

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçların Kullanımına Bağlı Gastroduedonal Komplikasyonların Önlenmesinde Misoprostol ve Omeprazol Etkisinin Karşılaştırılması

Dr. Tülay SARIÇAM, Dr. Nur ERSÖZ, Dr. Eser VARDARELİ, Dr. Ayşegül HARMANCI,
Dr. Varol ŞAHİNTÜRK, Dr. Akif ALADAĞ, Dr. Esat ERENOĞLU.

Özet: Nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAID) kısa veya uzun süreli kullanımında başta mide ve duodenum olmak üzere tüm gastrointestinal mukozada erozyon ve ülserasyon görülme riski artmaktadır. Son yıllarda sentetik prostoglandin analogu olan misoprostolün NSAID'lara bağlı komplikasyonların önlenmesinde veya tedavisinde etkin olduğu ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda NSAID kullanımına bağlı gastroduedonal komplikasyonların önlenmesinde misoprostol ile omeprazolün etkilerinin karşılaştırılması; komplikasyonlar üzerinde *Helicobacter (H) pylori* infeksiyonunun rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza son 1 aydır NSAID ve antiasit ve/veya H_2 reseptör blokörü almayan, dispeptik yakınmaları olmayan, üst endoskopik tetkikinde patoloji saptanmayan, gaytada gizli kan negatif olan, hemoglobini normal olan 20 olgu (2 erkek, 18 kadın) alınmıştır. Olguların tümüne 4 hafta süreyle diklofenak sodyum 75 mg/gün; eş zamanlı olarak 10 olguya omeprazol 20 mg/gün ve 10 olguya da 4x200mcg/gün dozunda misoprostol verilmiştir. Olgular 2. haftada dispeptik yakınmalar ve gaytada gizli kan yönünden değerlendirilmiş ve 4. haftada endoskopik tetkikleri tekrarlanmıştır.

4. Hafta sonunda omeprazol grubunda 3 olguda (%30) normal endoskopik bulgular, 2 olguda (%20) eritematöz değişiklikler ve 5 olguda (%50) erozif değişiklikler bulunmuştur. Misoprostol grubunda 5 olguda (%50) normal endoskopik bulgular, 4 olguda (%40) eritematöz gastrit ve 1 olguda bulbusta erozif değişiklik gözlenmemiştir. Her iki ilaç grubu arasında *H. pylori* pozitifliği yönünden anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamız NSAID gelişimine *H. pylori* infeksiyonunun rolü olabileceğini; antral erozif gastrit gelişiminin önlenmesinde misoprostolün daha etkili olduğunu desteklemektedir.

Summary: COMPARISON OF EFFECTS OF MISOPROSTOL AND OMEPRAZOLE ON THE GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Risk of mucosal erosion and ulceration of the entire gastrointestinal systems, particularly stomach and duodenum, increases due to intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) for a long or short term. In the recent years, it was asserted that misoprostol, a prostaglandin analogue, was effective for prevention and treatment of complications due to NSAID.

In our study we aimed to compare effect of misoprostol and omeprazole on prevention of gastroduedonal complications due to NSAID; and to evaluate effects of *Helicobacter pylori (H. pylori)* infections on these complications.

We included 20 cases (2 male, 18 female) in our study. They were not on NSAID and antacid and/or H_2 receptor antagonist therapy at least for a month, were not having dyspepsia. Endoscopic findings of all cases were normal, all of them have normal hemoglobin levels and negative occult blood in their stools. All of the subjects received diclofenac sodium 75mg/day for 4 weeks, at the same time half of the subjects received 20mg/day omeprazole, the other half received misoprostol 200mcg/qid. Subjects were evaluated for dyspeptic complaints and occult blood in their stools at the end of the second week. Endoscopy was performed again at the end of 4th week.

