

T.C
AFYONKOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PORTAL HİPERTANSİF TAVŞANLARDA PANTOPRAZOL
İNFÜZYONUNUN HEPATİK ARTER VE PORTAL AKIM
HEMODİNAMİSİ ÜZERİNE AKUT ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MERAL MARALCAN

AFYONKARAHİSAR 2008

T.C
AFYONKOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PORTAL HİPERTANSİF TAVŞANLARDA PANTOPRAZOL
İNFÜZYONUNUN HEPATİK ARTER VE PORTAL AKIM
HEMODİNAMİSİ ÜZERİNE AKUT ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MERAL MARALCAN

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. SERAP DEMİR

AFYONKARAHİSAR 2008

İşbu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlığı eğitim sürecinde eğitimime katkıda bulunan, tezimin uygulanmasında ve tamamlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez hocam ve İç Hastalıkları anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Serap Demir'e, diğer hocalarım Yrd. Doç.Dr. İhsan Uslan, Yrd. Doç. Dr. Gürsel Acartürk, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Çölbay, Yrd. Doç.Dr. Özcan Karaman, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve hemşirelerimize teşekkür ederim. Çalışmamın deneysel kısmında özveri ve desteklerinden dolayı AKÜ Veterinerlik Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Kamuran Pamuk' a teşekkürlerimi borç bilirim. Bu zorlu eğitim sürecinin her aşamasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Gökhan Maralcan ve biricik kızım Eda Maralcan'a ve bu günlere gelmemde en büyük emeği olan sevgili annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meral MARALCAN
AFYONKARAHİSAR-2008

KISALTMALAR

- ET: Endotelin
HAB: Hepatik arteriyel basınç
HABF: Hepatik arteriyel basınç farkı
İv: İntravenöz
NO: Nitrik oksid
NOS: Nitrik oksit sentetaz
PHT: Portal hipertansiyon
PPI: Proton pompa inhibitörleri
PVBF: Portal venöz basınç farkı
PVB: Portal ven basıncı
SAB: Sistemik arteriyel basınç
SMS: Somatostatin
TIPS: Transjugular intrahepatik portal sistemik şant
VIP: Vazointestinal peptit

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1. PORTAL HİPERTANSİYONUN TANIMI	3
2.2. PORTAL HİPERTANSİYONUN SINIFLAMASI	3
2.3. PORTAL VENÖZ SİSTEMİN ANATOMİSİ	5
2.4. PORTAL HİPERTANSİYONUN FİZYOPATOLOJİSİ	6
2.4.1. İNTRAVASKÜLER DİRENÇ ARTIŞI	7
2.4.2. HEPATİK ARTERİYEL KAN AKIM ARTIŞI	9
2.4.3. PORTAL VEN KAN AKIMINDA ARTIŞ	9
2.4.4. HİPERDİNAMİK DOLAŞIM	10
2.5. ÖZEFAGUS VARİSLERİ VE VARİS KANAMALARI	11
2.5.1. VARİS OLUŞUMU	12
2.5.2. VARİS KANAMALARININ TANI VE GENEL TEDAVİSİ	13
2.6. PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ	16
III-GEREÇ VE YÖNTEM	21
IV-BULGULAR	24
V-TARTIŞMA	29
VI-SONUÇ	34
VII-ÖZET	36
VIII-SUMMARY	38
IX-KAYNAKLAR	40

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-I.....	4
Portal Hipertansiyon Sınıflandırılması	
Tablo-II.....	25
Pantoprazol grubu infüzyon öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılması	
Tablo-III.....	26
Somatostatin infüzyonu öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılması	
Tablo-IV.....	26
SMS ve pantoprazol infüzyonunun PVBF, HABF üzerine etkilerinin karşılatırılması	
Tablo-V.....	27
Kontrol grubu SF öncesi ve 30. dakika ölçümlerin karşılaştırılması	
Tablo-VI.....	28
Deneklerin verileri	

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1.....	5
Portal venöz dolaşım	
Şekil-2.....	22
Portal venin eksplorasyonu	
Şekil-3.....	23
Parsiyel portal ven ligasyonu	
Şekil-4.....	23
İnvaziv portal ven basıncı ölçümü	
Şekil-5.....	24
Pantoprazol, SMS, sham grubu infüzyon öncesi PVB değerlerinin karşılaştırılması	

I. GİRİŞ

Portal hipertansiyon karaciğer sirozunun ciddi bir komplikasyonudur ve ölümlerle sonuçlanabilen varis kanamalarına neden olabilir (1,2,3).

Proton pompa inhibitörleri (PPI) benzimidazol yapısındadırlar ve benzer mekanizmalarla aktivasyon gösterirler (4,5). Gastrik paryetal hücrelerdeki H/K ATPase enzimini bloke ederek gastrik asit sekresyonunu inhibe ederler ve intragastrik pH' yı artırır (6). Akut ülser kanamasında proton pompa inhibitörlerinin cerrahi müdahaleye gereksinimi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiş olmakla beraber, mortalitenin azaldığına dair bir bilgi yoktur (5). Yapılan çalışmalarda ülser tedavisinde intragastrik pH' yı arttırmak için kullanılan simetidin ve ranitidin normal kişilerde hepatik kan akımını azalttığı gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada normal ve kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde famotidin hepatik kan akımını değiştirmediği gösterilmiştir (7). Somatostatin (SMS) ve sentetik analogları varis kanamasını % 80 oranında durdurabilen etkin ajanlardır. SMS' nin kullanıldığı pek çok plasebo kontrollü çalışma, akut kanama kontrolü ve erken dönemde rekürrenslerin önlenmesinde, SMS' nin etkinliğini kanıtlamaktadır (8). Villanueva ve arkadaşları akut varis kanamasında SMS' nin hepatik venöz basınç farkında sürekli ve istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu göstermişlerdir (9). Coraggio ve arkadaşları eroziv gastritlerde somatostatinin, kanamalı hastalarda kanama süresini ranitidin uygulanan hasta grubuna oranla azalttığını saptamışlardır (10). Viano ve arkadaşları ise somatostatin uygulanan üst gastrointestinal kanamalı hastalarda, H2 bloker ajan kullanılan hastalara oranla hemodinamik parametrelerin daha iyi olduğunu ve cerrahi endikasyon sayısının azaldığını bildirmişlerdir (11). Pasche ve arkadaşları üst gastrointestinal sistem kanamalarında somatostatin infüzyonu ile kanama süresinin plasebo grubuna oranla daha kısa olduğunu ileri sürmüşlerdir (12). Somatostatinin özellikle gastrik pH' yı 7 ve üzerine çıkarması, asidin ülser tabanında oluşmuş pıhtı üzerindeki etkisini azaltmaktadır (13). Acil servise üst GİS kanama ile başvuran hastalarda üst GİS endoskopi yapılanaya kadar kanama nedeni bilinmeden somatostatin ve proton pompa inhibitörü iv infüzyonu başlanması hastanın daha erken hemodinamik stabilizasyonu ve kanamanın erken kontrolü açısından faydalı olabilir. Tüm GİS kanamalarının % 10-30' unun nedenini varis kanamaları oluşturmaktadır (8). PPI' lerinin ise portal kan akımı üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Varis kanamalarına bağlı GİS kanamalarında portal basıncın azaltılması istenilen bir durumdur. Üst GİS kanamalarında üst GİS endoskopi yapıp kanama

odağı tespit edilene kadar PPI veya somatostatin infüzyonu başlanabilmektedir. Somatostatinin varis kanamalarında portal hemodinamiğe etkileri ile ilgili literatürde bir çok çalışma olmasına rağmen proton pompa inhibitörlerinin bu etkilerine ilişkin çalışma yoktur. Özellikle kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde üst gastrointestinal sistem kanamalarında PPI infüzyonu başlanması durumunda portal hemodinami üzerine etkilerinin bilinmesi önemlidir. Deneysel çalışmalardan elde edilecek sonuçlar insan çalışmalarında yol gösterebilir.

Bu çalışmada temel amacımız portal hipertansiyon oluşturulmuş tavşanlarda pantoprazolün portal hemodinamiğe etkilerini araştırmak, varsa portal ven basıncını azaltıcı etkisini ortaya koymak; eğer portal ven basıncını azaltıcı etkisi var ise portal hipertansiyonda PVB azaltıcı etkisi bilinen ve varis kanamalarında etkili, bir ilaç olan somatostatin ile etkilerini karşılaştırmaktı.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. PORTAL HİPERTANSİYONUN TANIMI

PHT genellikle portal kan akımının seyri boyunca herhangi bir yerde obstrüksiyona uğramasını takiben gelişir. Karaciğer sirozu sinüzoidal düzeyde tıkanıklığa yol açarak portal kan akımının artmasına ve portal akıma intrahepatik rezistansın artmasına neden olarak PHT oluşturur. Özefagus varis kanamaları portal hipertansiyonun hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur (14, 15).

2.2. PORTAL HİPERTANSİYONUN SINIFLAMASI

Portal hipertansiyonun en sık nedeni karaciğer sirozudur. Postsinüzoidal, presinüzoidal ve sinüzoidal olabilir (16).

PHT sınıflamasında temel alınan konu vasküler direncin lokalizasyonudur. Splenoportal venografi veya visseral anjiyografi obstrüksiyon ve kollateral dolaşımın yerini belirler. Karaciğer biyopsisi tıkanmanın lokalizasyon ve sebebinin belirlenmesinde yardımcı olur. Bu teknikler kullanılarak PHT, tablo 1' deki gibi sınıflandırılabilir. Ekstrahepatik presinüzoidal PHT' de obstrüksiyon portal venin herhangi bir yerinde olabilir (17). Portal hipertansiyon sınıflaması tablo1' de verilmiştir.

Tablo-I: Portal Hipertansiyon Sınıflandırılması

I. Prehepatik nedenler

1. Portal ven
 - Tromboz
 - Tümör invazyonu veya kompresyonu
2. Splenik ven
 - Tromboz
 - Tümör invazyonu veya kompresyonu
3. Artmış portal kan akımı
 - İdiyopatik tropikal splenomegali
 - Arteriyovenöz fistüller

II. Hepatik nedenler

1. Postsinüzoidal
 - Venooklüziv hastalık
 - Alkolik santrol hyalin skleroz
2. Sinüzoidal
 - Sirotik
 - Nonsirotik
3. Presinüzoidal
 - Şistozomiazis
 - Erken primer biliyer siroz
 - Kronik aktif hepatit
 - Sarkoidoz
 - İdiyopatik PHT

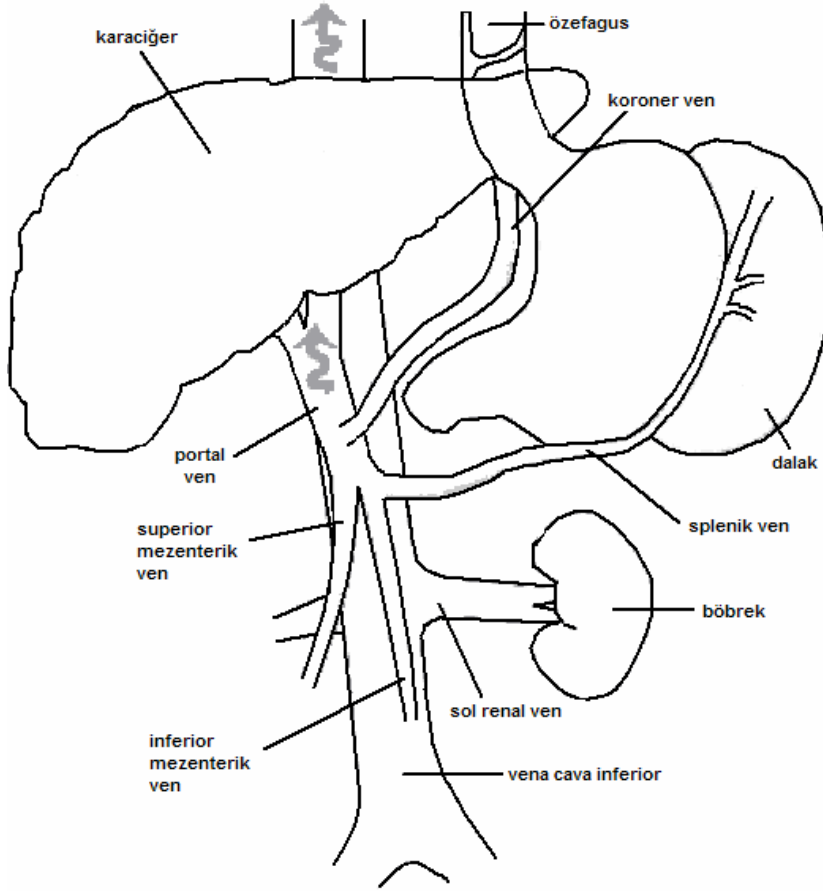
III. Posthepatik nedenler

1. Kalp ile ilgili nedenler
 - Arteriyel basınç artışı
2. İnférieur vena kava ile ilgili nedenler
 - Zarlar
 - Tümör invazyonu
 - Tromboz
3. Hepatik venlerle ilgili nedenler
 - Budd-Chiari sendromu

2.3. PORTAL VENÖZ SİSTEMİN ANATOMİSİ

Karaciğer hepatik arter ve portal ven yoluyla iki farklı damar sisteminden kan alan bir organdır. Portal ven, superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik ven'in birleşmesiyle oluşur. Bu temel vasküler yapıların dışında, sol gastrik ven ve kısa gastrik venler de portal venöz sistemle ilişkili diğer önemli damarlardır. Portal ven karaciğere gelen kanın %75'ini (1000-1200 ml/dakika) taşır. Portal ven kanı oksijen içeriği bakımından nispeten yetersiz olmasına rağmen akım miktarının hepatik arterden fazla olması nedeniyle karaciğerin oksijen ihtiyacının büyük kısmını karşılar. Karaciğerin venöz drenajı, diyafragmanın hemen altında vena cava inferiora katılan hepatik venlerle sağlanır (18).

