

# Refrakter Asit ve Tedavisi

Nurten AKYÜREK SAVAŞ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**İ**lerlemiş sirozlu olgularda portal hipertansiyon (PHT) ve buna sekonder olarak asit gelişir. Hastaların %15'i sadece tuz kısıtlamasına cevap verirken, %75'i tuz kısıtlaması ve diüretik tedaviye cevap verir, kalan %10'u ise diüretik tedavisine refrakter olanlardır. Bu oran renal yetmezliği olan hastalarda diüretik tedavisinin azalmış etkisine bağlı olarak daha yüksektir. Asitin gelişmesi sirozlu hastalarda kötü prognostik faktör olup asitli hastalarda 1 yıllık sağ kalım %48 iken, 5 yıllık sağkalım %18'dir. Refrakter asitli hastaların prognozları daha da kötü olup, 1 yıllık sağ kalım <%50, 2 yıllık sağ kalım ise %20 civarındadır. Bu nedenle refrakter asit tanısı konan hastalar yakın takip edilmeli ve mümkünse karaciğer transplantasyonu için hazırlanıp listeye alınmalıdır.

İlerlemiş sirozda PHT ile oluşan splanknik arterial vazodilatasyon daha da artar, sistemik ve splanknik akımda bozulmalara neden olur.

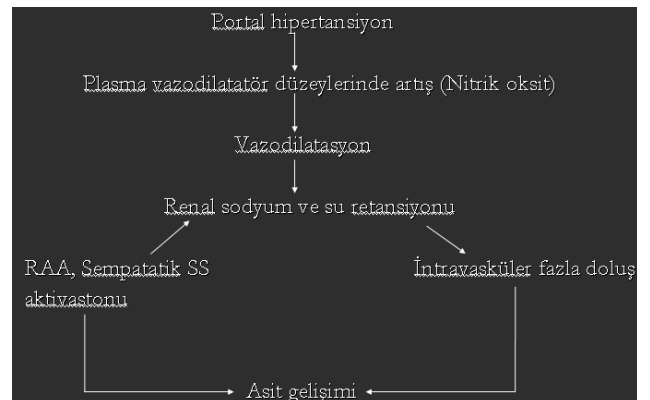
Sistemik vazodilatasyon relatif hipovolemiye ve efektif kan akımında azalma ile birlikte ortalama arterial kan basıncında azalmaya neden olur. Kan basıncını normal seviyelerde tutabilmek için, sodyum ve sıvı retansiyonu başlar. Bununla birlikte PHT ve splanknik arterial vazodilatasyon splanknik mikrosirkülasyon ve intestinal permeabiliteyi bozar,

bu da abdominal kaviteye sıvı kaçağına neden olur. Siroz ilerledikçe böbreklerin sodyum ve su atma yetileri bozulur, sodyum retansiyonu ve asit gelişir. Azalmış su atılımı dilüsyonel hiponatremiye ve daha sonra bozulmuş renal perfüzyon ve hepatorenal sendroma neden olur.

Asit patogenezinde 3 teoriden bahsedilmektedir.

- Underfilling Hipotezi
- Overflow Hipotezi
- Periferel Arterial Vazodilatasyon Hipotezi

Ancak her üç teori sonucunda da ortak nokta artmış sinozoidal basınç ve sodyum retansiyonudur. En son görüşe göre asit gelişimi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Asit patogenezi

Uluslararası asit klübünün 1996 yılında yapmış olduğu tanımlamaya göre;

**Refrakter asit;** diüretikler ile mobilize edilemeyen asit (son 4 gün içinde günlük 200 gr'dan daha az kilo kaybı) veya efektif dozda diüretik vermeyi engelleyen diüretiklere bağlı komplikasyonların (hiponatremi, hipokalemi, renal fonksiyon bozuklukları, hepatik ensefalopati) varlığı olarak tanımlanmış, tekrarlayan asit ise; diyetle sodyum kısıtlamasına ve yeterli dozda diüretik verilmesine rağmen 1 yıl içinde en aşağı 3 kez tekrarlayan asit olarak tanımlanmıştır (1). Daha sonra 2003 yılında refrakter asit tanı kriterleri revize edilmiş ve refrakter asit tanısı için;

