

Nimesulid ve Naproksen Na Kullanımı ile Oluşan Gastropati ile Rezidüel Gastrik Sıvıdaki Prostaglandin E₂ Düzeyi Arasındaki İlişki

THE RELATION BETWEEN PROSTAGLANDIN E₂ LEVELS IN GASTRIC RESIDUE AND THE GASTROPATHY INDUCED BY NIMESULIDE AND NAPROXEN SODIUM

Mesul BAŞAK*, Muammer GÖZAYDIN**, Yusuf YAZGAN***, Ramazan ÖZTÜRK****, A.Kemal GÜRBÜZ*****, Zeki ÇANKIR*, Seçkin COŞANSEL*****, Levent DEMİRTÜRK*****, Mehmet DANACI*****

* Yal.Doç.Dr.,(iA'A Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıklar Kliniği.
** IJ/m.Dr.,GATA i Lıydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği,
*** Uzm.Dr.(iATA Haydarpaşa Eğitimi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,
**** Doç.Jr.GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,
***** Doç.Jr.GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,
***** Gzm.Oğr.GATA Haydarpaşa Eğitimi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği,
***** Prol.I)r.GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

Özet

İhu çalışınınla amaçlınz; plasebo, ulmesidid ye naproksen Na kullanan hastalarda rezidüel gastrik sıvıdaki PGk , düzeyi ve İni ilaçların kullanımı ile oluşan gusitropati arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Çalışmaya; Mart ve Haziran 1997 tarihleri arasında, ilk endoskopileri >normal ve ortalama yaşları 21.10' 1.29 yıl olan 7- erkek İnstu dahil edilmiştir. Hastalar 25'er kişilik 3 gruba tı'lascho ih. 2.\, Nimesulid i00 mg ih. 2x1 . Naproksen \a 550 mg ih. 2x1) ayrılarak, tedavi öncesi ve 7 günlük tedavi sonrasında rezidüel gastrik sıvıdaki PQE, değerleri. RIA ile çalışıldı, Plasebo grubunda tedavi sonrasında gastrik lezvou oluşmazken. Nimesulid re naproksen Na gruplarında gastrik hasarı gösteren ortalama l.unza skorları t).64-0.HI ve 2.68-0.74 (><).1)005) olarak lu/uıdu. Plasebo grubunda ilk ve son PGE₂ değerleri. 79.59-54.86 pg/ml ve 9±34.72 pg'ud lp->0.05), nimesulidde 93.113 •Mo.84 pgnd ve 75.13 ••-39.71 jıgul (p<0.005). naproksen Na'da 96.2-l-i-57.7l pgnd ve 57.37±46.59 pg2ml'di ip-0.0001). Nimesulid ve naproksen gruplarının ilk ve son PGE₂ değerlerinin farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı İp- 0.00115i. Lauza skorlaması i/e POİN değerleri lirasında negatif korelasyon mevcuttur ; 0.228).

Geliş Tarihi: 02.03.1 WS

Yazışma Adresi: Dr.Z.eki ÇANKIR
(iATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği.
İSTANBUL

Summary

The aim of this study is to investigate the PGE₂ levels in residual gastric juice of patients using nimesulide, naproxen Na and placebo, and the resultant gastropathy related to these drugs. 75 male patients, with normal first visit endoscopies, mean age 21.10±1.29 years, were enrolled to study between March-June 1997. Patients were divided into 3 groups (Placebo bid, Nimesulide 100 mg bid, Naproxen Na 550 mg bid), and PGE₂ levels were measured by HPLC in residual gastric juice before treatment and after 7 days of treatment. Lanza score which shows the gastric damage in nimesulide and naproxen Na group was 2.68±0.74 (p<0.001), respectively. First and the last PGE₂ levels were 79.59±34.36 pg/ml and 79±34.72 pg/ml in placebo group (p<0.05), 93.03±46.84 pg/ml and 75.13±39.71 pg/ml in nimesulide group (p<0.005), 96.24±57.71 pg/ml and 57.37±46.59 pg/ml in naproxen Na group (p<0.0001). There was a statistically significant difference in the first and the last PGE₂ levels in nimesulide-naproxen Na groups (p<0.0005). There was a weak negative correlation between the Lanza score and PGE₂ levels (r=0.228).

