

Domperidonun insan safra kesesi ve Oddi sfinkter motilitesine etkisi

The effect of domperidone on gallbladder and sphincter of Oddi motility in human

Dr. Ender ELLİDOKUZ, Dr. Ethem TANKURT, Dr. Berna DEĞİRMENCİ, Dr. Enis İĞÇİ,
Dr. Hatice DURAK, Dr. Ömür GÖNEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Nükleer Tıp ve Radyodiagnostik Bilim Dalları

ÖZET: Domperidon dopaminerjik reseptör antagonisti (DA₂) olup gastrointestinal sistemde özellikle midede prokinetik etkiye sahiptir. Bu çalışmanın amacı insan safra kesesi ve sfinkter oddi motilitesine (koledok boşalmasına) domperidonun etkisini araştırmaktır.

Bu amaca yönelik olarak iki ayrı çalışma gerçekleştirilmiştir. İlk olarak sağlıklı gönüllülerde ultrasonografi ile domperidonun safra kesesine etkisi, ikinci olarak da domperidonun kolesistektomili sağlıklı gönüllülerde sintigrafik olarak koledok boşalmasına etkisi araştırılmıştır.

Birinci çalışma, 14 sağlıklı gönüllü erkekte çift kör ve plasebo kullanarak gerçekleştirilmiştir. Kırkbeşinci ve 55. dakikalarda safra kesesi hacminde oluşan %14 ve %17 oranında azalma plaseboya göre anlamlı bulunmuştur. İkinci çalışmada yedi sağlıklı kolesistektomili kadın olgu çalışmaya alındı. Olgularda çift kör ve plasebo olarak 15 gün ara ile 5 mCi (185 MBq) 99mTc mebrofenin kullanılarak hepatobiliyer sintigrafi uygulandı. Domperidonun HDt zamanında ortalama iki dakika kısaltmaya yol açtığı ve bunun istatistiksel olarak plasebodan farklı olduğu bulundu.

Domperidonun insanda safra kesesi ve koledokta prokinetik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: **Domperidon, safra kesesi, Oddi sfinkteri, hepatobiliyer sintigrafisi, ultrasonografi**

BİR periferik dopaminerjik reseptör (D₂) blokleri olan domperidon (5-kloro-1-1-[3-(2.3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazole-1-yl) propil]-4-piperidinyl-1.3-dihidro-2H-benzimidazole-2-1), gastrointestinal kanalda özellikle proksimal kesimde prokinetik etkiye sahiptir. Diabetik gastroparezis, postvagotomi gastroparezis ve anoreksia nervosa gibi gecikmiş mide boşalması ile seyreden hastalıklarda kullanılmaktadır (1). Gastroözofageal reflü (GER) hastalığında, mide boşalmasını hızlandırdığı ve alt özofagus basıncını arttırdığı için kulla-

SUMMARY: Domperidone is a dopaminergic receptor antagonist (DA₂) and has a prokinetic effect in the gastrointestinal tract, mainly on stomach. In the present study we investigated its effect on gallbladder and biliary emptying in cholecystectomized patients.

Fourteen healthy male medical students were randomized to take either 20 mg of domperidone or placebo. Gallbladder volumes were measured by ultrasonography for 90 minutes. Domperidone produces a significant contraction which was 14% and 17% of the basal volume at 45 and 55 minutes as compared with placebo (p<0.05).

Biliary emptying was measured with hepatobiliary scintigraphy using 5 mCi Tc-Mebrophenine in seven asymptomatic cholecystectomized patients. Two studies were performed in each patient with placebo and domperidone. Hepatic hilum-duodenum transit time was shortened 2 minutes by domperidone (p<0.05).

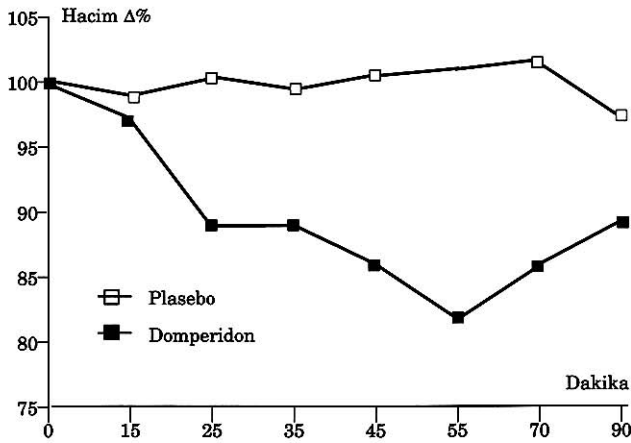
These results showed that domperidon has a prokinetic effect on gallbladder and common bile duct.

