

NONSTEROİD ANTI İNFLAMATUAR İLAÇ (NSAİİ) KULLANAN HASTALARDA OLUŞAN GASTRODUODENAL LEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE MİSOPROSTOLUN YERİ

THE PREVENTION OF ACUTE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMATORY DRUG ASSOCIATED GASTRODUODENAL MUCOSAL DAMAGE BY MISOPROSTOL

Nihat OKÇU, Mehmet GÜNDOĞDU, M.Derya ONUK, İlhami KİKİ, Lale CERRAHOĞLU
Kürşad YILMAZ, İlyas ÇAPOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları (NO, MG, MDO, İK, KY, İÇ) ve Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalları, Erzurum

Özet

Bu çalışmaya Ağustos 1994 - Ağustos 1995 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Dahiliye Polikliniğine başvuran ve uzun süre NSAİİ alan 53 hasta kabul edildi. 24'ü NSAİİ'a devam etti, 29 vakaya NSAİİ ile birlikte misoprostol verildi. Başlangıçta ve 4 hafta sonra endoskopik muayene yapıldı. Mide pH, kan gastrin, Na, K, BUN, Kreatinin, ALT, AST bakıldı. İki grup birbiriyle karşılaştırıldı. NSAİİ alanlarda gastroduodenal mukoza hasarında artış vardı. NSAİİ+misoprostol alanlarda mukoza hasarında nisbi düzelme mevcuttu, istatistiki yönden fark anlamlı idi ($P<0.05$). Mide pH, kan gastrin, Na, K, BUN, Kreatinin, ALT, AST'de anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$). Epigastrik ağrı, yanma, açlık ağrısı ve gece ağrısındaki azalma NSAİİ+misoprostol grubunda anlamlıydı ($P<0.05$). Bu çalışmada şu sonuca varıldı; Uzun süre NSAİİ kullanması zorunlu olan hastalarda profilaktik amaçla tedaviye misoprostolün de eklenmesi ortaya çıkacak GİS lezyonlarını ve mortalitesi yüksek bazı komplikasyonları önlemede uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: *Non-Steroid antiinflamatuvar ilaçlar, Misoprostol, Gastroduodenal lezyon*

Summary

In this study, 53 patients who applied to Medical Faculty of Medicine Physical Treatment & Rehabilitation and Internal medicine departments between August 1994 and August 1995 were accepted. These patients had been taking NSAID for a long time. 24 patients continued NSAID only but 29 patients used misoprostol additionally. Endoscopic examination was done at the beginning and 4 weeks later. Gastric pH, blood Gastrin, Na, K, BUN, Cr, AST, ALT levels were controlled. After that, these two groups were compared with each other. In the point of NSAID users only, there was an increase in gastroduodenal mucosal injury. But there was an improvement in the cases of misoprostol usage with NSAID. The difference was significant statistically ($P<0.05$). There wasn't significant difference in gastric pH, blood Gastrin, Na, K, BUN, Cr, AST, ALT levels between these two groups ($p>0.05$). There was a significant decrease in epigastric pain, pyrosis and pain during fasting especially in night pain - NSAID + misoprostol group ($P<0.05$). In this study it was concluded that: In patients who have to take NSAIDS for a long time, to prevent GI lesions and some complications which may result in high mortality, the addition of misoprostol to the treatment will be reasonable.

Key words: *Non-Steroid antiinflammatory drug, Misoprostol, Gastroduodenal mucosal damage*

AÜTD 1997, 29:453-455

MJAU 1997, 29:453-455

Giriş

Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçlar tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte romatizmal hastalıkların artması bu ilaçların sık kullanılmasına sebep olmuştur (1-2). NSAİİ kullananlarda üst gastrointestinal sistem lezyonların normal populasyona göre 3-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (1-2). Bu çalışmada biz çeşitli sebeplerle NSAİİ kullanan hastalarda ortaya

çıkabilecek gastrointestinal sistem lezyonlarının önlenmesinde misoprostolun etkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma 1994-1995 yılları arasında yaklaşık 6 aylık bir sürede İç Hastalıkları ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniğine başvuran 53 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların tümü NSAİİ kullanmaktaydı. Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Birinci grupta bir

Tablo 1. NSAİİ Kullanan Hastalardan, Birlikte Misoprostol Kullananlar ve Kullanmayanların Gastroduodenal Lezyonlar Yönünden Karşılaştırılması.

