

Düşük Doz Asetilsalisilik Asit ve/veya Diğer Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Terminal İleum ve Kolon Mukozasına Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Uğur ERGÜN^{1,a}, Erkan ÇAĞLAR²

¹Manisa Demirci Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Manisa, Türkiye

²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu araştırma ile kullanılan düşük doz ASA ve/veya diğer NSAİİ'lerin terminal ileum ve kolon mukozasına etkisi gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Temmuz 2018–Kasım 2019 tarihleri arasında bir Üniversite Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği, Endoskopi ünitesinde tarama amaçlı (50 yaş üstü), kronik kabızlık, kronik ishal, polip öyküsü, dışkıda kanama ve diğer nedenlerden dolayı kolonoskopi yapılan 105 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Araştırmada değerlendirilen 105 katılımcının 53'ü erkek olup kişilerin yaşları 27-86 aralığındaydı. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan hastalar arasında kolona ait lezyonlar arasında anlamlı fark görülmedi fakat terminal ileumda aftöz ülser sıklığı ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olanlarda anlamlı olarak artmıştı (p =0,043). Biyopsi sonucuyla bağlantılı regresyon analizinde erkek cinsiyetin biyopsi sonucunun olumsuz çıkma ihtimalini anlamlı olarak artırdığı görüldü (p =0,026). Kronik ishale bağlantılı regresyon analizinde ise yaşın azalmasıyla ishal olma riskinin anlamlı derecede azaldığı (p <0,001), ASA ve/veya NSAİİ kullanmanın ishal olma riskini azalttığı görüldü (p =0,035).

Sonuç: ASA ve/veya NSAİİ ile indüklenen enteropati ya da kolonopati üst GİS komplikasyonları kadar sık ve şiddetli olabilir. Patogenezi net bilinmeyen kolonopati veya enteropatide semptom ve klinik bulgular spesifik değildir. Bu durum tanı ve tedavide gecikmelere yol açmaktadır. Ancak son zamanlarda alt GİS'e yönelik yapılan kapsül endoskopi, çift balon endoskopi gibi yeni cihaz teknikleri yardımıyla teşhiste kolaylık sağlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Non-Steroidantiinflamatuvar İlaçlar, Asetilsalisilik Asit, Enteropati.

ABSTRACT

Retrospective Investigation of the Effects of Low-Dose Acetylsalicylic Acid and/or Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Terminal Ileum and Colon Mucosa

Objective: In this study, it was aimed to demonstrate effects of low-dose ASA and/or other NSAIDs on terminal ileum and colonic mucosa.

Material and Method: In our study, data from 105 patients (aged>50 years) who underwent screening colonoscopy due to chronic constipation, chronic diarrhea, history of polyposis, blood in the stool or other reasons at the Endoscopy Unit of Gastroenterology Department of University Hospital between July, 2018 and November, 2019 were retrospectively reviewed.

Results: In the study, there were 105 subjects (53 men; age range: 27-86 years). No significant difference was seen in colonic lesions between patients with or without ASA and/or NSAIDs use; however, incidence of aphthous ulcers in terminal ileum was significantly increased in patients with ASA and/or NSAID s use (p =0.043). In regression analysis regarding biopsy results, male gender was associated with higher likelihood for negative result (p =0.026). In regression analysis regarding chronic diarrhea, it was found that likelihood of diarrhea was decreased by decreasing age (p <0.001) and that ASA and/or NSAIDs use decreased likelihood of diarrhea (p =0.03).

Conclusion: ASA and/or NSAIDs use induced enteropathy or colonopathy may be as severe and frequent as upper GI system complications. Symptoms and findings are non-specific in this entity with unclear pathogenesis. This leads delays in diagnosis and treatment. However, techniques targeting lower GI system such as capsule endoscopy, dual-balloon endoscopy have facilitated diagnosis.

Keywords: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Acetylsalicylicacid, Enteropathy.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Ergün U, Çağlar E. Düşük Doz Asetilsalisilik Asit ve/veya Diğer Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Terminal İleum ve Kolon Mukozasına Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi. Fırat Tıp Dergisi 2023; 28(2): 72-78.

How to cite this article: Ergün U, Çağlar E. Retrospective Investigation of the Effects of Low-Dose Acetylsalicylic Acid and/or Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Terminal Ileum and Colon Mucosa. Fırat Med J 2023; 28(2): 72-78.

