Gastrik Mukozal Bariyer Aspirin,NSAİİ H.pilori'ye bağlı oluşan Gİ etkiler ve Tedavi yaklaşımları

Dr.Ömer ŞENTÜRK

Gastrik Mukozal Bariyer

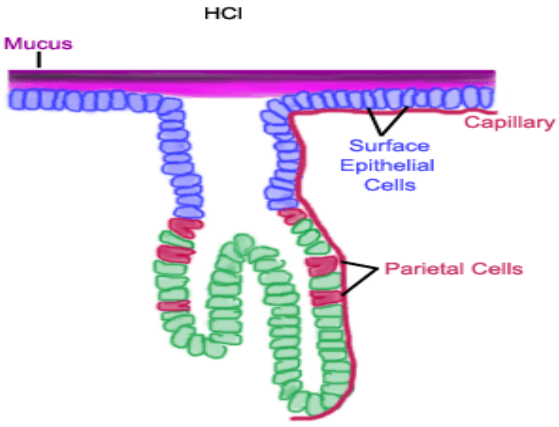
- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

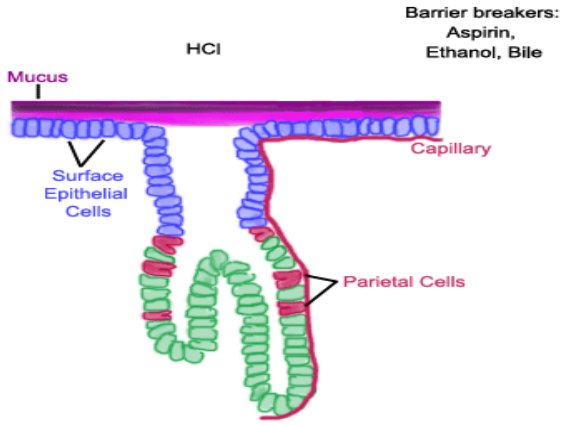
Mukus-alkalen salgı

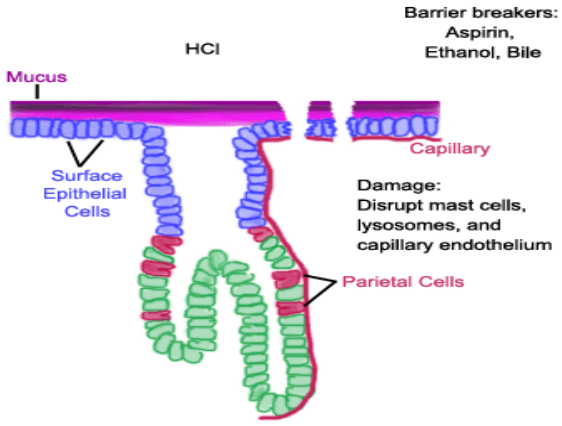
Mukus
-yüzey epitel h.leri tarafından salınır
-mukozayı asit pepsinden ve de
-mekanik zedelenmelerden korur...



Mukus (2)

- PG ler
- Kolinerjik ajanlar
- Carbenexolon
- Seratonin
- Sekretin,epinefrin ve
- Mekanik zedelenme mukus salınımını ARTTIRIR
- NSAİİ'lar
- Safra asitleri
- Etanol mukus salınımını AZALTIR

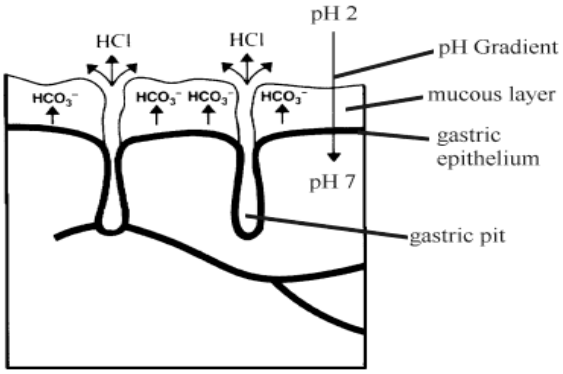




Bikarbonat salınımı

- Mukus salgılayan epitel h.leri tarafından salınır
- Bikarbonat geriye doğru diffüze olan HCl'i nötralize eder...
- PG,kolinerjik stimulasyon ve intralüminal asitle bikarbonat salınımı artar
- NSAİİ'lar,etanol ve acetozolamid bikarbonat salınımını inhibe eder

Stomach Wall Cross-Section



Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

Epitel Hücreler (Anatomik bariyer)

- Lüminal içeriğin interstisyel sıvıya diffüzyonunu kısıtlarlar
- Epitel h.lerinin membranları lipoprotein yapısındadır...
- Alkol,NSAİİ'lar ve safra asitleri mukozal bariyeri zedelerler ------>fazla miktarda H+ mukoza içine, Na+ ve K+ ise lümen içine diffüze olur

Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

Mukozal Hücrelerin Yenilenmesi

- Epitel h.leri lümen ile mukoza arasında anatomik bariyer oluşturur
- Bu nedenle dökülen hücre sayısı (dk'da 500000) ile yenilenenler arasında dengenin olması;
  -epitel h.lerinin bütünlüğü ve de
  -mukus-alkalen salgısının temini için
  ŞARTTIR.
- Alkol ve NSAİİ'lar hücre dökülmesini artırır, PG'ler ise bu durumu önlerler...

Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

Mukozanın Kan Akımı

- Mukozal kan akımı geriye diffüze olan H+ dokulardan temizleyerek, dilüe ve nötralize ederek mukozanın koruyucu etkisini arttırır...
- NSAİİ'lar ve safra asitlerinin mukozada yaptıkları hasar pitressin gibi vk'ör ajanlarla artırılırken (kan akımı azaltılarak), PG'lerle (kan akımını arttırarak) azaltılabilir...

Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

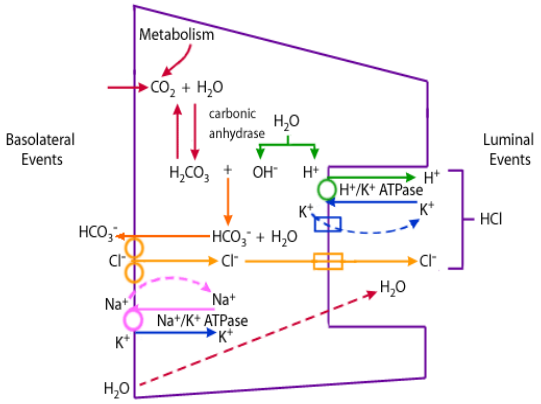
Aktif İyon Taşınması

- Aktif iyon taşınması ozmolariteyi ve dolayısıyla permeabiliteyi düzenleyerek H+ geriye doğru diffüzyonunun önlenmesinde rol oynar...
- Aktif iyon taşınmasında :
  - Na+ hücre içine,
  - Cl- ise hücre dışına itilmesi üzerinde toplanmıştır.

  (Cl- h. dışına pompalanırken HCO_3^- h. içine taşınır)

Aktif İyon Taşınması(2)

- Bu iki iyonun taşınması h. membranında elektriki bir potansiyel farkı oluşturarak permeabiliteyi etkilerler
- Bu potansiyel farkının azalması permeabiliteyi artırarak daha fazla H+geriye h. içine diffüzyonuna sebep olur...
- NSAİİ'lar,safra asitleri ve alkol aktif iyon taşınmasını inh. ederek permeabiliteyi artırır ve H+ h.içine diffüzyonunu çoğaltır...



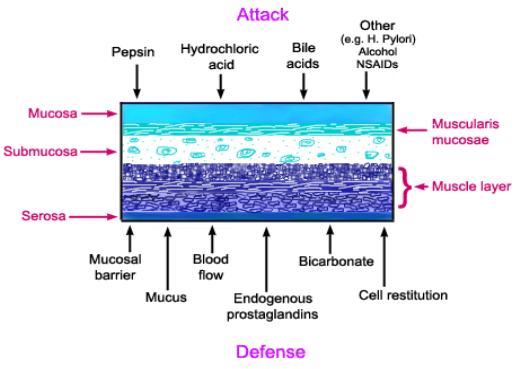
Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

Prostoglandinler ve Hücre Korunması

– Direkt hücre koruyucu etki,
– Uyumlu hücre koruyucu etki...

