

## Tip I hepatorenal sendromda terlipressin tedavisi: 6 olgu

Terlipressin treatment in type I hepatorenal syndrom: 6 cases

Melih KARINCAOĞLU<sup>1</sup>, Yüksel SEÇKİN<sup>1</sup>, Murat M. M. HARPUTLUOĞLU<sup>1</sup>, Mehmet ATEŞ<sup>1</sup>, Hakan HARPUTLUOĞLU<sup>2</sup>, Nedim TURHAN<sup>2</sup>, Murat ALADAĞ<sup>2</sup>, Bülent KANTARÇEKEN<sup>1</sup>, Bülent YILDIRIM<sup>1</sup>, Fatih HİLMİOĞLU<sup>1</sup>

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Malatya

**Giriş ve amaç:** Tip I hepatorenal sendrom (HRS) sirozun önemli komplikasyonudur. Terlipressin kullanımı böbrek fonksiyonlarını düzeltmektedir. Bu çalışmada yan etkiler az olan vazopressin analogu terlipressin ile albumin kullanımının HRS'da etkileri değerlendirilmiştir. **Gereç ve yöntem:** Tip I HRS tespit edilen 6 olgu terlipressin ve albumin ile tedavi edildi. Terlipressin (4 mg/gün) 3 gün süreyle albumin (20 mg/gün) 5 gün süreyle 6 olguda uygulandı. **Bulgular:** Böbrek fonksiyonlarında düzelme 5 olguda izlenirken (serum kreatinin 3.4 den 1.6 mg/dl'e azaldı, 24 saatlik idrar miktarı 81 ml'den 890 ml'ye çıktı), 1 aylık yaşam süresi % 83 olarak bulundu. **Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları terlipressin uygulanması ile böbrek fonksiyonlarını düzelttiğini ve yaşam sürelerini uzattığını göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Siroz, hepatorenal sendrom, tedavi, terlipressin

**Background and aims:** Type 1 hepatorenal syndrome (HRS) is a severe complication of cirrhosis. Administration of terlipressin improves renal function, but its effect on survival is unknown. The aim of this study was to assess the efficacy of terlipressin, an analog of vasopressin with a low profile of side effects, plus albumin in this condition. **Material and methods:** Six patients with type 1 HRS were treated with terlipressin plus albumin. Terlipressin (4 mg/day) was administered for 3 days and albumin (20 mg/d) for 5 days. **Results:** Renal function improved in 5 patients (serum creatinine decreased to 1.6 mg/dl from 3.4 mg/dl, and 24 hour urine volume increased to 890 ml from 81 ml). Survival rate was 83% at 1 month. **Conclusions:** This study shows that in patients with type 1 HRS, terlipressin-induced improved renal function is associated with an increase in survival.

**Key words:** Cirrhosis, hepatorenal syndrome, treatment, terlipressin

Hepatorenal sendrom (HRS) kronik karaciğer hastalığında sıklıkla ölümlerle sonlanan durumdur. Böbrek fonksiyonları hızla kötüleşen olgular HRS tip I olarak tanımlanırken, bazı hastalarda böbrek yetmezliği daha yavaş ortaya çıkar, bu durum HRS tip II olarak tanımlanmaktadır. HRS temel olarak splanknik alandaki vazodilatasyonun artması ile ortaya çıkan renal vazokonstriksiyon ile açıklanmaktadır. İdeal olarak HRS'da ideal tedavi diğer alanlarda vazodilatasyon yapmadan renal vazodilatasyonu sağlayacak etkinliktir. Bu tarz bir ilaç bulunmamasına rağmen splanknik alanda vazokonstriksiyonu sağlayacak ajanlar üzerinde durulmuş ancak yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır. Son yıllarda terlipressine ait başarılı sonuçlar bildirilmiştir, ancak çalışmalarda farklı doz ve süreler kullanılması nedeniyle tedavide kılavuz olacak dökümantasyon bulunmamaktadır. Bu çalışmada terlipressin ve albumini kendimize ait tercih ettiğimiz doz ve süre ile kullandığımız Tip I HRS'lu 6 olgu sunmaktayız.

