

Akut Osofagus Varis Kanamasında Metoclopramide'in Etkisi

THE HEMODYNAMIC EFFECT OF METOCLOPRAMIDE ON BLEEDING OESOPHAGEAL VARICES

Prof.Dr.Negüz SÜMER, Doç.Dr.Kadir BAHAR, Yrd.Doç.Dr.Fahri ISITAN,
Dr.AH Reşit BEYLER, Dr.Hasan ÖZKAN, Prof.Dr.Özden UZUNALIMOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği

ÖZET

Varis kanaması olmayan 8 karaciğer sirozu ve akut varis kanaması görülen 21 karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon vakasında metoclopramide'in etkisi araştırıldı.

Kanaması olmayan 8 vakada metoclopramide'in AÖS basıncını %80-100 oranında yükselttiğini tesbit ettik. Kanama sırasında ise metoclopramide'in iv olarak verilmesinden sonra kanamanın 5-10 dakika içinde azalarak durduğunu saptadık, ilaç bu etkisini AÖS basıncını yükselterek göstermektedir.

Kanımızca metoclopramide akut varis kanamasının tedavisinde ve kanamanın tekrarının erken dönem önlenmesinde başvurulacak güvenilir ve kolay uygulanan bir farmakolojik ajandır.

Anahtar Kelimeler: Özofagus varisi, Metoclopramide

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3:146-149

Akut osofagus varis kanaması nedeni ile hastaneye kabul edilen hastalarda ölüm oranı %20-50 arasında değişmekte olup bu hastaların %54'ünde 5-7 gün içinde ikinci veya üçüncü bir kanama meydana gelebilir. 5 yıllık yaşam süresi %26 olan kanamalı hastalarda prognozu genellikle ağır kan kaybı ve karaciğerdeki hasar derecesinin etkilediği bilinmektedir (1,2,3).

Akut osofagus varis kanaması olan hastaların hastaneye kabulünden sonra ilk önlem olarak genel tedavi prensipleri uygulanır. Kanayan varisin medikal tedavisinde ise portal basıncı düşürerek etki gösteren bazı farmakolojik ajanlar uygulanmaktadır. Skleroterapi ve cerrahi girişim farmakolojik tedaviye cevap vermeyen

Geliş Tarihi: 18.1.1992

Kabul Tarihi: 6.6.1992

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Negüz SÜMER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Kliniği

SUMMARY

The hemodynamic effect of metoclopramide have been studied in 21 cirrhotic patients with bleeding oesophageal varices and in 8 cirrhotic patients without bleeding oesophageal varices. In 8 non-bleeders, metoclopramide has increased the lower oesophageal sphincter (LES) pressure approximately 80-100 percent. Five to ten minutes after iv injection of metoclopramide, variceal bleeding stopped in 96% of the patients by increasing LES pressure.

In conclusion, metoclopramide in an effective and safe pharmacological agent in the treatment of bleeding and prevention of early rebleeding from oesophageal varices.

Key Words: Oesophageal varices, Metoclopramide

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3:146-149

vakalarda diğer bir seçenek olarak kabul edilir (2,3,4). Bugüne kadar varis kanamasında çok sayıda farmakolojik ajan kullanılmıştır. Özellikle vasopressin, propronolol ve somatostatin kanama tedavisinde kullanılan seçkin ilaçlar arasında yer alır. Ancak bazı ilaçların özellikle istenmeyen yan etkileri nedeni ile kullanımları bazı sakıncalara neden olmaktadır (3,4,5).

Son birkaç yıldan beri, portal basıncı düşürerek etkili olan ilaçlardan farklı olarak portal basıncı hiç etkilemeyen ve yalnızca Aşağı Osofagus Sfinkter (AÖS) basıncını arttırarak kanamayı durduran metoclopramide ve Domperidone gibi ilaçlarla sevindirici sonuçlar alındığı bildirilmiştir (6,7,8).

Bu çalışmada AÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine osofagus varis kanaması ile başvuran 21 hastada metoclopramide'in etkisi araştırıldı ve elde edilen sonuçlar literatürle **Karşılaştırılarak** tartışıldı.

MATERYEL VE METOD

Çalışma; aktif varis kanaması olmayan 8 karaciğer sirozu vakasında ve akut varis kanaması görülen 21 karaciğer sirozlu hastada yapılmıştır.

