

Non Steroid Anti-Enflamatuar İlaç Kullanan Hastalarda Misoprostol'ün Yeri

Dr. Levent DEMİRTÜRK, Dr. Saadeddin HÜLAGÜ, Dr. İlhan KARABEKİR, Dr. Sabahattin GÜL, Dr. Zeki ÇANKIR, Dr. Mehmet ALTIN, Dr. Metin ERTÜRK

Özet: Bu çalışmada, Non - Steroid Anti - Enflamatuar ilaç (NSAID) alan 58 hastada çift kör plasebo çalışması ile Misoprostol'ün mukoza koruyucu etkisi araştırıldı. NSAID alan 58 hastadan 28'ine Misoprostol 4 x 100 mcg/gün, 30'una da plasebo verildi. 2. haftada, 1. 2. ve 3. aylarda kontrol endoskopisi yapıldı. Endoskopik skorlama ile her iki gruptaki mukoza lezyonları karşılaştırıldı. Plasebo verilen grupta 2. haftada (erken evre) hastaların 2'sinde skor 1, 5'inde skor 2, 9'unda skor 3, 7'sinde skor 4 mukoza hasarı mevcut olup, skor 4'deki 7 hastanın 4'ünde ülser mevcuttu ve bunlardan 2'si üst GİS kanaması nedeniyle hastaneye yatırıldı. Misoprostol verilen hastalarda erken dönemde skor 3, 4, geç dönemde skor 4 mukoza hasarı gözlenmedi. Misoprostol NSAID'in neden olduğu erken ve geç dönem mukoza hasarının önlenmesinde etkili bulundu ($p < 0.05$). Semptomlar ile mukoza hasarı arasında ilişki saptanamadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak; NSAID'a bağlı komplikasyonları, semptomatik takiple önceden tesbit edebilmek her zaman mümkün olamayacağından, hiç olmazsa uzun süreli NSAID verilen hastalarda profilaktik Misoprostol tedavisinin de gözönünde tutulmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Summary: THE VALUE OF MISOPROSTOL IN PATIENTS USING NSAIDS.

In this double-blind placebo controlled trial, the mucosa protective effect of Misoprostol was studied in 58 patients with NSAIDs. 28 of 58 patients with NSAIDs, were given Misoprostol 4 x 100 mcg/day and the rest were given placebo. The control endoscopy was performed in the second week, first, second and third months. The mucosal lesions in the two groups were compared using by endoscopic grading scores. In the placebo group in the second week (early phase) 3 patients had score 1 mucosal lesion, 4 patients with score 2, 5 with score 3, 1 with score 4 mucosal lesion and that patient had because of upper gastrointestinal tract (GIT) bleeding and he was hospitalized. In the first, second and third months (late phase) 2 patients had with score 1 mucosal lesion, 5 with score 2, 9 with score 3 and 7 with score 4 mucosal lesions. 4 of 7 patients with score 4 had ulcer (3 gastric and 1 duodenum) and 2 of them were hospitalized because of upper GIT bleeding. In the Misoprostol group in the early phase no score 3, 4 and in the late phase no score 4 mucosal lesions were observed. As a result Misoprostol was effective in the prevention of mucosal lesions that were caused by NSAIDs ($p < 0.05$). However there was no relationship between the symptoms and mucosal lesions ($p > 0.05$).

As a conclusion; because we can not always observe the NSAID related complications by symptomatic follow-up, prophylactic Misoprostol therapy will be a suitable choice in patients with NSAIDs.

Anahtar kelimeler : Non - Steroid Anti - Enflamatuar ilaçlar, Misoprostol.

Key words: Non - Steroid Anti - Inflammatory drugs, Misoprostol.

GATA Haydarpaşa Eğt. Hast. Gastroenteroloji, Fizik Tedavi, Dahiliye Servisi.
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dah.

