

Tablo 1. Hasta gruplarının özellikleri ve çalışma düzeni

	Misoprostol Grubu			Toplam	Plasebo Grubu		Toplam
	Kadın	Erkek	Toplam		Kadın	Erkek	
Hasta sayısı	5	6	11	4	7	11	
Yaş ortalaması (yaş aralığı)	56,6 (48-64)	55,5 (47-65)	50,8 (47-65)	57,2 (45-67)	55,1 (42-68)	42-68)	
Siroz etiyolojisi							
HBV	3	5	8	3	3	6	
HCV	2	3	5	1	3	4	
Alkolik	-	1	1	-	1	1	
Çalışma düzeni							
1.gün	24 saatlik idrar toplanarak, idrar akımı, idrar osmolaritesi, kreatinin klirensi, serbest su klirensi, Na atılımı, fraksiyone Na atılımı ve serum Na araştırıldı.						
2.gün	1nci gün yapılanlara ek olarak Misoprostol (200 mcg) 1. gün yapılanlara ek olarak plasebo						
3.gün	24 saatlik idrar toplanarak, idrar akımı, idrar osmolaritesi, kreatinin klirensi, serbest su klirensi, Na atılımı, fraksiyone Na atılımı ve serum Na araştırıldı.						

modülatörleridir (3), Vazodilatör etkileri aracılığı ile renal vasküler rezistansı modifiye eder ve renal perfüzyon ile glomerül filtrasyon hızını da artırır. Aynı zamanda natriürezis ve serbest su klirensini artırdıkları ve bunu, Henle kulpunun çıkan kolunun medüller segmentinde sodyumun tubuler reabsorbsiyonunu inhibe ederek ve toplayıcı kanallarda vasopressinin etkisini bloke ederek yaptıkları bilinmektedir (4).

Sirozlu hastalarda, renal prostaglandinlerin renal hemodinami ve tonal Na-su dengesinin idamesinde özel bir önemi vardır. Endojen prostaglandin sentezinin indometastin ile inhibe edilmesi renal plazma akımında ve glomerül filtrasyon hızında anlamlı bir azalmaya vs mnaı s.; /e sodyum 'etanslycnuna neden olur (5,6). Bu, özel'ikle asitli dekompanse siroz hastalarında belirgindir. Bu hastalarda renal prostaglandin sentezindeki artışın, aktifleşmiş sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin böbrek üzerindeki olumsuz etkilerine karşı bir cevap oluşturduğu ileri sürülmektedir (7). Yapılan çalışmalarda, çeşitli dozlarda oral misoprostol verilmesi ile dekompanse sirozlu hastalarda indometastinin oluşturduğu kreatinin klirens bozukluğunun düzeltilebildiği (8,9), kompanse sirozlu hastalarda özellikle düşük doz (200 mcg/gün) misoprostolün renal vazodilatör, natriüretik ve diüretik özellikleri ile terapötik değer taşıyabileceği (10) ve hepatorenal sendromlu olgularda misoprostolün renal kan akımı ve idrar Na atılımını artırarak yararlı sonuçlar oluşturduğu (11) ortaya konulmuştur.

Biz de çalışmamızda asitli dekompanse siroz hastalarında prostaglandin analogu misoprostolün düşük dozda böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerini plasebo ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 1994 Kasım 1995 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde yatırılarak tedavi gören 25 hasta ile yü-

rütüldü. Hastalar randomize bir şekilde misoprostol ve plasebo gruplarına ayrılmış olup, grupların özellikleri ve çalışma düzeni Tablo 1 'de görülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların tümü asitli olan dekompanse sirozlu hastalardı. Hastalar yatırıldıktan itibaren 10 gün süre ile aldıkları tüm ilaçlar kesildi, 100 mmol/gün Na içeren diyet verildi ve bu süre içerisinde parasetez yapılmadı. Bir haftalık düşük sodyumlu diyeti takiben 12 saatlik açlıktan sonra sabah 08.00'den başlayarak üç gün süre ile hastaların 24 saatlik idrarları biriktirildi. İkinci gün hastalar rastgele iki gruba ayrılıp bir gruba plasebo, diğer gruba misoprostol 200 mcg/gün, tek doz halinde verildi. 24 saatlik idrarlarda Tablo 1 'de belirtilen parametreler incelendi.

