

Siroz Hastalarında Portal Kan Akımına Somatostatin'in Etkisi "Plasebo Kontrollü Çalışma"

Dr. S. KAPICIOĞLU, Dr. E. OVALI, Dr. O. YEŞİLDAĞ, Dr. A.H. BAKİ

Özet : Sirozlu hastalarda hayatı tehdit eden en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri özefagial varis kanamalarıdır. Son yapılan kontrollü çalışmalarda somatostatinin(SS) varis kanamalarını vasopressinde görülen yan etkiler olmaksızın tedavi ettiği gösterilmiştir. Ancak bir çok çalışmada olduğu gibi portal kan basıncını düşürücü etkisine ait mekanizma açık değildir. Bu çalışma plasebo kontrollü olup uzun etkili somatostatin analogunun (SMS 201-995) portal venöz kan akım hızı üzerine etkisini noninvasif bir test olan "pulsed doppler" methodu ile incelemek üzere düzenlendi. Ortalama yaşı 55±3, yaş aralığı 51-62 olan 5 erkek, 2 kadın, 7 sirotik hastada çalışıldı. Birinci gün 25 mikrogram intravenöz (iv) bolusu takiben 25 mikrogram 1 saatin üstünde gidecek şekilde SS infüzyonu ve ertesi gün 1 ml intravenöz bolusu takiben 0.02 ml/dakika saline(SF) infüzyonu yapıldı. Kan basıncı, nabız ve portal kan akım hızlarının bazal değerleri alındıktan sonra çalışma sırasında 1 saat süre ile bu ölçümlere devam edildi. Portal venöz kan akım hızı Bazal değeri 5 dakikada 0,166±0,03 m/sn'den 0,130±0,02 m/sn'ye (p<0.01), 15 dakikada 0,118±0,02 m/sn'ye (p<0.01), 30 dakikada 0,121±0,03 m/sn'ye (p<0.01), 45. dakikada 0,136±0,02 m/sn'ye (p<0.05) ve 60. dakikada 0,140±0,01 m/sn'ye indi (p<0.05). Non-invasif bir test olan "pulsed doppler" metodu ile ölçülen portal venöz kan akım hızı sonuçları SS'nin portal kan akımı üzerine olumlu etkileri olduğunu telkin etmektedir. Bu sonuçlar varis kanamalı hastalarda SS'nin int-

Summary: EFFECTS ON SOMATOSTATIN ON PORTAL VENOUS VELOCITY IN CIRRHOTIC PATIENTS: A PLASEBO CONTROLLED TRIAL

Bleeding from oesophageal varices is one of the most frequent life threatening complications in cirrhotic patients. Recent controlled trials have suggested that intravenous somatostatin(SS) is an effective treatment in patients with bleeding varices without the side effects associated with vasopressin. However the mode of action of somatostatin is unclear is in any studies it failed to lower portal pressure. This study was controlled by plasebo and designed to look at the effect of a long acting somatostatin analogue (SMS 201-995) on portal venous velocity measured by pulsed doppler method. 7 cirrhotics were studied, 5 male and 2 female; mean age 55, range 51-62 years. First day, a bolus of 25 ug SS was given followed by an intravenous infision of 25 ug SS over 1 hour. Second day, a bolus of 1 ml saline(SF) was given followed by intravenous infision of 25 ug SF over 1 hour. Heart rate, systolic and diastolic blood pressure and portal venous velocity was followed over 1 hour than basal values was measured. Portal blood velocity declined from a mean baseline value of 0,166±0,03m/sec to mean of 0,130±0,02 m/sec at 5 minutes (p<0.01), a mean of 0,118±0,02 m/sec at 15 minutes (p<0.01), to mean of 0,121±0,03 at 30 minutes (p<0.01), to mean of 0,136±0,02 m/sec at 45 minutes (p<0.05) and mean of 140±0,01 at 60 minutes (p<0.05). This results of portal blood velocity was measured by pulsed doppler method that is a noninvasive test

ravenöz bolus dozunun daha etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Siroz, Portal kan akım hızı, Somatostatin, Doppler.

Özefagus varis kanamaları sirozlu hastaların prognozunda önemli rolü olan ve portal sistemik kolleteral dolaşımın sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Portal ven ve varislerde kan akımının, basıncının artması varislerin rüptürüne ve ağır kanamalara yol açmaktadır.

