

Aspirin ve Gastrointestinal Sistem

Nil ÖZYÜNCÜ¹, Ali ÖZDEN²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Aspirin, yani asetilsalisilik asit (ASA), dünyaya ilk kez 1899 yılında bir Alman firması olan Bayer tarafından tanıtıldı. Ancak aspirinin tarihi çok daha eskilere dayanmaktadır. M. Ö. 400 yılında Hippocrates'in söğüt yaprağını ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak reçetelediği bilinmektedir. Söğüt ağacı ile yapılan ilk deneysel yayın, 1763 yılında Rev. Stone'un romatik ateşi olan 50 hastayı söğüt kabuğu ile tedavi etmesidir. 1828'de söğüt kabuğundan "salicin" adı verilen acı madde izole edilmiş ve 1853'de salisilik asit nötraliye edilerek "asetil salisilik asit" (ASA) oluşturulmuştur. 1899 yılında Felix Hoffmann tarafından stabil ASA formu ASPİRİN adıyla dünyaya sunulmuş ve o zamandan bu yana dünyanın bir numaralı ilaçlarından biri haline gelmiştir.

Aspirinin hastalıkları engellemedeki rolü bir 50 yıl boyunca anlaşılammıştır. 1950 yılında Amerikalı pratisyen Dr. Craven, 6 yıl boyunca günlük aspirin alan 8000 erkek hastanın hiçbirinin kalp krizi geçirmediğini fark ederek hastalarına kalp krizi riskini azaltmak için günlük aspirin önermiştir (ancak FDA aspirinin bu amaçlı kullanımını 1988'e kadar onaylamamıştır). 1970'lerin başında Sir John Vane ve ark. aspirinin proinflatuar prostoglandin blokajındaki anahtar rolünü göstererek nobel ödülü almışlardır.

Günümüzde Amerika'da günlük 80 milyon tabletin üzerinde aspirin tüketilmektedir. Aspirinin kullanım alanının %50'sini kardiyovasküler koruma oluşturmaktadır. Kardiyovasküler trombozis riski olan bireylerde aspirin etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Kardiyovasküler profilaksiste kullanılan düşük doz aspirin (<325 mg), kardiyovasküler

olayların %15, miyokard enfarktüsünü %30, ölüm ve felci %6 oranında azaltmaktadır. Ayrıca son yapılan araştırmalarda aspirinin kolorektal karsinomada koruyucu etkileri de saptanmıştır.

Ne var ki bu mucizevi ilaç hiç de masum değildir. Tüm faydalarına rağmen, gastrointestinal ve serebral kanama gibi durumlar aspirinin ürkütücü sonuçları olabilmektedir. Özellikle gastrointestinal yan etkileri nedeniyle aspirin son yıllarda mercek altına alınmış, fayda zarar oranı göz önüne alınarak daha dikkatli reçete edilen bir ilaç haline gelmiştir.

ETKİ MEKANİZMASI

Aspirin NSAID grubunda incelenen bir ilaçtır. Bu ilaç grubu arachidonic asit metabolizmasında prostaglandin ve tromboxane oluşmasından sorumlu COX (Cyclo-oxygenase) sistemi inhibitörüdür. Hücre hasarı veya reseptör aktivasyonu olduğunda fosfolipaz-A2 enzimi aracılığı ile membran fosfolipidlerinden arachidonic asit açığa çıkar. Arachidonic asit prostaglandin G/H sentetaz ile stabil olmayan prostaglandinler olan G2 ve H2'ye metabolize olur. PG H2, doku ve hücrelerde spesifik izomeraz ve sentetazlar ile stabil prostanoidler olan PGE2, PGI2, TX A2, PGD2 ve PGF2α'ya dönüşür.

COX (Cyclo-oxygenase)'un iki izoformu (COX-1 ve COX-2) vardır. COX-1 yapısal bir enzim gibi durmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda dokuların çoğunda COX-1 aktivitesi varken, COX-2 belirlenmeyecek kadar azdır. COX-2 inflamasyon ile indüklenmektedir. Kısacası COX-2 indüklenebilen bir enzim iken, COX-1 yapısal bir enzimidir.

COX-1 ekspresyonu normal fizyolojik koşullarda gastro-intestinal kanalda, trombositlerde, endotel hücrelerinde ve böbreklerde görülür. Gastroproteksiyon, trombosit agregasyonu, homeostatik olaylar ve sodyum-su regülasyonunda rol oynar.

COX-2 inflamatuvar stimulus ile indüklenir. COX-2'nin hem inflamasyon hem de karsinogenezde rolü olduğu düşünülmektedir. Vasküler endotelde antiagregan özelliğe sahip olan prostasiklin de COX-2 ile oluşmaktadır.

