

Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar ve Gastro-İntestinal Sistem

Esin KORKUT¹, Necip AYTUĞ¹, Ali ÖZDEN²

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Düzce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAI) anti-inflamatuvar, ateş düşürücü ve ağrı kesici özelliklerinden dolayı en sık kullanılan ilaç grubudur. Aspirinin aynı zamanda antitrombotik ajan olarak da kullanılması nedeniyle daha sık kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlarda gastrointestinal yan etkiler en önde gelen istenmeyen etkilerdir.

EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada NSAI'lar en sık reçete edilen ilaç grubudur. Türkiye'de 2007 yılında yaklaşık 130 milyon kutu NSAI kullanılmıştır. Kullanımda eşlik eden ağrılı ve inflamatuvar romatolojik durumlar ile birlikte yaşa paralel olarak artış görülmektedir. Altmış beş yaş üzerinde NSAI'ların haftalık kullanım sıklığının %70'lere ulaştığı tahmin edilmektedir (1).

Günümüzde aktif olarak kullanılan çok sayıda NSAI mevcuttur (Tablo 1). Yaygın kullanım ilaçla ilişkili morbidite ve mortaliteleri de beraberinde getirmektedir.

NONSTEROİD ANTI- İNFLAMATUVAR İLAÇLARIN TOKSİSİTE MEKANİZMASI

Toksiste mekanizması temel olarak 2 kategoride gruplandırılabilir: 1) Siklooksijenaz enzim inhibis-

Tablo 1. Reçete edilen NSAI'ların bir bölümü

NONSALİSİLATLAR

Diklofenak sodyum
Diklofenak sodyum+ misoprostol
Etodolak
Fenoprofen kalsiyum
Flurbiprofen
İbuprofen
İndometazin
Ketoprofen
Mefenamik asid
Meloksikam
Naproksen
Piroksikam
Sulindak

SALİSİLATLAR

Aspirin
Diflunisal
Salsalat
Kolin salisilat
Magnezyum salisilat

COX-2 İNHİBİTÖRLER

Celecoxib
Rofecoxib
Parecoxib sodyum
Valdecoxib

yonu ile ilişkili 2) Siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile ilişkisiz (Lokal mukozal etki).

Topikal Etki

Aspirin ve diğer birçok NSAI İlaçlar karboksilik asid derivesi olup gastrik lümenin asidik pH'sında iyonize değildirler. Gastrik mukozadan pH 7 olan intrasellüler sitoplazmaya geçerek intrasellüler alanda iyonize hale dönerler. İyonize haldeki NSAI hücreler arası geçişe ve sonuçta epitelyal hücrelerde yıkıma neden olur.

Topikal etki olasılıkla NSAI alımdan sonra gelişen akut kanama ve erozyonlardan sorumlu en önemli mekanizmadır. Gastrointestinal toksisitenin enterik kaplı NSAI ile önlenebileceği ileri sürülmüştür. Enterik kaplı NSAI'ler gastroduodenal yaralanmanın endoskopik bulgularını azaltır fakat gastrointestinal kanama riskini azaltmazlar (2).

NSAI'ların intravenöz, rektal (suppozituar) kullanımlarında da mide ve duodenum ülserleri bildirilmiştir (3, 4). Öyleyse kanamaya neden olan şiddetli mukozal hasar lokal etkiden ziyade sistemik etkiden kaynaklanmaktadır.

Siklooksijenaz İnhibisyonu

Gastroduodenal mukoza prostoglandin konsantrasyonunun azalması NSAI ilişkili mukozal toksisitenin en önemli mekanizmalarındandır.

Siklooksijenaz araşidonik asidden prostoglandin ve tromboksan oluşumundaki hız kısıtlayıcı basamaktır. Prostoglandinler vücuttaki tüm hücrelerde bulunan yağ asid türevleri olup prostoglandin E2, I2 ve F2 α mide ve duodenumdaki major araşidonik asid ürünleridir (5). Prostoglandinler gastrointestinal sistem mukozasını zedelenmelere karşı korurlar.

Siklooksijenaz enziminin 2 izoformu tanımlanmıştır; siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) (6). COX-1 mide dahil vücudun bir çok hücresinde mevcut iken, COX-2 bakteriyel polisakarid, proinflamatuvar sitokinler (TNF α veya IL-1 β) veya growth faktör (mitojenler) uyarımı ile salınır. Mevcut hipotez göz önüne alındığında COX-2'ye spesifik bir inhibitör azalmış gastrointestinal ve an-

tiplatelet etki ile antiinflamatuvar etkinliği gösterecektir. Bu görüş COX-2 spesifik NSAI'ların geliştirilmesini (celecoxib ve rofecoxib) ve klinik uygulamasını getirmiştir.