Somatostatin'in (SS) varis kanamalarının durdurulmasında vasopressinden daha etkili ve istenmeyen etkilerinin daha az olduğuna dair raporlar vardır(1-4). Yapılan çalışmalarda somatostatinin etkinliğinin özefagial balon tanponadına eşit olduğu ve hatta akut dönemde skleroterapiyle birlikte günde iki kezlik somatostatin uygulamasının varis kanamalarını ve varislerin obliterasyon sürelerini azaltığı bildirilmektedir(4,5). Diğer taraftan SS'nin etki mekanizması henüz aydınlatılmış değildir.

Bu çalışmada siroz hastalarında SS infüzyonunun portal kan akım hızına etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla yapılmış invazif testler mevcuttur. Ancak non-invaziv bir test olan pulsed doppler sistemi ile somatostatinin portal kan akımına etkisini inceleyen bir yayına rastlanamamıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi iç hastalıkları ve Gastroenteroloji kliniklerine başvuran 5 erkek, 2 kadın toplam 7 siroz hastası üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 55±3(yaş aralığı 51-62) olarak saptanmıştır.

suggested that SS exerts its main beneficial effect on portal blood flow. And this suggested that SS may be more effective when given as an intravenous bolus dose in patients with bleeding varices

Key words: Cirrhosis, portal venous velocity, somatostatin, doppler.

Tüm olgular klinik, laboratuvar incelemeleri, ultrasonografi çalışmaları, endoskopik işlemler ve karaciğer biopsileri neticesinde siroz tanısı alan olgulardan Child sınıflamasına göre B grubu olan hastalar arasından seçildi. Vakaların kalp yetmezliği, hipertansiyon problemlerinin olmamasına özen gösterildi. Gece yarısından sonra aç bırakılan olgular sabah saat 9.00'da çalışmaya alındılar. Çalışmada birinci gün SS ve ikinci gün plasebo amacıyla salin (SF) kullanıldı. Bazal portal venöz kan akımı hızı, kan basıncı, nabız değerleri ölçüldükten sonra SS (201-995 Sandoz S. A Basel Switzerland) 25 mikrogram intravenöz (iv). bolusu takiben 25 mikrogram/saat infüzyon şeklinde veya SF 1 ml iv. bolusu takiben 0.02 ml/dakika infüzyona başlandı ve 5,10,15,30,45 ve 60 dakikalarda kan basıncı, nabız ve "pulsed doppler" ile portal venöz kan akım hızı ölçümleri yinelenildi. Portal kan akım hızı 3.5 MHz "transducer"i olan "ultrasonic sector scanner" ve "pulsed Doppler apparatus"(Toshiba SAI-50-A) ile hastalar yatar pozisyonda maksimum ekspiryumda anterior sub kostal yaklaşımla portal ven bifurkasyonunun 1-2 cm proksimalinde metre/saniye cinsinden ölçüldü.

SS ve SF uygulanmasından sonra elde edilen sonuçların ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Wilcoxon signet rank testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Tablo I'de özetlendiği gibi SF infüzyonu yapılan grup ile SS infüzyonu yapılan grup arasında 0-60. dakikalarda sistolik ve diastolik kan

Tablo I: Somatostatin ve plasebonun portal kan akım hızı, sistemik kan basıncı, nabız üzerine olan etkisi.

Zaman		SKB	DKB	N	Akım hızı
0. DAK	SF	125+-10	78+-5	84+-12	0,168+-0,02
	SS	123+-12	79+-4	84+-8	0,166+-0,03
	P	AD	AD	AD	AD
5. DAK	SF	128+-11	77+-6	88+-10	0,169+-0,02
	SS	128+-13	80+-5	82+-10	0,130+-0,02
	AD	AD	AD	AD	<0.01
15. DAK	SF	124+-10	78+-4	82+-8	0,160+-0,03
	SS	124+-11	80+-3	78+-10	0,118+-0,02
	AD	AD	AD	AD	<0.01
30. DAK	SF	126+-9	76+-5	87+-11	0,165+-0,03
	SS	125+-8	77+-4	80+-7	0,121+-0,03
	AD	AD	AD	AD	<0,01
45. DAK	SF	129+-8	78+-4	81+-10	0,162+-0,03
	SS	127+-10	81+-4	82+-8	0,136+-0,02
	AD	AD	AD	AD	<0.05
60. DAK	SF	127+-10	77+-5	85+-13	0,167+-0,02
	SS	126+-9	78+-6	79+-11	0,140+-0,01
	P	AD	AD	AD	<0.05

