

Siroz hastalarında propranololün renal hemodinamik etkileri: Doppler US ile değerlendirme

Hasan Özcan, Suat Kemal Aytaç, Banu Yağmurlu, Ahmet Erten

AMAÇ

Sirozik hastaların tedavi protokolünde yer alan propranololün renal hemodinamik etkilerini, Doppler ultrasonografi ile rezistivite indeks profiline bakarak saptamak.

GEREÇ VE YÖNTEM

Otuzaltı sirozlu ve asiti olan hasta (dekompanze grup), 39 sirozlu ancak asiti bulunmayan hasta (kompanze grup) ve renal ve hepatik fonksiyonları tümüyle normal olan 25 kontrol çalışmaya dahil edildi. BUN (kan üre azotu) ve serum kreatinin değerleri baz alındığında tüm olgularda böbrek fonksiyonları normal sınırlarda idi. Tüm olguların renal rezistivite indeksleri, propranolol tedavisi öncesi ve sonrasında Doppler US ile hesaplandı.

BULGULAR

Dekompanze grupta renal rezistivite indeks değerleri diğer gruplara göre belirgin yüksekti ($p<0.05$). Propranolol tedavisi sonrasında kompanze grupta rezistivite indeks değerleri düşerken, dekompanze grupta artış olduğu dikkati çekti ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir yükselme mevcuttu.

SONUÇ

Sirozlu olgularda renal disfonksiyonun, böbrek fonksiyon testlerinin dahi normal olduğu erken dönemde saptanması Doppler ultrasonografi ile mümkün olabilir. Renal yetmezlik, hepatik transplantasyon açısından risk oluşturduğu için, erken dönemde tespit edilmesi önemlidir. Doppler ultrasonografi, ilaçların renal hemodinami üzerindeki etkilerini saptamada yararlı noninvazif bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: • Doppler ultrasonografi • böbrek yetmezliği • karaciğer sirozu • propranolol

H. Özcan (✉), S. K. Aytaç, B. Yağmurlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

A. Erten
Ankara Numune Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Siroz hastalarında, kardiyak debi ve plazma hacminde artışa rağmen, vazodilatasyona bir cevap olarak presör sistemlerin devreye girmesine bağlı total periferik vasküler direncin artışı ile karakterli dolaşım bozukluğu beklenir (1). Portal hipertansiyon ile ortaya çıkan splanknik vazodilatasyon periferik vasküler direncin başlangıçtaki düşüşünde rol oynayan en temel faktördür. Cevap olarak arteriyel vazokonstriksiyon gelişmesi kaçınılmaz olup renal arteriyel direncin artışı ve nihayetinde renal kortekste hipoperfüzyon ile sonuçlanır (1-3). Bu durumun erken saptanması prognoz ve tedavi planlanması açısından önemlidir. Renal disfonksiyona zemin hazırlayan bu direnç artışının Doppler ultrasonografi (US) ile ortaya konması mümkündür, zira renal rezistivite indeksi (RI), laboratuvar verilerinden çok daha önce yükselir (4).

Propranolol, portal venöz basıncı düşürdüğü ve renin sekresyonunu baskılayarak özofagiyal varis kanaması riskini azalttığı için sirotik hasta grubunda terapötik bir ajan olarak kullanılmaktadır (3). Bu çalışma, propranololün farklı klinik formlardaki siroz hastalarının böbreklerdeki farklı etkilerini Doppler US ile belirlemek için yapılmıştır.

