

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

Dr. S. KAPICIOĞLU , Dr. E. OVALI, Dr. O. YEŞİLDAĞ

Özet: Sirozlu hastalarda hayatı tehdit eden en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri özefagial varis kanamalarıdır. Son yapılan kontrollü çalışmalar nitrogliserinin (NG) portal hipertansiyonlu olgularda etkili tedavi sağlayabileceğini telkin etmektedir. Bu çalışma plasebo kontrollü olup intravenöz nitrogliserinin portal venöz kan akım hızı üzerine olan etkisini non-invasif bir test olan "pulsed doppler" methodu ile incelemek üzere düzenlendi.

Ortalama yaşı 52±8, yaş aralığı 42-67 olan 4 erkek, 3 kadın, 7 sirotik hasta çalışma kapsamına alındı. Birinci gün 20 mikrogram / dakika gidecek şekilde NG infüzyonu ve ertesi gün 0.02 ml / dakika saline (SF) infüzyonu yapıldı. Kan basıncı, nabız ve portal kan akım hızlarının bazal değerlerisaptandıktan sonra ölçümlere 1 saat süre ile devam edildi. Yapılan izlemde 5. dakikadan itibaren kan sistolik basıncında yaklaşık % 16-18, diastolik kan basıncında 9-12.5 azalma ($p < 0.05$), nabızda yaklaşık % 15-18 hızlanma ($p < 0.05$) ile birlikte portal kan akım hızında yaklaşık % 22-29 oranında anlamlı bir azalma ($p < 0.01$) gözlemlendi. Non -invasif bir test olan "pulsed doppler" metodu ile ölçülen portal venöz kan akım hızı sonuçları NG' nin portal kan akımı üzerine olumlu etkileri olduğunu telkin etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Portal kan akım hızı, Nitrogliserin, Doppler.

Özefagus varis kanamaları sirozlu hastaların prognozunda önemli rolü olan ve portal sistematik kolleteral dolaşımın sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Portal ve ve varislerde kan akı-

Summary: EFFECTS OF NITROGLYCERINE 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 nitroglycerin (NG) an effective treatment in patients with portal hypertension This study was controlled by plasebo and designed to look at the effect of intravenous nitroglycerin on portal venous velocity measured by pulsed doppler method. 7 cirrhotics were studied, 4 male and 3 female ; mean age 52±8, range 42-67years. First day , NG was given an intravenous infusion of 25 ug / minute. Second day, saline (SF) was given intravenous infusion of 0.02 ml /minute. Heart rate, systolic and diastolic blood pressure and portal venous velocity was followed over 1 hour than basal values was measured. We proved that portal blood velocity declined per cent 22-29 ($p < 0.01$) when systolic blood pressure decreased per cent 16-18, and diastolic blood pressure decreased per cent 9-12.5 ($p < 0.05$) and heart rate increased per cent 15-18 ($p < 0.05$) at 5. minutes. This results of portal blood velocity was measured by pulsed doppler method that is a non-invasive test suggested that NG exerts its main beneficial effect on portal blood flow.

Key words: Cirrhosis, Portal venous velocity, Nitroglycerin, Doppler.

mının, basıncının artması varislerin rüptürüne ve ağır kanamalara yol açmaktadır.

Nitrogliserin' in (NG) varis kanamalarının durdurulmasında iki kullanım şekli mevcuttur. Birincisi bu amaçla kullanılan vasopressi-

Tablo - I. Nitrogliserin ve plasebonun portal Kan Akım Hızı, Sistemik Kan Basıncı, Nabız Üzerine Olan Etkisi

ZAMAN		SKB	DKB	N	AKIM HIZI
0. DAK	SF	115+-10	80+-5	84+-10	0.161+-0.02
	NG	116+-12	78+-4	84+-8	0.161+-0.03
	D %				
	P	AD	AD	AD	AD
5. DAK	SF	118+-10	77+-6	82+-8	0.162+-0.02
	NG	98+-11	70+-2	96+-9	0.125+-0.02
	D %	16.9	9	17	22.8
	P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.01
15. DAK	SF	114+-10	80+-4	83+-8	0.159+- 0.03
	NG	95+-9	72+-3	98+-10	0.120+-0.02
	D %	16.6	10	18	24.5
	P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01
30. DAK	SF	116+-9	77+-5	85+-9	0.163+- 0.03
	NG	95+-8	69+-4	98+-6	0.115+- 0.03
	D %	18	10.3	15.2	29.4
	P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.01
45. DAK	SF	119+-8	80+-6	84+-8	0.164+- 0.03
	NG	99+-10	70+-5	97+-8	0.119+- 0.02
	D %	16.8	12.5	15.4	27.4
	P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.01
60. DAK	SF	117+-10	77+-5	83+-9	0.160+-0.02
	NG	96+-9	69+-4	96+-7	0.121+- 0.01
	D %	17.9	10.3	15.6	24.3
	P	< 0.05	AD	< 0.05	< 0.01

