

Özefagus varis kanamalarının sekonder profilaksisinde kullanılan yöntemlerin etkinliği*Efficacy of the secondary prophylaxis methods in esophageal variceal bleeding***Hikmet Tekçe¹, Macit Gülten², Buket Kın Tekçe³, Selim Giray Nak², Murat Kıyıcı², Enver Dolar², Selim Gürel², Seyhun Kürşat⁴**¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Bolu²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu⁴Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Manisa**Özet**

Amaç: Siroz hastalarında portal hipertansiyona bağlı olarak gelişen özefagus varis kanamaları (ÖVK), çok önemli bir mortalite nedenidir. Buna rağmen, varis kanamasının sekonder profilaksisine yönelik, birbirleri ile çelişen sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada varis kanamalarının tekrarının önlenmesi için kullanılan yöntemlerin klinik etkinliği ve sağkalım süreleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda siroz teşhisi konulmuş ve özefagus varis kanaması geçiren 180 hasta incelendi. Bu hastalar profilaksi almış olanlar ve profilaksi almamışlar olarak iki gruba ayrıldı. Profilaksi başlanmış olan hastalar da kullandıkları tedavi modalitesine göre 7 alt gruba ayrıldı. Bu hastalarda sağkalım süreleri, mortalite oranları ve profilaksiden sonra kanama rekürrensi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 133 tanesine profilaksi başlanmış olup, bu hastaların gastroskopilerindeki varislerin derecesinin artması ile sağkalım sürelerinin kısaldığı belirlendi. Hastaların Child evreleri de sağkalım süreleri ile doğrudan ilişkiliydi ve tedavinin başlangıcında Child derecesi yüksek olarak tespit edilen hastaların yaşam süreleri daha kısaydı. Profilaksi başlanan hastalarda mortalite oranları anlamlı derecede daha düşük, sağkalım süreleri ise belirgin olarak daha uzundu. Yaşam süresi dikkate alındığında; tedavi gruplarında en iyi başarı, beta-bloker + bant ligasyonu tedavisi ile elde edildi.

Sonuç: Bizim çalışmamızın sonuçları, ÖVK geçiren hastalarda, sekonder profilaksinin, olumlu ve yararlı etkilerini yansıtmaktadır. Beta-bloker tedavisi ile alınan olumlu sonuçlar, bu grubun profilaksideki etkinliğinin bir göstergesi olarak düşünülebilir. Ayrıca beta-blokerlerin bant ligasyonu ile birlikte kullanıldığında elde edilen yüksek klinik başarı, profilakside kullanılan medikal tedavilerin, girişimsel endoskopik yöntemlerle kombine edilmesinin, hastalar için daha yararlı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Özefagus varis kanaması, sekonder profilaksi, portal hipertansiyon.

Abstract

Objective: Esophageal variceal bleeding (EVB) due to portal hypertension in cirrhotic patients is very important because of mortality. There were contradicted results in secondary prophylaxis for variceal bleeding. In this study our primary aim is to investigate that methods to prevent variceal rebleeding are really efficacious and to establish different treatment methods clinical success. Our secondary aim is to determine of effective factors on survival period.

Method: One hundred eighty patients with established cirrhosis disease and had variceal bleeding enrolled in this study. Patients divided into two groups as they had prophylaxis or not. Patients in the prophylaxis group were divided into seven subgroups. Survival periods, mortality proportions, and bleeding recurrency after prophylaxis are evaluated as treatment success. The factors which influenced patients treatment success are investigated. These groups evaluated clinically and compared with each other statistically.

Results: We started prophylaxis to one hundred thirty three of the patients enrolled and we determined survival periods of these patients decreased by their variceal grades are increased in endoscopies. Child grades of patients are related to survival periods, while the patients grade was increasing, survival period was decreasing. In the prophylaxis group, mortality proportions were significantly increased. In regard to survival period, best success in treatment groups has acquired with beta-blocker plus band ligation treatment.

