

Farklı Dozlarda "Misoprostol'un Duodenum Ülseri Tedavisinde ve Helikobakter Piloni Klirensinde Etkinliği

THE EFFICACY OF DIFFERENT DOSES OF MISOPROSTOL IN THE THERAPY OF DUODENUM ULCER AND HELICOBACTER PYLORI CLEARANCE

Dr. Levent DEMİRTÜRK*, Dr. Saadeddin HÜLAGÜ*, Dr. Mehmet ALTIN*,
Dr. Zeki ÇANKIR***, Dr. Sabahattin GÜL***, Dr. Levent DUMANHAN*, Dr. Mehmet DANACI***

* Gata Haydarpaşa Eğitim Hast. Gastroenteroloji Servisi
** Cerrahpaşa Tıp Fak. Gastroenteroloji BD.
*** GATA Haydarpaşa Eğitim Hast. Dahiliye Servisi

ÖZET

Bu çalışma, duodenum ülseri tedavisinde bir sentetik prostaglandin olan Misoprostol'un duodenum ülseri ve Helikobakter pilori (Hp) üzerine olan etkinliğini denemek için planlandı. Endoskopik olarak duodenum ülseri tesbit edilen ve klinik aşikar belirtileri bulunan 62 hasta tek kör ilaç çalışmasına alındı. Hastaların 33'üne 4x100 mcg/gün, 29'una 4x200 mcg/gün Misoprostol tedavisi verilerek ülser iyileşmesi, epigastrik ağrının geçme süreci, Helikobakter pilori (Hp) klirensi, sigara kullanımı ile Misoprostol'un tedavi etkinliği arasındaki ilişki ve Misoprostol'un yan etkileri araştırıldı. 4. ve 8. haftalarda ülser iyileşme yüzdesi 800 mcg/gün Misoprostol verilen hastalarda 400 mcg/gün Misoprostol verilen hastalardan daha yüksekti (%72.4, %54.5 - %82.7, %63.6) ($p < 0.01$). Misoprostol Hp klirensine etkili değildi. Semptomların iyileşmesinde, 800 mcg/gün Misoprostol verilen hastalar ile 400 mcg/gün Misoprostol verilen hastalar arasında 2. haftaya kadar farklılık olmamakla birlikte, 2. haftadan sonra 800 mcg/gün Misoprostol verilen hastalarda belirgin düzelme gözlemlendi. Sigara kullanımı ile Misoprostol'un tedavi etkinliği arasında ilişki yoktu ($p > 0.05$). Hasta seçiminde dikkatli olduğunda belirgin yan etkisinin olmadığı gözlemlendi. Sonuç olarak; Misoprostol, duodenum ülseri tedavisinde alternatif ilaç olarak göz önünde tutulmalıdır.

SUMMARY

This study was planned to investigate the efficacy of Misoprostol, a synthetic prostaglandin, on duodenal ulcer healing and helicobacter pylori (HP) clearance. Sixty-two patients with duodenal ulcer were included into this single-blind drug therapy trial. Misoprostol in doses of 4x100 mcg/day and 4x200 mcg/day was given to 33 and 29 patients respectively for 8 weeks and then ulcer healing, pain relief, HP clearance, effect of smoking on ulcer healing, and the side effects of misoprostol therapy were investigated. The percentage of ulcer healing was significantly higher in patients with 4x200 mcg/day misoprostol than in 4x100 mcg/day group at the fourth and eighth weeks of treatment (72.4% and 82.7% versus 54.5% and 63.6% respectively $p < 0.01$). Misoprostol had no effect on HP clearance as no patient became HP negative. For epigastric pain relief there was no significant difference between high and low dose groups of misoprostol during the first 2 weeks of therapy. After 2 weeks, pain relief was more prominent in high dose group. There was no relationship between smoking and the efficacy of misoprostol ($p > 0.05$). Also no important side effect was observed during misoprostol therapy. As conclusion, the results of this study have shown that misoprostol is well tolerated and a good alternative in the treatment of duodenal ulcer.