NSAI İlişkili Hasarda Çok Etkenli Mekanizmalar mı Görev Alıyor?

NSAI alımı ile gastrik mukozal zedelenme ve prostoglandin baskılanma derecesi arasındaki ilişki doğru orantılı değildir.

NSAI'ların pepsinojen sekresyonunu arttırabileceği düşünülmektedir. Bu etki asid sekresyonuna benzer olarak kalsiyum ilişkili bir yoldur, ancak endojen prostoglandin inhibisyonundan bağımsızdır (7).

Diğer öne sürülen bir görüş ise nötrofillerin rolüdür. Lökositlerdeki artmış intersellüler adhezyon molekülü [(ICAM) ile CD11/CD18], nötrofillerin gastrik ve mezenterik mikrodolaşıma adhezyonuna ve kan akımının azalmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bu hipotezden kaynaklanan görüşe göre monoklonal antikorlarla tedavi NSAI İlaçlar ile ilişkili zedelenmeyi azaltacaktır (8).

Sonuç olarak NSAI ilişkili gastrointestinal zedelenmenin patofizyolojik mekanizması sanıldığından çok daha karmaşıktır. Olasılıkla klinik sonuç tüm mekanizmaların kombine etkileşimi ile oluşmaktadır.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE NONSTEROİD ANTI - İNFLAMATUVAR İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ZEDELENMENİN KLİNİK BELİRTİLERİ

NSAI'ların mide ve duodenum üzerindeki olumsuz etkileri konusunda veriler kesindir. Ancak gastrointestinal sistemin diğer bölümleri üzerindeki etkileri biraz daha tartışmalı olup vaka raporları şeklinde bildirilmiştir.

Özofagus

Ülserler

NSAI'ların özofagusta temel toksik etkisi ülser ve darlıktır. Özofagus ülserleri NSAI'lar için özgün değildir ve çok sayıda ilacın özofagusta ülsere yol

açtığı bildirilmiştir. Özofagusta hap ilişkili ülseri açıklayacak tek bir mekanizma mevcut değildir. Bununla birlikte tüm hap ilişkili özofagus ülserlerinde temel mekanizma uzamış mukoza temas süresidir. Tanı olası ülser nedenlerini dışlamak olup spesifik tedavisi mevcut değildir. Asid süpresyon tedavisi ile ülserin iyileşmesi sağlanır ve ilaç alımı ile ilgili davranışsal önerilerde bulunulur.

Darlıklar

Özofagus ülserlerine benzer olarak özofagustaki darlıklar da NSAII spesifik olmayıp ülser neden olan tüm ilaçlar darlık nedeni de olabilirler. Ayırıcı tanı asid ilişkili gastroözofageal reflü hastalığı ile yapılmalıdır.

Özofajit

Özofajit ve NSAII arasındaki ilişki vaka bazlı olup kontrollü prospektif çalışmalar mevcut değildir (9). İlginç olarak özofajit mevcut olan hastalarda NSAII kullanımı yüksektir. Olasılıkla NSAII'lar, reflü mevcut hastalarda özofagus mukozasının reflüye duyarlılığını arttırmaktadır.

Mide ve Duodenum

Mide ve duodenum NSAII'lar tarafından en çok etkilenen organlardır ve önemli klinik morbiditeye yol açarlar. Semptomatik gastrointestinal ülserler bir yıl süresince NSAII alan hastaların % 2- 4'ünde gelişir.

Dispeptik semptomlar ile gastroduodenal mukozal yaralanma arasında ilişki

NSAII'lar tarafından oluşan biyokimyasal, mikroskopik ve makroskopik gastrik lezyonların bir çoğu semptom vermez. Diğer taraftan aspirin ve diğer birçok NSAII şaşırtıcı olarak asetaminofen dispeptik semptomlara (epigastrik rahatsızlık, ağrı, bulantı, dolgunluk ve/ veya şişkinlik) yol açabilmektedir.

Dispeptik semptomlarla mide ve duodenumda ki erozif veya ülseratif lezyonların varlığı arasında ilişki mevcut değildir. Analjezik kullanımında dispepsi ve ülser farklı durumlar olarak değerlendirilmelidir. Fonksiyonel dispepsisi olan olgularda NSAII ilaçlar sıklıkla semptomlara neden olur.

Gastropati

Aspirin ve diğer NSAII'ların alımı akut gastrik mukozal erozyon ve subepitelyal hemorajilere yol açabilir. Endoskopik olarak tespit edilen bu bulgular sıklıkla asemptomatiktir.

