

Misoprostol'ün Özefagus Motilitesi Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF MISOPROSTOL ON ESOPHAGEAL MOTILITY

Yusuf YAZGAN*, Levent DEMİRTÜRK**, Melih ÖZEL*

* Yrd.Doç.Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Servisi,

** Doç.Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Servisi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Gastrik ülser gelişme riski yüksek hastalarda nonsteroidal antiinflatuar ilaçlara (NSAİİ) bağlı ülser gelişimini önlemek için kullanılan misoprostolun özefagus motilitesi üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyel ve Metod: Prospektif ve "crossover" olarak tasarlanan çalışmaya 13 sağlıklı gönüllü erkek hasta alınmıştır. Olgulara çalışmanın birinci gününde özefagus gövde ve alt özefagus sfinkter (AÖS) basınçları ölçümleri (MMS firmasının UPS 2020 modeli manometre cihazı ile) yapıldıktan sonra bir gün süre ile yemeklerle birlikte alınmak üzere toplam 600 µgr misoprostol verilmiştir. Öğle saatinde alınmış son ilaç dozundan 3 saat sonra manometrik ölçümler tekrarlanmıştır. Ölçümlerde distaldeki dördü radyal dizilimli olan sekiz kanallı ve su perfüzyonu ile basınç ölçen kateter kullanılmıştır. AÖS ölçümleri duraksamalı geri çekme yöntemi ile yapılmıştır. AÖS gevşeme ve özefagus kasılma basınç ölçümleri toplam 10 kez 10 ml su yutturularak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tedavi sonrasında özefagus duvarına ait parametrelerin hiç birinde (tepe amplitüd değerleri, kasılma süresi, kasılma alanı, kasılma hızı, peristaltik kasılma oranları) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi. ($p>0,05$). AÖS manometrisi değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası ölçümler (gevşeme oranı, istirahat basıncı, gevşeme süresi, gevşeme alanı) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Misoprostol özefagus gövde motilitesi ve AÖS basıncı üzerinde belirgin bir değişiklik oluşturmamıştır. Bu gözlem NSAİİ ile birlikte veya tek başına misoprostol kullanılması gereken ve gastroözefajiyal reflüsü bulunan hastalarda misoprostolün güvenle kullanılabileceğini düşündürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Misoprostol, Özefagus motilitesi

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:182-186

Summary

Purpose: We aimed to investigate the effect of misoprostol, which is used to prevent nonsteroidal antiinflatuar drug (NSAID)-induced gastric ulcer in patients with high risk of ulcer development, on the esophageal motility.

Materials and methods: 13 healthy male volunteer were included in this prospective and crossover study. Manometric measurements of esophageal body and lower esophageal sphincter (LES) were recorded in the first day of the study. Subjects took misoprostol 200 µgr with meals (600 µgr/day) for one day. Three hours after the last dosage at lunch, manometric study was repeated. Water-perfused 8-lumen catheter with four holes radially located at the distal tip were used for pressure recordings. Stationary pull through for the LES pressure measurements were performed. LES relaxation and esophageal body contractions were evaluated for each 10 ml tap water swallowing.

Results: There was no difference in the parameters of esophageal body contractions (i.e. peak amplitude, wave duration, wave area, wave velocity and percentage of peristaltic contractions) before and after the treatment. Also no significant difference was found in the measurements of LES (percentage of relaxation, resting pressure, relaxation duration, relaxation area) before and after the treatment.

Conclusion: Misoprostol didn't cause a significant change on the motility of esophageal motility and LES recordings. It might be suggested that misoprostol may be used safely in NSAID users with gastroesophageal reflux.

Key Words: Misoprostol, Esophageal motility

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:182-186

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) gastroduodenal hasara yol açmak yanında özefagus ile ilişkili semptom ve lezyonlara da neden olabilmektedir. Bunlar arasında retrosternal yanma, gö-

ğüs ağrısı, ülser, diffüz özefajit, özefagus striktürleri ve kanama sayılabılır. (1-3) Kronik NSAİİ kullanımı olan hastalarda özefajit oranı sağlıklı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (4)

Özefajitli olgularda tedaviye dirence yol açan faktörlerden birinin NSAİİ kullanımı olabileceği rapor edilmektedir (5).