In conclusion; In nimesulide group, the number and severity of gastric lesions related to the reduction in PGE₂ levels, was lower than naproxen Na group. There was a negative correlation between the reduction in PGE₂ levels and the number and severity of gastric lesions. PGE₂ measured in residual gastric juice before and after treatment.

Sonuç olarak, birisi referans kabul ettiğimiz (Naproxen Na) ve diğeri oldukça yeni olan (Nimesulid) NSAİİ'lerden, nimesulid grubunda, gastrik lezyonların sayısı ve şiddeti i/e l>rostuglandin değer/erindeki azalma, naproxen Na grubuna oranla daha düşük olarak bulunmuştur. Prostaglandin değer/erindeki azalma ile Lanza skoru ortalamaları arasında negatif yönde zayıf derecede korelasyon vardır. Tedavi öncesi ve sonrasındaki rezidüel gastrik sıvıdaki prostaglandin değer/erindeki farklılıklar, gıtsirik uukozal lezyonların inonilörzasvomunda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Nimesulid, Naproxen Na, (İastropati, Prostaglandin LA

T Klin (İastroenterohepatoloji 1998. 9:105-112

may be useful in monitoring mucosal damage and may identify patients who are likely to devoiop endoscopic mucosal changes.

Key Words: Nimesulide, Naproxen Na, (İastropathy, Prostaglandin IN

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:105-1

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), dünyada en sık reçete edilen ilaç grubunu oluşturmaktadır (1). Buna karşılık bu ilaçların gerek gastrik mukozaya gerek topikal, gerekse sistemik prostaglandin sentez inhibisyonu sonucu oluşan gastrik yan etkileri, sıklıkla morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Aspirin ve NSAİİ'lerin temel etki noktası, siklooksijenaz (COX) enzimidir (2). Naproxen; COX-1 ve COX-2'yi aynı derecede inhibe ettiği için, aspirine oranla daha az ülserojeniktir (3). Nimesulid ise COX-2'yi zamana bağlı ve selektif olarak inhibe eder (4-7). Etodolak ve naproxenin gastrik ve duodenal mukozadaki prostaglandin düzeylerine etkileri incelendiğinde, gastrik ve duodenal mukozadaki PGE₂ ve PGE düzeyleri etodolak grubunda suprese olmazken, naproxen grubunda belirgin derecede supresyon gözlenmiştir (8,9). Aynı çalışmada gastrik mukozal lezyonlarla prostaglandin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (9). 7 günlük naproxen Na tedavisi sonrasında rezidüel gastrik sıvıdaki prostaglandin düzeyleri ile gastrik mukozal lezyonların şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmiş ve gastrik sıvıdaki prostaglandin düzeylerinin gastrik lezyonların monitorizasyonunda kullanılabilir bir parametre olabileceği gösterilmiştir (10).

Bu çalışmada amacımız; plasebo, nimesulid ve naproxen Na kullanan hastalarda rezidüel gastrik sıvıdaki PGE₂ düzeyi ve bu nonsteroid antiinflatuar ilaçların kullanımı ile oluşan gastropati arasındaki ilişkinin incelenmesinin yanısıra gastrik sıvıdaki PGE₂ düzeylerinin gastrik lezyonların monitorizasyonundaki rolünü incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya; Mart-Haziran 1997 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğilim Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde, kas ve iskelet sistemine ait hastalıkları nedeniyle yatırılarak takip edilen ve özofagogastroduodenoskopi (ÖGD)'yi kabul eden olgular dahil edilmiştir. Kliniğe başvurusunda gastrointestinal semptomları olmayan ve çalışmanın kabul kriterlerine uygun olan toplam 132 olgudan, ilk ÖGD'sinde tamamen normal endoskopik görünüm saptanan 75 erkek hasta çalışma grubu olarak belirlenmiştir.