**1. Tedavi süresi:** Yoğun diüretik tedavi (400 mg/gün spironolakton ve 160 mg/gün furosemid) en aşağı 1 hafta almış olmak ve <90 mmol tuzsuz diyet altında olmak,

**2. Cevapsızlık:** Dört günde <800 gr kilo kaybı veya alınan sodyumdan daha az üriner sodyum atılımı

**3. Erken asit nüksü:** Asit mobilizasyonunun ilk 4 haftasında grade 2-3 asitin yeniden görülmesi

**4. Diüretiklere bağlı komplikasyonlar:** Diüretiklere bağlı hepatik ensefalopati, renal fonksiyon bozuklukları, hiponatremi, hipokalemi, hiperkalemi (2) olarak tanımlanmıştır.

Refrakter asitli hastalarda diüretiğe yanıtı azaltan patofizyolojik mekanizmanın renal vazokonstriksiyon olduğu iddia edilmektedir. Diüretik tedavisine rezistan asitli hastalarda sıklıkla endojen vazokonstriktörlerin aktivasyonu [Renin-anjiyotensin aldosteron (RAA), norepinefrin, ve antidiüretik hormon (ADH)] ve dolayısı ile renal perfüzyonda ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma görülür. Sonuçta diüretiklerin renal tübüller üzerindeki etkinliği bozulur, Henle lupuna ve distal nefronlara sodyum ulaşımı azalır, proksimal tübüllerden sodyum emilimi artar.

Refrakter asitin hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonları da olup bunlar; spontan bakterial peritonit, abdominal duvarda herniasyon, hepatik hidrotoraks ve hepatorenal sendromdur.

Refrakter asiti olan olgular öncelikle tedaviye uyum açısından iyi bir şekilde değerlendirilmeli, non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımı gibi tedavinin etkinliğini azaltacak ek bir durumun olup olmadığı belirlenmelidir.

Günümüzde refrakter asitin tedavisinde large-volüm parasentez, sürekli albumin infüzyonu, TIPS, Peritoneo-venöz şant, karaciğer transplantasyonu ve diğer tedavi seçenekleri kullanılmaktadır.

### Large- Volüm Parasentez

1985 yılından bu yana refrakter asitli hastaların tedavisinde tekrar gündeme gelen large volüm parasentez asitli hastalarda diüretik tedavisine ilaveten standard tedavi yöntemi haline gelmiştir. Large volüm parasentez (LVP) genel olarak >5L asit sıvısının alınması olarak tanımlanmıştır (2). Randomize kontrollü yapılan bir çalışmada parasentez sonrası albumin verilmeyen hastaların %30'unda renal fonksiyon bozuklukları, hiponatremi ve belirgin plasma renin, aldosteron aktivitesinde artış görülmüş (3), bu ve benzer çalışma sonuçlarına dayanılarak large volüm parasentez sonrası volüm genişleticilerinin kullanımı önerilmektedir. Volüm genişletici olarak albumin veya diğer volüm genişleticiler mi kullanılmalı şeklinde yapılan çalışmalarda sentetik volüm genişleticilerin de albumin kadar etkili olduğu belirtilmiştir (2). Tekrarlayan parasentez veya total parasentez mi gerekli bu konuda devam eden tartışmalar mevcut (4) olup, literatürde tek seferde en fazla alınan parasentez mayide dünya rekorunun 41 litre olduğu belirtilmiştir.

### Large volüm parasentez komplikasyonları;

- Spontan bakterial peritonit
- Hepatik ensefalopati
- Post-parasentez sirkülatuar bozukluk
- Renal bozukluklar

Bunlardan post-parasentez sirkülatuar bozukluktan bahsedilecektir.

### Post-parasentez sirkülatuar bozukluk

Post-parasentez sirkülatuar bozukluk göstergesi

plasma renin aktivitesinin 5.-6.günde >%50'den daha fazla artmasıdır. Bu hastalarda asit çok hızlı bir şekilde tekrar nüks eder, hiponatremi ve renal yetmezlik gelişebilir. Bu hastaların yaşam süresi belirgin oranda kısalmıştır. Post-parasentez sirkülatuar bozukluk; <5L parasentez ve albumin kullanılanlarda %15, >5L parasentez ve sentetik volüm genişletici kullananlarda %30-50 ve >5L parasentez ve volüm genişletici kullanılmayanlarda %75 olarak tespit edilmiştir.