Ülser

Endoskopik çalışmalar NSAII'ların 3 aylık kullanımını sonrasında yeni gelişen gastrik ülser sıklığını %10- 40, duodenal ülser sıklığını %4-15 arasında bildirmektedir (10). Bildirilen ülserler sıklıkla semptomsuz olup, klinik olarak önemli ülser sıklığı ilk 3 ay %1'dir (11).

NSAII, ilişkili ülserlerin sıklıkla semptom vermemesinin nedeni açık değildir. Olası faktörler; sessiz ülserlerin NSAII alımı takiben semptomatik hale gelme olasılığı yüksek olsa da, NSAII ilaçlara bağlı ülserler ilacın aneljezik etkisi nedeniyle sessiz olabilir.

Nonsteroid Anti- İnflamatuvar İlaç Kullanımında Riskli Grup

NSAII kullanan bir grup hasta ülser gelişimi için risk altındadır (Tablo 2) (12). Risk faktörlerinin değerlendirilmesi NSAII ilaç kullanılması durumunda ülser profilaksisi verilecek hastaların tespiti için gereklidir.

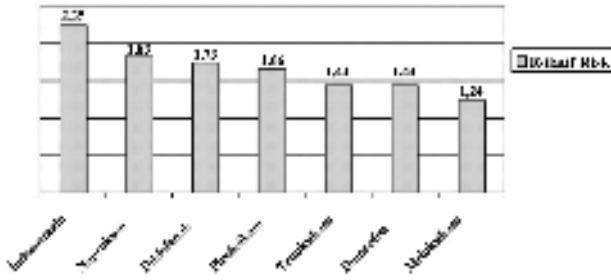
NSAII ilişkili komplikasyon gelişiminde en önemli risk faktörü geçirilmiş peptik ülser hastalığı ve ülser komplikasyonları olup, riski 2- 4 kat artırır (13). İle-

Tablo 2. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ilişkili gastroduodenal ülser gelişimiyle ilişkili risk faktörleri

Belirlenmiş risk faktörleri	Muhtemel risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Geçirilmiş gastrointestinal yan etki öyküsü (ülser, kanama,..)• İleri yaş (>60y)• Yüksek doz NSAID kullanımı veya birden çok NSAID kullanımı• Eşlik eden glukokortikoid kullanımı• Birlikte antikoagülanların uygulanması	<ul style="list-style-type: none">• <i>Helicobacter pylori</i> infeksiyonu ile birliktelik• Sigara içimi• Alkol tüketimi• Eşlik eden SSRI kullanımı kanama riskini 10-15x arttırmaktadır.

ri yaş, riski 5-6 kat arttırmaktadır. NSAII kullanım süresi de riski belirgin olarak arttırmaktadır. Vaka kontrollü çalışmalar NSAII ilişkili komplikasyonların ilaç alımının ilk 30 gününde daha belirgin olduğu, izleyerek azaldığı yönündedir (14). Olasılıkla gastrik mukozanın NSAII'ların zedeleyici etkisine adaptasyon gösterdiği düşünülmektedir. Yan etkilerin sıklığının NSAII ilaçların alım dozu ile de lineer şekilde arttığı epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Diğer risk faktörleri eşlik eden glukokortikoid veya antikoagülan kullanımı, kalp hastalığı, romatoid artrit gibi eşlik eden durumların olmasıdır. Eşlik eden alkol kullanımı da ciddi yan etkilerin oluşumunda ilave risk faktörüdür (Tablo 2).

Geçmişte peptik ülser gelişiminde tüm NSAII'ların eşit oranda riske sahip oldukları zannedilirken bugün ilaçlar arasında riskin farklı olduğu gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Nonselektif NSAII ve peptik ülser riski

Düşük doz aspirin

Düşük doz aspirin (≤ 325 mg/gün) kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesinde sık reçete edilir. Kontrollü çalışmalar aspirin tedavisinin gastrointestinal kanamaları ve hastaneye yatış sıklığını arttırdığını göstermektedir (15). Vaka kontrollü çalışmalarda kanama riskinin 75mg/gün dozunda da mevcut olduğu bildirilmiştir (16). Enterik kaplı aspirinlerin de benzer yan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Helikobakter pylori ve Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar

Helikobakter pylori (*H. pylori*) ve NSAII'lar farklı patofizyolojik mekanizmalar ile ülser neden olup ülser gelişiminde bağımsız ve sinerjistik etkilidir. *H. pylori* ve NSAII ilişkisi üzerine yapılan 21 çalış-

manın metaanaliz sonucuna göre *H. pylori* pozitif NSAII alan vakalarda ülser sıklığı *H. pylori* negatif gruba göre 17.5 kat daha fazla bulunmuştur (17). Metaanaliz sonucuna göre NSAII tedavi öncesi *H. pylori* eradikasyonunun peptik ülser riskini azaltıp azaltmayacağı konu olmuştur. Bu konuda yapılan 4 adet kontrollü çalışmanın sonuçları birbirinden farklı çıkmıştır. Maastricht III konsensusu ile bu konu derlenerek son nokta konulmuştur (18). Buna göre;