Gereç ve yöntem

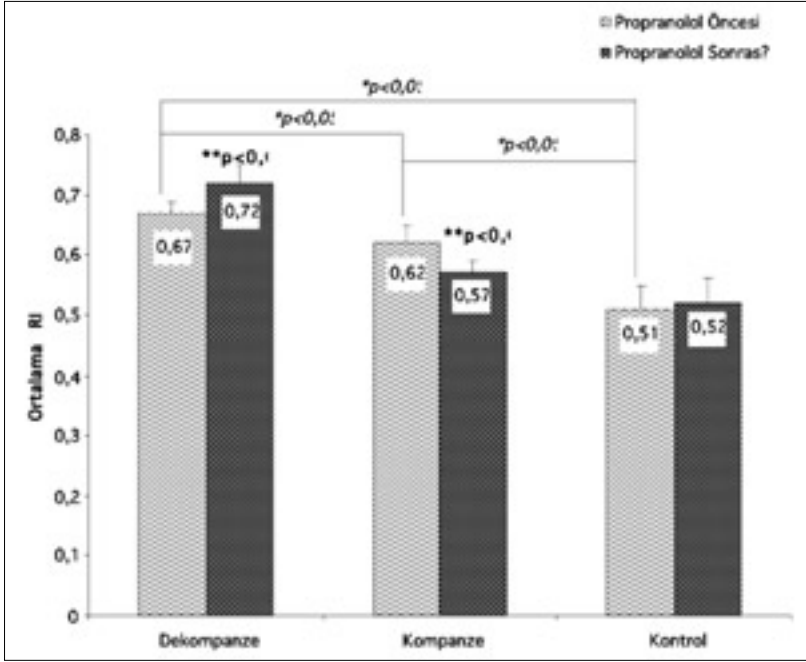
Yetmişbeş sirozlu ancak renal fonksiyonları tümüyle normal hasta grubu çalışmaya dahil edildi. Yaş dağılımı 40-60 (ortalama \pm SD=48.5 \pm 8) olup hastaların 51'i erkek, 24'ü kadındı. Kontrol grubu ise yaşları 18-53 arasında değişen (ortalama \pm SD= 38 \pm 11) 15 erkek, 10 kadın olmak üzere karaciğer ve böbrek hastalığı olmayan sağlıklı kişilerden oluşuyordu.

Tüm olgulara karaciğer biyopsisi yapılmış olup siroz sebebi hepatit (B ve C virüslerine bağlı) (66 hasta), kriptojenik (1 hasta), alkolizm (1 hasta) ve Wilson hastalığı (1 hasta) olarak sıralanıyordu. Child-Turcotte sınıflamasına göre hastalığın derecesi 21 hastada A grubu, 18 hastada B grubu, 36 hastada ise C grubu idi. C grubundaki hastalarda asit pozitif, A ve B grubunda negatif. Çalışmaya dahil olan tüm hastalarda portal hipertansiyon ve hepatopedal portal akım yanı sıra, evre 4-5 özofagus varisi mevcuttu. Geçirilmiş gastrointestinal kanama veya portal ven trombozu öyküsü yoktu. Propranolol kullanma açısından bir kontrendikasyon bulunmuyordu. Hastalar uygulama hakkında bilgilendirildi ve her birinden kişisel onay alındı.

Tüm hastalarda serum kreatinin klirensi, BUN, bilirubin ve albümin

Tablo 1. Her iki böbrek parankiminden propranolol öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde elde edilen RI değerleri (RI: rezistivite indeksi)

Grup	Hasta sayısı	Propranolol öncesi		Propranolol sonrası		Propranolol etkisi
		Sağ	Sol	Sağ	Sol	
Dekompanze	36	0.6300±0.04	0.6333±0.05	0.6600±0.05	0.6660±0.05	RI artışı (p<0.05)
Kompanze	39	0.6081±0.03	0.6051±0.04	0.5735±0.03	0.5757±0.04	RI azalması (p<0.01)
Kontrol	25	0.5496±0.04	0.5316±0.04	0.5520±0.04	0.5460±0.04	Hafif RI artışı (p>0.05)



Grafik 1. Her bir böbreğin, propranolol öncesi ve sonrası ortalama RI değerleri izleniyor. Propranololün dekompanze grupta RI artışına, kompanze grupta ise RI azalmasına neden olduğu, kontrol grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artışa yol açtığı izleniyor.

değerleri, protrombin zamanı ve ortalama intrarenal rezistif indeks (RI) değeri propranololün 40 mg/gün oral uygulanmasından hemen önce ve 7 gün sonra olmak üzere ölçüldü.