- Mukus-bikarbonat salgısını artırma
- Aktif iyon taşınmasının stimule edilmesi
- Mukozal kan akımının artırılması



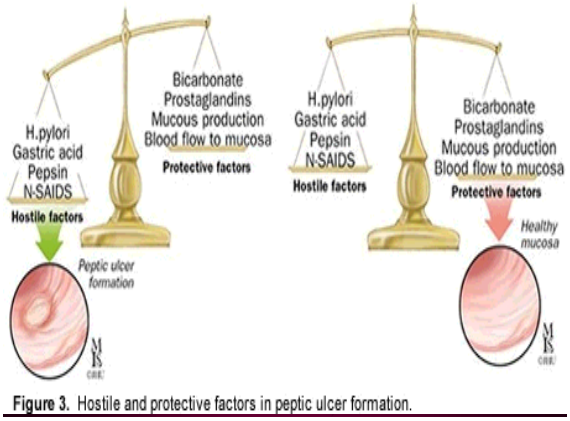


Figure 3. Hostile and protective factors in peptic ulcer formation.

Nonsteroidantiinflamatuvar İlaçlar ve Gastrointestinal Etkiler

Gastrointestinal Komplikasyonların Epidemiyolojisi(1)

NSAİİ kullanımı ile oluşan :

- Gastrointestinal bozukluklar geniş, tanımlanmalarının nonspesifik olması,
- Hasta gruplarının çok farklı olması,
- Kullanılan ilaçların;
  - çeşitlerinin farklılığı,
  - dozlarının farklılığı,
  - kullanım sürelerinin farklılığı...

YAN ETKİ GÖRÜLME SIKLIĞINI ETKİLER....

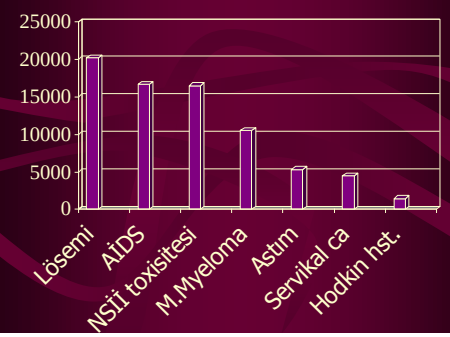
Gastrointestinal Komplikasyonların Epidemiyolojisi(2)

- NSAİİ'lara bağlı gastrointestinal toksik etkiler sonucu mortalite 0.22,
- NSAİİ kullanmayan kişilerle mukayese edildiğinde yıllık rölatif risk 4.21
- ABD 'de bu ilaçlara bağlı ciddi GİS yan etkiler nedeniyle yıllık hospitalizasyon sayıcısı 103.000
- ve de bu işlemlere bağlı yıllık maliyet 2 milyar dolar

Singh G,et al.J Rheumatol 1999 ; 26:18-24

Gastrointestinal Komplikasyonların Epidemiyolojisi(3)

Wolfe M,et al. N Eng J Med 1999; 340:1888-99



Gastrointestinal Komplikasyonlar için Risk Faktörleri

- Belirlenmiş risk faktörleri
  - Yaş
  - Peptik ülser öyküsü
  - Birlikte steroid kullanımı
  - Yüksek doz NSAİİ kullanımı
  - Birden fazla NSAİİ kullanımı
  - Birlikte antikoagülan kullanımı
  - Ciddi sistemik hastalıkların bulunması
- Muhtemel risk faktörleri
  - Birlikte H.pylori infeksiyonu
  - Sigara ve alkol

Yaş ve sigara

...smoking and older age are associated with significantly reduced gastric and duodenal prostoglandin concentrations....

Byron Cryer,Edward Lee,Mark Feldman
Ann Intern Med 1992 ; 116 : 636-40

Peptik ülser öyküsü

NSAİİ alan 8843 RA'li hasta grubu üzerinde misoprostolle yapılan plasebo kontrollu çalışmada:

-Misoprostol kullanımı risk oranını %26.6,

-Peptik ülser öyküsü olanlarda %52.4,

-Gİ kanama öyküsü olanlarda %50 oranında riski azaltmıştır...

Simon LS,et al. Fam Med 1996;;28:204-10

Birlikte Steroid Kullanımı

- Aynı anda steroid alıyorsa 4.4
- 1-60 gün önce almışsa 2.0
- 60 günden önce kullanmışsa 1.1

(Peptik ülser hast.için relatif risk oranları)

Piper MJ, et al. Ann Intern Med 1991;114:735-40

	Cases (n=1457)	Controls (n=10000)	Adjusted relative risk (95%CI)
NSAID exposure			
No use	1106	9083	1.0
All current use	241	365	4.7 (3.8-5.7)
Single	194	318	4.1 (3.3-5.1)
Multiple	47	47	**9.0** (5.7-14.2)
Recent past use	44	169	1.9 (1.3-2.8)
Past use	66	383	1.4 (1.0-1.8)
Age(yr)			
25-49	374	5561	1.0
50-59	250	1740	1.6 (1.4-2.0)
60-69	376	1630	3.1 (2.5-3.7)
70-80	457	1069	**5.6** (4.6-6.9)
Sex			
Male	958	5005	1.0
Female	499	4995	0.5 (0.4-0.5)

	Cases (n=1457)	Controls (n=10000)	Adjusted relative risk (95%CI)
Ulcer history			
No history	862	9017	1.0
Dyspepsia	147	445	2.9 (2.4-3.6)
Ulcer without compli.	278	433	**6.1** (5.1-7.3)
Ulcer with complication	170	105	**13.5** (10.3-17.7)
Use of other drugs			
Oral corticosteroids	38	64	**2.2** (1.4-3.5)
Anticoagulants	19	13	**6.4** (2.8-14.6)

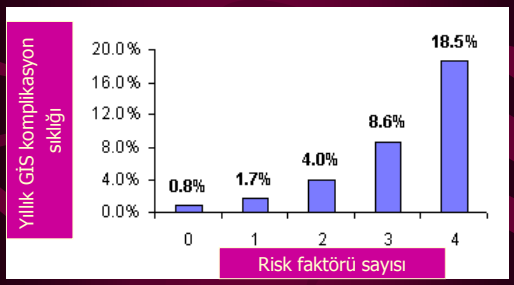
Tablo.Relative risks of UGIB associated with various risk factors.

Rodrguez LAG,et al. Lancet 1994;343:769-72

NSAİİ'lar ile birlikte olan risk faktörleri

1.>75 yaş 2.Peptik ülser öyküsü

3.Gİ kanama öyküsü 4.Kalp hast.öyküsü



NSAİİ ve DOZ (1)

...aspirin gastric PG inhibisyonu için gerekli eşik değer dozun altındaki dozlarda dahi (örn 10 mg/gün) (herhangi bir gastrik mukozal hasara yol açmadan) kısa süreli kullanımlarda (1 hafta) serum TXB2 düzeylerini anlamlı derecede azaltabilir...

Lee M, Cryer B, Feldman M
Ann Intern Med 1994;120:184-89

NSAİİ ve DOZ (2)

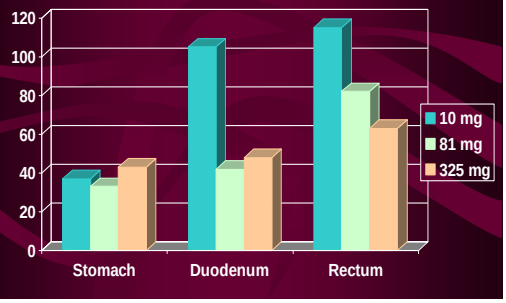
...uzun süreli kullanımda çok düşük dozlardaki aspirin (10 mg/gün) dahi serum TXA2 düzeylerinde submaximal supresyon yaparken ciddi gastrointestinal hasarlar oluşturur...

"...we were unable to find a daily dose of orally adminimistered aspirin that significantly supressed serum TXB2 levels without significantly decreasing gastric PG levels or causing gastric mucosal injury..."

Cryer B,Feldman M. Gastroenterology 1999;117:17-25

ASPİRİNİN MUKOZAL PG'LER ÜZERİNE ETKİLERİ

Cryer B and Feldman M. *Gastroenterololgy* 1999;117:17-25.



GÜNLÜK ASPİRİN DOZU ve PEPTİK ÜLSER KANAMASI

Aspirin Dozu	Odds Ratio	(95% CI)
75 mg (n=27)	2.3	(1.2-4.4)
150 mg (n=22)	3.2	(1.7-6.5)
300 mg (n=62)	3.9	(2.5-6.3)

"Risk of GI complications is dose-dependent and is the same regardless of use of plain, buffered, or enteric-coated aspirin..."

