

Siroz Hastalarında Portal Kan Akım Hızına Hyoscine-N-Butylbromide ve Ranitidinin Etkisi

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

Özet: Sirozlu hastalarda hayatı tehdit eden en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri özefagial varis kanamalarıdır. Varis kanamalarında tedavi yöntemlerinden biri portal kan basıncının düşürülmesine dayanmaktadır. Bu konuda birçok ilaç denmekte olup bunlardan Hyoscine-N-butylbromide ve ranitidine en az çalışılan ajanlar arasındadır.

Bu çalışma plasebo kontrollü olup intravenöz Hyoscine-N-butylbromide ve ranitidine'in portal venöz kan akım hızı üzerine olan etkisini noninvasif bir test olan "pulsed doppler" methodu ile incelemek üzere düzenlendi. Ortalama yaşı 56±3 yaş aralığı 49-62 olan 3 erkek, 5 kadın 8 sirotik hastada çalışıldı. Birinci gün 20 miligram intravenöz bolusu takiben 10 miligram/saat gidecek şekilde Hyoscine-N-butylbromide, ikinci gün 50 miligram intravenöz bolusu takiben 25 miligram/saat gidecek şekilde ranitidin, ve üçüncü gün 1ml intravenöz bolusu takiben 0.02 ml/dakika saline (SF) infüzyonu yapıldı. Kan basıncı nabız ve portal kan akım hızlarının bazal değerleri saptandıktan sonra bu ölçümlere 1 saat süre ile devam edildi. Yapılan izlemde gerek Hyoscine-N-butylbromide gerekse ranitidin'in portal kan akımı üzerine etkilerinin plasebodan farksız olduğu ve hemodinamik parametreleri etkilemediği saptandı. Noninvasif bir test olan "pulsed doppler" metodu ile ölçülen portal venöz kan akım hızı sonuçları Hyoscine-N-butylbromide ve ranitidinin portal kan akımı üzerine olumlu etkileri olmadığını telkin etmektedir. Bu konuda başka çalışmaların desteğine ihtiyaç olduğu kanotindeyiz.

Summary: EFFECTS OF HYOSCINE-N-BUTYLBROMIDE AND RANITIDINE 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. This study was controled by plasebo and designed to look at the effect of hyocine-n-butylburomide (HNB) and ranitidine (R) on portal venous velocity measured by pulsed doppler method. 8 cirrhotics were studied, 3 male and 5 female; mean age 56, range 49-62 years. First day, a bolus of 20 mg HNB was given followed by an intravenous infision of 10 mg HNB over 1 hour. Second day, a bolus of 50 mg R was given followed by an intravenous infision of 25 mg R over 1 hour. Third day, a bolus of 1ml saline (SF) was given followed by intravenous infision of 25 ml 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. Our results of portal blood velocity was measured by pulsed doppler method that is a noninvasive test suggesttted that HNB and R don't exert their main beneficial effect on portal blood velocity, And suggested to require new studies.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Portal kan akım hızı, Hyoscine-N-butylbromide, Ranitidine Doppler.

Key Words: Cirrhosis, Portal venous velocity, Hyocine-n-butylbromide, Ranitidine, Doppler.

19 Mayıs Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Bölümü.

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

Bu çalışmada siroz hastalarında intravenöz Hyoscine-N-butylbromide (HNB) ve ranitidine(R)in infüzyonunun portal kan akım hızına etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla yapılmış invazif testler mevcuttur. Ancak non-invaziv bir test olan pulsed doppler sistemi ile HNB ve R'nin portal kan akımına etkisini inceleyen bir yayına rastlanamamıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji kliniklerine başvuran ortalama yaşı 56±3 yaş aralığı 49-62 olan 3 erkek, 5 kadın, 8 sirotik hastada yapıldı.

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.

Bazal portal venöz kan akım hızı, kan basıncı, nabız değerleri ölçüldükten sonra, birinci gün 20 miligram intravenöz bolusu takiben 10 miligram/saat gidecek şekilde Hyoscine-N-butylbromide, ikinci gün 50 miligram intravenöz bolusu takiben 25 miligram/saat gidecek şekilde ranitidin, ve üçüncü gün 1ml intravenöz bolusu takiben 0.02 ml/dakika saline (SF) infüzyona yapıldı 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

Tablo I: Hyoscine-N-Butylbromide, Ranitidine ve Placebonun Portal Kan Akım Hızı, Sistemik Kan Basıncı, Nabız Üzerine Olan Etkisi

ZAMAN	SKB	DKB	N	AKIM HIZI
SF	125±10	78±5	84±12	0.168±0.02
0. DAK HNB	123±12	79±4	84±8	0.166±0.03
R	126±14	75±6	87±10	0.169±0.03
SF	128±11	77±6	88±10	0.169±0.02
5. DAK HNB	128±13	80±5	82±10	0.152±0.04
R	125±10	79±4	85±11	0.163±0.01
SF	124±10	78±4	82±8	0.160±0.03
15. DAK HNB	124±11	80±3	88±10	0.155±0.02
R	128±9	75±5	84±7	0.161±0.04
SF	126±9	76±5	87±11	0.165±0.03
30. DAK HNB	125±8	77±4	89±7	0.151±0.03
R	120±10	74±6	79±6	0.159±0.04
SF	129±8	78±4	81±10	0.162±0.03
45. DAK HNB	127±10	81±4	86±8	0.155±0.02
R	123±7	74±5	84±8	0.162±0.02
SF	127±10	77±5	85±13	0.167±0.02
60. DAK HNB	126±9	78±6	90±11	0.153±0.01
R	120±11	74±5	85±10	0.162±0.04

SF: Serum fizyolojik grubu, HNB: Hyoscine-n-butylbromide grubu

SKB: Sistolik kan basıncı, N: nabız, DKB: diastolik kan basıncı

*: Gruplar arasında incelenen parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı.