Tüm hastalara ve kontrol grubuna propranolol öncesi ve propranolol verilmesini takip eden 1. hafta sonunda Doppler inceleme yapıldı ve her iki böbrekten rezistivite indeksleri ölçüldü.

Doppler ultrasonografi; Toshiba SSA-270 A (Toshiba-Corporation, Tokyo, Japonya) cihazı ile ve 3.75 MHz konveks ve sektör probolar kullanılarak gerçekleştirildi. Hem spektral pencerede hem de renk modunda değerlendirme yapıldı.

Hastalar kontralateral dekübit pozisyonda (sol böbrek için sağ dekübit) ya da supin pozisyonda incelendi. Tüm kayıtlar hastalar nefes tutarken

elde edildi ve böylece respirasyon artefaktları minimize edilerek intrarenal arteriyel vaskülarizasyon ortaya kondu. Örneklemme interlobar arter düzeyinden yapılarak kan akım hızları ölçüldü. RI değeri sistemde mevcut bir yazılım sayesinde ($RI=S-D/S$; S: pik sistolik hız, D: end-diastolik hız) ve her bir böbrek için 3-5 ölçümün ortalaması olarak elde edildi. Örneklemme hacmi aksiyel düzlemde 0.7-1.6 mm, lateral düzlemde ise 3.3 mm seçildi ve artefakta yol açmayacak en düşük puls akım filtre ayarı, 5-40 Hz'lik skalada kullanıldı.

Her üç grup (dekompanze, kompanze ve kontrol) ANOVA (oneway analysis of variance) testi ile, homojen alt gruplar ise (her üç grup, her bir böbrek için propranolol öncesi ve sonrası) Student-Newman-Keuls metodu ile karşılaştırıldı. Son olarak propa-

nolol öncesi ve sonrası her bir böbrek için elde edilen RI değerleri iki eş arası farkın önemliliği testi (paired sample statistics) ile kıyaslandı. Değerlendirici içi değişkenlik (intraobserver variability) sınıf içi korelasyon katsayısı (intraclass correlation) ile hesaplandı.

Bulgular

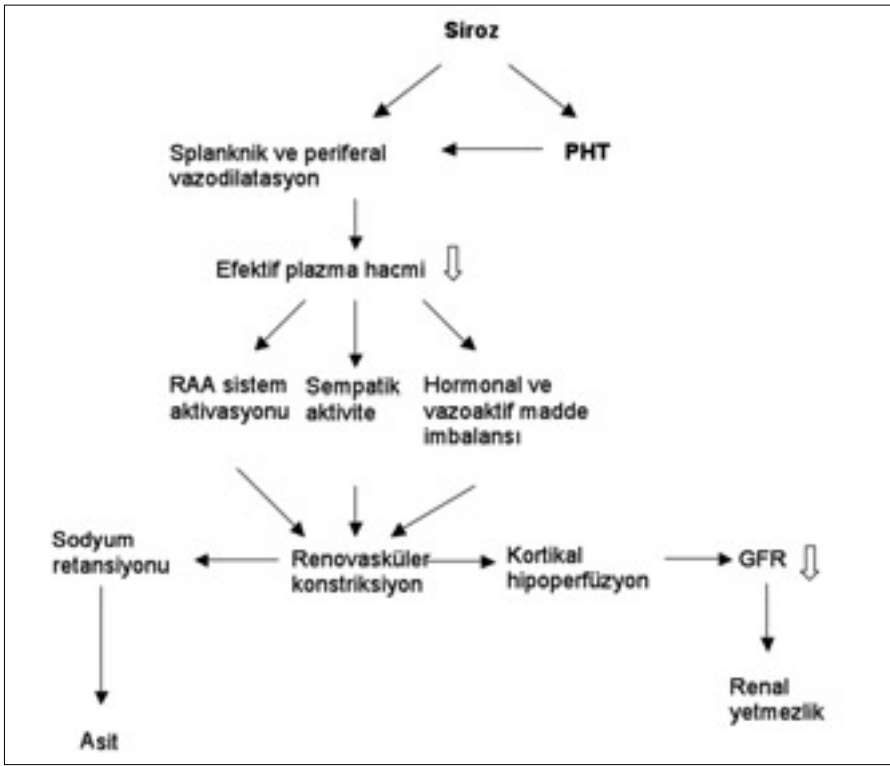
Her üç grubun (dekompanze, kompanze, kontrol) RI değerleri birbirinden farklı idi (p<0.05). RI değerleri sirtotik hasta grubunda kontrol grubuna göre, dekompanze grupta ise kompanze gruba göre yüksekti (p<0.05). Propranolol, dekompanze grupta RI değeri artışına, kompanze grupta ise azalmaya (p<0.05) yol açtı. Kontrol grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmeyen hafif bir artış söz konusuydu (p>0.05). Her bir böbreğin propranolol öncesi ve sonrasında elde edilen ölçümleri Grafik 1 ve Tablo 1'de tanımlanmıştır.

