

Siroz Olgularında Dopamin'in Portal Kan Akımına Etkisi

Dr. Nadir KAYA, Dr. Osman YEŞİLDAĞ, Dr. Hakkı KAHRAMAN,
Dr. Celalettin DEMİRCAN, Dr. Ülkü YALÇINTAŞ, Dr. Sait KAPICIOĞLU

Özet: Bu çalışmada, siroz olgularında dopamin infüzyonunun portal kan akımına etkisi araştırıldı. Çalışmaya 7 erkek, 5 kadın toplam 12 hasta alındı. Tüm olgular Child-B grubundaydı.

Hastalara dopamin Giludop (Kali-Chemie/Dincel) 2 mikrogram/kg/dak infüzyonu uygulandı, 0,30 ve 60. dakikalarda "pulsed doppler" ile portal kan akım hızı, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları çalışıldı.

Dopamin uygulaması sonrası sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarını gösteren parametrelerde anlamlı farklılık gözlenmedi, kan basıncı, vuru değişiklikleri saptanmadı. Portal kan akımının ise 30 ve 60. dakikalarda 0. dakikaya göre anlamlı şekilde düştüğü bulundu. Portal kan akımı 1802 ± 88 (SE) ml/dak iken 30. dakikada 1339 ± 50 ($p < 0,001$), 60. dakikada ise 1121 ± 60 ($p < 0,001$) ml/dak idi.

Dopaminin siroz olgularında portal kan akımını düşürücü etkisi noninvaziv bir yöntem olan "pulsed doppler" ile gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Siroz, portal kan akımı, doppler, dopamin.

Kronik karaciğer yetmezliğinde noradrenalin, dopamin (DA) gibi gerçek nörotransmitterlerin azaldığı, oktopamin, feniletanolamin gibi yalancı nörotransmitterlerin ise arttığı kabul edilmektedir(1). Bu nörofizyolojik değişiklikler sonucu nöral uyarılma azalmakta,

Ondokuz Mayıs Ü.Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Summary: EFFECT OF DOPAMINE ON PORTAL BLOOD FLOW IN CIRRHOTIC PATIENTS

In this study, the effects of dopamine infusion on portal blood flow were examined in 12 cirrhotic patients, (7 of which is male, 5 female) in Child-B group.

Dopamine was given as an intravenous infusion 2µg/kg/min. At 0,30 and 60 minutes, portal blood flow, left ventricular systolic and diastolic functions were evaluated using "pulsed doppler". No significant difference was found between heart rates, blood pressures and parameters showing left ventricular systolic and diastolic functions before and after dopamine infusions.

Portal blood flows decreased significantly at 30 and 60 minutes. Portal blood flows fell from 1802 ± 88 to 1339 ± 50 ($p < 0,001$) at 30 minutes and to 1121 ± 60 ($p < 0,001$) at 60 minutes.

The reducing effects of dopamine on portal blood flows in cirrhotic patients were demonstrated by "pulsed doppler" method which is a noninvasive test.

Key Words: Cirrhosis, portal blood flow, doppler, dopamine

inhibisyon artmaktadır (1-4). Dopaminerjik nörotransmisyon azalmasının hepatik ensefalopati gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle L-Dopa, bromokriptin gibi dopaminerjik ilaçlar hepatik ensefalopati tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak olumlu etkilerine ilişkin kesin bir görüş birliğine varı-

Tablo I: Periferal kardiovasküler dopamin adrenoseptörlerinin lokalizasyon yerleri ve sınıflandırılmaları.

Reseptör subtipi	Yeri	Yanıt
DA ₁ -adrenoseptör	1- Kan damarları (Renal, mezenter, splanknik, koroner) 2- Renal tubullor 3- Jukstaglomerüler hücreler 4- Sempatik ganglion	.. Vasodilatasyon .. Natriürezis, diürezis .. Renin salınımının artışı .. Ganglionik geçişin inhibisyonu
DA ₂ -adrenoseptör	1- Postganglionik sempatik sinirler 2- Adrenal korteks 3- Sempatik ganglion	.. Norepinefrin salınımının inhibisyonu .. Aldosteron salınımının inhibisyonu .. Ganglionik geçişin inhibisyonu

Kaynak 9'dan alınmıştır.