Şekil-1: Portal venöz dolaşım



2.4. PORTAL HİPERTANSİYONUN FİZYOPATOLOJİSİ

Portal hipertansiyon oluşumunu başlatan olayın, fibrozis, rejenerasyon nodülleri ve hepatik damarların tıkanmasına bağlı artmış hepatik rezistans olduğu düşünülmektedir (19). Portal hipertansiyon karaciğer sirozunun ana komplikasyonudur ve varis kanaması, asit, ensefalopati gibi bir çok komplikasyonun sorumlusudur. PHT, intrahepatik vasküler direnç artışı ve portal venöz akımın artışı sonucu oluşabilir (20). Normalde portal venöz basınç 5 mmHg altındadır. Eğer portal-hepatik damar yatağında kan akımına artmış direnç varsa portal venöz basınç artacaktır. Portal basınç artışı 10-12 mmHg üzerine çıktığında kollateraller yüksek basınçlı portal vasküler sistemden düşük basınçlı sistemik venöz dolaşıma kanı direne etmeye başlarlar (16). Portal hipertansiyonun patofizyolojisinde vasküler rezistans ve kan akımı iki önemli faktördür. Bu ilişki Ohm tarafından oluşturulan bir denklem ile tanımlanmaktadır:

$$P=QXR$$

Burada P portal basınç gradyentini, Q tüm portal sistemdeki (portal sistemik kolleteraller dahil) kan akımını ve R ise tüm portal venöz sistemdeki vasküler direnci göstermektedir. Dolayısıyla akımda ve dirençte oluşacak artışlar, portal basınçta artışa neden olacaktır. Direnç ise Poiseuille yasasına göre oluşmaktadır ve aşağıdaki faktörlerden etkilenebilir:

$$R=8nL/ \pi r^4$$

Bu denklemde n vizkosite katsayısını, L damarın uzunluğunu, r ise çapı temsil etmektedir (20). Damarın uzunluğu ve vizkosite genellikle sabit olduğundan damar çapı en önemli faktör gibi görünmektedir ve küçük değişiklikler dirençte önemli farklar yaratmaktadır. Sirozda PHT' a neden olan ana faktör, portal kan akımına karşı olan direncin artışıdır. Portal venöz kan akımının artışı, PHT' nin kötüleşmesine katkıda bulunur. Artmış portal kan akımı özellikle ileri evrede önem kazanır. İntrahepatik vasküler direnç artışının karaciğerdeki fibrozis, skarlaşma ve nodül sonucu karaciğer dolaşımının sabit, değiştirilemeyen yapısal bozulmasının mekanik sonucu olduğuna uzun yıllardır inanılmaktaydı. Ancak son zamanlarda bu mekanik etkiyle beraber karaciğerdeki mikrodolaşım ve etrafındaki vasküler düz kas hücreleri, myofibroblastlar ve diğer düz kas kontraktıl bölümlerin aktif

kontraksiyonunun dinamik etki oluşturduğu gösterilmiştir (21,22).

2.4.1. İNTRAVASKÜLER DİRENÇ ARTIŞI

Sirozlu hastalarda artmış intrahepatik vasküler rezistans ve portal kan akımı portal hipertansiyon ve ona bağlı komplikasyonlara neden olmaktadır. Vasoaktif maddeler intrahepatik vasküler direnç ve portal kan akımını azaltarak portal hipertansiyonu azaltıyor olabilir (23).

Artmış vasküler direnç, PHT' nin en sık görülen nedenidir. Portal venöz sistemde valvler yoktur ve basınçtaki artış direkt olarak obstrüksiyonun gastrointestinal tarafına iletilir. Bu şekilde splenik ven trombozu, siroz ve konstrüktif perikardit gibi değişik hastalıklar PHT' ye neden olur (24,25). İlk dönemlerde sirozda görülen artmış direncin postsinüzoidal olduğu düşünülmüştür. Araştırmacılar bunu sirozlu hastalarda hepatik wedge venöz basıncının artmış olmasından dolayı düşünmüşlerdir. Obstrüksiyon postsinüzoidal olduğunda portal vende ileri doğru akım olması için portal venöz basıncın hepatik wedge basıncından yüksek olması gerekir. İlk dönemlerde yapılan çalışmaların bir kısmında bu hipotezi destekleyen sonuçlar çıksa da sonraki yıllarda yapılan bir çok araştırmada alkolik karaciğer hastalıklarında hepatik venöz wedge basıncı ile portal venöz basıncın eşit olduğu gösterilmiştir. Sirotik karaciğerlerde yapılan ilk çalışmalarda hepatik mikrodolaşımın bozulduğu görülmüş ve rejeneratif nodüllerin portal ve hepatik vene bası oluşturarak vasküler direnci arttırdığı düşünülmüştür (26). PHT' nin siroz olmadan da ortaya çıkması nedeniyle kollajen birikiminin yalnız başına vasküler direncin artışına neden olup olmayacağı tartışılmıştır. Alkolik karaciğer hastalarından alınan karaciğer biyopsilerinde, Disse boşluğundaki kollajen miktarı ile intrahepatik basınç arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Alkolik karaciğer hastalarında alkolün bırakılması ile portal basıncın düştüğü bilinmektedir. Ancak bu düşüş 3-4 hafta içinde olduğundan, kollojen miktarındaki azalmanın portal basınçtaki düşüşü izah etmesi zordur. Hepatositlerin büyüklüğündeki azalma bu düşüşü açıklayabilir. Hepatositlerin büyüklüğünün artması ile portal basıncın artışı bu düşüncüyü desteklemektedir. Ancak basınç 20 mmHg üzerine çıkınca bu ilişki bozulmaktadır. Alkolik olmayan karaciğer hastalarında ise hepatosit ve sinüzoidal bölgenin büyüklüğü ile hepatik basınçlar arasında ilişki bulunmamaktadır (25). Hücre büyüklüğü ve skarlaşmayla ilişkili değişiklikler pasif olup dirence etkisi sabittir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar vasküler

direnci aktif bir şekilde değiştirebilecek nedenlerin varlığını ortaya koymuştur. Normalde karaciğerde rastlanmayan kontraktıl hücreler olan myofibroblastlar sirotik perivenöz ve perisinüzoidal bölgede bulunmaktadır ve hepatik stellate hücrelerinden geliştii düşünölmektedir. Stellate hücreler disse aralığında presinüzoidal olarak yerleşmiş perisit hücreleridir. Endotelin ve nitrik oksit gibi pek çok maddeye kasılarak veya gevşeyerek yanıt verirler ve bu şekilde vasköler direnci değiştirirler. Aslında portal basıncı arttırabilmeleri için bu hücrelerin senkron olarak kasılmaları gereklidir. Endotelinler (ET) güçlü vazokonströktör etkileri olan bileşiklerdir. ETA ve ETB olarak adlandırılan iki reseptöre bağlanarak etkilerini gösterirler (27). Endotelinin vasköler düz kas hücrelerindeki ETA reseptörlerine bağlanması vazokonströksiyona, endotel hücrelerindeki ETB reseptörlerine bağlanması ise nitrik oksit salınımına ve vazodilatasyona neden olur (28). Endotelinin sıçan karaciğerine infüzyonu portal basıncın artmasına neden olur. Hepatik stellate hücrelerinin aktivasyonu sonucu oluşan myofibroblastlar ETA ve ETB reseptörleri taşırlar. Endotelinin bu reseptörlere bağlanarak kontraksiyona neden olduğu ve vasköler direnci arttırdığı düşünölmektedir. Sirozlu sıçanlarda ETA/B antagonistlerinin akut olarak uygulanması ile portal basıncın azaldığı gösterilmiştir, kronik uygulamalar ise aynı etkiyi göstermemektedir (28,29). Nitrik oksidin (NO) intrahepatik vasköler direnç üzerindeki etkileri son zamanlarda araştırılmaktadır. NO inhibisyonu sonrasında norepinefrinin vazokonströktör etkisi artmaktadır. NO ET' ye verilen porto-hepatik cevabı da arttırmaktadır. Dolayısıyla NO, intrahepatik dirençteki vazokonströktör etkilere karşı dengeyi sağlayan bir faktör olabilir. NO' in splanknik yatakta fazla üretiminin hiperdinamik dolaşıma katkıda bulunduğu düşüncesinin aksine, portal sistemde NO' nun az üretiminin PHT' ye olumsuz etkisi olduğu düşünölmektedir (30,31). Diğer vazokonströktörlerin de hepatik vasköler tonusun belirlenmesinde önemli etkisi olduğu kabul edilmektedir. Sirozlu hastalarda artmış olduğu görölen norepinefrin, anjiotensin 2 ve vazopressin intrahepatik vasköler direnci arttırabilir. Alfa adrenerjik antagonist olan prazosinin uygulanması, nörepinefrinin oluşturduğu vasköler direnç artışını önler. Sirotik karaciğerde ise beta adrenerjik agonistler intrahepatik vasköler direnci azaltır. Bu bulgular, sirozda intrahepatik direncin regölasyonunda adrenerjik reseptörlerin önemli rol oynadığını ve alfa adrenerjik blokörlerin sirozda portal hipertansiyonu düşürme potansiyeline sahip olduğunu düşündörmektedir (32). Anjiotensin 2 antagonisti olan losartanın sirozlu hastalarda portal basıncı düşürdüğü gösterilmiştir (33).

2.4.2. HEPATİK ARTERİYEL KAN AKIM ARTIŞI

Hepatik arteriyel akım, sinüzoidal basıncın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Hepatik arter ve portal vendeki kan akımı ile basınç arasında ters bir ilişki vardır. Sirozda portal ven akımı düşük ancak sinüzoidal basınç yüksektir. Akım ile basınç arasındaki ilişki sirozlularda hepatik arter direnci ölçülerek değerlendirilmiştir. Sirozlu hastalarda karaciğer transplantasyonu öncesinde hepatik arter ve portal ven akımı düşük, direnç ise yüksektir. Transplantasyon sonrasında portal ven akımı artmasına rağmen hepatik arter direnci düşüktür. Bu bulgular sirozda arteriyel direnci belirleyen temel faktörün sinüzoid basıncı olduğunu göstermektedir (34).

2.4.3. PORTAL VEN KAN AKIMINDA ARTIŞ

Portal ven akımındaki artış PHT'nin sık görülmeyen nedenlerindedir. Köpeklerde portal ven kan akımı artırılarak zorlukla PHT oluşturulmuştur. Portal ven basıncı ancak yüksek akıma bağlı direnç arttıktan sonra artmıştır. Artmış portal ven akımı ancak karaciğerde vasküler direnç arttıktan sonra PHT' a neden olabilmektedir. Sirozlu hastalarda vasküler direnç artmış olduğundan portal ven akımındaki küçük artışlar bile portal ven basıncında ciddi artışlara neden olmaktadır. Portal basınç artışına cevap olarak gelişen portosistemik kollateraller bu basınç artışını engellemektedir, daha yüksek basıncı olan hastalarda yaygın kollateraller bulunmaktadır. Sirozlu hastalarda portal ven akımı genellikle normal veya azalmıştır. Ancak bu değer portal ven içine olan akımı tam olarak yansıtmamaktadır. Çünkü bu akımın bir kısmı kollateraller içine çevrilmiştir. Gronzman ve arkadaşları parsiyel portal ven ligasyonu yapılmış sirotik ratlarda toplam portal akımın (portal sistem ve kollateraller) kollateraller geliştikçe arttığını göstermiştir (34). Portal ven ligasyonu yapıldıktan hemen sonra portal basınç artar ve portal kan akımı azalır. Birkaç gün sonra ise splanknik arteriyoller direnç düştüğü için portal ven akımı artar. Bu modelde portal venöz akımdaki artış portal basınç artışına % 40 katkıda bulunmuştur. Portal ven ligasyonu yapılmış ratların uzun süre izleminde ise 20. günde ortaya çıkan portal ven akımındaki artış 180. günde düzelmiştir. Portal ven akımındaki düşüş, splanknik arteriol direncinin artışı ve portosistemik kollaterallerde direnç artışı sonucu ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta yüksek kan

akımı damarlarda yapısal değişikliğe neden olabilir. Arteriyovenöz portal ven fistülü olan hastaların artan kan akımına bağlı olarak portal ven kalınlığı artmıştır ancak benzer değişikliklerin portosistemik kolleterallerde olup olmadığı bilinmemektedir. Ek olarak insanlarda portal basınçtaki artışın sadece %2'sinin portal akımdaki artıştan kaynaklandığını belirten yayınlar vardır (8).

2.4.4. HİPERDİNAMİK DOLAŞIM

PHT'li hastalarda hiperdinamik dolaşım oluşmasında splanknik yatakta arteriyel vazodilatasyon önemli rol oynar. Hiperdinamik dolaşım yüksek kardiyak output, düşük sistemik arteriyel direnç ve azalmış arteriyel basınç ile karakterizedir. Hem sistemik vasküler yatakta hem de splanknik yatakta vazodilatasyon vardır. Hiperdinamik dolaşımdan sorumlu humoral faktörler pek çok çalışmada gösterilmiştir; nitrik oksit, prostoglandinler ve glukagon bunların en önemlileri olup adenosin, trombosit aktive edici faktör, safra tuzları ve gama-amino-bütirik asit üzerinde de durulmaktadır.