At the end of 4th week we found out normal endoscopic findings in 3 subjects (30%), erythematous changes in 2 subjects (20%) and erosive gastritis in 5 subjects (50%) in the omeprazole group. And we also found out normal endoscopic findings in 5 subjects (50%), erythematous gastritis in 4 subjects (20%) and duodenal ulcer in 1 subjects (10%). There was no significant difference of *H. pylori* positivity between two drug groups.

We concluded that *H. pylori* infection takes part on the gastroduedonal complications due to NSAID. And our study supported that misoprostol is more effective on prevention of erosive gastritis than omeprazole.

Key words: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastroduedonal complications, misoprostol, omeprazole.

Anahtar kelimeler: Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, gastroduedonal komplikasyonlar, misoprostol, omeprazol.

Osmanğazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hepatogastroenteroloji, Histoloji Bilim Dalı, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD) günümüzde yaygın kullanılan ve özellikle gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle önemli sağlık sorunları oluşturan ilaçlardır. NSAİD'ların mide ve duodenum başta olmak üzere tüm gastrointestinal sistem mukozasında erozyon, ülser, kanama ve perforasyona neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. NSAİD'ların yan etkilerinden özellikle gastrik prostoglandin sentezini azaltması, lokal toksik etki yanında lökosit ve trombositler üzerindeki etkileri sonucu mukozal iskemik hasar oluşturmaları ve hemostazı olumsuz yönde etkilemesi sorumlu tutulmaktadır. Ancak NSAİD'ların gastrointestinal mukozal hasar oluşturma mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. (1-3).

Yapılan çalışmalarda ileri yaş, cinsiyet, birden fazla NSAİD kullanımı, altta yatan primer hastalık aktivitesi veya sistemik diğer bir hastalığın varlığı, H. Piloni kolonizasyonu gibi birçok faktörün kısa süreli veya kronik NSAİD kullanımında gastroduedonal komplikasyon gelişiminde risk faktörler olduğu gösterilmiştir. (1-4).

NSAİD'ların uzun süreli kullanımında gastroduedonal komplikasyonların gelişimini önleyici profilaktik tedavide antiasitler, H_2 reseptör blokörleri ve sitoprotektif ajanlar denenmiş ve bu ilaçların profilaktik etkisi yönünde literatürde farklı görüşler ileri sürülmüştür. Son yıllarda sentetik prostoglandin analoglarının NSAİD'lara bağlı komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde en etkin çözüm olduğu ileri sürülmektedir (1,6). H^+/K^+ pompa inhibitörlerinin NSAİD'lara bağlı komplikasyonları önleyici etkileri konusunda literatürde yeterli veriler yoktur. Biz bu çalışmamızda NSAİD'lara bağlı gastroduedonal komplikasyonların önlenmesinde misoprostol ile omeprazolün etkilerinin karşılaştırılmasını ve komplikasyon gelişiminde H. pilori infeksiyonunun rolünün araştırılmasını amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızı kapsamına son 1 aydır NSAİD ve antiasit ve/veya H_2 reseptör blokörü almayan, dispeptik yakınmaları olmayan, hemoglobinin değerleri normal ve gaytada gizli kanı negatif

olan; özofagogastroduedonoskopisinde patoloji saptanmayan 20 olgu alınmıştır.

Tüm olgularda başlangıç ve kontrol endoskopik incelemeler tek doktor tarafından Olympus GIF Q 20 endoskopi yapılmıştır.

Olguların seçimi, tedavilerin planlanması ve endoskopi dışındaki takip ve incelemeleri ayrı bir doktor tarafından yapılmıştır.

Olguların 2'si erkek, 18'i kadın olup ortalama yaş 40.55 ± 2.88 'di.

Olguların tümüne 4 hafta süreyle diklofenak sodyum 75 mg/gün; eş zamanlı olarak 10 olguya omeprazol 20mg/gün ve 10 olguya da 4×200 mg/gün dozunda misoprostol verilmiştir. Olgular 2. haftada dispeptik yakınmalar ve gaytada gizli kan, Hb yönünden değerlendirilmiş ve yakınma saptananlarda 2. haftada; yakınması olmayanlarda 4. haftada aynı tetkiklerle birlikte endoskopik tetkikler tekrarlanmıştır.