Non-Steroid Anti-Enflamatuar İlaçlar (NSAID), artritli hastalarda ağrı ve enflamasyonun tedavisinde ilk sıralarda yer almakla birlikte, Gastrointestinal Sistemde (GIS) erozyon, ülser, hemoraji ve perforasyon gibi yan etkilere neden olabilir (1, 2). İngiltere'de yılda yaklaşık 30.000 kişinin NSAID'a bağlı ciddi GIS komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatırıldığı, bu hastalar arasında da mortalitenin %10 olduğu bildirilmektedir (1, 3). NSAID'ın GIS'de oluşturduğu hasar çoğunlukla mide ve duodenumda olmakla birlikte, GIS'in diğer bölgelerini de etkileyebilir (4, 5). NSAID, prostaglandinlerin (PGs) inhibisyonuna bağlı sistemik yol ile ve mide asidinin geri diffüzyonuna, koruyucu mekanizmanın lokal tahribine neden olarak doğrudan, şimik etki ile GIS'de etkili olurlar (6).

Misoprostol, prostaglandin E1'in (PG E1) sentetik analogudur. Mide asit sekresyonunu inhibe eder, mukus, bikarbonat sekresyonunu ve mukosa kan akımını artırır (1). Bu etki mekanizması NSAID kullanan hastalarda Misoprostol'ün kullanımını gündeme getirmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fizik Tedavi Kliniği tarafından en az 3 ay süreyle NSAID verilen ve tedaviye başlanmadan önce endoskopik tetakiki normal bulunan hastalar 2 ayrı gruba ayrılarak çift kör Misoprostol, plasebo çalışmasına alındı. NSAID olarak tüm hastalara Naproksen tablet verildi. Tedavi öncesi, tedavi sonrası tüm hastalara tam kan, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin tetkiki yapıldı. Tedavi başladıktan sonra 2. haftada, 1. 2. ve 3. aylarda kontrol endoskopisi yapıldı.

1. grupta 35 hastaya Naproksen 750 mg/gün + Misoprostol (4 x 100 mcg/gün),

2. grupta 34 hastaya Naproksen 750 mg/gün + Plasebo verildi. Hastalardan 11'i kontrollere gelmediği için çalışma, Misoprostol grubunda 28, plasebo grubunda 30 hasta ile yürütüldü.

Misoprostol verilen 28 hastanın 16'sı bayan, 12'si erkek olup, yaşları 36-70 (ort. 56.8) arasındaydı. Plasebo verilen 30 hastanın 19'u bayan, 11'i erkek, yaşları 40-71 (ort. 58.4) arasındaydı.

Misoprostol verilen grupta, sigara içen 16 kişi (%57.1), plasebo verilen grupta 14 kişi (%46.6) idi (Tablo I).

Daha önce mide ameliyatı geçiren hastalar, yakın zamanda üst GIS kanaması geçiren hastalar, GIS'e zarar verdiği bilinen ilaçları kullanan hastalar, ülser tedavisi gören hastalar, malinitesi olan hastalarla, hamile veya hamilelik şüphesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

NSAID'ın GIS üzerine olan etkilerini değerlendirmek için kullanılan endoskopik skorlamaya göre 0 : lezyon yok, 1 : 1 hemoraji veya erozyon, 2 : 2-10 hemoraji veya erozyon, 3 : 11-25 hemoraji veya erozyon, 4 : 25 hemoraji veya erozyon veya ülser olarak değerlendirildi (7). Bianchi Porro ve arkadaşları skor 0-1'i normal endoskopi, skor 2, 3, 4'ü anormal endoskopi olarak yorumlamışlar, karşılaştırmaları bu iki grup arasında yapmışlardır (8). Biz de istatistik değerlendirmede bu iki grup arasındaki sonuçları kullandık. İstatistik değerlendirmede; Fisher kesin Ki-kare testi ve Yates düzeltilmeli Ki-kare testi kullandık.