Hiperdinamik dolaşımın nedeni pek çok vazodilatör ve vazokonstrüktör maddenin artmasıdır. Vazodilatörler içinde en önemlisi nitrik oksittir (NO). NO bilinen üç çeşit izoenzim tarafından oluşturulur. Bunlar NO sentetaz1 (nöronal NOS veya NOS-1), tip 2 (indüklenebilir NOS veya NOS-2) ve tip 3 (endotelyal NOS veya NOS-3)' tür. Vasküler düz kas hücreleri ve endotel NO' nun önemli kaynaklarıdır. NO vasküler tonusun sağlanmasında önemlidir. NO sentezinin inhibisyonu PHT' lu hayvanlarda vazokonstrüktörlere olan yanıtı artırır. NO inhibitörü olan metilen mavisinin uygulanması bu hayvanlarda kan basıncını arttırmıştır. Splanknik yatakta artmış olan NO' nun esas kaynağı endotelyal NOS(eNOS)' tur. TNF alfa NO sentezini indükler. TNF alfa üretimi ise endotoksinler tarafından artırılır. Endotoksinlerin NO üretimindeki artışı ise indüklenebilir NOS (iNOS) ile olur. İlk çalışmalar TNF alfa blokajı ile sirozlu hastalarda hiperdinamik dolaşımın önlenbildiğini göstermektedir (30,31). NO' nun hiperdinamik dolaşımı başlattığı veya ilerlemesine neden olduğu konusunda değişik görüşler mevcuttur.

PHT'lu hayvanlarda glukagon düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (35). Sağlıklı ratlarda benzer seviyelere kadar glukagon infüzyonu ile seviyesinin yükseltilmesi intestinal vasküler direnci düşürür. PHT' li ratlarda glukagon salgılanmasını inhibe eden somatostatin infüzyonu

splanknik dolaşımında vazodilatasyona neden olmaktadır.

PHT' de hepatic fibrozis ve portal ven oklüzyonu sonucunda portal ven basıncı artar. Portal ven akımı azalırken hepatic kan akımı arttırılarak hepatic kanlanma sağlanmaya çalışılır. Portal basınçtaki artışın sonucunda portal sistemik kollateraller oluşur, vasküler yataktaki direnç düşer ve hiperdinamik dolaşım oluşur. Karaciğer içindeki direnç arttıkça portal basınç da artar, karaciğer perfüzyonu bozulur ve kollateral dolaşıma giden kan miktarı artar. Karaciğer hastalığının ilerlemesi ve dolaşımın daha da artması ile sonuçlanır. (20,23).

2.5. ÖZEFAGUS VARİSLERİ VE VARİS KANAMALARI

Sirozla ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden birisi portal hipertansiyon sonucu gelişen varislerden olan kanamalardır. Her bir aktif varis kanaması %30 mortaliteye sahiptir. Bir yıl içerisinde tekrar kanama riski ise % 70' olup, sirozlu hastaların %25-40'ında oluşur (36).

Portal hipertansiyon, yüksek basınç altında sirküle etmek zorunda kalan portal ven kanını vena kava sistemine taşıyan çeşitli kollateral venlerin gelişmesine neden olur. Bu kollateraller, belirli anatomik bölgelerde önceden mevcut bazı vasküler yapıların genişlemesi veya yeni damar oluşumu şeklinde gelişmektedirler.

Portal-sistemik kollaterallerin geliştiği yerler:

1. Kardiya ve fundus varisleri
2. Rektal varisler (Alt hemoroidal venler - orta ve üst hemoroidal venler arasında)
3. Karın içi organların retroperitoneal dokulara temas ettiği yerler
4. Splenik ven ile sol renal ven arasında
5. Umbilikal ven veya paraumbilikal venlerin rekanalizasyonu (Caput medusa)

Özefagus varisleri genelde 1/3 distal özefagusta bulunurlar. Özefagus varisleri bazı hastalarda genelde mide fundusunda görülen gastrik varislerle birlikte bulunur. Fundus varislerinin tek başına bulunması ise çok daha az görülen bir durumdur ve splenik venin proksimal trombozlarını düşündürebilir. Portal hipertansiyonlu hastalarda nadir olarak,

rektum, kolon, duodenum, jejunum ve ileum gibi bölgelerde de varislere rastlanılabilir. Ektopik varisler olarak adlandırılan bu kollaterallerden oluşan kanamaların tanı ve tedavisi daha zordur. Portal hipertansiyon, varis oluşumunun dışında gastrointestinal mukozada bazı değişikliklere de (Portal hipertansif gastropati gibi) neden olmaktadır (18).

2.5.1. VARİS OLUŞUMU

Portal basınç, portal venöz sistemdeki kan akım hacmi ve direnç çarpımı ile hesaplanabilmektedir. PHT başlangıçta portal venöz akımdaki obstrüktif olaya sekonder gelişir. Tıkanma presinüzoidal, sinüzoidal veya postsinüzoidal düzeyde olabilir. Siroz PHT'nun en sık görülen nedenlerinden biridir. Sirozda obstrüksiyon, fibröz doku ve rejeneratif dokuların oluşturduğu yapısal bir bozukluğa bağlıdır. Fakat son zamanlarda yapılan hayvan deneylerinde kan akımına karşı gelişen bu yapısal dirence, artmış intrahepatik vasküler tonusun eşlik ettiği görülmüştür. Bu, artmış intrahepatik direncin %20-30'unu oluşturmaktadır, geri dönüşümlüdür ve farmakolojik tedavi için hedef oluşturmaktadır (24). Son yapılan çalışmalar, PHT' da vazokonstrüktör etkili ET-1 ve vazodilatör etkili NO konsantrasyonları arasındaki dengesizliğin, intrahepatik direnç artışında önemli olduğunu göstermektedir (37,38). PHT' a katkısı olan diğer önemli faktör artmış portal kan akımıdır. Splanknik dolaşımdaki vazodilatasyon ve sistemik vazodilatasyona sekonder oluşur. Siroz hastalarında hiperdinamik dolaşım nedeni ile kalp debisi artar, kan basıncı azalır. Splanknik ve periferik vazodilatasyondan çeşitli mediyatörler sorumlu tutulmaktadır. Bu mediyatörlerden vazokonstrüktör etkili olanlar ET, noradrenalin, anjiotensin ve vazopressin, vazodilatör etkili olanlar ise NO, prostasiklin, glikagon ve safra asitleridir. Sirozda hepatik sinüzoidal basınç artarken, portal basınç farkı da azalmaktadır. Portal basınç farkı, portal ven ile sistemik venler (hepatik ven, vena cava inferior) arasındaki basınç farkı olarak tanımlanır. Normal portal basınç farkı 3-6 mmHg olmalıdır. Siroz hastalarında başlangıçta portal basınç normal iken hastalık ilerledikçe anormal değerlere yükselmektedir. Varisler PHT geliştikten sonra oluşan portosistemik kollaterallerdir (39). Portal kan akımının tamamı kollateraller sayesinde portal venöz sistemden uzaklaşsa bile, portal basınç yüksek seyretmeye devam etmektedir. Bu durum artmış portal kan akımının PHT' a katkısını yansıtmaktadır. Varis gelişimi için portal basınç farkının 10-12 mmHg üzerinde olması gerekmektedir. Daha düşük basınç farkında hastalarda genellikle varis gelişmez. Son yayınlarda kabul edilen görüş varis

kanaması için de portal basınç fakının 12 mmHg üzerinde olması gerektiğidir (40,41).

2.5.2.VARİS KANAMALARININ TANI VE GENEL TEDAVİSİ

Endoskopi ile; ya da daha ağır bir kanama söz konusu ise cerrahi ile kanıtlanıncaya kadar akut varis kanamalarına hastanın anemnezi ve genel değerlendirmesine dayanılarak karar verilir. Karaciğer hastalığı ya da siroz olan hastalar üst gastrointestinal sistemin başka bölgelerinden de kanayabilmekle birlikte melena ya da hematokezya ile birlikte hematemezle gelen bu hastalarda böyle bir kanama olma olasılığı yaklaşık % 10'dur (42).

Siroz hastalarının endoskopik kontrollerinde özefagus varisleri %80-90 oranında saptanmaktadır. PHT' a bağlı şiddetli üst GİS kanamaları bu hastaların %30-40' ında görülmektedir. Özefagus varisleri kanamaların çoğundan sorumlu olsalar da gastrik varisler, mallory-weiss yırtıkları, peptik ülser ve portal hipertansif gastropati diğer kanama nedenleri arasında yer alır. Endoskopik inceleme hem tanıyı kesinleştirecek hem de tedavinin önemli bir parçasını oluşturacaktır. Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen varis kanaması günümüzde portal hipertansiyonun en mortal komplikasyonlarından biridir. Varis tedavisinde amaç varis kanamasının önlenmesi (primer proflaksi), akut atakta kanama kontrolünün sağlanması ve rekürrenslerin engellenmesidir (sekonder proflaksi). Tedavi son 20 yılda büyük ilerleme kaydetmiş, özellikle proflaktik tedavi girişimleri ile mortalite azalmıştır (8,19).

Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi varislerin kontrolü ve varis kanamalarının önlenmesinde kullanılmaktadır.

Beta blokerler: β blokerler portal kan akımını azaltarak portal basıncı azaltırlar. B1 reseptör blokajı yaparak kalp üzerinde semptoadrenal uyarıcı tonusu azaltır veya kaldırır böylece kalbin atış hızı, kontraktilesi, debisi bazen de arteriyel kan basıncını düşürürler. B2 reseptör blokajı yaparak genişletici sempatoadrenerjik tonusu kaldırır, arteriyel rezistansı arttırır. B2 reseptör blokajı sonrasında alfa adrenerjik aktivite ortaya çıkar ve splanknik vazokonstrüksiyon, portal basınçta ve varis kan akımında azalmaya yol açar (43,44).

Nitratlar: Mekanizma nitratların vazodilatör etkileridir, vasküler tonusta zalama ve

intrahepatik vasküler rezistansta azalma olur, mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Muhtamelen nitritoksit salınımı ile ilişkilidir. Sadece izosorbit mononitrat randomize çalışmalarda test edilmiştir. Hepatik venöz basınç gradiyentini azalttığı ve propranololün splanknik hemodinamik etkilerini arttırdığı bulunmuştur. Bununla birlikte arteriyel hipotansiyon gibi sistemik etkilere yol açabilmektedir. Nitratlar vasopressin ve analogu olan terlipressin ile birlikte kullanılmaktadır (45).

Önceki yıllarda kullanılan vazopressin infüzyonu varis yan etkilerinin sıklığı ve alternatif ilaçların ortaya çıkması nedeniyle neredeyse tamamen terkedilmiştir. Günümüzde farmakolojik tedavi alanında geçerliliğini koruyan ilaçlar glipressin, somatostatin veya somatostatin analogları (octreotid) olarak sayılabilir. Glipressin, vazopressinin uzun ömürlü bir sentetik analogudur. Sürekli infüzyonu gerekmez, 2 mg (iv) bolüsü takiben, her dört saate bir 1-2 mg (iv) uygulanır. Sistemik yan etkileri daha azdır. Tedavi süresi 5 güne kadar uzatılabilir. Bununla birlikte 24-48 saat içerisinde kanama kontrolü sağlanamamışsa diğer tedavi alternatifleri de düşünülmelidir. Somatostatin varis kanamalarındaki etkisi, vazodilatasyon yapıcı bir grup gastrointestinal peptidin (glukagon, VIP, substans-P) sekresyonunu inhibe etmesine dayanmaktadır. Bu inhibisyon sonucunda, selektif splanknik arteriyel vazokonstriksiyon oluşturarak portal kan akımını azaltır. Uygulama şekli başlangıçta 250 mikrogram (iv) verilip idame dozu olarak saatte 250 mikrogram olacak şekilde sürekli infüzyon ile devam etmektir. Octreotide, somatostatinin sentetik bir analogudur. 50-100 mg iv bolus, bunu takiben 25-50 mg / saat dozunda sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Daha uzun etkili olduğundan aralıklı olarak uygulanması da mümkündür (8,42,45).

Balon Tamponadı

Diğer endoskopi ve farmakolojik yöntemlerin başarısız olması, eğitimli endokopistin olmaması ve kanamanın endoskopi yapılamayacak kadar hızlı olması halinde başvurulabilecek bir yöntemdir (2). Sengstaken-Blakemore tüpü, Linton ve Minnesota tüpü balon tamponadı amacıyla kullanılan değişik balonlardır. Bu amaçla en çok kullanılan araç, iki balonlu tüp olan Sengstaken-Blakemore'dur. Midede kalacak olan balon 300 ml, özefagusta kalacak olan balon ise basınç 20-40 mmHg olacak şekilde şişirilir. Varis

kanamalarında kanama görüntüyü bozar ve herhangi bir işlem yapma imkanı bulunamazsa endoskopiden vazgeçilerek Sengstaken-Blakemore tüpü yerleştirilmeli ve endoskopi 24-48 saat sonra tekrarlanmalıdır. Uygulamadan 24 saat sonra nekroz olasılığı nedeniyle Sengstaken-Blakemore tüpünün balonları söndürülerek tamponlamaya ara verilmelidir (46). Balon tamponadı olguların %70-90'ında hemostazı sağlar. Ancak balon söndürüldüğünde olguların %30-50'sinde tekrar kanama gelişir. Balon tamponadında %10-30 komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Bunlar özefagus perferasyonu, aspirasyon pnömonisi, göğüs ağrısı, gastrik erezyon, ajitasyon ve asfiksidir (2).