Anahtar Kelimeler: Misoprostol, Duodenal ülseri,
Helikobakter pilori

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:230-233

Duodenum ülseri, patogeneğinde birçok faktörün yer aldığı, nüks eden, bazı kaynaklara göre populas-

Geliş Tarihi: 19.07.1994 Kabul Tarihi: 28.09.1994

Yazışma Adresi: Levent DEMİRTÜRK
GATA Haydarpaşa Eğitim Hast.
Gastroenteroloji Servisi,
Haydarpaşa / İSTANBUL

Key Words: Misoprostol, Duodenal ulcer, Helicobacter pylori

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5:230-233

yonun %1-2'sinde görüldüğü belirtilen bir hastalıktır (1,2). Peptik ülserin asit-pepsin sekresyonu ile, mukozal koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (3). Ülser oluşumunda rol aldığı belirtilen H. pilorinin de; mide mukus tabakasını inceltirerek, aşırı gastrin salınımına neden olarak ve doğrudan toksik etki ile mukozal bütünlüğünü bozmak suretiyle veya mide motilitesini değiştirerek etkili olabileceği belirtilmiştir (4).

Misoprostol, prostaglandin EV'in (PGE1) sentetik analogudur. Parietal hücre üzerindeki E tipi prostaglandin reseptörlerine doğrudan bağlanarak (5), endojen histamin salınımını baskılayarak (6) bazal ve uyarılmış asit sekresyonunu inhibe eder. Bikarbonat, mukus sekresyonu ve mukoza kan volümünü artırarak mukoza savunmasını destekler (7).

Çalışmamızda Misoprostol'ün 2 farklı dozunun duodenum ülseri tedavisinde ve Hp klirensinde etkinliğini, sigara kullanımı ile Misoprostol'ün tedavi etkinliği arasındaki ilişkiyi ve Misoprostol'ün yan etkilerini araştırmayı planladık.

MATERYAL VE METOD

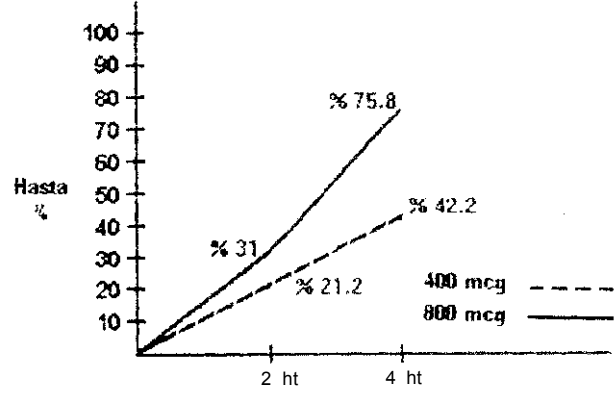
Endoskopi ile duodenumda 5 mm ve üzerinde ülser tesbit edilen 62 hasta tek kör Misoprostol çalışmasına alındı. Ameliyatlı hastalar, kanaması olan hastalar, hamile ve hamilelik ihtimali olan hastalar, ülser neden olabilecek ilaç kullanan hastalar, antikoagulan, antitiroid, antineoplastik, antibiyotik, ülser tedavisi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarımızın yaşları 19-72 (ortalama 31.6) olup 43'ü erkek, 19'u bayandı. Bu hastalardan 33'üne 4x100 meg/gün, 29'una 4x200 meg/gün Misoprostol, verildi. İkişer hafta aralıklarla hastalar çağrılarak semptomları takip edildi. Ağrının tamamen geçmesi semptomatik düzelme kriteri olarak alındı. 4. ve 8. haftalarda endoskopi ile ülser iyileşmesi izlendi. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4. haftada antrumdan alınan biopside CLO test ile (Delta West Pty Ltd. Western Australia) H. pilori klirensi araştırıldı. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası tam kan, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri takip edildi.

İstatistik

Yates düzeltilmeli Ki-kare testi kullanıldı. $P > 0.05$ anlamsız, $p < 0.01$ oldukça anlamlı idi.