Klasik NSAID grubu ilaçlar eşit oranda COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapmaktadırlar. COX-1 inhibisyonu sonucunda gastrik erozyon ve ülserler oluşmakta, trombositlerde agregasyonun engellenmesine bağlı kanama zamanı uzamakta, böbreklerde glomerüler filtrasyon ve kan akımı azalmaktadır. COX-2 inhibisyonu ile inflamasyon azalmakta, analjezi sağlanmakta, böbrekte kan akımı ve glomerüler filtrasyon azalmasına ek olarak sodyum tutulumu sonucunda kan basıncı yükselmektedir. Ayrıca vasküler endotelde trombosit agregasyonu inhibitörü ve vazodilatör olan prostasiklin düzeyi düşmekte ve yine COX-2 inhibisyonu ile gastro-intestinal poliplerde karsinoma riski azalmaktadır.

İnsan vücudunda COX-1 ve COX-2 aktivitesi dengededir ve vasküler hemostaz sağlanır. Klasik NSAID'lar hem COX-1 hem de COX-2 supresyonu sağladıklarından hemostaz üzerine genelde net bir etki oluşturmamaktadırlar. Ancak NSAID'ların gastrik yan etkileri nedeniyle üretime sunulan selektif COX-2 inhibitörleri (coxibler), karşı konulmuş bir COX-1 aktivasyonu ve sonuçta artmış TXA₂ neticesinde, tromboz ve vazokonstriksiyon potansiyeli yaratmaktadırlar. Artmış kardiyovasküler mortalite nedeniyle rofecoxib piyasadan çekilmiş olup onu diğerleri takip etmiştir. Artık kullanımları sınırlandırılarak hastane gözetiminde kullanılabilirler.

Aspirini diğer NSAID'lardan ayıran farklı özellikleri ve farklı kullanım alanları vardır. Bu sebeple NSAID terimi yerine, aspirin olmayan (non-aspirin) NSAID'ler terimi günümüzde daha sık kullanılmakta ve aspirin klasik NSAID'lerden ayrı tutulmaktadır.

Aspirin COX enzimini geri dönüşümsüz olarak asetiller. COX-1 inhibisyonu, COX-2 inhibisyonundan 166 kat daha fazladır. COX-2 inhibisyonu doz arttıkça belirginleşmektedir. Aspirinin kardiyovasküler korunmadaki kullanım amacı olan TXA₂ bağımlı trombosit agregasyonu inhibisyonu için, %95 COX-1 aktivite supresyonu gereklidir. Bu düzeydeki COX-1

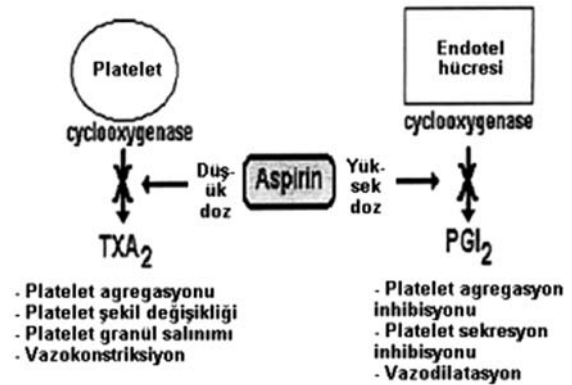
supresyonu düşük doz aspirin (81mg ASA ile %92'lik agregasyonu inhibisyonu) ile sağlanabilmektedir. Aspirin olmayan NSAID'ler ise zaman bağımlı, dönüşümlü COX-1 supresyonu sağlarlar.

KARDİYOLOJİDE ASPİRİNİN YERİ VE ÖNEMİ

Kardiyovasküler hastalıklar ve inme Birleşik Devletler'de en sık ölüm sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 2020 yılında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada en sık ölüm sebebi olacaktır. Her 5 erişkinden 1 tanesinde kardiyovasküler hastalıkların bir formunun bulunduğu düşünülmektedir.

Aspirinin kardiyovasküler faydalanan trombositlerdeki COX-1'in serin bölgesini geri dönüşümsüz olarak asetillemesi ile oluşmaktadır. Sonuçta bir trombositin tüm ömrü boyunca (7-10 gün), agregasyonu ve vazokonstriksiyon için indükleyici olan TXA₂ sentezi durdurulmuş olmaktadır. Ortaya çıkan belirgin antitrombotik etkinlik, KVH'da primer ve sekonder korunmada anahtar noktadır. Diğer NSAID'ler gibi aspirin de COX-2 inhibisyonu ile, anti-agregan ve lokal vazodilatör olan ve endotel hücrelerinden salınan prostasiklin sentezini inhibe eder. Ancak diğer NSAID'lerden farklı olarak aspirinin, özellikle düşük dozlarda, COX-1 inhibisyonu etkinliği çok daha belirgindir ve net etki trombositlerde anti-agregasyonu yönündedir (Şekil 1).