### Albumin İnfüzyonu

Uzun süreli IV albümin infüzyonu (diüretik ile birlikte veya yalnız) ile ilgili literatürde yapılmış birçok çalışma vardır (Tablo 1).

Çalışmalardan çıkan sonuçlar;

- Kısa süreli (<16 gün) albumin infüzyonu asit miktarında, hastanede kalış süresi ve hastaneye başvuru sayısında belirgin azalma yaratmıyor.
- Uzun süreli (>16 gün) albumin infüzyonunda %44-93 arasında klinik iyileşme sağlanıyor.
- Ortak saptanan bir bulgu da diürez sağlanamasa bile albumin infüzyonu sonrası hastaların kendilerini çok iyi hissetmeleri olarak yorumlanmış ancak bunun bir plasebo etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

### TIPS

TIPS yan-yana porto-kaval şant yöntemi olup, ilk olarak refrakter varis kanamasında kullanılmıştır. TIPS işlemi ile portal hipertansiyon ve splanknik arterial vazodilatasyon azalır. TIPS renal fonksiyonları ve Na atılımını düzeltip, parasentezden daha etkili olmasına rağmen parasentezden çok da farklı olmayan mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (5). Buna rağmen son zamanlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada TIPS sonrası sağ kalımın artma eğiliminde olduğu gösterilmektedir (6).

TIPS ile parasentezi karşılaştıran birçok prospektif randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır (7-10) (Tablo 2).

### Bu 4 çalışmadan çıkan sonuçlar:

1. TIPS ile asit kontrolünde belirgin avantaj sağlandığı gösterilmiş.
2. İki çalışmada hastalarda TIPS ile sağkalımda belirgin artış sağlanmış.
3. TIPS sonrası hepatik ensefalopati daha fazla görülürken, hepatorenal sendrom (HRS) daha az hastada görülmüş.

Sonuçta çok dikkatli bir şekilde hasta seçimi yapılması ve deneyimli merkezlerde TIPS yapılması önerilmektedir.

**Tablo 1.** Uzun süreli albümin infüzyonu ile ilgili yapılan çalışmalar ve sonuçları

	Yıl	Hasta Sayısı	Tedavi Süresi	Tedaviye Cevap
Janeway	1944	6	--	Minimal
Faloon	1949	29	8 ay	%44 cevap
Havens	1950	8	6 ay	%88 ödem ve asit kaybı
Patek	1948	3	16 gün	Anlamlı değil
Kunkel	1948	15	16 ay	% 93 asit kaybı
Watson	1949	6	11 gün	Anlamlı değil
Dykes	1961	12	32 ay	%58 normal hayata dönüş
Thorn	1946	5	27 gün	%67 asit kaybı
Post	1954	34	23 hafta	%62 asit ve ödem kaybı
Schindler	1999	12	31 gün	Belirgin kilo kaybı (10.1kg)
Gentilini	1999	43	2 yıl	Asit miktarı ve hastanede yatış süresinde belirgin azalma
Trotter	2005	17	4 hafta-3yıl	%89 asitte azalma

**Tablo 2. TIPS ile large volüm paarsentezi karşılaştıran çalışmalar ve sonuçları**

	Hasta sayısı	Child Pugh Skor	Asit kontrolü %	Sağ kalım
<b>Lebrec 1996</b>				
LVP	12	9.3±0.6	1/12 (1yıl)	%60 (2yıl)
TIPS	13	9.2±0.6	3/13 (1yıl)	%29 (2yıl)
<b>Rossle2000</b>				
LVP	31	8.7 ± 1.2	6/31 (6ay)	%32 (2yıl)
TIPS	29	9.1 ± 1.9	16/29 (6ay)	%58 (2yıl)
<b>Gines2002</b>				
LVS	35	9.2 ± 0.3	6/35 (1yıl)	%30 (2yıl)
TIPS	35	9.3 ± 0.2	18/35 (1yıl)	%26 (2yıl)
<b>Sanyal2003</b>				
LVP	57	9.3 ± 1.3	9/57 (1yıl)	12.4 ay (median)
TIPS	52	9.2 ± 1.2	30/52 (1yıl)	19.6 ay (median)

2005 yılında 3 büyük meta-analiz sonuçları yayınlanmıştır. Bu üç büyük meta analiz sonucunda TIPS'in large volüm parasentezden asit tedavisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir ancak hepatik ensefalopatiyi arttırıp sağ kalımı etkilemediği de gösterilmiştir. Multivaryasyonlu yapılan bir başka analizde TIPS öncesi sağ kalım göstergesi olarak sadece serum bilirubin düzeyi bulunmuştur (11-13).

