

# Asit tedavisi

Prof. Dr. Atilla ÖKTEN

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul



Prof. Dr. Atilla ÖKTEN

**S**on on yılda asit patogenezi ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Asit ayırıcı tanısında basit, ucuz ve güvenilir bir parametre olan serum-asit albumin farkına göre, düşük albumin gradientli ve yüksek albumin gradientli asit ayırımı yapılmıştır. Serum-asit albumin gradientini belirleyen ana unsurun "effektif portal basınç" olduğu gösterilmiştir. Serum-asit albumin gradientinin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla %97, %92 ve %96.7 olarak bulunmuştur. Düşük albumin gradientli asitin portal hipertansiyon dışı nedenlerle oluşmasına karşın, yüksek albumin gradientli asit portal hipertansiyona bağlı nedenlerle oluşur. En sık rastlanan neden karaciğer sirozudur. Karaciğer sirozunda oluşan asitin patogenezi hormonal, renal ve hemodinamik faktörler sorumlu

tutulmaktadır. Başlıca hemodinamik faktörler karaciğer lenf drenajının bozulması ve intrahepatik sinusoidal basınç artışıdır. Yine, son yıllarda "periferik arteriyel vasodilatasyon" teorisi de dikkat çekici önemli patogenetik nedenlerdendir. Yüksek albumin gradientli asit tedavisi patogenezi temel bozukluklar dikkate alınarak düzenlenmelidir. Karaciğer sirozunda asit tedavisi klasik ve refrakter asit tedavisi olmak üzere iki bölümde ele alınacaktır.

## A. KLASİK ASİT TEDAVİSİ

Asit tedavisinde ilk ilke asit oluşumunun doğru saptanmasıdır. Nedenin doğru olarak belirlenmesinden sonra yatak istirahati, diyetle tuz kısıtlaması, diüretik tedavi ve parasentez adım adım izlenecek başlıca klasik asit tedavi yöntemlerini oluştururlar.

**1. İstirahat:** Asitli hastalarda sodyum retansiyonu ve idrarla sodyum atılmasındaki azalma (sıklıkla 10mEq'nın altında) sabit bir bulgudur. Belirgin asiti olan hastalarda yatak istirahati gereklidir. Yatar durumda böbrek ve karaciğer kan akımları artar. Bu, organların fonksiyonlarını olumlu yönde etkiler. Bu kuramsal verilere göre, özellikle tedavinin başlangıcında, yatak istirahati önerilmektedir.

**2. Diyetle tuz kısıtlaması:** Diyetle sodyum kısıtlaması tedavinin ana ilkelerinden birisidir. Asitli hastalarda etkili bir negatif sodyum dengesi sağlayabilmek için diyetteki günlük sodyum miktarı 0.5 gr veya altında



**Tablo 1.** Diüretik İlaçlar

- A. Distal tubuluslara etkili
- a. Potasyum kaybettirenler
- Klortalidon
  - Metolazon
  - Tiazidler
- b- Potasyum koruyucular
- Spironolakton
  - Triamteren
  - Amilorid
- B- Loop diüretikleri
- Furosemid
  - bumetanid
  - Etakrinik asid
  - Torasemid
- C Yeni ilaçlar
- ANF
  - Ornipressin
  - Terlipressin

olmalıdır. Son yıllarda bu miktar sodyum kısıtlamasının doğru olmadığı ve günde 2 gr veya 88 mEq sodyum verilmesi görüşü benimsenmekte ve uygulanmaktadır. Günlük sıvı miktarı ise bir litre civarında olmalıdır. Sıvı kısıtlanmamalıdır. Serum sodyum değeri 120 mEq/dl'nin altına inmedikçe sıvı kısıtlaması gereksizdir. Bir gram sodyumun yaklaşık 200 ml su tutulmasına neden olduğu bilinmektedir.

İstirahat ve diyetle tuz kısıtlaması ile hastaların %10'unda etkili bir diürez sağlanabilir. Tedaviye cevapsızlığın önemli bir nedeni, diyetle tuz kısıtlamasına uyulmamasıdır. Bu,

hastaların idrarında sodyum analizi ile değerlendirilebilir. İdrarda sodyum analizi basit, ucuz ve yararlı bir yöntemdir. Günlük alınan ve idrarla atılan sodyum miktarı dengede ise, hastanın kilosu sabittir, değişmez. Eğer, idrarla atılan sodyum miktarı, alından fazla ise hasta kilo kaybeder. Bu, asitli hastalarda medikal tedavinin başlıca amacını oluşturur. Ayrıca, idrarda sodyum analizi, tedaviye cevap ve diüretik dozu hakkında karar vermede de çok yararlıdır.