Conclusion: We concluded that, with our study results, secondary prophylaxis has advantage and is essential in patients who had EVB. The positive results achieved with beta-blocker treatment can be accepted as this groups activity and success in prophylaxis. Moreover the high clinical success with beta-blocker plus band ligation is suggesting medical treatments combination with invasive endoscopy methods are more useful for patients.

Keywords: Esophageal variceal bleeding, secondary prophylaxis, portal hypertension.

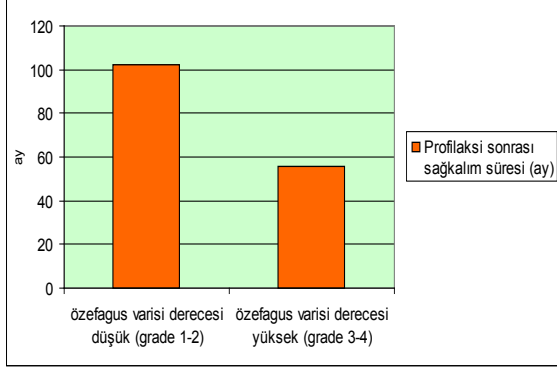
Giriş

Portal hipertansiyonun en önemli nedeni olan siroz, tüm dünyada ve ülkemizde ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sirozla ilgili artmış morbidite ve mortalite için en önemli risk faktörlerinden biriside portal hipertansiyon

sonucu gelişen özefagus varis kanamalarıdır (ÖVK) (1,2). Tüm gastrointestinal sistem kanamalarının % 10-30'undan, varis gelişmiş siroz hastalarındaki kanamaların %80-90'ından ÖVK sorumludur (1,3). Son derece mortal



seyreden bu kanamalarının önlenmesi ve tedavisi için pek çok medikal ve cerrahi tedavi şekli önerilmekle beraber; ideal profilaktik yöntem konusunda halen kesin bir görüş birliği yoktur (4,5).



Şekil 1. Profilaksi verilmiş hastaların özefagus varis kanaması sırasında yapılmış gastroskopilerindeki varis derecelerinin sağkalım süresi ile ilişkisi.

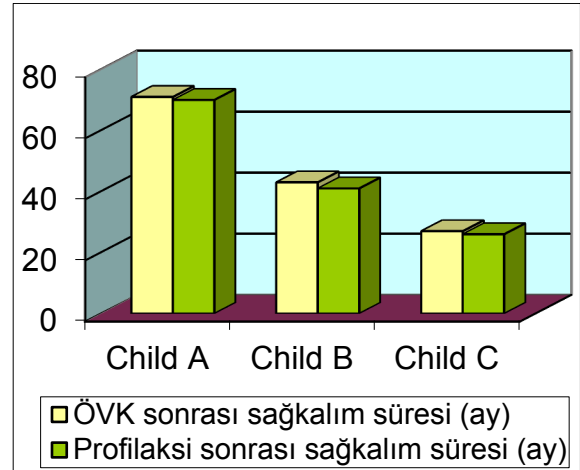
Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen, varis kanamalarının günümüzde hala portal hipertansiyonun en tehlikeli komplikasyonlarından biri olması, varis kanamalarının profilaksisine yönelik araştırmalara temel oluşturmaktadır. ÖVK için tekrar kanama riskinin, aktif kanama sonrası ilk 48-72 saatte en yüksek seviyede olduğu ve hastaların 2/3'ünde, ilk ataktan sonraki 6 hafta içinde yeniden ortaya çıktığı gösterilmiştir (3,6,7). İlk ÖVK sonrası tedavi edilmeyen hastalarda mortalite yaklaşık % 70 civarında bildirilmektedir (8,9). Sekonder profilaksi açısından; beta-bloker (BB), mononitrat (MN) gibi non-invazif farmakolojik tedavilerin yanı sıra; endoskopik skleroterapi (SkI) ve bant ligasyonu (BL), Transjuguler Intrahepatik Portosistemik Shunt (TIPS) ve cerrahi şant gibi girişimsel-invazif yöntemler de kullanılmıştır.

Tablo 1. Profilaksinin başlanma aşamasının, sağkalım süreleri açısından değerlendirilmesi.