Key Words: **Domperidone, gallbladder, sphincter of Oddi, hepatobiliary scintigraphy, ultrasonography**

nılmaktadır (2). Domperidonun midede prokinetik etkisini araştırmak için yapılan birçok in vitro çalışma ile etkisinin D₂ reseptörleri üzerinde olduğu gösterilmiştir (3,4,5).

Domperidonun invitro olarak safra kesesi düz kasını kasarak, prokinetik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (4). Safra kesesinde oluşturduğu prokinetik etkinin dopaminerjik reseptörler üzerinden olmadığı saptanmıştır (6).

Bu çalışmanın amacı; domperidonun invivo olarak sağlıklı insan safra kesesine ve kolesistektomili sağlıklı insanlarda Oddi sfinkterine etkisini araştırmaktır. Bu amaca yönelik olarak iki ayrı çalışma gerçekleştirilmiştir. İlk olarak sağlıklı gönüllülerde ultrasonografi ile domperidonun safra kesesine etkisi, ikinci olarak da domperidonun ko-



Grafik 1. 90 dakika boyunca plasebo ve domperidon grubunda safra kesesi hacminde oluşan değişiklikler (*:p<0.05)

lesistektomili sağlıklı gönüllülerde sintigrafik olarak koledok boşalmasına etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Domperidonun İnsan Safra Kesesi Motilitesine Etkisi

İnsan safra kesesi motilitesini değerlendirmek amacıyla ultrasonografi kullanılmıştır. Çalışma çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılmıştır (Plasebo tabletler Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Anabilim Dalı tarafından üretilmiştir).

Olgular gece saat 24'ten sonra aç kalmış, sabah saat 8.30'da önce kesenin bazal ölçümleri yapılmış, iki adet 10 mg'lık domperidon (Mitilium, Janssen, Belçika) veya plasebo tabletin 50 ml su ile oral verilip 30 dakika sonra başlanarak, 90 dakika boyunca (10'ar dakika arayla) hacimler ölçülmüştür. Daha sonra hesaplanan volümler yüzde küçülme veya yüzde genişleme olarak hesaplanmıştır.

Olgu seçimi

Çalışma, sağlıklı gönüllü tıp fakültesi öğrencilerinden yapılmıştır. Biliyer sistemle ilgili olabilecek yakınması olanlar, karaciğer fonksiyon testleri veya rutin incelemelerde patoloji bulunanlar, ultrasonografide patoloji, şekil veya pozisyon anomalisi olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Ultrasonografi

Kese hacimlerini ölçmek amacıyla "real time" ultrason (Siemens sonoline SL-3), 3.5 ve 5 MHz'lik transdüserler kullanılmıştır. Safra kesesi, yükseklik, ön arka çap ve genişlik ölçümleri elde edilmiştir. Bazal şartlarda ölçüm alınmış, domperi-

Tablo 1. Kolesistektomili olgularda karaciğer hilusu-duodenum geçiş (Hd+) zamanları

Olgu	Hdt (dk)	
	Plasebo	Domperidon
1.	6	6
2.	7	5
3.	7	4
4.	6	6
5.	4	2
6.	5	3
7.	7	5
Ortamala (dk)*	6 1.15	4 1.15

* Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi p = 0.0431

don veya plasebo çift kör olarak verildikten 30 dakika sonra kese boşalması ölçülmeye başlanmıştır. 15,25,35,45,55,70,90. dakikalarda kese boyutları ölçülmüştür. Ultrasonografik olarak kese volümleri ile boşalmasını hesaplamak amacıyla Everson'ın tek silindir yöntemi kullanılmıştır (8).

İstatistik

Elde edilen sonuçlar Mann Whitney-U önemlilik testi kullanılarak test edilmiş ve p<0.05 istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

2. Domperidonun İnsan Oddi Sfinkter Motilitesine Etkisi

İnsan oddi sfinkterinin motilitesini saptamak amacıyla, safra kesesi çıkarılmış (kolesistektomili) gönüllülerin koledok boşalmaları sintigrafik olarak araştırılmıştır. Çalışmaya alınan olgulara çift kör, plasebo ve domperidonla olmak üzere iki ayrı zamanda hepatobiliyer sintigrafisi uygulanmıştır.