Endoskopik Tedavi

Endoskopik girişimler varis kanamalarında ilk olarak başvurulabilecek yöntemlerden birisidir, uygulamalar skleroterapi veya band ligasyonu şeklinde olabilir. Ancak kanamalı bir hastada band ligasyonunun uygulanması elektif koşullara göre daha zordur. Buna karşılık skleroterapiye göre bir üstünlüğü de gösterilememiştir. Endoskopik skleroterapi varis içine veya varis kenarına uygulanabilir. Skleroterapi için en sık kullanılan madde polidocanoldür (18).

Acil Cerrahi Girişimler

Shunt dışı girişimler (özofageal transseksiyon, devaskularizasyon, Suguira operasyonu) acil shunt operasyonları uygulanabilir. Kanamalı hastalarda zor ve altta yatan ağır karaciğer hastalığı nedeniyle riskli operasyonlardır. Olanak bulunan merkezlerde cerrahi girişimden önce TIPS (transjugular intrahepatik portal sistemik shunt) uygulamasının denenmesi yararlı olabilir (18).

Özefagus Varis Kanamalarının Profilaksisi

Varis kanamalarına yönelik profilaksi ikiye ayrılabilir. Bunlardan birincisi henüz varis kanaması oluşmamış portal hipertansiyonlu hastalarda olası bir kanamanın önlenmesi için uygulanan "primer profilaksi" diğeri ise varis kanaması geçirmiş hastalarda yeni kanamaların önlenmesi için uygulanan "sekonder profilaksi"dir. Primer profilaksidede günümüzde önerilen uygulama beta bloker kullanımıdır. Bu amaçla propranolol tercih edilmektedir. İlacın dozu, hastanın istirahatteki kalp hızını %20 oranında azaltacak şekilde

ayarlanır, 2x20 mg ile başlanır istenilen cevap alınana kadar doz arttırılır. Bu hastalarda skleroterapi ve band ligasyonu gibi yöntemler ancak özel klinik araştırmalar kapsamında uygulanabilir. Bu tür girişimlerin genelleştirilmesi doğru değildir. Sekonder profilaksi kanama geçiren bir hastada yeni kanamaların önlenmesidir. Hemen bütün çalışmalar göstermektedir ki varis kanaması geçiren hastalarda bu kanamanın tekrarlama olasılığı oldukça yüksektir. Kanamanın tekrarlama riski ilk 4 haftada, özellikle de birinci haftada en yüksektir. İlk 4 hafta içerisinde oluşan kanamalar erken, daha sonra görülenler ise geç kanama olarak adlandırılmaktadır. Çeşitli serilerde erken kanama oranları %25-%55, geç kanama oranları ise %45-%75 (bir yıl içinde) arasında değişmektedir. Bu hastalardaki profilaksi seçenekleri; beta bloker, skleroterapi, band ligasyonu, TIPS, cerrahi girişimler olarak sıralanabilir. Uygulamadaki endoskopik girişim veya medikal profilaksi seçeneklerinin birbirlerine göre üstünlükleri konusundaki görüşler çelişkilidir. Karar mevcut imkanlar ve kişisel deneyim temelinde verilmelidir (18,19).

2.6. PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

Proton pompa inhibitörleri ilk kez 1980'li yılların sonlarına doğru tanımlanmıştır. Gastrik asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde çok sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (47). Proton pompa inhibitörleri H,K-adenozintrifosfataz antagonisti ilaçlardır. Asit salınımını çok güçlü şekilde inhibe ederler (4,5,48). Pariyetal hücrelerden asit sekresyonu yemek uyararı ve gastrin, histamin, pitiüter adenilat siklaz aktive edici enzim, asetilkolin nöroendokrin yolları ile kontrol edilir (49).

Proton pompa inhibitörleri benzimidazol yapısındadırlar ve benzer mekanizmalarla aktivasyon gösterirler. Gastrik pariyetal hücrelerdeki H/K ATPase enzimini bloke ederek gastrik asit sekresyonunu inhibe ederler ve intragastrik pH' yı artırırlar. Proton pompa inhibitörleri asit salgısının arttığı gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kullanılan ürünlerdir. Peptik ülser kanamalarında mide asit sekresyonunu azaltan ajanların pH' ya bağlı hemostatik mekanizmalarla kanamayı azalttığı invitro olarak gösterilmiştir. pH<6.0 olduğunda trombosit agregasyonu bozulur. PPI' leri gastrik asit sekresyonunu azaltıp, intragastrik pH' yı arttırmaları nedeniyle, üst GIS kanamalarında pıhtı stabilizasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Akut ülser kanamasında proton pompa inhibitörlerinin cerrahi müdahaleye gereksinimi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiş olmakla beraber, mortalitenin

azaldığına dair bir bilgi yoktur (4,5,6).

Proton Pompa İnhibitörlerinin Farmakolojik Özellikleri

Benzimidazol türevi olan omeprazol klinik olarak ilk kullanılan PPI' dır. Diğer benzimidazol içeren PPI' leri lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol' dır. Bu ajanlar iki heterosiklik yarım pridin ve benzimidazol metilsülfinil grubu aracılığı ile bir araya gelirler. Geliştirilmekte olan Tenatoprazol imidazopyridine ve benzimidazolden oluşmaktadır. Rabeprazol diğer PPI' lerinden farklı olarak daha geniş bir pH aralığında aktive olur ve kısmi dönüşümlü etkisi vardır. Bu nedenle diğer PPI'lerinden daha etkili asit suprese edici etkisi vardır (47).

Farmakokinetik Özellikleri

PPI'leri dolaşımında zayıf moleküller şeklinde bulunurlar ve pariyetal hücrelere ön ilaçlar şeklinde verilirler, bu formda hücre membranlarını geçebilirler. H/K-adenozintrifosfataz pariyetal hücrelerin apikal membranında ve hücre içine sokulmuş durumdaki sekretuar kanalikülleri kaplayan tübüloveziküllerde yerleşmiş olarak bulunur ve proton pompası olarak adlandırılır. K⁺ ile aktive olan bu ATPaz hücre içinde karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu meydana gelen H⁺' yi mide lümenine pompalar. Pariyetal hücre sekretuar kanaliküllerinin düşük pH'lı ortamında, iyon tuzağı mekanizması ile konsantre olurlar. Pariyetal hücrelerin asidik ortamında tiyofilik sülfonamid veya sülfonik asid bileşiklerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak irreversible inhibisyon yapar. Bazal asit salgısının yaklaşık %90'ını engeller. Yeni proton pompası sentez edilene kadar salgı durur. Proton pompasının yarı ömrü yaklaşık 18 saattir (49,50).

Tablo 2 Oral alınan PPI'lerin farmokokinetik özellikleri

	Omeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol
Biyoyararlanım (%)	30-40	80-85	52	77
Pik plazma konsantrasyonuna ulaşım süresi (saat)	0,5-3,5	1,7	1,0-2,0	1,1-3,1
Plazma yarılanma süresi (saat)	0,5-1,0	1,3-1,7	1,0-2,0	1,0-1,9
Proteine bağlanma (%)	95	97	96	98
İdrarla atılım (%)	77	14-23	30-35	71-70

Bütün PPI'lerinin plazma yarılanma ömrü ortalama 1-2 saattir. Zayıf lipofilik yapıdadırlar. Bu grubun ilk üyesi omeprazol'dür. Omeprazol karaciğerde metabolize olur ve inaktif metabolitleri idrarla atılır (49). Proton pompası inhibitörleri bazal ve uyarılmış asit salgısını inhibe eder. Özellikle pariyetal hücrelerin yemekle uyarılmasından sonra çok etkilidir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda omeprazolün farmakokinetiği bozulmaz bu nedenle doz ayarlamasına gerek duyulmaz (50).

Bu gruptaki diğer bir ilaç pantoprazol birbirine sülfidril grubu ile bağlı benzimidazol ve pridin halkalarından oluşmuştur. Diğer proton pompa inhibitörlerinden farklı olarak pantoprazol midede sitoprotektif etki de yapar. Bu etkiyi muhtemelen mide mukozasında mukus, prostoglandin ve sülfidril bileşiklerinin sentezini arttırarak yapar. Pantoprazol' ün karaciğerde sitokrom P450 sistemine bağımlılığı diğer ilaçlara göre azdır. Bu nedenle herhangi bir ilaçla etkileşimi bildirilmemiştir (51).

Lansoprazol yapısı, etki mekanizması ve farmakolojik etki profili bakımından omeprazole benzer. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; yarılanma ömrü omeprazolden uzundur (2 saat). Asidik ortamda AG-2000 adlı aktif metabolitine çevrilir ve

mide mukozasında birikir (4,5,49).

Yan Etkileri

PPI' leri genellikle çok iyi tolere edilirler. Yan etki sıklığı plasebo ile benzer düzeydedir ve %5' in altındadır (4,5,52). Yan etki türü ve sıklığı H2 reseptör blokörlerinde görülenlere benzerdir. En yaygın yan etkiler baş ağrısı, diyare, karın ağrısı ve bulantıdır. Diyare dışındakiler tedavi süresi, yaş ve doz ile ilişkili bulunmamıştır (53). Diyare asit supresyonu ve buna bağlı barsaklarda bulunan bakteriyel içerikteki değişikliklerle ilişkilidir (52). Eski ajanlarda (omeprazol ve lansoprazol) kısa süreli kullanımda (12 haftadan kısa) güvenliğin son derece iyi olduğu gösterilmiştir. Rabeprazol ve pantoprazol gibi yeni ajanlarda da güvenliğin eski ajanlardaki gibi olduğu gösterilmiştir (52,54,55).

PPI'leri hipersensitivite reaksiyonu gelişme hikayesi olanlarda kontendikedir. Bunun dışında şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelikte kullanımda omeprazol C kategorisinde yer almaktadır, diğer PPI'leri B kategorisinde yer alırlar. PPI'lerinin süt veren annelerde kullanılması önerilmemektedir (56,57). PPI' lerinin uzun süre kullanımında bakteriyel üreme ve %3-6 sıklığında hipergastrinemi görülebilmektedir. Bu sonuçlar hipoklorhidri, gastrik bakteriyel kolonizasyon ve nitrozamin bileşiklerinin artışı ile ilişkilidir. Ek olarak farelerde yapılan uzun dönem çalışmalarda gastrik enterokromoffin hücre hiperplazisi ve karsinoid tümör oluşumu gözlenmiştir. Bu konuda görüş birliği olmamakla birlikte serum gastrin düzeyi 250-500 pg/ml'yi aştığında doz azaltılması veya ilacın değiştirilmesi tavsiye edilmektedir (49).

İlaç Etkileşimleri

PPI' leri mide PH'sının arttırarak zayıf asit ve baz yapısındaki ilaçların absorpsiyonunu değiştirebilirler. Griseofulvin, ketakanazol, itrakanazol, demir preperatları, vitamin B12 gibi zayıf baz ve aside ihtiyacı olan ajanların emilimini azaltırlar. Bu ilaçların birlikte kullanımı sırasında bu durum göz önünde tutularak dikkatli olunmalıdır (52-54,58,59). PPI' leri değişen derecelerde karaciğerde sitokrom P450 sisteminde metabolize olurlar, bu nedenle sitokrom P450 sistemini inhibe ya da stimüle eden ilaçlar PPI' lerinin metabolizmasını değiştirirler (54). Bu durum terapotik aralığı dar olan diazepam, fenitoin, ve warfarin gibi illaçlarla birlikte kullanımları durumunda daha da önemli olmaktadır.

Omeprazol sitokrom P450'nin aktivitesini önemli düzeyde değiştirebilmektedir. Diğer PPI'leri daha az miktarda bu özelliğe sahip olmakla birlikte klinik önemi olmamaktadır (54,59).

Doz Önerisi:

PPI'leri mide sıvısı ile karşılaştıkları takdirde inaktive olurlar. Bu nedenle omeprazol ve lansoprazol gecikmeli salınımlı jelatin kapsülün bulunduğu enterik kaplı tabletler şeklinde kullanılır. Omeprazol için önerilen doz değişik durumlarda 10, 20, 40 mg lansoprazol için 15 ve 30 mg şeklinindedir. Her iki ilaç da yemeklerden 30 dakika önce alınmalı, kapsüller açılmamalı, çiğnenmemeli, ezilmemeli bütün halinde alınmalıdır. Rabeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg verilmesi önerilir. Bu her iki ajan da çiğnmeden, ezilmeden, yutulmalı, rabeprazol yemeklerden sonra kullanılmalıdır. Yaşlılarda, böbrek yetersizliği ve orta derecede karaciğer bozukluğu olanlarda PPI'lerinde doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur. Lansoprazol, rabeprazol ve pantoprazol şiddetli karaciğer bozukluğu olanlarda dikkatle kullanılmalıdır (54,56,57). Pantoprazolün 16 haftadan daha uzun süre kullanımını FDA (Amerikan İlaç Birliği) önermemektedir. Esomeprazol, omeprazolün s-izomeridir. Biyoyararlanımı omeprazolden daha iyidir. Günlük kullanılan 20-40 mg esomeprazol 24 saatlik PH kontrolünü omeprazolden daha iyi gerçekleştirir. Yan etki sıklığı ve çeşidi omeprazole benzerdi (58). Esomeprazol 20-40 mg dozlarda gecikmeli salınımlı kapsül içeren enterik kaplı tabletleri mevcuttur. Yemeklerden 1 saat önce alınmalıdır. Yaşlılarda ve orta düzeyde karaciğer bozukluğu olanlarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. şiddetli karaciğer bozukluğu olanlarda günlük doz 20 mg'ı aşmamalıdır. Esomeprazolün eroziv özefajitte 4-8 hafta süre kullanımını önerilmektedir (56-58).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 GEREÇ

Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı.