SF : serum fizyolojik grubu
NG : nitrogliserin grubu
N : nabız
D % : değişim yüzdesi

DAK : dakika
SKB : sistolik kan basıncı
DKB : diastolik kan basıncı
AD : Anlamlı değil

nin sistemik ve kardiyak yan etkilerinin kontrol altına alınması (1-3), ikincisi varis kanamalarının kontrolü için portal kan akım ve hızının azaltılmasıdır (4) . Günümüzde NG' nin portal kan akımı üzerine olan etkisi bilinmekle birlikte etki mekanizması hakkında farklı görüşler vardır.

Bu çalışmada siroz hastalarında NG infüzyonunun portal kan akım hızına etkisini araştırılmıştır. Bu amaçla yapılmış invaziv testler mevcuttur. Ancak non- invaziv bir test olan pulsed doppler sistemi ile intovenöz NG' in portal kan akımına etkisini inceleyen az sayıda yayın mevcuttur.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroen-

teroloji kliniklerine başvuran 4 erkek, 3 kadın toplam 7 siroz hastada yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 52± (yaş aralığı 42-67) olarak saptanmıştır.

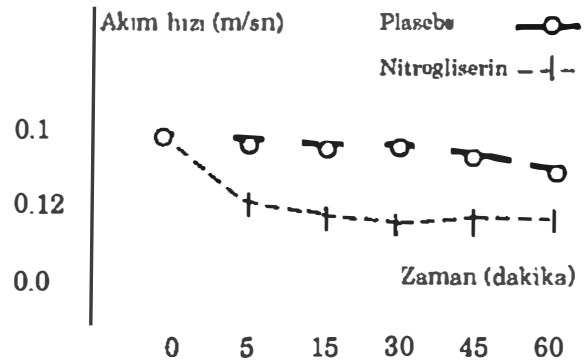
Tüm olgular klinik, laboratuvar incelemeleri, ultrasonografi çalışmaları, endoskopik işlemler ve karaciğer biopsileri neticesinde siroz tanısı alan hastalardan Child sınıflamasına göre B grubu olan olgular arasından seçildi. Vakaların kalp yetmezliği, hipertansiyon problemlerinin olmamasına özen gösterildi. Gece yarısından sonra aç bırakılan olgular sabah saat 9.00' da çalışmaya alındılar. Çalışmada plasebo amacıyla salin (SF) ve NG kullanıldı. Bazal portal venöz kan akım hızı, kan basıncı, nabız değerleri ölçüldükten sonra tüm olgulara NG (ADEKA- Samsun) 20 mikrogram / dakika ve başka bir gün SF 0.02 ml / dakika infüzyon şeklinde uygulanmasını takiben

5, 10, 15, 30, 45 ve 60 dakikada kan basıncı, nabız ve "pulsed doppler" ile portal venöz kan akım hızı ölçümleri yapıldı. 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 ekspiriyumda anterior subkostal yaklaşımla portal ven bifirkasyonunun 1-2 cm proksimalinde metre / saniye cinsinden ölçüldü.

Sonuçların ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Wilcoxon signet rank testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Tablo I' de özetlendiği gibi NG ve SF grupları arasında 0. dakikadan sonra izlediğimiz tüm parametrelerde farklılıklar gözlenmiştir. 0. dakikada Sistolik kan basıncı (SKB)' ında her iki grupta istatistiksel bir farklılık yokken 5. dakikada SKB' nın % 16.9, 15. dakikada % 16.6, 30. dakikada % 18, 45. dakikada % 16.8 ve 60. dakikada % 17.9 oranında plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı saptandı ($p < 0.05$). Diyastolik kan basıncında (DKB) 0. dakikada her iki grupta istatistiksel bir farklılık yokken 5 dakikada DKB4 nın % 9, 15. dakikada % 10, 30. dakikada % 10.3, 45. dakikada % 12.5 v 60 dakikada % 10.3 oranında plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı gözlemlendi ($p < 0.05$). 0. dakikada kalp hızında (N) her iki grupta istatistiksel bir farklılık yokken 5 dakikada N' ın % 17, 15. dakikada % 18, 30. dakikada % 15.2, 45. dakikada % 15.4 ve 60 dakikada % 15.6 oranında plasebo grubuna göre arttığı saptandı ($p < 0.05$). Portal kan akım hızının NG grubunda bazal değeri 0, 161± 0.02 m/sn iken SF grubunda 0.164± 0.03 m/sn olduğu saptanmış olup aralarında istatistiksel açıdan bir farklılık olmadığı gözlemlendi. 5. dakikada portal kan akım hızı NG grubunda 0.125 ± 0.02 m/sn iken SF grubuna göre % 22.8 oranında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı tespit edildi ($p < 0.01$). 15. dakikada portal kan akım hızı NG grubunda 0, 120± 0.02 m/sn iken SF grubunda 0,



$x: < 0,001$

Grafik 1: Plasebo ve nitrogliserinin portal kan akım hızına etkisi.