Large volüm parasentez ile TIPS arasında yaşam kalitesini araştıran bir çalışmada, her iki tedavi yöntemi arasında yaşam kalitesi yönünden bir fark bulunmamış ancak hepatik ensefalopati TIPS'li hastalarda fazla bulunurken, tekrarlayan işlem ihtiyacı LVP grubunda fazla ve hospitalizasyonda artış da TIPS grubunda fazla bulunmuş ancak genellenirse her iki yöntemin benzer oranlarda hastalarda yaşam kalitesini etkilediği belirlenmiştir (14).

Yapılan bir başka çalışmada refrakter asitli hastalarda TIPS'e olan klinik cevabı belirleyen tek bağımsız faktörün TIPS öncesi hastanın kreatin klerensi bulunmuştur. Kreatin klerensi <36 ml/dak olan hastalarda klinik cevabın belirgin azaldığı izlenmiştir (15). TIPS sonrası mortaliteyi araştıran bir çalışmada refrakter asit nedeni ile TIPS yapılan hastalarda mortalitenin varis kanaması nedeni ile TIPS yapılan hastalara göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (16). Bütün bu sonuçlara dayanarak ve AASLD (2005) önerileri doğrultusunda TIPS tekrarlayan large volüm parasenteze intolerant olan hastalarda en-

dikedir. TIPS aynı zamanda hepatik hidrotoraks ve umbilikal herni tedavisinde de yararlıdır. Ancak TIPS planlanan hastalarda TIPS kontrendikasyonları ve komplikasyonları da iyi bilinmelidir.

#### **TIPS kontrendikasyonları:**

- İleri yaş (>70)
- Kardiyak disfonksiyon
- Child-Turqotte-Pugh (CTP) skoru>12
- Hiperbilirubinemi
- Ensefalopati
- Hepatik vasküler anormallikleri (Portal venin komplet trombozu)

#### **TIPS Komplikasyonları**

- Hepatik ensefalopati (1 ay içinde %30)
- Şant stenozu (1 yılda %40-70)
- Kardiyopulmoner disfonksiyon
- Hemolitik anemi
- Vejetatif infeksiyonlar
- Biliemi

Yeni polytetrafloro-ethilen ile kaplı stentler ile yapılan TIPS'de stentin açıklığı kapsız stentlere göre daha iyi sağlanmasına rağmen, hasta yaşam süresine katkısı konusunda çelişkili sonuçlar mevcut.

## Porto-Kaval Şant

1960'lı yıllarda porto-kaval şantlar refrakter asitli hastaların tedavisi için kullanılmış, ancak intra-operatif kanama, %50'lerin üzerinde hepatik ensefalopati ve %12'den %39'a ulaşan mortalite oranları nedeniyle artık günümüzde kullanılmamaktadır. Son dönemlerde küçük çaplı prostetik şantlar ösefagus varis kanaması için kullanılmaktadır, ancak refrakter asit için henüz kullanılmamaktadırlar (17).

## Peritoneo-Venöz Şant

1970'li yıllardan bu yana peritoneo-venöz şant (PVS) asiti olan sirozlu hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. PVS'in hasta sağ kalımına katkısı net olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada PVS yapılan hastaların %69'unda renal fonksiyonlarında belirgin düzelme olduğu kaydedilmiştir (18). TIPS ve PVS karşılaştıran bir çalışmada asit kontrolü PVS sonrası 1.ayda %73, TIPS sonrası 1.ayda %46 bulunurken, uzun dönem sonuçlarında TIPS, PVS'den daha etkili bulunmuştur (19).

PVS'li hastalarda peri-operative mortalite %18, ortalama 2 yıllık sağ kalım %46 ve asit kaybı 18 ayda ortalama %59 hastada gösterilmiştir (20).