SONUÇLAR

15. Gündeki Endoskopik Skor Sonuçları

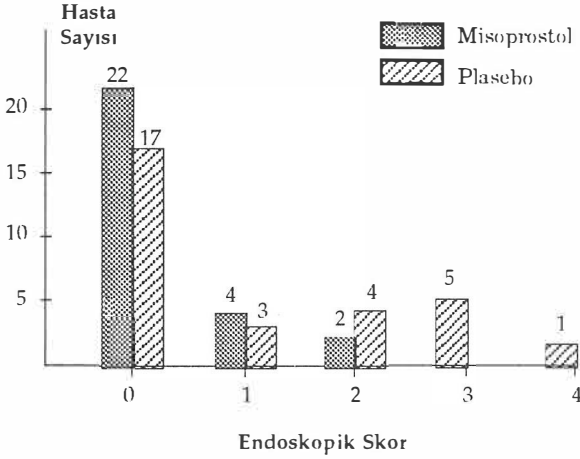
Misoprostol-Naproksen tedavisi verilen hasta grubunda; 22'si skor 0 (%78.5), 4'ü skor 1 (%14.2) (3'ü midede, 1'i duodenumda) 2'si skor 2 (%7.14) (2'si midede) idi.

Plasebo-Naproksen verilen grupta; 17'si skor 0 (%56.6), 3'ü skor 1 (%10) (2'si mide, 1'i duodenum), 4'ü skor 2 (%13.3) (3'ü mide, 1'i duodenum) 5'i skor 3 (%16.6) (3'ü mide, 1'i miks, 1'i

Tablo I : Çalışmaya alınan hastaların dağılımı

	Misoprostol	Plasebo
Hasta sayısı	28	30
Ortalama Yaş	56.8	58.4
Cinsiyet		
E	12 (%42.8)	11 (%36.7)
K	16 (%57.2)	19 (%63.3)
Sigara içen	16 (%57.1)	14 (%46.6)

E : Erkek
K : Kadın



Şekil 1 : 15 günde Misoprostol-placebo skor sonuçlarının karşılaştırılması (P < 0.05)

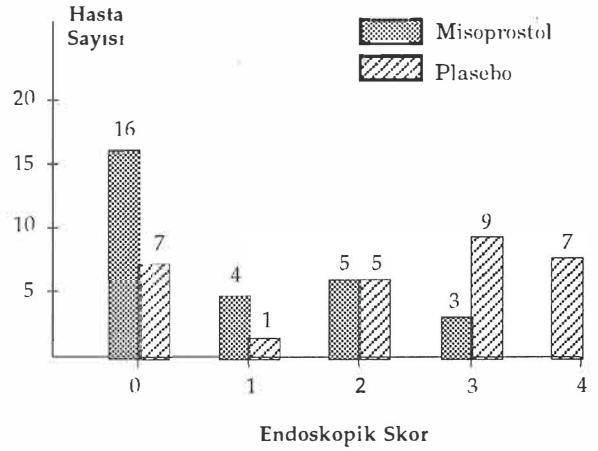
duodenumda), 1'i skor 4 idi (%3.3) (midede ve GIS kanaması nedeniyle yatırıldı) (p < 0.05) (Şekil 1).

1-3 ay (Geç dönem) Endoskopik Skor Sonuçları

Misoprostol-Naproxen verilen grupta; 16'sı skor 0 (%57.1), 4'ü skor 1 (%14.2) (2'si mide, 2'si duodenumda), 5'i skor 2 (%17.8) (3'ü mide, 2'si duodenumda), 3'ü skor 3 (%10) (2'si midede, 1'i duodenumda) idi.

Placebo-Naproxen verilen grupta; 7'si skor 0 (%23.3), 2'si skor 1 (%3.3) (2'si de midede), 5'i skor 2 (%16.6) (4'ü midede, 1'i duodenumda), 9'u skor 3 (%30) (6'sı midede, 3'ü duodenumda), 7'si skor 4 (%23.3) (5'i mide, 2'si duodenumda idi, bunlardan 4'ü ülser olup 3'ü mide, 1'i duodenum ülseri idi (p < 0.05) (Şekil 2). Evre 4'deki 1'i erozyonlu, 1'i de duodenum ülserli 2 hasta GIS kanaması tanısıyla hastaneye yatırıldı.