Sınıf içi korelasyon katsayısı ile değerlendirilen değerlendirici içi değişkenlik (intraobserver variability) sonuçları ise Tablo 2'de özetlenmiş olup %1.9-3.2 arasında değişmekteydi ve buna göre anlamlı değildi.

Serum kreatinin klirensi, BUN, bilirübin ve albumin değerleri ile protrombin zamanını içeren kan parametrelerinde propranolol sonrası dönemde anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo 2. Değerlendirici içi değişkenlik tespiti için yapılan sınıf içi korelasyon katsayıları

Sağ böbrek-propranolol öncesi	0.89
Sol böbrek-propranolol öncesi	0.92
Sağ böbrek-propranolol sonrası	0.76
Sol böbrek-propranolol sonrası	0.88



Grafik 2. Sirozlu hastalardaki hemodinamik anormalliğin şematik özeti (PHT: portal hipertansiyon, RAA: renin-anjiyotensin-aldosteron, GFR: glomerüler filtrasyon hızı) (3 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir).

Tartışma

Portal hipertansiyonu olan sirotik hastalarda, asit patogenezinde önemli rol oynayan renal fonksiyon anormalliklerinin görüldüğü bilinmektedir (2,3). Olayı tetikleyen faktör, esas olarak splanjik dolaşımda ortaya çıkan arterioller vazodilatasyondur (4). Bu hemodinamik bozukluk, erken dönemde klinik olarak saptanamayan geçici sodyum ve su retansiyonu ile kompanze edilir. Bu durum plazma volümünde ve kardiyak debide artışa yol açar. Ancak sirozun gelişimi ile birlikte bu kompanzatuvar mekanizma dolaşımdaki sirkülasyon homeostazını sağlamaya yetmez ve zaman içinde kan basıncının normal değerlerde tutulabilmesi için endojen nörohumoral vazokonstriktör sistemler devreye girer. Bunun sonucu olarak sempatik deşarj ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu ve antiüretik hormon salımında artış sodyum ve su retansiyonunu artırarak renal perfüzyonu bozar, yanı sıra söz konusu sıvı fazlasının asit şeklinde peritoneal boşlukta birikimi ortaya çıkar (5,6) (Grafik 2).

Sirozlu hastalar, asit olsun veya olmasın, klinik olarak normal renal fonksiyon ve laboratuvar olarak normal BUN ve serum kreatinin seviyeleri gösterebilir bile normalden terminal evre renal yetmezliğe kadar değişen glomerüler filtrasyon oranına sahip olabilirler (7). Bu nedenle sirozlu hastalarda, BUN, serum kreatinin hatta kreatinin klirens değerleri renal yetmezliği yansıtan güvenilir parametreler değildir. Bu çalışmada sunulan olgularda da renal fonksiyon anlamındaki laboratuvar bulguları tümüyle negatifti. Gri skala değerlendirme renal hasarın gösterilmesinde genellikle yararlı değildir, zira erken dönemde, renal fonksiyon bozukluğuna işaret eden böbrek boyutlarında azalma ve parankimal ekojenite değişiklikleri beklenmez (8).