- *H. pylori* eradikasyonu kronik NSAII kullanan hastalarda değerli, ancak NSAII ilişkili ülser hastalığını tamamen önlemede yetersizdir.
- Daha önce NSAII kullanmamış NSAII kullanıcılarında *H. pylori* eradikasyonu peptik ülser ve kanamalarını engelleyebilir.
- Peptik ülser ve/veya kanama öyküsü olan kronik NSAII kullanan hastalarda ülser rekürrensi ve/veya kanamasının önlenmesinde PPI eklenmesi *H. pylori* eradikasyonundan daha üstündür.
- Kanaması olan kronik aspirin kullanan hastalarda *H. pylori* test edilmeli, pozitif ise eradikasyon tedavisi verilmelidir.

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaç İlişkili Ülserlerin Tedavisi

NSAII ilişkili ülserlerin tedavisinde temel yaklaşım öncelikle ilaç alımının durdurulmasıdır. Takiben standart doz H_2 reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörü (PPI) başlanır. Hastanın *H. pylori* durumu değerlendirilir ve uygun tedavisi başlanır. NSAII kullanımının devamı gerekiyor ise tedaviye PPI eklenir.

NSAII ilişkili ülserlerde tedavi yaklaşımı sınırları net olmakla birlikte temel olan koruyucu tedavinin şekli tartışmalıdır.

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaç İlişkili Ülserlerin Önlenmesi

Bu konu ile farklı gruptaki ilaçların eklenmesi düşünülmüş ve uygulanmıştır.

H2 Reseptör Blokerleri

Mevcut çalışmalar H_2 reseptör blokerlerinin NSAII ilişkili dispeptik semptomları yatıştırdığı ancak gas-

trik ülser oluşumunu önlemede etkin olmadığı yönündedir. Buna karşın duodenal ülser oluşmasında koruyucu olabilir (19).

Yüksek doz famotidinin (80mg/gün) kullanıldığı çalışmalarda ise hem gastrik hem de duodenal ülserlerin belirgin olarak önlendiği gösterilmiştir (20).

Prostaglandinler

Sentetik prostoglandin E1 analogu olan misoprostol, NSAII ilişkili gastrik ve duodenal ülserler oluşumunu önlemektedir (21). Doz ilişkili ishallere neden olması, NSAII ilişkili dispepsiye azaltmaması dezavantajlarıdır. Diklofenak ile düşük doz misoprostol kombinasyonunda bu yan etkiler belirgin olarak daha az olmakta, ülser gelişme oranı da belirgin olarak düşmektedir (22).

Proton Pompa İnhibitörleri

NSAII ilişkili ülser önlemede etkindir. Misoprostole kıyasla PPI'lar daha iyi tolere edilir ancak etkinlikleri daha düşüktür. Misoprostol gruplarında oluşan yan etkiler nedeni ile erken dönemde ilaç kesilmeleri başarısızlık olarak kabul edildiğinde PPI grubu ile başarı oranları benzerdir (23).

Artmış GIS Güvenirlik Profili Olan NSAII'lar

I. Siklooksijenaz-2 Spesifik İnhibitörleri

Nonselektif NSAII'lara kıyasla COX-2 inhibitörleri azalmış üst gastrointestinal komplikasyonları ile ilişkilidir (24). Ancak COX-2 inhibitörlerinin artmış inme ve miyokard enfarktüsü riski, kullanımlarını kısıtlamıştır.

II. Eski, Güvenilir Non-steroid Antiinflatuvar İlaçlar

Uzun süredir kullanımda olan NSAII'lardan etodolak, nabumeton ve salsalat gibi asetile olmayan salisilatların gastrointestinal profilleri oldukça güvenilirdir. Salsalat ve etodolakin gastrik COX aktivitesi üzerine ölçülebilir bir etkisi mevcut değildir (25, 26). Nabumeton ise orta derecede COX-2 selektiftir (27).