SONUÇLAR

400 meg/gün Misoprostol verilen 33 hastanın 17'sinde (%54.5) 4 haftada, 4 hastada 8 haftada (toplam %63.6) ülser iyileşti. 11 hasta ise tedaviye refrakterdi (%30.4). 800 meg/gün Misoprostol verilen 29 hastanın, 21'inde 4. hafta (%72.4), 3'ünde 8. haftada (toplam %82.7) ülser tamamen iyileşti ($p < 0.01$) (Tablo 1). 800 meg/gün Misoprostol verilen 29 hastanın 6'sı H2 reseptör blokörlerine refrakter hastalardı. Bu hastaların 4'ünde 4. haftada, 2'inde de 8. haftada Misoprostol tedavisi ile ülserin tamamen iyileştiği görüldü. 400 meg/gün Misoprostol verilen hastaların 7'sinde 2. haftada (%21.2), 14'ünde 4. haftada (toplam %42.4) ağrı tamamen düzeldi. 800 meg/gün Misoprostol verilen hastaların 9'unda 2. haftada (%31), 13'ünde 4. haftada (toplam %75.8) ağrı tamamen düzeldi (Şekil 1). 4. haftalardaki morfolojik düzelme ile semptomatik düzelme karşılaştırıldığında, 400 meg/gün verilen semptomatik düzelme gözlenen 14 hastanın 11'inde, 800 meg/gün



Şekil 1. İki ayrı dozda misoprostol verilen hastalarda haftalara göre epigastrik ağrı semptomunun iyileşmesi.

Tablo 1. İki ayrı dozda misoprostol verilen hastaların 4. ve 8. haftalara göre ülser iyileşme sonuçları.

Misoprostol	4. hafta	8. hafta
400 meg/gün	17/33 (%54.5)	21/33 (%63.6)
800 meg/gün	21/29 (%72.4)	24/29 (%82.7)
P	<0.01	<0.01

Tablo 2. 4. haftada ülser iyileşimi ile sigara kullanımı arasında ilişki.

Misoprostol	Sigara		P
	İçen	İçmeyen	
400 meg/gün Ülser iyileşen	7	10	>0.05
400 meg/gün Ülser iyileşmeyen	10	6	
800 meg/gün Ülser iyileşen	12	9	>0.05
800 meg/gün Ülser iyileşmeyen	3	5	

verilip semptomatik düzelme gözlenen 13 hastanın tamamında ülser iyileşmişti.

Her iki tedavi grubundaki 62 hastanın 56'sında (%90.3) Hp pozitifdi. Her iki grupta da tedavi sonrası hiçbir hastada Hp negatifleşmedi (klirens %0).

400 meg/gün Misoprostol verilip 4 haftada ülseri iyileşen 17 hastadan 10'u sigara içmiyor, 7'si içiyor, ülseri iyileşmeyen 16 hastadan 10'u içiyor, 6'sı içmiyordu ($p > 0.05$). 800 meg/gün Misoprostol verilip 4. haftada ülseri iyileşen 21 hastadan 12'si sigara içiyor, 9'u içmiyor, ülseri iyileşmeyen 9 hastadan 3'ü içiyor, 5'i içmiyordu ($p > 0.05$) (Tablo 2).

800 meg/gün Misoprostol verilen hastaların 5'inde (%19.2), 400 meg/gün verilen 33 hastanın 2'sinde (%6) günde üçü geçmeyen ve tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen ishal dışında yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Misoprostol'ün mide asit-pepsini inhibe edici, mukus, bikarbonat sekresyonunu, kan volümünü artırıcı etkisine ek olarak, köpeklerde yapılan bir çalışmada, mide mukoza hücrelerini proliferè ettiği (8), bir başka çalışmada da, tavşanlarda non-steroid anti-enflamatuar ilaçlarla oluşan ülserin kenarındaki epitel hücrelerini proliferè ettiği gösterildi (9). Misoprostol bu etki mekanizmaları ile ülserin iyileşmesinde ve önlenmesinde etkili olabilir. Misoprostol 50, 100, 200 meg dozlarında mide asidini inhibe eder, etkinliği dozla artar (10). Mide asidini inhibe ettiği dozlarda mukoza koruyucu etkisinin de oluştuğu belirtilmektedir (11). Misoprostol'ün günlük 4 dozda veya 2 dozda verilmesinin ülser iyileşmesinde aynı etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (1).

