

# Nonsteroidal Anti-Inflamatuvar İlaçlara Bağlı Gastroduodenal Lezyonların Tedavisi ve Korunma

Doç.Dr.Zeynel MUNGAN

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve aspirin gastroduodenal mukozanın koruyucu mekanizmalarını bozarak ülser ve komplikasyonlarına neden olur. Bu lezyonların oluşma riski kabaca ilacın dozu ve süresi ile ilişkilidir. NSAİİ hiçbir doz ve sürede yan etkisiz, tam güvenli değildir (1). NSAİİ'yi uzun süre kullananlarda mide ülseri ve duodenum ülseri gelişme ihtimali sırasıyla %13 ve %11 olarak bulunmuştur (2). Bu başka bir deyişle, uzun süreli NSAİİ kullanan 4 hastanın birinde aktif ülser görülme olasılığı var demektir. Prostaglandinlerin "cytoprotection" kavramı ile anılmakta olan gastrointestinal mukozayı koruyucu etkisi (3) NSAİİ ile ortadan kalkmaktadır. NSAİİ'nin gastroduodenal mukozadaki bu etkisi "cyclo-oxgenase" aktivitesini azaltarak prostaglandin sentezini inhibe etmesi ile olur (1,3).

NSAİİ'nin oluşturduğu gastroduodenal lezyonların oluşumunun engellenmesi yada oluşmuş lezyonların tedavisi ilacın kullanım süresine göre değişiklik gösterir. Genelde NSAİİ'nin iki haftadan az kullanımı kısa süreli kullanım olarak kabul edilmekte ve erozyon şeklinde lezyonlara neden olmaktadır (Tablo 1).

## Risk Faktörleri

NSAİİ kullanan hastalarda bu ilaçların analjezik etkileri sebebiyle gelişen ülserler asemptomatik olabilmektedir. Bu nedenle NSAİİ kullanan hastalar kanama ve perforasyon gibi ülser komplikasyonları ile karşılaşma şansızlığına sahiptirler. Her NSAİİ kullanan hastada periyodik aralıklarla endoskopik tetkik yapılarak ülser gelişip gelişmediğini takip etmek de mümkün olmayacağından ülser gelişme ihtimali yüksek olan hastaların tespiti ve bu hastalarda profilaksi uygulanması düşüncesi ile NSAİİ kullanan hastalarda ülser gelişme şansızlığı bakımından risk faktörleri tespit edilmiştir (Tablo 2). Her bir faktörün katkı oranını ayrı ayrı hesaplamak güç ise de, iki faktörün bulunduğu kişide risk

faktörü olmayan kişiye oranla 2-3 kat daha fazla ülser gelişme şansızlığının olduğu gösterilmiştir (5). Dört faktörün aynı kişide bulunması ise ülser gelişme riskini çok arttırmaktadır (6).

## Kısa süreli NSAİİ kullanımında anti-ülser ilaçların etkinliği

Bu konuda simetidin, sukralfat ve prostaglandin analogu misoprostolün etkisi araştırılmıştır (7-8). NSAİİ verilen 20 gönüllüde plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada değerlendirme endoskopik olarak yapılmış kanama ve erozyon gelişme oranları değerlendirilmiştir (7). Naprokseni (500 mg/gün) 7 gün süre ile simetidin (4x300mg veya 2x400 mg), sukralfat (4x1 gr) yada plasebo ile birlikte kullanan gönüllülerin çalışma süresi sonundaki endoskopik kontrollerinde; simetidin grubunda mukozal kanama oranı plaseboya göre belirgin olarak azalmış iken sukralfat grubunda plaseboda farklı bulunmamıştır. Erozyon gelişimi açısından ise gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bir diğer çalışmada aspirin (4x650mg) alan 30 gönüllüde misoprostol (4x200 ug), sukralfat (4x1 g) ve plasebonun koruyucu etkisi araştırılmış (8), koruyuculuk oranı 10'dan az kanama odağı yada erozyonun tespiti olarak alınmış ve sonuçta midede koruyuculuk misoprostol için %100, sukralfat için %20 ve plasebo için %0 olarak tespit edilmiştir. Benzol etki duodenum için sırası ile %100, %80 ve %40 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak 15 günden az süre ile NSAİİ kullanımında H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ve misoprostolün kullanımı akut kanama ve erozyon gelişimini engellemektedir. Sukralfat daha az etkili bulunmuştur. Bu nedenle ülkemizde riskli hastalarda kısa süreli NSAİİ kullanımı sırasında profilaksi amacı ile H<sub>2</sub> reseptör blokerleri önerilmelidir.