**3- Diüretik tedavi:** Asitli hastaların çoğunda istirahat ve diyetle tuz kısıtlaması yetersiz kalır. Negatif sodyum dengesi sağlamak için diüretik kullanmak gerekir. Diüretik tedavi öncesi vücut ağırlığı, BUN, kreatinin, serum elektrolitleri (Na, K, Cl), ürik asid, albumin ve özellikle idrarda sodyum analizi yapılmalıdır. Diüretik seçiminde, diüretiklerin etkinliği, etki süresi, yan etkileri ve ekonomik oluşlarına dikkat edilmelidir. Tedavide kullanılan diüretikler, etki mekanizmalarına göre iki grupta toplanır (Tablo 1). Loop diüretikleri (furosemid, bumetanid, etakrinik asid) Henle kulpunun çıkan kolunda sodyum ve klor reabsorpsiyonunu önleyerek diürez sağlarlar. En sık kullanılanı furosemiddir. Furosemidin diüretik etkisinin bir kısmının prostaglandinler aracılığı ile olduğu bilinmektedir. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSA-İ) furosemidin bu etkisini azaltırlar. Asitli sirozlu hastalarda bu tip ilaçlardan kaçınmak gerekir. Furosemid barsaktan hızla emilir, oral verildikten sonra 30 dakika içinde etki başlar. 1-2 saat içinde maksimuma ulaşır ve 3-4 saatte sona erer.

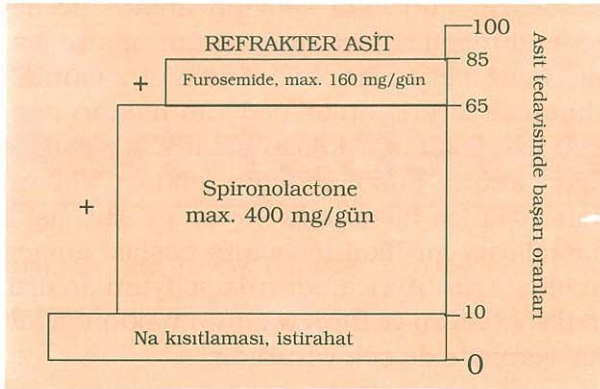
**Tablo 2.** Diüretik Tedavi Komplikasyonları

- Elektrolit değişiklikleri
  - Hipopotasemi-Alkaloz
  - Hiponatremi
  - Hiperkloremik metabolik asidoz
- Azotemi
- Hepatik ensefalopati
- Jinekomasti, impotens ve libido kaybı
- kramplar

**Tablo 3.** Spironolakton ve Furosemid'e Bağlı Komplikasyonlar

	Spironolakton	Furosemid
Hiperpotasemi ve Metabolik Asidoz	+++	-
Hipopotasemi ve Metabolik Alkaloz	-	+++
Azotemi	+	+++
Jinekomasti	+++	-
Ototoksisite	-	+++





Şekil 1. Asit tedavisinde başarı oranları

Distal tubuluslara etkili ilaçlar potasyum kaybına neden olanlar ve potasyum koruyucular olmak üzere iki alt gruba ayrılır. 1. grup klortalidon, metolazon ve tiazidler içerir. Korteksdeki toplayıcı kanallar ve distal tubulusların proksimal kısımlarına etkilidirler. Yan etkileri ve hipopotasemiye neden olmaları nedeniyle, günümüzde nadir olarak kullanılırlar. 2. grup ilaçlar sık olarak kullanılan ilaçlar olup, başlıcaları spironolakton, triamteren ve amilorid'dir. Spironolakton aldosteron antagonisti olarak etki gösterir. Belirgin hiperaldosteronizmi olan vakalarda etkisi daha aşıkardır. Spironolaktonun major etkili metaboliti "canrenone"nın yarılanma süresi 10-35 saat arasında değişir. Dolayısıyla, yavaş etkili ve etkisi uzun süren bir ilaç olduğu için, 72 saat aralıklarla doz ayarlaması yapılmalıdır. Diğer sodyum kanal bloke edicileri (triamteren, amilorid) distal tubulus ve toplayıcı kanallarda, direkt sodyum reabsorpsiyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Ayrıca, potasyumun pasif sekresyonunu da inhibe ederler.

