

# Otonom Nöropatili Diabetik Hastalarda Eritromisin'in Safra Kesesi Motilitesi Üzerindeki Etkisi

Dr. Mehmet ALTIN, Dr. Ahmet DOBRUCALI, Dr. Abdullah SONSUZ, Dr. Murat TUNCER, Dr. Ersan SANDER, Dr. Uğur GÖRPE, Dr. Kadir BAL, Dr. Haluk ŞAVLI, Dr. Hülya UZUNİSMAİL, Dr. İbrahim YURDAKUL, Dr. Ergun OKTAY, Dr. İsmail DİNÇ

**Özet:** Otonom nöropatili diabetik hastalarda safra kesesi motilitesinin bozulduğu bilinmektedir (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda eritromisin'in gastrointestinal sistem motilitesini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada otonom nöropatili 15 diabetik hastada, ağız yoluyla verilen Eritromisin'in safra kesesi motilitesi üzerindeki etkisi aynı hasta grubu ile kontrollü olarak araştırıldı. Eritromisin verilmeden önce ve sonra yapılan safra kesesi hacmi ölçümlerinde saptanan açlık (sırasıyla  $41,8 \pm 8$  ve  $31,9 \pm 3$  ml) ve tokluk (sırasıyla  $22,3 \pm 3$  ve  $15,4 \pm 2$  ml) volümleri arasında anlamlı fark olduğu ( $p < 0,05$ ), eritromisin kullanımının safra kesesi maksimal boşalma oranlarını anlamlı ölçüde yükselttiği (sırasıyla  $\%49,4 \pm 2$  ve  $\%59,8 \pm 2$ ) ( $p < 0,05$ ) saptandı. Eritromisin'in bu etkisi bakımından taşlı ve taşsız hastalar arasında fark yoktu. Alınan sonuçlar eritromisin'in otonom nöropatili diabetik hastalardaki bozulmuş safra kesesi fonksiyonlarının iyileştirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Summary:** EFFECT OF ORAL ERYTHROMYCIN ON GALLBLADDER MOTILITY IN DIABETIC PATIENTS WITH AUTONOMIC NEUROPATHY

It has been shown that diabetic patients with autonomic neuropathy have decreased gallbladder emptying (1) and that erythromycin increases the gastrointestinal motility. In this study the effect of oral erythromycin on human gallbladder contraction in 15 diabetic patients with autonomic neuropathy was evaluated. Oral administration of erythromycin was reduced the fasting and residual gallbladder volume. Significant differences were detected between the fasting and residual gallbladder volumes, ( $41,8 \pm 8$  ve  $22,3 \pm 3$  and  $31,3 \pm 3$  vs  $15,4 \pm 2$  ml respectively,  $p < 0,05$ ). Also erythromycin was increased the maximal percentage emptying of gallbladder ( $49,4\% \pm 2$  and  $59,8\% \pm 2$ ,  $p < 0,05$ ). There was no difference between the patients with and without gallstone. The results which detected in our study were suggested that erythromycin can improves the reduced gallbladder motility in diabetic patients with autonomic neuropathy.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetik otonom nöropati, eritromisin, motilin, safra kesesi motilitesi.

**Key Words:** Diabetic autonomic neuropathy, erythromycin, motilin, gallbladder motility.

1952 yılındaki keşfinden sonra özellikle üst solunum yolları ve stafilokoklarla oluşan diğer enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak tüketilmekte olan Eritromisin'in (E) kullanımı sırasında bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkilerin sık olarak

görüldüğü dikkati çekmiş ve son on yıldan beri yapılan araştırmalar E'in gastrointestinal sistem motilitesinin güçlü bir uyarıcısı olduğunu göstermiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bu bileşiğin motilin benzeri etki gösterdiğine dair deliller çoğunluktadır (2). Bozulmuş safra kesesi (SK) motilitesinin safra taşı oluşumunda rol oynayan önemli faktörler-

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Hastalıkları Gastroenteroloji, Diabet ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dah.