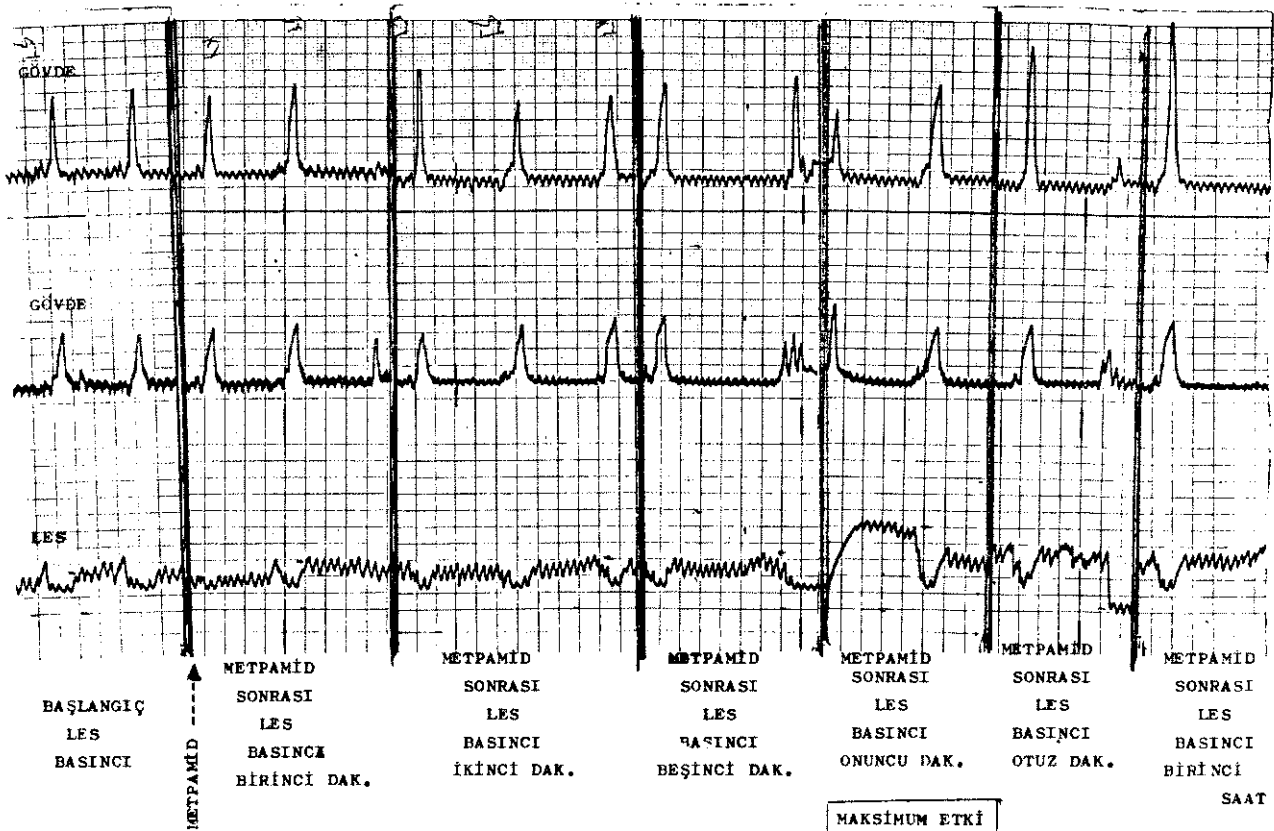
Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon tanısı alan 29 hastanın 3'ünde alkolik karaciğer sirozu, 26 vakada ise postnekrotik karaciğer sirozu tesbit edildi. Vakaların 17'si erkek diğerleri kadın olup en küçük yaş 24, en büyük yaş 59 ve yaş ortalaması 44 ± 8 idi. Hastalığın devam süresi 2-5 yıl arasında değişmekte olup 12 vakada kanamanın son bir yıl içinde birden fazla sayıda, 9 vakada ise iki defa tekrarlamış olduğu tesbit edildi.

I-Kliniğe kabul edilen Karaciğer sirozlu ve portal hipertansiyonlu 8 vakada varis kanaması mevcut olmayan hastaların endoskopik tetkiklerinde 3. derecede ösofagus varisleri saptandı. Çalışmaya alınan hastaların hiç birisinde bir başka ösofagus hastalığı mevcut değildi ve hiç birisi ilaç kullanmıyordu.