Günümüzde en sık kullanılan diüretikler spironolakton ve furosemiddir. Tedavide ilk tercih edilecek ilaç spironolaktondur. Günde 100-200 mg'lık dozlarla başlanır, istenen etki sağlanıncaya kadar, gerektiğinde 400 mg'lık doza çıkılabilir. Tedaviye cevap alınmazsa veya birlikte kullanmak gerektiğinde, tedaviye furosemid eklenir. Genelde, 40-80 mg'lık dozlar yeterli olur. Azami 160 mg/g'lük dozlar vermek gerekir. Her iki di-

üretik maksimum dozuna cevap alınmadığı takdirde asit, refrakter asittir. Günlük idrar sodyum analizi diüretiklerin kullanımı ve seçimi açısından da önemlidir. Hiç diüretik tedavi başlanmamış bir hastada, günlük sodyum atılımı 25 mEq'nın üzerinde ise, sadece diyetle tuz kısıtlaması, 5-25 mEq arasında ise distal diüretikler ve 5 mEq'nın altında ise distal ve loop diüretikleri birlikte kullanılmalıdır. Genel diüretik tedavi komplikasyonları (Tablo 2), spironolakton ve furosemidin kıyaslamalı muhtemel komplikasyonları (Tablo 3)'te gösterilmiştir. Başlıca diüretik tedavi kesilme nedenleri hepatik ensefalopati, serum sodyumunun 120 mEq/dl'nin altında ve serum kreatininin 2mg/dl'nin üzerinde olmasıdır.

Klasik diüretik tedaviye cevap vermeyen hastalarda bazı yeni ilaçlar denenmektedir. Bunlardan "torasemide" yeni bir loop diüretik olup, furosemide göre daha iyi bir diürez sağlar. Yine, atriyal natriüretik faktör (ANF) ve Ornipressin'de değerlendirmeye alınan diğer ilaçlardır. ANF glomerul filtrasyonunu artırır, tubulo-glomeruler "feedback"i etkiler, renin salgılanmasını azaltır, aldosteron sentez ve salgılanmasını inhibe eder. Sadece intravenöz yolla verilmesi ve kısa etkili olması başlıca sakıncalarıdır. Asit patogenezinde periferik vasküler dilatasyonun önemli bir faktör olması nedeniyle kullanılan ornipressin vasodilatasyonu azaltır ve renal vazokonstriksiyon yapar. ANF gibi kısa süre etkili olması ve parenteral verilmesi kullanımı kısıtlar.

**4- Parasentez:** Asit tedavisinde kullanılan en eski yöntemdir. Etkili diüretiklerin kullanılması ve ciddi komplikasyonları (peritonit, hipovolemi, böbrek yetersizliği, hepatik ensefalopati, vd) nedeniyle 1960'lı yıllarda terk edilmiştir. Ancak, sonraki yıllarda yapılan yeni araştırmalar parasentezin diüretikler kadar etkili olduğunu ve komplikasyonlarının belirtildiği kadar sık olmadığını ortaya koymuştur. Hafif veya orta derecede olan ve fazla rahatsızlık vermeyen asitlerde diyetle tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi tercih edil-



melidir. Tens asidlerde ise parasentez tercih edilebilir. Refrakter asit tedavisinde, paraseteze detaylı olarak değinilecektir.

Klasik asit tedavisinde başarı oranları Şekil 1'de gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi istirahat, diyetle tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi vakaların yaklaşık olarak %85'inde etkilidir.

## B. REFRAKTER ASİT TEDAVİSİ

Diyette sodyum kısıtlaması ve iki diüretik tedaviye cevap vermeyen asit (diüretik dirençli asit) veya tedavi yapıldığında progressif azotemi, hepatik ensefalopati ve ciddi elektrolit dengesizliği olursa (diüretik intraktubl asit), refrakter asittir. Dolayısıyla refrakter asit diüretik dirençli asit ve diüretik intraktubl asit olmak üzere iki alt gruba ayrılır (Tablo 4). Refrakter asitin görülme oranı %10'dur. Refrakter asitli hastalarda 6 aylık yaşam süresi %50 ve 1 yıllık yaşam süresi %25'dir. Refrakter asit tedavisinde kullanılan yöntemler yan-yan porta-kaval şant, peritoneovenöz şant (PVS), ekstrakorporeal ultrafiltrasyon ve konsantre asit reinfüzyonu, parasetez, transjuguler intrahepatik porto-sistemik şant (TİPS) ve karaciğer transplantasyonu'dur.