## Uzun süreli NSAİİ kullanımında profilaksi

Bu konuda H<sub>2</sub> reseptör blokerleri, misoprostol, sukralfatın koruyucu etkisini araştırılan çalışmalar mevcuttur (9,13).

Geliş Tarihi:3.5.1993

Kabul Tarihi: 30.6.1993

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Zeynel MUNGAN

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları ABD, İSTANBUL

**Tablo 1. NSAİİ oluşturduğu erezyon ve kronik ülserlerin karşılaştırılması (4)**

Erezyon	Ülser
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüzeyseldir, iz bırakmaz</li> <li>• Hemen oluşur (15 dak.)</li> <li>• Başlıca lokal etki ile</li> <li>• Genelde çok sayıda</li> <li>• Diffüz, tüm midede</li> <li>• Genelde mukozal kanama ile beraber</li> <li>• Semptom yoktur</li> <li>• Adaptasyon ile azalır</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derindir, iz bırakır</li> <li>• Geç oluşur (hafta-ay)</li> <li>• Sistemik etki ile</li> <li>• Sıklıkla tek (&lt;3)</li> <li>• Başlıca distal midede</li> <li>• Genelde mukozal kanama olmaksızın</li> <li>• %20-50'si semptomatiktir</li> <li>• Adaptasyona rağmen oluşur</li> </ul>

**Tablo 2. NSAİİ'a bağlı ülser gelişiminde risk faktörleri (6)**

Kesin
Yaş>60
Peptik ülser anemnezi
Birlikte kortikosteroid kullanımı
Sigara
Alkol
Yüksek doz NSAİİ
Multipl NSAİİ kullanımı
Muhtemel
Romatoid artrit
Sex (kadın)

H<sub>2</sub> reseptör blokerleri. NSAİİ kullanan 26 hasta da simetidin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 10 aylık takipte, plasebo alan hastaların %50'sinde gastrik erezyon ya da ülser gelişirken bu oran simetidin gurubunda %42 olarak bulunmuştur (9). Daha büyük bir grup ile yapılan bir çalışmada NSAİİ kullanan 297 hastada ranitidin (2x150mg) koruyucu etkisi araştırılmıştır (10). Çalışma başlangıcında tüm hastaların ülseriz oldukları saptanmış ve 2 aylık tedavi sonunda endoskopik kontrol ile duodenal ve gastrik lezyon gelişimi açısından değerlendirilmeleri yapılmıştır. Plasebo gurubunda %8 ranitidin gurubunda ise %1.5 oranında duodenal ülser tespit edilmiştir. Aynı çalışmada gastrik lezyon açısından karşılaştırıldığında ise bu plasebo gurubunda %5.5, ranitidin gurubunda ise %5.8 olarak bulunmuştur. Bir diğer prospektif, plasebo kontrollü, endoskopik çalışmada NSAİİ kullanan 44 hastada 8 haftalık tedavide ranitidin (2x150mg) koruyucu etkinliği araştırılmıştır (11). Bir önceki çalışmaya benzer şekilde ranitidin gurubunda duodenal ülser gelişimi tespit edilmez iken plasebo gurubunda %8 olarak tespit edilmiştir. Gastrik lezyon gelişimi ise her iki grupta benzer bulunmuş; ranitidin gurubunda %10, plaseboda ise %12.

Bu çalışmalar H<sub>2</sub> reseptörlerinin uzun süreli NSAİİ kullanan hastalarda duodenal lezyonların ge-

lişimini engellediği ancak gastrik lezyonların gelişimini engelliyemediğini göstermektedir.

