

KOLELİTİASİSLİ OLGULARDA İNDOMETASİNİN SAFRA KESESİ MOTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ramazan SARI*
Dr. Melih KARINCAOĞLU**
Dr. Murat ALADAĞ**
Dr. Bülent
KANTARÇEKEN**
Dr. Bülent YILDIRIM**
Dr. Fatih HİLMİOĞLU**

Kolelitiasisli hastalarda safra kesesi boşalması ile ilgili patolojiler sıklıkla görülmektedir. Prostaglandinler safra kesesi kontraktilesini ve safra taşı oluşmasını etkileyen önemli mediatörlerdendir. Bu çalışmanın amacı kolelitiasisli hastalarda indometasin kullanımının safra kesesi volümü ve kontraktilesine etkisini ortaya koymaktır. Çalışmaya alınan 12 olgudan oluşan kolelitiasisli hasta grubu indometasin öncesinde ve indometasin kullanırken olmak üzere iki ayrı seansta değerlendirildi. Hastalara ölçümlerden önce iki kez 100 mg. oral indometasin uygulandı. Hastaların açlık kese volümü, rezidüel volüm ve ejeksiyon fraksiyonu kaydedildi. Çalışmada ele alınan parametreler indometasin öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda indometasin kullanımının ultrasonografi ile değerlendirilen açlık safra kesesi volümü, rezidüel volüm ve safra kesesi kontraktilesine etkisi olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: İndometasin, safra kesesi, kontraktilite, kolelitiasis

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
MALATYA
** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
MALATYA

The influence of indomethacin on gallbladder contractility in patients with cholelithiasis

Pathologies related to gallbladder emptying are frequently seen in patients with cholelithiasis. Prostaglandins are among the important mediators of gallbladder contractility and gallstone formation. The aim of the study was to investigate the influence of the indomethacin on the volume and contractility of gallbladder in patients with cholelithiasis. Twelve patients with cholelithiasis were evaluated before and after the use of indomethacin. Prior to calculations of gallbladder motility, 100 mg. oral indomethacin was given. Fasting gallbladder volume, residual volume and ejection fractions were recorded. The parameters before and after indomethacin use were compared. In conclusion, there was no influence of indomethacin on fasting gallbladder volume, residual volume and gallbladder contractility.

Key words: Indomethacin, gall bladder, contractility, cholelithiasis

Yazışma Adresi:
Dr. Ramazan SARI
İnönü Üniversitesi Tıp
Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
44300, MALATYA
Tel: 422 3410660-4328
Fax: 422 3410728

Kolelitiasis klinik uygulamalarda sık karşılaşılan gastrointestinal patolojilerden biridir. Safra taşları kolesterol ve pigment taşları olarak iki büyük gruba ayrılırken pigment taşları da kendi arasında siyah ve kahverengi pigment taşları olmak üzere ikiye ayrılır.¹ Kolelitiasis etyolojisi multifaktöriyeldir. Kolelitiasis etyopatogenezinde hepatik safra içeriğinin değişmesi, safrada kolesterol kristal nükleasyonu, safra kesesi fonksiyonlarının bozulması, safra çamuru, kolinerjik sistem ve hormonal bozukluklar, total parenteral beslenme, hamilelik, oral kontaseptifler, safra kesesi enfeksiyonları, yaş, ırk, cinsiyet, genetik, obezite, diyet, östrojen, klofibrat kullanımı gibi etkenler rol oynamaktadır.^{2,3,4,5,6}

Bahsedilen bu etkenler içinde safrada kolesterol kristal nükleasyonunun oluşması kolelitiasis etyopatogenezinde en önemli yeri tutmaktadır. Kolesterol monohidrat kristallerinin nükleasyonu safra taşı oluşumunda ilk önemli basamaktır. Prostaglandinler de nükleasyonu artırıcı faktörler arasında sayılmaktadır.^{7,8}