a. Primer Korunmada Aspirin: Primer korunma, bilinen bir kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde, gelecekteki kardiyovasküler risk ve mortaliteyi azaltmak amacıyla aspirin kullanımı-



Şekil 1. Aspirin ile düşük dozlarda COX-1 inhibisyonu ve trombositlerde antiagregan etkinlik (1)

dır. Günümüze dek 50. 000'in üzerinde sağlıklı bireyin katıldığı ve aspirinin primer korunmadaki önemini araştırdığı 5 büyük çalışma yapılmıştır. Tüm çalışmalarda daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireyler günlük 75-500 mg aspirin veya plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Bu 5 çalışmanın meta analizine bakıldığında aspirinin kombine sonlanım noktası non-fatal MI ve KVH'dan ölüm riskini anlamlı düzeyde azalttığı görülmektedir (OR:0. 72). Aspirinin net faydası artan kardiyovasküler hastalık riski ile belirginleşmektedir. 5 yıllık KVH riski %1 olan her 1000 hastada aspirin kullanımı 1-4 miyokard enfarktüsünü (MI) engellerken, riski %5 olan grupta 6-20 MI engellenmektedir. Aspirin kullanımı hemorajik stroke (OR:1. 4) ve gastrointestinal kanama (OR:1. 7) riskini belirgin şekilde artırmaktadır (1).

Üzerinde fikir birliği sağlanan son nokta "kalp hastalıkları için yüksek risk taşıyan erişkinlerde aspirin KVH insidansını net olarak düşürmektedir" olmuştur. Ayrıca aspirinin primer korunmadaki en belirgin faydasının 5 yıllık KVH riski >%3 (veya 10 yıllık riski >%6) olan bireylerde en belirgin olduğu, ancak KVH'dan primer korunmada aspirinin optimal dozunun halen tam bilinmediği belirtilmiştir (2). Aspirin dozağı ve trombosit fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar KVH'dan korunmada düşük doz aspirinin (100 mg/gün veya daha az) yeterli olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda yayınlanan ve bireylerde KVH risk değerlendirme algoritması çizen Framingham Kalp Çalışması ile % risk hesaplanmasını mümkündür.

b. Sekonder Korunmada Aspirin: MI, inme veya TİA geçirmiş bireylerde yapılan üç büyük meta analiz sonucunda, antiplatelet tedavi ile bu yüksek riskli bireylerde kardiyovasküler hastalıklara karşı belirgin korunma sağlandığı gösterilmiştir. Aspirin alan hastalarda ciddi vasküler olaylarda %25, non-fatal MI'da %34, non-fatal strokta da %25 ve tüm vasküler ölümlerde %17 azalma sağlanmıştır. Tümüyle bakıldığında aspirin kullanımı kardiyovasküler mortaliteyi %15 oranında azaltmıştır (3). Yani aspirin ile sekonder korunma altında olan 67 bireyden birinde kardiyovasküler mortaliteyi engelleyebiliyoruz.

ASPIRİNİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ETKİLERİ

Aspirinin kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine olan istenen etkileri GIS komplikasyonları ile sınırlanmaktadır. Klasik NSAID kullanımı ile üst GIS

kanama riskinde 4-5 kat artış olduğu bilinmektedir. Düşük doz aspirin ile meydana gelen GIS komplikasyonları daha az araştırılmıştır. Rölatif olarak düşük dozda kanama riski daha az olmasına karşın, halen anlamlı düzeyde yüksektir. Weisman ve Graham'ın meta analizinde düşük doz aspirinde (<325 mg/gün) GIS kanama riski 2.5 kat artmış bulundu (4).

Kardiyovasküler faydaları yanında belirgin GIS kanama riski yüzünden hekim aradaki dengeyi iyi hesaplayabilmelidir. Aspirin kullanan 100 hastanın 1 tanesi non-fatal üst GIS kanaması geçirirken, aspirin kullanan 67 hastanın 1 tanesinde de kardiyovasküler mortalite engellenebilmektedir (4). Şu nettir ki, kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda aspirin kullanımı ile sağlanan kardiyovasküler mortalite azalması, non-fatal üst GIS kanama riskinden daha ağır basmaktadır. Amaç aspirini doğru hastaya reçetelemek ve GIS yan etkilerini minimuma indirmeye çalışmak olmalıdır.

