

# Tens Asitli Dekompense Sirotik Hastalarda Terlipressin İle Birlikte Albumin Uygulamasının 24 Saatlik İdrar Volümü ve Üriner Sodyum Atılımına Etkisi

Cem ÇEKİÇ\*, Enver DOLAR\*\*, Murat KIYICI\*\*, S. Giray NAK\*\*,  
Selim GÜREL\*\*, Macit GÜLTEN\*\*, Faruk MEMİK\*\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, BURSA

## ÖZET

Tens asitli dekompanse sirotik hastalarda geniş volümlü parasentez sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ancak parasenteze bağlı gelişebilen hipovolemi ve arteriyel vazodilatasyon; renal fonksiyonlarda bozulma, hiponatremi ve hepatorenal sendrom gibi "parasenteze bağlı dolaşım bozukluğu" adı verilen bir takım olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Bu çalışmada dekompanse sirotik hastalarda, terapötik parasentez esnasında Terlipressin ve Albumin'in birlikte kullanılması ile Albumin'in tek başına kullanılmasının 24 saatlik idrar volümü ve üriner sodyum atılımındaki etkinlikleri karşılaştırıldı. Tedavi sonunda hem kombinasyon grubunda hemde tekli Albumin grubunda tedavi öncesine göre 24 saatlik idrar volümünde ve sodyum atılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış tespit edildi. [Terlipressin + Albumin grubunda; tedavi öncesi ve sonrası idrar volümü 1103±220 mL/24 saat, 1269±474 mL/24 saat (p=0.03), tedavi öncesi ve sonrası üriner sodyum atılımı 26.0±9.1 meq/24 saat, 40.7±31.0 meq/24 saat (p=0.03). Albumin grubunda tedavi öncesi ve sonrası idrar volümü 1229±351 mL/24 saat, 1561±459 mL/24 saat (p=0.003), tedavi öncesi ve sonrası üriner sodyum atılımı 48.7±37.3 meq/24 saat, 102.3±86.1 meq/24 saat (p=0.008)]. Kombinasyon grubunda tekli Albumin grubundan farklı olarak sadece serum kreatinin düzeylerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir düşüş olduğu görüldü. Sonuç olarak seçilmiş vakalarda parasentez esnasında Terlipressin ile birlikte Albumin uygulamasının faydalı olabileceği tespit edildi. Ancak, Terlipressin'in klinik kullanımını sınırlandıran sistemik yan etkileri ve yüksek maliyetli bir tedavi olması nedeni ile bu uygulamanın rutin olarak önerilemeyeceği kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Terlipressin. Albumin. Parasentez.

## Effect Of Terlipressin Plus Albumin Administration On 24 Hours Urine Volume And Urinary Sodium Excretion In Decompensated Cirrhotic Patients With Tense Ascites

## SUMMARY

Large volume paracentesis is a commonly used treatment method in decompensated cirrhotic patients with tense ascites. However, hypovolemia and arterial vasodilatation that may be caused by paracentesis lead to some negative consequences, such as renal functional impairments, hyponatremia and hepatorenal syndrome all of which are called as "paracentesis-related circulatory dysfunction". In this study, comparison of efficacy of Terlipressin plus Albumin versus Albumin alone on 24 hours urine volume and urinary sodium excretion during therapeutic paracentesis in decompensated cirrhotic patients with tense ascites was made. Statistically significant increases in 24 hour-urine volume and sodium excretion were found at the end of the treatment compared to the pretreatment levels in each group. [In the Terlipressin plus Albumin group, pre and post-treatment urine volume 1103±220 mL/24 h, 1269±474 mL/24 h, respectively (p=0.03), pre and post-treatment urinary sodium excretion 26.0±9.1 mEq/24 h, 40.7±31.0 mEq/24 h, respectively (p=0.03). In the Albumin group, pre and post-treatment urine volume 1229±351 mL/24 h, 1561±459 mL/24 h, respectively (p=0.003), pre and post-treatment urinary sodium excretion 48.7±37.3 meq/24 h, 102.3±86.1 meq/24 h, respectively (p=0.008)]. A statistically significant decrease in serum creatinin level was observed in the combination group, but not in the Albumin group. As a result, the administration of Terlipressin plus Albumin during paracentesis was found to be able to effective in selected patients. However, it was concluded that this application can not routinely be suggested because of the fact that Terlipressin has systemic adverse effects and an expensive treatment modality, that limit its clinical use.

