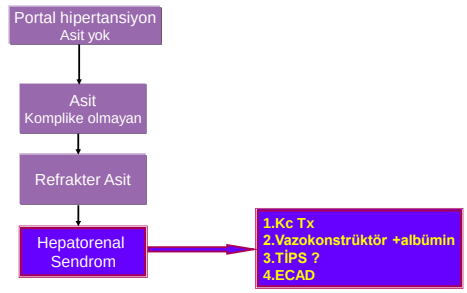
Hepatorenal Sendrom

Dr.Ömer Şentürk

Asitin Tedavisi



Hepatorenal Sendromun Özellikler

- Siroz, ileri karaciğer yetmezliği ve şiddetli sinüzoidal portal hipertansiyona sahip hastalarda görülen renal yetmezliğe verilen addır
- Böbreklerde ciddi histolojik değişiklikler yoktur ("fonksiyonel" renal yetmezlik")
- Ekstra-renal dolaşımda belirgin arterioler vazodilatasyon vardır
- Belirgin renal vazokonstruksiyon GFR'da azalmaya yol açar

Siroz-Asit-HRS ilişkisi

Faz 1: Kompanse sirozda renal sodyum metabolizmasında yetersizlik

- ✓ Asit oluşumundan önce saptanabilir
- ✓ GFR, renal perfüzyon ve serbest su klirensi normal
- ✓ Anormal natriüretik postural yanıt var

Faz 2: RAA ve sempatik ss. aktivasyonu olmaksızın renal sodyum retansiyonu

- ✓ Asit oluşumu var
- ✓ Üriner Na atılımı >10 mEq/gün

Yatak istirahati
Tuz kısıtlaması yararlı

Faz 3: Endojen vazokonstriktör sistem stimülasyonu, renal perfüzyon ve GFR'de korunma

Na retansiyonunda artış (Üriner Na ekskresyonu <10 mEq/gün)

Faz 4: Tip-2 HRS

- İleri derecede Na retansiyonu
- Azalmış Na ekskresyonu ve artmış proksimal tubul reabsorbsiyonu
- Ciddi hiponatremi
- Refrakter asit mevcut

- Prognoz: 5 ay → % 50
  1 yıl → % 20

Tip II HRS ⟶ **Tip I HRS**

SBP'li hastaların % 30'unda gelişir

Bu dönüşümde prediktör faktörler:

1. İnfeksiyon öncesi cr. yüksekliği
2. İnfeksiyonun şiddetli olması (PNL ve sitokin fazlalığı)

Faz 5 : Tip-1 HRS gelişimi

Progressif renal yetmezlik : İki haftadan daha az bir sürede serum kreatinin seviyesinin ikiye katlanması ve >2.5 mg/dl olması

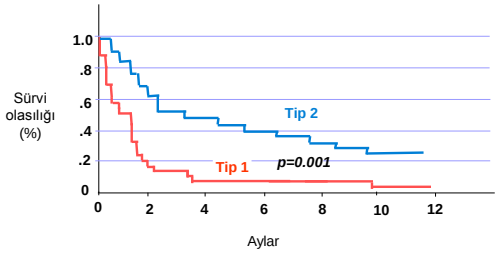
Hastaların % 80'i iki haftadan daha kısa süre içerinde kaybedilir

Ölüm nedeni; progressif sirkülatuar, hepatik ve renal yetmezlik, hepatik ensefalopati

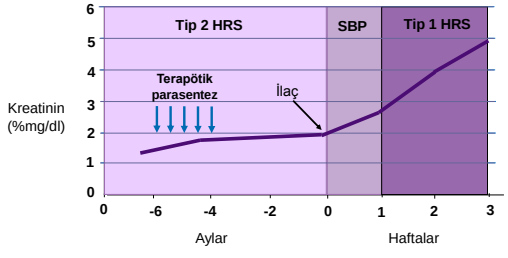
İki Tip Hepatorenal Sendrom Vardır

- **Tip 1**
  - Hızlı, progressif renal yetmezlik (2 hafta)
  - Kreatin klerensi (CrCl) <20ml/dk veya kreatinin >2.5 mg/dl
- **Tip 2**
  - Daha yavaş seyirli
  - Kreatin klerensi (CrCl) <40ml/dk veya kreatinin >1.5 mg/dl
  - Refrakter asit ile birlikte