ORCID IDs: U.E. 0000-0002-6111-0030, E.Ç. 0000-0001-7246-0952.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve düşük doz asetilsalisilik asit (ASA) (100-300 mg), dünyada ve ülkemizde en çok reçete edilen ilaçlardandır. Bu ilaçların peptik ülser, kanama, perforasyon ve obstrüksiyon gibi ciddi üst gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Ancak son zamanlarda bu ilaçlara bağlı alt GİS komplikasyon-

ların görülme sıklığı artarken, üst GİS komplikasyonlarının azaldığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. NSAİİ enteropati olarak adlandırılan bu hastalıkta lezyonlar genellikle peteşi, hiperemik alan, erozyon ve aftöz ülser gibi çeşitli bulgularla karşımıza çıkmaktadır (1, 2). NSAİİ enteropati kliniğinin genellikle asemptomatik ve zor tanı konulması görülme sıklığının az olmasının başlıca nedenleridir (3).

^aYazışma Adresi: Uğur ERGÜN, Manisa Demirci Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Manisa, Türkiye

Tel: 0236 462 1308

Geliş Tarihi/Received: 29.11.2021

e-mail: mdbalkes10@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 05.09.2022

Yakın zamanda NSAİİ kullanan hastaların %8,4'ünde, kullanma öyküsü olmayanların %0,6'sında ince bağırsak ülserleri tespit edilmiştir. NSAİİ kullanan romatoid artrit (RA) tanılı hastaların %47'sinde enteroskopi yardımıyla ince bağırsak veya ileumda ülserasyonlar tespit edildiği raporlanmıştır (4). Ayrıca retrospektif bir çalışmada, üç yıllık bir süre içinde gerçekleştirilen tüm ince bağırsak rezeksiyonlarının %4'ü NSAİİ enteropatisi kaynaklı olduğu görülmüştür (5). Prospektif çift kör niteliğindeki başka bir çalışmada ise ya naproksen ya da rofekoksib kullanımı olacak şekilde randomize edilmiş 8076 RA'lı hasta incelenmiştir. Sonuçlar, naproksen grubuna ait alt gastrointestinal lezyonların oranının, tüm gastrointestinal lezyonların %39,4'ünü oluşturduğunu ve yıllık 0,89/100 hasta olduğunu göstermiştir. Bu epidemiyolojik çalışmalar, NSAİİ kaynaklı alt GİS hasarların mortalite ve morbidite açısından önemli bir yere sahip olduğunu düşündürmektedir (6). Gastrointestinal kanalın diğer inflamatuvar hastalıklarında olduğu gibi, NSAİİ kaynaklı enteropatide ülser, kanama ve protein enteropatisi şeklinde ortaya çıkabilir. NSAİİ enteropati tanısındaki güçlükler hastalığın gözden kaçmasına neden olmaktadır. NSAİİ enteropatisi tek başına nispeten önemsizdir; ancak inflamasyon veya ülserlerden kaynaklanabilecek komplikasyonlar önem arz eder. Komplikasyonlar subklinik olabileceği gibi klinik olarak hafif ya da potansiyel olarak hayatı tehdit edici nitelikte olabilir (6). Toplumda RA, osteoartrit ya da iskemik kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle NSAİİ ve düşük doz ASA kullanımı yüksek orandadır. Bu açıdan özellikle alt GİS semptomları olan hastaların ayırıcı tanılarında ASA ve/veya NSAİİ kullanımı önemli yer tutmaktadır. Bu araştırma ile kullanılan düşük doz ASA ve/veya NSAİİ'lerin terminal ileum ve kolon mukozasına etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Temmuz 2018–Kasım 2019 tarihleri arasında bir Üniversite Hastanesi Gastroenteroloji polikliniği endoskopi ünitesinde 18-90 yaş arası tarama amaçlı (50 yaş üstü), kronik kabızlık, kronik ishal, polip öyküsü nedeniyle kolonoskopi yapılan 105 hastadan elde edilen veriler retrospektif olarak incelendi. Bunların 54 tanesi en az 6 ay süre boyunca iskemik kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle düşük doz ASA (100-300 mg) kullananlar ile RA ve osteoartrit sebebiyle NSAİİ kullananlardan seçildi. Kanser tarama amaçlı kolonoskopi yapılan ve ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olmayan 51 hastada kontrol grubu olarak seçildi. Kolonoskopi sonucu suboptimal değerlendirme olarak kaydedilen, inflamatuvar bağırsak hastalığı, malignite öyküsü, akut enfeksiyöz koliti, paraziter enfestasyonu, gastrointestinal cerrahi öyküsü ve laksatifler, kortikosteroid, amfoterisin B, aminoglikozidler, tetrasiklin veya kemoterapi ilaçları kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kolonoskopi öncesi bağırsağın hazırlık düzeyinin yeterli olup olmadığı Aronchick skala ölçe-