SF: serum fizyolojik grubu

SS: somatostatin grubu

N: nabız

AD: Anlamli değil

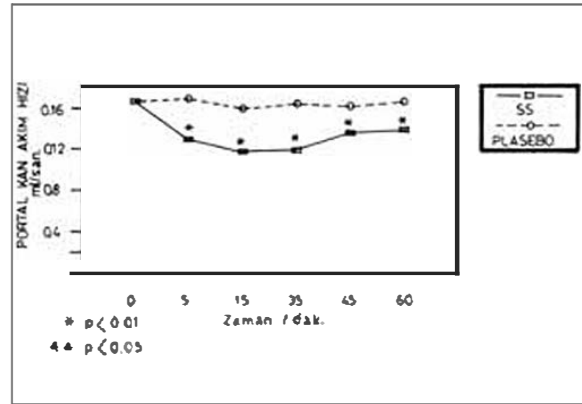
DAK: dakika

SKB: sistolik kan basıncı

DKB: diastolik "

" "

basıncı, nabız değerleri arasında farklılık olmadığı, SF grubu ile SS grubu arasında portal venöz kan akım hızının 0. Dakikada (Bazal değerler) benzer olduğu ancak 5 dakikadan itibaren her iki grubu arasında portal kan akım hızlarında anlamlı farklılıklar olduğu saptandı($p<0.01-0.05$). Bazal portal kan akım hızı SF grubunda 0.168 ± 0.04 m/sn SS grubunda 0.166 ± 0.03 m/sn olarak ölçülmüş olup aradaki fark anlamsızdı. Portal kan akım hızı 5. dakikada SF grubunda 0.169 ± 0.02 m/sn SS grubunda 0.130 ± 0.02 m/sn olarak saptandı($p<0.01$). 15. dakikada portal kan akım hızı SF grubunda 0.160 ± 0.03 m/sn SS'de 0.118 ± 0.02 m/sn olarak ölçülmüş olup aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı($p<0.01$). 30. Dakikada akımının SF grubunda 0.165 ± 0.03 m/sn SS'de 0.121 ± 0.03 m/sn ve aradaki farkın anlamlı olduğu($p<0.01$) gözlemlendi. 45. Dakikada akım hızı SF grubunda 0.162 ± 0.03 m/sn SS'de ise 0.136 ± 0.02 m/sn, aradaki farkın ise anlamlı ($p<0.05$) olduğu



Şekil 1: Somatostatin'in portal kan akım hızına etkisi

saptandı. 60. Dakikada SF grubunda portal venöz kan akım hızı 0.167 ± 0.02 iken SS grubunda akımın 0.140 ± 0.01 olduğu ve iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu($p<0.05$) gözlemlendi. Grup içi karşılaştırmalarda SF grubunda ölçümün yapıldığı dakikalar içinde farklılık saptanamazken, SS grubunda portal akım hızındaki azalmaya bağlı olarak 0 dakika ile 5,15,30,45 e 60. dakikalar arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı($p<0.01, 0.01, 0.05, 0.05$). 0.dakikadaki 0.166 m/sn 'lik bazal kan akım hızının 15. dakikada yaklaşık % 29 oranında azalarak 0.118 m/sn 'ye indiği gözlemlendi. SS'grubunda 5,15,30 ve 45 dakikalarda yapılan portal kan akım hızı ölçümlerinde fark yokken akımının en belirgin olarak azaldığı 15. dakikadan sonra portal akımın giderek hafifçe arttığı ve 15. dakika ile 60. dakikalar arasında anlamlı farklılığın olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

Şekil 1'de SF ve SS gruplarında 0-60 dakikalarda oluşan portal kan akım hızı değişiklikleri grafik olarak özetlenmiştir.

Çalışma sırasında uygulanan yöntemlere ait istenmeyen bir etki saptanmadı.