NSAID'a bağlı bulantı, midede yanma ve ağrı şikayeti en sık görülen yan etkilerdir (2). Daha önce şikayeti olmayan, tedaviden sonra bulantı, midede yanma hissi ve/veya ağrı şikayetleri oluşan hastalar semptomatik kabul edildi. Geç evrede Misoprostol-Naproxen verilen hasta grubunda, skor 0, 1 olan 16 hastanın 3'ü (%18.7), skor 2, 3 olan 12 hastanın 2'si semptomatikti



Şekil 2 : Geç dönem (1-3 ayda) Misoprostol-placebo skor sonuçlarının karşılaştırılması (P < 0.05).

(%16.6) (p > 0.05). Placebo-Naproxen verilen grupta, skor 0, 1 olan 7 hastanın 2'si (%28.5), skor 2, 3, 4 olan 16 hastanın 6'sı semptomatikti (%37.5) (p > 0.05) (Tablo II).

58 hastanın 5'inde tedaviyi kesmeyecek şiddette, günde 3 kezden az ishal gözlemlendi. 5 hastada da normalin 1 katını geçmeyen hafif transaminaz yüksekliği görüldü.

TARTIŞMA

NSADI'nın akut etkileri 7-14 gün içinde, kronik etkileri ise 4 hafta ve üzerinde gözlenir (8). Biz de çalışmamızda erken ve geç evre bulgularını gözlemek için 15. gün, 1. 2. ve 3. aylarda kontrol endoskopileri yaptık. Çalışmamızda homojenliği sağlamak için tüm hastalarımızda aynı grup ilacı (Naproxen) kullandık. Naproxen ile, Diclofenac, Sulindac, Ibuprofen, Indomethacin, Piroxicam'ın GIS üzerine yan etkileri birbirine

Tablo II : Mukoza lezyonları ile semptomların ilişkisi

Semptomatik Hastalar	Normal Endoskopi (Skor 0,1)	Mukoza Lezyonu (Skor 2, 3, 4)	P
Misoprostol	3/16 (%18.7)	2/12 (%16.6)	p > 0.05
Placebo	2/7 (%28.5)	6/16 (%37.5)	p > 0.05

yakın olduğu için bu ilaçlarla yapılan bazı çalışmaları da karşılaştırmada ele aldık (9).

Misoprostol'ün mide asita sekresyonu inhibe edici etkisi, mukus, bikarbonat, mide mukoza kan volümünü artırıcı etkisi 50, 100, 200 mcg dozlarında görülmekle birlikte, etkinliği dozla birlikte artış gösterir. Antisekretuar etkisinin 7 saat devam ettiği (1), NSAID'in etkisini azaltmadığı tesbit edilmiştir (10). Çalışmamızda, orta seviyede doz olan 100 mcg misoprostol'ü 6 saat ara ile verdik.

11 grup NSAID'in GIS üzerine etkisini araştıran Geis ve ark. (9) her gruptaki NSAID'in, geç dönemde %29 dan az olmamak üzere mukozada skor 4 etkisi olduğunu belirlediler. Bir çalışmada, 1000 mg Naproksen verilen 24 hastanın 11'inde (%46) 1 ay sonunda skor 2, 3, 4 mukoza lezyonunun olduğu tesbit edildi (8). Bir diğer çalışmada da herhangi bir gruptan NSAID kullanan hastalarda %10-25 peptik ülser geliştiği bildirilmiştir (3). Larkai ve ark. tarafından yapılan çalışmada, en az 6 hafta Naproksen 750 mg/gün verilen 10 hastanın %40'ında erozyon tesbit edilmiştir (11). Mide ve duodenum ülserlerinin oranı değişmekle birlikte araştırmacılar NSAID'a bağlı ülser ve lezyonların midede, duodenuma göre daha sık gözlemlendiğini belirtmişlerdir (9). Bunun nedeni NSAID'in mide mukozası üzerine olan lokal etkisi ile açıklanabileceği gibi, duodenum mukozasından sahındığı belirtilen prostaglandin I₂ (PG I₂)'ye bağlı da olabilir (11, 12). Çalışmamızda plasebo verilen grupta erken evrede skor 2, 3, 4 mukoza lezyonu %33.3, geç evrede 4'ü ülser olmak üzere skor 2, 3, 4 mukoza lezyonu %73.3 idi. Ülser görülme sıklığı %13.3 olup, ülserin 3'ü midede, 1'i duodenumda idi. Erken dönem evre 4'de 1 hasta ve geç dönem evre 4'de 2 hasta 1'i erozyon, 1'i duodenum ülseri) GIS kanaması nedeniyle hastaneye yatırılmıştı. Sonuçlarımız literatürler ile uyumlu idi.