	Hasta sayısı (n)	İlk siroz tanısından sonraki sağkalım süresi (ay)	İlk ÖVK' dan sonraki sağkalım süresi (ay)	Profilaksi başlandıktan sonraki sağkalım süresi (ay)
1.kanamadan sonra	113	73 ± 9	70 ± 9	67 ± 9
2.kanamadan sonra	12	67 ± 8	63 ± 10	52 ± 11
3.kanamadan sonra	4	51 ± 23	40 ± 15	36 ± 14
p değeri		p>0.05	p>0.05	p>0.05

Uygulanan profilaktik yöntemlerdeki temel amaç, kanama için yüksek riskli hasta gruplarında splanknik kan akımının, portal basıncın ve sonuçta da kollateral kan akımının azaltılmasını hedeflemektedir (10).

Varis kanamalarının tekrarlamaması için kullanılan yöntemlerin tek başına veya birbirleri ile kombine edilerek kullanılması konusunda birbirleriyle çelişkili raporlar mevcut olup, profilaktik tedavide bir standardizasyon sağlanabilmesi henüz mümkün olmamıştır 4. Biz bu çalışmamızda; sirozlu hastalarda, portal hipertansiyona bağlı olarak gelişen ÖVK' nın sekonder profilaksisi için kliniğimizde kullanılan tedavi modalitelerinin, hastalar üzerindeki etkinliğini ve uzun dönemdeki sağ kalım sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.



Şekil 2. Özefagus varis kanaması sırasında değerlendirilen Child evrelerinin, sağkalım süreleri ile olan ilişkisi.

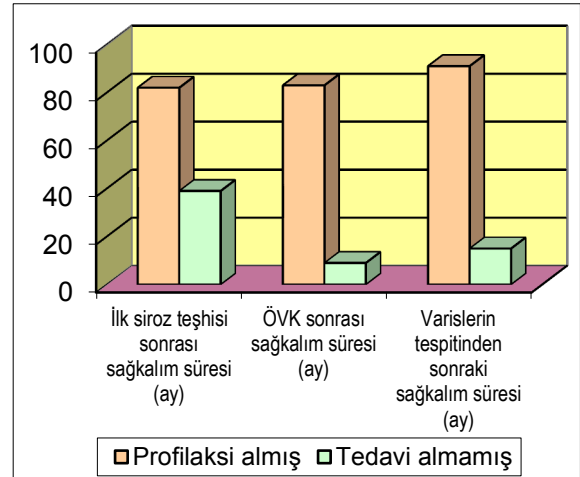
Tablo 2. Profilaksi alan hastaların özefagus varis kanaması sırasında değerlendirilen Child evrelerinin sağkalım süreleri üzerine olan etkisi.

	CHİLD A	CHİLD B	CHİLD C	p değeri
İlk siroz tanısından sonraki sağkalım süresi (ay)	77 ± 7	54 ± 6	33 ± 6	p<0.01
İlk ÖVK 'dan sonraki sağkalım süresi (ay)	70 ± 7	43 ± 5	27 ± 6	p<0.01
Profilaksi başlandıktan sonraki sağkalım süresi (ay)	70 ± 7	41 ± 5	26 ± 6	p<0.01

Materyal ve Metod

Bu çalışma için, 1983-2004 tarihleri arasında siroz tanısı konulup, ÖVK geçirmiş bulunan 180 hasta (110 erkek, 70 kadın) retrospektif olarak incelendi. Siroz tanısı, karaciğer biyopsisi ve/veya klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanılarak konuldu. Fundal varis ve portal gastropatiye sekonder kanama geçirenler, etyolojisi aydınlatılmamış üst gastrointestinal sistem kanaması olanlar, siroz teşhisi net olmayanlar, siroz dışı bir hastalığa bağlı ÖVK geçirenler, kanamadan önce profilaksi amacıyla tedavi başlanan ve kanamadan sonraki dönemde de tedaviye devam edilenler (primer profilaksi), tedaviyi düzenli olarak kullanmayanlar, TIPS ve shunt tedavisi alanlar, dosya bilgilerine ulaşıldığı halde, kendilerine ulaşılamayan hastalar, çalışma dışı bırakıldı.