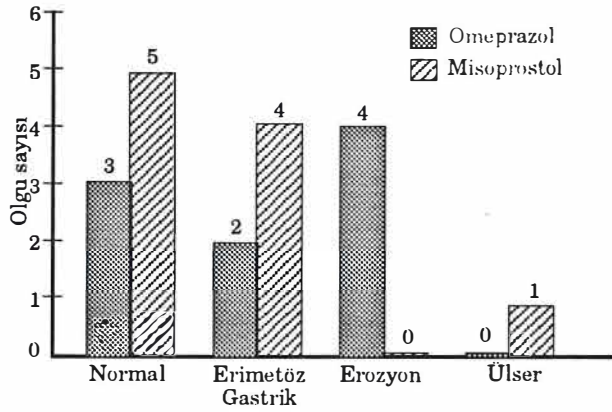
Kontrol endoskopik incelemelerde mukoza eritematöz değişiklikler; erozyon ve ülser yönünden değerlendirilmiştir.

Kontrol endoskopik incelemelerde mukoza eritematöz değişiklikler; erozyon ve ülser yönünden değerlendirilmiştir.

Kontrol endoskopik tetkiklerde tüm olgulardan Helikobakter pilori yönünden değerlendirme için örnekler alınmıştır. H. pilori yönünden değerlendirme direkt yayma ve histolojik inceleme, kültür, üreaz testi ile yapılmıştır. H. Piloni kolonizasyonu tanısında bu testlerden ikisinin pozitif olması veya kültürde üreme olması esas alınmıştır.

SONUÇLAR

Diklofenak sodyum ve omeprazol grubundaki 10 olgunun ortalama yaşı 39.11 ± 4.44 yıl; tedavi öncesi ort. Hb değeri 13.58 ± 0.44 olarak saptanmıştır. Bu gruptaki olguların 1'inde 15. gün kontrolünde dispeptik yakınmalar ve epigastrik ağrı belirlenmesi üzerine yapılan endoskopik değerlendirilmesinde antrumda yaygın erozyonlar saptanmış ve NSAİD kesilmiştir. Diğer olgularda önemli dispeptik yakınma saptanmamıştır. 9 olguda gaytada gizli kan negatif bulunmuştur.



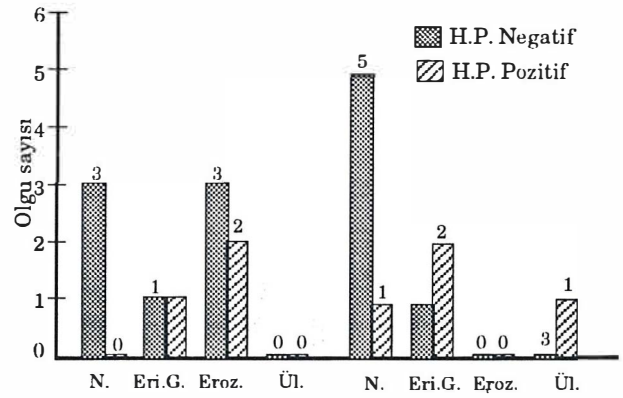
Grafik 1: 4. hafta sonu kontrol endoskopik bulgular.

Diklofenak sodyum ve misoprostol grubunda ort. yaş 42 ± 3.89 ve tedavi öncesi ort. Hb değeri 12.36 ± 0.32 olarak bulunmuştur. 15. gün kontrolünde olgularda dispeptik yakınma ve gaytada gizli kan pozitifliği saptanmamıştır.