ğine göre değerlendirildi. Aronchick skala ölçeği kolonu temizlik derecesine göre: Mükemmel: Küçük hacimde sıvı, mukozanın >%95'inin görülmesi, İyi: %5-%25'ini kaplayan berrak sıvı ancak mukozanın >%90'ının görülmesi, Orta: yarı katı dışkı ancak mukozanın >%90'ının görülmesi, Zayıf: yarı katı dışkı ancak mukozanın <%90'ının görülmesi, Yetersiz: tekrar hazırlık şeklinde değerlendirmektedir. Seçilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), makroskopik görüntü ve alınan biyopsilerin patoloji raporları, kronik ishal, polip öyküsü gibi endikasyon halinde yapılan kolonoskopi ve patoloji raporları incelenip, veriler kayıt edildi. Çalışmamıza 06/11/2019 tarihinde üniversitemiz etik kurulundan alınan 2019/158 nolu onay sonrası başlandı.

İstatiksel Analiz

Araştırmada katılımcıların klinik özelliklerini, ASA ve/veya NSAİİ kullanım durumlarını ve biyopsi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla ortalama, standart sapma, yüzde, minimum ve maksimum gibi betimleyici yöntemler kullanılmıştır. Çalışmada ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan grup arasında oransal verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare Analizi kullanıldı. Buna ek olarak oransal karşılaştırmada denek oranı %5'in altına inen karşılaştırmalarda Fisher Kesin Ki-Kare Analizi kullanıldı. ASAvve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan kişiler arasında yaş ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla Bağımsız Gruplar t testi kullanıldı. Biyopsi sonucu, tarama amaçlı endikasyonu ve kronik ishal ile bağlantılı riskleri araştırmada ASA ve/veya NSAİİ kullanımının, yaşın, cinsiyetin ve ek hastalık durumunun etkileri olup olmadığını değerlendirmek amacıyla Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin kayıt edilmesinde ve istatistiksel analizlerde IBM SPSS 22.0 (Statistical Package For Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programından yararlanıldı.

BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 105 katılımcının 53'ü (%50,5) erkek olup kişilerin yaşları 27-86 aralığındaydı. ASA ve/veya NSAİİ kullanan hastaların 24'ü (%47,1) erkek, kullanmayan kişilerin 29'u (%53,7) erkek olup iki grup arasında cinsiyet oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı saptandı (Tablo 1) ($p = 0,496$).

Tablo 1. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan kişiler arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.

	ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olanlar (n =54)	ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olmayanlar (n =51)	p değeri
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	25 (46,3)	27 (52,9)	0,496
Erkek	29 (53,7)	24 (47,1)	

ASA ve/veya NSAİİ kullanan kişilerin yaş ortalaması 57,22±11,34 kullanmayan kişilerin ortalaması ise 62,37±10,54 olup; iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı olduğu saptandı (Tablo 2) (p =0,018).

Tablo 2. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan kişiler arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

	ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olmayanlar (n =51)	ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olanlar (n =54)	p değeri
Yaş*	57,22±11,34	62,37±10,54	0,018

*Ortalama ± standart sapma.

Çalışmada değerlendirilen 105 hastanın 32'sinin (%59,3) ASA, 14'ünün (%25,9) NSAİİ ve 8'inin (%14,8) ASA ve/veya NSAİİ kullandığı saptandı. NSAİİ kullanan katılımcıların 3'ü (%5,6) Deksketoprofen, 1'i (%1,9) Diflunisal, 8'i (%14,8) Diklofenak, 6'sı (%11,1) Etodolak, 1'i (%1,9) Mefenamik asit ve 3'ü (%5,6) Naproksen kullanmaktaydı (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların ASA ve/veya NSAİİ kullanım oranları.

İlaç	n =54		%
	ASA	NSAİİ	
ASA	Yok	14	25,9
	Var	40	74,1
NSAİİ	Yok	32	59,3
	Var	22	40,7
NSAİİ türleri		22	40,7
	Deksketoprofen	3	5,6
	Diflunisal	1	1,9
	Diklofenak	8	14,8
	Etodolak	6	11,1
	Mefenamik asit	1	1,9
	Naproksen	3	5,6

ASA: Asetilsalisilik asit, NSAİİ: Nonsteroidantiinflamatuar ilaç.

ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan kişilerin 54'ünde (%100) kronik hastalık olduğu, kullanımı olmayan kişilerin ise 19'unda (%37,3) kronik hastalık olduğu belirlendi. İki grup arasında yapılan karşılaştırmaya göre kronik hastalık oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu saptandı (Tablo 4) (p <0,001).

Tablo 4. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan kişiler arasında kronik hastalık oranlarının karşılaştırılması.

	ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olmayanlar (n =51)	ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olanlar (n =54)	p değeri
Ek hastalık (n, %)			
Yok	32 (62,7)	0 (0,0)	<0,001
Var	19 (37,3)	54 (100,0)	

ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan hastaların 15'inde (%27,8) osteoartrit, 25'inde (%46,3) hipertansiyon (HT), 15'inde (%27,8) diabetes mellitus (DM), 33'ünde (%61,1) aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) olduğu saptandı. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olmayan hastaların 7'sinde (%13,7) HT, 9'unda (%17,6)

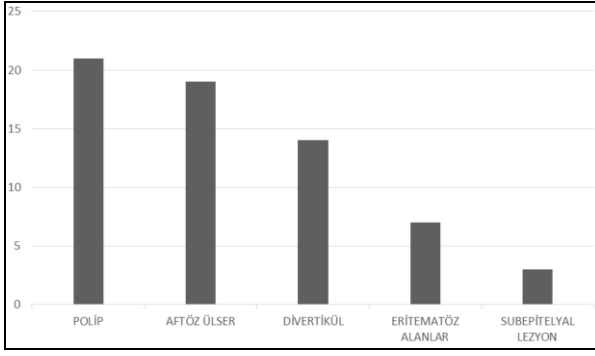
DM, 1'inde (%2,0) ASKH olduğu saptandı. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan kişiler arasında kronik hastalık sıklığının karşılaştırılmasında osteoartrit, HT ve ASKH oranlarının iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde farklı olduğu tespit edildi (p <0,001). Kronik hastalıkların iki grup arasındaki sıklıkları tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan kişiler arasında kronik hastalık sıklığının karşılaştırılması.

		ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olmayanlar (n =51)	ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olanlar (n =54)	p değeri
Osteoartrit (n,%)	Yok	51 (100,0)	39 (72,2)	<0,001
	Var	0 (0,0)	15 (27,8)	
HT	Yok	44 (86,3)	29 (53,7)	<0,001
	Var	7 (13,7)	25 (46,3)	
DM	Yok	42 (82,4)	39 (72,2)	0,217
	Var	9 (17,6)	15 (27,8)	
ASKH	Yok	50 (98,0)	21 (38,9)	<0,001
	Var	1 (2,0)	33 (61,1)	
Ankilozanspondilit	Yok	50 (98,0)	53 (98,1)	1,000
	Var	1 (2,0)	1 (1,9)	
Migren	Yok	51 (100,0)	53 (98,1)	1,000
	Var	0 (0,0)	1 (1,9)	
Radikülopati	Yok	51 (100,0)	53 (98,1)	1,000
	Var	0 (0,0)	1 (1,9)	
Romatoidartrit	Yok	51 (100,0)	52 (96,3)	0,496
	Var	0 (0,0)	2 (3,7)	
Lomberherniasyon	Yok	51 (100,0)	53 (98,1)	1,000
	Var	0 (0,0)	1 (1,9)	
KBY	Yok	49 (96,1)	54 (100,0)	0,234
	Var	2 (3,9)	0 (0,0)	
Hipotiroidi	Yok	50 (98,0)	53 (98,1)	1,000
	Var	1 (2,0)	1 (1,9)	
Gut	Yok	50 (98,0)	54 (100,0)	0,486
	Var	1 (2,0)	0 (0,0)	
Astım	Yok	50 (98,0)	54 (100,0)	0,486
	Var	1 (2,0)	0 (0,0)	
Psöriazis	Yok	50 (98,0)	54 (100,0)	0,486
	Var	1 (2,0)	0 (0,0)	

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği.

ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan hastaların kolonoskopi sonucu tespit edilen lezyonları değerlendirildiğinde 21'inde (%32,8) polip, 19'unda (%29,6) aftöz ülser, 14'ünde (%21,8) divertikül, 7'sinde (%10,9) eritematöz alanlar, 3'ünde (%4,9) subepitelyal lezyon olduğu saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Kolonoskopi incelemesinde tespit edilen lezyonların dağılımı.

ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada Aronchick skalası, rektuma ait lezyon, sigmoid kolona ait lezyon, inen kolona ait lezyon, transvers kolona ait lezyon, çıkan kolona ait lezyon, çekuma ait lezyon oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan hastalarda terminal ileum kısmında aftöz ülser sıklığı %16,7 olup, tüm kolon segmentinde bu oran %18,5 idi. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan hastalarda eritematöz lezyonlar açısından bakıldığında ise tüm kolon segmentinde %7,4 oranında saptandı. Buna ek olarak terminal ileuma ait lezyon oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu saptandı (Tablo 6) (p=0,043).

Tablo 6. ASave/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan katılımcılar arasında morfolojik özelliklerin karşılaştırılması.

		ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olmayanlar (n =51)		ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olanlar (n =54)		p değeri
		n	%	n	%	
Aronchick skalası	Mükemmel	46	90,2	50	92,6	0,187
	İyi	5	9,8	2	3,7	
	Orta	0	0,0	2	3,7	
Rektuma ait lezyon	Normal	49	96,1	51	94,4	0,900
	Polip	2	3,9	1	1,9	
	Eritematöz alanlar	0	0,0	1	1,9	
	Aftöz ülser	0	0,0	1	1,9	
Sigmoid kolona ait lezyon	Normal	42	82,4	42	77,8	0,606
	Polip	2	3,9	3	5,6	
	Divertikül	5	9,8	4	7,4	
	Subepitelyal lezyon	1	2,0	0	0,0	
	Eritematöz alanlar	1	2,0	2	3,7	
	Aftöz ülser	0	0,0	3	5,6	
	İnen kolona ait lezyon	Normal	49	96,1	48	
Polip	0	0,0	2	3,7		
Divertikül	2	3,9	2	3,7		
Aftöz ülser	0	0,0	2	3,7		
Transvers kolona ait lezyon	Normal	49	96,1	45	83,3	0,321
	Polip	2	3,9	4	7,4	
	Divertikül	0	0,0	1	1,9	
	Subepitelyal lezyon	0	0,0	1	1,9	
	Eritematöz alanlar	0	0,0	1	1,9	
	Aftöz ülser	0	0,0	2	3,7	
Çıkan kolona ait lezyon	Normal	47	92,2	54	100,0	0,052
	Polip	3	5,9	0	0,0	
	Subepitelyal lezyon	1	2,0	0	0,0	
Çekuma ait lezyon	Normal	50	98,0	51	94,4	0,746
	Polip	1	2,0	1	1,9	
	Aftöz ülser	0	0,0	2	3,7	
Terminal ileuma ait lezyon	Normal	51	100,0	45	83,3	0,043
	Aftöz ülser	0	0,0	9	16,7	

ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan hastaların 27'sinde (%50), kullanmayan hastaların ise 20'sinde (%39,2) endoskopik inceleme sırasında biyopsi alındığı saptandı. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olmayan katılımcıların 12'sinin (%60) biyopsi sonucunun normal mukoza, 2'sinin (%10) biyopsi sonucunun serrated adenom, 2'sinin (%10) biyopsi sonucunun tubülovillöz adenom, 1'inin (%5) biyopsi sonucunun adenomatöz polip, 3'ünün (%15) biyopsi sonucunun hiperplastik polip olduğu saptandı. Çalışmada ASave/veya NSAİİ kullanımı olan katılımcıların 13'ünün (%48,1) biyopsi sonucunun normal mukoza, 1'inin (%3,70) biyopsi sonucunun aberrankript odağı, 2'sinin (%7,40) biyopsi sonucunun hiperplastik polip, 2'sinin (%7,40) biyopsi sonucunun tubüler adenom ve 9'unun (%33,3) biyopsi so-

nucunun non-spesifik ileit olduğu saptandı. Biyopsi raporları incelendiğinde ASA veya NSAİİ kullanan hastalar (%14,8) ile kullanmayan hastalar (%40) karşılaştırıldığında polip sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7) (p=0,074).

Tablo 7. ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan katılımcılar arasında biyopsi sonucu karşılaştırılması.

	ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olmayanlar (n=20)		ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olanlar (n=27)		p değeri		
	n	%	n	%	p		
Biyopsi sonucu	Normal mukoza	12	60,0	13	48,1	0,041	
	Serrated adenom	2	10,0	0	0,0		
	Tübülovillöz adenom	2	10,0	0	0,0		
	Aberrankript odağı	0	0,0	1	3,7		
	Hiperplastik polip	3	15,0	2	7,4		
	Adenomatöz polip	1	5,0	0	0,0		
	Tübüler adenom	0	0,0	2	7,4		
	Nonspesifik ileit	0	0,0	9	33,3		
	Toplam Polip	8	40,0	4	14,8		0,074

Biyopsi sonucuyla bağlantılı regresyon analizinde erkek cinsiyetin biyopsi sonucunun non-spesifik ileit çıkma ihtimalini istatistiksel açıdan anlamlı derecede 2,56 kat artırdığı saptanmıştır (p=0,026). Buna ek olarak bu modelde yaş, ASA ve/veya NSAİİ kullanımının ve kronik hastalık varlığının istatistiksel açıdan anlamlı derecede etki yapmadığı saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Biyopsi sonucuyla bağlantılı Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	B	S.E.	Wald	df	p	Odsratio	AL	ÜL
Yaş	0,01	0,02	0,26	1	0,609	1,01	0,97	1,05
Cinsiyet (Erkek)	0,94	0,42	4,94	1	0,026	2,56	1,12	5,86
ASA ve/veya NSAİİ (Var)	-0,27	0,56	0,23	1	0,632	0,77	0,26	2,28
Kronik hastalık (Var)	-0,43	0,63	0,46	1	0,498	0,65	0,19	2,25