### GEREÇ VE YÖNTEM

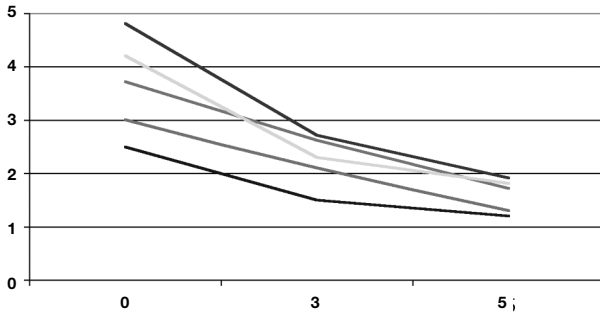
Çalışmamıza Tip I HRS tespit edilen 4 erkek 2 kadın toplam 6 olgu alındı. Olguların 5'inde sebep hepatit B, 1 olguda hepatit C olarak bulundu. 43-66 (53±9) yaşları arasında 6 olgu Child Pugh sınıflandırmasına göre hepsi C idi. Olgularda daha önceden tespit edilmiş böbrek hastalığı ve proteinüri yoktu. HRS tespit edildiğinde böbrek ultrasonografisi, enfeksiyon varlığı için değerlendirmeleri yapılarak diüretikleri kesildi ve ilave sıvı tedavisi uygulandı. Bu tedavilere cevap alınamayan olgularda son 24 saatlik idrar miktarı ve serum kreatinini saptanarak daha sonra Terlipressin 4 X 1 mgr (Glypressin® 1 mgr) puşe IV 3 gün ve 20 gr/gün/5gün Albumin infüzyonu uygulandı. İdrar çıkışı, serum kreatinin değerleri takip edildi.

### İstatistiksel değerlendirme:

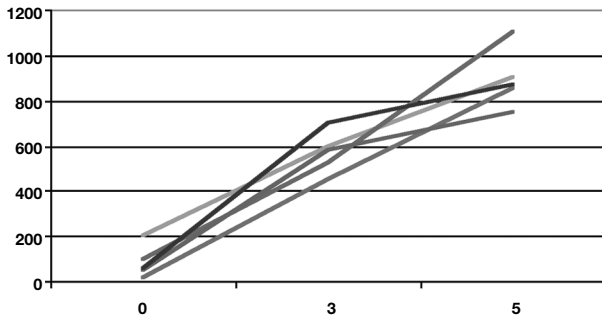
Olguların tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel karşılaştırması için SPSS ver. 10 paket programında nonparametrik Wilcoxon testi uygulandı.

## BULGULAR

Olgularımızda tedavi öncesi başlangıç olarak saptanan ortalama değerler serum kreatinin:  $3,42 \pm 0,6$  mgr/dl 24 saatlik idrar volümü:  $81 \pm 69$  ml olarak belirlendi ve Terlipressin 4 X 1 mgr/G ve albumin 20 gr/gün infüzyon tedavisine başlandı. 72 saatin sonunda olgulardan birisi hepatik komanın ağırlaşması ile kaybedildi, diğer olgularda 3. günün sonunda kreatinin  $2,2 \pm 0,4$  mg/dl ( $p=0,043$ ), 24 saatlik idrar miktarı  $570 \pm 93$  ml ( $p=0,043$ ) olarak bulundu. Terlipressin 72 saatin sonunda kesildi albumin infüzyonu 5 güne tamamlandı. 5. günün sonunda kreatinin  $1,6$  mg/dl ( $p=0,042$ ), 24 saatlik idrar miktarı  $890 \pm 128$  ml ( $p=0,042$ ), olarak bulundu (Şekil 1, 2). Bir olguda terlipressine ait ilk infüzyon sırasında hafif karın ağrısı görüldü diğer olgularda yan etki izlenmedi. 5 Olguda 30 gün içinde mortalite saptanmadı, ancak 2 olguda 2. ay içinde HRS tekrar gelişti ve 1 olgu kaybedildi.



