

Asit ve komplikasyonlarının tedavisi

Prof. Dr. Abdullah Sonsuz

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

Asit sözcüğü genel bir kavram olarak periton boşluğunda sıvı birikimini ifade eder. Normal koşullarda periton boşluğunda 25 ml civarında ve proteinden zengin bir sıvı bulunabilmektedir. Asit başta portal hipertansiyon ve karaciğer sirozu olmak üzere farklı birçok hastalığın bulgusu olarak karşımıza gelebilir ancak bu yazının kapsamı portal hipertansiyon ve siroza bağlı asit ve komplikasyonlarının tedavisi ile sınırlı olacaktır. Burada bir noktayı önemle vurgulamak isterim: Asitin tedavisine yönelik çabanız, asitin nedeni ile ilgili değerlendirmelerinizi asla geri plana bırakmamalıdır. Bir yandan asitin tedavisi sürdürülürken diğer yandan da tanı için gereken girişimler planlanmalıdır. Hasta size belirli bir tanı ile gelmiş olsa bile bu yaklaşım ihmal edilmemelidir. Asitli hastanın ayırıcı tanısının asit sıvısının analizi ile başlayacağı unutulmamalıdır.

Asit karaciğer sirozunun doğal seyri içerisinde sıklıkla karşımıza çıkan bir dekompanseman bulgusudur. Karaciğer sirozu olgularının %30-50 sinde 5 yıl içerisinde asit gelişmektedir (1,2). Çoğu zaman sarılık, hepatik encefalopati ve gastrointestinal kanama gibi diğer dekompanseman belirtilerinden daha önce ortaya çıkmaktadır. HCV ye bağlı sirozların %48 inde ilk dekompanseman bulgusunun asit olduğu bildirilmiştir (3). Asit doğrudan bir klinik problem olmasının yanı sıra asitli hastada gelişen çeşitli komplikasyonlar nedeniyle de karşımıza gelebilmektedir. Asit komplikasyonları asit sıvısının enfeksiyonları, hepatorenal sendrom, hepatik hidrotoraks ve karın duvarı fıtıkları olarak sıralanabilir. Karşılaşılabileceğimiz diğer bir sorun da asit tedavisi nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonlar olabilir. Sirozlu bir hastada asit geliştikten sonra 2 yıl içerisindeki mortalite %40 civarındadır (4).

Asit tedavisinde amaç hastayı asitsiz veya en azından Grade I düzeyinde asit ile yaşatmak olarak belirlenebilirse de klinik pratikte bu amaca ulaşmak çoğu zaman olanaklı değildir ve hastaların büyük kısmında yapabildiğimiz asit miktarını azaltmış olmaktan ibarettir. Grade I asit kavramı 2003 yılında toplanmış olan bir uluslararası uzlaşma komisyonunca ancak ultrasonografik inceleme ile saptanabilen asit miktarı olarak tanımlanmıştır (5). Bu komisyonca yapılan derecelendirmede karında simetrik şişlik olarak fark edilebilen miktardaki asit G II, karında ileri derecede şişkinlik ve gerginliğe neden olan asit ise G III asit olarak ifade edilmiştir.

Asit tedavisinde genel ilkeler

1. Sodyum kısıtlaması asit tedavisi için temel yaklaşımdır. Tek başına hastaların %10 kadarında asiti kontrol etmekte yetersizdir, çoğu olguda diğer ilaçlar ile birlikte kullanılır. Tuz kısıtlamasındaki başarı hastanın uyumu ile yakından ilişkilidir. Sodyum kısıtlamasının ne kadar katı tutulacağı konusu tartışmalıdır. Günlük 2 g dan az (< 88 mmol) sodyum alımı yeterli sayılabilir.