TARTIŞMA

Portal hipertansiyonun en önemli bir hayatı tehdit eden komplikasyonu varis kanamaları

ve buna bağlı olarak karşımıza çıkan sorunlardır. Teorik olarak portal kan basıncı ve akımı 4 temel öğeden etkilenmektedir(6). 1- İntrahepatik vasküler rezistans, 2-splanik venöz kapasite 3-splanik arteriyel rezistans, 4-Kardiyak output. Portal hipertansiyonun tedavisinde kullanılan ilaçlarda bu odakların bir veya bir kaçına etkinlik göstermektedirler. Örneğin Beta blokörler kardiyak outputu azaltarak ve hafif periferik vasokonstriksiyona yol açarak portal kan akımı üzerine etkili olurken (6,7), Vasopressin, splanik vazokonstriksiyon sonucunda portal alana kan girişini azaltarak portal basıncı ve akımını düşürmektedir (6). Nitrogliserin ve isosorbit dinitrat ise portal venöz dilatasyon ve daha çokça oluşturduğu hipotansiyon sonrasında meydana gelen refleks splanik vasokonstriksiyon sonucunda portal basıncı ve akımı azaltırlar (6, 8, 9). Ketanserinin (10) etkisinin portal venöz yatakta dilatasyondan kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca Prostaoglandin E1, isoprenaline (11), klonidin'in (12) intrahepatik vasküler rezistansı azaltarak portal basıncı düşürdükleri saptanmıştır.

Son yıllarda portal kan basıncı ve akımının kontrol altına alınması amacıyla kullanıma giren SS, gastrointestinal sistemin hemen her yerinde fizyolojik ve farmakolojik etkilerini gösterebilen bir hormondur. Temel etkisi gastrointestinal endokrin ve eksokrin sekresyonu, motiliteyi, hepatik ve splenik kan akımını azaltmasıdır (5). Ancak uzun süre kısa etkili ve selektivitesinin düşük olması nedeniyle kullanıma giremeyen somatostatin daha sonra Sandostatin (octreotide, SMS 201-995) adı altında istenmeyen özelliklerden arındırılarak kullanıma sunulmuştur. SS portal kan akımı üzerine olan etkisini temelde splenik vasokonstriksiyon yaparak oluşturmaktadır(6,13). SS'in akut varis kanamalarında etkisinin balon tanponat ile aynı, vasopressinden ise daha iyi olduğu buna karşılık yan etki olasılığını daha az olduğu rapor edilmektedir (1-4). Yine yapılan araştırmalarda SS tedavisinin

akut dönemde başarı şansının skleroterapi ile aynı olduğu vurgulanmaktadır(5). Özefagus varis kanamalarındaki etkisinin portal kan akımını azaltmasının yanında "cloro-peptic" sekresyonunda azalmasının rolü olduğu sanılmaktadır(14). SS'nin sirozda kronik kullanımı da son yıllarda gündeme gelmektedir. Yapılan çalışmalar skleroterapi ile birlikte başlanacak günde iki kez subkutan SS uygulanmasının tekrarlayıcı kanamaları azalttığı ve varislerin obliterasyon sürelerini kısalttığı bildirilmektedir (5).

Portal venöz akımının portal hipertansiyonda özellikle de portosistemik şant öncesi ölçümü oldukça önemlidir (15). Portal kan akımının ölçülmesinde sineanjiyografik yöntemler, elektromanyetik akım ölçerler, termomodülasyon yöntemleri kullanılmaktadır (16,17). Bu yöntemlerin çoğunda anestezi, laparotomi ve kateterizasyona gereksinim vardır ve genellikle de iki taraflı floroskopi gereklidir. Son yıllarda kullanıma giren "ultrasound sector scanner" ve "pulsed doppler" akım ölçerlerin basit, güvenli, etkin, non-invasif ve radyasyon içermeyen bir yöntem olduğu rapor edilmektedir (16). Çalışmamızda SS'in etkisi plaseboya karşı anlamlı farklı olduğu saptanmıştır. İv. bolus enjeksiyonu takiben SS'nin 5. dakikada etkisinin başladığı ve 15. dakikada en yüksek düzeye çıktığı (yaklaşık % 29 oranında kan akım hızında azalma oluştu), 45. dakikadan sonra ise etkisinin giderek azaldığı ancak 0. dakikaya göre 60. dakikanın sonunda hala anlamlı bir akım azalmasının devam ettiği gözlenmektedir. 15. dakika ile 60. dakikalar arasındaki akım hızlarında oluşan anlamlı fark 60. dakikada SS'nin etkisinin 15. dakikaya göre azaldığını yani akım hızının hafifçe arttığını göstermektedir. Bu sonuçlar SS'nin oluşturduğu etkinliğin daha çok iv. bolus dozundan kaynaklandığı fikrini vermektedir. Gerçektende Mc Cormick ve ark. (17) benzer bir çalışmada 25 mikrogramlık bolustan sonra 25 mikrogram/saat infüzyonla takip ettikleri olgularda 30. dakikadan sonra portal kan