Kelly et al. Lancet. 1996;348:1413-1416.
Weil et al. BMJ. 1995;310:827-830.

NSAİİ'lar ve H.pylori

NSAİİ---------->H.pylorinin gastrik mukoza üzerine istenmeyen etkiler oluşturmasını potansiyelize eder?..

Veya

H.pylori---------->NSAİİ'lara bağlı hasar oluşumunu arttırır?...

H.pylori sadece yüksek riskli hastalarda(örn. gastroduodenal ülser hikayesi olanlar) eradike edilmelidir.

Barkin J.Am J Med 1998;105:22-27

Aspirin ve Hp

...the Hp(+) subjects on ASA had significantly more gastric mucosal injury in the biopsy and antrum than H.p(-) subjects on ASA....

...Hp(+) subjects on ASA developed gastric ulcers (%9), compared with none in the Hp(-) group...

Cryer B,et al.Influence of Hp on low dose aspirin induced gastric mucosal injury.
Digestive Disease Week;May 21-24,2000.

NSAİİ'ların Oluşturduğu Mukozal Hasarın Patogenezi

NSAİİ'ların oluşturduğu mukozal hasarın patogenezi

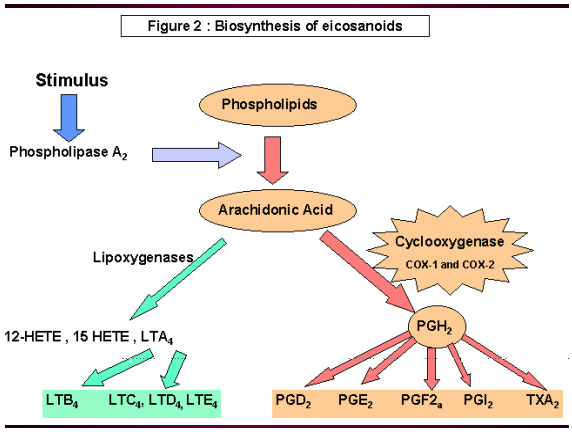
Lokal ve sistemik etkiler sonucu oluşur:

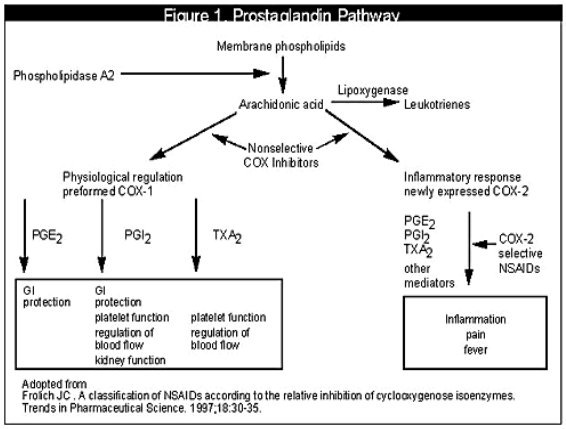
(1) Lokal etkiler...

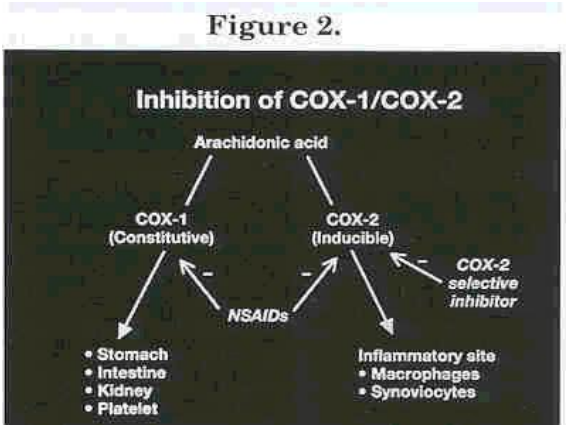
(2) Sistemik etkiler

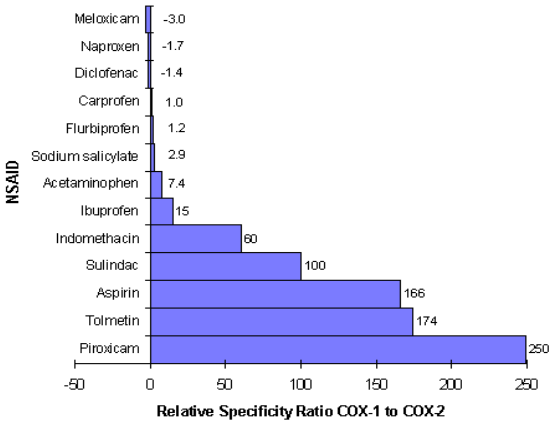
Endojen PG sentezinin inhibisyonu sonucu oluşur;

-----> epitelyal mukusta azalma,
bikarbonat sekresyonunda azalma,
mukozal kan akımında azalma,
epitelyal proliferasyonda azalma,
hasara karşı mukozal rezistansta azalma.









NSAİİ Kulanımının Yan Etkileri(1)

Esas olarak üst Gİ olaylar ve gastrik ülser oluşursa da, alt Gİ problemler de oluşabilir:

(1) ince barsak ve kolonda inflamasyon ve permiabilite değişiklikleri,

(2) ileum,duodenum ve kolonda hemoraji,

(3) perforasyon ve

(4) striktür formasyonu.

NSAİİ Kulanımının Yan Etkileri(2)

NSAİİ kullanımı ile birlikte olan Gİ olaylar 3 grupta kategorize edilebilir:

1.Sıkıntı verici semptomlar:
göğüste yanma, bulantı, dispepsi kusma, karın ağrısı...

2.Mukozal lezyonlar(endoskopi veya filimde görülebilen)

3.Ciddi Gİ komplikasyonlar:
perfore ülserler, kanamalar...

NSAİİ Kulanımının Yan Etkileri(3)

...NSAİİ kullanımına bağlı en sık görülen yan etki dispepsidir. Ancak bunun endoskopik lezyonlar ve ciddi komplikasyonlarla korelasyonu iyi değildir...

...ülser veya hayatı tehdit eden komplikasyon gelişenlerin %50-60'ında öncesine ait herhangi bir semptom veya belirti yoktur...

Singh G. Am J Med 1998;105:31-38

TEDAVİ YAKLAŞIMI

NSAİİ / düşük doz aspirin alanlar rutin olarak H.pilori enfeksiyonu için test edilmeli mi ?

pozitif ise tedavi yapılmalı mı ?

- ABD'de >65 y insanların >%50 haftada en az 7 doz aspirin alıyor
- Dünyada 30 milyon insan düzenli olarak NSAİİ kullanıyor
- ABD'de yıllık >100 000 hospitalizasyon, bu ilaçlar nedeniyle 10 000-20 000 ölüm/yıl
- Toplam maliyet (ilaçların satışı + yol açtığı komplikasyonlar...) 10 billion $

Hunt RH,Bazzoli F. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:9-16

- Düzenli olarak NSAİİ alanların;
  - %50 gis entoleransı
  - %15-25 endoskopik ülser
  - %4.5 ciddi gis komplikasyonu
- Selektif COX-2 inh.leri gastik ve duodenal ülser ve komplikasyonları belirgin derecede azaltır, ancak tamamen ortadan kaldırmaz

Tedavi gruplarında ortaya çıkan gastrointestinal olaylar sıklığı

Olayın tipi	Rofecoxib n=4047 saptanan gastrointestinal olaylar sayısı	Naproxen n=4049 saptanan gastrointestinal olaylar sayısı	p değeri
Konfirme edilen üst gi olaylar	56	121	<0.001
Konfirme edilen ve edilmeyen üst gi olaylar	58	132	<0.001
Konfirme edilen komplike olmuş üst gi olaylar	16	37	0.005
Konfirme edilen ve edilmeyen komplike olmuş üst gi olaylar	17	42	0.005
Tüm gi kanama episodları	31	82	<0.001

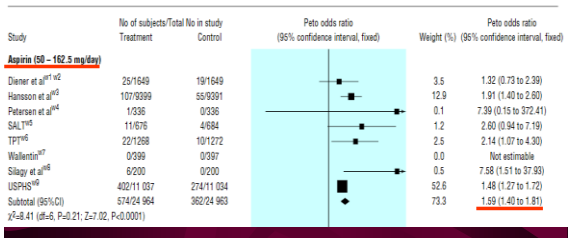
Bombardier C.VIGOR Study group. N Engl J Med 2000