Graham, Naproksen 750 mg/gün - Misoprostol 400 mcg/gün verilen hastalarda, Naproksen - Plasebo verilen hastalara göre, Geis Diclofenac 50 mg - Misoprostol 400 mcg/gün verilen hastalarda, Diclofenac - Plasebo verilenlere göre geç evre lezyonlarının anlamlı olarak düşük olduğunu, Lanza Ibuprofen - Misoprostol 400 mcg/gün

alan hastalarda plasebo alanlara göre erken evre lezyonlarının anlamlı olarak düşük bulunduğunu tesbit ettiler (13,14,15). Biz de çalışmamızda, Misoprostol verilen grupta mukoza lezyonlarını, plaseboya göre anlamlı olarak düşük bulduk.

NSAID'a bağlı lezyonlar ile, semptomlar arasında ilişki olmadığı, NSAID'a bağlı lezyonu olan hastaların %50'sinin asemptomatik olabileceği belirtilmektedir (9). Çalışmamızda geç evrede; Misoprostol verilen skor 0-1 mukoza lezyonu olan 16 hastanın 3'ü (%18.7), skor 2-3 mukoza lezyonu olan 12 hastanın 2'si semptomatikti (%16.6). Plasebo verilen grupta skor 0-1 olan 7 hastanın 2'si (%28.5), skor 2, 3, 4 lezyonu olan 16 hastanın 6'sı (%37.5) semptomatikti. Ülseri olan 4 hastanın 2'si asemptomatikti. Mukoza lezyonu ile semptomlar arasında ilişki yoktu. Bu sonuç NSAID'in analjezik etkisi mi semptomları baskılamaktadır sorusunu akla getirmektedir. Misoprostol verilen grupta evre 2, 3 lezyonu olan hastalarda semptomların plasebo verilenlere göre daha az (%16.6) olması ise Misoprostol'ün antisekretuar etkisine bağlanabileceği gibi, bu grupta ileri evre lezyonun olmamasına da bağlanabilir.

Misoprostol'ün doza bağımlı diyare (400mcg/gün dozunda %10), uterus kontraksiyonunu artırıcı etkisi, postmenapozal vajinal kanama ve karın ağrısı gözlenen başlıca yan etkileridir (16). Karaciğer cytochrome P 450 enzim sistemine etki etmediği, karaciğer ve böbrek hastalarında doz ayarlaması gereği görülmediği belirtilmiştir (1).

Çalışmamızda 5 hastada hafif diyare, 4 hastada da hafif transaminaz yükselmesi gözlemlendi. Transaminaz yüksekliği gözlenen hastalardan 3'ünün plasebo alan grupta olması, transaminaz yüksekliğine NSAID'in neden olabileceğini düşündürmüştür. Ryan ve ark. tarafından 45 hastada yapılan çalışmada da 800 mcg/gün Misoprostol verilen 3 hastada hafif SGOT, 4 hastada hafif SGPT artışı, plasebo verilen 20 hastanın 4'ünde hafif SGOT, 2'sinde hafif SGPT artışı gözlenmiştir (17).