**Tablo I:** Eritromisin öncesi ve sonrasında ölçülen ortalama açlık, tokluk hacimleri ve maksimal boşalma yüzdeleri.

Parametreler	E öncesi	E sonrası
Açlık hacmi	41,8 ±	31,9± 3*
Tokluk hacmi	22,3 ±	15,4±2*
Maksimal boşalma(%)	49,4 ± 2	59,8±2*

\*p&lt;0.05

den biri olduğu gösterilmiştir (3). Özellikle otonom nöropatili diabetik hastaların safra taşı oluşumu yönünden artmış bir riske sahip oldukları bilinmektedir (1). Çalışmamızda otonom nöropatili diabetik hastalarda oral E'in safra kesesi boşalımı üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Ortalama yaşları 59±6 olan 7 sı erkek 8'i kadın 15 otonom nöropatili diabetik hasta üzerinde çalışıldı. Hastaların 6'sında safra kesesinde taş mevcuttu. Hastalardaki otonom nöropatinin varlığına, solunum ve postüral değişikliklere eşlik eden EKG ve kan basıncı değişimlerine göre karar verildi. Bu amaçla her hastaya üçü parasempatik, ikisi sempatik sinir sistemi fonksiyonlarını yansıtan beşer test yapıldı. Parasempatik denervasyon gösteren en az iki veya daha fazla testin müsbet olduğu hastalarda otonom nöropatinin varlığına karar verildi (4,5,6). Safra kesesi hacimlerinin (SKH) ölçümlerinde eliposid yöntem kullanıldı (SKH= 0,52 x En x Boy x Yükseklik). Her hastada E alımından önce ve sonra olmak üzere yedi gün ara ile iki seansda açlık ve tokluk SKH'leri ölçüldü. E verilerek yapılan çalışmalarda ölçümden 18,10 ve 2 saat önce olmak üzere 8 saat ara ile üç kez 500 mg E ağız yoluyla verildi. 8 saatlik bir açlık periyodunu takiben verilen son E dozundan 2 saat sonra sabah 08'de ultrasonografi yapılarak açlık safra kesesi hacimleri (AKH) hesaplandı. Daha sonra 250 ml Ensure (%54 Karbonhidrat, %32 Yağ ve %14 Protein içeren emülsiyon) içirilerek 15 ve 45 dk sonra ölçümler tekrarlandı. Ensure sonrasındaki ölçümlerde saptanan en küçük değerler tokluk kese hacmi olarak (TKH) kabul edildi. Ayrıca her hastada safra kesesinin maksimal boşalma yüzdeleri hesaplandı (MBY= 1- TKH/AKH x100). E verilmeden önce ve sonraki AKH,

**Tablo II:** Taşlı ve taşsız hastalarda eritromisin öncesi ve sonrasında ölçülen maksimal boşalma yüzdeleri. İlaçtan önce ve sonra, taşlı ve taşsız hastalarda saptanan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0,05).

% maksimal boşalma	E öncesi	E sonrası
Taşlı	%45,3	% 53,2
Taşsız	%48,1	%56,5

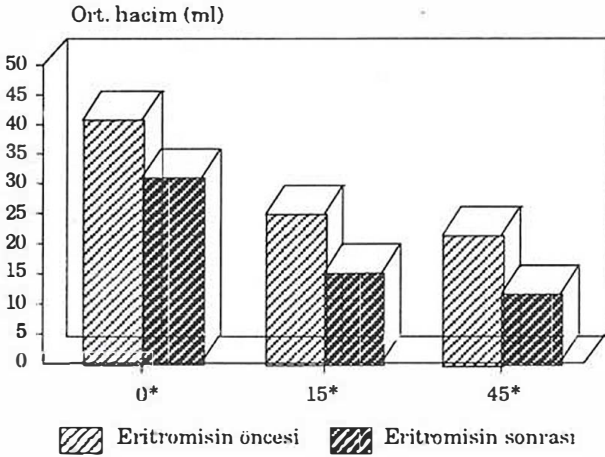
TKH ve MBY arasındaki farkların istatistiksel analizleri student's t testi kullanılarak yapıldı.