- C-V olayların önlenmesi amacıyla düşük doz aspirin kullanan hastalarda da gastrointestinal hasar ve komplikasyonların sıklığı artmıştır :
  - 75mg aspirin alanlarda üst gi olay OR 2.3
  - 150mg " " " 3.2
  - 300mg " " " 3.9

Weil J.Br Med J 1995

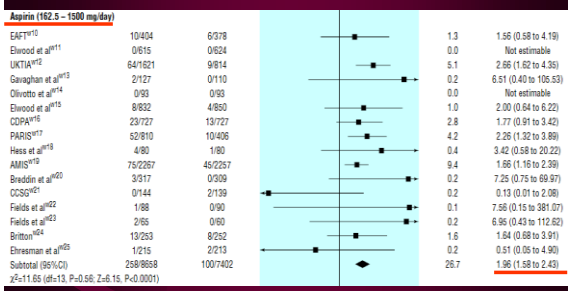
- Randomize kontrollü 24 çalışmanın metaanalizinde <163mg/gün aspirin alan hastalarda gastrointestinal kanama için odds ratio 1.59

Derry S.Br Med J 2000



Derry S.Br Med J 2000

>162.5mg/gün aspirin alanlarda ise gastrointestinal kanama için OR 1.96



Derry S.Br Med J 2000

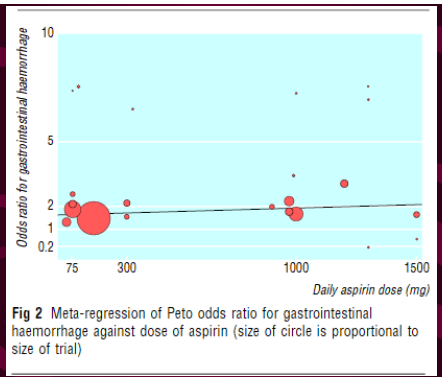


Fig 2 Meta-regression of Peto odds ratio for gastrointestinal haemorrhage against dose of aspirin (size of circle is proportional to size of trial)

Derry S.Br Med J 2000

- Düşük doz aspirin ile birlikte NSAİİ alımı gastro-intestinal kanama riskini arttırır (%2.6 & %5.6)

Sex and Age (yr) of Cohort Members	Low-Dose Aspirin: Total, Any Current Use Obs	Exp	SIR	95% CI	Aspirin Only Obs	SIR	95% CI	Aspirin and Other NSAIDs Obs	SIR	95% CI	Aspirin and Other Drugs Obs	SIR	95% CI
Both sexes	308	99.8	3.1	2.8–3.4	207	2.6	2.2–2.9	80	5.6	4.4–7.0	21	4.7	2.9–7.2
Women (yr)	143	45.1	3.2	2.7–3.7	82	2.3	1.8–2.9	52	6.9	5.2–9.1	9	4.6	2.1–8.7
16–59	1	0.8	1.3	0.0–7.0	1	1.5	0.0–8.5	0			0		
60–69	17	3.4	5.0	2.9–8.1	7	2.5	1.0–5.2	8	17.9	7.7–35.2	2	15.0	1.7–53.1
70+	125	41.0	3.1	2.5–3.6	74	2.3	1.8–2.9	44	6.3	4.6–8.5	7	3.9	1.5–8.0
Men (yr)	165	54.7	3.0	2.6–3.5	125	2.8	2.3–3.3	28	4.1	2.7–6.0	12	4.9	2.5–8.5
16–59	8	2.6	3.1	1.3–6.0	7	3.1	1.3–6.4	1	3.5	0.0–19.6	0		
60–69	28	7.8	3.6	2.4–5.2	24	3.6	2.3–5.3	2	2.6	0.3–9.5	2	7.0	0.8–25.1
70+	129	44.3	2.9	2.4–3.5	94	2.6	2.1–3.2	25	4.4	2.8–6.4	10	4.8	2.3–8.8

Obs = observed; Exp = expected.

Sørensen HT. Am J Gastroenterol 2000

• Enterik kaplı düşük doz aspirin ile kaplı olmayanın gastrointestinal kanama riski AYNI (%2.6 & %2.6)
Enterik kaplama riski azaltmıyor !

Type of Tablet	Obs	Exp	SIR	95% CI
Coated aspirin				
Both sexes	38	14.9	2.6	1.8-3.5
Women	15	6.5	2.3	1.3-3.8
Men	23	8.4	2.8	1.7-4.1
Noncoated aspirin				
Both sexes	169	66.2	2.6	2.2-3.0
Women	67	29.1	2.3	1.8-2.9
Men	102	37.0	2.8	2.2-3.3

Obs = observed; Exp = expected.

Sørensen HT. Am J Gastroenterol 2000

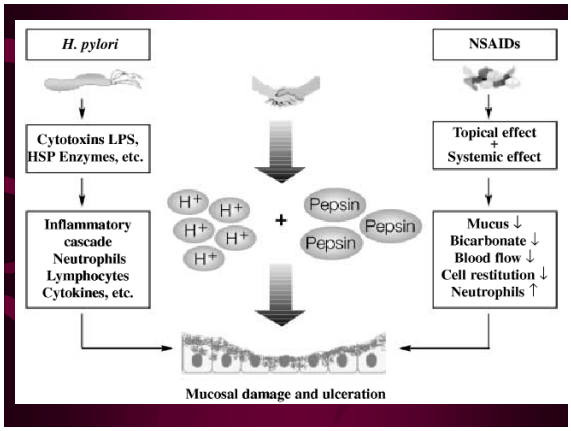
- 75-325 mg/gün arasında düşük doz aspirin alan hastalarda ülser prevalansı (>3mm lezyonun derinliği) %11 (H.pilori enfeksiyonu ve yaş ülser için predictive)

Yeomans N.Gastroenterology 2002

NSAİİ & H.pilori enfeksiyonu

H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ

- H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ'lar peptik ülser hastalığının yaklaşık %90'ından sorumlu
- NSAİİ'lar hem topikal ve hem de sistemik etkileri (prostanoid inhibisyonu ve NO üzerinden sağlanan nötrofillerin mikrovasküler alanda toplanması bunun sonucu iskeminin oluşması) sonucu mukozal hasar yaparlar
- H.pilori enfeksiyonu sitokinler, nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu ile mukozada inflamatuvar cevap oluşturur
- Böylece H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ'lar arasında mukozal hasar oluşumunda aditif (sinerjistik) bir etkileşim sözkonusudur



H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ

- H.pilori enfeksiyonu ayrıca aspirine olan mukozal adaptasyonu bozar, H.pilori eradikasyonu ile bu durum düzeltilir
- Esasen H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ'ların ülser ve ülser komplikasyonu oluşturmadaki etkileri (birbirleri üzerinden) kısmen de olsa tartışmalıdır
  - H.pilori enfeksiyonu olanlarda NSAİİ'larla oluşan gastrointestinal hasar artmıştır

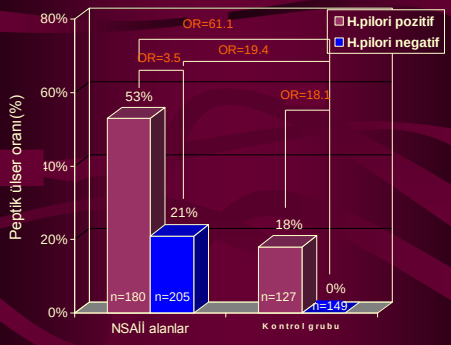
    Heresbach D.Gut 1992 *Santucci L.Dig Dis Sci 1995*
    Hui E.J Am Geriatr Soc 1996 *Chan FKL. Lancet 1997*
  - H.pilori enfeksiyonu olanlarda NSAİİ'larla oluşan gastrointestinal hasar değişmemiş, hatta azalmıştır

    Graham DY.Gastroenterology 1991 *Lanza FL. Am J Gast 1991*
    Loeb DS. Gastroenterology 1992 *Goggin PM. Gut 1993*

