

Diabetik Gastroparezide Domperidon'un Mide Boşalma Zamanına Etkisi

Dr. Seren ÖZENİRLER, Dr. Galip GÜZ, Dr. Metin KIR, Dr. Uğur KANDILCI, Dr. Metin ARSLAN

Özet: Diabetes mellitus ve otonom nöropatisi olan 10 hasta ile 9 sağlıklı kontrol grubunda katı faz mide boşalma zamanı ve domperidonun mide boşalma zamanına etkisi radyonüklid yöntemle incelendi. Diabetik grupta mide boşalma zamanı sağlıklı gruba oranla anlamlı düzeyde uzamış bulundu ($p<0.5$).

40 mg. oral domperidon sonrası her iki grupta mide boşalma zamanı aynı yöntemle tekrar ölçüldü. Diabetik gastroparezisi olan hasta grubunda domperidon ile mide boşalma zamanında anlamlı ($p<0.05$) kısalma saptanırken, kontrol grubunda mide boşalma zamanında kısalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak domperidonun gastroparezili diabetes mellituslu hastalarda uzamış mide boşalma zamanını düzelterek etkili olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Diabetik gastroparezi, domperidone, gastrik boşalma, diabetes mellitus.

İnsüline bağımlı veya bağımsız diabetes mellituslu hastaların yaklaşık %50'sinde mideden katı gıda boşalmasında gecikme görülmektedir (1-4). Bu gecikme yaygın nöropati sonucu vagal hasara bağlanmaktadır(5). Mide içi basıncın artması, distansiyon, sıvı veya küçük partiküller mide boşalmasını hızlandıran faktörlerdir. Katı gıdalar aminoasit veya karbonhidratların osmolitesi, yağ asitlerinin zincir uzunluğu, gıdaların kalori miktarı, asidite, gastrin, kolesistokinin, sekretin ve sigara mide boşalmasını geciktiren faktörlerdir(6). Domperidon, periferik dopamin antagonisti olup kemoreseptör trigger zon ve mide dopamin reseptörleri aracılığı ile gastrokinetik ve antiemetik etki gösterir. Bu özelliği nedeniyle üst gastrointestinal motilite bozukluklarında kullanılmaktadır. Gastrik asit

Summary: EFFECTS OF DOMPERIDONE ON GASTRIC EMPTYING IN DIABETIC GASTROPARESIS

Gastric emptying of solid meal and the effect of domperidone on gastric emptying time, were studied by using radiisotopic method in 10 patients with diabetes mellitus complicated by autonomic neuropathy and in 9 control subjects. Gastric emptying time was significantly longer ($p<0.5$) in diabetic patients compared with the control subjects. The same test was reformed after the administration of oral domperidone (40 mg) in both groups. Gastric emptying time was significantly shorter in diabetic patients ($p<0.05$) compared with control subjects. These results suggest that oral domperidone is effective in diabetic gastroparesis patients by improving delayed gastric emptying.

Key words: Diabetic gastroparesis, domperidone, gastric emptying, diabetes mellitus.

sekresyonunu, volümünü, pH sınırı ve serum gastrin seviyesini etkilemeden hem oral hemde IV olarak antral peristaltik motiliteyi artırmaktadır(8). Domperidon, Tip I diabetes mellituslu gastroparezili hastalarda hem oral hemde IV yolla mide boşalma zamanını düzeltir(9,10). Bu çalışmada domperidonun diabetik gastroparezili hastalarda katı faz mide boşalma zamanına etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gastrointestinal yakınması olmayan 4 erkek 6 kadın toplam 10 tip II diabetes mellituslu hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 41-65 ortalama 53.5 ti. Diabetes mellitus tanısı aldıkları süre 3-20 yıl, ortalama 8 yıldır. Hastaların 8'inde periferik polinöropati, 4'ünde diabetik retinopati, 2'sinde diabetik nefropati, 2'sinde diabetik ayak, birisinde nörojenik mesane saptandı. Kan şekeri; bir hastada diyetle, 5 hastanın oral

Gazi Üniversitesi Gastroenteroloji, Endokrinoloji, Metabolizma Bilim Dalı.
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bilim Dalı.