**Key Words:** Terlipressin. Albumin. Paracentesis.

Geliş Tarihi: 15.10.2003

Kabul Tarihi: 04.11.2003

Dr. Cem ÇEKİÇ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Gastroenteroloji Bilim Dalı  
16059 Görükle – Bursa  
Tel: 0224 442 84 00  
Faks: 0224 442 88 58

Tens asitli dekompanse sirotik hastalarda total veya geniş volümlü parasentez sıklıkla uygulanan bir tedavi modalitesidir<sup>1,2</sup>. Ancak bu hastalarda parasentez sırasında ve sonrasında sirkülatuar disfonksiyon,

elektrolit inbalansı, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati gibi istenmeyen bazı klinik sonuçlarda görülebilmektedir<sup>3</sup>. Parasentezin neden olduğu hipovoleminin önlenmesi için başta albumin olmak üzere dekstran, poligelın, hidroksietil nişasta gibi sentetik volüm genişleticiler yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>4,5</sup>. Ancak parasentezin neden olduğu arteriyel vazodilatasyonun engellenmesinde Terlipressin gibi potent bir vazokonstriktör ajanın kullanımını bugün için sorgulanmaktadır<sup>6</sup>. Terlipressin, Vazopressin'in uzun etkili sentetik bir analogudur<sup>7,8</sup>, non-sellektif olarak Vazopressin'in V<sub>1</sub> reseptörlerine

bağlanarak etki gösterir. Uzun etkili ve yavaş salımlı bir ilaç olarak Vazopressin'den daha az yan etkiye sahiptir ve daha az iskemik komplikasyonlara neden olur<sup>9,10</sup>. Terlipressin, splanknik vasküler alanda vazokonstrüksiyon yaparak hepatik ve splenik kan akımını azaltır, buna paralel olarak portal basınçta ve portosistemik kolleteral dolaşım basıncında düşmeye neden olur<sup>11</sup>. Terlipressin aynı zamanda Renin-Anjiotensin-Aldosteron sisteminin etkili bir inhibitörüdür. Vazopressin ile karşılaştırıldığında Terlipressin'in sistemik etkileri oldukça düşüktür<sup>8</sup>. Bugün için Terlipressin'in özefagus varis kanamalarında ve Tip 1 Hepatorenal sendrom (HRS) tedavilerinde olumlu etkileri kanıtlanmış olup portal hipertansiyonun bu iki komplikasyonun tedavisinde dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>12-15</sup>. Biz bu çalışmamızda yüksek volümlü parasentez uygulanan hastalarda parasentez sırasında Albumin ve Terlipressin verilmesinin 24 saatlik idrar volümü ve üriner sodyum atılımına etkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Ocak-Nisan 2003 tarihleri arasında başvuran, tens asitli dekompanse karaciğer sirozlu olan 27 (16 erkek, 11 kadın) hasta bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra çalışmaya alındı.

### Çalışmaya dahil edilme kriteri:

Efektif diüretik ve tuz kısıtlayıcı tedaviye (Spiranolakton 400 mg / gün ve furasemid 160 mg / gün, tuz kısıtlayıcı diyet 5.2 gr / gün veya 90 mmol / gün) rağmen tens asiti olan ve terapötik parasenteze gerek duyulan dekompanse karaciğer sirozlu hastalar çalışmaya alınmıştır.

### Çalışmadan dışlama kriterleri:

70 yaşın üstündeki hastalar, arteriyel hipertansiyon varlığı (Sistolik kan basıncı >140 mm/Hg, diyastolik kan basıncı >90 mm/Hg), koroner arter hastalığı öyküsü veya ciddi kardiyak aritmisi olan hastalar, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar (Serum üre >45 mg/dL veya serum kreatinin >2 mg/dL), hepatosellüler karsinom veya hepatik ensefalopatisi olan hastalar, son 7 gün içinde gastrointestinal sistem kanaması geçirmiş veya aktif kanaması olan hastalar ile son 7 gün içinde diüretik kullanmış, parasentez yapılmış veya volüm genişletici ajan kullanmış hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 27 hasta randomize olarak 2 gruba ayrıldı.