III. Nitrik Oksid (NO) İçeren Non-steroid Antiinflatuvar İlaçlar

Nitrik oksidin gastrointestinal mukoza savunmasını

da prostoglandinlere benzer fizyolojik etkisi ile kritik rolü tanımlanmıştır. Nitrik oksid aktivitesi ile gastrik mukus salınımı, sıvı sekresyon stimülasyonu, epitelyal sınır fonksiyonun korunması, mukozal kan akımının artması sağlanmaktadır. Bu etkileri göz önüne alındığında gastrointestinal sistemde NO'yi korumak gastrik mukozayı COX inhibisyonunun etkisinden koruyacaktır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada NO içeren NSAII olan AZD3582'nin etkinlik ve güvenilirliği 970 osteoartritli hastada randomize değerlendirilmiştir. 6 hafta sonunda endoskopik ülser gelişim riski; naproksen alan grupta %14, AZD3582 alan grupta %10 saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (28).

IV. Fosfolipid Non-steroid Antiinflatuvar İlaçlar

Gastrik mukoza, ağırlıklı olarak prostoglandinlerin etkisi ile salınan surfaktan benzeri fosfolipidler nedeniyle hidroforbik, lipid içeriğe sahiptir. NSAII'lar mukus tabakasında fosfolipid destabilizasyonu ile yüzey hidroforbisitesini bozar. Bu etkileri göz önüne alınarak NSAII'ların fosfatidilkolin ile kombinasyonu gastrointestinal ülser gelişimini azaltacağı gibi, devam eden NSAII kullanımında da daha hızlı ülser iyileşmesi ile ilişkili olacağı ileri sürülmüştür (29).

İnce Bağırsaklar

NSAII'ların ince bağırsaklar üzerinde farklı ve önemli klinik etkileri gelişen yeni yöntemlerle önem kazanmaya başlamıştır.

Ülserler

NSAII alımı ilişkili ince bağırsak ülserini gösteren prospektif çalışmalar oldukça az sayıda olup NSAII alımı olan romatoid artritlileri değerlendiren bir endoskopik çalışmada kronik gastrointestinal kan kaybı olan hastalarda ince bağırsak ülser sıklığı % 26 olarak tespit edilmiştir (30).

İnce bağırsaklarda NSAII ilişkili yaşamı tehlikeye sokan diğer neden barsak perforasyonu olup indometazin kullanan patent duktus arteriozuslu infantlarda %10 sıklığında bildirilmiştir (31). Erişkinlerde de yavaş salınımlı NSAII'larla gelişen perforasyon vakaları literatürde mevcuttur (32).

Darlıklar

Özefagustaki etkilerine benzer olarak NSAII'lar ince bağırsaklarda geniş tabanlı darlıktan intestinal diyafragma benzer darlığa kadar değişen yapıda darlıklara yol açabilir. Diyafragm tarzı darlıklar sıklıkla çok sayıda olup jejunum yerleşimlidirler. Tanı, baryumlu grafi, cerrahi esnasında intestinal duvarın palpasyonu ve intraoperatif enteroskopi ile konur.

Enteropati

Yapısal lezyonlara ek olarak NSAII'lar diffüz intestinal inflamasyon ve artmış intestinal mukozal permeabilite ile karakterize enteropatiye de yol açabilirler. NSAII'ye bağlı enteropati klinik olarak gizli kan kaybı, demir eksikliği anemisi, malabsorbsiyon, protein kaybettiren enteropati ile kendini gösterebilir. NSAII ilişkili enteropati sıklığının %70 olduğu tahmin edilmektedir (33). Tanıda intestinal permeabilite ölçümünde Krom⁵¹-EDTA, inflamasyon ölçümünde ¹¹¹ İndium- Lökosit sintigrafisi kullanılabilirse de çalışma amaçlı kullanımı mevcuttur.

Tedavi

NSAII ilişkili intestinal ülser, striktür ve enteropati tedavisine yönelik oturmuş net veriler mevcut değildir. İnce bağırsak perforasyonları ve darlıklar cerrahi tedavi gerektirir. NSAII ilişkili enteropatiler genellikle klinik olarak önemli olmayıp sıklıkla tedavi gerektirmezler. Kronik intestinal kan kaybı, klinik önemi olan protein kaybı mevcudiyetinde NSAII'nın kesilmesi sıklıkla yeterli olmaktadır. Az sayıda vaka ile gerçekleştirilmiş birkaç retrospektif çalışmada NSAII ilişkili enteropatide tedaviye misoprostol eklenmesi, tedavinin nabumeton ile değiştirilmesi, tedaviye metranidazol eklenmesinin etkin olabileceğine dair veriler mevcuttur (34-36).

Kolon

İnce bağırsaklarda olduğu gibi kolonda da NSAII'ların etkilerinin çoğu asemptomatiktir. Kolonda NSAII'ların etkisini değerlendirmede kolon hastalığı anamnezi varlığı- yokluğu şeklinde hastaları değerlendirmek daha doğru bir yaklaşımdır.