Tablo I: Hasta ve kontrol gruplarında bazal ve domperidon sonrası ortalama mide boşalma zamanı (MBZ) $T_{1/2}$ değerleri.

	Bazal MBZ(dk)	Domperidon MBZ(dk)	P
Sağlıklı grup (n=9)	79,3(45-114)	63,8 (6-105)	P>0,05
Diabetik grup (n=10)	99,6(30-165)	74,7 (40-170)	P<0,05

antidiabetikle ve 4 hastanın ki orta etkili insülin ile regüle idi. Otonom nöropatinin değerlendirilmesinde Ewing ve Clarke kriterleri kullanıldı (11). Bu kriterlere göre parasempatik sistem değerlendirilmesinde bir dakikadaki derin inspiryumda kalp hızının (EKG de R-R intervali ölçülerek) 10 vuru/dk dan daha az değişmesi otonom nöropati olarak kabul edildi. Simpatik sistem, hastanın supine pozisyonundan ayağı kalkması sırasında sistolik arteriyel kan basıncının 30mmHg'dan daha fazla düşmesi, otonom nöropati olarak kabul edildi. Ayrıca hasta grubunun seçilmesinde endoskopisinin normal, kan şekerinin regüle olması, sigara içmemesi, alfa dopa, beta adrenerjik agonist, morfin, trisiklik antidepresan gibi motilitayı etkileyebilen ilaçları almamalarına dikkat edildi.

Sigara içmeyen, herhangi bir ilaç kullanmayan, otonom nöropatisi olmayan, endoskopisi normal 9 gönüllü sağlıklı kontrol grubu oluşturdu. Bu grubun yaş ortalaması 44.6 (24-75) idi. Her iki gruba en aşağı 8-12 saat olan gece açlık dönemi sonrası test yemeği verildi. Test yemeği olarak, bir çiğ yumurta ile bir mcü technetium^{99m} sülfür kolloid karıştırıldıktan sonra yağda kızartılarak iki dilim ekmek arasında hastaya yedirildi (260 cal). Anterior ve posterior pozisyonda kamera sayıcı ile abdominal bölgeden bir dakikalık statik görüntüler alındı. Görüntüleme işlemine 10 dakika aralıklar ile iki saat boyunca devam edildi. Anterior-posterior pozisyondaki görüntülerden mide içerisindeki ilgi alanı belirlenerek her bir zaman dilimi için midedeki radyoaktivite miktarı (Resim 1) sayım olarak bilgisayardan saptandı. Anterior-posterior sayımlarının çarpımının karekökü (geometrik ortalama) değerleri bulundu. Bu değerlerin zamana göre radyoaktif parçalanması düzeltildi (decay correction). Elde edilen radyoaktivite değerlerinin zaman aktivite değerleri bilgisayarda oluşturularak midedeki maksimum aktivitenin yarıya inmesi için geçen zaman $T_{1/2}$ olarak gra-

TIME=060000 VIEW=ANT SCA=0184960
LIGHT PEM ROI SIEMENS 3/83

TIME=060000 VIEW=POS SCA=01
LIGHT PEM ROI SIEMENS 3/8



WHITE=888 GRAY=168 BLACK=167

WHITE=888 GRAY=168 BLACK

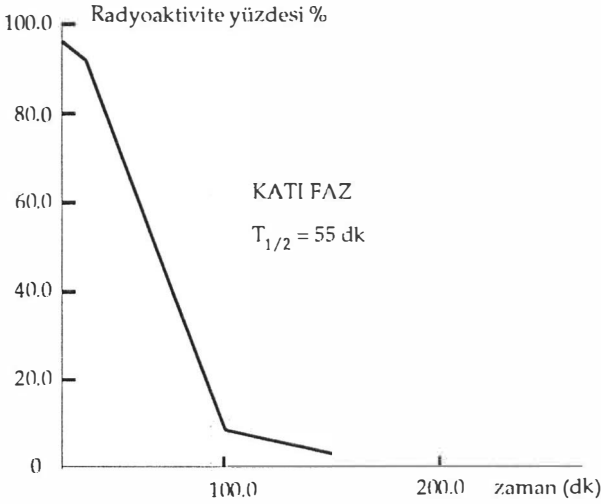
Resim 1: Radyoaktif yiyecek yedirildikten 20 dk sonra anterior ve posterior pozisyonlarda alınan 1 dk'lık statik görüntüler ve mide çevresinde belirlenen ilgi alanı.