Brand ve ark. (12), 4x200 mcg/gün Misoprostol verilen hastaların %76.6'sında, Mazure ve ark. (13), %85.2'sinde 4. haftada duodenum ülserinin iyileştiğini, Lam ve ark. (14), 4. haftada %55.8'inde 8. haftada ise %80.5'inde duodenum ülserinin iyileştiğini belirtmişlerdir. Sontag ve ark. (15) ise 4x100 mcg/gün Misoprostol verilen hastaların %56.3'ünde 4. haftada duodenum ülserinin iyileştiğini belirlediler. Çalışmamızda 4. ve 8. haftalarda duodenum ülseri iyileşmesini 800 mcg/gün Misoprostol verilen hastalarda 400 mcg/gün Misoprostol verilen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulduk (%54.5, %72.4 - %63.6, %82.7). Bunun yanında 800 mcg/gün Misoprostol verilen 29 duodenum ülserli hastadan 6'sı H2 reseptör blokörlerine refrakter hasta idi. Bunlardan 4'ü 4. haftada 1'i de 8. haftada iyileşti. Watkinson ve ark. da "Cimetidine" ve diğer H2 reseptör blokörlerine refrakter ülserlilerde Misoprostol'ün uygun bir seçim olduğunu belirtmişlerdir (1).

Brand ve ark. (12), doza bağlı olarak 200 mcg/gün ile 800 mcg/gün Misoprostol verilen hastalarda ağrı iyileşmesinin 2. haftaya kadar farklı olmadığını, ancak 4. haftada 800 meg verilenlerde anlamlı oranda ağrının düzeldiğini belirlediler. Biz de ağrı iyileşmesini 800 mcg/gün Misoprostol verilen hastalarda 4. haftada anlamlı olarak yüksek bulduk.

Brand ve ark. (12), Lam ve ark. (14) ülser iyileşmesi ile sigara kullanımı arasında ilişki olmadığını gözlediler, Sigaranın ülser iyileşmesinde oynadığı rolün etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sigaranın prostaglandin sentezini düşürdüğu, bu nedenle Misoprostol verilen hastalarda sigaranın ülser iyileşmesini etkilemediği düşünölmektedir (1,16). Biz de ülser iyileşmesi ile, sigara kullanımı arasında anlamlı fark gözlemedik.

Misoprostol ile, Hp klirens çalışmasına rastlayamadık. Çalışmamızda Misoprostol'ün Hp üzerine hiç etkili olmadığını gözledik. Ancak Hp tarafından salınan üreazın üreyi parçalaması ile oluşan amonyağın mukusun sentezini azalttığı ve/veya parçalanmasına neden olduğu, bunun sonunda da HP'nin çoğalmasının ve mide ülseri oluşumunun kolaylaştığı belirtilmektedir

(17). Ayrıca, Hp'nin prostaglandin sentezini de inhibe ettiği düşünölmektedir (16). Bu durumda Misoprostol Hp klirensi üzerine etkin olmamasına karşın, mukus salınımını arttırarak, prostaglandin seviyesini muhafaza ederek, HP'ye karşı koruyucu rol üstlenmiş olabilir.

Misoprostol'ün doza bağımlı diare, uterus kontraksiyonunu artırıcı etkisi, postmenapozal vajinal kanama ve karan ağrısı gözlenen başlıca yan etkilerdir (11). Misoprostol'ün karaciğer "cytochrome P450" enzim sistemini etkilemediği, karaciğer ve böbrek hastalarında doz ayarlaması gereği olmadığı belirtilmiştir (6). Çalışmamızda 800 mcg/gün Misoprostol verilen hastaların %19.2'sinde, 400 mcg/gün verilenlerin %6'sında günde 3'ü aşmayan ve tedavi kesmeyi gerektirmeyen ishal dışında komplikasyon gözlemedik. Bu sonuç literatür ile uyumlu idi (1).