Farklı yapılarıdaki prostaglandinlerin (PG) özefagus gövde motilitesi ve alt özefagus sfinkteri üzerinde etkileri konusunda çelişkili yayınlar bildirilmektedir (6-12). Bazı çalışmalarda PG E analoglarının alt özefagus sfinkteri (AÖS) basıncında ve özefagus distalindeki kontraksiyonlarda azalma yapabileceği ileri sürülürken (12,13) diğerlerinde özefagus motilitesi üzerinde bir etkisi olmadığı rapor edilmektedir (9,14). Misoprostol, gastrik ülser gelişme riski yüksek hastalarda NSAİİ'lara bağlı ülser gelişimini önlemek için kullanılan prostaglandin (PG) E1 analogu olan bir ilaçtır (15,16). Misoprostolün özefagus motilitesine etkisi hakkında literatürde şimdiye kadar bildirilmiş bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışma amacımız özefagusta semptom ve lezyonlara neden olabileceği belirtilen NSAİİ ile birlikte sıklıkla kullanılabilen misoprostol'ün özefagus motilitesi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Materyel ve Metod

Prospektif ve "crossover" olarak tasarlanan çalışmaya gönüllü olan sağlıklı 13 erkek olgu dahil edilmiştir. Manometri kateteri yerleştirilmesi için kontrendikasyonu olanlar ve üç ay öncesinden itibaren NSAİİ almış olan olgular çalışmaya alınmamışlardır. Her olguya tedavi öncesi özefagus gövde motilitesi ve AÖS basınç ölçümleri yapıldıktan sonra bir gün süreyle yemeklerle birlikte 200 µgr (toplam 600 µgr/gün) dozunda misoprostol verilmiştir. Öğle saatinde alınmış olan son ilaç dozundan 3 saat sonra özefagus manometrisi tekrarlanmıştır. Manometrik ölçümlerin 48 saat öncesinden itibaren olguların her hangi bir ilaç almamaları ve 6 saat öncesinden itibaren aç kalmaları sağlanmıştır. Manometrik ölçümler, steril ve gazı alınmış distile su ile kapiller infüzyona olanak sağlayan, distalde dört kanalı radyal, diğer dördü proksimale doğru beşer cm aralıklarla dizilmiş olan toplam 8 kanallı kateter ile yapılmıştır. Olguların ikinci ölçümlerinde aynı kateterin kullanılmasına özen gösterilmiştir. Ölçümlerin kaydı ve değerlendirilmesi MMS firmasının "stationary

motility system UPS 2020" model cihazı ve aynı firmanın sağladığı yazılım ile gerçekleştirilmiştir. AÖS basıncı, distaldeki 90° ar derece aralıklarla radyal dizilimiş 4 kanaldan 0,5 cm'lik aralıklarla duraksamalı geri çekme yöntemi ile ölçülmüştür. Her duraklamada 60-120 sn kadar beklenilmiş, AÖS basıncının en yüksek ölçüldüğü noktada kateter sabitlenerek distaldeki radyal kanallardan AÖS gevşemesi, proksimaldeki 5'er cm aralıklı 4 kanaldan (en proksimalden itibaren P8: 0'ncı cm, P7: 5'nci cm, P6: 10'ncu cm, P5: 15'nci cm) gövde basınçları kaydedilmiştir. AÖS gevşeme ve özefagus kasılma basınçlarını ölçmek için olgulara en az 30'ar saniye aralıklı olmak üzere toplam 10 kez 10 ml su yutturulmuştur. Özefagus duvarı kasılma basınç parametreleri olarak sırası ile tepe amplitüd değeri (mmHg), kasılma süresi (sn), kasılma alanı (mmHg/sn), kasılma hızı (cm/sn) ve peristaltik olan (veya olmayan) kasılmaların oranı (%) karşılaştırılmıştır. AÖS basınç parametreleri olarak tam veya kısmen gevşemenin görüldüğü veya hiç görülmediği yutkunma oranı (%), istirahat basıncı (mmHg), ortalama gevşeme yüzdesi (%), ortalama gevşeme süresi (sn) ve ortalama gevşeme alanı (mmHg/sn) karşılaştırılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 10.0 istatistik yazılım paketinde bulunan Wilcoxon işaret sıra testi kullanılmıştır.