4. hafta sonunda olgularda dispeptik yakınma saptanmamıştır. Her iki grupta birer hastada gaytada gizli kan pozitifliği saptanmıştır. Misoprostol grubunda 2, omeprazol grubunda 1 hastada $1g/dl$ üzerinde Hb düşüşü saptanmıştır; ancak her iki grup arasında hemogloblin değişikliği yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Grafik 1'de 4. hafta sonunda endoskopide saptanan patolojik değişiklikler gösterilmektedir. Saptanan gastrik mukozal değişiklikler antrum ve nadir olguda korpus distalinde lokalizedydi. Omeprazol grubunda 3 olguda (%30) normal endoskopik bulgular, 2 olguda (%20) eritematöz değişiklikler ve 5 olguda (%50) erozif değişiklikler bulunmuştur. Misoprostol grubunda 5 olguda (%50) normal endoskopik bulgular, 4 olguda (%40) eritematöz gastrit ve 1 olguda (%10) bulbusta 0.3 cm 'lik lineer ülser saptanmış ancak hiçbir olguda erozif değişiklik gözlenmemiştir. Erozyon değişiklikler omeprazol grubunda misoprostol grubuna göre daha fazla olguda saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

4. haftada tüm olgulardan H. pilori yönünden antral biopsi örnekleri alınmış ve tüm olguların %35'inde (7 olgu) helikobakter pozitif saptanmıştır. Kontrol endoskopileri normal olan 9 ol-



Grafik 2: Endoskopik bulgular ve H. pilori ilişkisi.

gunun 1'inde, eritematöz gastrit saptanan 5 olgunun 3'ünde, erozif gastritli 5 olgunun 2'sinde ve ülser saptanan 1 olguda helikobakter pozitif bulunmuştur. Grafik II'de helikobakter, misoprostol-omeprazol grupları ve endoskopik bulgular arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. İstatistiksel olarak her iki ilaç grubu arasında ve endoskopik bulgularla H. pilori pozitifliği yönünden anlamlı ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

NSAİD günümüzde yaygın kullanılan ve sistemik olduğu kadar ciddi gastrointestinal yan etkiler oluşturan ilaçlardır. Kullanılan ilacın farmakolojik özelliği, doz, hastanın yaşı, cinsiyet gibi faktörler yan etkilerin ortaya çıkmasında etkilidir. NSAİD'ların uzun süreli kullanımında endoskopik incelemelerde gastrik ülser saptanma insidansının % 15-30, erozyon saptanma insidansının ise yaklaşık %40 olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda komplikasyon gelişen olguların 1/3'ünün asemptomatik olabileceği de belirtilmektedir (1-4).

Ciddi yan etkilere sahip NSAİD'ların gastroduodenal yan etkilerinin önlenmesinde özellikle riskli hastalarda antiasit, H₂ reseptör blokörlerinin, sitoprotektif ajanların profilaktik kullanımı önerilmektedir. Yapılan birçok çalışmada H₂ reseptör blokörlerinin NSAİD'lara bağlı duodenal komplikasyonların gelişimini azalttığı ancak midede mukozal değişiklikler üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Omeprazolün midedeki komplikasyonların tedavisinde en etkili ilaç ol-

duğu ileri sürülmektedir. Sitoprotektif ajanlardan prostoglandin analogu olan misoprostolün ise komplikasyonların gelişimini önleyen en etkin ilaç olduğu ileri sürülmektedir (1,5-8).

Çalışmamızda omeprazol ile misoprostolün NSAİD'lara bağlı gastroduedonal komplikasyonları önleyici etkileri karşılaştırılmış ve erozyon gelişiminin omeprazol grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Literatürde omeprazolün 20 veya 40 mg/gün dozunda özellikle aspirinin oluşturduğu akut gastrik mukozal lezyonları önemli derecede azalttığı belirtilmektedir. Omeprazolün aspirin dışındaki diğer NSAİD'ların oluşturduğu gastroduedonal lezyonları önleyici etkileri konusunda az sayıda çalışma ve farklı görüşler vardır. Oddsson ve arkadaşları omeprazolün naproxene bağlı gelişebilecek gastroduedonal komplikasyonları önemli derecede azalttığını göstermişlerdir. Dorta ve arkadaşları da omeprazolün diklofenak sodyumun oluşturduğu endoskopik veya histolojik mukozal lezyonlar üzerinde etkisinin olmadığını saptamışlardır (5,6).