2. Dilüsyonel hiponatremi olmadıkça (serum Na < 120 mmol/L) su kısıtlamasının gereği yoktur.
3. Yatak istirahati idrarda sodyum atılmasını artırmaktadır ancak bu uygulamanın asit tedavisindeki yararını gösteren yeterli kanıt mevcut değildir. Karın duvarı fıtıklarındaki aşırı staz hali veya rüptür riski dışında rutin olarak önerilmesi gerekli değildir.

Asit tedavisinde diüretikler

Bu amaçla tüm diüretiklerden yararlanılabilir ise de bu alandaki geniş klinik deneyim spironolactone ve furosemid kullanımına aittir ve tedavi ile ilgili değerlendirmeler bu iki ilaç üzerinden yapılmaktadır. Başlangıçta sadece sprinolactone kullanıp, artırılan dozlara rağmen yanıt alınamaması durumunda furosemid eklenmesi mümkün olmakla beraber daha doğru olan yaklaşım her iki ilacın kombine olarak kullanımınıdır.

1. Spironolactone: Tedaviye 100-200 mg/gün dozuyla başlanır. Yanıt durumuna göre 400 mg'a kadar artırılabilir. Başlıca yan etkisi jinekomastidir. Hiperpotasemi ve metabolik asidoza neden olabilir. Diğer potasyum koruyucu diüretikler olan triamteren ve amilorid'in spironolactone'a göre bir üstünlüğü bilinmemektedir.
2. Furosemide: Tedavide genellikle spironolactone ile birlikte kullanılır. Başlangıç dozu 20-40 mg/gün dür. Alınan yanıtta göre günlük 160 mg'a kadar artırılabilir. Furosemide hipopotasemi, hiponatremi gibi elektrolit dengesizliklerine, metabolik alkaloz ve renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.

Diüretik tedaviye yanıtın izlenmesi

Hastanın tedaviye yanıtı kilo takibi ve bazı durumlarda çıkardığı idrar miktarı ile izlenir. Nadiren 24 saatlik idrarda atılan Na⁺ miktarının ölçülmesine ihtiyaç duyulabilir. Hastanın karın çevresini ölçmek yanıtı değerlendirmek bakımından yanıltıcıdır. Tedavi altındaki hastaların günlük kilo kaybının 0.5 kg'ı geçmemesi gerekir. Hastada ödem varsa günlük kilo kaybı 1 kg olabilir. Günlük kaybın 200 g veya daha az olması uygulanan tedaviye yanıtın yetersiz olduğunu gösterir.

Refrakter asit

Refrakter asitin tanımı uluslararası bir çalışma grubunun 1996 yılında yayınladığı bir çalışmada belirlenmiş, ancak bu kriterler zaman içerisinde değişikliğe uğramıştır. 2003 yılında yayınlanan yeni bir uzlaşma raporu refrakter asit kriterlerini aşağıdaki şekilde belirlemiştir (5):

1. *Tedavi süresi: Hasta en az bir hafta süreyle tuzsuz diyet ve maksimal dozda (160 mg frusemid+400 mg spironolactone) diüretik tedavi alıyor olmalıdır.*
2. *Tedaviye yanıtın olmayışı: Dört gün içerisinde 0,8 kg dan az kilo kaybı veya idrarla atılan sodyum alınandan az olması*
3. *Başlangıçta tedaviye yanıt alınmış olsa bile 4 haftadan kısa bir sürede yeniden Grade 2-3 düzeyinde asit oluşumu*

4. Diüretiklere bağlı yan etkilerin ortaya çıkması:
 - a. Diüretik tedaviye bağlı (diğer nedenlerin bulunmadığı) ensefalopati
 - b. Kreatinin düzeyinin 2 kat artması, 2 mg in üzerine çıkması
 - c. Serum sodyumunun 10 mEq/l azalması, 125 mEq/l altına düşmesi
 - d. Potasyum düzeyinin 3 mEq/l den az veya 6 mEq/l den fazla olması

Refrakter asit tedavisi

Geçmişte kullanılan tedavi yöntemleri olan porto-kaval (yan-yan) shunt, asit reinfüzyonu ve peritoneo-venöz shuntlar günümüzde artık kullanılmamaktadır (6). Günümüzde refrakter asit tedavisinde kullanabileceğimiz yöntemler boşaltıcı parasentez, TIPS (Transjuguler intrahepatik portosistemik shunt) ve karaciğer nakli olarak sıralanabilir.