fikten hesaplandı (Şekil 1). Aynı işlem daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde (12) 3-4 gün sonra, oral 40 mg oral domperidon verilen hasta ve kontrol grubunda tekrarlandı.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak Wilcoxon-signed rank testi ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların açlık kan şekeri değerleri 105-170 mg/dl ortalama 136.8 mg/dl'ydı. Hasta grubunda kan şekeri regüle edildiğinden HbA_{1c} değeri çalışılmadı. Fruktozamin değerleri ise normaldi (2.08 mg/dl). Kontrol grubunun açlık kan şekeri ve fruktozamin değerleri normaldi. Bazal mide boşalma zamanı $T_{1/2}$ hasta grubunda 30-165 dk ortalama 99.6 dk bulundu ve sağlıklı kontrolden anlamlı düzeyde uzundu (p<0.5). Hasta grubunda oral 40 mg. domperidon sonrası yapılan ölçümlerde $T_{1/2}$ değeri 40-170 dk ortalama 74.7 dk olarak saptandı. Bu değerler diabetik gastroparezilerde oral 40 mg domperidon sonrası mide boşalma zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma olduğunu göstermektedir (p<0.05). Kontrol grubunda bazal mide boşalma zamanı $T_{1/2}$ 45-114 dk. ortalama 79.3 dk olarak bulundu. Oral 40 mg domperidon sonrası $T_{1/2}$ değeri 6-105 dk. ortalama 63.8 dk. olarak saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında alınan $T_{1/2}$ değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda, bazal ve domperidon sonrası bulunan $T_{1/2}$ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Tablo I'de hasta ve kontrol gruplarında mide boşalma zamanı $T_{1/2}$ ve istatistiksel değerlendirmeye sonuçları gösterilmiştir.

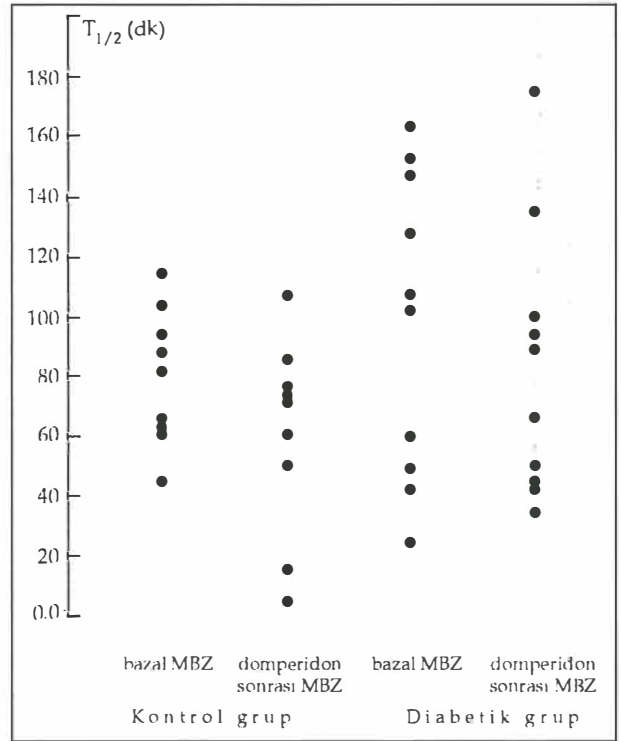


Şekil 1: Mide çevresinde bulunan ilgi alanlarındaki radyo-aktifitenin zamana bağlı değişim eğrisi görülmektedir. Bu eğriden maksimum aktivitenin yarıya inmesi için geçen zaman $T_{1/2}$ hesaplanmaktadır.