Tablo II: Dopamin infüzyonu öncesi ve sonrası sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları

	ÖNCE	SONRA	
EF %	68,2±4,1	67,7±3,5	AD
E cm/sn	0,63±0,04	0,62±0,04	AD
A cm/sn	0,52±0,06	0,55±0,05	AD
E/A	0,9±0,10	1,1±0,08	AD
KI l/dk/m ²	2,07±0,2	2,05±0,2	AD
FK%	38,7±3,6	38,0±3,1	AD
Vuru (dk)	84,7±2,5	84,5±4,4	AD
KB sistolik (mmHg)	121,2±5,1	121,7±3,8	AD
KB diastolik(mmHg)	83,7±2,3	83,7±2,3	AD

EF: Ejeksiyon fraksiyonu
A: Mitral diastolik geç (atrial) EF: Ejeksiyon fraksiyonu
FK: Fraksiyonel kısalma E: Mitral erken diastolik
KB: Kan basıncı Kİ: Kardiyak indeks
AD: Anlamlı değil

lamamıştır (5-7). Bazı çalışmalarda ise siroz olgularında DA blokajı ile hepatik ensefalopati arasında ilişki bulunamamıştır (8).

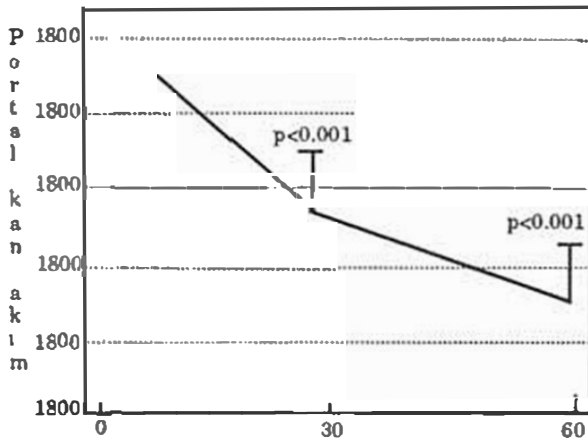
DA₁-adrenoseptörlerinin uyarılması sonucu renal, mezenter, splanknik arteriyel sahalarda vasodilatasyon oluşmakta, renal proksimal tübüllerde su ve sodyum reabsorbsiyonu azalarak natriürezis ve diürezis meydana gelmek-

tedir (9,10). Bu özelliğinden dolayı DA hepatorenal sendromlu olgularda renal kan akımını arttırmak amacı ile kullanılabilmektedir(11). DA₂-adrenoseptörlerin uyarılması sonucu ise norepinefrin sistemde bulunan dopaminerjik adrenoreseptörler ve aktivasyonları sonucu oluşan hemodinamik, hormonal yanıtlar Tablo I özetlenmiştir.

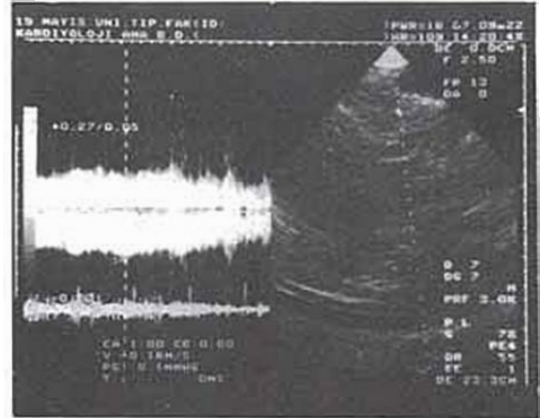
Sirozlu olgularda DA'nin portal kan akımına etkisi yeterince bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda dopamin infüzyonunun portal kan akımına etkisinin noninvasiv bir yöntem olan "pulsed doppler" metodu ile incelenmesi, dolayısıyla portal hipertansiyondaki yerinin açığa çıkarılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Bölümüne başvuran 7 erkek, 5 kadın toplam 12 karaciğer sirozu hastasında yapıldı. Olguların median yaşı 50 idi (36-73). Siroz tanısı klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik olarak kondu. Child sınıflamasına göre B grubu olan olgular çalışmaya alındı.