A. Eşlik eden kolon hastalığı olmayan vakalarda NSAII'ların etkileri;

Ülserler

NSAII ilişkili ülserasyonlar kolonun çeşitli bölümlerinde tanımlanmış ise de sağ kolon (özellikle çekum) daha sıklıkla etkilenen bölümdür (37). Ülser histolojisi spesifik değişim göstermez. Aspirin dahil tüm NSAII'lar kolonda ülser yapabileceği gibi diklofenak, yavaş salımlı NSAII'lar ve supozituarlarla da benzer lezyonlar bildirilmiştir. Ülserler özellikle çekumda kanama, perforasyon ile komplike olabilirler (38). Kolonik ülserasyon patogenezi açık olmakla birlikte intraluminal NSAII'ların neden olduğu artmış mukozal permeabiliteye karşı inflamatuvar yanıt olarak geliştiği düşünülmektedir.

Darlıklar

Diafragm tarzı ve geniş tabanlı darlıklar sağ kolonda özellikle çekumda tanımlanmıştır. Lezyonlar makroskopik ve mikroskopik olarak ince bağırsaklardakiler ile benzer olup NSAII'ların kesilmesi ile geri-lerler (38).

Kolit

Eozinofilik, kollagenöz, pseudomembranöz ve nonspesifik kolit gibi farklı tipte kolit tablolarının NSAII'larla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Klinik tablo sulu ishalden kanlı ishale kadar değişebilir. Kolonoskopik bulgular tamamen normal olabileceği gibi inflamatuvar bağırsak hastalığını taklit eden yaygın ülser tablodan da olabilir.

Anorektal hastalıklar

NSAII'ların özellikle supozituar formlarında anüs ve rektumda inflamasyon, ülser ve darlıklar bildirilmiştir. Sık klinik başvuru proktalji, tenezm veya ishaldir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların supozituar formlarında bildirilen yan etki oranı %10- 30 oranındadır (38).

B. Eşlik eden kolon hastalığı olan vakalarda NSAII'ların etkileri;

Divertiküler Hastalıklar

NSAII'ların kolon divertiküllerinde perforasyona yol

açtığına dair vaka bildirimleri mevcuttur (39). Vakaların büyük bir kısmının yavaş salınımlı NSAII'larla ilişkili olması ilacın divertiküldeki lokal mekanik etkisi ile ilişkili olabileceği fikrini doğurmuştur.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

NSAII'lar inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) lezyonlarını taklit edebildiği gibi mevcut İBH'nın aktivasyonuna da yol açabilirler. Olası mekanizma siklooksijenaz inhibisyonu sonucu araşidonik asid metabolizmasının proinflamatuvar lökotrien yolağına kaymasıdır.

Tedavi

NSAII ilişkili tüm lezyonlarda başlangıç tedavisi sorumlu ilacın kesilmesidir. Kolonik ülserler için spesifik tedavi mevcut değildir. Sıklıkla NSAII'nın kesilmesi ile yaklaşık 3 hafta içinde iyileşme sağlanacaktır. Semptomatik kolon darlıklarında endoskopik balon dilatasyonu etkindir. Etkin balon dilatasyonlarına rağmen darlığı tekrarlayan vakalara cerrahi tedavi düşünülür.

Karaciğer

NSAII'lar diğer bir çok sınıftaki ilaçlar ile karşılaştırıldığında hepatotoksisite insidansı daha düşüktür. Karaciğer enzim yüksekliklerindeki hafif yükseliş sıklığı %1-15 olup sıklıkla da klinik semptomatik değildir. Karaciğer yetmezliği oldukça nadir görülür. 625.000 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada karaciğer yetmezliği sıklığı 3.7/100.000'dir (40).

Hasarın mekanizması net olmamakla birlikte intrensek toksisiteden ziyade idiosenkratik reaksiyon gibi görülmektedir. Akut karaciğer zedelenmesinde karaciğer enzimlerinde geçici minor artış prediktör olmayıp kronik NSAII kullanımının başlanmasından 8 hafta sonra karaciğer fonksiyon testlerinin bakılması

önerilir. Aminotransferaz düzeyinde normalin 3 katından fazla artışta, albümin seviyesinde düşüklük ve protrombin zamanında uzama saptanması durumunda ilaç alımı durdurulmalıdır.

Pankreas

NSAII alımı ile ilişkili pankreatitin sıklığı rölatif olarak azdır. En sık suçlanan NSAII ajan sulindak olup alımdan birkaç hafta ile aylar sonrası da risk mevcuttur (41). Vaka bildirimleri şeklinde indometazin, mefenamik asid, ketoprofen ve piroksikam suçlanmış ancak hiçbir ilaç ilişkili pankreatit tanısal kriterlerini karşılayamamıştır.