Olgu seçimi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Kliniği'nde 1989 ve 1991 yılları arasında kolesistektomi uygulanmış ve hiçbir yakınması olmayan hastalara yapılacak çalışmanın amacı anlatılmış ve kabul edenlerden dışlanma kriterleri bulunmayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Taş dışı bir nedenle kolesistektomi uygulanmış olanlar
2. Operasyon sırasında koledokotomi veya sfinkterotomi uygulananlar
3. Kese ve koledokta yapışıklıkları olanlar
4. Başka bir batin operasyonu veya travması geçirenler

5. Sistemik hastalığı olanlar
6. Kalp, böbrek yetmezliği, hipotiroidi veya hipotalbüminemisi olanlar
7. Biliyer tip ağrısı olanlar
8. Karaciğer enzimleri yüksek olanlar
9. Herhangi bir nedenle ilaç kullanmak zorunda olanlar
10. Ultrasonografide koledok, karaciğer veya diğer organlarda patoloji saptananlar
11. Sirtüstü yatmaya engel deformitesi olanlar

Hastaların ayrıntılı öyküsü alınmış, tam fizik incelemesi yapılmış ve laboratuvar tetkikleri istenmiştir.

Hastalara ikişer hafta ara ile iki kez (domperidon ve plasebo) hepatobiliyer sintigrafi uygulanmıştır. Hastalar gece saat 24'ten itibaren aç kalmış ve sabah saat 8.30'da, çift kör olarak, iki adet 10 mg'lık domperidon (Motilium, Janssen, Belçika) veya plasebo tableti 50 ml su ile oral olarak almıştır. Bir saat sonra hepatobiliyer sintigrafi uygulanmıştır. Beş mCi (185 MBq) ^{99m}Tc mebrofenin intravenöz bolus tarzında verilmiştir. HDt zamanı: Karaciğerde aktivite belirledikten sonra, duodenumda ilk aktivitenin oluşması için geçen süredir. Bu hesaplamalar iki kişi tarafından kullanılan ilaç bilinmeksizin yapılmıştır.

İstatistik

Her hastada plasebo ve domperidon için hepatobiliyer sintigrafi parametreleri hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. Elde edilen ortalamalar arasındaki farkın önemi Microsta ve SPSS sürüm 5.0 paket programları kullanılarak, Wilcoxon rank sum testi ile hesaplanmıştır. $p < 0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

1. Domperidonun İnsan Safra Kesesine Etkisi

Çalışmaya toplam 16 olgu katıldı. Safra kesesinin konjenital şekil anomalisi olan bir olgu ve kesede safra çamuru saptanan bir olgu çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirilmeye alınan toplam 14 olgunun (ortalama yaş 20.5 0.6) yedisine domperidon ve yedisine plasebo tablet verildi. Çalışma sırasında hiçbir olguda domperidona bağlı yan etki gözlenmedi.

Safra kesesi hacminde 45. ve 55. dakikalarda plasebo ve domperidon grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Domperidon 45. ve 55. dakikalarda safra kesesi baş-

langıç hacminin %14'ü ve %17'si oranında küçülmeye yol açmıştır. Grafik 1'de plasebo ve domperidon grubunda 90 dakika boyunca safra kesesi hacminde oluşan değişiklikler görülmektedir. Plasebo grubunda safra kesesi hacminde belirgin bir değişiklik saptanmazken, domperidon grubunda kesede zayıf bir kontraksiyon olduğu görülmektedir.

2. Domperidonun İnsan Oddi Sfinkterine Etkisi

Başangıçta çalışmaya 10 olgu alınmıştır. Bir olgu mebrofenine bağlı allerjik reaksiyon nedeniyle, bir olgu ikinci çalışmaya katılmadığı için, diğer bir olgu da görüntülerin ilgi alanına barsakların süperpozisyonu nedeniyle ölçümler sağlıklı yapılamadığı için değerlendirilmeye alınmamıştır.