3.1.1 KULLANILAN CİHAZLAR

Nihon Kohden (Japonya) ve PETAŞ (Türkiye) marka monitörler kullanıldı.

3.1.2 DENEY HAYVANLARI (TAVŞANLAR)

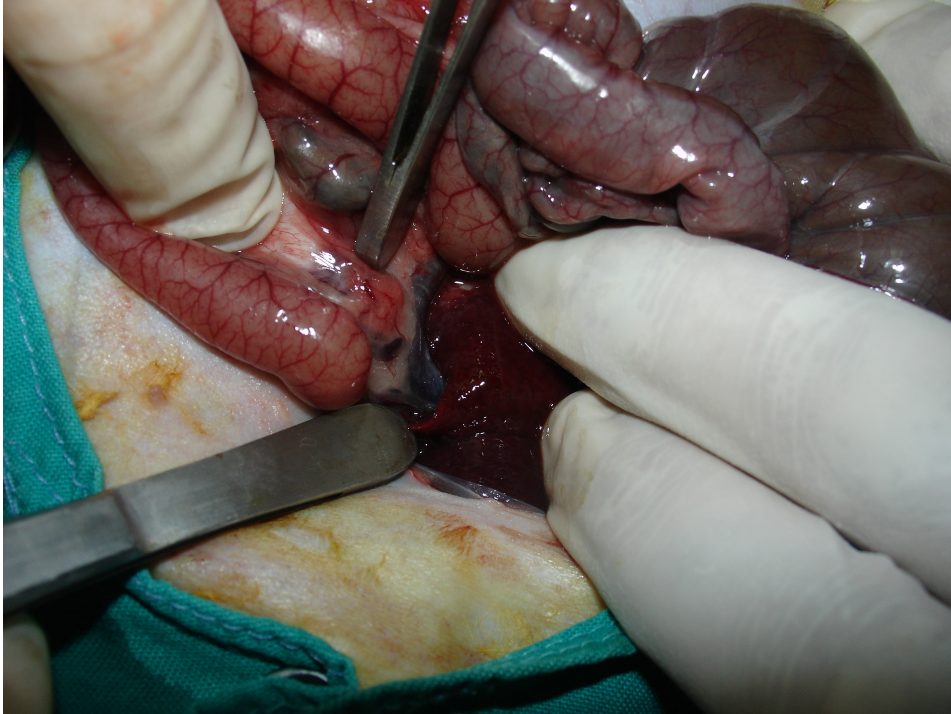
Çalışmada 30 adet beyaz, erkek, erişkin 2500-3000 gram ağırlığında bir yaşını geçmemiş Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nden temin edilerek, üniversitemiz Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde barındırıldı. Taşıma ve prosedürler Laboratuvar Hayvanları Kullanma ve Koruma Klavuzuna göre yapıldı (NIH publication No. 86-23). Çalışma süresince tavşanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı'nda temiz bir odada özel olarak hazırlanmış bölmelerde bulunduruldu. Hayvanlar kuru ot, yem sanayi tarafından hazırlanmış yem ve su ile beslendi, optimum yemleme, su verme, aydınlatma, ısıtma (oda ısısı) ve havalandırma koşulları sağlandı.

3.2. YÖNTEM

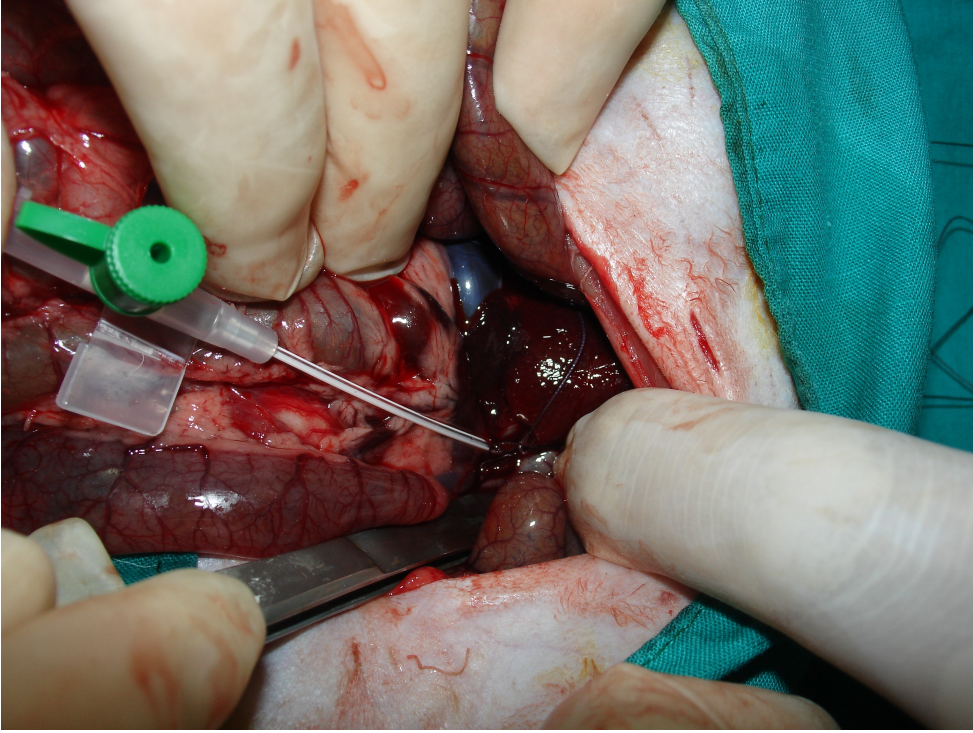
Denekler her grupta 10 tavşan olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Birinci gruba sham operasyonu uygulandı (orta abdominal bölgeye insizyon yapıp kapatıldı). İkinci ve üçüncü gruba; ketamin HCl (25 mg/kg iv) ve %1 xylocaine ile genel anestezi uygulandıktan sonra aseptik şartlarda laparotomi yapılarak portal ven izole edildi, standart bir stnoz oluşturabilmek için literatürde tarif edildiği gibi portal ven boyunca ona paralel yerleştirilen 18 kalibreli künt bir iğne, portal ven ile beraber 3/0 ipek ile bağlandı ve iğne çekilerek çıkarıldı, abdomen kapatılarak 4 hafta süreyle portal hipertansiyonun oluşması beklenildi (60). Dört hafta sonra yine anestezi altında laparotomi yapıldı, femoral arter, portal ven ve hepatik arter kanüle edilerek, sistemik arteriyel basınç (SAB), nabız, hepatik arter basıncı

(HAB) ve portal ven basıncı (PVB) monitörize edilerek ölçüldü. Sham grubu ile karşılaştırıldığında deney gruplarında portal hipertansiyonun olduğu saptandı. Bazal ölçümler yapıldıktan sonra 2. gruba i.v. somatostatin (1-1.5 µg/kg iv bolus, 1-1.5 µg/kg iv infüzyon) ve 3. gruba i.v. Pantoprazol (1 mg/kg iv puşe, 0,1 mg/kg/h infüzyon) uygulandı, 30. dakikada ölçümler tekrarlandı. İnfüzyon öncesi ve infüzyonun 30. dakikasındaki ölçümler karşılaştırıldı. Sham grubunda bazal portal ven basıncı, hepatik arter, ortalama arteriyel basınç ve nabız sayısı ölçüldü serum fizyolojik infüzyonu (1ml/kg/dk) uygulanarak infüzyonun 30. dakikasında aynı ölçümler tekrarlandı.

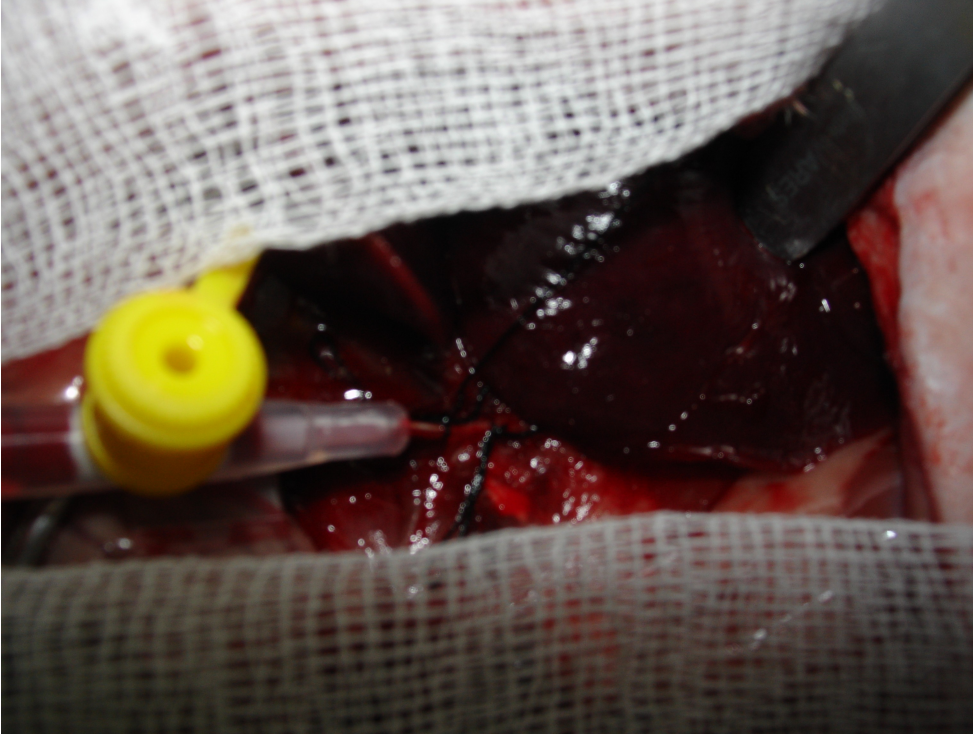
3.3 İSTATİSTİK YÖNTEMİ: Statistical package for social sciences (SPSS) 11.01 istatistik paket programı kullanılarak sonuçlar değerlendirildi. Kontrol grubu ve çalışma grubu portal ven basıncı değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kontrol grubu SF infüzyonu öncesi ve 30. dakika ölçümleri ile çalışma grubunda ilaç infüzyonu öncesi ve infüzyonun 30. dakikasındaki ölçümler Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama± standart sapma olarak verildi, gruplar arasında $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil-2: Portal venin eksplorasyonu



Şekil-3 Parsiyel portal ven ligasyonu



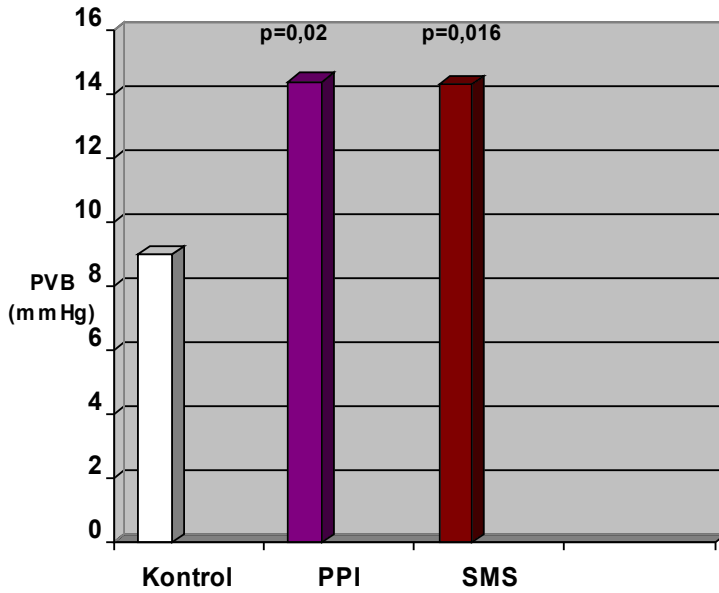
Şekil-4 İnvaziv portal ven basıncı ölçümü

IV. BULGULAR

Kontrol ve PPI grubunda çalışmaya alınan 10 tavşandan ölçümler öncesinde 3 somatostatin grubunda ise 5 tavşanın ölmesi nedeniyle PPI ve kontrol grubunda 7'şer tavşan, somatostatin grubunda 5 tavşan istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Portal ven basıncı pantoprazol (11,4 mmHg) ve somatostatin (12,2 mmHg) grubunda sham grubuna (7,7 mmHg) göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($P<0.05$). (Şekil-VI). Dolayısıyla PPI grubunda portal hipertansiyonun olduğu gösterildi.

Şekil-5: Pantoprazol, SMS, sham grubu infüzyon öncesi PVB değerlerinin karşılaştırılması



Portal hipertansiyon oluşturulan tavşanların pantoprazol infüzyonu öncesinde ortalama arteriyel basınç, hepatik arter basıncı, portal ven basıncı ve nabız sayısı ölçülerek infüzyonun 30. dakikasında ölçümler tekrarlandı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tablo-II: Pantoprazol grubu infüzyon öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılması

Parametreler	İnfüzyon öncesi	İnfüzyonun 30. dk	P değeri
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	94,4 (±15,1)	90,3 (±5,5)	0.5
Hepatik arter basıncı (mmHg)	63 (±7,2)	54,3(±8,2)	0.028
Portal ven basıncı (mmHg)	14,4(±0,97)	10.7(±0,95)	0.017
Nabız (atım/dakika)	134(±12)	123(±15)	0.043

Pantoprazol infüzyonunun ortalama arteriyel basıncını etkilemediği, buna karşılık nabız, hepatic arter ve portal ven basıncını anlamlı olarak azalttığı saptandı.