Sonuçlar

Çalışmaya 15 sağlıklı erkek gönüllü (yaş ortalaması 21,23±1,30) ile başlanmıştır. İki olgu misoprostolü tolere edemediğinden çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların hiç birinde dispeptik yakınma, reflü semptomları ve ilaç öyküsü yoktu. Misoprostol kullanımına bağlı olarak, bir hastada gelişen hafif ishal dışında yan etki ortaya çıkmadı. Tedavi sonrasında özefagus duvarına ait parametrelerin hiç birinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi (p>0,05). Olguların özefagus gövdesi manometrik ölçümleri Tablo 1'de görülmektedir. AÖS manometrisi değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p>0,05). AÖS manometrisine ait ölçümler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların misoprostol kullanımından önce ve sonra özefagus gövdesi manometrik ölçümleri

	Tedaviden Önce		Tedaviden sonra		P değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Tepe amplitüd değeri P5 (mmHg)	103,37	46,14	112,22	49,95	>0,05
Tepe amplitüd değeri P6 (mmHg)	85,23	40,51	88,18	32,04	>0,05
Tepe amplitüd değeri P7 (mmHg)	51,29	24,50	54,07	20,05	>0,05
Tepe amplitüd değeri P8 (mmHg)	41,58	15,07	43,32	19,34	>0,05
Tepe amplitüd değeri ort (mmHg)	70,72	25,48	74,70	25,67	>0,05
Kasılma süresi P5 (sn)	4,05	0,99	4,15	1,34	>0,05
Kasılma süresi P6 (sn)	3,81	0,84	4,01	0,84	>0,05
Kasılma süresi P7 (sn)	3,79	1,22	3,21	0,92	>0,05
Kasılma süresi P8 (sn)	2,78	0,91	2,69	0,74	>0,05
Kasılma süresi ortalama (sn)	3,62	0,80	3,52	0,80	>0,05
Kasılma alanı p5 (mmHg/sn)	79,17	50,24	91,01	76,76	>0,05
Kasılma alanı p6 (mmHg/sn)	66,30	39,07	65,22	33,35	>0,05
Kasılma alanı p7 (mmHg/sn)	43,20	32,12	36,88	18,41	>0,05
Kasılma alanı p8 (mmHg/sn)	25,60	13,33	26,35	14,07	>0,05
Kasılma alanı ortalama (mmHg/sn)	53,91	26,63	55,15	30,88	>0,05
P8-7 Kasılma hızı (cm/sn)	4,24	2,65	3,21	0,87	>0,05
P7-6 Kasılma hızı (cm/sn)	3,37	0,97	4,24	2,27	>0,05
P6-5 Kasılma hızı (cm/sn)	5,41	8,39	4,79	1,81	>0,05
P8-7 tepeden tepeye hız (cm/sn)	2,69	0,59	2,98	0,75	>0,05
P7-6 tepeden tepeye hız (cm/sn)	2,46	3,33	3,43	1,30	>0,05
P6-5 tepeden tepeye hız (cm/sn)	5,79	2,79	5,20	2,24	>0,05
Peristaltik kasılma (%)	96,67	6,53	98,38	3,95	>0,05
Simültane kasılma (%)	3,33	6,53	1,62	3,95	>0,05
Retrograd kasılma (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	
İletilmeyen kasılma (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	

(P: Basınç kanalı)

Tablo 2. Olguların misoprostol kullanımından önce ve sonra alt özefagus sfinkter basınç ölçümleri

	Tedaviden önce		Tedaviden sonra		P değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Tam AÖS gevşemesi (%)	62,33	34,76	68,23	39,07	>0,05
Kısmi AÖS gevşemesi (%)	41,67	34,76	38,77	39,07	>0,05
AÖS gevşemesi yok (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	
AÖS istirahat basıncı (mmHg)	14,33	5,35	17,23	7,94	>0,05
AÖS gevşemesinin yüzdesi (%)	80,33	13,57	84,85	14,40	>0,05
AÖS gevşemesi süresi (sn)	7,45	1,77	7,30	1,84	>0,05
AÖS gevşemesi alanı (mmHg/sn)	86,33	45,23	100,23	65,59	>0,05

Tartışma

NSAİİ'lerin özefagusa potansiyel zararları olabileceğini bildiren yayınların sayısında son yıllarda bir artma gözlenmektedir (1-5). Ancak NSAİİ'lerin özefagus mukozası üzerinde hasara neden olan mekanizmalar konusunda bir açıklık bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin özefagustaki mukozal bariyeri kırarak veya asite cevap olarak verilen mukozal adaptasyon mekanizmalarını kırarak mukozal hasa-

ra neden olduğu ileri sürülmektedir (17,18). NSAİİ ve misoprostol mide ülseri gelişme riski yüksek olgularda sıklıkla birlikte kullanılabilen ilaçlardır (15,16).