İncelemeye alınan 203 hasta içerisinde, dışlama kriterleri olmayan 180 hasta sekonder profilaksi alanlar (133 hasta) ve almayanlar (47 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. Sekonder profilaksi almış olan hastalar da uygulanan protokole göre 7 alt gruba ayrıldı: 1.grup: Tek başına BB (n=38), 2.grup: BB+BL (n=37), 3.grup: BB+Skl (n=19), 4.grup: BB+BL+Skl (n=10), 5.grup: Tek başına MN (n=9), 6.grup: MN+BL (n=10), 7.grup: MN+Skl (n=10). Çalışmaya alınan tüm hastalar telefonla arandı ve/veya yüz yüze görüşüldü. Bütün hastaların yaşı, cinsiyeti, siroz hastalığının etyolojisi ve hepatit markerleri saptandı. Çalışma için yerel etik komite onayı alındı.

**Şekil 3.** Profilaksi alan ve tedavi almamış grupların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.

Hastaların başlangıç klinik değerlendirmesinde; (1) İlk siroz tanısı aldığı, ilk özefagus varislerinin saptandığı, ilk ÖVK geçirdiği tarihler ve bu tarihlerde yapılmış endoskopilerde saptanan bulgular, (2) Aldığı profilaktik tedavi protokolü, (3) Profilaksinin hangi aşamada başladığı kaydedildi.

Hastaların klinik takiplerine ait; (1) Yapılan müteakip gastroskopilerindeki özefagus varislerinin durumu ve "endoskopik olarak kanıtlanmış" varis eradikasyonunun olup olmadığı, (2) İlk başvurularındaki, ilk ÖVK sırasındaki, özefagus varis eradikasyonunun değerlendirildiği zamandaki ve son başvurularındaki Child evreleri (skorları ile birlikte) (3) Yaşayıp yaşamama durumları, ölmüşse ölüm neden(ler)i, (4) Profilaksi başlandıktan sonra kaç kez kanama geçirdikleri, (5) Tedaviye olan uyumları, (6) İlk siroz teşhisi sonrası, ilk varisin tespiti sonrası, ilk ÖVK sonrası ve profilaktik tedavi sonrası yaşam süreleri bilgileri araştırıldı.

Tablo 3. Sekonder profilaksi almış ve almamış hastaların mortalite oranları ve sağkalım süreleri açısından karşılaştırılması.

	Sekonder profilaksi (n=133)	Kontrol grubu (n=47)	p
Eksitus olan hasta sayısı	85 (%61.9)	44 (%93.6)	<0.01 ^a
İlk siroz tanısından sonraki sağkalım süresi (ay)	82 ± 11 ay	39 ± 10 ay	<0.01 ^b
İlk varis kanamasından sonraki sağkalım süresi (ay)	83 ± 11 ay	9 ± 3 ay	<0.01 ^b
Varislerin tespitinden sonraki sağkalım süresi	91 ± 13 ay	15 ± 4 ay	<0.01 ^b

^a Pearson ki-kare test^b Kaplan-Meier log rank test

İstatistiksel analiz

Araştırma verileri kodlanarak istatistiksel analizleri, SPSS for Windows Version 10.0 Statistics modülü ile değerlendirildi. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (n,%), sürekli veriler ortalama ± standart sapma (SS) ve sağkalım süreleri ortalama ± standart hata olarak sunuldu. Hasta grupları ve tedavi gruplarına göre kategorik değişkenlerin dağılımları arasında fark olup olmadığı, Pearson ki-kare test, Fisher'in Kesin ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov test ile araştırıldı; sürekli değişkenler için ise bağımsız gruplarda t-test, Kruskal-Wallis test ve Mann-Whitney U test kullanılarak incelendi. Sağkalım sürelerinin değişkenlere göre farklılık gösterip göstermediği Kaplan-Meier analizi Log Rank test yapılarak incelendi. Tüm analizlerde p<0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Profilaksi alan ve almayan hastalar arasında, yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (yaş için; t-test, p>0.05 ve cinsiyet için Pearson ki-kare test, p>0.05). Siroz tanısı-ilk ÖVK arası geçen süre, erkeklerde kadınlara oranla anlamlı derecede daha kısa olarak saptandı (erkeklerde: 7 ± 1 ay, kadınlarda: 17 ± 5 ay; Kaplan-Meier log rank test, p=0.02). Çalışma hastalarında siroz etyolojisi şöyleydi: Hepatit B virüse (HBV) bağlı karaciğer sirozu (n=63,%35), etyolojisi belirlenemeyen (n=43,%23.9), alkole bağlı (n=32 (%17.8), diğer nedenler (n=42,%23.3).