Aspirinin GIS yan etkilerinden bahsederken bazı önemli GIS faydalarını da hatırlatmak gereklidir. Aspirin ve diğer NSAID'leri alan bireylerde kolorektal kanser insidansının düşük olması, son yıllarda bu ilaçların kanserden korunmadaki muhtemel etkilerini gündeme getirmiştir. Son yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalar regüler aspirin veya NSAID kullanımı ile kolorektal kanser oranlarında %30-50 oranında düşüşler bildirmişlerdir (5). Kolorektal kanser hikayesi olan hastalarda aspirin, adenom oluşum olasılığını anlamlı olarak azaltmaktadır. Kolorektal adenom veya kanser hikayesi olan hastalarda aspirinin rekürens riskini azalttığı gösterilmesine rağmen bu hasta grubunda sekonder korunma için kullanımı tartışmalıdır. Bu tartışma özellikle aspirinin potansiyel yan etkileri düşünüldüğünde doğrudur.

Hesaplara göre kolorektal neoplazi hikayesi olmayan 1250 birey aspirin ile 10-20 yıl veya daha uzun süre tedavi gördüğünde kolorektal kanserden bir ölüm engellenebilmektedir. Ancak bu amaçla 4-6 yıl boyunca aspirin alan 800 bireyden birinde en azından bir majör GIS kanama ve bir hemorajik stroke oluşmaktadır (6). Bu tarz komplikasyonlar aspirinin koruyucu olarak kullanımını kısıtlasa da kolorektal kanseri önleme mekanizmaları bu hastalığın patogenezi daha da iyi anlamamıza yardımcı olmuştur.

Kolonik karsinogenezi kolonik epitelde apoptozis inhibisyonu vardır. NSAID'lerin faydalı etkilerini apoptozisi indükleyerek ve kolonik mukozada

normal apoptozis oranını tekrar sağlayarak gösterdikleri düşünülmektedir. Arachidonic asitin apoptozis için kritik bir sinyal olduğu ve NSAID'lerin arachidonic asit metabolizmasını engelleyerek ve birikimine sebep olarak apoptozisi indükledikleri gösterilmiştir. COX-2 gibi indüklenebilir ve arachidonic asit kullanan ve tüketen bir enzim intestinal polip oluşumunun erken safhalarında rol oynayabilmektedir. NSAID'lerin COX inhibisyonu dışında başka mekanizmalarla da apoptozisi indükledikleri düşünülmektedir (7).

a. GIS Yan Etki Mekanizması: Aspirinin gastrointestinal sistemdeki asıl yan etkisi midede sitoproteksiyonda rol oynayan prostaglandinlerin sentezinin inhibe olması ile olur (8, 9). Bunun dışında topikal toksisitesi de vardır. Gastrik pH'da eriyen zayıf bir asit olan aspirin diffüzyon ile mukozaya hücrelerine geçip hasara neden olur ve asitin geri diffüzyon (back diffusion) unu başlatarak erozyona, hatta ülserlere kadar ilerletir (8, 9). Gastrik ülser aspirin kullananlarda duodenal ülserlere göre 5-6 kat daha sık görülür.

GIS YAN ETKİLERİNİ AZALTMAK İÇİN NE YAPMALI?

a. Formülasyon ve Dozaj: Aspirin ile yaşanan gastrointestinal olaylar tüm formülasyonlar ve tüm dozajlarda olmaktadır. 325 mg'ın altında 3 değişik aspirin formülasyonu (düz, enterik kaplı ve tamponlanmış) ile yapılan çalışmalarda, gastrik ve duodenal kanama risklerinde formülasyonlar arası anlamlı fark saptanmamıştır (10). İlaç midede çözünmediğinde topikal etkileri, dolayısıyla erozyon tesirleri azalır. Formlar arası kanama riskinde anlamlı fark saptanmaması, gastrik hasarın topikal etkiden çok sistemik etkiye bağlı olduğunu göstermektedir.

Aspirin ile GIS kanama riski artan dozajla beraber belirginleşir. Düşük kardiyoprotektif dozlarda (<100 mg/gün) risk, azalmasına rağmen yok olmaz. Weil ve ark. istenmeyen üst GIS olayları için Odd's ratio hesaplamışlar ve 75 mg/gün aspirin dozunda 2.3, 150 mg/gün dozunda 3.2, 300 mg/gün dozunda ise 3.9 olarak saptamışlardır (11). Stack ve ark. 'nın yaptığı çalışmada ülser kanaması nedeniyle hastanede izlenen 203 hasta incelenmiş ve denk bir kontrol grubu ile kıyaslanmış. Ülser kanamalı grubun %25'inde <300 mg/gün aspirin kullanımını varken bu oran kontrol grubunda %7.4 imiş ($p < 0.001$) (12).