## PVS komplikasyonları;

1. Peritoneal fibrozis, intestinal obstrüksiyon
2. Superior vena cava obstrüksiyonu,
3. Dissemine intravasküler koagulopati
4. Şantın erken tıkanması

PVS'li hastalarda uzun dönem şant açıklığı 2 yılda ortalama %50'dir. PVS karaciğer transplantasyonu planlanmayan, multiple abdominal cerrahisi olan hastalarda (large volüm parasentez için zor vakalar) önerilebilir.

## Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu diüretiklere cevaplı-ya da cevapsız sirozlu tüm hastalarda düşünülmesi gereken tedavi seçeneğidir. Karaciğer transplantasyonu refrakter asit için tek küratif tedavi seçeneğidir. Karaciğer transplantasyonu sonrası 3 ve 5 yıllık ortalama graft sürvisi %80'lerin üzerindedir (21).

Refrakter asitli hastalarda 12 aylık yaşam süresi ortalama %25 iken karaciğer transplantasyonu sonrası bu oran %85 dir.

## Post-Transplant Refrakter Asit

Post-transplant refrakter asit; inferior vena caval anastomoz darlığı, veno-oklüzif hastalık, small-sized graft, hiperkoagulabilite, akut rejeksiyon ve bazı cerrahi tekniklere bağlı gelişir. 1058 vakalık bir çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların %5.9'unda post-transplant refrakter asit tespit edilmiş ve bu hastalarda, HCV pozitifliği ile post-transplant refrakter asit gelişimi arasında belirgin ilişki saptanmıştır ( $p<0.00001$ ).

Pre-transplant renal yetmezliğinin varlığının post-transplant refrakter asit gelişimi için kuvvetli bir gösterge olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada HCV nüksü ile birlikte post-transplant refrakter asiti olanlarda prognoz HCV(-) olan post-transplant refrakter asitli hastalara göre belirgin kötü bulunmuştur (22).

## Ocreotid

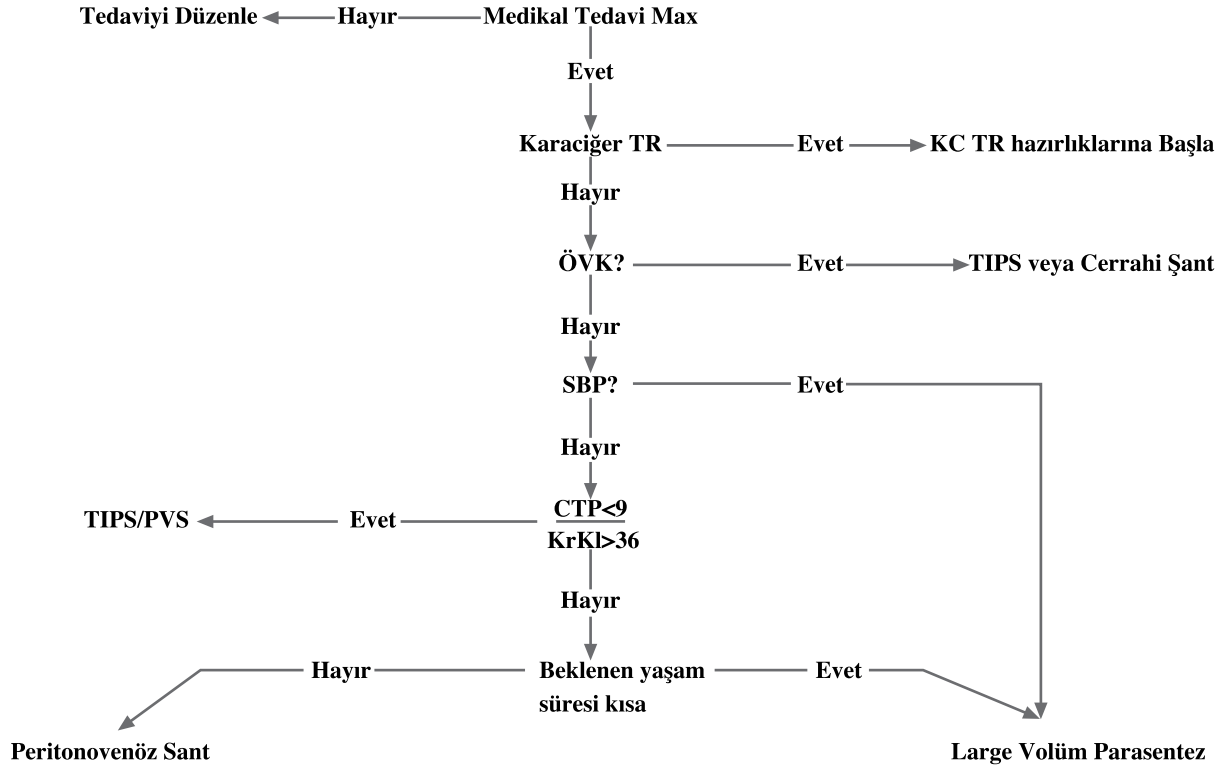
Octreotidin refrakter asitli hastalarda kullanımı ile ilgili literatürde vaka takdimi şeklinde yayınlar olup, bu yayınlarda octreotid sonrası hastaların renal fonksiyonlarında ve diüretiklere verilen cevapta iyileşme olduğu bildirilmiştir (23). Octreotidin non-siroitik portal hipertansiyonlu refrakter asitli hastalarda da kullanımı ve etkinliği hakkında vaka takdimleri literatürde mevcuttur (24).