Özefagus varisi düşük dereceli (grade 1-2) olanların, yüksek dereceli (grade 3-4) olanlara oranla; profilaksi sonrası sağkalım sürelerinin anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptandı (102 ± 21 ay, 56 ± 8 ay; Kaplan-Meier log rank test, p=0.04) (Şekil 1).

Profilaksi başlandıktan sonra geçirilen ÖVK sayıları (kanama rekürrensi) açısından, tedavi protokolleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Kruskal-Wallis test p>0.05). Profilaksi alan hastalarda, profilaktik tedavinin ilk kanamadan sonra başlaması ile ilerleyen kanamalardan sonra başlaması arasında, sağkalım süreleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Kaplan-Meier log rank test, p>0.05) (Tablo 1).

Hastaların ÖVK sırasında değerlendirilen Child evrelerinin, sağkalım süreleri üzerine olan etkisi tablo 2 ve şekil 2'de sunulmuştur. Child evresi düşük olan hastalarda ilk siroz tanısından, ilk ÖVK'ndan ve ilk profilaksi başlandıktan sonraki sağkalım sürelerinin anlamlı derecede daha uzun olduğu ve evre ilerledikçe sağkalım sürelerinin giderek kıaldığı saptandı (tümü için Kaplan-Meier log rank test; p<0.01).

Sekonder profilaksi almış ve almamış hastaların mortalite oranları ve sağkalım süreleri açısından karşılaştırılması Tablo 3 ve şekil 3'te sunulmuştur. Profilaksi almamış hastaların, alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek mortalite oranlarına ve daha düşük sağkalım sürelerine sahip olduğu tespit edildi.



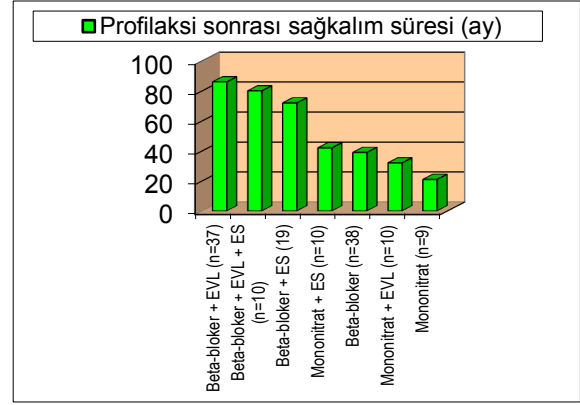
Profilaksi verilen hastalarda tedavi başlangıcından sonraki sağkalım süreleri şekil 4’de sunulmuş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir: BB+BL > BB+BL+Skl > BB+Skl > MN+Skl > BB > MN+BL > MN (Kaplan-Meier log rank test, $p<0.01$).

Beta-bloker (BB) bazlı profilaktik yöntemlerin klinik sonuçları

BB bazlı profilaksi alan hastalarda, hiç tedavi almayanlara oranla sağkalım süreleri, anlamlı düzeyde daha uzun olarak tespit edildi (62 ± 8 ay, 9 ± 3 ay, $p<0.01$). BB bazlı tedavi alan hasta grupları arasında kanama rekürrensi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte BB tedavi rejimine girişimsel yöntemlerin eklenmesi, sağkalım süreleri açısından anlamlı bir avantaj sağlamaktaydı [Sadece BB (38 ± 7 ay) ile BB+BL (86 ± 21 ay, $p<0.01$), BB+Skl (71 ± 16 ay, $p=0.027$), BB+BL+Skl (78 ± 8 ay, $p=0.013$)]. Girişimsel işlemlerle kombine BB bazlı profilaksi yöntemleri arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Kaplan-Meier Log rank test, $p>0.05$).