Hepatorenal Sendrom Tiplerinde Sürvi Analizi



Hepatorenal Sendromun Doğal Seyri



Hiperbiluribineminin Etkisi

- Kardiyak fonksiyonlarda bozulma
- Sistemik vazodilatasyonda artma
- Renal vazokonstrüksiyonda artma
- Diüretik etki ve sıvı kaybı
- >30 mg/dl direkt nefrotoksik etki

Sirozda Diğer Böbrek Yetmezliği Nedenleri

- Akut tubuler nekroz
- Glomerular bozukluklar
- Renal tubuler asidoz
- İlaca bağlı böbrek yetmezliği

ATN

- Gastrointestinal kanama- hipovolemi
- Major cerrahi
- Septik şok
- Hiperbiluribinemi
- Nefrotoksik ilaçlar
- İdrar Na>10 mmol/gün
- İdrar/serum osm.<1

Glomerular Bozukluklar

- Proteinuri, hematuri
- İdrar sedimenti
- Hipokomplamentemi
- Kriyoglobulinemi
- Serum Ig'leri artar

Hepatorenal Sendrom Tanısı İçin Majör Kriterler

- İleri karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon
- Kreatinin >1.5 mg/dl veya kreatinin klerensi <40 ml/dk
- Şok, bakteriyel enfeksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü yok
- Aşırı Gİ veya renal sıvı kaybı yok
- 1.5 L izotonik ile plazma volüm ekspansiyonunu takiben renal fonksiyonlarda herhangi bir düzelme yok
- İdrar protein <500 mg/dl ve renal USG normal

Arroyo, Hepatology , 1996

Hepatorenal Sendrom Tanısı İçin Minör Kriterler

- İdrar sodyum <10 mEq/L
- İdrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi
- Serum sodyum <130 mEq/L
- İdrar volüm <500 ml/gün
- İdrar eritrosit (RBC) <50

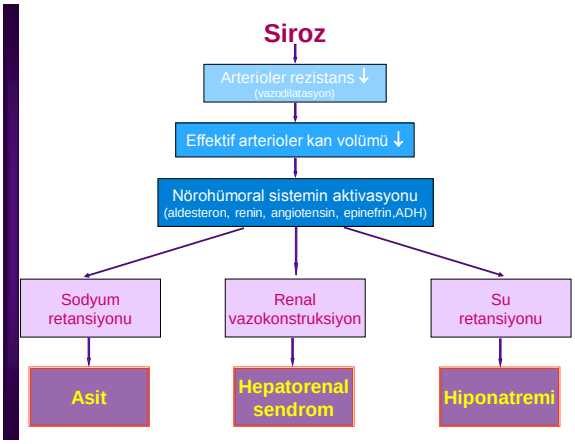
Hepatorenal Sendrom: Yeni Tanı Kriterleri

- ✓ Asitli siroz
- ✓ Serum kreatinine > 133 µmol/L (1.5 mg/dL)
- ✓ En az 2 gün diüretik kesilmesi ve albüminle volüm ekspansiyonu (1g/kg dozunda, maksimum 100g/gün) yapılmasına rağmen serum kreatininde kalıcı düzelme olmaması (kreatinin 133 µmol/L ve altına inmemesi)
- ✓ Şok olmaması
- ✓ Nefrotoksik ilaç kullanmıyor (kullanmamış) olması
- ✓ Parankimal böbrek hastalığının bulunmaması; proteinuria > 500 mg/d mikrohematüri (her büyük büyütmede > 50 eritrosit) ve/veya anormal renal USG (bunlar olmayacak)

Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007; 56: 1310-1318

Asit ve Hiponatremi Hepatorenal Sendromda Daima Vardır

- Renal yetmezliğin yanısıra, HRS'lu hastalarda sodyum ve su retansiyonu var
- Asit HRS'lu hastalarda kaçınılmaz, asit yoksa renal yetmezlik muhtemelen başka nedenledir
- Hiponatremide öyle, eğer serum sodyumu normalse HRS tanısı ihtimal dışıdır



Hepatorenal sendrom splaknik vazodilatasyon zemininde, araya giren bir faktör nedeni ile renal vazokonstrüktör mekanizmaların renal vazodilatatör mekanizmalara çok üstün gelmesidir

Arroyo, Journal of Hepatology 2000

Hepatorenal Sendromda Vazokonstrüktörler (Ornipressin ve Terlipressin) + Albümin Tedavisi

	Bazal (n=15)	3.gün (n=12)	7.gün (n=9)	14.gün (n=7)
Orta.arterial basınç (mmHg)	70	70	77	79
Plazma renin aktivitesi (ng/ml/saat)	15	4	2	1
Norepinefrin (pg/ml)	1257	750	550	316
Kreatinin (mg/dl)	3	3	2	1

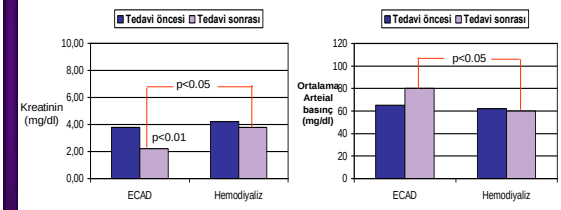
Hepatorenal Sendromda Vazokonstrükter + Albümin Tedavisi

- Vazokonstrükterler mutlaka albümin ile birlikte kullanılmalıdır
  - Vazopressin analogları: terlipressin, ornipressin
  - Octreotide + midodrine
  - Noradrenalin
- HRS'lu hastaların %60'ında düzelme olur
- Tedavinin kesilmesi ile rekürrens olabilir
- Her şeye rağmen 1 aylık mortalite >%50

Hepatorenal Sendromda Terlipressin Tedavisi

	Albümin + Terlipressin	Albümin + plasebo	p değeri
Hasta sayısı	12	12	
HRS geri dönüşüm	5	0	0.01
Hayatta kalan	5	0	0.01

Hepatorenal Sendromda Extracorporeal Albümin Diyalizi (ECAD)



Hastalığın Farklı Fazlarına Göre Tedavi Modaliteleri

Faz 1 (preasitik siroz):

- Na'lu sıvılar ve vazodilatörler : Kaçınılmalı (Na kısıtlaması)
- Propranolol : Özofagus varis kanaması profilaksisinde güvenle kullanılabilir
- Alt ekstremite ödemleri : Alt ekstremite elevasyonu, 25-50 mg/gün spironolakton verilebilir

Hastalığın Farklı Fazlarına Göre Tedavi Modaliteleri

Faz 2 ve 3 (orta derecede ve tens asit)

Faz 2'de spot idrarda Na konsantrasyonu **> 5 mEq/l**

Tuz kısıtlaması

Spironolakton: 50-200 mg/gün

Faz 3'te spot idrarda Na konsantrasyonu **< 5 mEq/l**

Yüksek doz diüretik

Parasentez

Hastalığın Farklı Fazlarına Göre Tedavi Modaliteleri

Faz 4 (Refrakter asit)

- Parasentez: Birinci basamak tedavi
- TIPS: Ayda 3 kezden daha sık parasentez gereken hastalarda
  Hepatik ensefalopati geçirmemiş
  Kardiyak disfonksiyonu olmayan
  <70 yaş
  Child-Puch skor <12
- Peritoneo-venöz şant: Kc Tx adayı olmayanlara

Refrakter asitte "International Ascite Club" önerisi

Hastalığın Farklı Fazlarına Göre Tedavi Modaliteleri

Faz 4 (Refrakter asit)

- Dilüsyonel hiponatremi; etkili tedavisi yok
- Su kısıtlaması pratik değil ve etkisiz
- Na replasmanı asit oluşumunu provake eder
- Aquaretik tedaviden fayda görülebilir