Hastaların çalışmaya kabul kriteri; hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi, son bir aydır bizmut bileşiği, omeprazol, H₂ reseptör bloken ve antibiyotik kullanmıyor olması, son 15 gündür kortikosteroid kullanmamış olması, peptik ülser anamnezi olmaması ve gastrit veya ülsera yönelik operasyon geçirmemiş olması, NSAİİ intolerans öyküsü bulunmaması, PGE₂ düzeyini etkileyebilecek diğeri bir ilaç kullanma zorunluluğu bulunmaması, kanama diyatezi, kalp yetmezliği, hipertansiyon, kronik karaciğeri hastalığı, renal yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı ve malabsorbsiyon sendromu hikayesi bulunmaması, protrombm zamanının kısa (<%50) ve trombosit sayısının <50.000/mm³ olmaması, ilaç kullanımında uyumlu olunması olarak belirlenmiştir.

Hastalar 25'er kişilik 3 eşit gruba ayrılarak, yemeklerden sonra olmak üzere, 1. grup hastaya Plasebo tablet (tb.) 2x1 peroral (p.o.), 2. grup hastaya Nimesulid 100 mg tb, (Mesulid tb.) 2x 1 p.o. ve 3. grup hastaya Naproxen Na 550 mg tb.

(Apranax fori lb.) 2x1 p.o. ÖGD nin yapıldığı gün başlandı.

ÖGD, Olympus GIF K2Ö ve Fujinon UG1-FP7 l'ibercendoskoplar kullanılarak yapıldı. Endoskoplar, %10 süksinik asıl ve dimctoksitletrahidrofuran (Gigasept) içerisinde 15-30 dakika süre bekletilerek dezenfekte edildi. Endoskopik inceleme öncesinde %10'luk sprey Lidokain (Xylocain) ile topikal anestezi ve premedikasyon uygulandı.

İlk ÖGD "si tamamen normal saptanan hastalardan, tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ düzeylerinin ölçümü için, standart tip kamil ile 5 ml rezidüel gastrik sıvı, ilk ve kontrol endoskopileri esnasında alındı. Gastrik sıvı örnekleri çalışılıncaya kadar -70°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Gastrik sıvıdaki PGE₂ düzeylerinin ölçümü Sarosiek ve ark.'nın (10) tanımladığı şekilde yapıldı. PGE₂ ölçümü için; 'Prostaglandin E-, (¹²⁵I) assay system with magnetic separation RPA 530, (Ainersham International pic)' kili kullanıldı. C18 kolon olarak. 'Minicolumns for sample purification, Amprep™ C18, RPN 1900 (Amersham International pic)' kullanıldı. Alman gastrik sıvı örneğinin 0.5 ml içerisine, pH 7.0'da hazırlanmış. 9 ml siirat ve 200 mg aspirin içeren sitrat tampondan 0.1 ml konularak asidifikasyon yapıldı. Örnekler çalışılacağı zaman 0.5 ml 'A sulu etanol ve 10 ul gliciyal asetik asit ilave edildikten sonra, elde edilen örnek oda ısısında 5 dakika bekletilerek 3800 devirde 2 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi ile elde edilen supernatant, 2 kolon %10 elanolle yıkanmış Amprep C18 kolonlardan geçirildi. Kolonlar 1 kolon volüm distile su ve 1 kolon volüm hexan ile yıkandı. PGE₂ kolonlardan 2x0.75 ml etil asetat geçirilerek ayrıştırıldı. Ayrıştırılan örnekler toplanarak kuru nitrojen gazı altında 30 dakikada evaporasyon yapıldı. Kuru PGE₂ örnekler toplanarak üzerine pH 7.0'da hazırlanmış jelaimli fosfat tampondan 100 ul ilave edildi. Sonuç solüsyonu üzerine 100 ul metil oksimal ilave edildi ve 6(°)C'de 1 saat inkiibe edilerek örnekler RIA ile çalışıldı.

Hastaların sekizinci gün ilaç tedavilerinin son dozları verildikten 2 saat sonra kontrol endoskopileri yapıldı. Kontrol endoskopismde endoskopik görüntü değerlendirilmesi ile gastrik mukozal lezyonların mevcut olup olmadığı araştırıldı. Gastrik mukozal lezyonların şiddeti Lanza skoruna göre

Tablo 1. Lanza Skorlaması

Skor şiddeti	Gastrik Mukozal Endoskopik Görünüm
0	Görünür lezyon odağı yok
1	Bir hemoraji ve erozyon odağı (1 cm'den kısa aralıklı iki ayrı lezyonun birlikte varlığı tek lezyon olarak değerlendirilebilir)
2	2-10 arası hemoraji veya erozyon odağı
3	1 1-25 arası hemoraji veya erozyon odağı
4	25'den fazla hemoraji veya erozyon odağı, herhangi büyüklükteki bir ülser

değerlendirildi (11). Lanza skorlaması Tablo 1 'de gösterilmiştir.

