

NONSTEROİD ANTİ İNFLAMATUAR İLAÇLAR VE HELICOBACTER PYLORI

Uz.Dr. Muharrem Coşkun

Prof. Dr. Ahmet Dobrucalı

(İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı)

Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve aspirin en yaygın kullanılan ilaçlar listesinde başta gelen ajanlardır. Tüm dünyada otuz milyonun üzerinde düzenli kullanıcısı olduğu bilinmektedir. Özellikle yaşlılar arasında kullanımı yaygındır. Yaygın kullanılan ilaçlar olmalarına rağmen zararsız değildirlir. Yılda 3 milyonun üzerinde insan bu ilaçlara bağlı ciddi komplikasyon gelişme riski altındadır. Bu ilaçlara harcanan her bir dolara karşılık 0.66-1.25 dolar arasında değişebilen bir miktarda para da yan etkileri için harcanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 100.000'in üzerinde hastane yatışı ve 15.000'in üzerinde ölüm NSAİD kullanımına bağlı yan etkilerden kaynaklanmaktadır. Yaklaşık maliyet 2 milyar dolardır (1,2,3).

NSAİ lar bu ilaçları kullanan hastaların %25- %50 sinde dispeptik yakınmalar oluştururken bu ilaçları 3 aydan uzun bir süre kullananların ortalama %15'inde mide ve/veya duodenum ülseri saptanmakta (%10-25 mide ülseri, %8-10 duodenum ülseri) ve hastaların %3 ünde de kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (Tablo-1) (4). Ciddi komplikasyon gelişme riski bu ilaçları kullanmayanlara göre 4 ila 8 kat artmıştır. NSAİ kullanan ve endoskopik olarak ülser saptanan hastaların ancak yarısı dispeptik semptomlar tanımlamaktadır. Kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişen hastalarda ise bu oran %20 civarındadır (5,6).

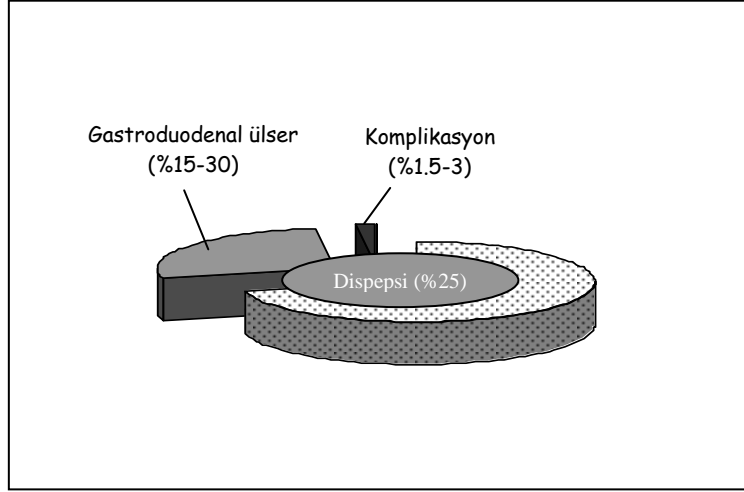
NSAİ kullanımına bağlı mide hasarı oluşumundaki risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir;

- İleri yaş gurubunda (>70) olmak,
- Ülser hastalığı öyküsü
- Daha önce kanama vb. gastrointestinal komplikasyon tanımlamak
- İki yada ikiden fazla NSAİ kullanımı,
- NSAİ ile birlikte kardiyoprotektif dozlarda bile olsa aspirin kullanımı,
- Yüksek dozda ve/veya sık aralıklarla NSAİ kullanımı,
- NSAİ ile birlikte kortikosteroid ve/veya antikoagülan kullanılmasıdır.
- Komorbid hastalıkların varlığı

NSAİ ve Helicobacter Pylori (HP) ülser oluşumunda rol oynayan en sık görülen patojenler oldukları halde altta yatan patogenetik mekanizmalar tamamen farklıdır. Peptik ülser vakalarının yaklaşık %77 sinde HP enfeksiyonu ve/veya NSAİ kullanımı söz konusudur.