AÖS basıncında azalma gastroözefajiyal reflü hastalığı gelişiminde rol oynayan başlıca mekanizmalardan biridir (19). Endojen prostoglandin E (PgE)'lerin gastrointestinal sistemin longitudinal düz kaslarında kasılma, sirküler kaslarında ise gev-

şeme yönünde etki gösterdiği bildirilmektedir (20). Manometrik ölçüm çalışmalarında prostaglandinlerin özefagus motilitesi üzerinde etkisi konusunda çelişkili sonuçlar rapor edilmektedir (8-12).

Caruzzi ve ark. PgE1 analoglarının genel olarak özefagus motilitesi üzerinde gevşeme yönünde etkileri olduğunu bildirmektedirler (10). Benzer bir çalışmada PgE1 analoglarının distal özefagus düz kaslarında, proksimale göre daha baskın olmak üzere, relaksasyona neden oldukları rapor edilmektedir (11). Sınar ve ark., PgE1'in sfinkter basıncının devamlılığını sağlayan kolinerjik yolu inihibe ederek AÖS'nde gevşemeye neden olduğu ve böylece akut AÖS bozukluklarının patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (12).

Misoprostol gibi bir PgE analogu olan rioprostol'ün 600 µgr'lık dozları ile distal özefagus motilitesi üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı ve GÖRH'nda güvenle kullanılabilmesi rapor edilmektedir (8). Schwartz ve ark. bir PgE2 analogu olan trimoprostil'in özefagusun manometrik parametreleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını bildirmektedirler (9). Bir diğer çalışmada da PgE infüzyonunun doza bağımlı olarak özefagusun distalinde ve AÖS'inde selektif bir inhibisyona yol açabileceği bildirilmektedir (13).

Misoprostol'ün mide asidini 50, 100 ve 200 µgr dozlarında inihibe ettiği, etkinliğinin dozla arttığı bildirilmektedir (21). Mide asidini inihibe ettiği dozlarda mukoza koruyucu etkisinin da ortaya çıktığı belirtilmektedir (22). Demirtürk ve ark., misoprostolün duodenum ülseri iyileşmesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında 800 µgr/gün dozunun 400 µgr/gün dozuna göre daha etkili olduğunu, 800 µgr/gün dozunda ishal yan etkisinin belirgin yüksek bulunmasına rağmen tedaviyi kesmeyi gerektirmediğini rapor etmişlerdir (23). Raskin ve ark., NSAİİ kullanan 1623 hastayı içeren çok merkezli çalışmalarında misoprostolün 400 veya 600 µgr/gün dozlarında mide ve duodenum ülserini belirgin önlediğini ve 800 µgr/gün dozuna göre daha iyi tolere edildiğini göstermişlerdir (24). Çalışmamızda ise tedavinin kesilmesine neden olacak yan etki insidansının az görüldüğü ve sitoprotektif etkinin optimum sağ-

landığı düşünülen 600 µgr/gün dozu kullanılmıştır. Manometrik değerlendirmelerimiz (Tablo 1 ve 2), 600 µgrlık farmakolojik dozda kullanılan misoprostol'ün ne özefagus duvar kasılmaları, ne de AÖS basıncı parametreleri üzerinden anlamlı bir etkiye bulunmaması yönü ile Baunack ve ark. (8) ile Schwartz ve ark. (9)'nın çalışmalarını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda misoprostolün özefagus gövde motilitesi ve AÖS basıncı üzerinde belirgin bir değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir. Bu gözlem NSAİİ ile birlikte veya tek başına misoprostol kullanması gereken ve gastroözefajiyal reflüsü bulunan hastalarda misoprostolün güvenle kullanılabilmesini düşündürmekle birlikte daha geniş sayıda NSAİİ kullanan hasta grubu ile planlanacak olan ileri manometrik çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir.