Şekil 1. 0, 3 ve 5. günlerde serum kreatinin düzeylerinde değişme (mg/dl)



Şekil 2. 0, 3 ve 5. günlerde 24 saatlik idrar miktarında değişme (ml/gün)

## TARTIŞMA

İleri dönem karaciğer hastalıkları elektrolit ve böbrek fonksiyonlarında bozukluklar ile birlikte dir. HRS bilinen böbrek hastalığı olmayan sirozlu bireylerde böbrek fonksiyonlarının bozulması ile

karakterize bir sendromdur. Assit gelişen sirozlu hastalarda HRS gelişim oranları 1 yılda % 18, 5 yılda % 39 olarak bildirilmiştir (1, 2). Tanıda assit klüp kriterleri alınmaktadır. Bu kriterlerden major olanlar: 1)GFR düşük olması (GFR<40 ml/dk veya 1,5 mg/dl üzerinde), 2)Şok, nefrotoksik maddeler, enfeksiyon, sıvı kaybı olmaması, 3)Volüm tamamlama ile böbrek fonksiyonlarında geri dönüş olmaması, 4)Proteinüri <500mg/gün altında ve /veya ultrasonografide böbreklerin normal izlenmesi. Minör kriterler: 1) İdrar miktarı 24 saatte 500 ml altında, 2) İdrar Na<10 mEq/L, 3)İdrar osmolaritesi > Plasma osmolaritesi, 4)İdrar eritrosit mikroskopide büyük inceleme ile 50 altında, 5) Serum Na<130 mEq altında olması şeklindedir (2-4). Temelde mekanizma olarak splanknik alanda kan göllenmesi ve glomerüllere gelen kanın azalması suçlanmaktadır (5). Teorik olarak böbrekler normal olmasına rağmen farmakolojik ya da diğer yöntemler yüz güldürücü değildir. Hepatorenal sendromun yegane tedavisi karaciğer naklinin uygulanmasıdır. Hepatorenal sendrom özellikle hızlı gelişen tip 1 de prognoz oldukça kötüdür, HRS gelişen olgularda ortalama yaşam süresi 15 gün, 10 haftalık sürede ise mortalite % 90 olarak tanımlanmıştır (6). Son 50 yıl içinde karaciğer nakline kadar geçen sürede yaşamı uzatabilmek için vazokonstrüktör uygulamaları, transjuguler intrahepatik portosistemik şant, vücut dışı albumin diyalizleri üzerinde tedaviler yoğunlaşmıştır. Dopamin, fenoldopa, prostaglandinler, misoprostol, dazoksiben, norepinefrin metaraminol, oktapressin son 10 yıl içinde denenen vazodaktif ajanlardan olsa da yüz güldürücü sonuçları yoktur, ancak bu çalışmaların uzun süreli kullanım ve sonuçları bildirilmediği için yorum yapmak güçtür (7-9).

Son zamanlarda üzerinde en çok durulan konulardan bir tanesi vazopressin analogları ile uygulanan farmakolojik tedavidir. Vazopressin analogları V1 reseptörleri ile arteriyel düz kaslarda kasılma sağlar. Analogların verilmesi dolaşımı kısmen de olsa düzenlemekte, arteriyel basıncı arttırmakta, major vazokonstrüktör renin anjiotensin sistemini normale döndürmektedir (5, 10). Bu etkilerle idrar volümü ve serum sodyumu tedavi alanların yaklaşık üçte ikisinde düzelmektedir. Vazopressin analoglarından ornipressin ciddi iskemik komplikasyonlarla birlikte olabilmesine rağmen terlipressin için bu tür komplikasyonlar oldukça azdır. HRS tanısı ile terlipressin kullanımı son birkaç yıla ve Avrupa ülkelerinin deneyimle-

