

EN SEÇMELER (Özetler)

Siroz ve Özofagus Varisleri Olan Hassalarda Beta-Adrenerjik-Antagonist İlaçların Gastrointestinal Kanamayı Önlemedeki Yeri

Dört Randomize Klinik Çalışmadan 589 Hastanın Verilerinin Ve Prognostik Faktörlerinin Analizi

Poynard T, Cales P, Pasta L, Idea G, Pascal JP, Pagliaro L, Lebrec D, The Franco-Italian Multi-center Study Group,

Beta-Adrenergic-Antagonist Drugs In The Prevention Of Gastrointestinal Bleeding In Patients With Cirrhosis And Esophageal Varices, An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials.

N Engl J Med, 1991;324: 1532-38.

Bu araştırmada 4 randomize, kontrollü çalışmanın verileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 589 hastanın 286'sına beta adrenerjik antagonist (203'üne propranolol, 83'üne nadolol), 303'üne ise plasebo verilmiştir. Hastaların tümü varis kanaması geçirmemiş, endoskopi ile tespit edilmiş varisleri olan karaciğer sirozlu vak'lerden seçilmiştir. Çalışmanın birinde plasebo yerine ranitidin bir diğesinde ise K vitamini kullanılmıştır. Araştırmaların ikisinde orta derecede büyük varisli vak'alar çalışma grubuna alınırken diğeri ikisinde özofagus lümeninin 1/3'ünden daha fazlasını dolduran varisleri olan vak'alar değerlendirilmeye tabi tutulmuşlardır. Çalışmanın birinde dirençli asilli, hepatik ensefalopati, 100 u.mol/L'nin üzerinde serum bilirubin düzeyi olan hastalar; bir diğesinde ise refrakter asilli, kronik veya tekrarlayan hepatik ensefalopati ya da serum bilirubini 513 umol/l'den fazla olan vak'alar; birinde Child-Pugh skoru 13'ün üzerinde olanlar; bir diğesinde intrakraniyal asitli hastalar çalışma grubuna alınmamıştır.

Çalışmaların ikisinde izleme süresi 1 yıl; diğeri ikisinde ise 2 yıl olarak tespit edilmiştir. Ard arda 2 gün aktif ilacın veya plasebonun alınmaması non-komplians olarak belirlenmiştir.

İki yıllık izleme dönemi sonunda beta-adrenerjik-antagonist tedavisi grubundaki hastaların %78 ±3'ünde, kontrol grubundakilerin ise %65±3'ünde üst gastrointestinal sistem kanaması olmamıştır (p=0.002). Fatal kanama görülmemi-

sıklığı tedavi grubunda %90±2 iken, kontrol grubunda bu oran %82±3 bulunmuştur (p=0.01). İki yıllık survi tedavi grubunda %71±3, kontrol grubunda ise %68±3'dür (p=0.34). Yaş ve sirozun derecesi gözönünde tutulduğunda survi tedavi edilen grupta uzamış olarak saptanmıştır (p=0.09). İki yılın sonunda, kanamasız, yaşayan hastaların oranı tedavi grubunda %62±3, kontrol grubunda ise %53±3'dür (p=0.04). Hem propranolol hem de nadolol ilk kanama atağını önlemede etkili bulunmuştur. Ciddi siroz ve özellikle de asitin varlığı her iki grupta da kanama (p<0.001) ve ölüm (p<0.001) riskini arttırmaktadır. Sirozun ağırlığı ve sebebi, asit ve varislerin büyüklüğü kanamayı (p<0.001) ve fatal kanamayı (p=0.004) önlemedeki ve kanamayı veya ölümü önlemedeki etkinliği aynı olarak tespit edilmiştir.

Bu verilerin ışığında sirozun derecesinden bağımsız olarak propranolol ve nadolol'ün ilk kanamayı önlemede ve gastrointestinal kanamaya bağlı morlaliteyi azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Özetleyen

Uun.Dr.SabuhuUin KA YMAKOĞLU

Duedonal Ülser Hastalarında Helicobacter Pylori İle İlişkili Aşırı Gastrin Salimini

Bombesin İnfüzyonu ve Üre Yutulmasının etkisi.