1991 yılında Dutch TIA çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada TIA geçirmiş hastalarda 2 aspirin dozajı (30 mg vs. 283 mg/gün) kıyaslanmıştır. Sonuç olarak 30 mg dozun, 283 mg'a göre etkinliğinin benzer olduğu ve GIS yan etkilerinin daha az olduğu saptanmıştır (13). Ancak buradaki önemli nokta 30 mg/gün aspirinin bile belirgin GIS yan etkileri yapabilemesidir. Sonuç olarak gastrointestinal yan etkiler için güvenli bir aspirin dozu yoktur. Ancak doz azaldıkça risk de azalmaktadır. Bu yüzden en düşük kardiyoprotektif dozajda (örn. 81mg/gün) aspirin kullanımı bir miktar risk azaltımı sağlayacaktır.

b. Diğer GIS Risk Faktörlerinin Eliminasyonu: NSAID alacak bir kişide *H. Pylori* (*Hp*) enfeksiyonunun eradikasyonu gerekli midir? Bu komplike sorunun cevabı aslında tartışmalıdır. Bu iki etken de ülserojeniktir. *Hp* pozitif olgularda NSAID'lerin ülser ve komplikasyonları için artmış risk oluşturduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Ülseri veya ülser hikayesi olanlarda ve yaşlılarda ülser hikayesi olmasa bile, aspirin verilmesi planlanıyorsa *Hp* eradike edilmeli ve proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi eklenmelidir.

2001'de yayınlanan ve Chan ve ark. tarafından yapılan çalışmada, düşük doz aspirin veya NSAID alan hastalarda eşlik eden *Hp* enfeksiyonunun kanama için risk oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır (14). Üst GIS kanama geçirmiş ve *Hp* ile enfekte olan, ancak kardiyovasküler profilaksi için düşük doz aspirin veya ağrıları için NSAID kullanan 400 hasta çalışmaya alınmıştır. GIS kanamaya sebep olan ülserin tedavisinden sonra hastalar PPI veya *Hp* eradikasyon grubuna randomize edilmişler. Sonuçta, üst GIS kanama hikayesi olan ve *Hp* ile enfekte olan düşük doz aspirin grubunda, rekürren kanamayı engelleme açısından *Hp* eradikasyonu ve PPI tedavisi eşit bulunmuştur. NSAID grubunda ise PPI tedavisi *Hp* eradikasyonuna üstün bulunmuştur. Bu sonuçlara göre *Hp* ve düşük doz aspirinin ülser kanama riski üzerine sinerjistik etkileri olduğu düşünülebilir. NSAID grubu için *Hp* eradikasyonu yeterli olmamıştır.

Aspirin alımı ile beraber *Hp* enfeksiyonu gastroduodenal kanama riskini artırmaktadır (9). *Hp*'nin aspirine karşı gastrik adaptasyonu bozduğu gösterilmiştir. *Hp* eradikasyonu ile aspirine karşı mukozal rezistans artmaktadır. Ayrıca aspirin, daha önceden *Hp* tarafından oluşturulmuş ülserlerde antiplatelet etkinliği ile kanamayı provoke etmektedir, *Hp* eradike edildiğinde mukozal bariyer restore

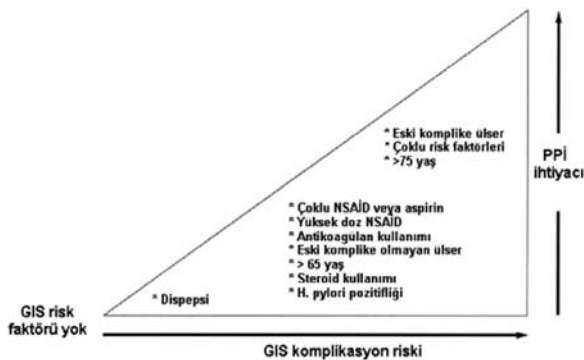
olmakta ve aspirinin hasar verici etkilerine dayanamabilmektedir (14).

2002 yılında Lai ve ark. uzun dönem düşük doz aspirin kullanan hastalarda *Hp* eradikasyonu sonrası gastrik asit supresyonunun ülser rekürrensi üzerine etkilerini araştırmışlardır (15). Düşük doz aspirin almaya devam eden hastalar ülser tedavisi ve *Hp* eradikasyonu sonrası PPI ve plasebo gruplarına randomize edilmişler ve 1 yıl boyunca ülser rekürrensi açısından izlenmişlerdir. Sonuçta, PPI grubundaki hastalarda ülser komplikasyonlarında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir, iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark yoktur. *Hp* eradikasyonuna rağmen, 1 yıl içinde rekürren ülser komplikasyonu %14.8 iken, eradikasyon sonrası PPI ile idame tedavisi alan grupta bu oran <%2'dir.