Hepatosellüler karsinomalı, GİS kanamalı, hepatik ensefalopatili ve infeksiyon tablosu içinde olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Fraksiyone sodyum atılımı (FeNa)=(NaU/NaPxCrP/CrU)x10 formülü ile hesaplandı. Sonuçların istatistiksel analizlerinde Student t-testi ve Wilcoxon testi kullanıldı ve 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel karşılaştırma 1. gün bulunan sonuçlar ile 2. ve 3. gün bulunan değerler arasında ayrı ayrı yapıldı.

BULGULAR

Misoprostol ve plasebo gruplarına ait bulgular Tablo 2'de toplu halde görülmektedir. Misoprostol grubunda idrar akımı ve kreatinin klirensinde misoprostol kullanımı sonrasında bir artış gözlenirken buna paralel şekilde idrar osmolaritesinin düştüğü gözlenmiştir. Misoprostol kullanımı sonrasındaki ortalama değerler ile tedavi dönemindeki değerler arasında anlamlı farklılık vardı ve bu etkinin 3ncü günde de anlamlı bir düzeyde sürdüğü görüldü.

Yirmidört saatlik idrarda sodyum değerleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi ile misoprostol verilmesi sonrasında anlamlı farklılık oluşturan bir artış göz-

Tablo 2. Misoprostol ve plasebo gruplarına ait bulgular

	Misoprostol grubu					Plasebo grubu				
	1	Günler 2	3	P 1-2	P 1-3	1	Günler 2	3	P 1-2	p 1-3
İdrar akımı (ml/dk)	0.63	0.78	0.82	<0.05	<0.05	0.57	0.54	0.56	>0.05	>0.05
İdrar osmolaritesi (mOsm/ml)	857.5	713.5	697.5	<0.05	<0.05	865.5	867.5	869	>0.05	>0.05
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	65.3	79.1	74.2	<0.05	<0.05	66.1	64.6	65.3	>0.05	>0.05
24 saatlik idrar sodyumu (mmol/L)	71.3	79.8	74.2	<0.05	>0.05	74.6	76.7	75.3	>0.05	>0.05
Fraksiyone sodyum atılımı (mEq/L)	53.2	57.7	53.6	>0.05	>0.05	55.8	56.4	54.2	>0.05	>0.05
Serum Sodyumu (mEq/L)	135.5	136.3	137.6	>0.05	>0.05	134.6	136.3	135.7	>0.05	>0.05

lenirken bu etkinin üçüncü gün anlamlı farklılık oluşturacak düzeyde devam etmediği gözlemlendi.

Fraksiyone sodyum atılımı ve serum sodyum düzeylerinde ise tedavi öncesinde ve misoprostol verilmesi sonrasında 2nd ve 3ncü günlerde farklılık gösterdiği görülmeye rağmen, bu farklılığın anlamlı olmadığı saptandı.

Plasebo grubunda ise incelenen parametrelerin hiç birisinde anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Plasebo grubu ile misoprostol grubunun bulguları karşılaştırıldığında birinci gün değerleri arasında istatistiksel anlam taşıyan farklılık yoktu. İkinci gün değerlerinin karşılaştırılmasında fraksiyone sodyum atılımı ve serum sodyumu dışındaki parametreler arasında istatistiksel anlamlılık taşıyan fark saptandı. Üçüncü gün değerlerinin karşılaştırılmasında da idrar akımı, idrar ozmolaritesi ve kreatinin klirensi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi.

Misoprostol kullanımına bağlı yan etki gözlemlenmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, prostaglandin E1 analogu misoprostolün 200 mcg/gün dozunda kullanılmasının dekompanse sirozlu hastalarda idrar akımını ve kreatinin klirensini artırdığını, idrar ozmolaritesini düşürdüğünü ve 24 saatlik idrar sodyum atılımında da istatistiksel anlamlılık görülmemesine rağmen artış olduğunu gözledik. Bu sonuçlardan misoprostolün 200 mcg'lık dozunun hem diüretik hem de natriüretik etki gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu bulgular endojen prostaglandinlerin bilinen renal etkileri ile uyumludur (3,4).

Wong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da (10) misoprostolün 200 mcg'lık dozunun bizim bulgularımız ile uyumlu etkileri olduğu, oysa 400 mcg ve 800 mcg'lık dozların renal su ve sodyum atılımını etkilemediği gibi, tersine renal vazokonstriksiyona ve sodyum retansiyonuna neden olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada renal fonksiyonlar üzerinde neden düşük doz misoprostolün yararlı etkileri olduğu buna karşın neden yüksek dozlarda olumsuz etkiler gösterdiği sorusuna prostaglandin doz-cevap eğrisinin bir "plato'dan daha çok "çan eğrisi" şeklinde olması ile cevap verilmiştir (10). Yani düşük dozlarda çok belirgin olan bir etki yüksek dozlarda kaybolabilmekte hatta ter-

sine dönebilmektedir. Misoprostolün yararlı renal etkileri geçicidir. Çalışmamızda ikinci gün bulguları ile üçüncü gün bulgularının karşılaştırılması bu etkinin geçiciliğini ortaya koymaktadır. Bu cıktrum "3->n bilin" farmakokinetiği ile uyumludur (12).