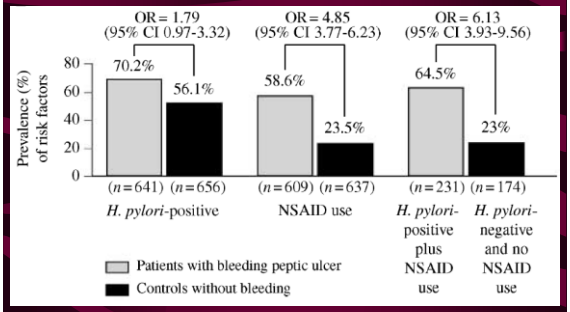
H.pilori enfeksiyonu ve NSAİİ

- NSAİİ kullanan 1625 hasta (16 çalışmanın metaanalizi) Hp pozitifliği ve peptik ülser açısından değerlendirildiğinde;
  - Hp pozitiflerde saptanan peptik ülser oranı %41.7
  - Hp negatiflerde saptanan peptik ülser oranı %25.9
- 5 kontrollü çalışmada Hp durumundan bağımsız olarak NSAİİ alanlarda p.ülser %35.8, kontrol grubunda %8.3
- Hp ile enfekte ve NSAİİ alanların Hp ile enfekte olmayan ve NSAİİ kullanmayanlarla karşılaştırılmasında bu grupta p.ülser riski 61.1 kat artmıştır (Bkz.grafik)

Huang JQ. Lancet 2002



Huang JQ. Lancet 2002



Huang JQ. Lancet 2002

H.pilori enfeksiyonu ve düşük doz aspirin

Lanas A.Aliment Pharmacol Ther 2002

- H.pilori enfeksiyonu düşük doz aspirin alanlarda gastrointestinal kanama için bağımsız risk faktörüdür (OR 4.7 , 95% CI:2.0-10.9)
- Antisekretuvar tedavi etkili bir koruyuculuk sağlar (OR 0.10 , 95% CI:0.02-0.31)

Table 3. Adjusted odds ratios (OR) of bleeding peptic ulcers among low-dose aspirin users with potential risk factors

Risk factor	Adjusted OR (95% CI)
H. pylori infection	4.69 (2.02–10.91)
Ulcer history	15.2 (3.8–60.1)
Alcohol use	4.26 (1.71–10.40)
Antisecretory therapy	0.10 (0.02–0.31)
Nitrovasodilator therapy	0.26 (0.11–0.56)
Calcium channel blocker therapy	2.54 (1.25–5.14)

COX-2 Selektif İnhibisyonu-Tartışmalı Konular

- COX-2 İnhibitörleri ile invitro çalışmalarda elde edilen selektivite, invivo çalışma sonuçlarında da aynı oranda başarılı mı?
- Selektif COX-2 inhibitörlerinin antiinflamatuar-analjezik etkisi, non-selektif NSAİİ'larla elde edilen etkiye eşdeğer mi?
- COX-2 inhibitörleri GİS hasarını gerçekten önleyebiliyor mu?

COX-2 İnbitör İlaçlar

- Endoskopik olarak tamamen normal olan insanlarda ülser ve komplikasyonları riskini %50-80 azaltmıştır,
- Çalışmalarda Selektif COX-2 inhibitörlerinin antiinflamatuar-analjezik etkisi, non-selektif NSAİİ'larla elde edilen etkiye eşdeğer bulunmuştur (?).

FAKAT

- Pahalı ilaçlardır.
- H. pilori pozitif ve gastroduodenal lezyonları olan hastalarda kullanılırsa ciddi yan etkiler olabilir.
- Uzun süre kullanımı hayvan çalışmalarında ince barsaklarda ciddi yan etkilere yol açmıştır

Kronik NSAİİ Kullananlarda Endoskopi Sonuçları

Normal endoskopi	% 25-30
Erozyon ve peteşi	% 50
Ülser	% 5-30

NSAİ'lara Bağlı Hasarların Karşılaştırılması

Özellik	Yüzeyel hasar	Endosk. ülser	Klinik ülser
Ort.çıkış	akut (dak)	subakut (gün-ay)	kronik (gün-yıl)
Lokal.	F,A	A,F	A,D
Derinlik	mukoza	sık. anlaşılmaz	submukoza
Mekanizma	topikal, pH	sistemik	sistemik
Büyüklük	çok küçük	orta 3-5 mm	büyük
Klinik	önemsiz	bazen klin.ülser	komplikasyon
İyileşme	hızlı	nadir kronikleşir	yavaş
Adaptasyon	düşük doz	bilinmiyor	yok
Enterik kaplı	akut hasar az	azaltabilir	değişmez
PG	etkili	etkili	kısmen

NSAİİ ve Dispepsi

NSAİİ ve Peptik Ülser

- **Primer profilaksi**
  - Ülser Önleyici
  - Ülser komp. Önleyici
- **NSAİİ ve Ülser Tedavisi**
- **Sekonder Profilaksi**

NSAİİ ve H. Pilori İlişkisi

NSAİİ ve Dispepsi

- NSAİİ kullanan hastalarda dispepsi sık,
- NSAİİ kullanan hastalarda endoskopik lezyonlar sık,
- Dispepsi ile endoskopik lezyonlar uyumlu değildir,
- Dispepsi ile GI komplikasyonlar sıklıkla uyumlu değildir.

NSAİİ-dispepsi: Yaklaşım

- NSAİİ dozunu azalt
- NSAİİ kes veya non-NSAİİ analjezik kullan
- Farklı sınıftan bir NSAİİ'a geç
- NSAİİ, yemek arasında almasını öner
- Anti-asid tedavi ver (H_2RA, PPI)
- Şiddetli ağrı, tedaviye yanıtsız, alarm sempt. var; endoskopi yap

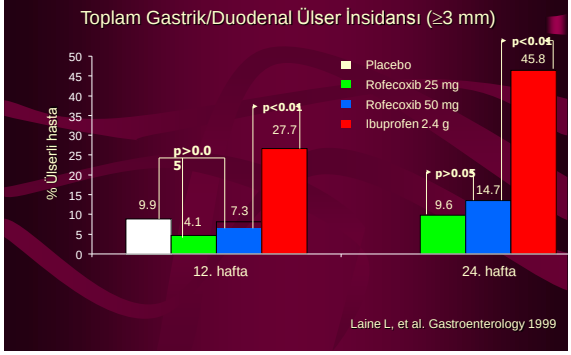
NSAİİ ve Ülser

- Endoskopik ülser riski artmıştır
  - Gastrik > duodenal ülser
- Ülser komplikasyonları artmıştır
  - Mide ≅ duodenum

Primer Profilaksi

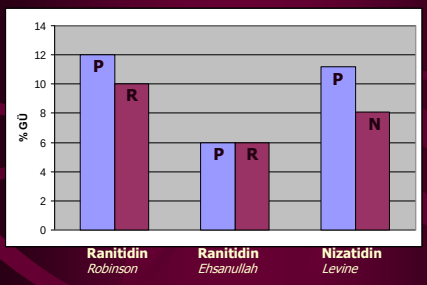
- NSAİİ gereksiz kullanılmamalıdır,
- COX-2 selektif ajanlar tercih edilebilir,
- Birlikte tedavi (H2 antagonistleri, misoprostol ve PPI)
  - Tüm ajanlar DÜ profilaksisinde etkili.
  - Gastrik ülserde PPI, misoprostol, H2 ant.(yüksek doz ?)
- H. pylori eradikasyonu.