TARTIŞMA

Tip II diabetes mellitus ve gastroparezili hastalar ile sağlıklı kontrollerde mide boşalma zamanı ve radyoaktif madde ile işaretli katı gıdanın domperidon verildikten sonra mideden boşalma zamanları çalışıldı. Hasta grubunda 10 hastanın birinde domperidon sonrası mide boşalma zamanında farklılık görülmedi. Diğer 9 hastanın mide boşalma zamanında düzelme saptandı. Daha önce yapılan bir çalışmada tip I diabetes mellituslu hastalarda semisolid gıda ile mide boşalma zamanı ortalama 102 dk iken, bizim çalışmamızı oluşturan tip II diabetes mellituslu hastalarda bu değer 99.6 dk olarak bulundu (13). Yine aynı çalışmada benzer yaş dağılımı gösteren sağlıklı kontrollerde mide boşalma zamanı ortalama 41 dk iken, bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda 63.8 dk olarak saptandı. Bu sonuçlar benzer değerlerde literatürle uyumlu bulundu.

Yemeklerin çoğu solid ve sıvı gıda bileşenleri içerir. Bunlar da değişik mekanizmalarla mideden boşalmaktadır (14-18). Sindirilebilir veya sindirilemeyen katı gıdaların boşalması ise distal midenin motor aktivitesine bağlıdır. Sindirilebilir katı gıdalar antral itici ve geri getirici parçalayıcı işlemler sonucu 2mm den daha küçük partiküller halinde boşalır(16). Sindirilemeyen katı gıdalar genellikle alındıktan uzun



Şekil 2: Hasta ve kontrol gruplarında, bazal ve domperidon sonrası alınan $T_{1/2}$ değerleri dağılımı.

süre sonra açlık döneminde boşalır. Interdige-
stif myoelektrik motor kompleksin sindirileme-
yen katı gıdaların boşalmasında rol aldığı düşü-
nülmemektedir (18). Diabetik gastroparezili
hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda
açlık sırasında antral motor aktivitenin azaldığı
ve interdigestif myoelektrik komplekslerin ol-
madığı gösterilmiştir (19-20). Sonuç olarak sin-
dirilemeyen katı gıdalar bu hastalarda birik-
mektedir. Hastalarımızda saptanan katı
gıdaların boşalmasıdaki gecikmenin antropilo-
rik motor aktivitenin üst gastrointestinal yakın-
ması olmayan hastalarda dahi bozulduğunu gös-
termektedir. Ayrıca diabetik gastroparezili
hastalarda sintigrafik gastrik boşalma teknikleri-
nin tanıda önemli olduğu görülmektedir(21-24).

Mide fundusundaki intraluminal basınç sıvı gı-
daların boşalmasını etkilerken antral kontrak-
siyonlar daha çok katı gıdaların boşalmasını
kontrol etmektedir. Diabetik gastroparezideki
bozulmuş mide motilitesi özellikle antral motili-
tedeki azalma ile ilişkilidir(19,20). Sağlıklı ki-
şilerde domperidonun gastrik antral motiliteyi
stimüle ederek, mide boşalma zamanını kısaltı-

ğı gösterilmiştir(25). Diabetik gastroparezideki etkiside muhtemelen buna bağlıdır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda domperidon ile mide boşalma zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma saptanmadı. Bu durum muhtemelen kontrol grubumuzdaki sayının az olmasına bağlıdır.