rine dayanmaktadır. Terlipressin için henüz yeni olan bu deneyimler genellikle vaka raporları ve retrospektif çalışmalar tarzındadır. Klinik çalışmaların az olması terlipressinin HRS'da kullanımına ait doz ve süre belirsizliğine sebep olmaktadır. Ortega ve ark. randomize prospektif çalışmalarında 21 tip I ve II HRS hastasında olguların % 57'sinde kreatinin normal seviyelere inerken terlipressin tek başına % 25 etkili albumin infüzyonu ile % 75 etkinlikte bulmuştur. Bu çalışmada doz başlangıçta düşük tutulmuş daha sonra artırılmıştır ayrıca terlipressin kullanım süresi kreatinin değerlerinde düzelme sağlanıncaya kadar ya da 15 gün süre ile kullanılmıştır (7). Moreau ve ark. çok merkezli retrospektif araştırmasında 99 hasta değerlendirilmiş tedavi başarısı % 60 bulunurken başarı Child skoru ile ilişkili olarak tespit edilmiştir (11). Terlipressine ait diğer çalışmalarda idrar volümünde ve kreatinin klirensinde artış bildirilmektedir ancak doz ve süre kesin değildir. Bazı çalışmalarda karaciğer transplantasyonuna kadar geçecek sürede zaman kazanmak için uzun süreli kullanımı ve belirgin komplikasyon görülmediğinden bahsedilmektedir (12-14). Retrospektif çalışmaların hepsinde hatta prospektif çalış-

malarda da doz ve süreye göre elde edilen etkinlikten bahsedebilmek mümkün değildir, çünkü henüz etkinliği değerlendirilmekte olan terlipressinde uygun doz süre ve bunlara bağlı sonuçlar net değildir.

Biz bu çalışmamızda tüm olgularda aynı doz ilaç kullanımını ve süreyi sabit tutmaya çalıştık, çalışmaya daha önce değişik sürelerde terlipressin alan ve albumin desteği verilmeyen olgular alınmadı. Olgularımızda terlipressin kullanımı sırasında ciddi yan etki görülmezken hem idrar miktarında artış, hem de serum kreatinin oranlarında düşme görüldü. HRS'da ortalama yaşamın 15 gün olduğu kabul edildiğinde diyaliz uygulanmayan olgularda yaşam sürelerinin bu tedavi ile uzatıldığı kabul edilebilir. Çalışmadaki olgu sayısının az olması nedeniyle ön sonuçlarımızın daha çok vaka içeren karşılaştırmalı çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekir. Bu tedavi her ne kadar kullanımı sırasında yaşam sürelerini uzatsa da altta yatan hastalık göz önünde bulundurulduğunda ideal tedavi karaciğer nakli ve terlipressin tedavisinin karaciğer nakline kadar zaman kazanmak olarak düşünülmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Gines A, Escorsell A, Gines P et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-36.
2. Subramanian RM, Sorrell M F. The hepatorenal syndrome: a continuing challenge. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1868-70.
3. Arroyo V, Gines P, Gerbes A L et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996; 23: 164-76.
4. Watt K, Uhanova J, Minuk G Y. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features, and outcome in a tertiary care center. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2046-50.
5. Eckardt KU. Renal failure in liver disease. *Intensive Care Med* 1999; 25: 5-14.
6. McCormick PA. Improving prognosis in hepatorenal syndrome. *Gut* 2000; 47: 166-7.
7. Ortega R, Gines P, Uriz J et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-8.
8. Dagher L, Patch D, Marley R et al. Review article: pharmacological treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 515-21.
9. Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000; 32 Suppl 1: 157-70.
10. Gines P, Guevara M. Good news for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2002; 36: 504-6.
11. Moreau R. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923-30.
12. Le Moine O, el Nawar A, Jagodzinski R et al. Treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 268-70.
13. Hadengue A, Gadano A, Moreau R et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 565-70.
14. 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: 15-9.