**Grup 1 (Albumin grubu, n:13):** Bu grupta yer alan hastalara parasentezin başlangıcı ile birlikte % 50' si ilk 2 saatte diğer % 50' si takip eden 6 saat içinde olmak üzere boşaltılan her 1 litre asit başına 4 gr Albumin infüzyonu yapıldı.

**Grup 2 (Terlipressin + Albumin grubu, n:14):** Bu grupta yer alan hastalara ise parasentez işlemi başlangıcında da, 6. ve 12. saatlerde 1 mg Terlipressin (toplam 3 mg) intravenöz olarak verildi. Ayrıca parasentez başlangıcından itibaren boşaltılan her bir litre asit için 4 gr Albumin Terlipressin'e ek olarak uygulandı.

Her iki grupta da tüm hastalara ortalama 5 litre parasentez yapıldı. Tüm hastalardan parasentez işlemi öncesinde ve parasentez sonrası 24. saatte serum üre, kreatinin ve sodyum ölçümleri için venöz kan örnekleri alındı. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar volümleri ve üriner sodyum atımları ölçüldü.

### İstatistiksel Değerlendirme

Tüm hastaların ve alt gruplarda yer alan hastaların tanımlayıcı analizleri yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında incelenen parametrelere ilişkin istatistiksel analiz için eşleştirilmiş t-test, tedavi modalitelerinin etkinliklerinin birbirleri ile kıyaslanmasında ise % değişim değerleri üzerinden Mann Whitney U testi kullanıldı.

## Bulgular ve Sonuçlar

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60±9 olup Child-Pugh skor ortalaması 10.3±1.8 olarak tespit edildi. Parasentez öncesi gruplar arasında incelenen değişkenler içinde serum üre ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmak ile beraber (üre için p=0.04, kreatinin için p=0.01), serum sodyum düzeyi, 24 saatlik idrar volümü ve 24 saatlik üriner sodyum atımları için gruplar arasında farklılık olmadığı tespit edildi (p>0.05). Birinci grupta 24 saatlik idrar volümü ve idrarla atılan sodyum miktarı tedavi öncesine göre belirgin olarak artmıştı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Tedavi öncesi 24 saatlik idrar volümü (mL/24 saat) 1229±351, tedavi sonrası 1561±459 (p=0.003), tedavi öncesi 24 saatlik üriner sodyum atılımı (meq/24 saat) 48.7±37.3, tedavi sonrası 102.3±86.1 (p=0.008) idi. Serum üre, kreatinin ve serum sodyum düzeyleri arasında birinci grupta tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi (p>0.05). İkinci grupta ise günlük idrar volümü ve idrarla atılan sodyum miktarı birinci gruptakine benzer şekilde artmış olup ayrıca bu grupta serum kreatinin düzeylerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir düşme de tesbit edildi. Tedavi öncesi 24 saatlik idrar volümü (mL/24 saat) 1103±220, tedavi sonrası 1269±474 (p=0.03). Tedavi öncesi üriner sodyum atılımı (meq/24 saat) 26.0±9.1, tedavi sonrası 40.7±31.0 (p=0.03) olarak tespit edildi. Tedavi öncesi serum kreatinin (mg/dL) 1.08±0.32, tedavi sonrası serum kreatinin 0.90±0.13 (p=0.02) idi. Yine bu grupta serum üre ve serum sodyum düzeylerinde meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak an-