ÖZET VE TAVSİYELER

Yukarıda da belirtildiği üzere NSAII alımı gereken hastalarda peptik ülser gelişimini önlemek için bir çok strateji ileri sürülmüştür. Yüz oniki randomize çalışmayı içeren bir metaanaliz sonucuna göre H₂ reseptör blokerlerinin eklenmesinin semptomatik ülser gelişme oranı üzerinde çok da etkin olmadığını, PPI, misoprostol ve COX-2 inhibitörlerinin eklenmesi ile belirgin olarak azalma sağlandığı gösterilmiştir (42).

Gastroduodenal toksisite gelişme riski hastanın yaşı, NSAII dozu, *H. pylori* gibi bir çok nedenden etkilenmektedir. NSAII kullanımında risk faktörleri göz önüne alınarak gerekli önlemler alınmalıdır.

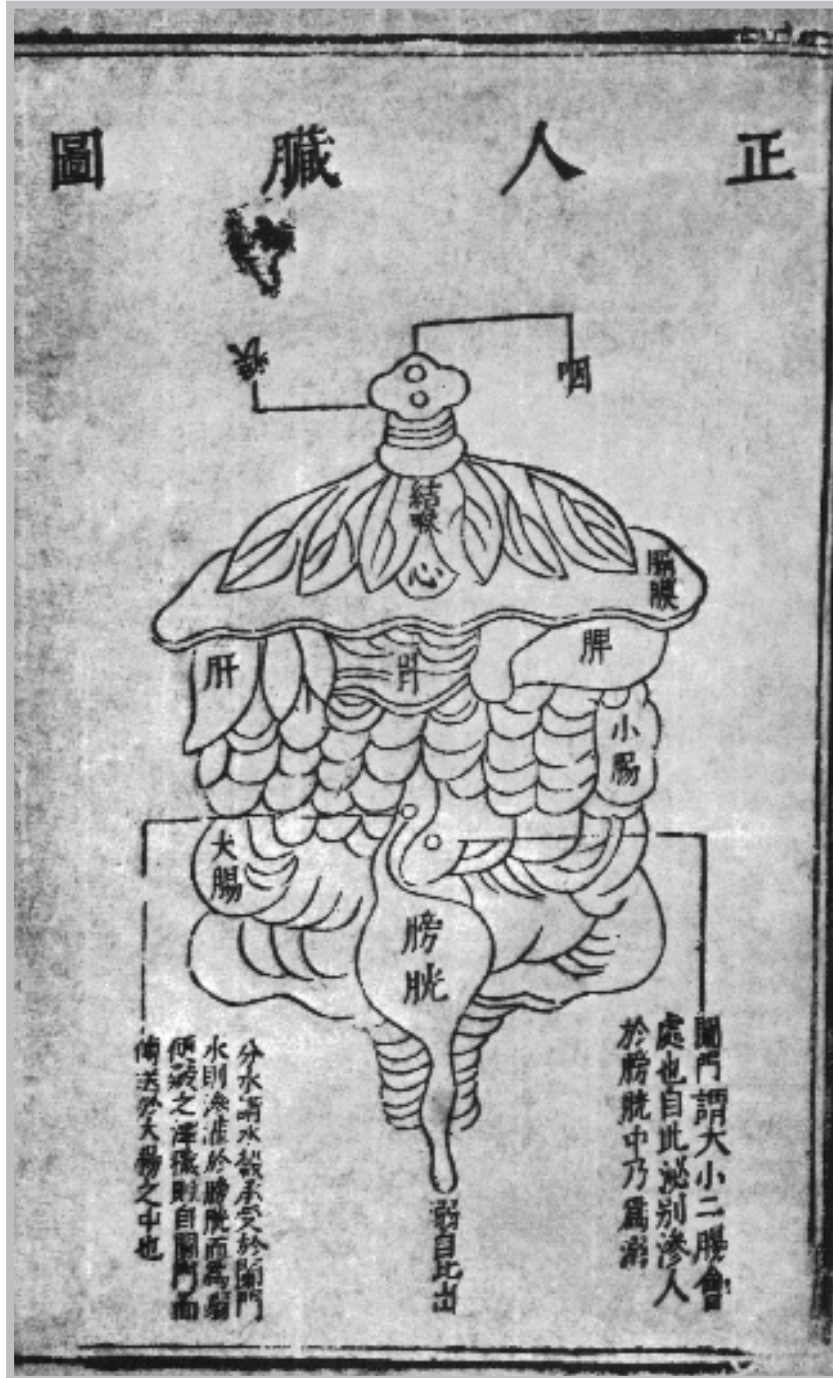
NSAII alan hastaların izlenmesi toksisite oluşana kadar geçen sürenin asemptomatik olması nedeni ile zordur (43). NSAII ilişkili gastrointestinal komplikasyon, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, şiddetli dispepsi, aşikar gastrointestinal kanama durumlarında akla gelmeli ve gerekli tanısal yaklaşımlarda bulunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Talley NJ, Evans JM, Fleming KC. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1345–50.
2. Silviso GR, Ivey KJ, Butt JH, et al. Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic diseases on chronic aspirin therapy. *Ann Intern Med* 1979; 91: 517–20.
3. Fuller DK, Kalekas PJ. Ketodolac and gastrointestinal ulceration. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 978–9.
4. Hansen TM, Matzen P, Madsen P. Endoscopic evaluation of the effect of indomethacin capsules and suppositories on the gastric mucosa in rheumatic patients. *J Rheumatol* 1984; 11: 484–7.