Çalışmaya katılan toplam yedi olgunun yaş ortalaması 45.0 ± 14.5 (22-63) idi. Oddi sfinkter fonksiyonunu indirekt olarak gösteren karaciğer hilusundan duodenuma geçiş zamanı (HDt) Tablo 1'de görülmektedir. HDt zamanı ortalama olarak, plasebo kullanıldığında altı dakika iken domperidonla dört dakika idi. Plasebo ve domperidonla yapılan iki çalışma arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Domperidon iki olguda HDt'nı değiştirmezken diğer olgularda geçiş zamanını üçüncü olguda en fazla (3 dk) olmak üzere ortalama iki dakika kısaltmıştır.

TARTIŞMA

Domperidonun mideye olan etkisi postganglionik kolinerjik sinir uçlarında bulunan inhibitör D2 reseptörlerini bloke ederek oluşmaktadır. Bu reseptörler bloke olduğunda mide düz kas hücrelerinde kontraksiyon oluşmaktadır. Gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde prokinetik ettikleri bilinen metaclopramidin safra kesesinde prokinetik etkisi olmadığı gösterilmiştir (9). Cisaprid ve eritromisinin safra kesesine prokinetik etkisi olduğu *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (7). Bu çalışmada domperidonun insan safra kesesi ve Oddi sfinkterine olan etkileri *in vivo* araştırıldı.

Domperidonun İnsan Safra Kesesine Etkisi

Safra kesesinde 45. ve 55. dakikalarda hafif fakat anlamlı bir kontraksiyon saptandı. Bu kontraksiyonla safra kesesinin bazal hacminin %82.8'ine düştüğü gözlenmiştir. Domperidon oral verildiğinde hızla emilmekte ve 0.5 -2 saatte plazmada pik konsantrasyona (C_{max}) ulaşmaktadır. İlk geçiş (first-pass) eliminasyonuna bağlı olarak biyoyararlanımı ağızda %12-17'ye düşmektedir. İnsanda domperidonun dokulara dağılımı ile ilgili

yeterli bilgi olmamakla birlikte mide, barsak, karaciğer ve böbrekte plazmadan daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmakta olduğu bilinmektedir (10). Çalışmada sağlıklı gönüllülerde safra kesesinde 55. dakikada maksimum kontraksiyon yanıtı oluşmaktadır. Bu bulgu domperidonun oral kullanıldığında plazma tepe konsantrasyonuna (Cmax) ulaştığı dönemle korelasyon göstermektedir. Bu etki plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu görüldü. İnsan safra kesesine domperidonun prokinetik etkisi olduğu sonucuna verildi. Bu bulgu, plasebo kontrollü olmayan çalışmalar-daki gibi, domperidonun insan safra kesesine prokinetik etkisi olduğunu gösterdi (11).

Domperidonun invivo insan safra kesesinde oluşturduğu bu etkinin midede olduğu gibi D2 reseptörleri üzerinden olması olasıdır. Ancak kobay safra kesesi düz kas hücrelerinde domperidonun etkisi tartışmalıdır. Domperidonun kobay safra kesesi düz kas hücrelerine direkt etkisi olmadığı, ancak çok yüksek konsantrasyonlarda D2 reseptörleri dışında bir mekanizma ile kasılmaya yol açtığı gösterilmiştir (4,6). Domperidonun safra kesesinde oluşturduğu bu prokinetik etkinin, oral tablet verildiğinde mideden duodenuma geçişin safra kesesinde kontraksiyona yol açması düşünülebilir. Mideye olan etkisini ortadan kaldırmak için ilacın paraneural uygulanması gerekli ancak kardiyak komplikasyonlar nedeniyle invivo kullanılmamaktadır. Bu etkinin yok edilmesi için çalışmadaki bulgular plasebo ile karşılaştırılmıştır.

Domperidonun insan safra kesesine etkisini açıklayabilecek ikinci bir mekanizma ilacın absorpsiyon sırasında midedeki lokal dopaminerjik reseptörlere etkisi olabilir. Mideden köken alan pilorosistik refleks gibi sinirsel refleks mekanizmalarda söz konusu olabilir. Cisaprid ile yapılan çalışmalarda da safra kesesindeki prokinetik etkinin nonadrenerjik ve nonkolinerjik nöronal bir mekanizma ile oluştuğu düşünülmüştür. Domperidonun insan safra kesesinde oluşturduğu

prokinetik etkinin mekanizmalarının açıklanabilmesi için sinirsel ve refleks etkilerin de gözlenilebileceği invivo çalışmalara gereksinim vardır.

