eGFR  $60$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olan veya 3 ay içerisinde bazal kreatinin seviyesinde %50'den

daha fazla artış gerçekleşen kronik fonksiyonel böbrek hastalığını ifade etmek için kullanılmaya başlandı (4, 7-9)(Tablo 2.3). Son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde; Wong ve arkadaşları tarafından HRS tedavisi üzerine ABD’de yapılan 2021 tarihinde yayınlanan bir çalışmada önceki kriterler kullanılırken, Ripoll ve arkadaşları tarafından yine HRS tedavisi ile ilgili Almanya’da yapılan 2023 tarihli bir çalışmada, Arora ve arkadaşları tarafından Hindistan’da yapılan ve 2019 tarihinde yayınlanan bir çalışmada güncel HRS tanı kriterlerinin kullanıldığı görülmüştür (117, 149, 150).

Sirozlu hastalarda böbrek fonksiyonlarının kesin olarak değerlendirilmesi GFR’yi tahmin etmede tek başına serum kreatinin kullanılmasının getirdiği sınırlamalar nedeniyle zorluk göstermektedir, öte yandan mevcut GFR tahmin modellerinin de böbrek fonksiyon bozukluğunu öngörmede yetersiz kaldığı bilinmektedir. Tip-1 HRS’yi özel bir akut böbrek hasarı formu olarak kabul eden serum kreatinindeki dinamik seri değişikliklere dayanan HRS tanı kriterlerindeki güncel değişikliklerin, sirozlu hastalarda böbrek işlev bozukluğunun daha erken tanımlanmasına ve daha erken tedavi edilmesine olanak tanıdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte HRS tanı kriterlerinin hala diğer böbrek hasarı nedenlerinin dışlanmasına dayanması, sirozda böbrek fonksiyonunu değerlendirmenin zorlukları ve değişen HRS tanı kriterleri nedeniyle HRS'nin kesin insidansı ve prevalansının saptanmasında yaşanan sorunlar muhtemelen HRS'nin beklenenden daha düşük sıklıkta bulunmasına neden olmaktadır (84). Bizim çalışmamızda asitli sirotik hastalarda HRS sıklığının güncel kriterler kullanıldığında önceki kriterlere göre 1.69 kat (%7.5 ile %12.7) kat fazla bulunmuş olması bu görüşü desteklemektedir. Güncel kriterlere göre HRS tanısı alan hasta sayısının fazla olmasının sebebi kreatinin değerinin HRS-AKI için 2.5 mg/dL, HRS-NAKI için ise 1.5 mg/dL eşik değer üzerine çıkma şartının kaldırılması ve kreatinin değerindeki ABH kriteri olan 0.3 mg/dL’lik yükselmelerin albümin ve volüm replasmanına rağmen gerilememesinin HRS-AKI kabul edilmesi etkili olmuştur. Sirozda karaciğer tarafından sentezlenen kreatinin ve kreatinin prekürsörlerinin azalması nedeni ile böbrek fonksiyonlarının, gerçekte olduğundan daha iyi gözüktüğü bilinmektedir. Kreatinindeki değişimlerin daha hassas olarak göz önüne alınması da bu noktada önemli bir değişiklik olmuştur. Bu sayede HRS-AKI gelişecek olan hastalara önceki kriterlere göre daha hızlı bir şekilde tanı konulabilecek ve böylelikle oldukça yüksek mortalite ile seyreden bu süreçte daha erken bir şekilde tedavi seçenekleri değerlendirilebilecektir. Ayrıca HRS-NAKI (eski tanımlamaya göre Tip-2 HRS) tanısı alan hasta sayısının da artması ile bu hastalarda HRS-AKI gelişme riskinin yüksek olduğu bilindiğinden dolayı bu açıdan daha yakın takip edilebileceklerdir. Sonuç olarak güncel HRS tanı kriterlerine göre HRS tanısı alan hasta sıklığının önceki kriterlere göre HRS

tanısı alan hasta sıklığına göre fazla bulunması üzerine güncel kriterlere göre HRS tanı koyduruculuğunun daha yüksek olduğu söylenebilir ve önceki kriterlere göre değerlendirme yapılırsa hastaların 11'inde (%40.7) HRS tanısının atlanabileceği, yine önceki kriterlere göre HRS tanısı almayıp güncel kriterlere göre HRS tanısı alan olgulardan 2'sinin exitus olduğunun görülmesi ise önceki kriterlerin kullanılmasının bu 2 hastaya tedavi verilme fırsatının yitirilmesine neden olacağı şeklinde yorumlanabilir.