OA hastalarında GI ülser insidansı: Rofecoxib vs. Ibuprofen vs. plasebo

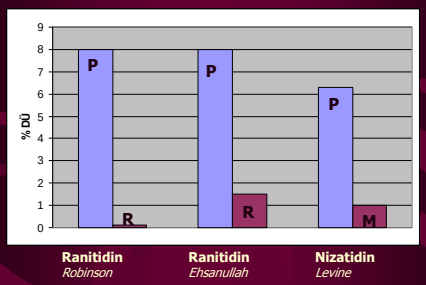


Laine L, et al. Gastroenterology 1999

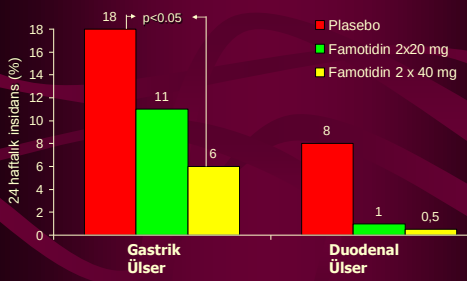
H2 Antagonistleri Gastrik Ülser Profilaksi Çalışmaları



H2 Antagonistleri Duodenal Ülser Profilaksi Çalışmaları

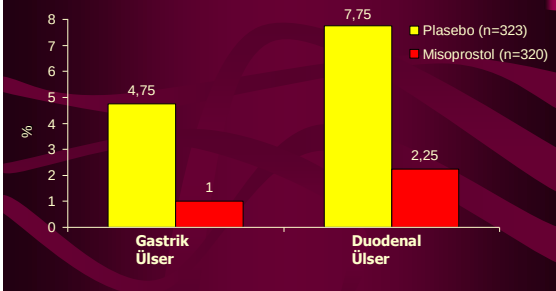


NSAİİ Ülserlerinin Profilaksisinde Famotidin



Taha et al. *N Engl J Med.* 1996

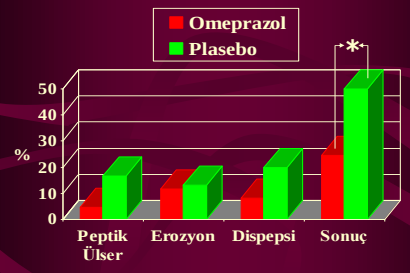
NSAİİ ülser profilaksisinde 4x200 ug misoprostol



*p<0.005 plasebo vs. misoprostol

Graham et al. *Ann Intern Med.* 1993

Peptik ülser veya dispepsi öyküsü olan hastalarda PPI ile profilaksi



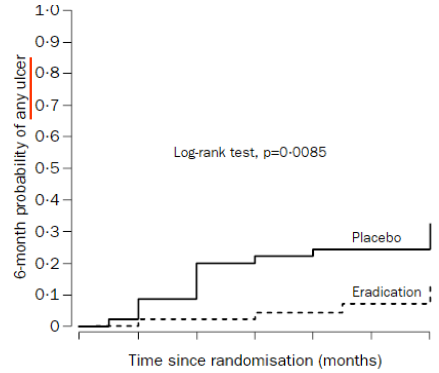
*p<0.001

Ekström et al. SCUR 1996

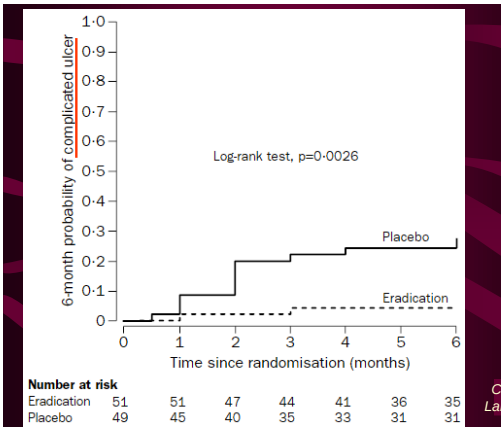
I.
NSAİİ kullanan naïf hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

- H.pilori enfeksiyonu uzun süreli NSAİİ kullananlarda ülser riskini arttırır
- H.pilori enfeksiyonunun eradikasyonu uzun süreli NSAİİ kullananlarda ülser riskini ortadan tamamen kaldırmaz (azaltır)
- Uzun süreli NSAİİ kullananlarda yalnız başına eradikasyon gastrointestinal kanama riskini önlemez

Chan FK. Lancet 2002



Chan FK. Lancet 2002



Chan FK. Lancet 2002

- NSAİİ başlanan ve H.pilori pozitif olan hastalarda peptik ülser görülme oranı;
  - OAC-O grubunda %1.2
  - OAC-P grubunda %1.2
  - O-O grubunda %0
  - P-P grubunda %5.8 (p<0.05, her üç grupla plasebo karşılaştırması)

(O:omeprazol, A:amoksisilin, C:claritromisin, P:plasebo)

Her üç tedavi yaklaşımı da p.ülser gelişimini azaltır

Labenz J. Gut 2002

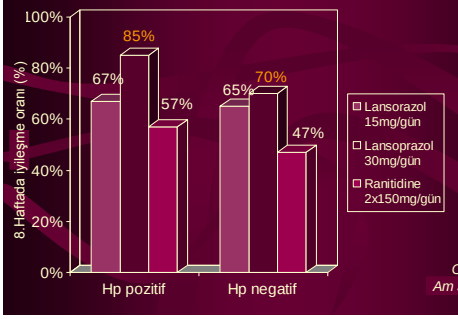
NSAİİ kullanan naïf hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

	PÜ için risk yok/ düşük risk	Aktif PÜ hast./ PÜ hikayesi	ÜGİ kanaması mevcut
Naïve NSAİİ kullanıcı*	Test ve tedavi	Test ve tedavi	----------
Kronik NSAİİ kullanıcı*	Rutin test ve tedavi önerilmiyor	Test ve tedavi + PPİ	Test ve tedavi + PPİ

* Düşük doz aspirin

II.
Peptik ülseri (PÜ) bulunan veya PÜ hikayesi olan NSAİİ/aspirin kullanan hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

- NSAİİ almakta olan hastalarda PPİ ile ülser iyileştirilebilir
- H.pilori pozitif olanlarda PPİ ile tedavide daha yüksek oranda iyileşme sağlanır (H.pilori enfeksiyonu varlığında daha yüksek anti-sekretuvar cevap…)



Campbell DR. Am J Gastroenterol 2002

- PPİ'leri sekonder önlemede de benzer etkilere sahip
- H.pilori enfeksiyonu eradikasyonunun kronik NSAİİ kullanıcılarında PÜ ve komplikasyonlarını azalttığı (her ne kadar bilinen bir risk faktörünün kaldırılması mantıklı gibi duruyorsa da) gösterilememiştir
- Böylece bu hastalarda (kronik NSAİİ kullananlarda) PÜ veya komplikasyonları için risk taşımadıkça (veya düşük riski bulunanlarda da) "test ve tedavi" önerilmemektedir

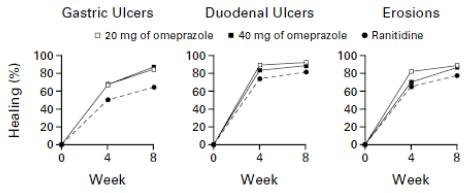
OMEPRAZOLE VS. RANITIDINE FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

A COMPARISON OF OMEPRAZOLE WITH RANITIDINE FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

NEVILLE D. YEOMANS, M.D., ZSOLT TULASSAY, PH.D., LÁSZLÓ JUHÁSZ, PH.D., ISTVÁN RÁCZ, PH.D., JOHN M. HOWARD, M.D., CHRISTOFFEL J. VAN RENSBURG, M.MED.(INT.), ANTHONY J. SWANNELL, M.B., AND CHRISTOPHER J. HAWKEY, D.M., FOR THE ACID SUPPRESSION TRIAL: RANITIDINE VERSUS OMEPRAZOLE FOR NSAID-ASSOCIATED ULCER TREATMENT (ASTRONAUT) STUDY GROUP*

- Sürekli NSAİİ kullanma zorunluluğu olup ta ülser (mide veya duodenumda) veya >10 erozyonu olan 541 hastaya ;
  - Omeprazol 20mg/gün (I.grup)
  - Omeprazol 40mg/gün (II.grup) veya
  - Ranitidine 2x150mg/gün (III.grup) 4-8 hafta süreyle veriliyor (iyileşme durumuna göre)

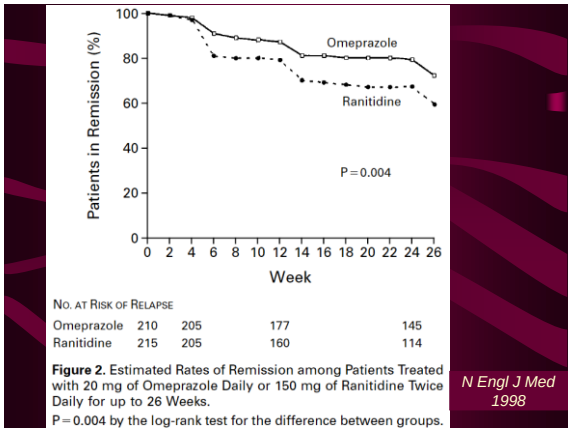
  İyileşme sağlandıktan sonra omeorazol 20mg/gün veya ranitidine 2x150mg/gün 6 ay idame yapılıyor
- 8.haftada sırasıyla %80, %79 ve %63 iyileşme (p<0.001),
- 6.ayın sonunda ise omeprazol grubunda %72, ranitidine grubunda ise %59 remisyonda kalma sağlanıyor
- Sonuç olarak omeprazol düzenli olarak NSAİİ alanlarda hem ülserin iyileşmesinde ve hem de önlenmesinde ranitidinden daha etkili