Kanaması olmayan 8 vakanın hepsinde ösofagusun gövdesinde ve AÖS bölgesindeki basınçlar manometrik olarak ölçülmüştür. Uygulama için 12 saatten beri aç olan hastalar sol yan pozisyonda yatırılarak 3 lümenli polietilen kateterin her lümeninden 1.2 ml/dk. hızla devamlı olarak bidistile su verildi. Araştırmalarda basınçlar içi su dolu external transdücer "Hewlett-Packhard 1280-B" e bağlı 3 lümenli polietilen kateterle ölçülerek Hewlett-Packhard polygrahpa yazdırıldı. Fundus sıfır noktası olarak alınıp basınçlar AÖS bölgesinde ve ösofagus gövdesinde mmHg olarak ölçüldü (9). Bazal ölçümleri yapılan bu hastalara 20 mg (2 ml) Metoclopramide i.v olarak puşe edildikten sonra düzenli aralıklarla AÖS basıncı ve gövde basıncı ölçüldü. Sekiz vakada Metoclopramide uygulamasından sonra özellikle AÖS bölgesinde basıncın anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür (Tablo 1) (Şekil 1).

Tablo 1. Aktif kanaması olmayan varisli olguların basınç değerleri (mmHg)

AÖS					
Ortalama	17.7 \pm 0.8	28.8 \pm 1.3	27.3 \pm 2.4	22.3 \pm 1.5	23.0 \pm 1.6
P		PO.001	P<0.01	P<0.05	P<0.05
Lümen					
Ortalama	56.0 \pm 0.7	56.6 \pm 0.2	56.2 \pm 1.4	52.2 \pm 2.2	49.2 \pm 2.4
P		NS	NS	NS	NS



Şekil 1.

II-Akut varis kanaması ile kliniğe başvuran 8 kadın ve 13 erkek 21 vakada ise kanama sırasında Metoclopramide'in etkisini inceledik.

Endoskopik muayenede 21 vakanın yalnızca ikisinde varislerin ösofagus gövdesinde olduğu, diğerlerinde ise AÖS'e uyan bölgede bulunduğu tesbit edildi. Kanayan varisler görüldükten sonra 20 mg (2 ml) Metoclopropamide i.v olarak verildi ve bu sırada hastaların hepsi endoskopik olarak izlendiler. Muayeneye tahammülsüzlük gösteren 2 vaka dışında diğerlerinde kanama kesilinceye kadar endoskopik muayeneye devam edildi. Tahammülsüzlük gösteren iki hastada endoskopik muayeneye devam edildi. Tahammülsüzlük gösteren iki hastada endoskopik muayene 10 dakika aralıklarla iki defa tekrarlanmıştır. Kanama genellikle ilaç yapıldıktan sonra ilk 5-15 dakika içinde azalarak kesilmiştir. Ancak ösofagus gövdesindeki kanayan varislerde bu sürenin daha uzun olduğu görüldü. Bir vakada ise cevap alınmadı.

III-Literatürden farklı olarak, ilacın i.v verilmesinden sonra kanaması kesilen 13 hastada 24 saat süre ile %5 Dextros içine 100 mg Metoclopramide konarak drip infüzyon yapıldı. Ortalama 7 gün izlenen bu hastaların hiçbirinde bu süre içinde ikinci bir kanama görülmemiştir.

SONUÇLAR

Kanaması olmayan 8 vakada Metoclopramide'in verilmesinden sonra AÖS basıncında, manometrik ölçümlerde anlamlı bir yükseklik tesbit edildi ($p<0.001$). Gövdede ise basınç değişimleri anlamlı değildir ($p>0.05$). AÖS başmandaki yükselme ilacın i.v verilmesinden sonra artarak 20 dakika içinde maksimal değere ulaşmıştır. Basınç yüksekliği 10-40 dakika devam etmiş olup bazal değerlere göre bu dakikalar içinde çok anlamlı bir yükselmenin meydana geldiğini tesbit ettik (Tablo 1). Spontan olarak kanaması durmayan 21 hastanın hepsinde Metoclopramide verildikten sonra ilk 10 dakika içinde 18 vakada kanama tamamen durmuştur (%85.7). Gövdedeki kanayan varislerin tedaviye cevabı ise ikinci 10 dakika içinde görülmüştür (%9.5). Bir vakada cevap görülmedi (%4.8) (Tablo 2). Kanamanın tekrarını önlemek amacı ile 100 mg Metoclopramide verilen 13 hastanın hiç birinde nükse rastlanmadı.

Araştırma grubuna aldığımız 21 vakada ortalama %96 oranında Metoclopramide ile kanamanın kontrol altına alındığını ve nüks görülmediğini tesbit ettik.