Terapötik parasentez

Bütün asitin bir seferde boşaltılması şeklinde yapılabilirse de bunu gerektirecek bir zorunluluk hemen hiçbir zaman mevcut değildir ve daha uygun olanı günlük 5 L asit boşaltılması ve asitin her bir litresi için 6-8 g albumin verilmesidir. Kişisel deneyimim renal fonksiyonları bozuk olmayan hastalar için parasentezin bir gün arayla yapılması ve bir litre asite karşılık 4 g albumin verilmesinin yeterli ve emniyetli bir uygulama olacağı şeklindedir. Terapötik parasentezin diüretik tedaviden daha etkili ve daha az komplikasyon nedeni olduğu gösterilmiştir (7,8). Parasentez sonrasında albumin yerine Dextran 70, Hemaccel gibi sentetik volüm genişleticilerinin kullanılabilirliğini bildiren araştırmalar mevcuttur. Bunların avantajı albumine göre daha ucuz olmalarıdır (9).

Refrakter asit tedavisinde TIPS ve karaciğer nakli ise tek başına asit tedavisinin konusu olmayıp hastalığın niteliği ve diğer koşullar ile birlikte endike olabilecek tedavi alternatifleri olarak düşünülmelidir.

Spontan asit enfeksiyonları / Spontan bakteriyel peritonit

Spontan asit enfeksiyonlarının sıklığı değişkendir. Hastaneye yatırılan sirozlar arasında %10-25 arasında, ayaktan izlenen asemptomatik sirozlarda yapılan parasentezlerde ise %3.5 oranında bulunduğu bildirilmiştir (10,11). Spontan asit enfeksiyonlarının tanısında klinik belirtiler ön planda olmayabilir ve tanı temel olarak asit sıvısı kültürü ve asit sıvısında PNL (polimorfonükleer lökosit) sayısına dayanır. Bu iki bulgunun değişik kombinasyonları içerisinde 3 farklı spontan asit enfeksiyonu formu tanımlanabilir (Tablo 1).

Spontan asit enfeksiyonları birbirine geçişli formlar şeklinde gelişebilir, SBP veya CNNA tanısı konulunca tedavi edilmez. MNB tablolarında önerilen parasentezin tekrarlanması,

eğer PNL sayısı 250 den fazla bulunursa tedaviye başlanması, değilse kültürün tekrarlanmasıdır. Kültür bu sefer de pozitif gelirse tedavi verilmesi uygundur, kültür negatif kaldığı takdirde takip sonlandırılır (12). Bu yaklaşımın zahmetli ve riskli olabileceği koşullarda MNB hastaları da diğer asit enfeksiyonu formları gibi doğrudan tedaviye alınabilirler.

Spontan asit enfeksiyonlarının tedavisinde Cefotaxime, Ceftriaxone, Amoxicillin-clavulanic acid, Aztreonam ve Ofloxacin (oral) gibi uygulamalar denemiştir. Pratik bir öneri olarak elimizde kültür sonuçları yoksa (çoğu zaman olmamaktadır) üzerinde en geniş deneyimin olduğu ilacı seçmek ve Cefotaxime 2 g / günde 3 defa (iv) kullanmak olacaktır. Zor olan diğer konu tedavi süresini belirlemektir. Bu konuda tam bir görüş birliği mevcut değildir, 5 veya 10 günlük tedavi süreleri öneren araştırmalar mevcuttur. Diğer bir yaklaşım asit sıvısındaki PNL sayısını izleyerek tedavi süresini buna göre belirlemektir. Spontan asit enfeksiyonu geçiren hastaların en önemli ölüm nedenlerinden biriside bu süreçte gelişen renal yetersizliktir. Bunu önlemek için tanıyı takiben 1.5 g/kg, 3. gün 1 g/kg dozunda albumin verilmesi önerilmektedir (5).