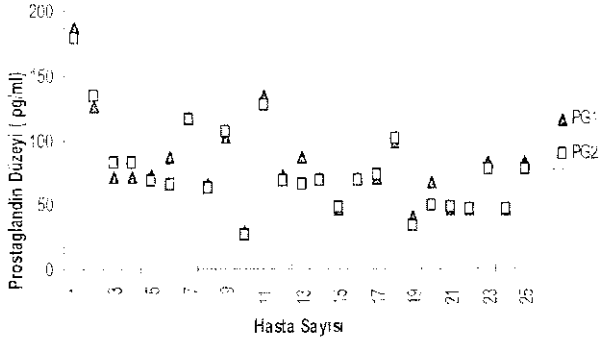
Bütün değerler ortalama+standart sapma olarak belirtildi. Gruplar arasında değerlerin farklılığım göstermede, bağımsız iki grup ortalaması için "student t testi" kullanıldı. İki grup arasında başlangıç ve bitiş değerler arasındaki farklılığı göstermede tek yönlü varyans analizi ve ki-kare testi uygulandı. Değerlerin birbiriyle ilişkileri korelasyon katsayısı ile belirlendi (12). İstatistik hesaplamalar "Microstat istatistik programı" ve "Microsoft Excel for Windows version 7.0" ile yapıldı.

Bulgular

Hastalar çalışmada kullandıkları ilaca bağlı olarak 25'er kişilik 3 gruba ayrıldı. Plascbo, nimesulid ve [naproksen](#) Na gruplarında ortalama yaş sırasıyla 20.68±0.69 * yıl, 21.16±1.10 yıl ve 21.20±0.29 yıl idi. Hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ değerler plascbo grubunda 79.59±34.36 pg/ml ve 79±34.72 pg/ml (p>0.05); nimesulid grubunda 93.03±46.84 pg/ml ve 75.13±39.71 pg/ml (p<0.0(5), naproksen Na grubunda ise 96.24±57.71 pg/ml ve 57.37±46.59 pg/ml (p<0.0(01) olarak bulundu. Tedavi öncesi ve 7 günlük NSAİİ kullanımı sonrası, hasta gruplarının ortalama PGE₂ değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Nimesulid ve naproksen Na gruplarının tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ değerleri arasındaki farklar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.0005).



Şekil 1. Phisebo grubunun tedavi öncesi ve 7 günlük tedavi sonrası PGE, değerleri

Hasla gruplarının tedavi öncesi ve 7 günlük tedavi sonrası PGE, değerleri Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'de gösterilmiştir.

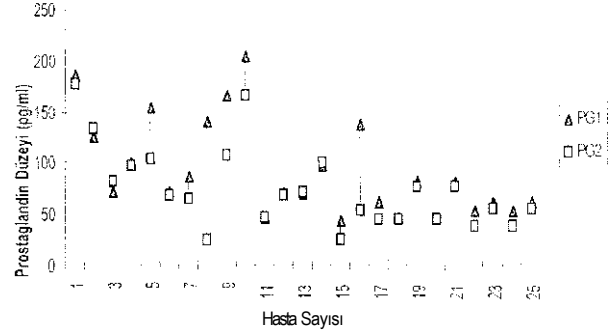
Hasta gruplarında NSAİİ kullanımından sonra gastrik mukozal lezyonların şiddeti Lanza skoruna göre değerlendirildi. Tüm gruplardaki Lanza skoru ortalaması $E10-L1.31$ idi. Plasebo grubundaki hastaların kontrol endoskopileri normal olarak bulundu. Nimesulid ve naproksen Na gruplarında ise ortalama Lanza skorları sırasıyla $0.64+0.81$ ve $2.68+0.74$ ($p+0.0005$) olarak bulundu.

Hastaların tedavi Lanza skorlaması ile PGE, değerleri arasında ise ters yönde zayıf korelasyon mevcuttu ($r: 0.228, p<0.05$).