Helicobacter Pylori'nin(HP) midede yerleşebilmesi için bakterinin yüzey epitelinin örten mukosa penetrasyonu, yüzey epiteline ulaştıktan sonra da buraya tutunması gerekir. Yüzey epiteline ulaştıktan sonra gerek sahip olduğu toksinlerle ve gerekse konakta oluşturduğu immun yanıt nedeniyle mukoza hasarı oluşturur. HP midede genellikle önce antral mukozada kolonize olur ve sebep olduğu kronik antral gastrit, enfekte mukoza hücrelerinden ve aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden aşırı miktarda COX-2 (Cyclooxygenase) ekspresyonuna neden olur. Bilindiği gibi COX-2 enzimi enfeksiyon, inflamasyon ve malinite varlığında sentezlenirken (Inducible COX), COX-1 enzimi trombositler, mide mukozası, böbrek epiteli, damar endoteli gibi çeşitli hücrelerin normal fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli prostoglandinlerin sentezinde rol oynayan bir enzimdir (Constitutional COX). PG'ler gastrik mukozada epitel bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli rol oynayan endojen maddelerdir. HP tarafından enfekte edilen hücreler COX-1 sekresyonunu etkilemeden COX-2 ekspresyonuna neden olur. Bu yolla bir yandan sitoprotektif

prostanoidlerin, özellikle PG E-2'nin biosentezi ve salınımı devam ederken diğer yandan da TGF- alfa (Transforming Growth Factor Alpha) ve HGF (Hepatosit Growth Factor) sentezinin artması sonucunda anjiogenez ve hücre yenilenmesi hızlanır. Bu gözlemler HP ile infekte gastrik mukozadan salgılanan PG'lerin NSAİ'lara bağlı gastrik hasara karşı koruyucu bir rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına neden olmuştur (7,8).



Buna karşın, NSAİ mide mukozasındaki zararlı etkisini iki yolla oluşturur;

1- Yüzeysel epiteline ulaşmak için penetre olduğu mukus tabakasında gastrik mukozal bariyeri parçalayıp mukozal hücreler içine girerek; NSAİ lar zayıf asit yapısında maddelerdir ve midenin asit ortamında yağda erir halde bulduklarından kolayca epitel hücrelerinin apikal membranlarından geçerek hücre içine girerler. Sitozolün yüksek pH sı nedeniyle hücre içine geçen ilaç tekrar suda erir forma döndüğünden hücre içinde birikir ve hücrenin ölümüne yol açar. Bu geçiş sırasında aynı zamanda yüzeysel epitel hücre membranı hidrofobik özelliğini kaybeder ve böylece HCl, aspirin ve diğer asidik maddelerin uzaklaştırılmasında yetersiz kalır ve sonuçta bu maddeler hücre içinde birikir. Luminal hidrojen iyonunun hücre içine penetrasyonu ile çeşitli inflamatuvar mediatörler salınır, dokuda permeabilite artar ve mukozal kan akımı azalır.

2- COX inhibisyonunun yer aldığı major sistemik mekanizma ile; NSAİ lar barsaktan absorbe edildikten sonra sistemik sirkülasyonla mide mukozasına ulaştıklarında burada mukus ve bikarbonat sekresyonunu, hücre proliferasyonunu ve migrasyonu ve mukoza kan akımını azaltarak gastrik mukozal bariyeri bozmak suretiyle ülser oluşumunu kolaylaştırıcı etki gösterirler (3,4).

HP ve NSAİ lar ülser etyopatogenezinde rol oynayan önemli faktörler olmalarıyla birlikte ülser vakalarının yaklaşık ¼ ila 1/5 lik bir kısmında HP veya NSAİ kullanımı saptanamamaktadır. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve üre-nefes testi uygulanan 6500 dispeptik hastadan oluşan bir çalışma grubunda gastroduodenal ülser saptanan hastaların %66'sında HP pozitifliği, %3 ünde NSAİ kullanımı ve %8'inde HP pozitifliği ve birlikte NSAİ kullanımı saptanırken vakaların %23 ünde ne HP ne de NSAİ kullanım öyküsü saptanamamıştır (İdiyopatik ülser). Bu bulgu HP ve NSAİ' ların peptik ülser gelişiminde bağımsız risk faktörleri olabileceklerini düşündürmüştür(9,10).