Thapa ve arkadaşları tarafından bildirilen gözlemsel bir çalışmada ileri evre assiti ve hiponatremisi olanlarda ortalama yatış süresinin akut böbrek hasarının şiddeti ve HRS-AKI varlığından direkt olarak etkilendiği gözlenmiştir (147). Bizim çalışmamızda HRS tanısı alan grupta yatış süresi ortalama 2.56 gün daha uzun olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yatış süresinin uzun olması HRS nin komplike bir durum olması ve terlipressin, RRT gibi tedaviler gerektirmesi ile ilişkili olabilir. Rey ve arkadaşları tarafından bildirilen retrospektif bir çalışmada HRS gözlenen hastalarda esas tetikleyici faktörün son 4 hafta içindeki >5 litre parasentez olduğu, total olarak %35 olguya RRT uygulandığı, %14'ünün karaciğer transplantı geçirdiği, tedaviye tam yanıtın %36, 90 günlük mortalitenin %67.8, terlipressin ile tedavi edilenlerde mortalitenin epinefrinle tedavi edilenlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (148). Bizim çalışmamızda ise idrar yolu enfeksiyonu, terapötik parasentez veya diüretik kullanımının herhangi presipite edici etkisi saptanmamıştır, tedaviye tam yanıt oranı %44.4, HRS nedeni ile hiç karaciğer nakli yapılmadığı, 90 günlük mortalitenin ise tüm HRS gruplarında %59.2, HRS-AKI grubunda ise %77.8 olduğu görülmüştür. Epinefrin kullanımı yoğun bakım takibi gerektirdiğinden dolayı servis hastalarında kullanımına rastlanmamıştır. Karaciğer donörü kısıtlılığı, karaciğer nakil hazırlıklarının uzun sürmesi ve de hastanemizin karaciğer nakil merkezi olmaması nedeni ile nakil gerektiren olguların dış merkezlere sevk edilmesi gerekmesi HRS olgularında hiç nakil yapılmamış olmasına neden olmuş olabilir. Hastaneye yatan akut böbrek hasarlı 529 sirotik hastada HRS gelişiminin prediktörlerinin araştırıldığı retrospektif bir analizde; HRS'nin prediktörlerinin assit hikayesi, serum kreatinin>2.5 mg/dl, albümin <3 g/l, bilirubin >2 mg/dl ve SBP olduğu gözlenmiştir (151). Bizim çalışmamızda da assit öyküsü, kreatinin yüksekliği HRS grubunda sık bulunurken, SBP tanısı nedeni ile yatırılan hastalarda HRS'ye rastlanmamıştır ve HRS grubunda MELD skoru yüksekliği bulunmasına karşın albümin düşüklüğü veya bilirubin yüksekliği tek başına anlamlı bulunmamıştır.

ABD'de 2005 yılından 2014 yılına kadar hastane içi HRS mortalitesinin değerlendirildiği bir analizde genel hastane mortalitesinin %32 bulunduğu, karaciğer nakli,

RRT, uzun yatış süresindeki ve hastane masraflarındaki artışa rağmen mortalitenin 2005’de %44’den 2014’te %24’e düştüğü gözlenmiştir. Çalışmada çok değişkenli analizde ileri yaş, alkol kullanımı, koagülopati, nörolojik hastalık ve mekanik ventilasyon ihtiyacının daha yüksek hastane mortalitesiyle; karaciğer nakli, TIPS ve abdominal parasentezin ise daha düşük hastane mortalitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (146). Bir meta-analiz çalışmasında ise 2002 ila 2018 arasında yapılan randomize kontrollü çalışmalar değerlendirilmiş 2018 yılına kadarki HRS mortalitesi 2002 yılı ile benzer bulunmuştur (152). Çin’de yapılan bir çalışmada yoğun bakımda yatan sirozlu hastalarda ABH sıklığının %73 (%18.6 pre-renal azotemi, %16.3 akut tubuler nekroz, %38.1 HRS), ABH’ı olanlarda hastane içi mortalitenin %76.1, 180 günlük mortalitenin %86.7 olduğu gözlenmiştir (153). Bizim çalışmamızda her ne kadar klinik yatış sırasında exitus oranı çok düşük gibi görünse de yoğun bakım takibi esnasındaki mortalite oranı da eklendiğinde %33 gibi esasında literatüre benzer bir orana ulaştığı görülmektedir. Öte yandan yoğun bakım ihtiyacı gelişen HRS hastalarının tamamının mortal seyretmesi de yoğun bakımda HRS mortalitesinin çok yüksek olduğu bilgisiyle uyumlu görünmektedir. Servis takibi sırasında mortalitenin düşük olması ise yoğun bakım ihtiyacı gelişen ve kötü prognoz ile seyredecek olan hastaların hızlı bir şekilde yoğun bakıma transfer edilmesi ile açıklanabilir. Günümüzde halen HRS mortalitesinin oldukça yüksek olduğunun görülmesi HRS tedavisi ve yönetimi konusunda alternatif yöntemler ve araştırmalar yapılmasının veya mevcut tedavilerin etkinliğinin artırılmasının gerekliliğini göstermektedir.