**Porta-kaval şant:** Yan-yan porta-kaval şantın refrakter asit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, ameliyat sonrası yüksek mortalite ve kronik hepatik ensefalopati riski nedeniyle terk edilmiştir.

**Peritone-venöz şant:** PVS dolaşan kan volümü ve kalb debisinde dramatik bir artma sağlar, renal hemodinami düzelir. Sonuçta etkili bir diürez oluşur. Refrakter asit tedavisinde PVS'la sağlanan yaşam süresi 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl için sırasıyla %65, %45 ve %36'dır. Kullanılan başlıca şantlar LeVeen ve Denver şantlarıdır. PVS'a bağlı başlıca komplikasyonlar akciğer ödemi, myokard infarktüsü, özofagus varis kanaması, sepsis, tüketim koagülopatisi, ven trombozu ve şantın tıkanmasıdır. Hastaların %50'sinde bu komplikasyonlar olabilir. Asitin tekrar birikimine yol açan şant tıkanması, hastaların %30'un-

da görülebilir. Son yıllarda titanium uçlu LeVeen şantları uygulanmış ise de refrakter asit tedavisinde paraseteze üstünlüğü gösterilememiştir.

**Ekstrakorporeal ultrafiltrasyon ve konsantre asitin reinfüzyonu:** Asitin reinfüzyonunun emin, ekonomik ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu ileri sürülmüştür. Teknik problemler ve komplikasyonlar azdır. Bu amaçla Rhodiascit (Paris pompası), Amicon asit tedavi sistemi ve Hemofilter PAN 15 kullanılmıştır. Başlıca komplikasyonlar sol ventrikül yetersizliği, özofagus varis kanaması ve hepatik ensefalopatidir. Son yıllarda çift ultrafiltre kullanılarak geliştirilen yeni bir teknik konsantre asitin reinfüzyonu Avrupa'da kullanılmaktadır. bu yöntemle takriben 8 litre asit uzaklaştırılmakta ve 0.6 litre albuminden zengin konsantre bir sıvının, dakikada 1-2 ml olarak, reinfüzyonu yapılmaktadır. İşlem ortalama 3 saat sürmektedir.

**Parasetez:** Günümüzde parasetez tens veya refrakter asit tedavisinde tekrar revaçta olan bir tedavi yöntemidir. Total parasetez veya büyük hacimli (4-6 litre) tekrarlanan parasetezler şeklinde uygulanmaktadır. Asit boşaltıldıktan sonra intravenöz albumin (6-8 g/L) verilir. Albumin yerine plazma genişleticileri olarak dextran-70 (8 g/L) veya hemacell (%3.5, 150 ml/L) verilebilir. Özellikle, Barcelona'dan yapılan yayınlarda parasetezin diüretiklere göre daha etkili olduğu, hastanede kalış süresini kısalttığı, hiponatremi, renal yetersizlik ve hepatik ensefalopati gibi komplikasyonların daha az oranda görüldüğü ve ekonomik bir yöntem olduğu bildirilmektedir. Parasetezin asitli vakaların %96'sında etkili olmasına karşın, diüretik tedavi vakaların %72'sinde etkili olmuştur. Parasetezle birlikte albumin verilmesinin başlıca sakıncası pahalı oluşudur. Günümüzde 20 g albumin 15-20 milyon lira arasında değişmektedir. Bu nedenle plazma genişleticileri, örneğin dextran-70 kullanılabilir. Dextran-70'in hemodinamik ve renal komplikasyonları önlemede albumin kadar etkili olduğu ileri sürülmektedir. Yine, bu amaçla hemacell (sentetik polimerize jelatin) de kulla-



mlabilir. Tekrarlanan parasentezin başlıca sakıncalarından birisi de protein kaybına neden olmasıdır. Bu, bu hastalarda söz konusu olan malnutrisyonu daha da artırır. Ayrıca, endojen albumin yapımında azalır.