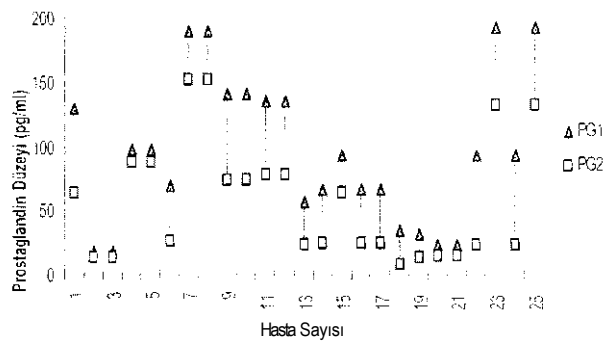
Hasta gruplarında NSAİİ kullanımından sonra gastrik mukozal lezyonların şiddetinin Lanza skoruna göre değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bir haftalık NSAİİ kullanımı sonucu toplam 50 hastanın 13'ünde (%26) endoskopik olarak gastropati saptanmadı. 23 (%46) hastada skor 1-2 ve 14 (%28) hastada da skor 3-4 gastropati saptandı. Nimesulid grubunda gastropati genel olarak hafif düzeyde oluşurken, naproksen Na grubunda tüm hastalarda gastropati mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastalarda NSAİİ kullanımı sonrasında önemli gastrointestinal semptomlar (gastrointestinal kanama ve ağrı gibi) gözlenmedi. Nimesulid grubunda 2 hastada, naproksen Na grubunda 5 hastada, hafif gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve şişkinlik gibi) gözlemlendi.



Şekil 2. Nimesulid grubunun tedavi öncesi ve 7 günlük tedavi sonrası PGE, değerleri



Şekil 3. Naproksen Na grubunun tedavi öncesi ve 7 günlük tedavi sonrası PGE, değerleri

Tablo 2. Hasta gruplarında NSAİİ kullanımında sonra gastrik mukozal lezyonların şiddetinin Lanza skoruna göre değerlendirilmesi

Lanza Skonu	Plasebo (n:25)	Nimesulid (n:25)	Naproksen Na (n:25)
0	25	13	-
1	-	9	-
2	-	2	12
3	-	1	9
4	-	-	4

Tartışma

Siklooksijenaz enzimi, aspirin ve NSAİİ'lerin temel etki noktasıdır (2). COX-1 yapısal bir enzimdir. Trombositlerde, vasküler endotel hücrelerinde, mide mukozal hücrelerinde ve böbrekte bol miktarda bulunur. COX-2: fibroblastlar, monositler, makrofajlar, vasküler endotel hücreleri ve diğer hücrelerde, sitokinler, mitojenler ve endotoksin gibi proinflamatuar maddeler

tarafından indüklenir. NSAİİ'lann antiinflamatuvar etkilerinden COX-2 inhibisyonu, ülserojenik ve nefrotoksik etkilerinden ise COX-1 inhibisyonu sorumludur (3). COX-1 inhibisyonu ile gastrik bölgedeki prostaglandin sentezinde azalma olmaktadır (3). Prostaglandinler gerek endojen, gerekse eksojen olarak verildiklerinde gastrik asit sekresyonunu üzerindeki etkilerini, intrasellüler cAMP üzerinden yapmaktadırlar (13).