KAYNAKLAR

1. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. UCLA Conference. Ann Intern Med 1991; 114:307-9.
2. McCarthy DM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-the clinical dilemmas. Scand J Gastroenterol 1992; 27(Suppl 192):9-16.
3. Lanas A, Hirschowitz BI. Significant role of aspirin use in patients with esophagitis. J Clin Gastroenterol 1991; 13:622-7.
4. Taha AS, Dahill S, Nakshabendi I, Lee FD, Sturrock RD, Russel RI. Oesophageal histology in long term users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Clin Pathol 1994; 47:705-8.
5. Hirschowitz BI, Lanas A. NSAID association with gastrointestinal bleeding and peptic ulcer. Agents Actions 1991; 35(Suppl):93-101.
6. Morgan GP. Deleterious effects of prostaglandin E2 in reflux esophagitis. Med Hypoth 1996; 46:42-4.
7. Rosenkranz RP, Fisher PE, Turke ML, Perry MR, Wong AG, Wren DL, Cooper GF, Smith WL. Effects of the natural and unnatural isomers and degradation products of enprostil on gastric acid secretion and gastrointestinal motility in the rat. Arzneimittelforschung 1989 Dec; 39(12):1568-71.
8. Baunack AR, Demol P, Froese G, Kuhlmann J, Weihrauch TR. Effect of rioprostil, an oral prostaglandin E1 analogue, on lower oesophageal sphincter pressure and on the motility of the distal oesophagus in healthy volunteers Scand J Gastroenterol Suppl 1989; 164:120-5.
9. Schwartz GJ, Levine RA, Petokas S, Gallo-Torres HE, Scheinbaum ML, Sondheimer JM. Effects of acute administration of a prostaglandin E2 analog, trimoprostil, on esophageal motility in man Am J Gastroenterol 1987

- Sep;82(9):836-9.
10. Coruzzi G, Poli E, Adami M, Bertaccini G, Glasser A. Effect of MDL 646, a new synthetic prostaglandin, on gastroesophageal motility of the rat. *Farmaco [Sci]* Feb 1983; 38(2):121-7.
 11. Sinar DR, Cordova CM, Fletcher JR, Castell DO. Decreased esophageal peristaltic amplitude in response to prostaglandin E1 and prostacyclin in the baboon. *Dig Dis Sci* 1982 Dec;27(12):1067-72.
 12. Sinar DR, Fletcher JR, Castell DO. Prostaglandin E1 effects on resting and cholinergically stimulated lower esophageal sphincter pressure in cats. *Prostaglandins* 1981 Apr; 21(4):581-90.
 13. Mukhopadhyay A, Rattan S, Goyal RK. Effect of prostaglandin E2 on esophageal motility in man. *J Appl Physiol* Sep 1975; 39(3):479-81.
 14. Baunack AR, Froese G, Demol P, Wargenau M, Ruoff HJ, Weihrauch TR. Effect of rioprostil, an oral prostaglandin E1 (PGE1) analogue, on lower esophageal sphincter pressure and on the motility of the distal esophagus in healthy volunteers. *Z Gastroenterol* Apr 1988; 26(4):199-203.
 15. Cohen M, Clark L, Armstrong L, D'Souza J. Reduction of aspirin-induced fecal blood loss with low-dose misoprostol tablets in man. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 605-11.
 16. Hunt J, Smith J, Jiang C, Kessler L. Effect of synthetic prostaglandin E1 analog on aspirin-induced gastric bleeding and secretion. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 897-902.
 17. Lanas A, Sousa F, Ortego J, et al. Aspirin renders the esophageal mucosa more permeable to acid and pepsin. *Eur J Gastroenterol* 1995; 7:1065-72.
 18. Lanas AI, Blas JM, Ortego J, Soria J, Sainz R. Adaptation of esophageal mucosa to acid-and pepsin-induced damage. Role of nitric oxide and epidermal growth factor. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1003-12.
 19. Kahrilas PK. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Sleisenger MH, Fortran JS, editors. *Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology, diagnosis, management.* 6th ed. Philadelphia. Saunders company. 1998: 498-508.
 20. Campbell WB. Lipid derived autacoids, eicosanoids and platelet-activating factor. In: Goodman And Gilman eds. *The pharmacologic basis of therapeutics.* 18th ed. Singapore. Pergeman press. 1991: 600-11.
 21. Taha AS, McLaughin S, Hollan 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.
 22. Walt RP, FRCP. Misoprostol ofrthe treatment of peptic ulcer and antiinflammatory drug-induced gastroduodenal ulceration. *Drug therapy.* 1992; 327: 1575-80.
 23. Demirtürk L, Hülügü S, Altın M, Çankır Z, Gül S, Dumanhan L, Danacı M. Farklı dozlarda mizoprostolün duodenum ülseri tedavisinde ve helicobakter pilori klirensinde etkinliği. *T. Klin. Gastroenterohepatoloji.* 1994; 4: 230-3.
 24. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* Sep 1995; 1;123(5):344-50.

Geliş Tarihi: 10.03.2003

Yazışma Adresi: Dr.Yusuf YAZGAN
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Gastroenteroloji Servisi,
Üsküdar, İSTANBUL
yuyazgan@turk.net