Sonuç olarak; Misoprostol, duodenum ülseri tedavisinde kullanılan diğer ilaçlara alternatif tedavi seçeneği olabilir. Nüks oranı ve mide ülserindeki etkinliği ise ilave çalışmaları gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Watkinson G, Hopkins A, Akbar FA. The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. *Postgraduate Medical Journal* 1988; 64(Suppl):60-73.
2. Telatar H, Şimşek H. Gastroenteroloji: Duodenal Ülser. *Medikomat Yenişehir Ankara* 1993;305-18.
3. Simjee AE, Spitaels JM, Pattengell KE. A comparative study of misoprostol and ranitidine in the healing of duodenal ulcers. *S Alt Med J (SAMJ)* 1987; 72:15-77.
4. Demirtürk L, alper A, Finci R, Bağcı S, Erbil K, Doğalp K. Non Ulcer Dyspepsia ve ülserli hastalarda Helikobakter Piloni Prevalansı. *Endoskopi* 1994; 5(1): 13-9.
5. Tsai BS, Kessler LK, Schoenhard G. Demonstration of Specific E. Type Prostaglandin Receptors Using Enriched Preparations of Canine Parietal Cells and (3H) Misoprostol Free Acid. *Am J Med* 1987; 83(Suppl 1A):9-14.
6. Fenn GC, Robinson GC. Misoprostol A Logical Therapeutic Approach to Gastroduodenal Mucosal Injury Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1991; 16:385-409.
7. Roth S, Agrawal N, Mahovald M, Montoya H, Robbins D. Misoprostol Heals Gastroduodenal Injury in Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Aspirin. *Arch Intern Med* 1989; 149:775-9.
8. Goodlad RA, Madgwick AJ, Maafat MR. The Effects of The Prostaglandin Analogue, Misoprostol on Cell Proliferation and Cell Migration in The Canine Stomach Digestion 1990; 46 (Suppl2):182-7.
9. Levi S, Goodlad RA, Lee CY. Inhibitory Effect of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs on Mucosal Cell Proliferation Associated With Gastric Ulcer Healing *Lancet* 1990; 336:840-3.

10. Taha AS, McLaughlin S, Holland PJ, Kelly RW. Effect on Gastric and Duodenal Mucosal Prostaglandins of Repeated Intake of Therapeutic Doses of Naproxen and Etodolac in Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990; 49:354-8.
11. Walt RP, FRCP. Misoprostol For The Treatment of Peptic Ulcer and Antiinflammatory Drug-Induced Gastroduodenal Ulceration. *Drug Therapy* 1992; 327(22):1575-80.
12. Brand DL, Roufail WM, Thomson ABR. Misoprostol a Synthetic PEG1 Analog, in The Treatment of Duodenal Ulcers. A Multicenter Double Blind Study. *Dig Dis Sei* 1985; 30 (Suppl 11):147.
13. Mazure PA. Multicenter, Double-Blind, Comparison of Misoprostol 200 meg Four Times a Day Versus Cimetidine 300 meg Four Times a Day With Antacid in The Treatment of Duodenal Ulcer in Outpatients Argentine Cooperative Study. *Dig Dis Sei* 1986; 31 (Suppl-10):212.
14. Lam, SK, Lau WY, Cha TK. Prostaglandin E1 (Misoprostol) Overcomes The Adverse effect of Chronic Cigarette Smoking on Duodenal Ulcer Healing. *Dig Dis Sei* 1986; 31(Suppla 2):68.
15. Sontag SJ, Mazure PA, Pontes JF, Beker SG. Misoprostol in The Treatment of Duodenal Ulcer. A Multicenter Double Blind Placebo Controlled Study, *Dig Dis Sei* 1985; 30 (Suppl1):159.
16. Therapeutic Applications of Prostaglandins: Vane JR, O Grady J. Prostaglandins in the Management of Gastroduodenal Ulceration. Hawkey CJ, Whittle BJR, 1993 Edward Arnold A Division 8 Stoughton, London Boston Melbourne Auckland 9 th section: 122-140.
17. Sidebotham RL, Baron JH. Hypothesis. Helicobacter Pylori, Urease, Mucus and Gastric Ulcer *Lancet* 1990; 335:193-5.