Şekil 1: Dopamin infüzyonu sonrası portal kan akımı değişiklikleri



Resim 2: Dopamin 6ncesi "doppler" ile portal velosite ölçümü

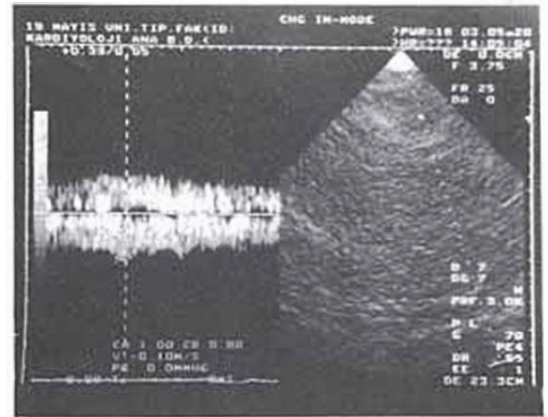
Tüm olgulara dopamin Giludop (Kali-Chemie/ Dinçel) $2\mu\text{g/kg/dk}$ infüzyonu uygulandı, 0, 30 ve 60. dakikalarda pulsed doppler ile portal venöz kan akım hızı ve sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları saptandı. Portal velosite 3,5 MHz "transducer"i olan "ultrasonic sector scanner" ve "pulcea doppler apparatus" (Toshiba SAI-50-A) ile hastalar yatar pozisyonunda maksimum ekspriumda anterior subkostal yaklaşımla portal ven bifurkasyonunun 1-2cm proksimalinde metre/sn cinsinden ölçüldü. Portal kan akımı=velosite $\times$ alan formülüyle hesaplandı (12).

Sonuçların ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t-testi kullanıldı.

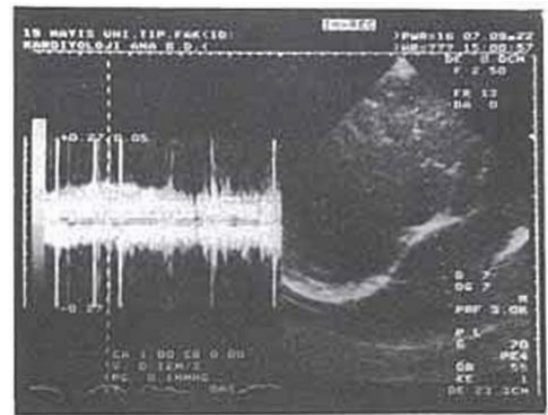
SONUÇLAR

DA uygulanan karaciğer sirozu olgularında sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarını gösteren parametrelerde anlamlı farklılık gözlenmedi, kan basıncı, vuru değişiklikleri saptanmadı (Tablo II).

DA verilisini takiben portal kan akımının 30 ve 60. dakikalarda 0. dakikaya göre anlamlı derecede düştüğü saptandı (Şekil 1). DA verilmeden önce ortalama portal kan akım değeri



Resim 3: Dopamin sonrası 30. dakikada "doppler" ile portal velosite ölçümü



Resim 4: Dopamin sonrası 60. dakikada "doppler" ile portal velosite ölçümü

leri 1802±88 (SE) ml/d iken DA sonrası 30. dakikada 1339±50,60. dakikada 1121±60ml/dk bulundu. 0-30 değerleri ($p<0,001$) ve 0-60 değerleri ($p<0,001$) arasındaki farklar anlamlıydı. Resim 2,3,4 de portal velosite değişiklikleri görülmektedir.

TARTIŞMA

Kardiovasküler sistemde bulunan dopaminerjik adrenoreseptörler ve bunların aktivasyonları sonucu oluşan hemodinamik ve hormonal yanıtları nedeniyle DA ve agonistleri konjestif kalp yetmezliği, renal yetmezlik gibi hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (9,10). Son zamanlarda oral olarak kullanılabilen preparatları nedeniyle kullanım alanları genişlemiştir.

Karaciğer sirozu olgularında ise L-Dopa, Bromokriptin gibi DA agonistleri, hepatik ensefalopati tedavisinde bozulmuş olan dopaminerjik nörotransmisyonun düzeltilmesi amacıyla kullanılmaktadır, ancak bu konudaki bilgileri-miz henüz netleşmemiştir (5-7,13-17).

Karaciğer sirozunda DA'nin hemodinamik parametrelere etkisi çalışılmış, 1,5 mgr/kg/dakika dozlarında uygulanışı sonrası hemodinamik değişikliklerin gözlenmediği rapor edilmiştir (18). Çalışmamızda da dopaminerjik dozlarda (2mikrogr/kg/dakika) verilmesini takiben sol ventrikül sistolik ve diastolik foksionlarını gösteren parametrelerde değişiklik sap-tanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Fischer JE, Baldessarini RJ: False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*. 1971;2:75-79.
2. Fischer JE, Baldessarini RJ: Pathogenesis and therapy of hepatic coma. In Popper H, Schaffner F(edi). *Progress in liver diseases*. Vol:5. New York Grune Stratton. 1976. 363-369.
3. James JH, Jeppson B, Ziparo V: Hyperammonemia, plasma amino acid imbalance and blood brain amino acid transport. A unified theory of portal systemic encephalopathy. *Lancet*. 1979;2:772-775.