### SONUÇLAR

E verilmeden önce yapılan ölçümlerde ortalama açlık ve tokluk hacimleri sırasıyla 41,8±8 ve 22,3±3 (ml) olarak saptanırken aynı hastalarda 500 mg E in ağız yoluyla verilmesinden sonraki açlık ve tokluk hacimlerinin belirgin ölçüde azalma gösterdiği (sırasıyla 31,9±3ve 15,4 ± 2 -ml) tesbit edildi, (Tablo 1, Şekil 1). E verilmeden önce ve sonraki açlık ve tokluk hacimleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). E verilmeden önce yapılan ölçümlerde, ortalama maksimal boşalma oranı %49,4 ± 20 olarak bulunurken E den sonra bu oran %59,8 ± 18 olarak saptandı. Maksimal boşalma yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05) (Tablo 1, Şekil 2). E in safra kesesi boşalımı üzerindeki bu etkileri bakımından safra taşı olan ve olmayan hastalar arasında fark yoktu. Safra taşlı hastalarda E verilmeden önceki MBY %45,3 iken taşsız hastalarda bu oran %48,1'di (p>0,05). Taşlı ve taşsız hastalarda E verildikten sonra kaydedilen MBY ise sırasıyla %53,2 ve %56,5 olarak bulundu (p<0,05) (Tablo 2). Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi ilaca bağlı olabilecek bir yan etki tesbit edilmedi.

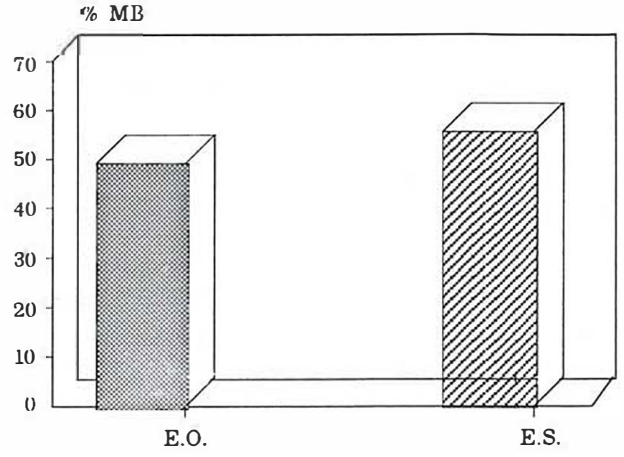
### TARTIŞMA

Eritromisin 14 lakton halkası içeren makrolid yapıda bir antibiyotiktir. Köpekler üzerinde yapılan ilk çalışmalarda E in antroduodenal motor aktiviteyi stimüle etmesi ve bu duruma plazma motilin seviyelerindeki artışın eşlik etmesi nedeniyle ilacın motilin salınımını uyararak etki gösterdiği düşünülmüştür (7). Daha sonraları insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda da ilacın



\* p < 0.05

Şekil 1: Eritromisin öncesi ve sonrasındaki açlık ve tokluk hacimleri.



\* p < 0.05

Şekil 2: Eritromisin öncesi ve sonrasındaki maksimum boşalma yüzdeleri (%MB)  
E.O.: Eritromisin öncesi (49.4±2)  
E.S.: Eritromisin sonrası (59.8±2)

bu özelliği doğrulanmış, E in eksojen verilen motilin gibi etki gösterdiğine dikkat çekilmiş, ancak plazma motilin seviyelerinde bir değişiklik olmadığını tesbit edilmesi nedeniyle etkisinin motilin salınımı ile ilgisiz olduğu ileri sürülmüştür (8). Ayrıca farelerde, E in motilinin duodenum düz kas hücrelerindeki reseptörlere bağlanmasını inhibe ettiği gösterilerek ilacın bu reseptörler üzerinde agonist etki gösterdiğine dikkat çekilmiştir (9). Birçok çalışmanın sonuçları E in motilin reseptörlerini direkt olarak etkileyerek motilin agonisti etki gösterdiğini düşündürecek niteliktedir (10,11,12). E in motilin reseptörleri üzerindeki etkisinin atropinle bloke edilebilmesi bu olayda kolinerjik yolun da rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır. Aynı durumun bir kolesistokinin antagonisti olan loxiglumid den etkilenmediği görülmüştür (13,14,15,16,17).