Misoprostal ve sukralfat. Çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada NSAİİ kullanan 347 vakada gastrik ve duodenal lezyonlara karşı misoprostolün koruyucu etkisi araştırılmıştır (12). Çalışma başlangıcında tümü ülseriz olan hastalar 12 hafta süre ile NSAİİ ile tedavi edilmişler ve her ay endoskopik kontrolleri yapılmış duodenal ülser gelişimi plasebo alanlarda %6.6 misoprostol (4x200ug) alanlarda ise %1.1, gastrik ülser oluşumu ise plasebo gurubunda %9, misoprostol gurubunda ise %1.7 olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise NSAİİ kullanan hastalarda misoprostal (4x200ug) ile sukralfatın (4x1 g) mide ülserine karşı koruyucu etkisi araştırılmıştır (13). Mide ülseri gelişimi misoprostol gurubunda %1.6, sukralfat gurubunda ise %16 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmalar uzun süreli NSAİİ kullanımı sırasında misoprostolün mide ve duodenum ülseri gelişimini engellediğini, H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinin ise duodenum ülseri gelişimini engellediğini ancak mide ülseri gelişiminde başarılı olmadığını göstermektedir.

### Uzun süreli NSAİİ kullanımı sırasında ülser geliştiğinde tedavi

NSAİİ kullanımı sırasında mide yada duodenum ülseri geliştiğinde iki türlü yol tutulabilir; 1. NSAİİ ilacın kesilmesi ve ülserin tedavisi, 2. NSAİİ tedavisine devam ederken ülser tedavisi.

1. NSAİİ tedavisinin kesilmesi ve ülserin tedavisi. Antasit, H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ve sukralfat ile yapılan çalışmaların tümünde (14-16) NSAİİ kesildiğinde mide ve duodenum ülserinin tedavisinin bir özellik göstermediği ve tedaviye cevap verdiği görülmüştür.

2. NSAİİ tedavisine devam ederken ülserin tedavisi. Sukralfat. Sukralfatın NSAİİ tedavisi devam ederken mide ülser tedavisinde başarılı olmadığını görmüştür (17). Aşağıda detaylı bahsedilecek diğer çalışmalar sukralfatı misoprostal ile karşılaştırarak misoprostolden daha az etkili olduğunu göstermiştir. Sukralfatın NSAİİ'a bağlı duodenum ülserindeki etkisini araştırılan çalışma ise mevcut değildir.

H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ve omeprazol. Normal dozlarda kullanılan H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinin NSAİİ kullanımı devam ederken ortaya çıkmış olan mide ülserini tedavide; istatistik olarak anlamlı olacak şekilde plasebodan daha üstün olmadığı görülmüştür (15,18,19). Buna karşılık daha güçlü asit inhibe edici özelliği olan omeprazolün etkisini ranitidinle karşılaştırılan bir çalışmada (20), mide ülserini iyileştirmede omeprazol etkili bulunmuştur. Bu çalışmada ranitidin 2x150mg, omeprazol ise 20 yada 40mg olarak kullanılmıştır. Dört haftada iyileşme oranı ranitidin için %32, omeprazol 20mg.da %61, 40 mg da ise %81 olarak bulunmuştur. Sekiz hafta sonunda ise aynı guruplarda oranlar sırasıyla %53, %82 ve %95'tir. Kontrol gurubu

Tablo 3. NSAİİ'a bağlı ülser gelişiminde tedavi ve korunma

Kısa süreli NSAİİ kullanımında
Proflakside: H <sub>2</sub> reseptör blokerleri
Uzun süreli NSAİİ kullanımında
Protlaksde: Misoprostol
Ülser geliştiğinde;
NSAİİ kesilirse:
H <sub>2</sub> reseptör blokerleri
NSAİİ kesilemezse:
Omeprazol
Yüksek doz H <sub>2</sub> reseptör blokerleri (?)