Literatürde siroz olgularında DA'nin portal kan akımına etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda DA infüzyonu ile portal kan akımının anlamlı derecede azalması DA'nin DA1 reseptörlerini aktive ederek portal venöz yatakta vazodilatasyon yapıcı etkisi ile açıklanabilir. Bilindiği gibi portal hipertansiyon tedavisinde portal basıncı düşürmek amacı ile nitrogliserin, isosorbid dinitrat, klonidin, ketanserine, prazosin, saralazin gibi vazodilatör ilaçlardan yararlanılmaktadır (19-25). Bu ilaçların portal basıncı düşürmesi vazodilatör etkiden ayrı olarak baroreseptör aktivasyon sonucu oluşan splanknik vazokonstriksiyona bağlanmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda DA'nin portal kan akımını düşürücü etkisi noninvaziv bir yöntem olan "pulsed doppler" ile gösterilmiştir. Bu etkinin yanında natüretik, renal kan akımını artırıcı ve serebral dopaminerjik nörotransmisyonun düzeltilmesi gibi özellikleri olduğu da dikkate alınırsa karaciğer sirozunda kullanılmasının yararlı olacağı düşünülebilir. İbopamin gibi oral DA agonistlerinin bulunması ise kullanım kolaylığı getirmektedir.

DA'nin karaciğer sirozu olgularında portal kan akımını düşürmesi, öncelikle ösephagus varis kanamalarında akut ve kronik kullanımına ait etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmaları zorunlu kılmaktadır. Çalışmamızın ileride bu yönde planlanacak çalışmalara örnek oluşturacağı inancındayız.

4. Gammal SH, Jones EA: Hepatic encephalopathy. *Mod Clin North Am*. 1989 75:4:793-813.
5. Michel H, Solere P, Granier P: Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy by L-Dopa. A controlled trial. *Gastroenterology*. 1980;79:207-211.
6. Uribe M, Farca A, Maquez MA: Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with bromocriptine. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1979;76:1347-1351.
7. Uribe M, Garcia-Ramos G: Standard and higher doses of bromocriptine for severe chronic portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 1983;78:517-522.

9. Lokhandwala MF, Hegde SS: Cardiovascular pharmacology of adrenergic and dopaminergic receptors: Therapeutic significance in congestive heart failure. *Am J Med.* 1991;90(Suppl 5B): 25-85.
10. Itoh H: Clinical pharmacology of Ibopamine. *Am J Med.* 1991. 90 (Suppl 5B): 365-425.
11. Punukollu RC, Gopalswamy N: The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am* 1990 74(4) 933-943.
12. Burns P, Taylor K, Blei AT: Doppler flowmetry and portal hypertension. *Gastroenterology* 1987 92: 824.
13. Lunzer M, James IM, Weinman J: Treatment of chronic hepatic encephalopathy with levodopa. *Gut* 1974;15:555.
14. Ferenci P, Jones EA, Hanbauer I: Lack of evidence for impaired dopamine receptor function in experimental hepatic coma in the rabbit. *Neurosci Lett* 1986; 65:60-64.
15. Cuilleret G, Pomier-Layrargues G, Pons F: Changes in brain catecholamine levels in human cirrhotic hepatic encephalopathy. *Gut* 1980;21:565-569.
16. Gaudin C, Brailion A, Selz F, Cuche JL, Lebre C: Free and conjugated catecholamines in patients with cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1990; 115(5) 589-592.
17. Ho KY, Thorner MO: Therapeutic applications of bromocriptine in endocrine and neurological diseases. *Drugs* 1988;36(1) 67-82.
18. Tesar V, Petrtyl J, Jedlicka J, Horky K, Gregorova I, Kopecka J et al: The effect of dopamine on hemodynamic and hormonal parameters in liver cirrhosis. *Cas Lek Cesk* 1990;129 (17) 520-525.
19. Kroeger RJ, Groszmann RJ: The effect of the combination of nitroglycerin and propranolol on splanchnic in a portal hypertensive rat model. *Hepatology* 1985;5:425-430.
20. Westbay D, Gimson A, Hayes PC, Williams R: Hemodynamic response to intravenous vasopressin and nitroglycerin in portal hypertension. *Gut* 1988;29:372-377.
21. Hadengue A, Lee SS, Moreau R: Beneficial hemodynamic effects of ketanserin in patients with cirrhosis. Possible role of serotonergic mechanisms in portal hypertension. *Hepatology* 1987;7:644-649.
22. Bhathal PS, Grossman HJ: Reduction of the increased portal vascular resistance of isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985;1:325-332.
23. Willet IR, Esler M, Jennings G: Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet* 1986;11:939-947.
24. Garcia-Tsao G, Groszman RJ: Portal hemodynamics during nitroglycerin administration in cirrhotic patients. *Hepatology* 1987;7:805-807.
25. Merkel C, Finucci G, Zuin R: Effects of isosorbide dinitrate on portal hypertension in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1987;4:174-180.