Kolelitiasisli hastalarda sıklıkla safra kesesi boşalmasında bozukluk vardır. İnsan ve hayvanlarda safra kesesi kontraktilesi üzerindeki kontrol mekanizmaları tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Kolesistokinin ve kolinerjik stimülasyon safra kesesi kontraksiyonu üzerinde etkili olan en önemli mekanizmalardır. Akut safra taşı oluşumu sırasında kontraktilesinin etkilerinin tamamen anlaşılmasına rağmen prostaglandinlerin hayvan modellerinde safra kesesi kontraktilesi üzerinde mediatör rolü olduğu ileri sürülmüştür. Prostaglandinlerin safra kesesi kontraktilesini düzenleyerek safra taşı patogenezindeki önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar prostaglandin sentezini inhibe edici etkileri ile safra kesesi boşalmasını düzenleyerek safra taşı oluşmasını önler.⁷

Bu çalışma ile non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlardan biri olan indometasin kullanımının kolelitiasisli hastalarda safra kesesi volüm ve kontraktilesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya kolelitiasis dışında herhangi bir sağlık sorunu ve sigara, alkol ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, yaş ortalaması 52 (42-67 yaşlar arası) olan 12 olgu (yedisi kadın ve beşi erkek) alındı. Çalışmaya alınan bireylere çalışma süresince indometasin dışında herhangi bir medikasyon uygulanmadı. Postprandial ölçümlerden önce çalışmaya alınan tüm olgulara aynı içeriğe sahip aynı kalori değerindeki (%55 karbonhidrat, %25 lipid, %20 protein) test yemeği yedirildi. Hastalara önce hiçbir ilaç verilmeden sekiz saatlik gece açlığını takiben elipsoid yöntemle açlık kese volümü ve postprandial 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 ve 90'ıncı dakikalarda safra kesesi sagittal, transvers ve longitudinal çapları ultrasonografi ile değerlendirildi. İkinci seansta ise hastalara ölçümden önceki akşam ve ölçüm günü sabah olmak üzere iki kez 100 mg. oral indometasin uygulandı. İndometasin kullanıldıktan sonra sekiz saatlik gece açlığını takiben elipsoid yöntemle açlık kese volümü ve post prandial 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 ve 90'ıncı dakikalarda safra kesesi sagittal, transvers ve longitudinal çapları ultrasonografi ile değerlendirildi. Ayrıca her ölçüm için safra kesesi ejeksiyon fraksiyonları ayrı ayrı hesaplandı. En küçük postprandial kese volümü rezidüel volüm olarak kabul edildi. Safra kesesi volümü Everson⁹ metodu kullanılarak değerlendirildi.

Safra kesesi volümü hesaplama formülü:

$$V=1/6 \times (abc)$$

- a= sagittal çap
b= transvers çap
c= longitudinal çap

Ejeksiyon fraksiyonu hesaplama formülü:

$$Et = (V0-Vt/V0) \times 100$$

- Et= ölçüm yapılan dakikadaki ejeksiyon fraksiyonu
V0= açlık volümü
Vt= ölçüm yapılan dakikadaki safra kesesi volümü

Kolelitiasisli olgularda indometasinin safra kesesi motilitesi üzerine etkisi

Tablo 1. İndometasin kullanımı öncesi ve sonrasında safra kesesi volümü ve ejeksiyon fraksiyonu değerleri.

	İndometasin öncesi ortalama±standart hata	İndometasin sonrası ortalama±standart hata	p değeri
Açlık volümü (ml)	33.33±20.66	39.75±27.28	>.05
Rezidüel volüm (ml)	11.17±6.85	13.08±13.75	>.05
10. dakika ejeksiyon fraksiyonu (%)	29.50±29.60	13.00±22.39	>.05
20. dakika ejeksiyon fraksiyonu (%)	41.58±22.97	37.00±20.36	>.05
30. dakika ejeksiyon fraksiyonu (%)	39.50±29.29	44.25±22.09	>.05
40. dakika ejeksiyon fraksiyonu (%)	42.58±29.90	49.25±22.12	>.05
50. dakika ejeksiyon fraksiyonu (%)	44.83±31.41	51.00±22.48	>.05
60. dakika ejeksiyon fraksiyonu (%)	46.42±30.69	58.92±20.96	>.05
70. dakika ejeksiyon fraksiyonu (%)	51.58±25.46	56.58±28.57	>.05
80. dakika ejeksiyon fraksiyonu (%)	51.75±27.27	57.92±29.79	>.05
90. dakika ejeksiyon fraksiyonu (%)	58.08±27.44	63.67±29.58	>.05