Graham DY, Opekun A, Lew GM, Klein PD, Walsh JH.: Helicobacter pylori-Associated Exaggerated Gastrin Release in Duedonal Ulcer Patients. The effect of bombesin infusion and urea ingestion. Gastroenterology 1991; 100:1571-1575.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, duedonal ülserli hastalarda öğünle uyarılmış aşırı gastrin salınımının, H.pylori infeksiyonunun eradikasyonundan sonra azaldığını göstermektedir. Bombesinli uyarılmış gastrin salınımı, H.pyloriyi erediye eden tedaviden hem önce hem de sonra, 18 H.pylori ile infekte kronik duedonal ülserli hasta ve 8 infekte olmayan sağlıklı gönüllüde karşılaştırıldı. Bombesin infüzyonu, duedonal ülserli hastalarda

daha fazla olmak üzere, her iki grupta gastrin salınımını anlamlı derecede arttırdı. Daha sonra gruplara H.pylori'ye karşı üçlü tedavi (bizmut, İctrasiklin, meltronidazol) uygulandı. H.pylori'nin credike edildiği 11 duedonal ülserliye ve kontrol grubunu oluşturan 8 sağlıklı gönüllüye, yeniden bombesin infüzyonu yapıldı. Duedonal ülserli vakalarda, bombesinle uyarılmış gastrin salınımında belirgin azalma meydana geldi. Üçlü antimikrobial tedavi infekte olmayan gönüllülerde gastrin salınımı üzerine etki etmedi, böylece antral G hücre fonksiyonu üzerine bu ilaçların non-spesifik etkisi elimine edildi. 5 H.pylori ile infekte asemptomatik gönüllüye ağızdan 500 mg ürenin verilmesi, serum gastrin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi. Bu, H.pylori üreazı tarafından üretilen mukozal amonyak ile gastrin salınımını yöneten pH-duyarlı yerlere hidrojen iyonunun girişinin, kritik bir faktör olmadığını gösterir. Duedonal ülserli hastalarda, H.pylori ile birlikte aşırı gastrin salınımının varlığı, paryetal hücre kitlesindeki artışın ve indirekt olarak maksimum asid debisindeki artışın kazanılmış olduğunu ve H.pylori infeksiyonunun eradikasyonundan sonra düzelebildiğini düşündürür.

Özetleyen

Uzm.Dr.Sabahallin KAYMAKOĞLU

Özofagus Varis Kanamalı Hastaya Âcil Yaklaşım

Longer BF, Greig DP, Taylor BR, *Emergency Surgical Treatment of Variceal Hemorrhage Surg Clin of N Am* 1990,70(2), 307-317

1. Hemodinamistabl hale getirilir.
2. A.Vasopressin
- 2B. Balon tamponadı
- 2C. Acilskleroterapi
3. İlk 48 saat içerisinde kanama kontrol edilemez veya hasta yeniden kanar ise, vak'a cerrahi endikasyonunaçısından değerlendirilir:
 - Mutlak Kontrendikasyonlar:
 - a) Akut alkolik hepatit

b) TDP ve pıhtılaşma faktörleri replasmanı ile düzeltilemeyen ağır koagulopati

c) Karaciğer hastalığı ile dolaylı olarak ilişkili majör sistemik komplikasyonların varlığı (Akut böbrek yetersizliği, sepsis, ciddi solunum ve kalp yetersizliği)

— Asil, ensefalopati, Child C'de olma kontrendikasyondeğildir.

4. Eğer hasta operabl ise:

4A. Portal sistem patent: İntraktabl asit ve/veya ters yönlü portal akım: Mezokaval Şant

4B. Portal sistem patent: Belirtilen problemleri yok: End-to-side portokaval şant

4C. Alkolizm (-) + Child A/B + Kanaması masif değil: Acil distal splenorenal şant yapılabilir.

4D. Alkolizm + Child C: Acil transplantasyon endikasyonu açısından değerlendirilir.