Mononitrat (MN) bazlı profilaktik yöntemlerin klinik sonuçları

MN bazlı profilaksi alan hastalarda, hiç tedavi almayanlara oranla sağkalım süreleri anlamlı düzeyde daha uzun olarak tespit edildi (31.7 ± 6 ay, 9 ± 3 ay, $p<0.01$). MN bazlı tedavi alan hasta grupları arasında kanama rekürrensi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ancak MN bazlı tedavi rejimine BL veya Skl girişimsel yöntemlerinin eklenmesi, sağkalım süreleri açısından anlamlı bir uzama ile birlikteydi [Sadece MN (21 ± 5 ay) ile MN+BL grubu (31 ± 6 ay, $p<0.01$), BB+Skl (40 ± 7 ay, $p=0.027$)]. Sağkalım süreleri açısından MN bazlı bu 3 profilaksi yöntemleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Kaplan-Meier Log rank test, $p<0.01$).



Şekil 4. Profilaksi uygulanan tedavi gruplarının, tedavi sonrası sağkalım süreleri (ay).

Tartışma

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar 4 ana başlık altında özetlenebilir:

1. Özefagus varisi derecesi ve Child evresi düşük olanların, yüksek olanlara oranla profilaksi sonrası sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu saptandı.
2. Kanama rekürrensi açısından, tedavi protokolleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
3. BB ve MN bazlı tedavi rejimlerine BL veya Skl girişimsel yöntemlerinin eklenmesi, sağkalım süreleri açısından anlamlı bir uzama ile birlikteydi.
4. Tedavi protokolleri içerisinde en uzun sağkalım süresi BB+BL tedavisi ile elde edildi.

Son 40 yıllık süre içinde varis kanaması ile ilişkili mortalite oranlarında oldukça belirgin düşme saptanmıştır (11). Pek çok çalışma, geliştirilen yeni tekniklerin kullanımı sonrasında aktif kanama kontrolünün sağlanabildiğini ve rekürrenslerin önlenildiğini rapor etse bile, bunların pek azı sağkalım üzerinde etkilidir. Özellikle profilaktik tedavinin kullanımı, varis kanamasında erken dönemde hemodinamik desteğin ve kanama kontrolünün sağlanması prognozu önemli ölçüde etkilemektedir (11). Yapılan bir çalışmada ÖVK sıklığının olasılığının varis boyut ve büyüklüğündeki artışa paralel olarak arttığı gösterilmiştir (12,13). Bizim çalışmamız ÖVK sırasında yapılan gastroskopilerde saptanan varislerin derecesinin, profilaksi başlangıcından sonraki sağkalım süreleri ile ters orantılı olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar varis derecesi ile sağkalım arasındaki negatif ilişkiyi göstermesi bakımından önemlidir.

Gastroözefagiyal varislerin oluşumları sirozun derecesi ile yakın ilişkilidir. Child A hastalarında varis görülme oranı %40 iken, bu oran Child C hastalarında %85' e ulaşmaktadır (13). Siroz hastalarında ÖVK riskini predikte edebilecek belirteçler arasında en bilinenlerden birisi, NIEC (North Italian Endoskopik Club) indeksidir. NIEC, ÖVK risk faktörlerini, Child-Pugh evresi, varis büyüklüğü ve kırmızı renk işareti olarak açıklamıştır (14). Arnoud ve arkadaşlarının son iki dekadı kapsayan çalışmalarında, varis kanamalı hastalarda, Child evresi ilerledikçe sağkalım süresinin kısaldığı gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamız da bu çalışmaları destekler tarzda; gerek ÖVK'dan gerekse profilaksi başlangıcından sonraki sağkalım süreleri, değerlendirilen Child-Pugh skorunun yükselmesiyle negatif olarak korele bulunmuştur.