Etki mekanizmalarındaki farklılığa ve HP ve NSAİ ların bağımsız risk faktörleri olduklarına dair bilgilere karşın bu iki faktörün birlikte sinerjik etkiye sahip olabileceklerini akla getiren bulgular da mevcuttur. Huang ve arkadaşlarınınca Lancet'te yayınlanan ve 25 çalışmadan oluşan bir meta-analizin sonuçlarına göre NSAİ alanlardaki peptik ülser sıklığı HP pozitif olanlarda, HP negatif olanlara göre anlamlı olarak daha fazladır (%42 ye karşılık %26) (7). Başka bir çalışmada HP enfeksiyonlu NSAİ kullananlarda peptik ülser oluşma riski HP negatif ve NSAİ kullanmayanlardan 61 kat fazla bulunmuştur. Oysa bu faktörler tek başlarına ülser oluşma riskini 20 şer kat arttırmaktadırlar. HP enfeksiyonu ve NSAİ kullanımı ülserden kanama riskini sırasıyla 1.8 ve 4.8 kat arttırırken her iki faktörün birlikte bulunması bu riski 6.1 kat arttırmaktadır (8). Bu bulgular iki faktör arasındaki sinerjizme işaret etmektedir. Kronik aspirin kullanan hastalar üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada günde 80-325 mg. arasında değişen dozlarda aspirin kullananlar arasında HP pozitif olanlarda HP negatiflere oranla eroziv gastrit insidansının yüksek olduğu, bu lezyonların gelişiminin NSAİ tedavisine başlamadan önce yapılacak HP eradikasyonu ile önlenebileceği gösterilmiştir. Ancak HP pozitif hastada NSAİ kullanımı sırasında ülser oluştuğunda tek başına HP eradikasyonu ülserin tedavisinde ve komplikasyonların önlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Ülser rekürrensi PPI alanlarda sadece HP eradike edilenlere göre daha düşüktür(11). Bu durumda hastanın mutlaka PPI tedavisi altına alınması tavsiye edilir. Çalışmaların sonuçları NSAİ tedavisine devam eden gastrik ülserlilerin ¼ inde 8 haftalık proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisinden sonra da tam iyileşmesinin olmadığını ve bu hastaların ülser iyileşmesi için daha uzun süreli PPI kullanımına ihtiyaç duyduklarını göstermiştir. Bu vakalarda NSAİ tedavisinin kesilmesi, dozunun azaltılması veya daha az zarar veren değişik bir NSAİ çeşidine (selektif COX-2 inhibitörleri) geçiş tavsiye edilebilir. Eğer hasta NSAİ kullanımına ihtiyaç duyuyorsa ve önceden mide-duodenum ülseri hastalığı öyküsü yoksa HP testi ve tedavisi gerekmez. Ancak önceden ülser öyküsü olan hastalarda gerektiğinde gastroskopi ile birlikte HP testi (gerekirse endoskopi) ve sonucuna göre eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Mide ve duodenum ülseri öyküsü olmayan hastalarda ise ancak ileri yaş ve eşlik eden ciddi bir hastalık söz konusu olduğunda invaziv olmayan HP teşhis testlerinden biri yapıldıktan sonra pozitif bulunan vakalarda eradikasyon tedavisi düşünülebilir (12,13).

REFERANSLAR

- 1- Baum L, Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of NSAIDs. Arthritis Rheum 1985;28:686-692.
- 2- Smalley WE, Griffin MR, Fought RC. Excess costs from gastrointestinal disease associated with NSAIDs. J Gen Intern Med 1996;11;461-469.
- 3- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of NSAIDs. N Engl J Med 1999;340;1888-1899.
- 4- Konturek PC, Konturek SJ et al. Interaction of HP and NSAID on gastric mucosa and risk of ulceration. Med Sci Monit 2002;9;197-209.
- 5- Bobrzynski A, Beben P, Konturek S et al. Incidence of complications of peptic ulcers in patients with HP infection and/or NSAID use in the era of HP eradication. Med Sci Monit 2002;8:554-561.
- 6- Peura DA. Prevention of NSAID associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. Am J Med 2004; (suppl 6): 63-71.
- 7- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of HP infection and NSAIDs in peptic ulcer disease a meta-analysis. The Lancet, 2002; 359:14-22.

- 8- Chan FKL, Wu CY et al. Eradication of HP and the risk of peptic ulcers in patients starting on long-term treatment with NSAIDs:a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
- 9- Hanlon JT, Schmader KE, Boult C et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:26-34.
- 10- Brock J, Sauaia A, Ahren D et al. Process of care and outcomes for elderly patients hospitalized with peptic ulcer disease.Results from aquality improvement Project. *JAMA* 2001;286:1985-1993.
- 11- Alykko C, Lauritsen JM, Halas J et al. HP and risk of ulcer bleeding among users of NDAIDs; a case control study. *Gastroenterol* 1999;116:1305-1309.
- 12- Arents NLA, Thijs JC, Zwet AA et al. The approach of dyspepsia in primary care.A randomised trial comparing 'test and treat' with prompt endoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:1606-1612.
- 13 - Chan FKL, Sung JY, Suen R et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with HP infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344: 967-9 73.

Tablo-1