2. Domperidonun İnsan Oddi Sfinkterine Etkisi

Bu çalışmada domperidonun biliyer boşalmayı hızlandırdığı saptanmıştır. Kolesistektomili kişilerde koledok boşalması sfinkter Oddi (SO) motilitesinin bir göstergesidir. Sfinkter Oddi disfonksiyonunun gösterilmesinde, SO manometresi ile sfinkter basıncındaki değişimlerin ölçülmesi "gold standart" olarak kabul edilmekle birlikte, sintigrafik çalışmaların duyarlılığının %70 olduğu gösterilmiştir (12). Koledokoduodenal safra akışını sintigrafik olarak saptamak amacıyla birçok parametre geliştirilmiş ve bunların kapasitesi aydınlatılmıştır. Bu değişkenler, hepatik T piki, %50 hepatik retansiyon, 30. dakikadaki hepatik retansiyon yüzdesi, venduodenum transit zamanı ve karaciğer hilus duodenum transit (HDt) zamanıdır. Bunların içinde en gerçekçi sonucu veren parametrenin HDt olduğu gösterilmiştir (13). Sağlıklı kolesistektomili kişilerde domperidonun hepatik hilus duodenum transit zamanında istatistiksel olarak anlamlı kısalmaya yol açtığı görülmüştür.

Sfinkter Oddi kolinerjik innervasyonu olmayan sirküler kaslardan oluşan bir yapıdır. Sfinkter fonksiyonlarının nöral kontrolü nonkolinerjik ve nonadrenerjiktir. Literatürde SO'de dopaminerjik reseptörler bulunup bulunmadığına ilişkin delil yoktur. Bu nedenle saptanan bu prokinetik etkinin mekanizmalarını açıklayacak çalışmalara gerek vardır. Bu etki direkt düz kas üzerinden olabileceği gibi safra kesesi ile pilor arasında olduğu düşünülen sinirsel yola benzer bir mekanizma Oddi sfinkterinde olabilir.

Sonuç olarak, domperidon insan safra kesesi ve Oddi sfinkterinde prokinetik etkiye sahiptir. Bu etkinin mekanizmalarını ortaya koyacak çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Drenth JPH, Engels LGJB. Diabetic gastroparesis, a critical reappraisal of new treatment strategies. *Drugs* 1992; 44: 537-53.
2. Brock-Utne JG, Downing JW, Dimopolus GE, et al. Effect of domperidone on lower esophageal sphincter tone in late pregnancy. *Anesthesiology* 1980; 52: 321-3.
3. Takahashi T, Kurosawa S, Wiley JW. Mechanism for gastrotrokinetic action of domperidone. *Gastroenterology* 1991; 101: 703-10.
4. Nakayama S, Neya T, Yamasato T. Effects of domperidone on gastrointestinal and gallbladder motility and gastric emptying. *Jap J Smooth Muscle Res* 1979; 15: 327-35.
5. Kurosawa S, Hasler WL, Torres G. Characterization of receptors mediating the effect of dopamine on gastric smooth muscle. *Gastroenterology* 1991; 100: 1224-31.
6. Tankurt E, Apaydın Ş, Güven H, et al. Mechanism of the effect of domperidone on gallbladder; not upon dopaminergic receptors. *Gastroenterology* 1994; 106 (supl.): A361.
7. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC, et al. Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal subjects and subjects with gallstone. *Gastroenterology* 1992; 102: 2071-6.
8. 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.
9. Braverman DZ. The lack of effect of metoclopramide on gallbladder volume and contraction in diabetic cholecystoparesis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 960-2.
 10. Michiels M, Hendriks R, Heykants J. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man: II. Tissue distribution, placental and milk transfer for domperidone in the Wistar rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1981; 6: 37-48.
 11. Arienti V, Ferrentino M, Micaletti T. Study of the efficacy of L-Sulpiride on dyspepsia and on the motor dynamics of the gallbladder. Controlled test versus domperidone. *Minerva Dietol Gastroenterol* 1987; 33: 355-9.
 12. Drane WE, Jhonson DA. Sincalide-augmented quantitative hepatobiliary scintigraphy (QHBS): Definition of normal parameters and sphincter of oddi (SO) manometry in patients suspected of having SO dysfunction. *J Nucl Med* 1990; 31: 1462-8.
 13. Cicala M, Scopinaro F, Corazziari E. et al. Quantitative cholescintigraphy in the assesment of choledochoduodenal bile flow. *Gastroenterology* 1991;100:1106-13.