Kompleks ve invazif hemodinamik teknikler ile sistemik vazodilatasyon, basınç sistemlerindeki aktivasyon (renin-anjiyotensin-aldosteron) ve renal perfüzyondaki bozulma (wash-out testleri, klirens çalışmaları, internal juguler ven kateterizasyonu, anjiyografi vs.) ortaya konabilirse de Doppler

sonografi, hızlı ve noninvazif olarak interlobar, interlobüler ve arkuat arterlerin görüntülenmesini sağlar, hatta aşikar renal yetmezlik gelişmesinden çok önce RI değerlerindeki yükselmeyi ortaya koyabilir (9-11). Sintigrafik renal perfüzyon çalışmaları negatifken dahi RI değerlerinde yükselme tanımlanmıştır (12). RI değerlerindeki yükselme plazma renin seviyesindeki artış ile koreledir ve sirotik hastalığın ciddiyetini yansıtır (13). Her ne kadar asit gelişimi RI değerlerinde yükselme ile birliktelik gösterse de, bu yükselme non-asitik fazda da genellikle mevcuttur ve asitik fazda artarak devam eder (14). Bu çalışmadaki hastalar içinde de, bu bilgiyle korele olarak, RI değerlerinin en fazla olduğu grup dekompanze grup idi ($p < 0.05$).

Propranolol, sirozlu hastalarda, portal venöz akımda ve portal venöz basınçta azalmaya neden olarak gastrointestinal kanama riskini azaltır. Ancak bu etkisinin yanı sıra kardiyak debiyi azaltıp böbreklerden renin salımını engellediği için renal kan akımını baskılayarak renal fonksiyon bozukluğu gelişimine predispozisyon yaratabilir (15,16). Bu çalışmada propranololün dekompanze hasta grubunda RI değerlerinde artışa yol açtığı ortaya konmuştur. Şaşırtıcı bulgu ise renal vasküler rezistansın dekompanze grupta stabil olduğu hatta azalma göstermesidir. Bu veriler ile, dekompanze gruptaki hastalarda propranololün kullanımının renal RI değerlerini artırarak böbrek yetmezliğine zemin hazırlaması nedeni ile kontrendikasyon yarattığı söylenebilir. Propranololün dekompanze ve kompanze gruptaki bu ters etkisinin sebebi tam anlaşılmasa da, asitin intraabdominal basınç ve hemodinamikler üzerine olan etkisi sorumlu tutulmaktadır (17).

Renal perfüzyon sirozlu hastaların kardiyak debilerindeki değişikliklere direkt bağlı değildir, ancak bu renal hemodinamik etkilerin mekanizması tam olarak ortaya konamamaktadır. Hepatik hastalığı olmayan kişilerde renal sirkülasyon, propranolol varlığında renal vazokonstriktif etkiye yol açan alfa adrenerjik tonusa bağlıdır ve bu etkiyle vasküler rezistansta artış

görülmür. Sirozlu hasta grubunda ise bu vazokonstriktif etki yoktur. Plazmanın renin ve anjiyotensin II aktivitesinde baskılanma veya prostaglandinler gibi vazoaaktif maddelerin salını renal sirkülasyonun idamesinden sorumlu olabilir ve bu nedenle bu tip hastalarda propranolol sonrası RI değerlerinde azalma bu vazokonstriktör sistemlerin baskılanmasına ve intrarenal düzeydeki adaptif vazodilatasyona bağlanabilir

Özet olarak; bu çalışmadaki veriler Doppler sonografinin renal fonksiyon bozukluğunu, laboratuvar testlerin bozulmasından çok önce RI değerleri üzerinden saptayabildiğini göstermektedir. Doppler ultrasonografi renal disfonksiyon gelişme riski bulunan nonazotemik hastaların tespitine olanak tanıyan noninvazif bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (5,18). RI değerlerinin bu hastaların sürvisinin belirlenmesinde de yeri olduğu bildirilmektedir (19). Doppler sonografinin diğer bir avantajı da bu çalışmada propranololde olduğu gibi, bazı

ilaçların renal hemodinamikler üzerine olan etkilerini göstermesidir. Bu nedenle propranololün etkilerini orta-

ya koymak açısından, bu tedaviyi alan tüm sirozlu hasta grubunda monitörizasyon amaçlı kullanılabilir.