159±0.03 m/sn olup akım hızının NG grubunda SF grubuna göre % 24.5 oranında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldı ($p < 0.01$). 30. dakikada portal kan akım hızı NG grubunda 0, 115±0.03 m/sn iken SF grubunda 0, 163±0.03 m/sn olup akım hızının NG grubunda SF grubuna göre % 29.4 oranında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı gözlemlendi. 45. dakikada portal kan akım hızı NG grubunda 0, 119±0.02 M/sn iken SF grubunda 0, 164±0.03 m/sn olup akım hızının NG grubunda SF grubuna göre % 27.4 oranında azaldı ($p < 0.01$). 60. dakikada ise portal kan akım hızı NG grubunda 0.12±0.01 m/sn iken SF grubunda 0.160±0.02 m/sn olup akım hızının NG grubunda SF grubuna göre % 24.3 oranında azaldığı saptandı ($p < 0.01$).

Her iki grubu kendi içinde istetikselsel analize tabi tuttuğumuzda istatistiksel SF grubunda 0-60 dakikalar arasında anlamlı farklılık yokken NG grubunda 0. dakika ile 5, 15, 30, 45 ve 60. dakikalar arasındaki farkın anlamlı olduğu gözlenmektedir ($p < 0.01$).

Tablo I' de gösterilen portal kan akım hızı değişiklikleri şekil 1' de grafik olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Portal hipertansiyonun en önemli ve hayatı tehdit eden komplikasyonu varis kanamaları ve buna bağlı olarak karşımıza çıkan sorun-

lardır. Teorik olarak portal kan basıncı ve akımı 4 temel öğeden etkilenmektedir (4). 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 göstermektedir. Örneğin Beta blokörler kardiyak outputu azaltarak ve hafif periferik vasokonstriksiyona yol açarak portal kan akımı üzerine etkili olurken (4,5), Vasopressin ve somatostatin splanik vazokonstriksiyon sonucunda portal alana kan girişini azaltarak portal basıncı ve akımı düşürür (4,6). Ketanserini' inde (7) etkisini portal venöz yatakta diletasyondan kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca Prostaglandin E1, isoprenaline (B)., klonidin' in (9) intra hepatic vasküler rezistansı azaltarak portal basıncı düşürdükleri saptanmıştır.

NG' in portal hipertansiyonda vasopressinin yan etkilerini kontrol altına almak ve portal kan basıncını düşürmek amacıyla iki ayrı kullanım sahası vardır. Yapılan çalışmalarda Vasopressinle beraber oral veya intravenöz nitrogliserin kullanımının vasopressine bağlı koroner kan akımındaki azalmayı, pulmoner wedge basıncındaki artışı ve diğer hemodinamik parametrelerdeki bozulmayı önlediği gösterilmiştir (1-3). Aynı sonuçlar vasopressinle beraber transdermal nitrogliserin preparatlarının kullanımında da saptanmıştır (10). NG portal kan basıncının düşürülmesi amacıyla da tek başına kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda NG' in doza bağımlı olarak portal kan akımında % 30 oranında azalma yaptığı rapor edilmektedir (11-13). NG' in ve isosorbidi nitratın sistemik vasodilatasyon ve portal kan akımını azalttığı (14,15) rapor edilmekle birlikte, asıl etki mekanizmasını meydana getirdiği kan basıncı ve kalbe venöz dönüşün azalması sonucunda ortaya çıkan sempatik aktivasyonun oluşturduğu splanik vasokonstriksiyon olduğu iddia edilmektedir (11-13). Gerçekten de NG bu çalışmalarda kardiyak debide anlamlı azalma oluşturmuş ve muhtemelen de baroreseptör aktivasyonu

sonrası oluşan sempatik tonüsteki artış sonucunda splanik vasokonstriksiyon ve portal kan akımında azalma meydana gelmiştir. Moreau ve ark (13) yaptıkları araştırmada NG' nin arteriyel kan basıncını etkilemeyen dozlarının portal kan akımında da azalma yapmadığını ortaya koymuşlardır.