## Yeni Tedavi yöntemleri?

Asitin peritono-üriner drenajı yeni tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkan bir başka tedavi yöntemi olabilir.

## Uluslar arası asit klübünün 2003 konsensus kararlarında;

- İlk basamak tedavi: Tekrarlayan total parasentez
- İkinci basamak tedavi: TIPS (ayda >3 parasentez yapıldığında, veya rekürren masif hepatik hidrotoraks) veya
- Karaciğer transplantasyonu (2) önerilmiştir.Sonuç olarak refrakter asitli bir hastaya Şekil 2. de gösterildiği üzere yaklaşılabilir.



**Kc TR:** Karaciğer transplantasyonu, **CTP:** Child-Turqotte-Pugh Skoru, **Kr Kl:** Kreatin klerens, **ÖVK:** Özefagus varis kanaması, **SBP:** Spontan bakteriyel peritonit

## Şekil 2. Refrakter asitli hastaya yaklaşım

### KAYNAKLAR

- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria on refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
- Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis; Report on consensus conference of the international ascite club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
- Gines P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of thereutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 146-51.
- Tito L, Gines P, Arroyo V, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin in the management of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990;98:146-51.
- Saab S, Nieto JM, LY D, et al. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004889
- Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomised controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40: 629-35.
- Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996; 25:135-44
- Rössle M, Ochs A, Gülberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with ascites. *NEJM* 2000; 342: 1701-7.
- Gines P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839-47.
- Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003; 124: 634-41.
- Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: A meta-analysis. *Liver Int* 2005; 25: 349-56
- Albillos A, Banares R, Gonzalez M, et al A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005; 43: 990-6.
- D'Amico G, Luca A, Morabito A, et al. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129: 1282-93
- Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, et al. Quality of life in refractory ascites; Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus medical therapy. *Hepatology* 2005; 42: 635-40.
- Deschenes M, Dufresne M-P, Bui B, et al. Predictors of clinical response to transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1361-5
- Membreno F, Baez AL, Pandula R, et al. Differences in long term survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites and variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 474-81.



- 
17. Zervos EE, Rosemurgy AS. Management of medically refractory ascites. *Am J Surg* 2001; 181: 256-64.
  18. Dumortier J, Pianto E, Derf YL, et al. Peritoneovenous shunt as a bridge to liver transplantation. *Am J Transp* 2005; 5:1886.
  19. Rosemurgy AS, Zervos E, Clark WC, et al. TIPS versus peritoneovenous shunt in the treatment of medically intractable ascites: A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2004; 239: 883-9.
  20. Moskovitz M. The peritoneovenous shunt: expectations and reality. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 917-29.
  21. Lervos EE, Rosemurgy AS. Management of medically refractory ascites. *Am J Surg* 2001; 181: 256-64.
  22. Nishida S, Gaynor TT, Nakamura N, et al. Refractory ascites after liver transplantation: Analysis of 1058 liver transplant patients at a single center. *Am J Transplant* 2006; 6: 140-9.
  23. Kalambokis G, Fotopoulos A, Economou M, et al. Octreotide in the treatment of refractory ascites of cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 118-21.
  24. Leong RW, House AK, Jeffrey GB. Chylous ascites caused by portal vein thrombosis treated with octreotide. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1211-3.