EFFECT OF PROPRANOLOL ON RENAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS: ASSESSMENT WITH DOPPLER US

PURPOSE: To determine the renal resistive index profile in cirrhotic patients before and after propranolol treatment and assess the effects of propranolol on renal hemodynamics.

MATERIALS AND METHODS: Thirty-six patients with cirrhosis and ascites (decompensated group), 39 patients with cirrhosis but no ascites (compensated group) and 25 patients with normal renal and hepatic functions (control group) were studied. All had normal blood urea nitrogen and serum creatinine levels. The renal resistive index was calculated in all patients before and after oral propranolol treatment.

RESULTS: Resistive index was significantly higher in the decompensated group ($p<0.05$) than in other groups. After propranolol treatment, resistive indices decreased in the compensated patients ($p<0.05$) but increased in the decompensated group ($p<0.05$). There was a slight but statistically insignificant increase in the control group.

CONCLUSION: In patients with cirrhosis renal failure is a significant risk factor for liver transplantation. In these patients, Doppler sonography provides early detection of renal dysfunction even before renal function tests are abnormal. Doppler sonography is a useful noninvasive method to evaluate the effects of drugs on renal hemodynamics.

Key words: • Doppler ultrasonography • kidney failure • liver cirrhosis • propranolol

Tani Girisim Radyol 2004; 10:230-233

Kaynaklar

1. Fernandez-Seara FJ, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97:1304-1312.
2. Epstein M, Schneider N, Befeler B. Relationship of systemic and intrarenal hemodynamics in cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1977; 89(6):1175-1187.
3. Gentilini P, Laffi G. Pathophysiology and treatment of ascites and hepatorenal syndrome. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6(3):581-607.
4. Iwao T, Oho K, Sakai T, et al. Splanchnic and extrasplanchnic arterial hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27(5):817-823.
5. Arroyo V, Gines P. Renal function abnormalities in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3(10):714-720.
6. Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 1998; 28(5):1235-1240.
7. Papadakis AM, Arief AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. *Am J Med* 1987; 82:945-952.
8. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with non-obstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:1223-1225.
9. Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E. Abnormal renovascular impedance in patients with hepatic cirrhosis: Detection with Duplex US. *Radiology* 1993; 187(2):561-563.
10. Platt JF, Marn CS, Baliga PK, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal Duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992; 183(3):801-806.
11. Sacerdoti D, Bolognoli M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler US. *Hepatology* 1993; 17(2) 220-224.
12. Abdallah AF, Bakr AM, El-Haggar M, Amer T. Renal hemodynamic changes in children with liver cirrhosis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(9):854-858.
13. Al-Kareemy EA, Sobh MA, Muhammad AM, Mostafa MM, Saber RA. Renal dysfunction in liver cirrhosis: renal duplex Doppler US vs. scintigraphy for early identification. *Clin Radiol* 1998; 53(1):44-48.
14. Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H. Renovascular resistance assessed by color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(12):1424-1425.
15. Bataille C, Bercoff E, Pariente EA, Valla D, Lebec D. Effects of propranolol on renal blood flow and renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 86:129-133.
16. Rector VG, Reynolds TB. Propranolol in the treatment of cirrhotic ascites. *Arch Intern Med* 1984; 144:1761-1763.
17. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res* 1987; 43(1):14-20.
18. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM, Lucey MR. Renal duplex-Doppler ultrasonography: a non-invasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 1994; 20(2):362-369.
19. Maroto A, Gines A, Salo J, et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994; 20:839-844.