Somatostatin grubunda 5 tavşanın çalışma öncesinde portal ven basıncı, hepatic arter basıncı, ortalama arter basıncı, nabız ölçümleri yapıldı. Somatostatin infüzyonunun 30. dakikasında ölçümler tekrarlandı. Hepatic arter, portal ven basıncında istatistik olarak anlamlı düşme olduğu görüldü. Ancak somatostatinin periferik vazokonstriksiyon yapıcı etkisinin olması nedeniyle sistemik arteriyel basınç değerlendirilirken 2 tavşanda teknik bir hata nedeniyle sistemik arteriyel basıncın yanlış ölçüldüğü tespit edilerek 3 tavşanın sonuçları değerlendirildi. Somatostatin infüzyonu öncesi ve sonrası ortalama sistemik arteriyel basınçlar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü (P=0,77).

Tablo-III: Somatostatin infüzyonu öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılması

Parametreler	SMS infüzyonu öncesi (ortalama \pm SD)	SMS infüzyonu 30. dk (ortalama \pm SD)	P değeri
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	69,6 \pm 12,2	49,6 \pm 10	0,077
Hepatik arter basıncı (mmHg)	60,8 \pm 20,1	41 \pm 9,6	0,043
Portal ven basıncı (mmHg)	14,4 \pm 1,1	8,8 \pm 0,8	0,039
Nabız (atım/dakika)	128 \pm 12	123 \pm 15	0,225

SMS: Somatostatin SD: Standart sapma P: Wilcoxon Signed Ranks Testi

Somatostatin ve pantoprazol grunda ilaç öncesi ve ilaç sonrası portal ven basıncı, hepatic arter basıncı farkları karşılaştırıldı(Tablo-IV). Somatostatin grunda portal ven basıncında da pantoprazol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla düşüş tespit edildi (P=0,014). Hepatic arter basıncındaki düşüş karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0,28).

Tablo-IV: SMS ve pantoprazol infüzyonunun PVBF, HABF üzerine etkilerinin karşılaştırılması

	Somatostatin	Pantoprazol	P değeri
HABF* (mmHg)	27,2	8,7	0,28
PVBF** (mmHg)	5,6	3,7	0,014

*Hepatic arter basıncı farkı (HABF)= İlaç öncesi HAB- ilaç sonrası HAB

**Portal ven basıncı farkı (PVBF)=İlaç öncesi PVB- ilaç sonrası PVB

Sham grubunda olası plasebo etkisini dışlamak amacıyla serum fizyolojik infüzyonu yapılarak bazal ve 30. dakikalardaki ölçümler karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo-V).

Tablo-V: Kontrol grubu SF öncesi ve 30. dakika ölçümlerin karşılaştırılması

	Serum fizyolojik öncesi (ortalama±SD)	Serum fizyolojik infüzyonu 30. dakika (ortalama±SD)	P değeri
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	75,42±14,26	75,57±14,19	1,0
Hepatik arteriyel basınç (mmHg)	59,28±8,63	54,86±9,92	0,80
Portal ven basıncı (mmHg)	6,85±1,95	6,28±1,70	0,21
Nabız (atım/dakika)	148±24,48	137,14±9,65	0,24

P: Wilcoxon Signed Ranks Testi

Somatostatin ve pantoprazol grupları ilaç öncesi ortalama SAB (p=0,053), PVB (p=0,81), HAB (p=0,136) ve nabız (p=0,732) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Deneklerin çalışma sırasında ölçülen değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Literatürde tavşanların normal ortalama SAB 70-170 mmHg, nabız 112-300/dk arasında olarak bildirilmiştir (61).

TabloVI: Deneklerin verileri

Denek	OSAB (mmHg) Bazal	OSAB (mmHg) 30.dk	HAB (mmHg) Bazal	HAB (mmHg) 30.dk	PVB (mmHg) Bazal	PVB (mmHg) 30.dk	Nabız atım/dk Bazal	Nabız atım/dk 30.dk	Kilo Kg
1	81	73	68	69	8	7	132	135	2.5
2	87	56	57	50	10	9	140	141	2.7
3	87	94	60	46	12	10	164	138	2.6
4	90	79	62	53	9	8	130	121	3.0
5	60	93	59	59	10	9	169	145	2.7
6	68	70	42	42	8	8	117	130	2.8
7	55	64	67	65	6	7	184	150	3.0
8	110	92	69	51	14	10	123	107	2.5
9	113	89	54	54	15	10	130	134	2.6
10	80	99	59	57	16	11	130	127	2.7
11	93	93	63	59	14	10	120	105	2.5
12	72	81	69	57	15	12	155	147	2.6
13	102	87	72	64	14	10	147	125	2.8
14	91	91	55	38	13	12	133	124	2.5
15	83	59	56	33	14	9	142	137	2.7
16	67	39	56	38	16	10	125	138	2.7
17	59	51	45	37	13	8	140	131	2.5

Kontrol

PPI

SMS

V. TARTIŞMA

Pantoprazol gastrik asit sekresyonunu inhibe eden benzamidazol yapısında irreversibil proton pompa inhibitörüdür. Gastrik pariyetal hücrelerdeki H/K ATP ase pompasını, lansoprazol ve omeprazol ile benzer şekilde, rabeprazolden farklı (parsiyel reversibl) olarak irreversibl inhibe ederek gastrik asit sekresyonunu azaltır. Pantoprazolün iyi tolere edildiği gösterilmiştir. En sık görülen yan etki diyare (%1.5), diğer yan etkiler ise baş ağrısı (%1.3), başdönmesi (%0.7) kaşıntı (%0.5) ve deri döküntüsüdür (%0.4) (4,5). Tedavi edici dozlarda sağlıklı gönüllülerde farmakokinetik veya farmakodinamik ilaç etkileşimi görülmemiştir. Bilinen ilaç etkileşiminin olmaması ve intravenöz formu olması, karaciğer yetersizliği olan hastalarda güvenle tercih edilebilmesi nedeniyle bu çalışmada pantoprazol tercih edilmiştir (4,62,63).

Bu çalışmanın amacı, peptik ülser ve üst GİS ülser kanamalarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve rutin tedavide kullanılmakta olan pantoprazolün portal hipertansif tavşanlarda portal/sistemik hemodinamiğe olan etkilerini araştırmaktır. Çünkü portal hipertansif bir hastaya verilen herhangi bir ilacın portal ven, hepatik arter ya da sistemik arter basıncını değiştirmesi hayati öneme sahip olabilir. Teorik olarak portal venöz basıncı arttıran bir ilacın varis kanaması olasılığını arttırması beklenir. Bunun tam tersi de doğrudur, yani portal hipertansiyonun düşürülmesi hastanın mortalite ve morbiditesini de düşürebilir.

Gastrik asit süpresyonu yapan histaminin farmakolojik dozlarda H1 ve H2 reseptörleri üzerinden etki ile hepatik, gastrik ve mezenterik arterlerde dilatasyona neden olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (64,65). Ülser tedavisinde kullanılan potent histamin H reseptör antagonisti olan simetidin ve ranitidinin sağlıklı insanlarda hepatik kan akımını azalttığı ortaya konulmuştur (66,67). Çalışmamızda pantoprazol infüzyonunun hepatik arteriyel basıncı ($p=0,028$) ve portal ven basıncını ($p=0,017$) anlamlı olarak düşürdüğü tespit edildi. Portal ven basıncını azaltıcı etkisi bu ilaçlara bir diğer üstünlüğü olarak yorumlanabilir, ancak bu etkinin insan çalışmalarında da gösterilmesi gerekmektedir.

Proton pompa inhibitörlerinin yüksek dozda intravenöz kullanımının peptik ülser kanamasında tekrar kanama riskini ve cerrahi gerekliliğini azaltırken, mortaliteyi etkilemediği çalışmalarda belirtilmiştir (5,68). İnvitro yapılan çalışmalarda intragastrik pH'nın 6'nın üzerine çıkarılması ile normal kan koagülasyonu ve trombosit fonksiyonlarının sağlandığı tespit edilmiştir. H2 reseptör antagonistleri ile yapılan randomize çalışmalarda mortalite ve tekrar kanama oranını azaltmada etkileri olmadığı gösterilmiştir. Yüksek doz intravenöz PPI

uygulanması intragastrik pH' yı 6'nın üzerinde tutabilmektedir, peptik ülser kanaması olan hastalarda cerrahi ve tekrar kanama sıklığını azaltmaktadırlar (68). Klinik çalışmaların analizleri H2 reseptör antagonistlerinin gastrik ülserde kanamayı hafif azalttığı fakat duodenal ülserden kanamalarda etkisiz olduğunu göstermiştir. Ülser zeminindeki pıhtının asit ve pepsin tarafından çözülmesinin de kanama tekrarında minimal etkisi vardır. Gisbert ve arkadaşlarının çalışmasında, persistan veya rekürren kanamayı önlemede, proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistlerinden daha etkili bulunmuştur (69). Pantoprazolün asit baskılayıcı etkisi parenteral H2 reseptör antagonistlerinden üstündür. H2 reseptör antagonistlerine diğer bir avantajı da renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerektirmemesidir. Yaşlı hastalarda ve hepatic yetmezlikli hastalarda da doz ayarlaması gerekmemektedir (70). Ayrıca, Lau ve arkadaşları ve Bardau ve arkadaşları tarafından yapılan iki ayrı çalışmada; endoskopik girişim yapılmış hastalarda, iv bolus uygulamasından sonra sürekli PPI infüzyonunun, cerrahi girişim ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (71,72). İntravenöz simetidin ve ranitidinin negatif inotropik ve negatif kronotropik etkileri mevcuttur, pantoprazolün kan basıncı üzerine önemli etkileri yoktur ve intravenöz pantoprazol iyi tolere edilebilir. Bizim çalışmamızda da pantoprazol infüzyonunun portal hipertansif tavşanlarda sistemik arter basıncını etkilemediği(p=0,5) ve nabız sayısını (p=0,043) azalttığı tespit edildi. Özellikle üst GİS kanamalı hastalarda sistemik arteriyel basıncın stabil tutulması hayati önem arz eder. Bu nedenle pantoprazolün sistemik arter basıncını değiştirmemesi olumlu bir özellik olup çalışmamızda saptanan negatif kronotropik etki göz önünde bulundurulmalıdır.

Son yıllarda somatostatinin peptik ülser kanamalarında da yararlı olduğu ileri sürülmüş ise de diğer bazı araştırmalarda yararlı olmadığı bildirilmiştir (73). Okan ve arkadaşlarının çalışmasında ve Coraggio ve arkadaşlarının çalışmasında, somatostatin veya octreotidin, diğer farmakolojik ajanlara veya endoskopik terapiye bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiş ve non-variseal GİS kanamalarının rutin tedavisinde önerilmemiştir (74,75). Somatostatinin mide asit sekresyonunu inhibe ettiği, splanknik ve mukozal kan akımını azalttığı bilinmektedir (76,77). Ayrıca üst GİS kanamalarında somatostatinin mide mukozasında sitoprotektif etkisi, gastrik ve mukus sekresyonunu stimüle etmesi, trombosit agregasyonu ve prostoglandin sentezini arttırması nedeniyle yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (78,79). Sirozla ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri portal hipertansiyon sonucu gelişen varislerden olan kanamalardır. Her bir aktif varis kanaması %30 mortaliteye sahiptir. Bir yıl içerisinde tekrar kanama riski ise %70' dir. Sirozlu hastaların %25-40'unda varis kanaması oluşur (36).

Acil servis ünitelerine başvuran hastaların büyük bir bölümünü üst gastrointestinal sistem kanamaları oluşturmakta olup mortalite riski taşımaları nedeniyle günümüzde önemini sürdürmektedir. Yapılan çalışmalar kanama tedavisinde kullanılan yöntemlerin yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır (78). Üst GİS kanama görülme sıklığı, mortalite oranı ve tekrar kanama oranları değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, ülser kanamasının değerlendirilmesi ve tedavisi için yıllık 150.000 hastane yatışı olmaktadır (80). İngiltere'de ise yıllık her 100.000 erişkinin 172'sinde üst gastrointestinal sistem kanaması sebebiyle hastane başvurusu olmaktadır (81). Mortalite oranı ise, gelişen medikal yaklaşımlara rağmen %10 oranında sabit kalmıştır (80). Üst gastrointestinal sistem kanamasının epidemiyolojisi genç hastalarda peptik ülser kanamasında azalma ile birlikte yaşlılarda aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı peptik ülser kanamasında artışla karakterizedir. Mortalite daha fazla yandaş hastalığa sahip yaşlılarda daha yüksektir ve bu nedenle mortalite oranı sabit kalmıştır (82). Üst gastrointestinal sistem kanaması için İngiltere popülasyonunu değerlendiren bir çalışmada örnek popülasyonun yaş ortalaması 71 olarak gözlenmiş ve sadece % 44 oranında 60 yaşından genç hasta olduğu görülmüştür. Bu hasta grubunda mortalite oranı % 14 olarak bulunmuştur. Üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda mortalite oranı % 11 iken; başka nedenlerle hastanede yatmaktayken üst gastrointestinal sistem kanaması gelişen hastalarda mortalite oranının % 33'e kadar çıktığı bildirilmiştir. Mortalite oranının yaşla birlikte arttığı da gözlenmiştir; mortalite, 60 yaşından gençlerde % 3 oranında iken; 80 yaş üzerinde oranın % 20'ye kadar çıktığı gözlenmiştir. Ölenlerin % 83'ünde bir veya daha fazla yandaş hastalık olduğu gösterilmiştir (83). Tekrar kanama, mortalite için en önemli risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Üst GİS kanamaları günümüzde gelişen diagnostik ve terapötik endoskopi yöntemlerine, peptik ülser tedavisindeki yeni farmakolojik ajanlara rağmen %10 mortalite oranına ulaşabilmekte ve acil tedavi yönünden önemini devam ettirmektedir (84).