5. Redfern JS, Lee E, Feldman M. Effect of indomethacin on gastric mucosal prostaglandins in humans: Correlation with mucosal damage. *Gastroenterology* 1987; 92: 969–77.
6. O'Banion MK, Sadowski HB, Winn V, Young DA. A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J Biol Chem* 1991; 266: 23261–7.
7. Lanas AI, Nerin J, Esteva F, Sainz R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandin effects on pepsinogen secretion by dispersed human peptic cells. *Gut* 1995; 36: 657–63.
8. Wallace JL, McKnight W, Miyasaka M, et al. Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury. *Am J Physiol* 1993; 265: 993–8.
9. Minocha A, Greenbaum DS. Pill-esophagitis caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1086–9.
10. Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119: 257–62.
11. Griffin MR, Piper JM, Daughtery JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257–63.
12. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037.
13. Singh G, Ramey DR. NSAID induced gastrointestinal complications: The ARAMIS perspective. *J Rheumatol* 1998; 25: 8–16.
14. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787–96.
15. Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing physician's health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
16. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 1980; 243: 661–9.
17. Papatheodoridis, GV, Sougioultzis, S, Archimandritis, AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 130.
18. P Malfertheiner, F Megraud, C O'Morain, et al and The European *Helicobacter* Study Group. Current concepts in the management of Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–81.
19. Koch, M, Dezi, A, Ferrario, F, Capurso, I. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2321.
20. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 30: 1435–9.
21. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: Multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; 2: 1277–80.
22. Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: A randomized, placebo-controlled trial: Arthro-*tect Osteoarthritis Study Group. J Rheumatol* 1998; 25: 1602–11.
23. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169–75.
24. Hawkey C, Laine L, Simon T, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 370–7.
25. Cryer B, Goldschmiedt M, Redfern JS, Feldman M. Comparison of salsalate and aspirin on mucosal injury and gastroduodenal mucosal prostaglandins. *Gastroenterology* 1990; 99: 1616–21.
26. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 413–21.
27. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7563–68.
28. Lohmander. LS, McKeith. D, Svensson. O, et al. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 449.
29. Kurinets A, Lichtenberger LM. Phosphatidylcholine-associated aspirin accelerates healing of gastric ulcers in rats. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 786–90.
30. Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD, et al. Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 520.
31. Nagaraj HS, Sandhu AS, Cook LN, et al. Gastrointestinal perforation following indomethacin therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 1981; 16: 1003–7.
32. Day TK. Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1671.
33. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480–9.
34. Morris AJ, Murray L, Sturrock RD, et al. Short report: The effect of misoprostol on the anaemia of NSAID enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 343–6.
35. Bjarnason I, Fehilly B, Smethurst P, et al. Importance of local versus systemic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in increasing small intestinal permeability in man. *Gut* 1991; 32: 275–7.
36. Levi S, Delacy G, Price AB, et al. "Diaphragm-like" strictures of the small bowel in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Radiol* 1990; 63: 186–9.
37. Stamm CP, Pearce WA, Larsen BA, et al. Colonic ulcerations associated with non-steroidal anti-inflammatory ingestion. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 260.
38. Kurahara K, Matsumoto T, Iida M, et al. Clinical and endoscopic features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic ulcerations. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 473–80.
39. Coutrot S, Roland D, Barbier J, et al. Acute perforation of colonic diverticula associated with short term indomethacin. *Lancet* 1978; 2: 1055–56.

40. Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 311.
41. McArthur KE. Drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 23–38.
42. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, et al. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005; 165: 189.
43. Talley NJ, Evans JM, Fleming KC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1345.



ESKİ ÇİN

Kral Trong Jim Tchou'nun bağırsaklarının anatomik çizimi, Dr. Oang Oé-Té'den Ms. Chinese 5341 Bibliothèque Nationale, Paris