İstatistiksel analizler için Wilcoxon Rank Sum W Testi kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmada indometasin kullanımından sonra ölçülen safra kesesi açlık volümü ve rezidüel volüm daha yüksek bulunmuştur. Postprandial 10. ve 20. dakikalardaki ejeksiyon fraksiyonları indometasin kullanılmadan yapılan ölçümlerde indometasin kullanımından sonra yapılan ölçümlere göre daha yüksek saptandı. Postprandial 30. dakikada ve sonraki ejeksiyon fraksiyonları ölçümlerinde indometasin kullanımından sonra artış saptandı. İndometasin kullanımından önce ve sonraki en yüksek ejeksiyon fraksiyon değerleri 90. dakikalarda en düşük ejeksiyon fraksiyon değerleri ise 10. dakikalarda saptandı. İndometasin kullanımından önce ve sonra yapılan değerlendirmelerde ejeksiyon fraksiyonlarının zamanla artış gösterdiği saptandı. Ancak indometasin öncesi ve sonrasında yapılan değerlendirilmelerin hiçbirinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Çalışmada elde edilen sonuçlar Tablo 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Prostaglandinlerin safra kolesterol nükleasyonu ve safra kesesi kontraktilesi üzerinde mediatör rolü olduğuna inanılır. Kolesterol monohidrat kristallerinin nükleasyonu safra taşı oluşmasında ilk ve en önemli aşamadır. Prosta-

glandinler de safra kolesterol nükleasyonunu artırıcı faktörler arasındadır. Ancak yapılan çalışmalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların safra kesesi volüm ve kontraktilesi üzerindeki etkileri açıklığa kavuşturulamamıştır.

Myers ve arkadaşları¹⁰ 1995 yılında tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışma ile safra kesesi hücre kültürlerinde platelet aktivatör faktör uygulanmasıyla kronik stimülasyon ve hasar oluşturarak prostaglandin I₂ salınmasının arttığını göstermişlerdir. Kolesistokinin pankreatik protein sekresyonunu ve safra kesesi kontraktilesini regüle eden gastrointestinal hormonlardan biri olup gastrointestinal sistem ve safra kesesi mukozasının bütünlüğünün korunmasında etkili olan en önemli faktörlerden biridir.¹¹ Tavşanlarda ana safra kanalı ligasyonunun safra kesesi mukozasında taurodeoksikolik asid seviyesini ve eikosanoid salınımını arttırdığı ve safra kesesinde enflamasyona neden olduğu bilinen taurodeoksikolik asidin safra kesesi endojen eikosanoid salınımını stimüle ettiği saptanmıştır.¹² Prostaglandin I₂ ve prostaglandin E₂, safra tuzlarından taurodeoksikolik asidi artırarak safra kesesi salgısında artmaya sebep olurken aynı çalışmada indometasinin safra kesesi eikosanoid salınımını %50 azalttığı bulunmuştur.

Safra kesesi mukozası normal şartlarda sıvıyı absorbe ederek hidrojen iyonu sekrete eder. Prostaglandinler safra kesesinde sıvı sekresyonunu alevlendirir. Mukozal inflamasyon hidrojen sekresyonunu azaltarak safra kesesi içeriğinin asidifikasyonunu bozar.¹³