Misoprostolün de özellikle NSAİD'lara bağlı gastrik lezyonların gelişimini önemi ölçüde azalttığı, duedonal lezyonlar üzerindeki etkisinin ise çok az olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda saptadığımız tek ülser olgusunun misoprostol grubunda yer alması bu görüşü desteklemektedir.

Misoprostolün komplikasyonları önlemedeki üstünlüğü omeprazol gibi gastrik asit sekresyonunu inhibe etmesi yanında gastrik mukozal kan akımını, mukus ve bikarbonat yapımını arttırıcı, epitel proliferasyon hızını arttırıcı etkilerine bağlanabilir (1,5,7,8,).

NSAİD'lara bağlı komplikasyonlarla H. pilori arasındaki ilişki tartışmalıdır. H. pilori infeksiyonu olanlarda NSAİD'lara bağlı komplikasyonların daha kolay gelişebileceği ve/veya şiddetli olacağı ileri sürülmektedir (1,2,4). Çalışmamız başlangıcında olgularda H. pilori araştırılmamış; 4 hafta kontrol endoskopilerde ise tüm olgularda antral biopsi örneklerinde H. pilori araştırılmıştır. Çalışmamızda endoskopik bulgularla H. pilori arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen normal endoskopik bulgu saptanan olgularda H. pilori insidansının düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmamız H. pilori kolonizasyonunun NSAİD'lara bağlı komplikasyonların gelişimini kolaylaştıran önemli bir faktör olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda ayrıca her iki ilaç grubuyla endoskopik bulgular ve H. pilori kolonizasyonu karşılaştırılmış ve aralarında fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamız NSAİD'lara bağlı gastroduedonal komplikasyonların gelişiminde H. pilori infeksiyonunun rolü olabileceğini, komplikasyonların önlenmesinde prostoglandin analogu olan misoprostolün daha etkili olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Borda IT. The Spectrum of Adverse Gastrointestinal Effects Associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. In: Borda IT, Koff RS eds. NSAID's a Profile of Adverse Effects. Philadelphia: Hanley-Belfus, 1992;25-80.
2. Wallace JL. Pathogenesis of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Gastropathy: Recent Advances. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 1993;5(6):403-407.
3. Hudson N, Hawkey CJ. Non-steroidal Anti-inflammatory Drug associated Upper Gastrointestinal Ulceration and Complications. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 1993;5(6):412-419.
4. Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Long-Term Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Gastroduedonal injury: The Role of Helicobacter Pylori. Gastroenterology. 1992;102(6): 1899-1905.
5. Allison MC, Allan G, Howatson MB, Torrance CJ, et al. Gastrointestinal Damage Associated with the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. N Engl J Med. 1992;327(11): 749-754.
6. Porro GB, Lazzaroni M. Prevention and Treatment of Non-Steroidal Gastroduednal Lesions. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 1993;5(6) 420-423.
7. Dorta G, Sarga E, Nicolet M, Schnegg JF, et al. Influence of Omeprazole on Healing and Prevention of Gastroduedonal Mucosal Lesions During Administration of NSAIDs. Gastroenterology (Abst.); 1991;100:55.
8. Euler AR, Safdi M, Jaszewski RR, et al. A Report of Three Multicentric Trials Evaluating Arthroprostil in Arthritic Patients With ASA/NSAID Gastric Mucosal Damage. Gastroenterology. 1990;98(6): 1549-1557.
9. Levi S, Goodlad RA, Lee CY, et al. Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Misoprostol on Gastroduedonal LEpithelial Proliferation in Arthritis. Gastroenterology. 1992;102(5): 1605-1611.