Ülseri veya ülser hikayesi olanlarda ve tüm ülser hikayesi olmayan yaşlılarda, aspirin verilmesi planlanıyorsa *Hp* eradike edilmeli ve proton pompa inhibitörü (PPI) tedaviye eklenmelidir.

c. Aspirin İçin Yüksek Riskli Grubun Belirlenmesi ve Önlem Alınması: Aspirin kullanan tüm hastalar, GIS komplikasyonları için risklerini artırabilecek durumlar için araştırılmalıdır. Artan yaş (özellikle >75) ve komplike ülser hikayesi gastrointestinal riskler için en belirgin faktörlerdir. Ülser riski arttıkça tedaviye PPI ekleme endikasyonu da belirginleşmektedir (Şekil 2). Kardiyovasküler korunma için aspirin alan hastaların büyük çoğunluğunda, GIS komplikasyonlarını azaltabilmek için tedaviye PPI eklenmeli ve gerekli vakalarda *Hp* eradikasyonu mutlaka yapılmalıdır (1).

Aspirin kullanıcısının beraberinde herhangi bir sebepten dolayı NSAID kullanması riski sinerjistik



Şekil 2. Aspirin kullanıcılarında risk spektrumuna göre tedaviye PPI eklenmesi (1)

şekilde artırmaktadır. 2000 yılında Sorensen ve ark. 'larının yaptığı bir çalışmada günde 100-150 mg aspirin kullanan 27.700 hastada istenmeyen GIS yan etki insidansı 2.6 çıkarken, aspirinin yanına klasik NSAID'lerden biri eklendiğinde GIS yan etki insidansı ikiye katlanarak 5.6 olarak saptanmıştır (16).

Gastrointestinal yan etkilere ek olarak son bilgiler NSAID'lerin, özellikle ibuprofen'in, aspirinin istenen antiplatelet etkinliğini azalttığı yönündedir. Buradaki mekanizma, COX-1'de aspirinin hedef katalitik bölgesinin ibuprofen tarafından önceden kapatılması ve aspirinin fonksiyon görememesi ile açıklanmaktadır. 2003 yılında Kurth ve ark. 'larının yaptığı bir çalışmada 325 mg/gün aspirin alan hastalar arasında beraberinde yılda >60 günden fazla NSAID kullanan grupta, beraberinde NSAID almayan gruba kıyasla ilk MI riskinin arttığı gösterilmiştir (RR:2.86) (17).

d. Aspirin Kullanıcılarında Gastroproteksiyon: Düşük doz aspirinin tercih edilmesi, mümkün olduğunca beraberinde diğer NSAID'lerin kullanımından kaçınılması, riskli hastalarda *Hp* eradikasyonu gibi genel önlemlere ek olarak PPI veya misoprostol ile gastroproteksiyon uygun hasta grubunda vazgeçilmez önlemdir (18).

Graham ve ark. 'larının yaptığı prospektif, çift kör bir çalışmada NSAID alan riskli hastalar PPI (lansaprazol 15 veya 30 mg/gün) veya misoprostol (200 mikrogram, günde 4 kez) gruplarına randomize olmuşlar ve rekürren peptik ülser riski araştırılmıştır (19). Bu hastaların %13'ü beraberinde düşük doz (<325 mg/gün) aspirin almaktadırlar. Aspirin ve NSAID kullanan bu alt grubun analizinde, lansaprazol veya misoprostol ile tedavinin plaseboya kıyasla rekürren ülser riskini oldukça anlamlı şekilde ($p < 0.005$) düşürdüğü gösterilmiştir.

Misoprostol kullanımındaki ana problem olan ishal ve kann ağrısı nedeniyle, hastaların yaklaşık beşte biri ilacı bırakmak zorunda kalmaktadır. Misoprostolün daha düşük dozları daha iyi tolere edilmektedir. 200 mikrogram günde üç kez verildiğinde daha iyi tolere edildiği ve endoskopik olarak ülser gelişimine karşı halen koruma sağladığı gösterilmiştir. Doz günde iki defaya düşürüldüğünde etkin koruma ortadan kalkmaktadır (18). PPI'lar ile ishal ya da kann ağrısı gibi yan etkiler görülmemekte ve hasta uyumu üst düzeyde olmaktadır.