Gores ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siroz teşhisi konulduktan sonra varislerin kanamasına kadar geçen süre 3.7 yıl olarak hesaplanmıştır (16). Kanama riski ilk 1 yılda % 33, ilk 3 yılda % 41 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu süre daha kısa olup, erkeklerde 7 ± 1 ay, kadınlarda ise 17 ± 5 aydır. Aslında siroz tanısından varis kanamasına kadar geçen sürenin kısalığı, bizim olgularımızdaki hızlı progresyon ile değil, vakaların özellikleri ile alakalı gibi gözükmemektedir. Çünkü seçilen olguların önemli bir kısmına siroz tanısı, ilk olarak varis kanaması nedeniyle konulmuştur. Sekonder profilakside pek çok ajanın kullanımı gündeme gelmiş olmasına rağmen, uygulamada henüz konsensus sağlanamamıştır. BB ve plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada BB kullanımı ile tekrar kanama riskinde anlamlı düşüşler olduğu bildirilmiştir (17). Yapılan bir meta-analizin sonucunda propranolol ile kanama riskinde ortalama % 40, mortalitede ise % 20 azalmanın olduğu belirtilmektedir (18). Endoskopik tedaviler (BL ve Skl), portal basınç ve intrahepatik direnç üzerinden değil, varis obliterasyonu sağlamak suretiyle, kanama rekürrenslerinde kullanılmaktadır. Propranolol ve Skl' nin karşılaştırıldığı bir çalışmada kanamasız geçen süre, ortalama yaşam süresi ve mortalite oranları benzer bulunmuştur (19). Kanama kontrolü, Skl yapılan grupta daha iyi olmasına rağmen yan etkilerinin fazlalığı sebebi ile BB tedavisi, Skl' ye tercih edilmiştir. Bizim

çalışmamız da BB bazlı tedavi alan hastalardaki artmış sağkalım oranlarını göstermesi bakımından mevcut literatür bilgilerine ek destek sağlamaktadır. Bunun yanı sıra BB ve MN tedavisine girişimsel yöntemlerin eklenmesi, profilaksi sonrası sağkalım sürelerinde anlamlı derecede uzama ile ilişkili bulunmuştur.

BL, son yıllarda Skl kadar etkin olması, komplikasyonlarının ise daha az görülmesi nedeni ile yaygın olarak kullanılan bir profilaksi yöntemidir. BL, Skl ile karşılaştırıldığında daha az kanama riski, daha az komplikasyon, daha düşük maliyet ve daha uzun sağkalım olanağı sağlamaktadır (20). BL ile Skl' nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ÖVK rekürrensi, BL ile %27, Skl ile %45 oranında bulunmuştur (21). Skl 'ye göre daha az seans ile varis obliterasyonu sağlanabilmektedir (3.7 / 4.9 seans). Bu çalışmada Skl' ye bağlı komplikasyonların daha fazla ve daha ciddi oluşu nedeniyle, mortalite açısından BL tedavisinin üstünlüğü bildirilmektedir (%24 / %31). Bizim çalışmamızda da BL yönteminin sağkalım süreleri açısından Skl' ye göre üstünlüğü, mevcut literatür bilgilerini sağkalım yönüyle desteklemektedir. Ancak aynı üstünlük, varis kanama rekürrensi açısından gösterilememiştir. Bu durum, her iki endoskopik tedavinin de BB veya MN ile kombine olarak kullanılması ile ilişkili olabilir. MN tedavisi de portal basıncı düşürerek kanama riskini azaltmak için kullanılan yöntemlerden biridir. Angelico ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, özefagus varisleri bulunan 118 siroz hastasına MN veya propranolol başlanmış ve 29 aylık izlem sonunda her iki hasta grubunda, kanama oranları (%18 / %14) ve mortalite (%18 / %15) benzer bulunmuştur (22). Başlangıçta elde edilen bu sonuçlara rağmen, 7 yıllık izlemin sonunda MN grubunda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%72 / %48) (23). Bizim çalışmamızda da bu verileri destekler tarzda, profilaksi alan olgu grupları içerisindeki en az sağkalım süresi tek başına MN alan grupta gözlenmiştir. Nitrat kullanımı sonrasında gelişen mortalite artışını açıklamak için en fazla kabul edilen hipotez, nitrik oksit ilişkili vazodilatasyondur. Nitratların tek başına kullanımlarının, siroz hastalarında zaten