Endoskopi Bulguları	1. Grup İlk Endoskopi Bulguları		1. Grup Kontrol Endoskopi Bulguları		2. Grup İlk Endoskopi Bulguları		2. Grup Kontrol Endoskopi Bulguları	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	Normal	16	55.0	24	83	13	54	11
Antral Hiperemi	3	10.3	1	3.4	3	12.5	3	12.5
Duodenal Hiperemi	3	10.3	2	6.8	2	8.3	2	8.3
Antral Erozyon	2	6.8	1	3.4	2	8.3	2	8.3
Duodenal Erozyon	2	6.8	0	0.0	1	4.1	2	8.3
Gastrik Ülser	2	6.8	1	3.4	2	8.3	2	8.3
Duodenal Ülser	1	3.4	0	0.0	1	4.1	2	8.3

veya birden fazla NSAİİ kullanan 29 hastaya 4x200 mg/gün misoprostol oral başlandı. İkinci grup bir veya birden fazla NSAİİ kullanmakta olan 24 hastadan oluşuyordu. Her iki gruptaki hastalara çalışmaya kabul edildikten hemen sonra üst gastrointestinal sistem endoskopi (ÜGİSE) yapıldı. Bu tarihten 1 ay sonra her iki gruba da kontrol endoskopi yapıldı. Çıkan sonuçlar Student-t testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

1. grup 29 hastadan oluşuyordu. Bunları 15'i kadın 14'ü erkek ve yaş ortalaması 39.8 idi. 2. grup 12 erkek, 12 kadın yaş ortalaması 39 olan 24 hastadan oluşuyordu. Her iki gruptaki başlangıç ve 1 ay sonraki endoskopi bulguları Tablo-1'de gösterilmiştir. Birinci gruptaki 29 olgunun 13'ünde (%44.8) gastroduodenal lezyon mevcut iken, 1 ay sonraki kontrol endoskopisinde gastroduodenal lezyonlu olgu sayısı 5'e geriledi (%17.3). İkinci gruptaki 24 olgunun ilk endoskopide 11'inde (%45.8) gastroduodenal lezyon mevcut iken, 1 ay sonraki kontrol endoskopide gastroduodenal lezyonlu olgu sayısı 13'e yükseldi (%54.1). İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.001$). Hastalardaki gastrointestinal semptomlar da endoskopik bulgularla korelasyon göstermekteydi.

Tartışma ve Sonuç

Çok yaygın bir kullanım alanı olan NSAİİ'lerin gastrointestinal sistemde yaptıkları zararlı etkiler 2 önemli olay sonucu meydana gelir.

1-Mukoza bütünlüğünü koruyan endojen prostoglandinlerin azalması.

2-Mukoza üzerine direkt zararlı etki (3-4).

NSAİİ kullanan rastgele seçilmiş hastaların %10-30'unda peptik ülser olduğu, %20-40'ında ise peteşi ve intramukozal kanamalardan erozyonlara kadar değişen lezyonların geliştiği gösterilmiştir (5-6). Misoprostol, terapötik dozlarda bazal asit sekresyonunu azaltır (1-2). Düzenli olarak NSAİİ kullananlarda epigastrik ağrı, gastroduodenal lezyon

ve üst gastrointestinal sistem kanaması insidansını azaltır. 400-800 mg/gün dozundaki misoprostol 4-8 haftada peptik ülserlerin %70-77'sini, duodenal ülserlerin %86'sını iyileştirir ve epigastrik ağrı insidansını %81 oranında azaltır (7). Çalışmamızda NSAİİ kullanan hastalarda, ilk gelişte 13 (%54) vakada normal endoskopik bulgular mevcuttu. 5 (%20.8) vakada mukozada hiperemi tesbit edildi. 3 vakada (%12.4) erozyon, 3 vakada (%12.4) ise ülser saptandı. Toplam mukoza lezyonu 11 (%45.6) idi. NSAİİ ile birlikte misoprostol başlanan hastaların başlangıçtaki endoskopisinde ise 16 (%55) vakada normal endoskopi bulguları, 6 (%20.68) vakada hiperemi, 4 (%13.78) vakada erozyon ve 3 (%10.34) vakada ülser tesbit edilmiş olup her iki gruptaki bu oranlar diğer araştırmacıların bulduğu sonuçlarla uyum göstermektedir. Diğer çalışmalarda NSAİİ kullanımına bağlı gastroduodenal lezyon sıklığı %13-60, peptik ülser sıklığı %10-30 arasında bulunmuştur (3,5,6). NSAİİ'lerle oluşan gastropati endojen prostoglandin sentezinin inhibisyonu ile bağlantılıdır. Gastropatiler eritematöz, eroziv ve ülseratif lezyonlardan müteşekkildir. Lokalizasyonları esas olarak antral veya prepiloriktir (8,9,10). Misoprostolun mide asit sekresyonu inhibe edici etkisi ve mukus-bikarbonat salgısındaki artış 50-100-200 mg dozlarında görülmekle birlikte etkinliğin dozla artış gösterdiği saptanmıştır (11). Çalışmamızda NSAİİ+misoprostol alan 8 (%28) hastada tam düzelme, 5 (%17.2) vakada ise nisbi bir düzelme olmuştur. Başarı oranı diğer araştırmacılarınkinden hafif düşük bulunmuştur. Bunun nedeni olgularımızın çalışmaya başlarken NSAİİ kullanıyor olmaları ve gastroduodenal lezyona sahip olmaları, tüm vakaların misoprostolu önerilen dozda kullanmamış olabileceği ve 1 aylık sürenin mevcut olan gastroduodenal lezyonu iyileştirecek kadar yeterli olmamasına bağlanabilir. Değişik çalışmalarda misoprostolun NSAİİ'lerle birlikte alınımın oluşacak gastroduodenal hasarı önleyebileceği, mevcut gastroduodenal lezyonları düzeltebildiği, histaminle uyarılmış asit sekresyonunun IV misoprostol ile belirgin olarak