Sonuç olarak; NSAID'in, GIS'de oluşturabileceği ciddi komplikasyonları, hastaların semptomları-

na göre önceden tesbit edebilmek her zaman mümkün olmayacağından, hiç değilse uzun süre NSAID planlanan hastalarda GIS'i koruyucu olarak Misoprostol'ün de tedaviye eklenmesi-

nin, oluşacak komplikasyonları önlemede etkin olacağı kanaatindeyiz. Ancak en emniyetli, etkili ve ekonomik mukoza koruyucu preparatın seçimi ilave çalışmalar gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fenn, G. C., Robinson, G. C.: Misoprostol - Alogical Therapeutic Approach to Gastroduodenal Mucosal Injury Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1991; 16 : 385-409.
2. Bolten, W. : Treatment of NSAID - Induced Gastrointestinal Complaints by Co-Medication with the Prostaglandin Analogue Misoprostol in Patients with Chronic Rheumatoid Arthritis. *Akt. Rheumatol.* 1989; 14 : 214-220.
3. Kolts, B. E., Achem S. R.: Gastrointestinal Side Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use. *Modern Treatment* 1993; January 1-7.
4. Mattewson, K., Pugh, S., Northfield, T. C. : Which Peptic Ulcer Patients Bleed. *Gut* 1988; 29 : 70-74.
5. Langman, M. J. S., Morgan, L., Worrall, A. : Use of Anti-Inflammatory Drugs by Patients Admitted with Small or Large Bowel Perforations and Haemorrhage. *British Medical Journal* 1985; 290 : 347-49.
6. Dojani, E. Z., Agrawal, N. M. : Protective Effects of Prostaglandins Against Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal Mucosal Injury. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1989; 9 : 359-369.
7. Lanza, F. L., Aspinall, R. L., Swabb, E. A., Davis, R. E.: Double Blind, Placebo-Controlled Endoscopic Comparison of the Mucosal Protective Effects of Misoprostol Versus Cimetidine on Tolmetin-Induced Mucosal Injury to the Stomach and Duodenum. *Gastroenterology* 1988; 9 : 289-294.
8. Bianchi Porro, G., Caruso, I., Petrillo, M., Montrone, F.: A Double Blind Gastroscopic Evaluation of The Effect of Efedola and Naproxen on The Gastrointestinal Mucosa of Rheumatic Patients. *Journal of internal Medicine* 1991; 229 : 9-16.
9. Agrawal, N. M.: Anti-Inflammatories and Gastroduodenal Damage : Who is at Risk; Therapeutic Options- Proceedings of the 7th APLAR Cong. Rheum. Churchill Livingstone 1992; 339-342.
10. Watkinson, G., Hopkins, A., Akhar, F. A.: The Therapeutic Efficacy of Misoprostol in Peptic Ulcer. *Postgraduate Medical Journal* 1988; 64 (Suppl 1) : 60-73.
11. Larkai, E. N., Lacey Smith, 3., Lidsky, M. D., Graham, D. Y.: Gastroduodenal Mucosa and Dyspeptic Symptoms in Arthritic Patients During Chronic Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use. *The American Journal of Gastroenterology* 1987; 82 (11) : 1153-1157.
12. Taha, A. S., Laughlin, S., Kelly, R. W.: Effect on Gastric and duodenal Mucosal Prostaglandins of Repeated Intake of Therapeutic Doses of Naproxen and Efedolac in Rheumatoid Arthritis. *Annals of The Rheumatic Diseases* 1990; 49 : 354-358.
13. Agrawal, N.: Comparative Study of Misoprostol and sucralfate in The Prevention of NSAID-Induced Gastric Ulcers. *Clin. Exp. Rheumatol* 1990; 8/S-4 : 59.
14. Geis, G. S.: Prevention of Diclofenac-Induced Gastroduodenal Mucosal Lesions by Misoprostol : Multinational, Placebo Controlled, Parallel Group Study. Abstracts of The XII th European Congress of Rheumatology Budapest 1991.
15. Lanza, F. L.: A Blinded Endoscopic Comparative Study of Misoprostol Versus Sucralfate and Placebo in The Prevention of Aspirin-Induced Gastric and Duodenal Ulceration. *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 83 : 143-146.
16. Walt, P. R. : Misoprostol For The Treatment of Peptic Ulcer and antiinflammatory Drug Induced Gastroduodenal Ulceration. *Drug Therapy* 1992; 327 (22) : 1575-1580.
17. Ryan, J. R., Vargas, R., Clay, G. A.: Role of Misoprostol in Reducing Aspirin-Induced Gastrointestinal Blood Loss in Arthritic Patients. *American Journal of Medicine* 1988; 83 (1A) : 41-44.