(X² (4, N=105)=9,08, p=0,059, CoxSnell R kare=0,083, Nagelkerke R kare=0,111, Modelle katılımcıların 61,9'ünü doğru sınıflandırmıştır. AL=Alt Limit, Üst Limit=ÜL, (Biyopsi sonucu 0=0, 1-8=1)). ASA: Asetilsalisilik asit, NSAİİ: Nonsteroidantiinflatuar ilaç.

Kronik ishale bağlantılı regresyon analizinde ishal olma riskinin yaşın azalması ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı (0,83 kat azalttığı) (p<0,001), buna ek olarak ASA ve/veya NSAİİ kullanımının ishal olma riskini 12,42 kat artırdığı saptandı (Tablo 9) (p=0,035).

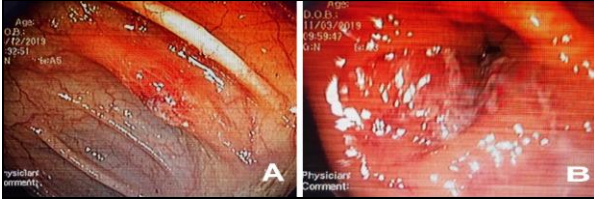
Tablo 9. Kronik ishal durumuyla bağlantılı Lojistik Regresyon Analizi sonuçları.

	B	S.E.	Wald	df	p	Odsratio	AL	ÜL
Yaş	-0,18	0,05	13,38	1	<0,001	0,83	0,76	0,92
Cinsiyet (Erkek)	0,45	0,84	0,29	1	0,594	1,57	0,30	8,18
ASA ve/veya NSAİİ (Yok)	2,52	1,19	4,46	1	0,035	12,42	1,20	128,81
Kronik hastalık (Var)	-1,54	1,01	2,33	1	0,127	0,21	0,03	1,55

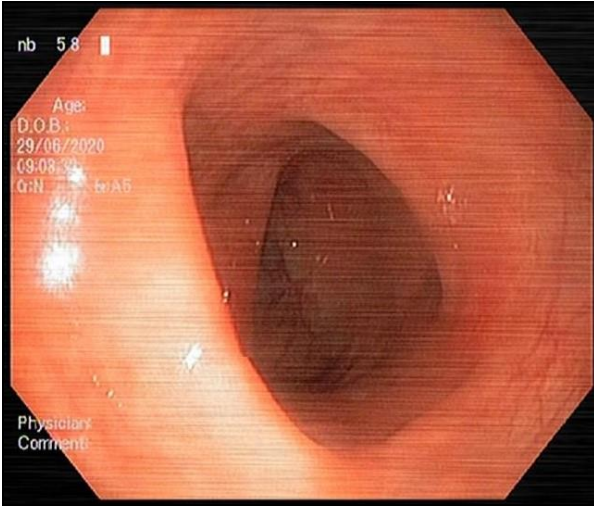
(X² (4, N=105)=31,07, p<0,001, CoxSnell R kare=0,256, Nagelkerke R kare=0,504, Modelle katılımcıların 91,4'ünü doğru sınıflandırmıştır. (Kronik ishal 0=0, 1=1)), ASA: Asetilsalisilik asit, NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaç.