Tablo 2. Akut varis kanamalarında metoclopramide'in etkisi

Olgu sayısı n-21	Aktif kanaması duran	24 saat sonra nüks	Durdurulamayan
21	20	2	1
%100	%95.2	%9.5	%4.8

TARTIŞMA

Portal kollateral sistem içindeki vasküler rezit, tansin ve kan akımının artımı ile karakterize durumlarda özofagus varis kanamasının sık olarak görüldüğü bilinmektedir. Portal rezistansın ve kan akımının arttığı durumlarda portal basınç yükselir. Portal kollateral rezis tansin ve kan akımının azaldığı durumlarda ise portal basınç düşer (3,4).

Bugüne kadar varis kanamalarının tedavisinde veya kanamanın tekrarının önlenmesinde uygulanan farmakolojik ajanların portal basıncı düşürerek etki gösterdiği bilinmektedir. Muskowiak ve arkadaşları tarafından yapılan portografik çalışmalar gösterilmişti portal hipertansiyonda kan, portal ven bölgesinden submukozal venler yolu ile özofagus varislerine drene olur ki, bu bölge aşağı özofagus sfinkteri (AÖS) ile yakın bir temas halindedir (10). Sfinkter tonusunun artırıldığı durumlarda buradaki submukozal venlere baskı sonucu kan akımında azalma yaparak veya özofagus varisleri içindeki basıncı düşürerek etki gösterir (9). Araştırmacılar azygos vendeki bazı substantların AÖS basıncını arttırarak etkili olduğunu gösterdiler (10,11).

Özofagus varisleri spontan olarak gerilemez, kaybolmazlar. Ancak karaciğer steatozunda, alkoliklerde grade 1 varislerin histolojik düzelmeyi takiben kaybolduğu gözlenmiştir. Muting ve arkadaşları 20 siroz vakasında (6 alkolik, 9 kronik aktif hepatit, 5 hemokromatozis) 13 yıl içinde varis görünümünde spontan bir iyileşmenin meydana geldiğini bildirdiler. Bu vakalarda varisler 2-3 dereceden olup Muting'e göre spontan regresyon göstermişlerdir (12). Ancak Muting ve arkadaşlarının bu görüşleri diğer araştırmacılar tarafından benimsenmemiştir.

Bilindiği gibi portal hipertansiyonda görülen varisler, kalıcı bulgulardır ve ölümcül kanamalara neden olabilirler. Bundan dolayı varis kanamalarının tedavisi uzun yıllardan beri aktüel konu olarak literatürde yer almaktadır. Bu güne kadar akut varis kanamasında uygulanan çeşitli tedavi yöntemleri Tablo 3'de gösterilmiştir (12,13,14,15,16,18).

Metoclopramide ve Domperidone dışındaki ilaçlar ve diğer çeşitli yöntemler uzun yıllardan beri uygulanmakta olup, sonuçları ile ilgili çok sayıda yayınlar mevcuttur (13,14,15). Bir dopaminerjik antagonist olan Metoclopramide diğer farmakolojik ajanlardan çok farklı bit yapıya sahip olup portal basınç üzerine hiç bir etki göstermez. 1988 yılında Hosking ve arkadaşları, 1989 yılında Kleber ve arkadaşları Metoclopramide'in AÖS basıncını arttırarak varis kanaması tedavisinde anlamlı bir fayda sağladığını bildirdiler (6,8). Metoclopramide'in i.v olarak verilmesinden sonra genellikle 5-7 dakika içinde başlayan AÖS basıncında artma görülür. Bazı vakalarda ise bu etki 40-60 dakika sonra görülebilir. Literatür bilgilerine göre AÖS basıncı normalin iki veya altı misli yükseimekte... Aşağı özofagus sfinkterinin re-

Tablo 3. Akut varis kanamalarında tedavi

Profilaktik:	Beta reseptör bloker skleroterapi
Akut kanama tedavisi:	Farmakolojik; Vazopressin, terlipressin Metoclopramide, Domperidone Somatostatin; Octreotide
	Balon tamponatı Cerrahi
Uzun etkili elektif tedavi:	Beta reseptör bloker Skleroterapi Endoskopik ligasyon Diğerleri

Norman Githin 1991 (2)

laksasyonu ise daha uzun bir süre içinde meydana gelir. İlacın gövde basıncına etkisi yoktur. Metoclopramide AÖS basına dışında ösofagusun fizyolojik fonksiyonlarını değiştirmez. İlacın etki mekanizması iyi anlaşılamamıştır. Ancak invitro çalışmalarda lokal acethylcholin'i çoğaltarak etkili olduğu gösterilmiştir. Teorik olarak ilacın sistemik ve lokal etkisi ile ilacın uygulanmasından sonra transmural varislerin basıncında aşikar bir düşüş meydana gelir. Portal basınç ise hiç etkilenmez. Metoclopramide'in etkisi muhtemelen varisiyel hemodinamik etki ile sınırlanmıştır. Domperidone ve Metoclopramide'in verilmesinden sonra azygos kan akımında genellikle bir azalmanın meydana geldiği gösterilmiştir (16).