PPI'ların gastrointestinal açıdan yüksek riskli olup aspirin kullanan hastalardaki etkinliği net şekilde kanıtlanmıştır. Düşük doz aspirin alan hastalarda beraberinde kullanılan PPI, GIS kanama riskini

%80'lere varan oranlarda azaltılmaktadır. Ancak optimal PPI dozağı halen net değildir. Günde tek doz 30 mg lansaprazol ile kanama insidansı %1.6 olarak saptanmıştır, ciddi kanama riski olan hastalarda daha iyi asit kontrolü için günde iki doz tercih edilebilir.

e. Riskli Grupta Aspirin Yerine Başka Bir Antiplatelet Kullanımı: Ülser riski olup aspirin kullanan hastalarda PPI ile ek tedavi standarttır. Son U. S guideline'larında aspirine karşı majör gastrointestinal intoleransı olan, ancak kardiyovasküler riskleri nedeniyle antiplatelet kullanım endikasyonu olan bireylerde klopidogrel kullanımı da önerilmektedir.

Klopidogrel, platelet ADP reseptör blokajı ile antiplatelet etkinlik gösteren thienopridin grubundandır. Bu grubun diğer üyesi tiklopidin, klopidogrelle kıyasla daha sık yan etki görülmesi (ciddi nötrope-ni ve trombositopeni riski) ve yakın takip ihtiyacı nedeniyle sık tercih edilmemektedir. Bu ilaçların iskemik olayları engellediğı kanıtlanmış olup FDA tarafından vasküler hastalıklarda kullanım için onay almışlardır.

Sağlıklı bireylerde klopidogrel ile gastrik hasar oluşmamıştır (20). ACC/AHA guideline'ları hastanede akut koroner sendrom tanısı ile yatan ancak majör GIS intoleransı nedeniyle aspirin alamayan hastalarda klopidogrel sınıf IA öneri olarak sunmuştur. Maliyet açısından oldukça yüksek olan klopidogrel kullanımının, aspirin artı PPI kullanımına üstünlüğü olup olmadığı son zamanlara dek bilinmemekteydi. Ocak 2005'de Chan ve ark'larının yaptığı ve NEJM'da yayınlanan bir çalışma bu soruna ışık tuttu (21). Daha önceden aspirine bağılı GIS kanaması olan 320 hasta ülserleri iyileştikten ve *Hp* açısından negatif olduktan sonra, klopidogrel 75 mg/gün ve aspirin+esomeprazole (80 mg aspirin/gün+20 mg esomeprazole günde iki kez) gruplarına randomize edildi ve bir yıl boyunca reküren ülser kanaması için izlendi. Sonuçta 14 ülser kanamasının 13'ü (%8.6) klopidogrel grubunda, 1 tanesi (%0.7) ASA+PPI grubunda idi (gruplar arası fark anlamlı, $p < 0.001$). Bu 14 hastanın hiçbirinde reküren *Hp* enfeksiyonu yoktu, ancak klopidogrel grubundaki kanayan iki hastada beraberinde NSAID kullanımı vardı.

Bu sonuçlarla klopidogrelin GIS güvenliği açısından soru işaretleri oluşmuştur. Klopidogrel gastrointestinal güvenilirlik için aspirin ile kıyaslayan çalışmalar kısmen daha yüksek aspirin dozlarında yapılmıştır (325 mg/gün). Ancak halen klopidogrel ile reküren ülser kanama riskindeki artışın mekanizması

tam net değildir. Hastaların %72'sinde reküren ülser kanaması eski lokalizasyondan olmuştur, bu durum da bize klopidogrelin ülserde tam bir iyileşme olmasını engelleyebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak aspirine bağılı ülser kanama hikayesi olan hastalarda aspirin+PPI, reküren kanama riskini azaltmada klopidogrelle kıyasla anlamlı şekilde üstündür.

f. Daha Güvenli Bir Aspirin?- NO-ASPIRİN: Deneysel çalışmalar nitrik oksid ve aspirin kombinasyonunun-NOA(NCX4016), tek başına aspirine kıyasla GIS üzerinde daha güvenli olduğunu göstermiştir. Mekanizma, NO'in vazodilatör etkisi ve epitelyal protektif sekresyonları artırması ile açıklanabilmektedir (22). Son çalışmalarda oral veya transdermal nitrovazodilatörlerle üst GIS kanama riskinin %40-60 azatıldığı gösterilmiş, bunun üzerine NO salınımlı aspirin-NOA hazırlanmıştır. Fiorucci ve ark'larının sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada NOA ile 1 haftalık tedavi sonrası bireyler eş dozda normal aspirin alan bireylerle endoskopik olarak kıyaslanmaktadır (23). Aspirine kıyasla NOA'nın gastroduodenal toksisitesi yoktur ve aynı aspirin gibi antiplatelet etkinlik göstermektedir. Ancak karaciğer veya böbrek gibi diğer organlar üzerine etkileri araştırılmamıştır. NO duktular kolesta-za yol açmaktadır, primer sklerozan kolanjitli hastaların biliyer epitellerinde NO sentaz aktivasyonu vardır. Yüksek düzeylerde NO mitokondrial fonksiyonlar ve hücre membranı üzerine istenmeyen etkiler oluşturabilmektedir.