Özefagus ve gastrik varis kanamaları üst gastrointestinal sistem kanamalarının yaklaşık %10'undan sorumludur ve prognozu en kötü olan gruptur. Çünkü %70'i masif kanamaya neden olur. Siroz ve portal hipertansiyona bağlı varis kanamaları tüm üst gastrointestinal sistem kanama ataklarının %50-75'ini oluşturur (85,86). Siroz hastalarının %90'ında özefagus varisi gelişir ve bunların da %25-30'unda kanama olur (87). Mortalite riski, özefagus varislerinde gastrik varislere göre daha yüksektir (86). Özefagus varisi bulunan hastaların üst gastrointestinal sistem kanama ataklarının %30-40'ı peptik ülser ve Mallory-Weiss gibi varis dışı nedenlere bağlıdır. Müdahale

edilmediğinde, özefagus varislerine bağlı ilk üst gastrointestinal sistem kanama atağı %30-50 mortalite ile sonuçlanmaktadır. Kanama sonrası ilk 2 yıl içerisinde %70 tekrar kanama riski vardır (2). Portal hipertansiyonlu hastalardaki akut kanama ataklarının %8-20'sinden portal hipertansif gastropati sorumlu tutulur. Bu lezyonun tipik özelliği mukoza ve submukozada venöz ve kapiller ektaziler gelişmesidir. Geçmişte portal hipertansiyonu olup eroziv gastritten kanadığı düşünülen grubun giderek gastropati grubu olduğu daha yaygın olarak kabul edilmektedir. Benzer mukozal değişiklikler, duodenumda da olabilir ve portal hipertansif duodenopati adını alır (2,8). Hasta popülasyonuna bağlı olarak, üst gastrointestinal sistem kanamalarının 1/3'ünü diffüz gastritin akut mukozal lezyonları meydana getirir. Stres ülseri şok, sepsis, cerrahi, travma, yanık nedeniyle oluşan Curling ülseri ve intrakraniyal patoloji veya cerrahi ile oluşan Cushing ülserine bağlı gastroduodenal lezyonlar diğer GİS kanama nedenlerindedir (85,88). Kanama masif ve hayatı tehdit edici olabilir, kronik non steroid antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalarda da gözlenebilir. Endoskopik olarak kronik nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanan hastaların büyük bir kısmında gastrit bulgusu saptanır fakat bu lezyonlardan kanama %1'den daha az oranda gözlenir (87).

Sirozlu hastalarda endoskopik tarama çalışmalarında peptik ülser prevalansının yaklaşık %5-20, genel popülasyona göre yüksek olduğu (%2-4) gösterilmiştir (89,90). Dolayısıyla sirozlu hastalarda gerek profilaktik gerekse tedavi edici amaçla proton pompa inhibitörlerinin kullanılması sıklıkla gerekmektedir. Acil servislerde üst gastrointestinal sistem kanaması ile gelen hastalara kanama nedeni bilinmeden somatostatin veya intravenöz proton pompa inhibitörleri tek başına ya da sıklıkla birlikte başlanabilmektedir. Somatostatinin varis kanamalarında, PPI' lerinin ülser kanamalarında etkinliği gösterilmiştir. Endoskopi yapılana kadar uygulanan bu tedavi süresince özellikle varis kanaması olan hastalarda pantoprazolün portal hemodinami üzerine etkilerinin bilinmesi önemli olup, bu konuda literatürde çalışmaya rastlamadık.

Pantoprazol infüzyonu öncesi portal ven basıncı, hepatic arter basıncı, ortalama arteriyel basınç ve nabız sayısı ölçüldü ve pantoprazol infüzyonunun 30. dakikasındaki ölçümler ile karşılaştırıldı. Hepatic arter, portal ven basıncı ve nabız sayısında anlamlı düşme olduğu, ortalama arteriyel basınçta ise anlamlı değişiklik olmadığı tespit edildi. Pantoprazolün portal ven basıncını azaltması sirozlu hastalarda varis kanaması kontrolünde faydalı olabileceğini göstermektedir. Sirozlu hastalarda da ülser kanamalarının eşlik edebileceği ve peptik ülser, gastroözefagiyal reflü gibi durumlarda mide asidini baskılayıcı tedavilerin başlanması gerektiğinde pantoprazol bu hastalarda portal ven basıncını azaltması nedeniyle ek fayda sağlayacaktır.

Somatostatin ve pantoprazol grubu ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerleri farkı karşılaştırıldığında somatostatin infüzyonunun pantoprazol infüzyonundan daha etkili olduğu gösterildi ($p=0,014$). Pantoprazol infüzyonu somatostatin kadar olmasa da portal ven basıncını anlamlı olarak düşürmüştür. Villanueva ve arkadaşları somatostatinin hepatik venöz basınç gradyentini, portal venöz basıncı azaltarak varis kanamasında etkili olduğunu göstermiş, Pashe ve arkadaşları üst gastrointestinal sistem kanamalarında somatostatin infüzyonu ile kanama süresinin plaseboya göre daha kısa olduğunu ileri sürmüşlerdir (9,12). Viyano ve arkadaşları ise somatostatin uygulanan üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda, H2 reseptör blokleri kullanılan hastalara oranla hemodinamik parametrelerin daha iyi olduğunu ve cerrahi endikasyon sayısının azaldığını bildirmişlerdir (11). Varis kanamalarında portal ven basıncını ve hepatik portal ven basıncı gradyentini azaltarak kanama kontrolünün sağlanmasında ideal bir ajan olan somatostatin kadar olmasa da pantoprazolün portal ven basıncını anlamlı olarak azalttığını tespit ettik. Somatostatinin gastrik pH'yı 7'nin üzerine çıkarması asidin ülser tabanında oluşmuş pıhtı üzerindeki etkisini azaltırken, sitoprotektif etkisi ile prostoglandin sentezini artırması ve splenik kan akımını azaltması nedeniyle varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalarında da fayda sağladığı ileri sürülmektedir (10,11,13). Coraggio ve arkadaşları eroziv gastrite bağlı kanamalı hastalarda somatostatinin, kanama süresini ranitidin uygulanan hasta grubuna göre azalttığını göstermişlerdir (10). Ülser kanamalarında etkili olduğu gösterilen proton pompa inhibitörleri ve somatostatin ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Pantoprazolün hepatik arter basıncını azaltması mide perfüzyonunu bozması açısından olumsuz bir etki olarak değerlendirilebilir. Saptanan negatif kronotropik etki ise daha önce belirtildiği üzere dikkatle değerlendirilmelidir. Çalışmamızda olası invaziv girişim ve anestezi madde etkisini dışlamak amacıyla sham grubunda serum fizyolojik infüzyonu öncesi ve 30. dakikasında portal ven basıncı, hepatik arter basıncı, ortalama arter basıncı ve nabız sayısı karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak pantoprazol somatostatin kadar güçlü etkili olmamakla birlikte portal ven basıncını anlamlı olarak düşürür. Üst GIS kanamalarında etyoloji bilinmeksizin başlanılan pantoprazol infüzyonunun özellikle sirotik hastalarda mide asidini azaltıcı etkisine ek olarak portal hipertansiyonu azaltması kanama kontrolünün sağlanmasında ek fayda sağlayabilir. Çalışmamız, ileride pantoprazolün portal hemodinamiğe etkilerinin belirlenmesi için yapılacak insan çalışmalarına ışık tutabilir.

VI. SONUÇ

- 1) Pantoprazol, somatostatin infüzyonu uygulanacak olan parsiyel portal ven ligasyonu uygulanan grup ile sham grubu portal ven basıncı ölçümleri karşılaştırıldı. Portal ven basıncı pantoprazol (11,4 mmHg) ve somatostatin (12,2 mmHg) grubunda sham grubuna (7,7 mmHg) göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($P<0.05$) Dolayısıyla PPI grubunda portal hipertansiyonun oluştuğu gösterildi.
- 2) Portal hipertansiyon oluşturulan tavşanların pantoprazol infüzyonu öncesinde ortalama arteriyel basınç, hepatik arter basıncı, portal ven basıncı ve nabız sayısı ölçülerek infüzyonun 30. dakikasında ölçümler tekrarlandı. Pantoprazol infüzyonunun ortalama arteriyel basıncını etkilemediği, buna karşılık nabız, hepatik arter ve portal ven basıncını anlamlı olarak azalttığı saptandı.
- 3) Somatostatin grubunda çalışma öncesinde portal ven basıncı, hepatik arter basıncı, ortalama arter basıncı, nabız ölçümleri yapıldı. Somatostatin infüzyonunun 30. dakikasında ölçümler tekrarlandı. Hepatik arter, portal ven basıncında istatistik olarak anlamlı düşme olduğu, ortalama sistemik arteriyel basınçta istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ($P=0,77$).
- 4) Somatostatin ve pantoprazol grunda ilaç öncesi ve ilaç sonrası portal ven basıncı, hepatik arter basıncı farkları karşılaştırıldı. Somatostatin grubunda portal ven basıncında pantoprazol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla düşüş tespit edildi. ($P=0,014$). Hepatik arter basıncındaki düşüş karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0,28$). Pantoprazolün PVB'ı azaltmakla birlikte bu etki SMS'nin etkisi kadar güçlü olmadığı tespit edildi.
- 5) Sham grubunda olası plasebo etkisini dışlamak amacıyla serum fizyolojik infüzyonu yapılarak bazal ve 30. dakikalardaki ölçümler karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak pantoprazol somatostatin kadar güçlü etkili olmamakla birlikte portal ven basıncını anlamlı olarak düşürür. Üst GİS kanamalarında etyoloji bilinmeksizin başlanılan pantoprazol infüzyonunun özellikle sirotik hastalarda mide asidini azaltıcı etkisine ek olarak

portal hipertansiyonu azaltması kanama kontrolünün sağlanmasında ek fayda sağlayabilir. Çalışmamız, ileride pantoprazolün portal hemodinamiğe etkilerinin belirlenmesi için yapılacak insan çalışmalarına ışık tutabilir.

VII. ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı parsiyel portal ven ligasyonu oluşturulmuş tavşanlarda somatostatin ve pantoprazol infüzyonunun portal ven basıncı, hepatik arter basıncı, sistemik arter basıncı ve nabız sayısı üzerine akut etkileri karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Denekler üç gruba ayrıldı. Birinci gruba sham operasyonu, ikinci ve üçüncü gruba parsiyel portal ven ligasyonu uygulandı, dört hafta sonra anestezi altında laparotomi yapılarak femoral arter, portal ven ve hepatik arter kanüle edilerek, sistemik arteriyel basınç (SAB), nabız, hepatik arter basıncı (HAB) ve portal ven basıncı (PVB) monitörize edilerek ölçüldü. Bazal ölçümler yapıldıktan sonra 2. gruba i.v. somatostatin (1-1.5 µg/kg iv bolus, 1-1.5 µg/kg iv infüzyon) ve 3. gruba i.v. pantoprazol (1 mg/kg iv puşe, 0,1 mg/kg/h infüzyon) uygulandı, 30. dakikada ölçümler tekrarlandı. İnfüzyon öncesi ve infüzyonun 30. dakikasındaki ölçümler karşılaştırıldı. Sham grubunda bazal portal ven basıncı, hepatik arter, ortalama arteriyel basınç ve nabız sayısı ölçüldü serum fizyolojik infüzyonu (1ml/kg/dk) uygulanarak infüzyonun 30. dakikasında aynı ölçümler tekrarlandı.

Bulgular: Pantoprazol, somatostatin grubu ile sham grubu portal ven basıncı ölçümleri karşılaştırıldı. Portal ven basıncı pantoprazol (11,4 mmHg) ve somatostatin (12,2 mmHg) grubunda sham grubuna (7,7 mmHg) göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($P<0.05$). Dolayısıyla PPI ve somatostatin grubunda portal hipertansiyonun oluştuğu gösterildi.

Pantoprazol infüzyonu öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı; ortalama arteriyel basıncını etkilemediği, buna karşılık nabız, hepatik arter ve portal ven basıncını anlamlı olarak azalttığı saptandı.

Somatostatin infüzyonu ile hepatik arter, portal ven basıncında istatistik olarak anlamlı düşme olduğu, ortalama sistemik arteriyel basınçta istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ($P=0,77$).

Somatostatin grubunda portal ven basıncında pantoprazol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla düşüş saptandı. ($P=0,014$). Pantoprazolün PVB'ı azaltmakla birlikte bu etki SMS'nin etkisi kadar güçlü olmadığı tespit edildi.

Sham grubunda olası plasebo etkisini dışlamak amacıyla serum fizyolojik infüzyonu yapılarak bazal ve 30. dakikalardaki ölçümler karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: Pantoprazolün somatostatin kadar güçlü etkili olmamakla birlikte portal ven basıncını anlamlı olarak düşürür. Üst GİS kanamalarında etyoloji bilinmeksizin başlanılan pantoprazol infüzyonu özellikle sirotik hastalarda mide asidini azaltıcı etkisine ek olarak portal hipertansiyonu azaltması kanama kontrolünün sağlanmasında ek fayda sağlayabilir. Çalışmamız, ileride pantoprazolün portal hemodinamiğe etkilerinin belirlenmesi için yapılacak insan çalışmalarına ışık tutabilir.

VIII. SUMMARY

Purpose: The aim of our study is to compare the acute effects of somatostatin and pantoprazole infusion on portal vein pressure, hepatic artery pressure, systemic arterial pressure and heart rate in rabbits which partial portal vein ligation have been done.