Aspirin ve indometazin COX-1'e selektivite göstermektedir, bu nedenle gastrik toksisitesi yüksek olan ilaçlardır (3). Aspirin, COX-1'i enzimdeki serin 530'u asetilleyerek irreversible olarak inhibe eder. İndometazın COX-1'in enzimatik aktif bölgesine bağlanır ve yapısal bir değişiklik oluşturarak COX inhibisyonunu gerçekleştirir (3,7). Diklofenak ve naproksen COX-1 ve COX-2'yi aynı derecede inhibe ederler, dolayısıyla aspirine oranla daha az ülserojeniktirler (3). Nimesulid; COX-2'yi zamana bağlı ve selektif olarak inhibe etmektedir (4,6,7). COX-2 inhibisyonu COX-1'e göre ($IC_{50} = 10 \text{ nM}$) 1000 kat fazla olmaktadır (6). COX-2/COX-1 oranı nimesulidde 0.001, diklofenakta 1, naproksende 10, indometazinde 50-100, tolmetinde ise >100 olarak bulunmuştur (6).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, dünyada en sık reçete edilen ilaç grubunu oluşturmaktadır (1). Buna karşılık bu ilaçların gerek topikal, gerekse sistemik prostaglandin sentez inhibisyonu sonucu gastrik yan etkileri sık olarak görülmektedir. NSAİİ kullanımına bağlı olan üst gastrointestinal kanama riski %30 olarak bulunmuştur (1). Yapılan iki ayrı çalışmada, gastrointestinal kanama gelişimi için rölatif risk, ibuprofen kullananlarda 2.9, naproksende 3.1, naproksen sodyumda 1.1, diklofenakta 3.9, indometazinde 6.3 iken, doza bağlı rölatif risk naproksen <750 mg alanlarda 4.0, >750 mg alanlarda ise 3.1'dir (14,15).

4 haftalık naproksen ve etodolak tedavisinden sonra, etodolakta 3/20 (%15, 3 hastada Grade II lezyon), naproksen grubunda ise 11/24 (%46, 5 hasta Grade II, 3 hasta Grade III ve 3 hasta Grade IV) ($p < 0.05$) oranında gastrik hasar tanımlanmıştır (16). 32 hastalık naproksen çalışmasında 7. günün sonunda saptanan endoskopik skor 1.24 iken, plasebo grubunda 0.26 olarak bulunmuştur (17). Tek doz 300 mg tiaprofenik asit, 100 mg nimesulid ve 550 mg naproksen Na kullanılan başka bir çalış-

mada, tiaprofenik asit grubunda gastrik yan etki gözlenmezken, nimesulid grubunda 1 hastada, naproksen Na grubunda ise 3 hastada dispeptik yakınmalar ortaya çıkmıştır (18). Gastrointestinal sistemden gizli kan kaybının oluşması için nimesulidin 100 mg/kg, aspirinin 600 mg/kg, indometazinin 4 mg/kg ve naproksenin 20 mg/kg dozunda kullanılması gerektiği gösterilmiştir (19). Terapötik indeks aynı ilaçlar için sırasıyla 500, 4, 8 ve 7'dir (19). Nimesulid, naproksenle karşılaştırılmış ve nimesulidin gastrik tolerabilitesinin daha fazla ve yan etki oranının belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (20). 200 mg/gün nimesulid ve 150 mg/gün indometazinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, nimesulid grubunda %25 hastada dispeptik şikayetler bildirilirken, indometazin grubunda bu %62.5'tur ($p < 0.05$) (21). Ortalama endoskopik skorlar ise nimesulid ve indometazin gruplarında sırasıyla 1.18 ± 2.69 ve 3.06 ± 2.32 dir ($p < 0.01$) (21).

Raflarda ülser için ED_{50} değeri diklofenakla 1.67 mg/kg, naproksende 14 mg/kg ve nimesulidde 20 mg/kg olarak bulunmuştur (22,23).

Bizim çalışmamızda ise; plasebo grubunda çalışma sonrasında gastrik lezyon saptanmadı. Tüm hastaların (İlaç grubu farketmeksizin) Lanza skoru ortalaması 1.10 ± 0.31 idi. Nimesulid ve naproksen Na gruplarında ortalama Lanza skorları 0.64 ± 0.81 ve 2.68 ± 0.74 ($p < 0.0005$) olarak bulundu. Nimesulid grubunda gastropati genel olarak hafif düzeyde oluşurken, naproksen Na grubunda ise tüm hastalarda gastropati mevcuttu. Aadland ve ark.'nın (17) çalışmasında 7 günlük naproksen tedavi sonrasında Lanza skoru ortalaması 1.24 ± 0.09 iken, bizim çalışmamızda endoskopik skor 2.68 ± 0.68 olarak bulunmuştur. Literatürde nimesulid ve naproksen Na'un Lanza skorları ile karşılaştırıldığı bir çalışma bulunamamıştır. Ancak; Salvato ve ark.(18) ile Fossaluzza ve ark.'nın (20) çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da gastrik yan etki oranı, nimesulid grubunda naproksen Na grubuna oranla daha düşük olarak bulunmuştur. Bu fark nimesulidin COX-2 selektivitesinden kaynaklanmaktadır.