Wong ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız arasındaki önemli bir fark o çalışmanın dekompanse sirozlu hastalarda yapılmış olmasıdır. Bizim hastalarımız ise asitli dekompanse sirozlu hastalardır. Literatürde dekompanse sirozlu hastalarda NSAİI'ların oluşturduğu renal fonksiyon bozukluklarında ve hepatorenal sendrom olgularında misoprostol kullanımının yararlı sonuçlarına dair bildiriler mevcuttur (6,9). Antillon ve arkadaşlarının bir çalışmasında oral prostaglandin analoglarının indometasin ile birlikte uygulanmasının indometasinin neden olduğu nefrotoksik etkileri geciktirdiği ya da en aza indirdiği bulunmuş ve daha güçlü prostaglandin analoglarının nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların tetikleyeceği renal yetersizliği önleyebileceği sonucuna varılmıştır (8). Bu çalışmaların tümünde misoprostolün hem NSAİI'ların nefrotoksik etkilerini en aza indirdiği hem de belirgin diürez ile birlikte orta kuvvette natriürezise neden olduğu görülmektedir.

Fevry ve arkadaşları da, alkolik sirozlu ve hepatorenal sendromlu dört hastada misoprostol uygulaması ile diürezin arttığını, serum kreatinin düzeylerinin düştüğünü, tüm hastalarda mevcut hiponatreminin normale döndüğünü ve idrar sodyum atılımının arttığını ortaya koymuşlardır (11).

Kontrol grubunu sağlıklı kişilerin oluşturduğu önceki çalışmalara göre bizim çalışmamızın bir başka farklılığı misoprostol grubunu karşılaştırdığımız plasebo grubunun da dekompanse sirozlu hastalardan oluşmasıdır. Bu durum çalışmaya homojenlik sağlamaktadır. Tablo 2'de görüldüğü gibi misoprostol grubunda tedavi öncesi ve sonrasındaki farklılığın dışında plasebo grubu ile de aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, dekompanse sirozlu hastaların renal fonksiyonlarında ilaç öncesine ve plasebo grubuna oranla belirgin düzelme oluşturan 200 mcg/gün dozundaki misoprostolün bu gruptaki hastaların tedavisinde gözönüne alınması gerektiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Robertson GL, Beri T. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1991:677-736.
2. Epstein M. Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology* 1985; 89:1415-25.
3. Schlondorf D. Renal prostaglandin synthesis. Sites of production and specific actions of prostaglandins. *Am J Med* 1986;81:1-11.
4. Raymond KH, Lifschitz MD. Effect of prostaglandins on renal salt and water excretion. *Am J Med* 1986; 80:22-3.
5. Dibona GF. Prostaglandins and nonsteroidal antiinflammatory drugs. Effects on renal hemodynamics. *Am J Med* 1986; 80:12-21.
6. Downie W. Prostaglandins and NSAID In the kidney. *3 Rheumatol* 1991(suppl 28); 18:19-21.
7. Shaw-Stiffel T, Campbell P3, Sole MJ, Greig P, Wong PY, Blendis LM. Renal prostaglandin E2 and other vasoactive modulators in refractory hepatic ascites: response to peritoneovenous shunting. *Gastroenterology* 1988; 95:1332-8.
8. Antillon M, Cominelli F, Lo S, Moran M, Somberg K, Reynolds TB, Zipser RD. Effects of oral prostaglandins on indomethacin-induced renal failure in patients with cirrhosis and ascites. *J Rheumatol* 1990(suppl 20); 17:46-9.
9. Toto RD. The role of prostaglandins in NSAID induced renal dysfunction. *3 Rheumatol* 1991(suppl 28); 18:22-5.
10. Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F. Dose-dependent effects of oral misoprostol on renal function in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106:658-63.
11. Fevery J, Cutsem EV, Nevensen F, Van Steenberghe W, Verberckmoes R, De Groote J. Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E2 analogue) and albumin administration. *3 Hepatol* 1990; 11:153-8.
12. Arroyo V, Gines P. Prostaglandins and the treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *3 Hepatol* 1990; 11:142-4.