Sonuç olarak, gelecek için umut vadeden NO salınımlı aspirin gastroduodenal mukoza için güvenli olsa da, diğer organlardaki güvenilirliği ile ilgili uzun ve derin araştırmalara ihtiyaç göstermektedir.

SONUÇ

Aspirin, seçilmiş bireylerde kardiyovasküler mortalite üzerine vazgeçilmez faydalanan bir ilaçtır. Bu faydalanan ve peptik ülser ve kanama gibi gastrointestinal riskleri beraber düşünölmeli ve öncelikle doğru endikasyonlu aspirin kullanımı sağlanmalıdır. Buradaki büyük görev kardiyologlara düşmektedir. Risk faktörleri değerlendirmesi sonucunda aspirin kullanma endikasyonu olan hasta ileride yaşayabileceğı gastrointestinal sorunlar için mutlaka değerlendirilmelidir. Beraberinde NSAID, steroid veya antikoagölan kullanımı, eski ülser hikayesi, >65 yaş, *Hp* pozitifliği gibi durumlar hastada ileride aspirin kullanımı nedeniyle yaşanabilecek gastrointestinal risklerin belirgin olduğunu gösterir. Özel-

likle eski komplike ülser hikayesi olan, 75 yaş üstü olan veya çoklu risk faktörü taşıyan popülasyon aspirin kullanımı açısından çok daha dikkatli irdelenmelidir. Aspirin için mutlak endikasyonları varsa öncelikle bir endoskopik değerlendirmeden geçip gerekirse ülser tedavisi ve *Hp* eradikasyonu yapılmalıdır. Daha sonra düşük doz aspirin PPI veya misoprostol eşliğinde, hasta GIS kanama semptomlarına karşı iyi şekilde bilgilendirilerek kullanılabilir. Misoprostol yan etkileri nedeniyle tercih edilmemekte ve günümüzde PPI'lar gastroproteksiyon görevini iyi bir şekilde yerine getirebilmektedir.

Klopidoğrel antiplatelet etkinliği ile aspirin yerine kullanılabilen pahalı bir ilaçtır. Ancak çalışma-

larda, gastrointestinal komplikasyonların engellenmesi bakımından PPI+aspirine üstün olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca gastrointestinal açıdan daha güvenli olan NO-Aspirin üzerinde çalışmalar sürmektedir.

İyi bir kardiyovasküler ve gastrointestinal risk değerlendirmesi, hangi hastaların aspirin alması ve hangilerinin beraberinde gastroprotektif tedavi alması gerektiği konusunda hekimlere yardımcı olacaktır. Böylelikle hem gerekli hastada kardiyovasküler mortalitede düşüş sağlanacak hem de riskli bireylerde gastrointestinal komplikasyon riski azaltılmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Michael B. Kimmey. Cardioprotective effects and gastrointestinal risks of aspirin: Maintaining the delicate balance. *Am J Med.*2004; 117(5A): 72S-78S.
2. US Preventive Forces Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 157-160.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324: 71-86
4. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2197-2202.
5. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-8
6. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 879-80.
7. Courtney E.D.J., Melville D.M., Leicester R.J.. Review article: chemoprevention of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1-24.
8. Jackson L.M., Hawkey C.J. NSAIDs and GI tract-potential hazards and benefits. *Apoptosis.*1999; 4: 397-402.
9. Ozden A, Mikrop ve mide hastalıkları, 2004; 139-147.
10. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413-1416.
11. Weil J, Colin Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ.* 1995; 310: 827-830.
12. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, et al. Interactions between *Helicobacter Pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 497-506.
13. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1991; 325(18): 1261-6.
14. Chan Francis KL, Chung Sydney SC, Suen Bing Yee et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *helicobacter pylori* infection who are taking low dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
15. Lai Kam Chuen, Lam Shiu Kum, Chu Kent Man et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002; 346: 2033-38.
16. Sorensen H.T. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 2218-2224.
17. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191-1195.
18. Angel Lanas. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and potential ways of reducing the risk of complications. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 2001, 13: 623-626
19. Graham Y, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of non steroidal anti-inflammatory drugs: results of a double blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 169-175.

-
20. Fork FT, Lafolie P, Toth E, et al. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35: 464-9.
 21. Chan Francis KL, Ching Jessica YL, Hung Lawrence CT, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
 22. Wallace JL, Miller MJS. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterol* 2000; 119: 512-520.
 23. Fiorucci S. et al. Gastr ointestinal safety of NO-aspirin (NCX-4016) in healthy human volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Gastroenterol* 2003; 124: 600-607.