akımdaki düşmenin azalarak devam ettiğini 60 dakikada portal kan akımında başlangıca göre belirgin bir düşme kalmadığını rapor etmektedirler. Çalışmamız sırasında takip ettiğimiz kan basıncı ve nabız ölçümlerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamış olup işlem sırasında istenmeyen herhangi bir etki gözlenmemiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da yan etki oranının özellikle akut kullanımlarda oldukça düşük olduğu rapor edilmektedir (4, 5, 14, 18).

KAYNAKLAR

1. Jenking SA, Baxter JN, Corbett W, Devitt P, Ware J, Shields R. A prospective randomised, controlled clinical trial comparing somatostatin and vasopressin in controlling acute variceal haemorrhage. *Br Med J*. 29: 275-278: 1985.
2. Kravetz D, Boch J, Jeres J, Bnix J, Rimola A, Rodes J. Comparison of intravenous somatostatin and vasopressin infusion in treatment of acute variceal hemorrhage. *Hepatology*. 4:442-446: 1984.
3. Burroughs AK, McCormick PA, Sprenges D, Huges MD, Heygere F, and McIntyre N. Randomised double-blind placebo controlled study of somatostatin for controlled of variceal bleeding. *Hepatology*. 8: 1921-1929: 1988.
4. O. Donnell LJD, Farthing MJG. Octreotide and bleeding oesophageal varices. *Lancet*. ii: 1276:1989.
5. Harris AG. Future medical prospects for sandostatin. *Metabolism*. 39: 180-185: 1990.
6. Sherlock S. Disease of the liver and biliary system. (8. th ed). Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne. Blackwell Scientific publications. 1989: 151-207.
7. Vorobioff J, Picabea E, Villavicencio R. Acute and chronic hemodynamic effects of propranolol in unselected cirrhotic patients. *Hepatology*. 7: 648-653: 1987.
8. Kroeger RJ, Grossmann RJ. The effect of the combination of nitroglycerin and propranolol on splanchnic and systemic hemodynamics in a portal hypertensive rat model. *Hepatology*. 5: 425-430: 1985.
9. Westbay D, Gimson A, Hayes PC, Williams R. haemodynamic response to intravenous vasopressin and nitroglycerin in portal hypertension. *Gut*. 29: 372-377: 1988.
10. Hadengue A, Lee SS, Moreau R. Beneficial hemodynamic effects of ketanserin in patients with cirrhosis: Possible role of serotonergic mechanisms in portal hypertension. *Hepatology*. 7:644-649: 1987.
11. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol*. 1: 325-332: 1985.
12. Willet IR, Esler M, Jennings G. Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet*. ii: 939-947: 1986.
13. Eriksson LS, Brundin T, Soderlund C. Haemodynamic effects of long acting somatostatin analogue in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 22: 919-925: 1987.
14. Dal Monte PR, D'Imperio N, Formica G, Macchia S, Piemontese A, Sarti F, Spongano P. Clinical evaluation of the use of somatostatin in the treatment of upper digestive hemorrhage. *Minerva Dietol Gastroenterol*. 35: 261-264:1989.
15. Warren WD, Fomon JJ, Zappa R. Further evaluation of selective decompression of varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg*. 169:652-660: 1969.
16. Ohnishi K, Saito M, Koen H, Nakayama T, Nomura F, Okuda K. Pulsed doppler flow as a criterion of portal venous velocity: comparison with cineangiographic measurements. *Radiology*. 154: 495-498: 1985.
17. McCormick PA, Dick R, Sirino S, McIntyre N, Burroughs AK. Somatostatin (SMS 201-995) reduces azygos blood flow in cirrhotic patients with portal hypertension. *Clin Sci*. 78(suppl 22): 21p (abstr. no: 77): 1990.
18. Villamil FC, Porman M, Gallesio A, Butera M, Soifer L, Aziz H, San Roman E. Somatostatin in the emergency treatment of upper digestive hemorrhage in patients with portal hypertension. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 19: 139-146: 1989.