Literatüre göre, bu farmakolojik ajanlar sistemik ve splanhik hemodinamik etki göstermez, kan basıncını, kalp atım volümünü, kalp atımını değiştirmezler. Mastai ve arkadaşlarının portorgrafik çalışmalarına göre, Metoclopramide ile ösofagusta submukoz venöz plexusdaki kan akımı azalmaktadır (2,3,4,6,7,10).

Gerhard Kleber ve arkadaşları 1991 yılında yaptığı bir çalışmada 90 vakada portal hipertansiyona bağlı akut varis kanamasında i.v yolla ve ayrıca direk olarak varis içine 20 mg Metoclopramide vererek ilacın etkisini klinik ve manometrik olarak incelediler. Tedavinin çok başarılı olduğu bildirildi (6).

Kliniğimizde uygulanan bu çalışmada ise akut ösofagus varis kanamasında Metoclopramide ile %96 oranında başarılı sonuçlar elde ettik. Literatürden farklı olarak nüksü önlemek amacı ile yapılan drip infüzyonda sevindirici sonuçlar sağlandığını gözledik.

Sonuç olarak, bulgularımız Metoclopramide'in akut varis kanamasının kontrolünde ve erken dönem nüksün önlenmesinde çok etkili bir ilaç olduğunu göstermektedir. Uygulama sırasında ilaca ait hiç bir yan etki görülmemiştir. Akut varis kanamasında, bu ilacın özellikle polikliniklerde ve pratisyen hekimler tarafından kolaylıkla kullanılabilir bir farmakolojik ajan olarak tedavide yer alacağına inanıyoruz.

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3

KAYNAKLAR

- Graham BY, Smith JL The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80:800-9.
- Normal Gitlin. Treatment options in the management of varices. *Current Opinon in Gastroenterology* 1991; 7:357-63.
- Groszmann RJ. Treatment of variceal bleeding. *Therapy in Liver Diseases* 1991:85-101.
- Lebrec D. Pharmacological prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Therapy in Liver Diseases* 1991:102-13.
- Valenzuela F, Schurbert T, Fogel MA. A multicenter, randomized doubleblnd trial of Somatostatin In the management of acut hemorrhage from esophageal varices. *Hepatology* 1986; 10(6):958-61.
- Kleber G, Saverbruch T, Fisher G, Paumgartner G. Reduction of transmural oesophageal variceal pressure by metoclopramide. *Journal of Hepatology* 1991; 12:362-6.
- Mastai R, Grande L, Bosch J, Bruix J, Rigan J. Effect of Metoclopramide and Domperidone on azygosvenous blood flow in patient with cirrhosis and portalhypertension. *Hepatology* 1986; 6(6): 1244-7.
- Hasking SW, Doss W, El-Jelng H, Robinson P, Barsoum MS, Jhonson AG. Pharmacological constriction of the lower oesophageal sphincter; A simple method of arresting variceal haemorrhage. *Gut* 1988; 29:1098-102.
- Cohen S, Harris LD. Lower oesophageal sphincter pressure as an index of lower oesophageal sphincter strength. *Gastroenterology* 1970; 58:157-62.
- Miskowiak J, Borcharth F, Jensen L. Effect of lower oesophageal sphincter on oesophageal varices; a portography study. *Scand J Gastroenterology* 1981; 16:957-60.
- Bosch J, Mastai R, Kravetz D. Measurement of azygos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis; Clinical and haemodynamic correlations in 100 patients. *Journal Hepatology* 1985; 1:125-39.
- Muting D, Kalk FJ, Fischer R, Wiewel D. Spontaneous regression of oesophageal varices after long term conservative treatment. *Journal Hepatology* 1990; 10:158-62.
- Groszman RJ. Drug therapy of portal hypertension. *Am J Gastroenterology* 1987; 82:107-13.
- Hollis B, Levine SM, Castell DD. Differencial sensivity of the human oesophagus to pentagastrin. *Am J Phys* 1972; 222(4): 870-4.
- Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HD. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99:1401-7.
- Kleber G, Saverbruch T, Fischer G, Paumgartner G. Pressure of intraoesophageal varices assessed by fine needle puncture; Its relation of liver disease in patients with cirrhosis. *Gut* 1989; 30:228-32.
- Guelrud M. Effect of intraenous Metoclopramide on the incompetent lower oesophageal sphincter. *Am J Gastroenterology* 1990:119-23.