Kolelitiasisli hastalarda safra kesesi boşalması bozukluk sıkça karşılaşılan durumlardır. Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar safra kesesi boşalmasını düzelterek safra taşı oluşmasını önlerler. O'Donnell ve arkadaşları¹⁴ indometasinin kolelitiasisli ve kolelitiasis olmayan olgularda safra kesesi volüm ve boşalması üzerindeki etkilerini ortaya koymak için ultrasonografi ile yaptıkları çalışma sonucunda kolelitiasisli hastalarda indometasinin safra kesesi boşalmasında düzelmeye sağladığını göstermişlerdir. Bu çalışma ile non-steroid antiinflamatuar ilaçların safra kesesi üzerinde prokinetik etkisi gösterilmiş olmasına rağmen hayvan modellerinde aynı ilaçların aynı dozlarda safra kolesterol nükleasyonu üzerindeki etkisi kanıtlanamamıştır. Murray ve arkadaşları¹⁵ ise ultrasonografi ile yaptıkları çalışmalarında indometasin ve misoprostol uygulamasının safra kesesi volüm ve kontraktilesi üzerinde etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda da safra kesesi açlık volümü, rezidüel volüm ve postprandial ejeksiyon fraksiyonu değerleri indometasin öncesi ve sonrasında benzerdi. Çalışma ile indometasin kullanımının insan safra kesesi kontraktilesini etkilemediği gösterilmiştir. İndometasinin safra kesesi volüm ve kontraktilesi üzerine etkilerinin net olarak ortaya konabilmesi için daha hassas yöntemlere ve

daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Leuschner U, Güldütuna S, Hellstern A. Pathogenesis of pigment stones and medical treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9:87-9.
2. Holzbach RT, Marsh M, Olszewski M et al . Cholesterol solubility in bile: evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. *J Clin Invest* 1973;52:1467-71.
3. Johnston DE, Kaplan MM. Pathogenesis and treatment of gallstones. *N Engl J Med.* 1993;328:412-6.
4. Pattinson NR, Chapman BA. Distribution of biliary cholesterol between mixed micelles and non micelles in relation to fasting and feeding in humans . *Gastroenterology*.1986;91:697-701.
5. Schriever CE, Jungst D. Association between cholesterol phospholipid vesicles and cholesterol crystals in human gallbladder bile. *J Hepatol* 1989;9:541-3.
6. Ulloa N, Garrido J,Nervi F. Ultracentrifugal isolation of vesicular carriers of biliary cholesterol in native human and rat bile. *Hepatology* 1987;7:235-8.
7. Hood K, Gleeson D, Ruppin DC et al. Prevention of gallstone recurrence by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1988;ii:1223-7.
8. Rhodes M, Allen A, Dowling RH et al. Inhibition of human gallbladder mucus synthesis in patients undergoing cholecystectomy. *Gut* 1992;33:1113-8.
9. Everson GT, Braverman DZ, Johnson ML et al. A critical evaluation of real time ultrasonography for the study of gallbladder volume and contraction. *Gastroenterology* 1980;79:40-6.
10. Myers SI, Turnage R, Kadesky K et al. Platelet activating factor stimulates release of PGI2 from inflamed rabbit gallbladder cell cultures. *J Prostaglandins* 1995;50:19-22.
11. Mercer DW, Cross JM, Barreto JC et al. Cholecystokinin is a potent protective agent against alcohol-induced gastric injury in the rat. Role of endogenous prostaglandins. *Dig Dis Sci* 1995;40:651-4.
12. Myers SI, Riva A, Kalley-Taylor B et al. Taurodeoxycholic acid stimulates rabbit gallbladder eicosanoid release. *J. Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids*.1995;52:35-8.
13. Nilsson B, Friman S , Thune A et al. Inflammation reduced mucosal secretion of hydrogen ions and impairs concentrating function and luminal acidification in feline gallbladder . *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1021-6.
14. O'Donnell LJ, Wilson P, Guest P et al. Indomethacin and postprandial gallbladder emptying. *Lancet* 1992;339:269-33.
15. Murray FE, Stinchcombe SJ, Hawkey CJ. Effect of indomethacin and misoprostol on fasted gallbladder volume and meal-induced gallbladder contractility in humans . *Dig Dis Sci* 1992 ;37:1228-31.