4E. Alkolizm + Portal-splenik-mezenter ven-İcri tromboze + Child A/B: Sugiura ameliyatı

4F. Child C + Venleri tromboze: Ozafagal transeksiyon

4G. Alolik+ Venleri tromboze: Ozafagal transeksiyon

5. Eğer hasta inoperabl ise cerrahi dışı girişimler sürdürülür.

6. Transplantasyon kararı verilen hasta eğer aday listesinde ise derhal tarsplantasyon merkezine sevk edilir. Uygun donör var ise derhal transplantasyona alınır. Uygun donör yok ise "gastrik devaskularizasyon/mezokaval şant mezcornal şant end-to-side portokaval şant" girişimlerinden biri yapılır.

7. Taransplanlasyon adayı olabileceği düşünülen operabl hastalara, elektif şartlarda transplantasyon endikasyonu yönünden değerlendirilmelerine olanak sağlayabilecek "porta hepatis'i koruyan" transplantasyon harici girişimlerden biri yapılır.

8. Cerrahi dışı girişimler ile ilk 48 saat içerisinde kanama kontrol altına alınmış ise elektif koşullarda yeniden kanamayı önlemeye yönelik tedbirler kararlaştırılır.

Derleyen

Uvn.Dr.Falih BEŞİŞİK

**Duedonal Ülser Nüksünün Önlenmesinde
Günlük 10 mg ve Haftada Üç Gün
20mg Omeprazol.
Çift-kor Karşılaştırmalı Çalışma**

Lauritsen K, Andersen BN, Laursen LS, Hansen J, Havelund T, Eriksen J, et al. Omeprazole 20mg three days a week and 10mg daily in prevention of duodenal ulcer relapse. Gastroenterology 1991; 100: 663-669

Pariyetal hücre proton pompasının kuvvetli bir inhibitörü olan omeprazol, histamin-H2-reseptör antagonistlerinden daha etkili bir şekilde, mide asiditesini azaltır. Simetidin ve ranitidin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, omeprazolun reflü özofajitli hastalardaki yararlarına ilaveten; duodenal, prepiloric ve mide ülserli hastalarda, ağrı ve ülser iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir. Omeprazol ile elede edilen belirgin asid süpresyonu, ilacın kısa süreyle verilip kesilmesinden sonra, nüks riskinde artış ile birlikte değildir. Asid ile ilişkili hastalıkların kısa süreli tedavisinde omeprazol'un bu üstünlüğü, major klinik ve biokimyasal yan etkiler ortaya çıkmadan gözlenir. Bu çift-kör, karşılaştırmalı, randomize ve plasebo kontrollü çalışmanın amacı, altı ay süre ile günde 10mg ve haftada üç gün 20mg verilen omeprazol'un, duodenal ülserli hastalarda nüksün önlenmesinde etkili olup olmadığını sormaktır.

Endoskopik olarak kesinleştirilmiş 5mm'den büyük duodenal ülseri olan ve bu nedenle duodenal ülser iyileşmesi ile ilgili bir çalışmaya (2-8 hafta süreyle 10-20mg omeprazol) katılan 18-80 yaş arası ayaktan hastalar, iyileşmelerinden (ülser alanının reepitelizasyonu ve ağrının kaybolması) sonraki üç gün içinde, çalışmaya dahil edildiler. Kasım 1986-Şubat 1988 arası iki merkezde çalışmaya katılan toplam 195 hasta, üç gruba ayrıldı. Grup I'deki 65 hastaya (yaş ort. 55.8±13.1) haftada üç gün (Cuma, Cumartesi, Pazar) sabahları 20mg omeprazol, grup II'deki 64 hastaya (yaş ort. 54.7±14.5) her sabah 10mg omeprazol ve grup III'deki 66 hastaya da (yaş ort. 54.7±13.3) plasebo altı ay süre ile verildi. Ağrı şikayeti olduğunda antasid alınması serbest bırakıldı. Başlangıçta, üçüncü ve altıncı aylarda tüm hastalar klinik ve endoskopik olarak değerlendirildi, argyrophilic hücre popülasyonunu kalitatif olarak tesbit etmek için