Hastalığın Farklı Fazlarına Göre Tedavi Modaliteleri

Faz 5 (Tip-1 HRS)

- Terlipressin: 0.5-2 mg /4 saat iv
- Albümin infüzyonu: 5-15 gün

9 hasta (6 hasta Tip1)

7 hastada serum Cr normale dönmüş

Hastalığın Farklı Fazlarına Göre Tedavi Modaliteleri

Faz 5 **(Tip-1 HRS)**

Table 2
Results of several studies with vasoconstrictor agents in type-1 HRS: response to treatment and outcome

Study	Treatment	Number of patients	Reversal of HRS	Patients surviving >1 month	Patients undergoing OLT
Guevara et al.[115]	Ornipressin plus albumin	8	4	5	–
Uriz et al. [a] [117]	Terlipressin plus albumin	9	7	5	3
Gülberg et al.[241]	Ornipressin plus dopamine plus albumin	7	4	4	2
Mulkay et al. [242]	Terlipressin plus albumin	12	7	4	2
Ortega et al. [b] [244]	Terlipressin with or without albumin	13	10	9	5
Angeli et al. [245]	Midodrine plus octreotide plus albumin	5	4	4	2
Duvoux et al. [116]	Noradrenaline plus albumin	12	10	6	3
Moreau et al. [c] [243]	Terlipressin with or without albumin	99	58	36	13
Total		165	104 (63%)	73 (44%)	30 (18%)

[a] This study included three patients with type-2 HRS.
[b] This study included four patients with type-2 HRS. Results include only patients treated with terlipressin plus albumin.
[c] This study was retrospective and not all patients received volume expansion (only 68 out of 99 were treated with albumin infusion as a concomitant treatment).

Hastalığın Farklı Fazlarına Göre Tedavi Modaliteleri

Faz 5 (Tip-1 HRS)

- Ornipressin: 6 IU/saat
- Dopamin: 2-3 μg/kg
- Albümin iv

Hastalığın Farklı Fazlarına Göre Tedavi Modaliteleri

Faz 5 (Tip-1 HRS)

- Katekolaminler
- Midodrine: α-adrenerjik agonist
- Albümin
- Ocreotid (glukagonu suprese etmek için)

Sirozda

- Sürvi tayininde; sistemik hemodinamik ve renal fonksiyonlar hepatik fonksiyonlardan daha önemli prediktörlerdir
- Diğer prognostik önemi olanlar:
  - Ortalama arterial basınç
  - Plazma renin aktivitesi
  - Plazma NA konsantrasyonu
  - Üriner Na ekskresyonu
  - Böbreğin serbest su klirens kapasitesi
  - Karaciğer hacmi
  - Bilirubin
  - Albümin
  - PT

Sirozda

- Dilüsyonel hiponatremi
- Refrakter asit
- HRS

gelişmeden önce Kc Tx yapılmalı

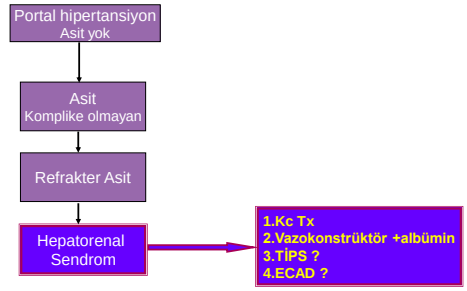
Arroyo V, Semin Liver Dis 1986
Gines A. Gastroenterology 1993

Prognoz

- Tip I HRS ortalama sürvi **1.7 hafta**
- Tip II HRS ortalama sürvi **1-2 ay**

Gines, Gastroenterology,1993

Asitin Tedavisi



Hepatorenal Sendromun Tedavisi

- Etkinliği kanıtlanmış olan
  - Karaciğer transplantasyonu
- Etkisi araştırılmakta olan
  - Vazokonstrüktör + albümin
  - TİPS
  - Vazokonstrüktör + TİPS
  - ECAD
- Etkisi olmayan
  - Renal vazodilatörler
  - Hemodiyaliz