TARTIŞMA

NSAİİ'lerin üst GİS'de peptik ülser, kanama ya da perforasyon gibi komplikasyon riski bulunmaktadır (7, 8). Son 10 yılda NSAİİ kullanımına bağlı üst GİS komplikasyonlarında azalma görülürken alt GİS komplikasyonlarında artış görülmeye başlanmıştır. Kapsül endoskopi, çift balon endoskopi gibi inceleme yöntemlerinin gelişmesiyle alt GİS'in doğrudan görüntülenmesi gerçekleştirilebilmektedir. Böylece NSAİİ kaynaklı enteropatinin teşhisine yönelik kolaylık sağlanmıştır. Graham ve ark. (9) yaptığı çalışmada kronik NSAİİ kullanan hastaların %71'inde ince bağırsaklarında mukozal lezyonların olduğunu göstermişlerdir. NSAİİ kaynaklı gastropatiye kıyasla NSAİİ ile indüklenen enteropatinin spesifik semptomları olmaması ve alt GİS incelemesinin zorluğu nedeniyle prevalansı net bir şekilde ortaya konamamaktadır. Aynı zamanda NSAİİ ile indüklenen enteropatinin patogenizi tam olarak aydınlatılmamış olup kanıtlanmış etkin bir tedavisi de bulunmamaktadır (9). Bu sebeple NSAİİ kaynaklı enteropatinin önemi gastropatiye kıyasla göz ardı edilmiştir. Bu çalışmamızda düşük doz ASA veya NSAİİ kullanımının kolon ve terminal ileum mukozasına ait etkisi incelendi. Klinik endikasyon dahilinde kolonoskopi yapılan 105 hasta değerlendirildi. Çalışmada değerlendirilen hastaların %59,3'ü ASA %25,9'u NSAİİ ve %14,8'i ASA ve NSAİİ kullandığı belirlendi. Başka bir çalışmada NSAİİ ile indüklenen enteropatide hastaların %19'unda ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, tiaprofenik asit ve oksaprozün kullanımı olup, %32'sinde nimesulid ve meloksikam ile %11'inde selekoksib kullanımı olduğu bildirilmiştir (9). Bir çalışmada ise NSAİİ kaynaklı enteropatide hastaların ince bağırsak mukozalarında eritematöz lezyonlar ile aftöz ülserlerin olduğu bildirilmiştir (10). Lim ve ark. (11) yaptığı çalışmada ise uzun süreli ASA ve/veya NSAİİ kullanımının divertiküller kanama riskinin artırdığı ve ince bağırsak mukozasına ait aftöz ülser, noktasal hemoraji gibi lezyonları indüklediği rapor edilmiştir. Çalışmamızda ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan ve olmayan hastaların kolonoskopi incelemelerinde %32,8 ile en sık polip, ikinci sıklıkla %29,6 ile aftöz ülser, %21,8 divertikül, %10,9 eritematöz alanlar, %4,9 subepitelyal lezyon olduğu görüldü. Özellikle osteoartrit, RA ve ASKH nedeniyle ASA ve/veya NSAİİ kullananların 19'unun (%35,1) kolon ve terminal ileum kısımlarında ülserler tespit ettik (Şekil 2, 3).



Şekil 2. Kolonoskopi incelemesinde tespit edilen ülser alanları (A,B). (50 yaş osteoartrit tanılı, uzun süreli NSAİİ kullanımı olan hastanın kronik karın ağrısı nedeniyle yapılan kolonoskopisinde tespit edilen transvers kolon distalinde etrafı hiperemik lineer ülser (A). 72 yaş ASKH tanılı, kronik ASA kullanımı olan demir eksikliği anemisi nedeniyle yapılan kolonoskopisinde tespit edilen transvers kolon distaline ait ülser (B)).



Şekil 3. Altmış yaş ASKH tanılı uzun süreli ASA 100 mg tedavisi alan hastanın kolonoskopi incelemesinde transvers kolon distal ve inen kolon proksimaline ait coğrafi şekilli mukozal erozyonlar.

ASA ve/veya NSAİİ kullanımı kaynaklı aftöz ülser saptanmış hastaların lezyonları %16,7 oranında en çok terminal ileumda olduğu görüldü. Çalışmamızın retrospektif dizayn olması, hastaların ince barsaklarının tümünün incelenmemiş olması nedeniyle bu düzeydeki lezyonlar konusunda bilginin olmaması ve tüm hastalardan ileal ve kolon biyopsisi alınmamış olması negatif yönleriydi. Ancak çalışmaya dahil edilen hastaların tümü aynı endoskopist tarafından incelemeye alınmış olması ve Aronchick skalası iyi olan hastaların incelemeye dahil edilmiş olması çalışmanın olumlu yönleriydi.

NSAİİ ile ilişkili enteropatide çeşitli patolojik bulgular bildirilmiş olup olguların çoğunda histolojik olarak spesifik bulgu bulunmamaktadır (12). Bir çalışmada NSAİİ kullanımı olan hastaların kolonoskopi incelemesinde tespit edilen lezyonların biyopsilerinde fokal aktif kolit lehine raporlanmıştır (13). Çalışmamızda ASA ve/veya NSAİİ kullanımı olan hastaların en sık %48,1 oranında biyopsi sonucu normal mukoza olup, %3,7'si aberran kript odağı, %7,4'ü hiperplastik polip, %7,4'ü tubüler adenom ve %33,3'ünün ise biyopsi sonucunun non-spesifik ileit şeklinde olduğu tespit edildi.