Sonuç olarak diabetik gastroparezili hastalarda domperidonun mide boşalma zamanını kısalttığı gösterilmiştir. Domperidon özellikle üst gastrointestinal sistem yakınmaları olan hastaların tedavisinde yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jian R, Ducrot F, Piedeloup C et al (1985) Measurement of gastric emptying in dyspeptic patients; effect of a new gastrokinetic agent (cisapride). *Gut* 26: 352-358.
2. Horowitz M, Harding PE, Maddox A et al (1986) Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastro Hepatol* 1: 97-113.
3. Horowitz M, Harding PE, Maddox A et al (1989) Gastric and oesophageal emptying in patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 32: 151-159.
4. Keshavarzian A, Iber FL & Vaeth J (1987) Gastric emptying in patients with insulin requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 82: 29-35.
5. Horowitz M, Dent J (1991) Disordered gastric emptying: mechanical basis, assessment and treatment. *Clin Gastroenterol* 5(2): 371-408.
6. Roch EM (1981) Motor Disorder of the stomach. *Med Clin. N. Am.* 65: 1269-1289.
7. Goyal RK, Spiro HM (1971) Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus; *Med. Clin. N. Am.* 55: 1031-1044.
8. Champion MC (1988) Domperidone (Minireview); *Gen. Pharmac.* 19: 499-505.
9. Gordon SJ, Joseph RE (1980) Clinical evaluation of a dopamine receptor inhibitor, domperidone (DP) in patients with gastroesophageal reflux (ER) gastritis (G) and Gastroparesis (GP) *Gastroenterology* 78: 1140.
10. Heer M, Piravino M, Japp H, Bühler H, Schmid M (1980) Diabetic gastroparesis and colonic dilatation treated with domperidone *Lancet* ii: 1145-1146.
11. Ewing DJ, Clarke BF (1982) Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy; *Brit. Med. J.* 285: 916-918.
12. Griffith GH, Owen GM, Campell H, Schield R (1968) Gastric emptying in health and in gastroduodenal disease; *Gastroenterology* 54: 1-7.
13. Heer M, Müller-Duysing W, Benes I, Weitzel M, Pirovino M, Altorfer J, Schmid M (1983) Diabetic gastroparesis: Treatment with Domperidone-A-Double-Blind, placebo Controlled Trial; *Digestion* 27: 214-217.
14. Collins PJ, Horowitz M, Cook DJ, Harding PE, Shearman DJC (1983) Gastric emptying in normal subjects-a reproducible technique using a single scintillation camera and computer system. *Gut* 24: 1117-1125.
15. Heading RC, Tothill P, McLoughlin GP, Schearman DJC (1976) Gastric emptying rate measurement in man. A double isotopic scanning technique for simultaneous study of liquid and solid components of a meal. *Gastroenterology* 71: 45-50.
16. Meyer JH, MacGregor IL, Gueller R, Martin P, Cavallieri R (1976) ^{99m}Tc-tagged chicken liver as a marker of solid food in the human stomach. *Dig Dis. Sci.* 21: 296-304.
17. Wilbur BG, Kelly KA (1973) Effect of proximal gastric, complete gastric and truncal vagotomy on canine gastric electrical activity, motility and emptying. *Ann Surg* 178: 295-303.
18. Code CF, Marlett J (1975) The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J Physiol* 246: 289-303.
19. Fox S, Behar J (1980) Pathogenesis of diabetic gastroparesis-a pharmacological study. *Gastroenterology* 78: 757-763.
20. Malagelada JR, Rees WOW, Mazzotta LJ, Go VLW (1980) Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: Effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 78: 293-296.
21. Campell IW, Heading RC, Tothill P, Buist TAS, Ewing DJW, Clarke BF (1977) Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Gut* 18: 462-467.
22. Domstad PA, Kim EE, Coupal JJ, Beihn R, Yonts S, Choy YC, Mandestam P, De Land FH (1980) Biologic gastric emptying time in diabetic patients using Tc-99m-labeled resin-satmeal with and without metoclopramide. *J Nucl Med* 22: 1098.
23. Kim EE, Choy YC, Domstad PE, Beihn R, Coupal J, Yonts S, Deland FH (1981) Biologic gastric emptying time using Tc 99m Teta polystyrene resin in various clinical situations. *Eur J Nucl Med* 6: 155-158.
24. Snape WJ, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A (1982) Metaclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: A double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 96: 444-446.
25. Weichrauch TR, Ehl W (1981) Effect of domperidone on the motility of antrum, pylorus and duodenum in man. *Scand. J. Gastroent* 16: Suppl. 67: 195-198.