Materials and Methods: Subjects were randomly separated into three groups. Sham operation in the first group and partial portal vein ligation in the second and third group was done. Four weeks later following a laparotomy under anesthesia femoral artery, portal vein and hepatic artery were cannulated, systemic arterial pressure (SAP), heart rate (HR), hepatic artery pressure (HAP) and portal vein pressure (PVP) were monitorized and measured. After basal measurements were done, i.v. somatostatin to second group (1-1,5 mcg/kg/h i.v. bolus followed by 1-1,5 mcg/kg/h i.v. infusion) and i.v pantoprazole to third group (1 mcg/kg i.v. bolus followed by 0,1 mcg/kg/h i.v. infusion) were given and measurements were repeated at 30th minute. The measurements prior to and at 30th minute after infusion were compared. In sham operated group, PVP, HAP, SAP and HR were measured, serum physiologic infused (1 ml/kg/h) and the same measurements were done at 30th minute of infusion.

Results: Portal vein pressure measurements of pantoprazole, somatostatin and sham groups were compared. In pantoprazole (11,4 mmHg) and somatostatin (12,2 mmHg) group, portal vein pressure was found to be significantly high compared to sham group (7,7 mmHg) ($p<0,005$). Therefore it was shown that both in PPI and somatostatin groups portal hypertension occurred.

The values prior to and after pantoprazole infusion were compared and it was found that it didn't effect mean arteriel pressure but reduced significantly HR, HAP and PVP.

With somatostatin infusion statistically significant reduction in HAP and PVP no difference in mean SAP was noted ($p=0,77$).

The reduction in portal vein pressure was more pronounced in the somatostatin group compared to the pantoprazole group and this was significant ($p=0,014$). Although pantoprazole has reduced the PVP, this effect didn't as strong as SMS.

In the sham operated group, to exclude the possible placebo effect serum physiologic

infusion was done; basal and 30th minute measurements were compared. No statistically significant difference was found.

Conclusion: Although pantoprazole is not as potent as somatostatin, it reduces PVP significantly. Being started to infuse in upper GIS bleeding with unknown etiology pantoprazole, especially in cirrhotic patients by reducing portal hypertension in addition to reducing gastric pH may provide additional benefit in bleeding control. Our study may help the future human studies which focused on pantoprazole's effects on portal hemodynamics.

IX. KAYNAKLAR

1. Brett BT, Hayes PC, Jalan R. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:349-358.
2. Alkım H, Şaşmaz N. Akut üst gastrointestinal sistem kanaması. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (ed). *Gastroenteroloji*. 1. baskı. Ankara: Fersa Matbaacılık; 2002; 141-148.
3. Benhamou J-P, lebec D. Drug therapy of portal hypertension due to cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1982; 2:227-232.
4. Robinson M, Horn J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors: What the Practising Physician Needs to Know (Review Article). *Drugs* 2003; 63:2739-2754.
5. Bustamante M, Stolman Neil N. The efficacy of proton-pump inhibitors in acute ulcer bleeding: a qualitative review. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:7-13.
6. Ohnishi K. at all. Effect of famotidine on hepatic hemodynamics and peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:415-418.
7. Ohnishi K. Effects of hepatic disease on the pharmacokinetics of Famotidine and effects of Famotidine on hepatic hemodynamics and peptic ulcer. *Hepatogastroenterology* 1990; 37:6-10.
8. Portal Hipertansiyon ve komplikasyonları Editör: Belkıs Ünal. Meta Basım Matbaacılık hizmetleri. Mart 2003;15-60.
9. Villanueva C, Ortiz J, Minana J, Soriano G, Sabat M. SMS treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001; 121:110-117.
10. Coraggio F, Scarpato D, Spina M. Somatostatin and ranitidine in the control of iatrogenic heamorrhage of the upper gastrointestinal tract. *Br Med J* 1984; 289: 224.
11. Viano M, Maachado G, Cuence R. Effectiveness of somatostatin in the treatment of acute upper digestive heamorrhage. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1990; 37: 146-148.
12. Pasche P, Orecchia C. Our experience in the use of somatostatin in upper digestive heamorrhage. *Minerva Chir* 1990; 45: 965-967.

13. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood regulation and platelet aggregation. A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74:38-43.
14. Kitano S, Terblanche J, Kahn D, et al. Venous anatomy of lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. *Br J Surg* 1986; 73:525-531.
15. Heller J, Shiozawa T, Trebicka J, Hennenberg M, Schepke M, Neef M, Sauerbruch T. Acute haemodynamic effects of losartan in anaesthetized cirrhotic rats. *Eur J Clin Invest* 2003; 33:1006-1012.
16. Peter Schiedermaier. Splanchnic hemodynamics: cirrhotic versus non-cirrhotic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:150-154.
17. Karagöz İ, Haktanır A. Kronik karaciğer hastalıkları. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004; 2:33-40.
18. Abdullah Sonsuz, Dilek Rahmanoğlu. Portal Hipertansiyon. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi 2002; 28:101-110.
19. J.S Lubel, P.W. Angus. Modern management of portal hypertension. *Intern Med J* 2005; 35: 45-49.
20. Bosh J, Pizeueta P, Feu F, Fernandez M. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:1-14.
21. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35:478–491.
22. Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996; 24:233–240.
23. Moreau R, Lebrec D. Pathophysiology of portal hypertension. *Acta Endosc* 1995; 25:311–322.
24. Brathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985; 1:325-329.

25. Bauer M, Zhang JX, Bauer I. ET-1 induced alterations of hepatic microcirculation: sinusoidal and extrasinusoidal sites of action. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1994;267:143-149.
26. Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5:643-647.
27. Pinzani M, Gentilini P. Biology of HSC and their possible relevance in the patogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Sem Liver Dis* 1999;397-410.
28. Gandhi CR, Stephenson K, Olson MS, Endothelin, apotent peptide agonist in the liver. *J Biol Chem* 1990; 265:17432-17435.
29. Housset C, Rockey DC, Bissell DM. Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as acontractile target of endothelin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:9266-9270.
30. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis. A role for nitric oxide ? *Lancet* 1991; 337:776 -778.
31. Jimenez W, Ros J, Morales-Ruiz M nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in patients with alcolic and non-alcolic liver cirrhosis. *Clin Sci* 1998; 94:637-643.
32. Albilos A, Lledo JL, Banares R. Hemodynamic effects of alpha-adrenerjic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatology* 1994; 20:611-617.
33. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, Effects of anjiotensin-II blokade on systemic and hemodynamics and on the renin-angiotensin-aldesterone system in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1981; 11:221-229.
34. Grozsmann RJ. Hyperdynamic state in choronic liver diseases. *J Hepatol* 1993; 17:38-40.
35. Benoit JN, Barrowan JA, Harper SL. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1984; 247:486-493.
36. Bahar K, Türkay C. Portal hipertansiyon. Özden Ö, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (ed). *Gastroenteroloji*. 1. baskı. Fersa Matbaacılık Ltd Şti; 2002; 543-549.

37. Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells . *Hepatology* 1998; 27: 472-480.
38. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endotelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28: 926-931.
39. Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in maintainance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol* 1986; 250:205-212.
40. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC Bru C, Banares R, Bandi JC et al. Clinical events after transjuguler intrahepatic portosistemik shunt; correction with hedynamic findings. *Gastroenterology* 1998; 114:1296-1303.
41. DeFranchis R. Updating concensusin portal hypertension; report of Bovenno III consensus workshop on definitions, methodology ang therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33:846-852.
42. Brian L. Erstad Octreotide for acute variceal bleeding. *Ann Pharmacother* 2001; 35:618-626.
43. Garcia-Tsao G, Grace ND, Groszmann RJ. Short-term effects of propranolol on portal venous pressure. *Hepatology* 1986; 6:101-106.
44. Lebrech D, Hilton P, Munoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhaou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study *Hepatology* 1982; 2:523-527.
45. Nina Dib, Frederic Oberti, Paul Cales. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 2006; 174:1433
46. Türel Ö. Gastrointestinal kanamalar. Kalaycı G (ed). Genel Cerrahi. 1. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. Cilt 1: 271-282.
47. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Physician* 2002; 66:273-280.
48. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Eng J Med* 1988; 319:1707-1715.

49. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:2-8.
50. Faruk Memik. Peptik ülserde tedavi. *Klinik gastroenteroloji*. Ed. Faruk Memik. 2005; 16:150-159.
51. Jungnickel PW. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin Ther* 2000; 22:1268-1293.
52. Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 23:11-17.
53. Franko TG, Richter JE. Proton pump inhibitors for gastric acid-related disease. *Cleve Clin J Med* 1998; 65:27-34.
54. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40:52-62.
55. Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997; 54:473-500. Review.
56. Mullner K, Molnar B, Tulassay Z. Clinical pharmacological aspects of the proton pump inhibitor therapy: Importance of pharmacogenetic differences in the clinical practice. *Orv Hetil* 2007; 148:543-551.
57. Morger A, Miehke S, Labenz J. Esomeprazole prevention and treatment of NSAID induced symptoms and ulcers. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:975-988
58. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29:769-784.
59. Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: 18-26.
60. Paul A. Cahil, Yuping Wu, and James V. Sitzmann. Altered adenylyl cyclase activities and G-protein abnormalities in portal hypertensive rabbits. *J Clin Invest* 1994; 93: 2691-2700.

61. Dominguez R. The systolic blood pressure of the normal rabbit measured by a slightly modified Van Leersum method: Final report. *J Exp Med* 1927; 46: 443-461.
62. Sloan W. Richard et al. Proton pump inhibitors: An update. *Am Fam Physician* 2002; 66:273-280.
63. Horn J. The proton-pump inhibitors: Similarities and differences. *Clin Ther* 2000; 22:266-280.
64. Pawlik, W et al. Histamine H1 and H2 receptor vasodilatation of canine intestinal circulation. *Am J Physiol* 1977; 233: 219-224.
65. Charbon, G. A., H.A.A. Brouwers, A: Sala: Histamine H1 and H2-receptors in the gastrointestinal circulation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 1980; 312:123-129.
66. Feely, J., G.R. Wilkinson, A.J.J. Wood: Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *N Engl J Med* 1981; 304:692-695.
67. Garg, D. C. Et al. The effects of ranitidine and cimetidine on hepatic blood flow. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:228-229.
68. Van Leerdam ME, Rausws EA. The role of acid suppressants in upper gastrointestinal ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000; 232:10-20.
69. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists : a meta- analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:917-926
70. Trepainer EF. Intravenous pantoprazole: a new tool for acutely ill patients who require acid suppression. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:8-12.
71. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343:310-316.
72. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun A. High dose proton pump inhibition decrease both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding. A series of meta-analyses. *Gastroenterology* 2003; 123:625-626.

73. Magnusson I, Ihre J, Johansson C. Randomised double-blind trial of somatostatin in the treatment of massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1985; 26:221-269.
74. Coraggio F, Rotondano G, Marmo R, Balzanelli MG, Catalano A, Clemente F, et al. Somatostatin in the prevention of recurrent bleeding after endoscopic hemostasis of peptic ulcer hemorrhage : a preliminary report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:673-676.
75. Okan A, Simsek I, Akpınar H, Ellidokuz E, Sanul AR, Aksoz K. Somatostatin and ranitidine in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:1325-1327.
76. Dawson F, Cockel R. Ranitidine in acute gastrointestinal heamorrhage. *Br Med J* 1982; 2:476-487.
77. Bloom SR, Mortimer CH, Thomer MO, Besser GM. Inhibition of gastrin and gastric acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet* 1974; 2:1106-1109.
78. Coraggio F, Bertini G, Catalano A, Scarpato P. Clinical controlled trial of somatostatin with ranitidine and placebo in the control of peptic hemorrhage of the upper gastrointestinal tract. *Digestion* 1989; 43:190-195.
79. Johanson C, Aly A. Stimulation of gastric mucus output by somatostatin in man. *Eur J Clin Invest* 1982; 12:37-39.
80. Sung JY. The role of acid suppression in the management and prevention of gastrointestinal hemorrhage associated with gastroduodenal ulcers. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:11-23.
81. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal hemorrhage. *Lancet* 2000; 356:1318-1321.
82. Hamoui N, Docherty SD, Crookes PF. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21:1017-1056.
83. Lau JYW, Chung SCS. Hematemesis and melena. Weinstein W, Hawkey C, Bosch J(ed). *Clinical gastroenterology and hepatology*. 1.st ed. Philadelphia: Mosby; 2004.

112-118.

84. Uzun Yusuf, Yaşar Hadi, Bozkaya Hakan, Bektaş Hakan, Özkan Hasan, Örmeci Necati, Dökmeçi Abdulkadir, Uzunalimoğlu Özden. Somatostatin in the treatment of upper gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer. Turk J Gastroenterol 1999; 10:122-125.
85. Törüner M. Gastrointestinal hastalıkların belirtileri. Geçim İ. E (Çeviri ed). Cerrahinin İlkeleri. 1. baskı. Ankara: Antıp; 2004; 1053-1100.
86. Gökçe Ö. Üst gastrointestinal sistem kanamaları. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996; Cilt 1:950-959.
87. Bass BL, Turner DJ. Acute gastrointestinal hemorrhage. Townsend CM (ed). Sabiston Textbook of Surgery. 17th edition. Philadelphia: Saunders Company; 2004; 1244-1255.
88. Alican F. Abdomen: Genel konular. Alican F (ed). Cerrahi Dersleri. 2. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 1998; Cilt 1:419-491.
89. Chen LS, Lin HC, Hwang SJ, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Prevalence of gastric ulcer in cirrhotic patients and its relation to portal hypertension. J Gastroenterol Hepatol 1996; 11:59-64.
90. Tsai CJ. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. Dig Dis Sci 1998; 43:1219-1225.