fundus biopsileri yapıldı, serum gastrin düzeyleri tayin edildi. Takip sırasında endoskopik olarak ülserin görülmesi veya haftada en az üç gün orta-ciddi derecede ülser ağrısının hissedilmesi nüks olarak kabul edildi. Üçüncü ve altıncı aylardaki nüks oranları sırasıyla grup I'de %16, %23; grup II'de %21, %27; grup III'de de %50 ve %67'di. Omeprazol gruplarındaki nüks oranları, plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha azdı. Nüks oranları yönünden grup I ve II arasındaki farklılık anlamsızdı. Omeprazol tedavisi sırasında serum gastrin konsantrasyonlarında, çalışmaya başlamadan önceki değerlerle kıyaslama yapıldığında, bir artış gözlenmedi. Tedaviden önce ve tedavi sırasında alınan mide biopsilerinde, displastik lezyonlar yoktu. Omeprazol gruplarından birkaç vakada argyrophilic hücre sayısında hafif bir artış (normal sınırlar içinde) meydana geldi. Grup I ve II'de omeprazol, hastalar tarafından gayet iyi tolere edildi, major klinik ve laboratuvar yan etkiler görülmedi.

Sonuç olarak her iki omeprazol rejimi, duodenal ülser nüksünün önlenmesinde emin ve etkilidir. Bir asid inhibitörünün aralıklı örneğin hafta sonları verilmesi, asid ile ilişkili hastalıkların uzun süreli tedavisinde, alternatif bir strateji olarak cazip karşılanabilir.

Özetleyen

Vzm.Dr.Sabahattin KAYMAKOĞLU

**Total Parasetez İle Tedavi Edilen
Gergin Asitli Sirotik Hastalarda
Plazma Genişleticisi Olarak
Albumine Karşı Dextran-70:**

Randomize Bir Çalışmanın Sonuçları

PlanasR, GinesP, Arroyo V, LlachJ, Panes J, VargasV, et al. Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. Gastroenterology 1990; 99: 1733-1744

Son birkaç yıl içinde çeşitli araştırmacılar, intravenöz. albumin infüzyonu ile birlikte, tekrarlanan büyük-volüm parasetez veya

total parasentez şeklinde uygulanan icrapötik parasentezin, sirozlu hastalarda gergin asitin tedavisinde, konvansiyonel diüretik tedaviden daha etkili olduğunu gösterdiler. Parasentez komplikasyonları azaltmakta, hastanede yatış süresini kısaltmakla ve maliyeti düşürmektedir. Parasentez ile tedavi edilen hastalara albumin verilmesi, hemodinamik ve böbrek komplikasyonlarının önlenmesinde en önemli tedbir olarak gözükmektedir. Bu tür tedavide asıl sorun, albuminin fiyadır. Sadece bir gün hastanede kalmayı gerektiren total parasentezin uygulandığı hastalarda, loplam tedavi ücretinin yarısından fazlası albumin için ödenektedir. Albuminin rutin kullanımını kısıtlayan bu olumsuzluk, onun yerine kullanılabilir daha ucuz plazma genişleticilerinin araştırılmasına sebep olmuştur. Bu çok merkezli, randomize ve kontrollü çalışmada, total parasentez ile tedavi edilen gergin asilli sirozlu hastalarda, insan serum albumini ile dextran-70'in kıyaslanması amaçlanmıştır.

Çalışma; Barselona bölgesindeki dört hastaneye asit detavisi için başvuran, çoğu alkolik ve Child C karaciğer sirozlu 88 hastada gerçekleştirildi. Tümü gergin asilli olan; hepatosellüler karsinoma, enfeksiyon, kanama ve hapatik ensefalopatisi olmayan; bilirubini %10mg, kreatinini %3mg, idrar sodyumu 10mEq/gün'ün altında; protrombin zamanı %40 ve trombosit sayısı 40000/mm³'ün üzerinde olan vakalardı.