## Tens Asitli Dekompansed Sirotik Hastalarda...

lamli bulunmamıştır (p>0.05). Ancak her iki tedavi modalitesi karşılaştırıldığında, 24 saatlik idrar volümü ve idrarla atılan sodyum miktarı dahil serum üre, kreatinin ve serum sodyum düzeyleri üzerindeki etkinliklerin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür. 24 saatlik idrar volümleri için % değişim değerleri grup 1'de 32.5±23.2, grup 2'de 20.1±21.4 olarak bulunmuş ve iki grup arasında günlük idrar volümü değişimleri istatistiksel bir fark oluşturmamıştır. (p>0.05). 24 saatlik üriner sodyum atımları için % değişim değerleri grup 1'de 95.5±121.3, grup 2'de 36.2±53.2 olarak bulunmuş ve 24 saatlik üriner sodyum miktarında meydana gelen değişimler gruplar arasında farklılık meydana getirmemiştir. (p>0.05). Her iki grup için tedavi öncesi ve sonrasında incelenen parametrelere ait sonuçlar Tablo I'de sunulmuştur.

**Tablo I-** Gruplar içinde incelenen değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası dağılımı.

	1.grup (n:13) (Albumin)		2.grup (n:14) (Terlipressin + Albumin)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Serum üre	32,0±11,8	28,3±7,4	44,7±15,8	40,5±14,7
Serum kreatinin	0,82±0,21	0,76±0,18	1,08±0,32	0,90±0,13 <sup>e</sup>
Serum sodyum	135,8±5,5	136,5±6,6	132,1±6,2	130,8±6,4
İdrar sodyumu	48,7±37,3	102,3±86,1 <sup>a</sup>	26,0±9,1	40,7±31,0 <sup>c</sup>
İdrar volümü	1229±351	1561±459 <sup>b</sup>	1103±220	1269±474 <sup>d</sup>

a:(p=0,008) b:(p=0,003) c:(p=0,03) d:(p=0,03) e:(p=0,02)

## Tartışma

Tens asitli dekompanse sirotik hastalarda asit tedavisinin amacı, bozulmuş olan sodyum balansı ve dolaşım bozukluklarının düzeltilmesi ayrıca hastaların mümkün olan en az asitle veya asitsiz olarak yaşamlarını devam ettirmesini sağlamaktır<sup>16</sup>. Bu amaçla hem hastalığın patogenezinde ve asit gibi komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynayan portal hipertansiyonun ilerlemesinin durdurulması veya geri döndürülmesi hem de asit gibi istenmeyen bir klinik tablonun tedavisinde hasta için en az zarar ve en fazla yarar sağlayacak bir tedavi stratejisinin geliştirilmesi gündeme gelmektedir<sup>17</sup>. Yüksek volümlü parasentezin neden olduğu olumsuz sonuçlar 1996 yılında İnternasyonal Asit Klubü tarafından parasentez ilişkili dolaşım bozuklukları (PİDB) adı altında toplanmıştır<sup>16</sup>. PİDB'nin en önemli komponenti olarak efektif plazma volümünün azalması ve arteriyel vazodilatasyona bağlı olarak renal fonksiyonlarda bozulma ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin patolojik düzeyde aktivasyonu gösterilmektedir<sup>18</sup>. PİDB'nun önlenmesinde bugüne