Tablo 4. Gastroduodenal muzokayı NSAİİ'dan korumak için tavsiyeler

- Mümkünse NSAİİ yerine analjezik kullan
- Mümkün olan en düşük dozda NSAİİ kullan
- Tek NSAİİ kullan, kombinasyonlardan kaçın, gerekirse analjezik ilave et
- NSAİİ steroid kombinasyonundan kaçın
- Steroid-parasetamol kombinasyonunun NSAİİ kullanımından daha az zararlı olduğunu unutma.

olmasına rağmen bu çalışma, Omeprazol ile eşdeğer asit inhibisyonu yapabilecek bir dozda H<sub>2</sub> reseptör bloker uygulamasının da başarılı olabileceğini düşündürmektedir.

**Misoprostol.** Plasebo kontrolü bir çalışmada misoprostolün (4x200ug) etkisi romatoid artriti olan ve 4x540-1300mg aspirin kullanan 239 hastada araştırılmıştır (21). Tedavi süresince hastalar aspirin tedavisine devam etmiş ve aylık endoskopik kontrolleri yapılmıştır. Duodenum ülseri olan hastaların misoprostol kullananlarının %90'ı iyileşirken bu oran plasebo grubunda %50 olarak bulunmuştur (p=0.12). Mide ülseri olan hastalarda ise bu oranlar %62 ve %32 olarak tespit edilmiştir.

Tüm bu çalışmalar sonucunda ülkemiz koşullarında, NSAİİ kullanımı süresinde ülser geliştiğinde NSAİİ kesilebiliyor ise H<sub>2</sub> reseptör blokerleri, kesilemiyor ise Omeprazol kullanılmalıdır. Riskli hastaların kısa süreli proflaksisi için H<sub>2</sub> reseptör blokerlerini önerebiliriz (Tablo 3). Ancak uzun süreli proflakside ise ülkemizde henüz bulunmaması, pahalı olması ve yan etkilerinin bulunması nedeniyle misoprostolü öneremiyoruz. Uzun süreli kullanımında güvenilirliği açısından tartışmalı olan Omeprazol belki kullanılabilir. Ancak bunun için kontrollü çalışmalara ihtiyacımız vardır. Son yılların peptik ülser konusundaki en güncel konusu olan H.pylori ile NSAİİ arasındaki ilişkileri araştırılan çalışmalar ilginçtir. Son çalışmalarda (22,23) H.pylori'si pozitif olanlarda NSAİİ bağlı ülser gelişimi şanssızlığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu iki faktörün birbirini potansiyelize ettiği ileri sürülmektedir. Bu bulgu ileri çalışmalarda da doğrulanır ise H.pylorinin eradikasyonu

belki NSAİİ bağlı gastropatilerin gelişimini engelleyebilecektir.

### Tavsiyeler

NSAİİ kullanımının neden olduğu gastroduodenal lezyonlar bazı basit tedbirler ile engellenebilir. Bu tedbirler Tablo 4'te liste halinde verilmişlerdir.

Sadece ağrı yada artroz nedeniyle NSAİİ kullanılıyor ise bu kesilmeli, parasetamol verilmeli, bu yeterli olmaz ise en az zararlı NSAİİ kabul edilen ibuprofen 1200mg/gün'ü aşmayacak dozda verilmelidir (4). Aspirin kullanımı mutlak gerekli ise en düşük etkili doz (Ör; kalp hastalığı için 80mg) antiasid ile birlikte verilmeli ya da sistemik etkisinin mideye daha az olacağı düşüncesi ile barsakta çözünür aspirin kullanılmalıdır (4). Gelişmiş ülserlerin tedavisinde komplikasyon (Ör: kanama) gelişmediği sürece NSAİİ kesilmeden ülser tedavi edilebilir. NSAİİ'a bağlı ülserlerin asemptomatik seyredileceği akıldan çıkarılmamalı ve bu hastalar anemi yönünden takip edilmeli ve gerektiğinde endoskopik olarak değerlendirilmelidirler.

### Steroid ve Ülser Gelişimi

Peptik ülser anemnezi olmayan hastalarda oral ya da parantral steroid kullanımının herhangi bir dozda gastroduodenal erezyon ya da kanama yaptığını gösterir hiçbir prospektif, tesadüfi, çift-kör, endoskopik çalışma yoktur (4). Bu nedenle mümkün olan vakalarda NSAİİ yerine steroid+parasetamol kullanımı önerilebilir.