NSAİİ kullanımı alt GİS'de obstrüksiyon, ülserasyon gibi bulgulara yol açarak hastaların kabızlık, karın ağrısı gibi semptomlar ile kliniğe başvurabileceğine dair raporlar bildirilmiştir (12). Etienney ve ark. (14) yaptığı çalışmada akut ishale başvuran hastalarda ishalin NSAİİ alımının doğrudan veya dolaylı bir komplikasyonu olabileceğini göstermişlerdir. Diğer bir çalışmada da 40 ile 78 yaş arasında değişen ankilozan spondilit, osteoartrit ve RA kaynaklı NSAİİ kullanımı olan hastalarda GİS kanaması, obstrüksiyon veya ishal gibi klinik belirtilere rastlanmıştır. Klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasında NSAİİ çeşitliliğinin rolü tartışılmaktadır. Literatürde birçok çalışmada NSAİİ kullanımı ile kronik ishal arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (15). Bir çalışmada ise meklofenamat sodyum adında NSAİİ kullanımı ile kronik ishal arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (14). Çalışmamızda ise ASA ve/veya NSAİİ kullanılmamasının ishal olma riskini artırdığını tespit ettik. Bu durum kullanılan NSAİİ alt tiplerinin ince bağırsakta villüs atrofi yapmaması ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda NSAİİ'lerin alt tipleri göz önünde alındığında NSAİİ'lerin potansiyel risklerin karşılaştırılması istatistiksel olarak mümkün olmamıştır.

Literatür incelendiğinde ASA ve/veya NSAİİ kullanımının adenomatöz polip ve hiperplastik polip riskinde azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (16). Chan ve ark. (17) yaptığı çalışmada ASA kullanımı ile adenomatöz polip riski arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Başka bir randomize klinik çalışmada ise NSAİİ'lerin tekrarlayan adenomatöz polip riskini %45 oranında azalttığı gösterilmiştir (18). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasada ASA ve/veya NSAİİ kullananlarda polip sıklığının (%14,8) kullanmayanlara göre (%40) daha az olduğu saptandı. ASA ve/veya NSAİİ'ler mukozada daha düşük COX-2 ekspresyonu yaparak bu sıklıkta etki yaratmış olabilir.

Sonuç

Uzun süreli ASA ve/veya NSAİİ kullanımı ile indüklenen enteropati ya da kolonopati üst GİS komplikasyonları kadar sık ve şiddetli olabilir. Patogenezi net bilinmeyen bu kolonopati ve enteropatide semptom ve klinik bulguların spesifik olmaması tanı ve tedavide geçimlere yol açabilir. Çalışmanın bütününe bakıldığında uzun süreli ASA ve/veya NSAİİ kullanan hastalarda endoskopik olarak daha fazla ülser saptadık ve yine ASA ve/veya NSAİİ kullanan hastalarda daha az polip tespit ettik. Çalışmamızda kolon düzeyinde görülen birçok ülser veya lezyondan ayırıcı tanıya gidilebilmesi için biyopsi alınması gerektiğini vurguladık. Böylece gerçekte sayıca fazla olanından daha az sayıda lezyon saptanmış olabilir. Bu sebeple yeni cihaz destekli yöntemlerin yaygınlaşması ve ASA ve/veya NSAİİ kullanım kaynaklı oluşabilecek lezyonların erken dönemde önlenmesi adına daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Smale S, Tibble J, Sigthorsson G, Bjarnason I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 723-38.
2. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 134-41.
3. Bjarnason I, Hayllar J. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-47.
4. Morris A, MacKenzie J, Madhok R, Sturrock R, Capell H. Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet* 1991; 337: 520.
5. Kessler WF, Shires III GT, Fahey III TJ. Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 250-4.
6. Laine L, Connors LG, Reicin A et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124: 288-92.
7. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991; 91: 213-22.
8. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 539-45.
9. Tacheci I, Bradna P, Douda T et al. NSAID-Induced Enteropathy in Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Occult Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Capsule Endoscopy Study. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 268382.
10. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-9.
11. Lim YJ, Yang C-H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endoscopy* 2012; 45: 138.
12. Langman M, Morgan L, Worrall A. Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 347-9.
13. Trondstad R, Aadland E, Holler T, Olaussen B. Gastroscopic findings after treatment with enteric-coated and plain naproxen tablets in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 239-42.
14. Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, Flahault A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. *Gut* 2003; 52: 260-3.
15. KWO, Paul Y; TREMAINE, William J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy: case discussion and review of the literature. In *Mayo Clinic Proceedings* 1995; 5: 55-61.
16. Murff, HJ, Shrubsole, MJ, Chen, Z et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of adenomatous and hyperplastic polyps. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 1799-807.
17. Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 157-66.
18. Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891-9.