Önceki yıllarda E in safra kesesi motilitesi üzerindeki etkileri araştırılmakla birlikte otonom nöropatili diabetiklerde bu tür bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diabetiklerde safra kesesi motilitesinin azaldığı yapılan çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (1,6). Çalışmamızda E'in otonom nöropatili diabetik hastalarda açlık ve tokluk safra kesesi motilitesinde anlamlı ölçüde değişiklik yaptığı saptanmıştır (Şekil 1 ve 2). Fizyolojik safra kesesi (SK) kontraksiyonu esas olarak

iki gastrointestinal hormon tarafından düzenlenmektedir. Kolesistokinin ve motilin. Post prandial dönemde SK kontraksiyonunu sağlayan esas hormon kolesistokinindir (18). Spesifik kolesistokinin antagonisti (Loxiglumide) kullanılarak yapılan araştırmalarda kolesistokininin SK istirahat tonüsünün sürdürülmesinde rol oynadığı anlaşılmıştır (18,19). Motilinin SK düz kasları üzerindeki direkt etkisinin gösterilmesine yönelik çalışmalar ise yetersiz düzeydedir. Yapılan araştırmalarda SK kontraksiyonlarının antroduodenal gezici motor komplekslerle senkronizasyon gösterdiği ve bu kasılmalara plazma motilin seviyelerindeki geçici yükselmelerin eşlik ettiği gösterilmiştir (18,20). Dışardan eksojen motilin yükselmelerin eşlik ettiği gösterilmiştir (18,20). Dışardan eksojen motilin verilmesiyle köpeklerde ve domuzlarda SK kontraksiyonlarının arttığı (21,22), insanda ise antroduodenal motor aktivitenin başladığı saptanmıştır (18). E in, mide boşalmasını stimüle ederek duodenuma geçen gıdaların kolesistokinin salınımını artırması sureti ile SK kontraksiyonlarını etkilediği düşünülebilir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada (18) E verilen insanlarda, istirahat volümündeki azalmanın yanında kese boşalma zamanının etkilenmediğinin gösterilmesi ilacın SK üzerindeki etkisinin sadece mide boşalmasına bağlı olmadığını,

başka mekanizmaların da varolabileceğini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda E in açlık kese hacimlerini de anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır. E in motilin reseptörleri üzerinde agonist etkiye sahip olması ve antroduodenal motor aktivite ile SK kontraksiyonları arasındaki ilişkiler üzerinde durulması gereken hususlardır.

Taşlı safra kesesi olan insanlarda yapılan motilite çalışmalarında alınan sonuçlar çelişkilidir. Bazı araştırmalarda normal SK motilitesi saptanırken (18,23), bazılarında da artmış motilitenin varlığı tesbit edilmiştir(24). Taşlı keselerdeki motilite kusurunun taşa bağlı olmadığını ileri süren Spengler ve arkadaşları ekstrakorperal şok dalgaları ile litotripsi uyguladıkları safra taşlı hastalarda tedavi sonrasında kese motilitesinin düzelmediğini göstermişlerdir(25). Çalışmamızdaki diabetik hastaların taşı olan 6'sında safra kesesi boşalma oranları taşsız olanlardan bir miktar daha az olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p>0,05$ ). Ayrıca E in de hem taşlı hem de taşsız hastalarda kese

kontraktilitesini anlamlı ölçüde artırdığı belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ancak taşlı ve taşsız keselerin boşalmalarında E alımından sonra görülen artışlar arasındaki fark anlamsızdır ( $p>0,05$ ). Daha önce yapılan bir araştırmada da, çalışma grubundaki taşlı SK olan 13 hastanın 8'inde kese boşalımının azalmış olduğu ve bunların da 7'sinde E ile kese boşalımında anlamlı ölçüde düzelleme sağlandığı bildirilmiştir (18).

Yapılan çalışmalarda safra taşı oluşumunun SK motilitesini artırmak suretiyle önlenebileceği litojenik diyet uygulanan hayvanlar üzerinde kollesistokinin kullanılmak suretiyle gösterilmiştir (26). Bozulmuş SK motilitesinin taş oluşumunda önemli bir faktör olduğu düşünüldüğünde kese motilitesini artıran bir ajanın kullanılmasının, özellikle taş oluşumu bakımından yüksek riske sahip diabetik hastalarda, faydalı olabileceği düşünülebilir. Ayrıca böyle bir uygulama günümüzde sıkça uygulanır olan ekstrakorperal litotripsi sonrasında kese içinde kalan küçük artıkların uzaklaştırılmasında ve nükslerin önlenmesinde yararlı olabilir (18).