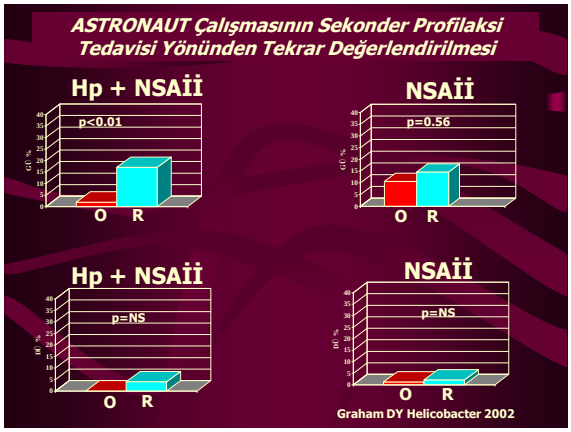


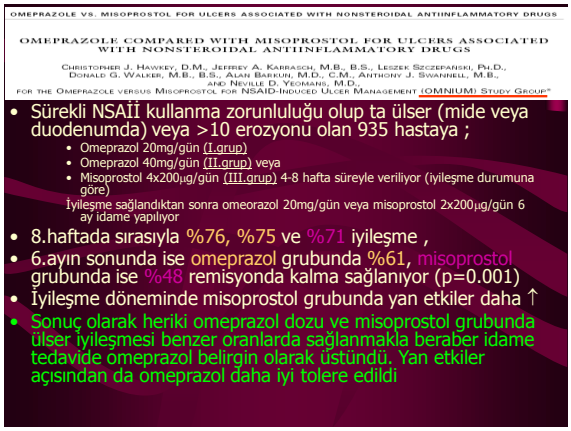
No. of Patients Healed/Total	Gastric Ulcers		Duodenal Ulcers		Erosions	
20 mg of omeprazole	47/70	59/70	32/36	33/36	50/61	54/61
40 mg of omeprazole	45/67	58/67	35/42	37/42	51/73	63/73
Ranitidine	35/70	45/70	31/42	34/42	37/57	44/57

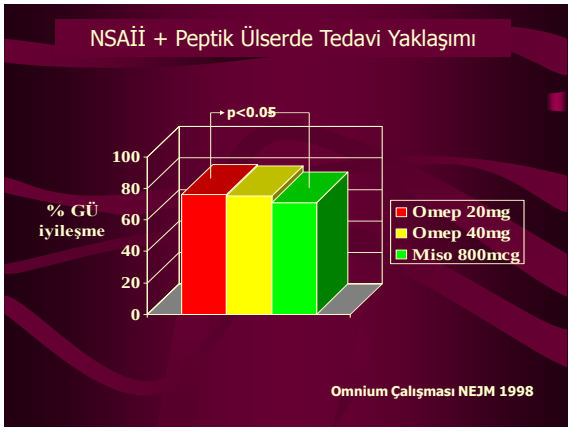
Figure 1. Cumulative Rates of Healing of Gastric Ulcers, Duodenal Ulcers, and Erosions at Four and Eight Weeks during Treatment with 20 mg of Omeprazole Daily, 40 mg of Omeprazole Daily, or 150 mg of Ranitidine Twice Daily.

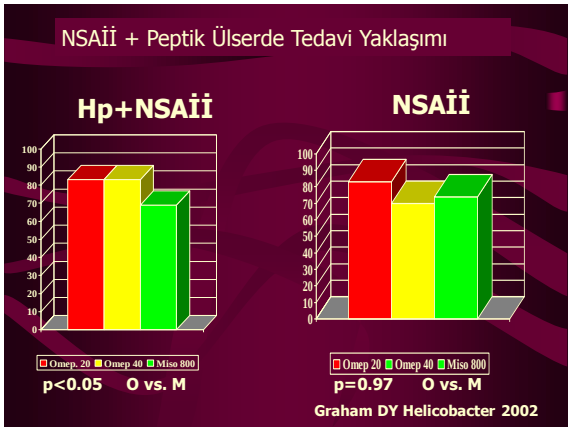
N Engl J Med 1998

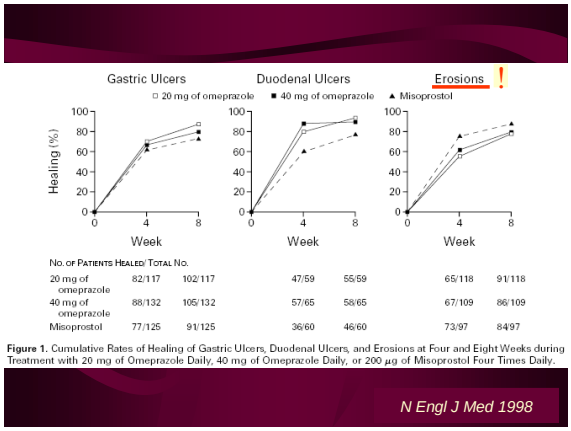

Patients in Remission (%)
Omeprazole
Ranitidine
P = 0.004
Week
No. at Risk of Relapse
Omeprazole 210 205 177 145
Ranitidine 215 205 160 114
Figure 2. Estimated Rates of Remission among Patients Treated with 20 mg of Omeprazole Daily or 150 mg of Ranitidine Twice Daily for up to 26 Weeks.
P = 0.004 by the log-rank test for the difference between groups.
N Engl J Med 1998


ASTRONAUT Çalışmasının Sekonder Profilaksi Tedavisi Yönünden Tekrar Değerlendirilmesi
Hp + NSAİİ
p<0.01
NSAİİ
p=0.56
Hp + NSAİİ
p=NS
NSAİİ
p=NS
O R
Graham DY Helicobacter 2002

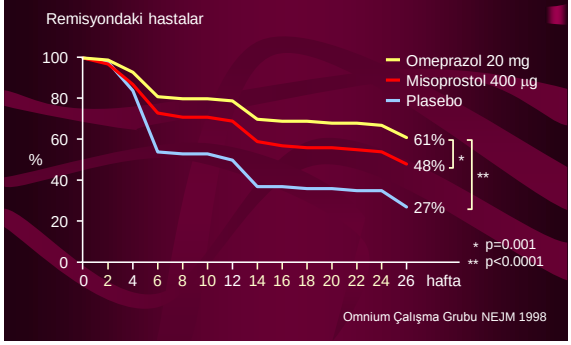

OMEPRAZOLE VS. MISOPROSTOL FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS
OMEPRAZOLE COMPARED WITH MISOPROSTOL FOR ULCERS ASSOCIATED WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS
Christopher J. Hawkey, D.M., Jeffrey A. Karrasch, M.B., B.S., Leszek Szczepański, Ph.D., Donald G. Walker, M.B., B.S., Alan Barkun, M.D., C.M., Anthony J. Swannell, M.B., and Neville D. Yeomans, M.D., for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group*
• Sürekli NSAİİ kullanma zorunluluğu olup ta ülser (mide veya duodenumda) veya >10 erozyonu olan 935 hastaya ;
• Omeprazol 20mg/gün (I.grup)
• Omeprazol 40mg/gün (II.grup) veya
• Misoprostol 4x200µg/gün (III.grup) 4-8 hafta süreyle veriliyor (iyileşme durumuna göre)
İyileşme sağlandıktan sonra omeorazol 20mg/gün veya misoprostol 2x200µg/gün 6 ay idame yapılıyor
• 8.haftada sırasıyla %76, %75 ve %71 iyileşme ,
• 6.ayın sonunda ise omeprazol grubunda %61, misoprostol grubunda ise %48 remisyonda kalma sağlanıyor (p=0.001)
• İyileşme döneminde misoprostol grubunda yan etkiler daha ↑
• Sonuç olarak heriki omeprazol dozu ve misoprostol grubunda ülser iyileşmesi benzer oranlarda sağlanmakla beraber idame tedavide omeprazol belirgin olarak üstündü. Yan etkiler açısından da omeprazol daha iyi tolere edildi


NSAİİ + Peptik Ülserde Tedavi Yaklaşımı
p<0.05
% GÜ iyileşme
Omep 20mg
Omep 40mg
Miso 800mcg
Omnium Çalışması NEJM 1998