Spontan asit enfeksiyonu atağı geçiren tüm hastalarda (sekonder profilaksi) tedaviden sonra profilaksi başlanmalıdır. Profilaksi için en yaygın tercih norfloksacin 400 mg/gün olup alternatif olarak trimethoprim±sulfamethoxazol haftada 5 gün uygulanabilir. Sekonder profilaksi hastanın karaciğer nakline verilmesi durumu dışında yaşam boyudur. Asit enfeksiyonlarına yönelik primer profilaksi endikasyonları gastrointestinal kanama (7 gün süreyle) ve asit sıvısında protein düzeyi litrede 10 g dan az olan hastalardır. Bu ikinci durumda profilaksi süreklilikli olmak durumundadır (5,13).

Hepatorenal sendrom

Hepatorenal sendrom, ağır karaciğer hastalığı zemininde gelişen oligo anürik bir fonksiyonel akut renal yetersizlik olarak tanımlanabilir. Burada unutulmaması gereken konu, karaciğer hastalarında görülen renal fonksiyon bozukluklarının tümünün hepatorenal sendrom olmadığıdır. Hepatorenal sendrom tanımına girmeyen renal fonksiyon bozuklukları veya her iki organı bağımsız olarak etkileyen hastalıklar da bulunabilir. Hepatorenal sendromun Tip I: Hızlı gelişen ve 2 haftadan kısa sürede serum kreatinin değerinin başlangıçtaki 2 katını aşarak 2.5 mg/dl nin üzerine çıktığı veya Tip II: Bu kriteri taşımayan yavaş seyirli bir kronik yetersizlik olarak geliştiği iki alt tipi mevcuttur. Günümüzde tedavi alanında sağlanan ilerlemeler bu sendromu doğru ve zamanında tanımanın önemini artırmaktadır. Tedavide son yıllarda denenmiş olan Ornipressin + albumin, Terlipressin + albumin, Midodrine + octreotide + albumin gibi uygulamalar ümit verici görülmektedir (13-15). MARS, Prometheus gibi karaciğer destek sistemlerinin kullanımına ilişkin sonuçlar henüz yetersizdir. Hepatorenal sendrom asit komplikasyonları arasında tedavisi en zor ve deneyim gerektiren konulardan birisidir.

Hepatik hidrotoraks

Çoğunlukla ileri derecede aitsi olan hastalarda görülürse de bazen asitten çok daha ön plandaki bir bulgu olabilir. Hastaların yaklaşık %10-15 inde bulunmaktadır. Genelde sağ taraftadır, bazen iki taraflı olarak da görülebilir. Plevral efüzyonun biyokimyasal özellikleri asite benzer. Torasentez yapılması zorunlu değildir. Tedavi asit tedavisi gibidir, diüretiklerin yeterli olmadığı olgularda asit de belirgin ise tedavi için torasentezden önce parasentez denemesi daha kolay ve yararlıdır. Sempto-

Tablo 1. Spontan asit enfeksiyonu tipleri

	SBP	MNB	CNNA
Kültür	+	+	-
PNL	> 250	< 250	> 250

SBP: (Spontan bakteriyel peritonit)
MNB: (monomicrobial nonneutrocytic bacterascites)
CNNA: (culture-negative neutrocytic ascites)

matik bir plevral efüzyonun varlığında ve asitin geri planda olduğu dirençli olgularda boşaltıcı torasentez yapılabilir. Zorunluluk durumlarında tüp drenajı da denebilir.