**Transjuguler intrahepatik porto-sistemik şant (TİPS):** Son 8 yıldan beri kullanılan bu yöntem, cerrahi porto-sistemik şantın bir alternatifi olarak yoğun bir kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde TİPS özofagus varis kanamalarında, refrakter asit tedavisinde, refrakter hepatik hidrotoraksda ve hepatorenal sendromda uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca, Budd-Chiari sendromunda da uygulama alanı bulmuştur. TİPS natriüresi kontrol eden nörohumoral faktörler ve hepatik sinusoidal basınç üzerine etkilidir. Lebrec ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, parasentez ve TİPS'in, sirozlu ve refrakter asitli vakalarda karşılaştırmalarını yaparak şu sonuçlara varmışlardır: TİPS refrakter asitli vakalarda etkilidir, parasentez uygulanan vaka grubunda yaşam süresi daha uzundur. Refrakter asitte şantın etkinliği hepatik sinusoidal basınç ve natriüresi kontrol eden nörohumoral faktörler aracılığı ile

olmaktadır. Ayrıca, Child C vaka grubunda TİPS uygulanmamalıdır. TİPS'in başlıca komplikasyonları şantın tıkanması ve hepatik ensefalopatidir. Şantın tıkanma oranı %30 civarındadır. Hepatik ensefalopati görülme oranı %50-75 arasında değişir. TİPS'in glomerul filtrasyonu, filtrasyon fraksiyonu ve plasma kreatinin konsantrasyonları gibi renal perfüzyon ve renal testler üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yine, TİPS karaciğer transplantasyonu için bir köprü görevi de yapabilir.

**Karaciğer transplantasyonu:** En ideal tedavi yöntemidir. Yegane sakıncası yeterli sayıda donör bulunamamasıdır. Immunosüpresif tedavideki gelişmelerle, gelecekte xenografların kullanılabilir hale gelmesi, belki bu sorununda çözümü olacaktır.

Özetle, klasik asit tedavisinde istirahat, diyetle tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi ile %85 oranında başarı sağlanabilir. Refrakter asitte ise parasentez, PVS, konsantre asit reinfüzyonu, TİPS ve karaciğer transplantasyonu uygulanması gereken tedavi yöntemleridir.

#### KAYNAKLAR

1. Aiza I, Perez GO, Schiff ER. Management of ascites in patients with chronic liver diseases. *AJG* 1994; 89: 1949.
2. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL and all. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and Hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 230 164. 1996;
3. Arroyo V, Gines P. TIPS and refractory ascites. Lessons from the recent history of ascites therapy. *J. Hepatology* 25: 221. 1996;
4. Çakaloğlu Y, Ökten A, Özel E. Karaciğer sirozunda asit ve böbrek fonksiyon bozukluklarının patogenezi ve tedavisi (I). *Tıp Fak Mecm.* 53: 135. 1990;
5. Çakaloğlu Y, Ökten A, Özel E: Karaciğer sirozunda asit ve böbrek fonksiyon bozukluklarının patogenezi ve tedavisi. (II) *Tıp Fak. mecm.* 53: 141. 1990;
6. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Serum-Ascites albumin concentration gradient in the prediction of portal hipertension in ascitic patients. *Gastroenterology* 100: 1184. 1991;
7. Henriksen JH. Cirrhosis: Ascites and hepatorenal syndrome. Recent advances in pathogenesis. *J. Hepatology* 23 (suppl. 1): 25. 1995;
8. Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver diseases. *J Lab Clin Med.* 102: 261. 1983;
9. Inturri P, Graziotto A, Rossaro I. Treatment of ascites: Old and new remedies. *Dig Dis.* 14: 145. 1996;
10. Gines A, Planos R, Angeli P and all. Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites using LeVeen shunt with titanium tip. Comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 22: 124. 1995;
11. Kaymakoğlu S, Ökten A, Çakaloğlu Y. Fonksiyonel böbrek yetersizliği (Hepatorenal sendrom) *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2: 56. 1991;
12. Lebrec D, Giuily N, Hadenque A and all. TİPS: Comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial *J. Hepatology* 25: 135. 1996;
13. Rössl M. The transjuguler intrahepatic portosystemic shunt *J. Hepatology* 25: 224. 1996;
14. Runyon BA. Refractory Ascites. *Semin liver dis.* 13: 343. 1993;
15. Smart HL and Triger DR. A randomised prospective trial comparing paracentesis and intravenous albumin with recirculation in diuretic refractory ascites. *J. Hepatology* 10: 191. 1990;
16. Wong F and Blendis L. Transjuguler intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: Tipping the sodium balance. *Hepatology* 22: 358. 1995;
17. Wong F, Blendis L. Peritoneovenous shunting in cirrhosis. Its role in the management of refractory ascites in the 1990s *AJG* 90: 2086. 1995.