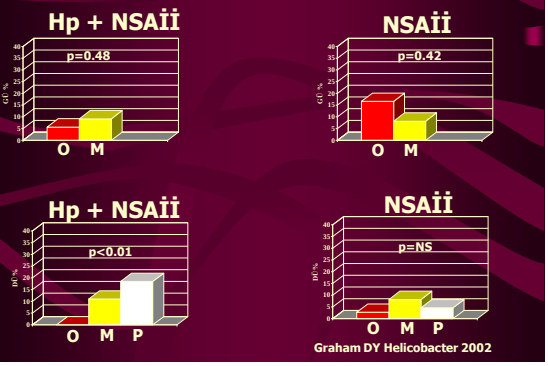

NSAİİ + Peptik Ülserde Tedavi Yaklaşımı
Hp+NSAİİ
NSAİİ
Omep. 20 Omep 40 Miso 800
p<0.05 O vs. M
Omep 20 Omep 40 Miso 800
p=0.97 O vs. M
Graham DY Helicobacter 2002


Gastric Ulcers
Duodenal Ulcers
Erosions
20 mg of omeprazole
40 mg of omeprazole
Misoprostol
Healing (%)
Week
No. of Patients Healed/Total No.
20 mg of omeprazole 82/117 102/117 47/59 55/59 65/118 91/118
40 mg of omeprazole 88/132 105/132 57/65 58/65 67/109 86/109
Misoprostol 77/125 91/125 36/60 46/60 73/97 84/97
Figure 1. Cumulative Rates of Healing of Gastric Ulcers, Duodenal Ulcers, and Erosions at Four and Eight Weeks during Treatment with 20 mg of Omeprazole Daily, 40 mg of Omeprazole Daily, or 200 µg of Misoprostol Four Times Daily.
N Engl J Med 1998

profilakside PPI > misoprostol > plasebo



OMNIUM Çalışmasının Sekonder Profilaksi Tedavisi Yönünden Tekrar Değerlendirilmesi



III.
Gastrointestinal kanama hikayesi olan NSAİİ/aspirin kullanan hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

- H.pilori eradikasyonuna ilaveten PPİ ile tedavi uzun süreli NSAİİ/aspirin kullanımına bağlı olarak gelişen ülser komplikasyonunun rekürrensini önler
- Üst Gİ kanama hikayesi olan (250 hasta düşük doz aspirin-80mg/gün-, 150 hasta 500mg/ günde iki kez naproxen) 400 hasta 8 hafta süreyle PPİ ile ülser iyileşmesini takiben 6 ay süreyle omeprazol veya 1 haftalık eradikasyonu takiben plasebo…Takiben düşük doz aspirin veya naproxen…

- Düşük doz aspirin alan haslarda H.pilori eradikasyonu PPİ ile aynı etkiye sahip (rekürren kanamayı önlemede)

TABLE 4. KAPLAN–MEIER ESTIMATES OF THE LIKELIHOOD OF RECURRENT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AT SIX MONTHS IN THE ASPIRIN GROUP AND THE NAPROXEN GROUP.*

GROUP	PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)		ABSOLUTE DIFFERENCE IN THE PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)†
	OMEPRAZOLE THERAPY	ERADICATION THERAPY	
	percent		
Aspirin	0.9 (−0.8 to 2.6)	1.9 (−0.7 to 4.5)	1.0 (−1.9 to 3.9)
Naproxen	4.4 (−0.5 to 9.3)	18.8 (9.5 to 28.1)	14.4 (4.4 to 24.4)

Chan FK. N Engl J Med 2001

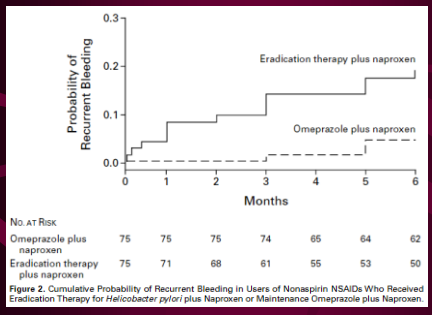
- NSAİİ alan grupta PPİ H.pilori eradikasyonundan daha etkili (rekürren kanamayı önlemede)

TABLE 4. KAPLAN–MEIER ESTIMATES OF THE LIKELIHOOD OF RECURRENT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AT SIX MONTHS IN THE ASPIRIN GROUP AND THE NAPROXEN GROUP.*

GROUP	PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)		ABSOLUTE DIFFERENCE IN THE PROBABILITY OF RECURRENT BLEEDING (95% CI)†
	OMEPRAZOLE THERAPY	ERADICATION THERAPY	
	percent		
Aspirin	0.9 (−0.8 to 2.6)	1.9 (−0.7 to 4.5)	1.0 (−1.9 to 3.9)
Naproxen	4.4 (−0.5 to 9.3)	18.8 (9.5 to 28.1)	14.4 (4.4 to 24.4)

Chan FK. N Engl J Med 2001

- NSAİİ alan grupta PPİ H.pilori eradikasyonundan daha etkili (rekürren kanamayı önlemede)



No. at Risk							
Omeprazole plus naproxen	75	75	75	74	65	64	62
Eradication therapy plus naproxen	75	71	68	61	55	53	50

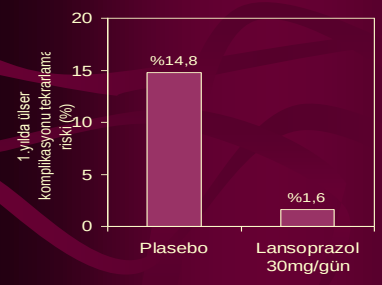
Figure 2. Cumulative Probability of Recurrent Bleeding in Users of Nonaspirin NSAIDs Who Received Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* plus Naproxen or Maintenance Omeprazole plus Naproxen.

Chan FK.
N Engl J Med 2001

- Antisekretuvar tedaviden önce H.pilori eradikasyonu NSAİİ ile ilgili kanamalı PÜ'in iyileşmesini olumsuz olarak etkilemiyor
  - 195 Hp pozitif, NSAİİ kullanımına bağlı kanamalı PÜ;
    - 102 omeprazol
    - 93 triple tedavi (omeprazollu eradikasyon)
  - 8 hafta sonra 174 hastaya (91 & 83) yapılan kontrol endoskopide ülser iyileşmesi;
    - Omeprazol grubunda 88 hastada (%97)
    - Eradikasyon grubunda 77 hastada (%93)

Chan FKL.Aliment Pharmacol Ther 1998

- Uzun süreli düşük doz aspirin alanlarda Hp eradikasyonunu takiben antisekretuvar tedavi ülser komplikasyonunun rekürrensini anlamlı derecede azaltır



Lai KC.
N Engl J Med 2002

NSAİİ kullanan hastalarda H.pilori enfeksiyonuna yaklaşım

	PÜ için risk yok/ düşük risk	Aktif PÜ hast./ PÜ hikayesi	ÜGİ kanaması mevcut
Naïve NSAİİ kullanıcı*	Test ve tedavi	Test ve tedavi	----------
Kronik NSAİİ kullanıcı*	Rutin test ve tedavi önerilmiyor	Test ve tedavi + PPİ	Test ve tedavi + PPİ

* Düşük doz aspirin

Sonuçlar

- NSAİİ'ların uzun kullanımı ile dispepsi, ülser ve komplikasyon riski artar,
- Kronik NSAİİ ile GİS semptomlar ilk 6 ayda (özellikle ilk ayda) belirgindir,
- Coxib'ler gastroduodenal yan etkileri büyük oranda azaltmıştır, fakat halen kesin çözüm değildirler,
- NSAİİ'a yeni başlanacak riskli hastalarda GIS koruyucu tedavi gerekir. Hp (+) hastalarda eradikasyon tedavisi yapılmalıdır (Özellikle Hongkong deneyimi),

Sonuçlar

- NSAİİ'ye bağlı gastrik ülser tedavisinde Hp (+) ise eradikasyon tedavisi başlangıçta yapılmamalıdır,
- NSAİİ'ları kullananlarda tedavi yaklaşımı tedaviye yeni başlanan hastalardan farklıdır,
- NSAİİ kullanımı ve Hp enfeksiyonu peptik ülser ve komplikasyonları oluşumunda bağımsız, ciddi iki risk faktörüdürler,
- NSAİİ bağlı mukozal hasarda asid inhibisyonu tedavisi önemli ve gereklidir.