#### KAYNAKLAR

1. Tur H, Karışlı F, İmer S, Demri K, Altın M. Diabetes mellituslu olgularda safra kesesi fonksiyonlarının araştırılması, GATA bülteni, 1992, 34: 353: 64.
2. Zara GP, Thompson HH, Rithcie HD. Effects of erythromycin on gastrointestinal tract motility. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1985: 16, Suppl. A, 175-179.
3. Gregory T Everson. Gallbladder function in gallstone disease. in: Gastroenterology Clinics of North America. WB Saunders Company, Philadelphia March 1991, Number 1, pp: 85-100.
4. Watkins JP, Jonathan D and Mackey D, Cardiac denervation in diabetich neuropathy. Annals of Internal Medicine 1980: 92: 304-307.
5. Ewing DJ, Campbell IW and Clark BF. Assesment of Cardiovascular effect in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Annals of Internal Medicine, 1980: 92:308-311.
6. Campbell I. Diabetich autonomic neuropathy. Diabetes 1978: 27: 308: 320.
7. Pilot MA, Ritchie HD et al. Alterations in astrointestinal motility associated with erythromycin (abstr) Br J Pharmacol, 1984: 81: 168.
8. Tomomasa T, Kurouma T, Somako K, Kimoma T, et al. Erythromycin induces migratory motor complex in human gastrointestinal tract. Dig Dis and Sci. 1986, 31: 2: 157-161.
9. Peeters T, Matthijs G. Erythromycin is a motilin receptor agonist. Am J Physiol. 1989: 257: 470-474.
10. Jansens J, Peeters T, Doley M. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. The New England Journal of Medicine, 1990, 322: 15: 1028-1031.
11. Depoortere I, Peeters TL, Swein P. Macrolide antibiotics are motilin receptor agonists. Hepato-Gastroenterol, 1988 35 A, p: 198.
12. Dull JS- Raufman TP, Kalmann M, et al.. Successful treatment of gastroparesis with erythromycin in a patient with progresif systemic sclerosis. The Am J of Med 1990, 89: 528-30.
13. Fiorucci S, Bosso R- Murelli A. Erythromycin stimulates gallbladder emptying and motilin release by atropine sensitive pathways. Gastroenterology 1991: 100, A: 740.
14. Sarna SK, Soergel KH, Koch TR et al. Effects of erythromycin on human gastrointestinal motor activity in the fasted and fed states. Gastroenterology, 1990, 96: 5, A: 440.
15. Fraser R, Shearer J, Jonathan L, Swain K. Intravenous erythromycin overcomes small intestinal feedback on antral, pyloric and duodenal motility, Gastroenterology, 1992: 103; 114-119.

16. Track J, Janssens J. Effects of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*, 1992; 103; 72-79.
17. Zara GP, Qin XY, et al. Erythromycin and gastrointestinal motility. *The Lancet*, 1987 Oct. 31; p: 1036.
18. Susan M, Peter D, Richard C, Kelly, O. Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal subjects and subjects with gallstones. *Gastroenterology*, 1992; 102; 2071-2076.
19. Konturek JW, Konturek SJ, et al. CCK receptor antagonism by loxiglumide and gallbladder contractions in response to cholecystokinin, sham feeding and ordinary feeding in man. *Gut*, 1989; 30; 1136-1142.
20. Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J. Fasting plasma motilin levels are related to the interdigestive motility complex. *Gastroenterology*, 1980; 79; 716-719.
21. Adrian TE, Mitchener P. Motilin induced gall bladder contraction, a new mechanism. *Gut*, 1981; 22; A 437.
22. Takahashi I, Suzuki T, Aizawa I. Comparison of gallbladder contraction induced by motilin and cholecystokinin in dogs. *Gastroenterology*, 1982; 82; 419-424.
23. Van Berge S, Henequouwen GP, Hoffmann AF. Nocturnal gallbladder storage and emptying in gallstone patients and healthy subjects. *Gastroenterology*, 1978; 75; 879-885.
24. Northfield TC, Kupper FM, Mudsén A. Gallbladder sensitivity to cholecystokinin in patients with gallstones. *Br. Med. J* 1980;280; 143-144.
25. Spengler V, Sackmann M, et al. Gallbladder motility before and after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gastroenterology*, 1989; 96; 860-863.
26. Poston GJ, Dravian EJ, et al. Effect of age and sensitivity to cholecystokinin on gallstone formation in the Guiana pigs. *Gastroenterology*, 1990; 98; 993-999.