"pulcea Doppler apparatus" (Toshiba SAI-50 -A) ile hastalar yatar pozisyonda maksimum ekspiryumda anterior sub kostal yaklaşımla portal ven bifirkasyonunun 1-2 cm proksimalinde metre/saniye cinsinden ölçüldü.

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

SONUÇLAR

HNB, R infüzyonu yapılan gruplar ile SF infüzyonu yapılan grup arasında 0-60. dakikalarda sistolik ve diastolik kan basıncı, nabız değerleri arasında farklılık gözlenmedi. HNB ve R gruplarında HNB grubunda daha belirgin olmak üzere portal kan akım hızının 5. dakikadan itibaren azaldığı gözlemlendi ise de bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı, diğer bir deyişle her iki ilacın plaseboya göre portal kan akım hızı üzerine etkisiz olduğu saptandı. Tablo I'de HNB, R ve SF gruplarına ait KB,N, portal akım hızları özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Portal hipertansiyonun en önemli ve hayati 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-Intrahepatik 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 vazokonstriksiyona 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 vazokonstriksiyon sonucunda portal basıncı ve akımı azaltırlar (6,8,9). Ketanserinin (10) etkisinin portal venöz yatakta dilatasyondan kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca prostoglandin E1, isoprenaline (11), klonidin'in (12) intrahepatik vasküler rezistansı azaltarak portal basıncı düşürdükleri saptanmıştır.

Portal venöz akımının portal hipertansiyonda özellikle de portosistemik şant öncesi ölçümü oldukça önemlidir (15). Portal kan akımının ölçülmesinde sineanjiyografik yöntemler, elektromanyetik akım ölçerler, termodilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır (16, 17). Bu yöntemlerin çoğunda anestezi, laparotomi ve kateterizasyona gereksinim vardır ve genellikle de iki tarafı 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).

HNB, Scopolaminin kuvaterner amin türevi olup gastrointestinal sistemde spazmolitik ilaç olarak kullanılmaktadır (11). Atropin benzeri etkiye sahip olması nedeniyle splanik vazokonstriksiyonla portal kan basıncını azaltacağı, spazmolitik etkisi nedeniyle de karın içi basınçta azalma yaparak portal kan akımını düşüreceği düşünülerek bu amaçla kullanılmış ancak etkisiz olduğu saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda da portal kan akımında kısmen azalma yaptığı ancak bunun plasebo-dan farksız olduğu gösterilmiştir.

Ranitidine, aminoalkilfuran türevi histamin-2 reseptör blokörüdür (13). Klasik antihistaminiklerin parasempatikolitik ve semptomimetik etkileri yanında gastrointestinal sistemde güçlü antisekretuar oluşlarına dayanılarak splanik vazokonstriksiyon sonucunda portal kan akımını azaltacağı ve mide asiditesini

azaltarak gastrik varislerin kanamasına olumlu etkileri olacağı düşünülerek kullanılmakta olup yapılan çalışmalarda böyle bir etkinliği ortaya konamamıştır (12-13). Çalışmamızda da portal kan akım hızı üzerine plaseboda daha etkili olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S. Disease of the liver and biliary system. (8.th ed). Oxford, London, Edinburg, Boston, Melbourne, Blackwell Scientific publications. 1989:151-207.
2. Vorobioff J, Picabea E, Villavicencio R. Acute and chronic hemodynamic effects of propranolol in unselected cirrhotic patients. *Hepatology*. 7:648-653:1987.
3. Kroeger RJ, Groszmann RJ. The effect to the combination of nitroglycerin and propranolol on splanchnic and systemic hemodynamics in a portal hypertensive rat model. *Hepatology*. 5:425-430:1985.
4. Westbay D, Gimson A, Hayes PC, Williams R. haemodynamic response to intravenous vasopressin and nitroglycerin in portal hypertension. *Gut*. 29:372-377:1988.
5. Hadongue A, Lee SS, Moreau R. Beneficial hemodynamic effects of kotanserine in patients with cirrhosis: Possible role of serotonergic mechanisms in portal hypertension. *Hepatology*. 7:644-649:1987.
6. 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.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada HNB ve R'nin portal hipertansiyon üzerine etkisi non-invasif bir test olan "pulsed doppler" ile araştırılmış, ve etkilerinin plaseboya göre anlamlı olmadığı saptanmıştır.

7. Willet IR, Esler M, Jennings G. Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet*. ii: 939-947:1986.
8. Warren WD, Fomon JJ, Zeppa R. Further evaluation of selective decompression of varices by splenorenal shunt. *Ann Surg*. 169 652-660:1969.
9. Ohnishi K, Saito M, Koen H, Nakayama T, Nomura F, Okuda K. Pulsed dopler flow as a criterion of portal venous velocity: comparison with cineangiographic measurements. *Radiology*. 154:495-498: 1985.
10. 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.
11. Kayaalp SO. Atropin ve benzeri parasempatikolitik ilaçlar Kayaalp SO.(ed) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cild 3. Ankara. Nüve matbaası 1983:p1760-1788.
12. Lebrec D. Current status and future goals of the pharmacologic reduction of portal hypertension. *Am J Surg*. 160:19-24:1990.
13. Kayaalp SO. Histamin ve antihistaminikler. Kayaalp SO(ed) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. cild 3. Ankara. nüve matbaası 1983:p2260-2305.