Hastalar, yatırıldıktan sonra 50mEq/gün sodyum içeren bir diete alındı ve hiponatremi varsa sıvı alımları 500mEq/gün ile kısıtlandı. Beşinci gün biokimya, asit ve idrar tetkikleri; altıncı gün plazma renin aktivitesi (PRA), aldosteron, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), serbest su klirensi ve plazma volümü ölçümleri yapıldı. Tüm bu tetkikler, parasentezden iki ve altı gün sonra tekrarlandı. 43 hasta albumin grubunu (grup I), 45 hasta dextran-70 grubunu (grup II) meydana gelirdi. Albumin ve dextran-70 (Macrodex %6), çıkarılan asitin litresi başına 8g olmak üzere; yarısı parasentezden hemen sonra, kalan yarısı da 6 saat içinde verildi. Parasentez bir emme pompasına bağlı Kuss iğnesi ile gerçekleştirildi. Hasta tam soluna yatırıldığında asit aralıklı gelmeye başlamışsa, işlem sonlandırıldı. Her iki gruptan ikişer hastada inkomplet, diğerlerinde komplet olarak asit boşaltıldı. Grup I'de 9.5 + 0.5 L (3-17 L), grup II'de 9.4 + 0.5 L (3-18.5 L) parasentez yapıldı. Hastanede kalış süreleri, her iki grupta da aynı idi (9.5). Parasentez öncesine göre serum albumini ikinci ve altıncı günlerde, grup I'de anlamlı

olarak artarken, grup II'de ikinci günde anlamlı olarak azaldı. Ortalama kan basıncında her iki grupta da anlamlı bir düşme meydana geldi, ancak hastalar asemptomatik kaldı. Bilirubin, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum protrombin zamanı, GFR, serbest su klirensi ve plazma volümündeki değişiklikler, hem grup I hem de grup II'de anlamsızdı, PRA ve aldosteron; parasentezden sonraki ikinci günde değişmemesine rağmen, altıncı günde grup I'den %15, grup II'den %51 hastada, bazal değerlere göre %30'dan fazla artış gösterdi. Hastanede yattıkları süre içinde albumin grubundan 8, dextran-70 grubundan 10 hastada çeşitli komplikasyonlar (hiponatremi, böbrek bozukluğu, ensefalopati, üst gastrointestinal sistem kanaması ve enfeksiyon) görüldü, aralarındaki fark anlamsızdı. Tüm hastalar, taburcu edildikten sonra iki yıl süre ile izlendi; mortalite, hastaneye yeniden yatırılma sayısı ve sebepleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Bu araştırma, grubumuz tarafından terapötik parasentezin değerlendirildiği dördüncü çalışmadır. Çalışmaların tümü, ister tekrarlanan büyük-volüm, isterse total olsun, albumin infüzyonu ile birlikte yapılan terapötik parasentezin, hastaların %95'inden fazlasında etkili olduğunu ve çok az komplikasyona yol açtığını göstermektedir. Hiponatremi, böbrek bozukluğu ve hepatik ensefalopati sıklığı diüretik veya albuminsiz parasentez uygulanan gruplarda anlamlı olarak daha yüksektir. Dextranlar büyük molekül ağırlıklı, başlıca 16 glucosidic bağları ile bağlı glikoz moleküllerinden ibaret, polisakkaridlerdir. Dextran solüsyonları ploydispersed'dir, farklı molekül ağırlığındaki maddelerin karışımını içerirler. Dextran-70, 15000-160000 molekül ağırlığı arasındaki dextranlardan oluşur, klirensi ve eliminasyonu yavaştır, %50-60'ı 48 saat içinde idrar ile atılır. Çalışmamızda dextran-70'in, parasentezden sonra gelişebilen böbrek ve elektrolit komplikasyonlarının önlenmesinde, albumin kadar etkili olduğu gözükmektedir. Ancak, PRA ve aldosteron düzeylerindeki artışlar, etkili damar içi volümündeki azalmanın önlenmesinde dextran-70'in, albuminden daha az etkili olduğunu ortaya koymuştur. Buna rağmen komplikasyon oranları arasında fark bulunmaması nedeniyle, dextran-70 verilen hastalarda meydana gelen etkili damar içi volümündeki azalma plazma genişleticisi olarak dextran-70'in albumin yerine kullanılabilirliğini göstermektedir.

Özetleyen

Uzm.Dr.Sabahullin KAYMAKOĞLU