Portal venöz akımının portal hipertansiyonda özellikle portosistemik sant öncesi ölçümü oldukça önemlidir (16). Portal kan akımının ölçülmesinde sineanjiyografik yöntemler, elektromanyetik akım ölçerler, termodilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır (17). Bu yöntemlerin çoğunda anestezi, laparotomi ve kateterizasyona gereksinim vardır ve genellikle iki tarafı floroskopi gereklidir. Son yıllarda kullanıma giren "ultrasound sector scanner" ve "pulsed doppler" akım ölçerlerin basit, güvenli, etkin, noninvasif ve radyasyon içermeyen bir yöntem olduğu rapor edilmektedir (17).

Çalışmamızda portal kan akım hızının intra-venöz NG infüzyonu sonrasında gerek plaseboya göre gerekse infüzyon öncesi (0. dakika) değerlere göre anlamlı ölçüde ($p < 0.01$) ortalama % 22-29 oranında azaldığı saptanmıştır. Olgularımızda yaptığımız bir saatlik izlemde kan basıncında düşme ve nabız hızındaki anlamlı ($p < 0.05$) artış NG' ini portal kan akımındaki olumlu etkisinin hemodinamik parametrelerdeki değişikliklerle birlikte olduğu fikrin vermektedir. Bu sonuçlar yayınlarda bildirilen (11-13) ve NG' ini hemodinamik değişiklikler sonrasında meydana getirdiği sempatik aktivasyonun portal kan akımını azalttığı fikrine destekler niteliktedir.

Sonuç olarak bu çalışmada NG' in portal hipertansiyon üzerine etkisi non-invasif bir test olan "pulsed doppler" ile açıkça gösterilmiştir. Ayrıca bu araştırmamızda intravenöz nitrogliserinin portal kan akım hızını plaseboya göre hızlı, etkin bir biçimde düşürürken kan basıncını azalttığı ve nabız hızlandırdığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lin HC, Tsai YT, Lee FY, Chang TT, Wang SS, Lay CS, Lee SD, Lo KJ : Systemic and portal haemodynamic changes following triglycyllysino vasopressin plus nitroglycerin administration in patients with hepatitis B-related cirrhosis. *J Hepatol.* 10: 370-374 1990.
2. Westbay D, Gimson A, Hayes PC, Williams R. haemodynamic response to intravenous vasopressin and nitroglycerin in portal hypertension. *Gut.* 29: 372 377 1988.
3. Rector WG, Hossack KF. Vasopressin and vasopressin plus nitroglycerin for portal hypotension. Effects on systemic and splanchnic hemodynamics and coronary blood flow. *J. Hepatol.* 8 : 308-315 : 1989,
4. Sherlock S. Disease of the liver and biliary system. (8. th ed). Oxford , London, Edinburgh, Boston, Melbourne. Blackwell Scientific publications. 1989: 151-207.
5. Vorobioff J, Picabea E, Villavicencio D. Acute and chronic hemodynamic effects of propranolol in unselected cirrhotic patients. *Hepatology.* 7: 648-653: 1987.
6. 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
7. Hadengue A, Lee SS, Moreau R. Beneficial hemodynamic effects of ketanserin in patients with cirrhosis : Possible role of serotoninergic mechanisms in portal hypertension. *hepatology.* 7: 644-649: 1987.
8. Bhathal PS, Groszmann HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J. Hepatol.* 1: 325-332: 1985.
9. Willet Ir, Esler M, Jennings G. Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet.* 11: 939-947: 1986.
10. Groszmann RW, Iorio W, Garcia - Pagan WC, Garcia-Tsao G, Navasa M, Marx A, Rodes J. Association of transdermal nitroglycerin to vasopressin infusion in the treatment of variceal hemorrhage. A double blind, placebo controlled trial. *Hepatology.* 8: 1243 (abs) : 1988.
11. Kroeger RJ, Groszmann RJ. The effect of the combination of nitroglycerin and propranolol on splanchnic and systemic hemodynamics in a portal hypertensive rat model. *Hepatology* 50 425-430: 1985.
12. Rector WG, Hossack KF : Nitroglycerine for portal hypertension. An unpredictable form of therapy. *Hepatology* 8: 1243(abs) : 1988.
13. Moreau B, Roulot D, Braillon A, Hadengue A, Gaudin C, Baco Y, Lebre C D : Lack of effects of low dose of nitroglycerin on splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis. Evidence for a decrease in cardiopulmonary baroreflex control. *Hepatology.* 8: 1243 (abs) : 1988.
14. Blei AT, Gottsotn J. Isosorbide dinitrate in experimental portal hypertension : a study of factors that modulate the hemodynamic response. *Hepatology.* 2: 107-113: 1982.
15. Garcia - Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Graco ND. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology.* 5: 419-428: 1985.
16. Warren WD, Fomon JJ, Zeppa R. Further evaluation of selective decompression of varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg.* 169: 652-660 1969.
17. 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.