NSAİİ kullanımı sonucu ortaya çıkan dispeptik yakınmalar ile gastrik lezyonlar arasında korelasyon gözlenmemektedir. Endoskopik olarak eroziv gastriti olan hastaların %40'ı asemptomatik

olabileceği gibi. dispeptik yakınmaları olan %50 hastada da normal gastrik mukozal görünüm saptanabilir (24). Bizim çalışmamızda ise naproksen Na grubunda 5 hastada, nimesulid grubunda ise 2 hastada dispeptik yakınmalar saptandı. Oysa nimesulid grubunda 12 hastada, naproksen Na grubunda ise tüm hastalarda gastrik lezyon mevcuttu. Bu sonuçlar, literatürdeki sonuçlarla uyumlu oldu.

Russel (8); hastalara 4 hafta süreyle 600 mg/gün etodolak ile 1000 mg/gün naproksen vererek gastrik ve duodenal mukozadaki prostaglandin değerleri üzerine olan etkisini araştırmıştır. Gastrik ve duodenal mukozal prostaglandin düzeyleri etodolak grubunda suprese olmazken, naproksen grubunda belirgin derecede supresyon gözlenmiştir (8). Benzer bir çalışmada naproksen grubunda, gastrik PGR, düzeyi ortalama 29 ng/mg'dan 9 ng/mg'a, duodenal PGR, düzeyi 34 ng/mg'dan 11 ng/mg'a azalırken, etodolak grubunda ise supresyon izlenmemiştir (9). Gastrik mukozal lezyonlarla prostaglandin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (9). 24 olguluk bir çalışmada 500 mg/gün naproksen kullanılmış, bazal prostaglandin düzeyi 335129 pg/mg'dan. 1. günün sonunda 235=55 pg/mg'a gerilemiştir (25). Naproksenin, plasebo ve etodolak ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, gastrik mukozadaki prostaglandin düzeyi 3 grupta tedavi öncesi, tedavinin birinci ve dördüncü haftalarında incelenmiş, plasebo grubunda sırasıyla 1978;665 pg/mg, 1839.1360 pg/mg ve 1618+402 pg/mg, etodolak grubunda 1769=380 pg/mg, 2641.1.602 pg/mg ve 22334.397 pg/mg, naproksen grubunda ise 1689=324 pg/mg, 479=207 pg/mg ve 577-i 195 pg/mg olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Gastrik erozyonların yüzey alanı ile PGR, arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r: -0.30. p<().04) (26).

Nimesulid ve indometazinin inflamatuvar eksudada PGR,'yi etkilemesi için K_{50} dozları sırasıyla 1.26 mg/kg ve 0.92 mg/kg iken, gastrik mukozada aynı değerler 15.7 mg/kg ve 1.76 mg/kg olarak bulunmuştur (19). Nimesulid ve indometazinin doza bağlı prostanooid akümülyasyonu üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır (27). Sonuçta; doza bağımlı bazal prostanooid akümülyasyonundaki azalma indometazin ve nimesulid gruplarında 0.1-100 mg/ml iken. PGE,'de %3-196 ve %0-92 olarak bulunmuş-

tur. Nimesulid grubunda 0.1, 1, 10 ve 100 mg/ml dozları için gastrik mukoza örneklerindeki PGE, değerleri sırasıyla 108.7=7.4 pg/mg, 72.2±9.4 pg/mg, 21.2±2.5 pg/mg, 6.8=0.8 pg/mg, indometazin grubunda 69.±9.0 pg/mg, 30.1=7.9 pg/mg, 7.9=1.8 pg/mg, 3.5±1.4 pg/mg'dır (p<0.02). Aynı çalışmada IC_{50} değerlerine göre iki ilaç karşılaştırıldığında gastrik mukoza örneklerindeki PGE, düzeyleri nimesulid ve indometazin gruplarında sırasıyla 14.8±2.7 pg/mg ve 2.5±1.2 pg/mg'dır (p<0.01). Nimesulid ve indometazinde doza bağlı COX-2 inhibisyonu 0.1-100 mg/ml dozları için PGE,'de %4-6() ve %1-5-87 oranında olmaktadır. İndometazin, nimesulide oranla gastrik prostaglandin yapımını daha potent olarak inhibe etmektedir (27).

