



ÖZOFAGUS VARİS KANAMASI KONTROLUNDA TERLİPRESSİN VE SOMATOSTATİNİN ETKİNLİKLERİ

THE EFFICACY OF SOMATOSTATIN AND TERLIPRESSIN IN CONTROLLING OSEPHAGEAL VARICEAL BLEEDING

Rukiye VARDAR Zeki KARASU Ulus AKARCA Galip ERSÖZ Nermin KILINÇSOY
Ömer ÖZÜTEMİZ Yücel BATUR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: Somatostatin, terlipressin, özofagus varis kanaması
Key Words: Somatostatin, terlipressin, oesophageal variceal bleeding

ÖZET

Sirotik hastalarda aktif özofagus varis kanaması kontrolünde, terlipressin ve somatostatin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Özofagus varis kanaması nedeniyle hastanemize müracaat eden olgular kabul edilmiş sıralarına göre randomize edilerek somatostatin veya terlipressin tedavisine alınmışlardır. İki grup arasında yaş, cins, Child Pugh skorları, akut kanama kontrolü, kan transfüzyonu sayısı, taze donmuş plazma transfüzyonu sayısı ve mortalite oranları yönünden fark saptanmamıştır. Terlipressin ve somatostatin özellikle Child A ve B grubu hastaların tamamında kanama kontrolünü sağlamışlardır. Bu nedenle her iki ilaç da bu grup hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilirler.

SUMMARY

This study was designed to compare the efficacy of somatostatin and terlipressin in controlling acute oesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. The patients were randomised into 2 groups to be treated by somatostatin or terlipressin. There were no differences between 2 groups with respect to age, sex, Child Pugh score, control of acute bleeding, the need for blood and fresh frozen plasma transfusion and mortality rates. Both drugs successfully controlled acute bleeding, specially in patients with Child Pugh class A or B. Our results suggests that both drugs can be used as a first line treatment option in patients with acute variceal bleeding.

GİRİŞ

Gastroözofageal varisler sirotik hastaların %50-%60'ında görülmektedir. Tanı konduktan sonraki ilk iki yıl içinde bu varislerin % 30'u kanamakta ve kanama kontrolü sağlansa bile ilk 24 saat içinde %60- %70 olguda rebleeding gözlenmektedir (1).

Özofagus varis kanaması, sirotik hastalardaki mortalite nedenleri arasında, %25-%33 oranları ile ilk sıralarda yer almaktadır (2). Özofagus varis kanamasının etyopatogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte, en önemli etkenin varis içi basıncıdaki yükselme olduğu düşünülmektedir (2, 3).

Yazışma adresi: Rukiye Vardar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir
Makalenin geliş tarihi: 11.01.2001; kabul tarihi: 10.05.2001

Özofagus varis kanaması, %40-%70 oranında mortaliteye neden olduğundan erken tanı ve tedavisi önemlidir. Tedavinin temel amacı, portal basıncı azaltmak ve lokal olarak varisleri oblitere etmektir. Önceki yıllarda yeterli etkinlikte

farmakolojik ajanlar olmadığı için portal basıncın azaltılmasına yönelik cerrahi yöntem ile shunt oluşturma temel tedavi yöntemini oluştururken daha sonraları balon tamponadı, endoskopik skleroterapi, endoskopik bant ligasyonu ve TIPS yöntemi ile shunt oluşturma gibi tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir (1). Yakın zamanda bazı vazoaktif ilaçların da varis kanaması tedavisinde diğer yöntemler kadar başarılı sonuçlar sağlayabileceği belirtilmiştir.