### KAYNAKLAR

1. Byron EK, Sami KA. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Hosp Formül, 1992; 27:36-48.
2. MacCarthy DM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced ulcerus: Management by traditional therapies. Gastroenterology, 1989; 96:662-74.
3. Robert A. Prostaglandins and the concept of cytoprotection. Ann Intern Med, 1981; 95:616-18.
4. MacCarthy DM. Drug-induced ulcer disease. AGA Postgraduate Course 1991; NewOrlean: Kurs Kitabı.
5. Fries JF, Miller SR, Spitz PW ve ark. Toward an epidemiology of gastropathy associated with NSAID use. Gastroenterology, 1989; 96:647-55.
6. Agrawal N. Risk factors for gastrointestinal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), J Fam Pract, 1991;32:619-24.
7. Lanza FL, Graham DY, Davis RE, Rack MF. Endoskopik comparison of cimetidine and sucralfate for prevention of naproxen-induced acute gastroduodenal injury: Effect of scoring method. Dig Dis Sci, 1990; 35:1494-99.
8. Lanza FL, Peace K, Gustitus L ve ark. A blinded endoscopic comparative study of misoprostol versus sucralfate and placebo in prevention of aspirin-induced gastric and duodenal ulceration. Am J Gastroenterol, 1988; 83:143-46.

9. Roth SH, Bennett RE, Mitchell CS ve ark. Cimetidine therapy in nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy: Double-blind long-term evaluation. *Arch Intern Med*, 1987; 147:1798-801.
10. Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G, Wodd JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory durgs: Controlled trial of ranitidine. *Br Med J*, 1988; 297:1017-21.
11. Robinson MG, Griffin JW, Bowers J ve ark. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory durgs. *Dig Dis Sci*, 1989; 34:424-28.
12. Graham DY, Stromatt SC, Jascewski R ve ark. Prevetion of duodenal ulcer in arthritics who are chronic NSAID users: A multicenteric trial of the role of misoprostol. *Gastroenterology*, 1991; 100:A75.
13. Agrawal N, Stromatt S, Brown J. Comparative study of misoprostole and sucralfate in the prevention of NSAID-induced gastric ulcers. *Gastroenterology*, 1991; 100:A14.
14. Gerber LH, Rooney PJ, McCarthy DM. Healing of peptic ulcers during continuing anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *J Clin Gastroenterol*, 1981; 3:7-11.
15. Loludice TA, Saleem T, Lang JA. Climetidine in the treatment of gastric ulcer induced by steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *A J Gastroenterol*, 1981; 75:104-110.
16. Manniche C, Malchow-Moller A, Anderson JR ve ark. Randomized study of the influence of non-steroidal antiinflammatory drugs on the treatment of peptic ulcer in patients with rheumatic disease. *Gut*, 1987; 28:226-29.
17. Caldwell JR, Roth, Roth SH, Wu WC ve ark. Sucralfate treatment of nonsteroidal anti-inflamammatory durg-induced gastrointestinal symptoms and mucosal damage. *Am J Med*, 1987; 83(supp 3B):74-82.
18. Roth SH, Bennett RE, Mitchell CS ve ark. Cimetidine therapy in nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy: Double-blind long-term evaluation. *Arch Intern Med*, 1987; 147:1798-1801.
19. Davies J, Collins AJ, Dixon A St J. The influence of cimetidine on peptic ulcer patients with arthritis taking anti-inflammatory drugs. *Br J Rhematol*, 1986; 25:54-58.
20. Walan A, Bader J, Classen M ve ark. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with beni.,g gastric ulcers. *N Eng J Med*, 1989; 320:69-75.
21. Roth S, Agrawal N, Mahowald M ve ark. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with romatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Int Med*, 1989; 149:775-79.
22. Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, Zinmeister AR. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory durg use and gastroduodenal injury: The role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1992; 102:1989-1905.
23. McCarthy MD. *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory durgs. *Scan J Gastroenterol*, 1991; 26Supp 187:91-97.