Sarosiek ve ark.'larının çalışmasında ise plasebo grubu ile naproksen Na karşılaştırılmış, hastaların bazal ve 7. günün sonundaki gastrik lezyon skorları, ve prostaglandin değerleri tespit edilmiştir (10). Plasebo grubunda bazal ve tedavi sonundaki rezidüel gastrik sıvıdaki PGE, değerleri sırasıyla 137.1=23.1 pg/ml ve 137.7=24.1 pg/ml, naproksen Na grubunda 148.3±26.6 pg/ml ve 51.0=5.1 pg/ml'dir (p<0.001). Sonuç olarak NSAİİ kullanımına bağlı olarak gastrik PGE, değerlerindeki azalmanın, gastrik mukozal lezyonların monitorizasyonunda kullanılabileceği bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da naproksen Na grubunda PGE, değerlerindeki azalma benzer şekilde bulunmuştur.

Navarro ve ark.'larının çalışmasında gastrik lezyon indeksi ile gastrik PGE., değerlerindeki azalma arasında korelasyon saptanmıştır (r=0.41, p+0.02) (28).

Rezidüel gastrik sıvı örnekleri kullanılarak yapılan çalışmalar, üst gastrointestinal sistem patofizyolojisinin açıklanmasında önemli bir yer tutar. Bundan önceki çalışmalarda gastrik mukozal doku örneklerindeki prostaglandin düzeyleri çalışılmıştır. Sarosiek ve ark.'ise; kısa süreli naproksen Na kullanan hastalardaki gastrik mukozal lezyonlarla, PGE-, değerleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarını ilk kez insanlarda ve rezidüel gastrik sıvıda gerçekleştirmişlerdir (10). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da rezidüel gastrik sıvıdaki tedavi öncesi ve sonrası PGE, değerleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadan

20. Fossahi/za V, Montognani G. Efficacy and Tolcrabiity of Nimesulide in Elderly Patients with Osteoarthritis: Double Blind Trial Versus Naproxen. *J Intern Med Rese* 1989; 17: 295-303.
21. Cipolhni F, Mecozzi V, Alilla F. Endoscopic Assesment of tire Effects of Nmiesulide on the Gastric Mucosa: Comparison with Indomethaein. *Cur Theraptic Resc* 1989; 46 (6): 1042-8.
22. Jacobi 11. Dell HD. Zur Pharmakodynamik von Acemetacin. *Arzneim.-Forsch./ Drug Res* 1980; 30: 1348-62.
23. Bötlicher L, Sehweil/er A, Glau M. A Sulphonamide-Indanono Derivate CGP 28.237 (ZK 34.228). A Novel Non-Steroid Antiinflammatory Agent without Gastrointestinal Ulcerogcnity in Rats. *Drugs Exp. Clin. Res* 1997; 13: 237-45.
24. Larkai EN, Smith .11. Eidsky M1). Graham DY. Gastroduodenal Mucosa and Dyspeptic Svmptoms in Arthritic Patients During Chronic Non-Sleroidal Antiinflammatory Drug Use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1153-8.
25. Libscomp OR, Rees WD. Gastric Mucosal Injury and Adaptation to Oral and Rectal Administration of Naproxen. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(2): 133-8.
26. Laine L, Sloane R, Ferretti M, Comineili t. A Randomized. Double-Blind Comparison of Plasebo, Etodolac and Naproxen on Gastrointestinal Injury and Prostaglandin Production. *Gastrointest Endoscopy* 1995; 42 (5): 428-33.
27. Taveres IA, Bishai PM, Bennett A. Activity of Nmiesulide on Constitutive and Inducible Cyclooxygenases. *Arzneim.Forseh/Drug Res* 1995; 45(11)10: 1093-5.
28. Navarro C, Bravo ML, Carullo C, Bulbena (). Gastrotoxic Activity and Inhibitory Effects on Gastric Mucosal PGE2 Production with Different Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs: Modifications Induced by Pretreatment with Zinc Acexamate. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fair,' Acids* 1994; 50 (6): 305-10.