azaltıldığı ve mukozal kan akımının artırıldığı gösterilmiştir. Wilson ve arkadaşları misoprostolun mide mukus sekresyonunu artırdığını göstermişlerdir (12). Yine çeşitli çalışmalarda misoprostolun NSAİİ kullanan hastalardaki gastroduodenal hasarı önlemede ve düzeltmede H₂ reseptör antagonistleri, omeprazol ve sukralfattan daha etkili olduğu göstermiştir (7,13-17). Sonuç olarak uzun süreli NSAİİ kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda, ayrıca bilinen gastrointestinal lezyonu olan hastalarda ortaya çıkabilecek gastrointestinal sistem komplikasyonlarının mortaliteyi artırması ve tedavinin maliyetini yükseltmesi nedeniyle NSAİİ'lerle birlikte misoprostolun verilmesinin gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- 1- Kayaalp O. Ed: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 2. Cilt 6. Baskı 1992 2035-2085 Prostaglandinler 3. Cilt 6. Baskı 1993 2987-3029.
- 2- Dökmeci İ. Ed: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar. Farmakoloji-ilaç uygulamalarında temel kavramlar Nobel Tıp Kitabevi-İSTANBUL 1992 587-593
- 3- Roth Sh, Bennet RE: Nonsteroid antiinflatuar drug gastropathy recognition and response; Arch. Intern. Med. 1987 (147): 2093-2100
- 4- Dayani EZ: Perspective in pathology. Mucosal defence and concept of cytoprotection. Med. Pathol 1990 (3): 3-4.
- 5- Ingvar Bjarnason, Jeremy Hayllar, Andrew J. Macpherbon et al: Special report and review side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans; Gastroenterology 1993 (104):1832-1847.
- 6- K.D. Bardhan I. Bjarnason, D.L. Scott et al: The prevention and healing of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug associated gastroduodenal mucosal damage by misoprostol. British Journal of Rheumatology 1993 (32): 990-995.
- 7- İlaç ve tedavi perspektifleri, Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlara bağlı gastroduodenal lezyonların tedavisi ve profilaksisinde misoprostol. İlaç ve tedavi dergisi 1993 6(10): 622.
- 8- Lanza FL, Richard L. Aspinal, Edward et al: Double-blind-placebo controlled endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus cimetidine on tolmetin induced mucosal injury to the stomach duodenum. Gastroenterology Dig, DIS,SCI 1985 Supp 30(11): 129-131.
- 9- Byron Cryer MD; Mark Feldman, Mo; Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage: Archives of Internal Medicine 1992 152(6): 1145-1155.
- 10-S.Roth, A.N. Agrawal, M.Mahawald et al: Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. Arc. Inter. Med. April 1989 (149):175-179.
- 11-Demirtürk L, Hülagu S, Karabekir T ve arkadaşları: NSAİİ kullanan hastalarda misoprostolun yeri. GATA Haydar Paşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji 1994 5(3): 364-367.
- 12-Fries JF, Miller SR, Spitz PW et al: Towaid an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflatuory drug use. Gastroenterology 96(Part 2) (1989): 647-655.
- 13-Levine RA, Petokas S, Nandi J. Endhoven D. et al: Effect of nonsteroidal antiinflatuar drugs on gastrointestinal injury and prostanoid generation in healthy volunteers. Dig. Dis. SCI, 1988 (33): 660-666.
- 14-Salman PR, Barton T.: Comparative inhibition of coffee-induced gastric acid secretion employing misoprostol and cimetidine: Dig. Dis. SCI. 1986;31 (Supp L): 55-62.
- 15-Soll AH, Weinstein WM, Kurat J., Mc Caithy D: Nonsteroidal Antiinflatuar drugs and peptic ulcer disease. Ann. Intern. Med. 1991 (114): 307-319.
- 16-Eliakim R, Ophir M. Rachmilewitz D. et al: Duodenal mucosal injury with nonsteroidal antiinflatuar drugs. J. Clin Gastroenterol 1987 (28): 395-399.
- 17-Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al: nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk of peptic ulcer disease in elderly persons. Ann. Intern Med. 1991 (114): 257-263.

Yazışma Adresi:

Prof.Dr. Nihat OKÇU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Erzurum