kadar Albumin, Dekstran, Poligel ve Hidroksietil nişasta gibi sentetik volüm genişleticiler kullanılmışsa da bu tablonun engellenmesinde halen bir fikir birliği oluşturulamamıştır<sup>16</sup>. Sola vera ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları çalışmada PİDB'nun önlenmesinde albumin ve salin infüzyonlarının etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada parasentez ile birlikte salin infüzyonu yapılması ile PİDB'nun önlenmesindeki etkinlik Albumin tedavisine yakın nitelikte bulunmuş ancak özellikle 4-5 litreyi geçen parasentezlerde Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemindeki aktivasyonun önlenmesinde Albumin replasman tedavilerinin salin infüzyonlarına oranla daha başarılı olduğu belirtilmiştir<sup>18</sup>. Yine Moreau ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tek başına Albumin ve Terlipressin infüzyonlarının PİDB'nun engellenmesinde etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Başta ortalama arter kan basıncındaki devamlılığın sağlanmasında ayrıca plazma renin ve aldosteron düzeylerindeki baskılanmada tekli Terlipressin tedavisi alan grupta daha başarılı sonuçlar alınmakla birlikte her iki tedavi modalitesi arasındaki karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Yine bu çalışmada Terlipressin alan grupta serum kreatinin düzeylerindeki azalmalar Albumin grubuna göre daha fazla bulunmuş ancak bu farklılıkta gruplar arasında istatistiksel bir ayırım oluşturmamıştır<sup>6</sup>. Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde hem Albumin'in hem de Terlipressin'in tek başına kullanılmalarından ziyade bir arada kullanımı ile daha başarılı sonuçlar alınabileceği görülmektedir. Literatür verilerine paralel olarak bizim çalışmamızda Terlipressin ve Albumin'in birlikte verildiği grupta 24 saatlik idrar volümünde ve üriner sodyum atılımındaki artışa ek olarak serum kreatinin düzeylerinde de bir azalma tespit edilmiştir. Bu durumun sebebi olarak Albumin ile efektif hipovoleminin kompanse edilmesi yanında Terlipressin gibi potent bir vazokonstriktör ajan ile renal vazokonstriktör sistemlerin inhibe edilmesi gösterilebilir. Tüm bu sonuçlara rağmen Terlipressin kullanımını sınırlandıran iskemik ve metabolik yan etkiler<sup>19,20</sup> ile tekli ve kombinasyon rejimleri arasında istatistiksel anlama ulaşmayan farklılıklar göz önüne alındığında parasentez ile birlikte Terlipressin'in tek başına veya kombinasyon rejimleri içerisinde rutin olarak kullanılması önerilemez. Ancak Terlipressin tedavisi için herhangi bir kontrendikasyonun olmadığı, renal fonksiyonlarında bozukluk olan veya bozulmaya eğilim gösteren hastalar gibi, seçilmiş vakalarda Terlipressin uygulaması faydalı olabilir.

## Kaynaklar

1. Vila MC, Sola R, Molina L, et al. Hemodynamic changes in patients developing effective hypovolemia after total paracentesis. J Hepatol 1998;28(4):639-645.
2. Gentile S, Angelico M, Bologna E, et al. Clinical, biochemical and hormonal changes after a single, large volume paracentesis in cirrhosis with ascites. Am J Gastroenterol 1989;84(3):279-284.

3. Ruiz-del-Arbol R, Monescillo A, Jimenez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579-586.
4. Gines A, Fernandez EG, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70 and polygeline in cirrhotic patients with tense ascites by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
5. Altman C, Bernard B, Roulet D, et al. Randomized comparative multicenter study of hydroxiethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:5-10.
6. Moreau R, Asselah T, Condat B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis a randomized pilot study. *Gut* 2002;50:90-94.
7. Moreau R, Soubrane O, Hadengue A, et al. Hemodynamic effects of the administration of terlipressin alone or combined with nitroglycerin in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:680-686.
8. Moller S, Hansen EF, Becker U, et al. Central and systemic hemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000;20:51-59.
9. Nilsson G, Lindblom P, Ohlin M, et al. Pharmacokinetics of terlipressin after single intravenous doses to healthy volunteers. *Drugs Exptl Clin. Res* 1990;6:307-314.
10. Uriz J, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-48.
11. Freeman JG, Barton JR, Record CO. Hemodynamic responses to 1.25 and 2 mg of terlipressin intravenously in man. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2(4):361-367.
12. Feu F, R. Del AR, Banares R, et al. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. Variceal bleeding study group. *Gastroenterology* 1996;111(5):1291-1299.
13. Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin versus somatostatin in the treatment of bleeding esophageal varices. Final report of a placebo-controlled, double-blind study. *Z Gastroenterol* 1996;34(10):692-698.
14. Mulkey JP, Louis H, Donckier V, et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64(1):15-19.
15. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-930.
16. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. *J Hepatol* 2003;38:258-266.
17. Elizalde I, Zozaya J. Treatment of ascites in cirrhotic patients. *An Sist Sanit Navar* 2001;24(3):327-337.
18. Sola Vera J, Minana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147-1153.
19. Rosario R, Lalanne B, Lebre P, et al. Myocardial infarction after injection of terlipressin for digestive hemorrhage. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20(8-9):712-713.
20. Douriez E, Mollard P, Laval C, et al. Severe hyponatremia after repeated administration of terlipressin. *Therapie* 1993;48(5):518-519.