Cerrahi girişimler portal basıncı düşürmede başarılı olsa da gerek beraberinde taşıdıkları operasyona bağlı riskleri ve gerekse ileri evre karaciğer hastalarının her zaman cerrahi bir girişimi tolere etmelerinin mümkün olmaması yönünden ilk tercih edilen yöntemler değildir. Cerrahi yöntemler dışında kalan tedavi modaliteleri arasında endoskopik skleroterapi en etkin yöntem olarak değerlendirilmektedir. Ancak acil şartlarda varis skleroterapisinin tecrübeli endoskopist gerektirmesi ve endoskopik skleroterapinin 24 saat uygulandığı merkez sayısının kısıtlı olması gibi nedenler bu yöntemin kullanılabilmesinde sıkıntılar ortaya çıkarmaktadır (4). Balon tamponadı, kanama kontrolünde %70-%80 oranında başarılıdır. Ancak bu olguların %50'sinde kanamanın yinelediği bildirilmiştir (5, 6). Tüm bu veriler göz önüne alındığında varis kanamalarının tedavisinde etkili, güvenli ve kolay uygulanabilir farmakolojik ajanlara gereksinim olduğu açıktır. Bu konuda son yıllarda sağlanan gelişmelerle, terlipressin, vasopressin, somatostatin gibi vazoaktif ajanların özofagus varis kanamalı hastalarda hemostaz sağlamada ve rebleeding'in önlenmesinde etkinlikleri ortaya konmuştur (7-15).

Sirotik hastalarda aktif varis kanaması kontrolünde, terlipressin ile somatostatin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut GIS kanaması ile kliniğimize başvurmuş ve kanama odağının özofagus varisleri olduğu endoskopik olarak kanıtlanmış vakalar değerlendirmeye alınmışlardır. Koroner arter hastalığı olduğu bilinen, Hepatocelluler Carcinoma HCC'li, ve son 6 hafta içinde kanama epizodu geçirmiş olan olgular çalışmaya alınmamıştır. Olgular yaş, cins, siroz etyolojisi ve Child sınıflamasına göre siroz derecelendirilmesi gözönüne alınmaksızın seçilmiştir. Terlipressin (TLP) grubuna (Grup 1) dahil edilecek 15 olguya terlipressin 2 mg bolus ve sonrasında her 4 saatte bir 1 mg IV yolla 24 saat uygulanmıştır. Somatostatin (SST) grubunu (Grup 2) oluşturacak 15 olguya ise 250 mg somatostatin bolus sonrasında 250 mg/h olacak şekilde 24 saat infüzyonla verilmiştir. Olgular hastaneye kabul edilmiş sıralarına göre grup 1 ve grup 2 tedavi protokolüne dahil edilmişlerdir. İlk 4 saat içinde 4 üniteden fazla kan

transfüzyonu gereksinimi olması ve/veya sistolik tansiyonun 80 mmHg altına düşmesi halinde olgulara Sengstaken-Blakemore tüpü uygulanmıştır. Kanamanın devamı veya tekrarı halinde olgulara endoskopik skleroterapi yapılmıştır. Kanamanın kontrol altına alınması kriteri olarak sistolik kan basıncının düşmemesi veya 20 mmHg'den daha az düşmesi, nabız sayısının değişmemesi veya 20 vuru/dakikadan daha az artması, ilk 6 saat içinde iki üniteden fazla kan transfüzyonu gerekmemesi, günlük en az iki kere ölçülen hemoglobin değerlerinin 9 gm/dL'nin üstünde ve hematokrit değerlerinin % 30'un üstünde kalması kabul edilmiştir. Tüm olgular kanama kontrolü ve hemodinamik stabilite sağlanmasının bir gün sonrasında beta bloker ile profilaksiye alınmışlardır. Olguların kanamanın farkedildiği ve hastaneye kabul edildikleri saat, vital bulguları, Child sınıflaması, kullanılan TDP sayısı ve kan transfüzyon sayısı yanısıra kanama şiddeti, rebleeding ve genel olarak klinik seyir kaydedilerek söz konusu veriler ile somatostatin ve terlipressinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Terlipressin grubundaki hastalardan 9'unda etyolojik sebep alkol, 6'ında viral, somatostatin grubundaki hastalardan 6'sında etyolojik sebep alkol, 9'unda viral olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında yaş, cins, Child Pugh skorları, akut kanama kontrolü, kan ve TDP transfüzyonu ihtiyacı, rebleeding ve mortalite oranları yönünden fark saptanmamıştır. Bulgular tablo 1'de özetlenmiştir.