mevcut olan vazodilatasyonu artırarak, daha yüksek mortalite oranlarına neden olduğu düşünülmüştür. Ayrıca klinik pratikte de MN tedavisinin, BB' in verilemediği, klinik olarak daha komplike seyreden (DM, KOAH gibi) hasta gruplarına verilmesi de bu olumsuz sonucu doğurmuş olabilir.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonu tek merkezli ve retroprospektif bir dizayna sahip olması, mortalite ile ilişkili olabilecek klinik parametrelerden ziyade sağkalım sonucuna odaklanılmış olunmasıdır. Bundan ötürü sirozda ÖVK-mortalite-sağkalım ilişkisini prospektif olarak aydınlatabilecek çok merkezli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Groszmann RJ, Franchis R. Portal Hypertension. In: Schiff E.R, Sorrel M.F, Maddrey W.C. Disease of the Liver. 8th edition. Lippincott & Raven Company; 1999; pp 387-438
2. Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Türk Gastroenteroloji Vakfı Gastroenteroloji. Fersa matbaacılık; 2002. 525-541
3. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. Gastroenterology 1981;80:800-809.
4. Çolakoğlu Ö, Zeybel M, Uğur F. Portal hipertansiyon ve özefagus varis kanaması. Ünsal B (ed). Portal hipertansiyon ve komplikasyonları. İzmir: Meta matbaacılık; 2003. 1-60
5. Sherlock S, Doley J. The portal venous system and portal hypertension: Diseases of the liver and biliary system. 11th edition. Chapter 10: 147-180.
6. Smith JL, Graham DY. Variceal hemorrhage: A critical evaluation of survival analysis. Gastroenterology 1982; 82: 968-73.
7. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhosis. In: Bircher R, Benhamou Y, Mc Intyre A, Rodes F (eds). Clinical aspects in Oxford Textbook of Hepatology. New York, 1999: 627-641.
8. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, Lebec D, Burroughs AK, Morabito A, Tiné F, Politi F, Traina M. Prevention of first bleeding in Cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. Am Intern Med 1992; 117: 59-70.
9. Shahi HM, Sarin SK. Prevention of first variceal bleed: An appraisal of current therapies. Am J Gastroenterology 1998; 93: 2348-58.
10. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. Hepatology 1995; 22: 332-9
11. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal hemorrhage over four decades. Gut 2001; 49: 682-685.
12. Lebec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. Gastroenterol 1980; 79: 1139-1144.
13. Nevens F, Bustami R, Scheys I. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: A prospective cohort study in cirrhotic patients. Hepatology 1998; 27: 15-21 .
14. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study. N Engl J Med 1988; 319: 983-989.
15. Arnoud P, Nicolas C, Oliver F. Mortality of cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage has been greatly reduced in two decades. Hepatology 1998; 28: 868-880.
16. Gores GJ, Wiesner RH, Dickson ER, Zinmeister AR, Jorgenson RA, Lagworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: Development, natural history and influence on survival. Gastroenterology 1989; 96: 1552-59.
17. Sheen IS, Chen TY, Liaw YF. Randomized controlled Study of propranolol for the prevention of recurrent esophageal varices bleeding in patients with cirrhosis. Liver 1989; 9: 1-4.
18. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IAD. Meta-analysis of value of propranolol in the prevention of variceal hemorrhage. Lancet 1990; 336: 153-155.
19. Bernard B, Lebec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. J Hepatol 1997; 26: 312-324.



20. Hou MC, Lin HC, Kuo BI. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: A prospective randomized trial. *Hepatology* 1995; 21: 1517-21.
21. Baroncini D, Milandri GL, Borioni D. A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997; 29: 235-241.
22. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Rinaldi V, Bologna E, Capocaccia L. Isosorbide-5-mononitrate versus propranolol in the prevention of first bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1460-5.
23. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. Effects of Isosorbide 5 mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1632-9.