HRS’nin standart tedavisini terlipressin ve albümin oluşturmaktadır. Terlipressin, hastaların sadece %40-50’sinde HRS’ye tam yanıt elde edilmesinde etkilidir. Son veriler, terlipressinin intravenöz sürekli infüzyon tedavisinin intravenöz boluslardan daha iyi tolere edildiğini ve aynı etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Kan basıncındaki artış ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun varlığı ile birlikte serum bilirubin ve kreatinin düzeyleri tedaviye yanıtın belirleyicileri olarak tanımlanmıştır. Noradrenalin, dopamin, TIPS, renal ve karaciğer replasman tedavisi gibi diğer tedaviler arasında karaciğer nakli tek küratif seçenektir ve tüm hastalarda düşünülmelidir. HRS’nin, SBP sırasında ve büyük volümlü terapötik parantez sonrası albümin ile volüm genişletme ve ileri sirozlu hastalarda antibiyotik profilaksisi ile önlenebileceği bildirilmiştir (154). Terlipressin’in albüminle birlikte kullanımının plasebo+albümin tedavisine göre istatistiksel anlamlı olarak renal fonksiyonları düzeltmede etkili olduğu (HRS’ye tam yanıt, 14 gün içerisinde kreatinin düzeyinin <1.5 mg/dl bulunması, 30 günde RRT yapılmadan HRS’ye tam yanıt, sistemik inflamatuvar cevap sendromu gelişenlerde HRS’ye tam yanıt) gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda terlipressin tedavisi alan 15 hastadan 7 hastanın bolus, 8 hastanın ise

devamlı infüzyon olarak tedavi aldıkları ancak mortaliteleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı gözlemlendi. Sağ kalan grup ortalama  $4,20 \pm 2,20$  gün terlipressin tedavisi alırken exitus grubunun  $2,80 \pm 1,48$  gün terlipressin tedavi aldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı tespit edildi. Kullanılan tedavi yöntemlerinin çeşitliliğinin kısıtlı olması sebebi ile tedaviler arasında güvenilir bir değerlendirme yapılamadı ancak tedavi verilen 18 hastadan yalnızca albümin, terlipressin-albümin kombinasyonu ve terlipressin-albümin kombinasyonuna ek olarak RRT uygulanan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışmamızın retrospektif tasarımı, epikriz kayıtlarına dayalı olması, antropometrik verilerin olmaması, tedavi çeşitliliğinin az olması, sadece yoğun bakım takiplerinde mortalite gelişen hastaların mortalite nedeninin tam değerlendirilememesi (HRS dışı sebepler de mortaliteye sebep olmuş olabilir) kısıtlılıklarımızdır.

## 5.2 SONUÇ

Bu çalışmada hastaneye yatan assitli siroz hastalarının yaklaşık üçte birinde ABH ve %12.7'sinde HRS geliştiği ve HRS mortalitesinin yüksek olduğu görülmüştür. Güncel HRS kriterlerinin önceki kriterlere göre 1.69 kat daha fazla HRS tanısı koydurmuş olması bu hastalarda erken ve doğru tanı konulması açısından güncel kılavuz önerilerini doğrular nitelikte görünmektedir. Öte yandan bilinen assiti olan, siroz şiddeti yüksek, tekrar yatış sıklığı fazla olan olgularda, bazal renal fonksiyonların ve buna göre yatış esnasındaki renal fonksiyon değişimlerinin dikkatli değerlendirmesinin hem HRS'nin erken tanısı hem de HRS nedenli yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine olumlu etkisi olacağını düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-76.
2. Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):3984-4003.
3. 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.
4. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. 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.
5. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996;23(1):164-76.
6. Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2023;388(8):733-45.
7. Flamm SL, Wong F, Ahn J, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2707-16.
8. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(2):1014-48.
9. 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):811-22.
10. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(6):85-91.
11. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-66.
12. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
13. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJ, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(8):724-35.
14. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388-98.
15. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*. 2019;65:37-55.
16. Iwaisako K, Brenner DA, Kisseleva T. What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27 Suppl 2(Suppl 2):65-8.
17. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):759-70.

18. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. 1978;31(5):395-414.
  19. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, Poulsen H, Tygstrup N, Juhl E. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology*. 1983;3(6):928-31.
  20. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(5):925-37.
  21. Reuben A. The liver has a body--a Cook's tour. *Hepatology*. 2005;41(2):408-15.
  22. Liver Disease, Head to Foot. [cited 03.07.2023]. In: Stanford Medicine 25 [Internet]. Stanford Medicine 25 Website: Stanford Medicine, [cited 03.07.2023]. Available from: <https://stanfordmedicine25.stanford.edu/the25/liverdisease.html>.
  23. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(1):44-8.
  24. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95(3):734-9.
  25. Garcia-Tsao G. 156 - Cirrhosis and Its Sequelae. *Goldman-Cecil Medicine Twenty Sixth Edition*. 1: Elsevier; 2020. p. 990-8.
  26. Asbert M, Ginès A, Ginès P, Jiménez W, Clària J, Saló J, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;104(5):1485-91.
  27. Papadakis MA, Fraser CL, Arief Al. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med*. 1990;76(279):675-88.
  28. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):689-95.
  29. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
  30. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11567-83.
  31. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(2):79-89.
  32. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57(2):399-420.
  33. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
  34. Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Clinton Marlar declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
35. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
  36. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
  37. Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl*. 2005;11(3):261-3.
  38. Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol*. 2005;42(6):826-32.
  39. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887-95.e4.
  40. Powell WJ, Jr., Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med*. 1968;44(3):406-20.

41. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline A. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1987;92(1):208-14.
42. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis*. 1997;17(3):163-73.
43. Everson GT. Management of cirrhosis due to chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S65-74.
44. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303-13.
45. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996;110(3):848-57.
46. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med*. 1997;127(11):981-5.
47. Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, Conte D, Piperno A, D'Alba R, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1995;22(4 Pt 1):1127-31.
48. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology*. 2016;64(6):2173-84.
49. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52.
50. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Jr., Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-65.
51. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(1):3-17.
52. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1024-9.
53. Wörns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):138-46.
54. Riordan SM, Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;45(5):744-57.
55. Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology*. 1982;82(5 Pt 1):968-73.
56. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2370-9.
57. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80(4):800-9.
58. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(10):1959-65.
59. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spanò C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology*. 1990;99(6):1558-64.
60. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Sakai T, Tayama C, Masumoto H, et al. Portal-hypertensive gastropathy develops less in patients with cirrhosis and fundal varices. *J Hepatol*. 1997;26(6):1235-41.
61. Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: a review. *Liver Int*. 2010;30(8):1094-102.
62. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. *The New Italian Endoscopic*

- Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology*. 2000;119(1):181-7.
63. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1997;17(3):175-89.
  64. Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM, Tobe S, Witt-Sullivan H, Simon M, et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol*. 1992;16(1-2):249-50.
  65. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 1984;87(5):1120-6.
  66. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):669-74; quiz 75-6.
  67. Mattos AA, Wiltgen D, Jotz RF, Dornelles CMR, Fernandes MV, Mattos Â Z. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2020;19(5):451-7.
  68. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-52.
  69. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1042-52.
  70. Younis I, Sarwar S, Butt Z, Tanveer S, Qadir A, Jadoon NA. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol*. 2015;14(3):354-60.
  71. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*. 1993;104(2):515-21.
  72. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
  73. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2378-87.
  74. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2718-23.
  75. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2009;50(6):2014-21.
  76. Ferenci P. Brain dysfunction in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*. 1994;21(4):487-90.
  77. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.
  78. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):284-93.
  79. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, Ioannou GN, Lewis JD, Taddei TH, et al. Risk Prediction Models for Post-Operative Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2021;73(1):204-18.
  80. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):698-711.
  81. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1279-90.
  82. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362(9398):1819-27.
  83. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):1066-79.
  84. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):162-77.e1.

85. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993;105(1):229-36.
86. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Eire JL, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology*. 1989;97(5):1304-12.
87. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1637-48.
88. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998;339(8):533-41.
89. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41 Suppl 3:S288-94.
90. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med*. 1970;49(2):175-85.
91. Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology*. 1991;101(4):1060-7.
92. Schroeder ET, Anderson GH, Jr., Smulyan H. Effects of a portacaval or peritoneovenous shunt on renin in the hepatorenal syndrome. *Kidney Int*. 1979;15(1):54-61.
93. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut*. 2010;59(7):988-1000.
94. Castells A, Saló J, Planas R, Quer JC, Ginès A, Boix J, et al. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*. 1994;20(3):584-91.
95. Baldus WP, Feichter RN, Summerskill WH. THE KIDNEY IN CIRRHOSIS. I. CLINICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF AZOTEMIA IN HEPATIC FAILURE. *Ann Intern Med*. 1964;60:353-65.
96. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*. 2007;52(3):742-8.
97. Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, Tseng CF, Chu P, Huang TY, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol*. 2006;65(1):28-33.
98. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994;20(6):1495-501.
99. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-9.
100. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Solà E, Pereira G, Rodríguez E, 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.
101. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, Pinzani M, Harley H, Reynolds T, et al. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1859-63.
102. Tandon P, James MT, Abraldes JG, Karvellas CJ, Ye F, Pannu N. Relevance of New Definitions to Incidence and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Cirrhosis: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160394.
103. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2013;57(2):753-62.
104. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, Foldes E, DeSensi R, Hilmi I, et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 2017;66(5):1592-600.

105. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60(2):622-32.
106. Alsaad AA, Wadei HM. Fractional excretion of sodium in hepatorenal syndrome: Clinical and pathological correlation. *World J Hepatol*. 2016;8(34):1497-501.
107. Patidar KR, Kang L, Bajaj JS, Carl D, Sanyal AJ. Fractional excretion of urea: A simple tool for the differential diagnosis of acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2018;68(1):224-33.
108. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019;70(1):319-33.
109. Asrani SK, Shankar N, da Graca B, Nadim MK, Cardenas A. Role of Novel Kidney Biomarkers in Patients With Cirrhosis and After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2022;28(3):466-82.
110. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St Hillien SA, et al. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(5):e00359.
111. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(4):809-24.
112. Pitre T, Kiflen M, Helmeczi W, Dionne JC, Rewa O, Bagshaw SM, et al. The Comparative Effectiveness of Vasoactive Treatments for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2022;50(10):1419-29.
113. Mohamed MMG, Rauf A, Adam A, Kheiri B, Lacasse A, El-Halawany H. Terlipressin effect on hepatorenal syndrome: Updated meta-analysis of randomized controlled trials. *JGH Open*. 2021;5(8):896-901.
114. Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(6):928-38.
115. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
116. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63(3):983-92.
117. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med*. 2021;384(9):818-28.
118. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*. 2015;62(2):567-74.
119. Charilaou P, Devani K, Petrosyan R, Reddy C, Pysopoulos N. Inpatient Mortality Benefit with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Hospitalized Hepatorenal Syndrome Patients. *Dig Dis Sci*. 2020;65(11):3378-88.
120. Ponzo P, Campion D, Rizzo M, Roma M, Caviglia GP, Giovo I, et al. Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome - chronic kidney disease: Impact on renal function. *Dig Liver Dis*. 2022;54(8):1101-8.
121. Allegretti AS, Ortiz G, Cui J, Wenger J, Bhan I, Chung RT, et al. Changes in Kidney Function After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts Versus Large-Volume Paracentesis in Cirrhosis: A Matched Cohort Analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(3):381-91.
122. Boike JR, Thornburg BG, Asrani SK, Fallon MB, Fortune BE, Izzy MJ, et al. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(8):1636-62.e36.
123. Song T, Rössle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50(4):323-30.

124. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140(2):488-96.e4.
125. Allegretti AS, Parada XV, Eneanya ND, Gilligan H, Xu D, Zhao S, et al. Prognosis of Patients with Cirrhosis and AKI Who Initiate RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(1):16-25.
126. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016;64(3):717-35.
127. Rosner MH, Ostermann M, Murugan R, Prowle JR, Ronco C, Kellum JA, et al. Indications and management of mechanical fluid removal in critical illness. *Br J Anaesth*. 2014;113(5):764-71.
128. Bouchard J, Mehta RL. Timing of Kidney Support Therapy in Acute Kidney Injury: What Are We Waiting For? *Am J Kidney Dis*. 2022;79(3):417-26.
129. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2012;57(5):1135-40.
130. Israni AK, Xiong H, Liu J, Salkowski N, Trotter JF, Snyder JJ, et al. Predicting end-stage renal disease after liver transplant. *Am J Transplant*. 2013;13(7):1782-92.
131. Northup PG, Argo CK, Bakhru MR, Schmitt TM, Berg CL, Rosner MH. Pretransplant predictors of recovery of renal function after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010;16(4):440-6.
132. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):478-82.
133. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation*. 1991;51(2):428-30.
134. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.
135. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172-81.
136. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers*. 2011;31(3):129-38.
137. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
138. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
139. Vaz NF, da Cunha VNR, Cunha-Silva M, Sevá-Pereira T, de Souza Almeida JR, Mazo DF. Evolution of diagnostic criteria for acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis: A prospective study in a tertiary university hospital. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(4):551-63.
140. Seyhanli A, Ozkan YC, Bengi G, Alacacioglu I, Ozsan GH, Demirkan F. Evaluation of using fresh frozen plasma for patients with cirrhosis at a tertiary healthcare center in Turkey: Strict transfusion policies are essential. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(6):103247.
141. Topdagi O, Okcu N, Bilen N. The frequency of complications and the etiology of disease in patients with liver cirrhosis in erzurum. *Eurasian J Med*. 2014;46(2):110-4.
142. Duah A, Duah F, Ampofo-Boobi D, Addo BP, Osei-Poku F, Agyei-Nkansah A. Acute Kidney Injury in Patients with Liver Cirrhosis: Prevalence, Predictors, and In-Hospital Mortality at a District Hospital in Ghana. *Biomed Res Int*. 2022;2022:4589767.
143. Gameiro J, Agapito Fonseca J, Monteiro Dias J, Melo MJ, Jorge S, Velosa J, et al. Prediction of acute kidney injury in cirrhotic patients: a new score combining renal, liver and inflammatory markers. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:149-54.
144. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *Jama*. 2023;329(18):1589-602.
145. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-77.

146. Kaewput W, Thongprayoon C, Dumancas CY, Kanduri SR, Kovvuru K, Kaewput C, et al. In-hospital mortality of hepatorenal syndrome in the United States: Nationwide inpatient sample. *World J Gastroenterol*. 2021;27(45):7831-43.
147. Thapa P, Kc S, Hamal AB, Sharma D, Khadka S, Karki N, et al. Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients with Liver Cirrhosis. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020;58(228):554-9.
148. Rey RM, Delgado AF, De Zubiria A, Pinto R, De la Hoz-Valle JA, Pérez-Riveros ED, et al. Prevalence and short-term outcome of hepatorenal syndrome: A 9-year experience in a high-complexity hospital in Colombia. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239834.
149. Ripoll C, Platzer S, Franken P, Aschenbach R, Wienke A, Schuhmacher U, et al. Liver-HERO: hepatorenal syndrome-acute kidney injury (HRS-AKI) treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis-a randomized controlled trial. *Trials*. 2023;24(1):258.
150. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, et al. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology*. 2020;71(2):600-10.
151. Sasso R, Abou Yassine A, Deeb L. Predictors of Development of Hepatorenal Syndrome in Hospitalized Cirrhotic Patients with Acute Kidney Injury. *J Clin Med*. 2021;10(23).
152. Thomson MJ, Taylor A, Sharma P, Lok AS, Tapper EB. Limited Progress in Hepatorenal Syndrome (HRS) Reversal and Survival 2002-2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(5):1539-48.
153. Xiong J, Pu L, Xiong H, Xiang P, Zhang M, Liu J, et al. Evaluation of the criteria of hepatorenal syndrome type of acute kidney injury in patients with cirrhosis admitted to ICU. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(12):1590-6.
154. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*. 2017;9(6):293-9.

## EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Onayı

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                                                                                                    |                          |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--|
| SAYI:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                        | Tarih: 29.03.2023                                                                                                                                  |                          |  |
| KONU: Etik Kurulu Kararı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                        |                                                                                                                                                    |                          |  |
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                        | Assitli Karaciğer Sirozu Tanılı Yatan Hastaların Önceki ve Güncel Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi ve Klinik Sonuçları |                          |  |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                        |                                                                                                                                                    |                          |  |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ETİK KURULUN ADI                                                                       | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                         |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | AÇIK ADRESİ:                                                                           | Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                            |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | TELEFON                                                                                | 216 570 91 90                                                                                                                                      |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | FAKS                                                                                   | 216 565 55 26                                                                                                                                      |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | E-POSTA                                                                                | etik@sbgztepehastanesi.gov.tr                                                                                                                      |                          |  |
| BAŞVURU BİLGİLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof Dr Mehmet Uzunlulu-Dr Muhammet Mikdat Akbaş-Dr Öğretim Üyesi Özgür Bahadır- Prof Dr İlyas Tuncer                                              |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | İç Hastalıkları                                                                                                                                    |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                              |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  |                                                                                                                                                    |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DESTEKLEYİCİ                                                                           |                                                                                                                                                    |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                                                                                    |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ                                                       |                                                                                                                                                    |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        | FAZ 2                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        | FAZ 3                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> |  |
| FAZ 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
| Gözetimsel ilaç çalışması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | İlaç dışı klinik araştırma                                                             | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Retrospektif                                                                           | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ULUSAL                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Belge Adı                                                                              | Tarihi                                                                                                                                             | Versiyon Numarası        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                    |                                                                                                                                                    |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                    |                                                                                                                                                    |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | OLGU RAPOR FORMU                                                                       |                                                                                                                                                    |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                      |                                                                                                                                                    |                          |  |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Belge Adı                                                                              | Açıklama                                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SİGORTA                                                                                | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                      | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                      | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | İLAN                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
| KARAR BİLGİLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | YILLIK BİLDİRİM                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SONUÇ RAPORU                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DİĞER:                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                                                                                                           |                          |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Karar No: 2023/0215                                                                    | Tarih: 29.03.2023                                                                                                                                  |                          |  |
| Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                                                                                        |                                                                                                                                                    |                          |  |
| İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.                                                                                                                                                                                                 |                                                                                        |                                                                                                                                                    |                          |  |

Etik  
Unv  
İmza

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 29.03.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

|                                  |                                                                                                                                                       |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Assitli Karaciğer Sirozu Tanılı Yatan Hastaların Önceki ve Güncel Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Değerlendirilmesi ve Klinik Sonuçlarının |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                                       |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                                                        |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: |                                                                                                        |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı                              | Kurumu                                                                                       | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişki       |                                       | Katılım *                  |                                       | İmza |
|-------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------|
|                   | Tıbbi Farmakoloji                           | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
|                   | İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
|                   | Halk Sağlığı Anabilim Dalı                  | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
|                   | Öroloji                                     | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
|                   | Biyofizik                                   | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
|                   | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
|                   | Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı            | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
|                   | Tıbbi Patoloji                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
|                   | Aile Hekimliği                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
|                   | Kadın Hastalıkları ve Doğum                 | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
|                   | Avukat                                      | Çelik Hukuk Bürosu                                                                           | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
|                   | İşçi                                        |                                                                                              | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |

\*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

## Ek-2: Benzerlik Oranı

ASSİTLİ KARACİĞER SİROZU TANILI YATAN HASTALARIN  
ÖNCEKİ VE GÜNCEL HEPATORENAL SENDROM TANI  
KRİTERLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK  
SONLANIMLARI

### ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%4

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)

İnternet Kaynağı

%2

2

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

İnternet Kaynağı

<%1

3

[www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080](http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080)

İnternet Kaynağı

<%1

4

[www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

İnternet Kaynağı

<%1

5

[library.cu.edu.tr](http://library.cu.edu.tr)

İnternet Kaynağı

<%1

6

[www.jcritintensivecare.org](http://www.jcritintensivecare.org)

İnternet Kaynağı

<%1

7

[nefroloji2015.org](http://nefroloji2015.org)

İnternet Kaynağı

<%1

8

SAVRAN, Yusuf, KARAKAŞ, Serçin, HAVUZ,  
Sümeýra, KIRBIYIK, Meral Ezgi, AKÇANAL,

<%1