Child A ve B grubundaki hastaların tümünde TLP ve SST ile AKK sağlandığı halde, SST grubundaki 7 Child C'li hastanın 4 (%57.1)'ünde, TLP grubundaki 6 Child C'li hastanın 3 (%50)'ünde akut kanama kontrolü sağlanmıştır. Her iki ilaca bağlı olabilecek herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Tablo 1. Hastalara ait genel bulgular

	TLP	SST
n	15	15
Yaş	45±12	45±10
Cins (E/K)	11/4	15/0
Child-P sınıflama	A	6
	B	3
	C	6
Akut kanama kontrolü	11/15 (%73)	11/15 (%73)
Kan transfüzyonu*	3 (0-13)	3 (0-13)
TDP transfüzyonu*	8 (0-38)	6 (0-44)
Rebleeding	3/11 (%27)	3/11 (%27)
Mortalite	3 (%20)	2 (%13)

* İlk rakamlar ortalamayı, parantez içindeki rakamlar altı ve üst sınırları vermektedir.

TARTIŞMA

Özofagus varis kanaması sirotik olgularda portal hipertansiyonun en önemli komplikasyonudur. Özofagus varis

kanamasının tedavisinde tartışmalı olmakla birlikte en olduğu savunulmaktadır (4). Ancak özofagus varis kanamasının acil müdahale gerektirmesi ve skleroterapi yapan merkez sayısının azlığı gözönüne alındığında tedavide skleroterapiye alternatif ilaçların geliştirilmesi konusunda son yıllarda çalışmalar yoğunlaşmış ve somatostatin, vasopressin, terlipressin gibi ilaçlarla başarılı sonuçlar alınmıştır (7-15). Terlipressin ve somatostatinin akut özofagus varis kanamasının kontrolünün sağlanmasındaki etkinliğini değerlendirmek üzere yaptığımız çalışmamızda her iki ilacın da kanama kontrolünü sağlamada kabul edilebilir düzeyde başarılı olduğu görülmüştür. Her iki ilaç da birbirine eşit etkinlikte bulundu ve akut kanama ile gelen hastaların % 73'ünde kanamayı kontrol altına almayı sağlamıştır.

Literatürde terlipressinin plasebo ile karşılaştırıldığı (9,16,17) freeman, soderlund) çalışmalarda bu ilacın plaseboya karşı belirgin üstünlüğü olduğu ve balon tamponad ile (10) ve skleroterapi ile (18) karşılaştırıldığı başka çalışmalarda ise eşit derece etkinlik sağlandığı (10) belirtilmiştir. Aynı şekilde somatostatinin de plaseboya üstünlüğünü gösteren (14) çalışmalar mevcuttur. Somatostatin ile terlipressinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise

başarılı yöntemin tecrübeli ellerde yapıldığında kleroterapi bu iki ilacın etkinliğinin birbirine eşit olduğu ileri sürülmüştür (19,20). Diğer bir çalışmada Feu ve ark. akut varis kanaması ile gelen 161 olguda terlipressin ile somatostatin karşılaştırmışlardır (7). Child A ve B grubu olgularda terlipressin ile %80, somatostatin ile %87 akut kanama kontrolü sağlanırken, Child C sınıfı olgularda, kanama kontrolü terlipressinde %60, somatostatinde %77 sağlanmıştır. Her iki grupta etkinlik, rebleeding oranı ve mortalite oranı arasında herhangi bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da Child A ve B grubu olgularda her iki ilaçta da %100 kanama kontrolü sağlanırken Child C grubu olgularda TLP grubunda %50 SST grubunda %57.1 oranında kanama kontrol altına alınabilmiştir. Çalışmamızın sonuçları literatürde bildirilen çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak; TLP ve SST akut varis kanama kontrolünü sağlamada benzer oranda etkili olduğu gözlenmiştir. Her iki ilaç ciddi yan etkiye neden olmamaktadır. TLP ve SST özellikle Child A ve B grubu hastaların tamamında AKK'nü sağlama bu grup hastalarda bu ilaçların ilk tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sleisenger MH. Gastrointestinal and liver disease, 6th edition, W.B. Saunders com. Volume 2. 1998; 1293-1294.
2. Zakim D, Boyer TD. Hepatology, third edition, W.B. Saunders com. Volume 1, 1996. 720-755.
3. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. Gastroenterology 1989; 96: 873-880.
4. Westaby D, Hayes PC, Gimson ES, Polson RJ et al. Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding. Hepatology 1989; 274-277.
5. Teres J, Cecilia A, Bordas JM, Rimola A, Bru J, Rodes J. Tamponade for bleeding varices: controlled trial between the Sengstaken-Blakemore and the Linton-Nachlas tube. Gastroenterology 1978;75:566-569.
6. Paguet KJ, Feusner A. Endoscopic sclerosis and oesophagogastric varices: a prospective randomized controlled trial. Hepatology 1985;5:580-583.
7. Feu F, Ruiz del Arbol L, Banares R, Planas R, Bosch J. Members of the Variceal Bleeding Study Group. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. Gastroenterology 1996;111:1291-1299.
8. Walker S, Stiehl A, Raedsch R, Kommerell B. Terlipressin in bleeding esophageal varices. A placebo controlled double-blind study. Hepatology 1986;6:112-115.
9. D'Amico G, Traina M, Vizzini G, Tine F, Politi F, Montalbano L, et al. Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin in a treatment strategy for digestive bleeding in cirrhosis: a multicenter randomized clinical trial. Hepatology 1993; 18:61-65.
10. Silvain C, Carpentier S, Sautereau D et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs. octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial. Hepatology 1993; 61-65.
11. Fort E, Sautereau D, Silvain C, Ingrand P, Pillegand B, Beauchant M. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. Hepatology 1989; 11: 678-681.
12. Flaccadori F, Pedretti G, Biraghi M, Arcidiacono R. Terlipressin and endoscopic sclerotherapy control variceal bleeding and prevent early rebleeding in cirrhotic patients. Current Therapeutic Research 1993;54: 1-10.
13. Jungueira F, Lopez-Talavera JC, Mearin F, Saperas E, Videla S, Armengol JR, Esteban R, Malagelada JR. Somatostatin plus isosorbide 5-mononitrate versus somatostatin in the control of acute gastro-oesophageal variceal bleeding: a double blind, randomized, placebo controlled clinical trial. Gut 2000;46(1):127-132.
14. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD et al. Randomized, double-blind trial of somatostatin for variceal bleeding. Gastroenterology 1990; 99: 1388-1395.
15. Valenzuela JE, Schubert T, Fogel MR et al. A multicenter randomized trial of somatostatin in management of acute hemorrhage from esophageal varices. Hepatology 1989; 10: 958-961.

16. Freeman JG, Cobden MD, Record CO. Placebo-controlled trial of terlipressin (Glypressin) in the management of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:58-60.
17. Soderlund C, Magnusson I, Torngren S, Lundell L. Terlipressin (triglycyl-lysine-vasopressin) controls acute bleeding oesophageal varices. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:622-30.
18. Cestari R, Braga M, Missale G, et al. Haemodynamic effect of triglycyl-lysine-vasopressin (Glypressin) on intravascular oesophageal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 10:205-10.
19. Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin vs. somatostatin in bleeding varices: a controlled, double-blind study. *Hepatology* 1992;15(6):1023-1030.
20. Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin (glypressin) versus somatostatin in the treatment of bleeding esophageal varices: final report of a placebo-controlled, double-blind study. *Z Gastroenterol* 1996;34(10):692-698.