Karın duvarı fıtıkları

Sirozlu hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur, göbek veya kasık fıtıkları şeklinde belirir. Acil cerrahi gerektiren rüptür ve strongulasyon gibi durumlar dışında tedavi yaklaşımı hastanın genel durumuna göre belirlenir. Transplantasyon aday bir hastada cerrahi girişimden kaçınmak ve bunu transplantasyon sonrasına bırakmak daha uygundur. Asiti etkin bir şekilde kontrol altına almadan yapılan cerrahi girişimlerde morbidite ve mortalite oranı yüksek olmaktadır. Diğer bir sorun asitin kontrolsüz şekilde birikmesi neticesinde sıklıkla nüks oluşmasıdır.

Hiponatremi

Asitli bir hastada ileri evrelerde karşılaşılan bir sorundur. Renal fonksiyonların bozulması ve serbest su klirensinin azalması neticesinde meydana gelmektedir (14). Serum sodyum düzeyi 120 mEq/L düzeyine kadar özel bir önleme gerek olmayabilir. Ancak refrakter asit tanımında serum sodyum düzeyinin 125 mEq/L olduğu da dikkate alınır bu değer altına indiği hastalarda sodyum kaybettirici diüretikleri kesmek uygun bir yaklaşım olacaktır. Serum sodyum değeri düşmeye devam eder ve ≤ 120 mEq/L olursa ilk önlem olarak hastanın aldığı su miktarı 1 L/gün olacak şekilde kısıtlanır. Bundan sonraki tedavi yaklaşımı hastanın semptomatik olup olmadığına göre belirlenir. Eğer hasta semptomsuz ise su kısıtlaması sürdürülür, ancak hiponatremi ile ilgili semptomlar gelişmişse ek olarak paranasal NaCl verilmesine gerek duyulur. NaCl infüzyonunun yavaş olması gereklidir, serum düzeyinin saate 0.5-1.5 mEq/L hızıyla artırılması yeterlidir (16) Vazopressin reseptör antagonistleri ile ilgili yapılan çalışmalar dilüsyonel hiponatremi tedavisinde gelecek için ümit verici görülmektedir (17). Bazı kaynaklarda sodyum verilmesi için eşik değer semptomların varlığı + serum $Na^+ \leq 110$ mEq/L olarak kabul edilmektedir (18).

Kaynaklar

1. Gines P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis: natural history and prognosis. *Hepatology* 1987; 7: 122-128

2. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-475
3. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823-830
4. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, Fusini M, et al: Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 514-519.
5. Moore KP, Wong F, Gines P, et al: The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266
6. Ökten A: Asit tedavisi. *Klinik Pratikte Asitli Hasta*. (Editör: Ökten A). 47-61, İstanbul Medikal yayıncılık 1. baskı 2005
7. Gines P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, Rimola A, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93: 234-341
8. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S, Bellati G, et al. Repeated paracentesis and iv albumin infusion to treat tense ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987; 5: 102-108
9. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Villa C, Domenech E, Abecasis R, Angeli P, et al: Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-1010.
10. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial pnitis: a historical perspective. *J Hepatol* 2004; 41: 522-527
11. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37: 897-901
12. Garcia-Tsao G: Ascites. In Boyer TD, Wright TL, Manns MP ed. *Zakim & Boyer's Hepatology*, 5th Edition, saunders-Elsevier, 2006 pp 333-47
13. Juan Uriz J, Ca rdenas A, Arroyo V: Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *BaillieÁ re's Clinical Gastroenterology* 2000; 14: 927-943
14. Arroyo V, Jimenez W: Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *Journal of Hepatology* 2000; 32 (suppl1.): 157-170
15. Mulkey JP, Louis H, Donckier V, et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 15-19
16. Demir K: Dilüsyonel hiponatremi. *Klinik Pratikte Asitli Hasta*. (Editör: Ökten A) 71-80, İstanbul Medikal yayıncılık 1. baskı 2005
17. Wong F, Blei A T, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003; 37: 182
18. Gines P, Berl T, Bernardi M et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28: 851-863.