

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçların Gastrik Mukozal Bariyet Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS ON GASTRIC MUCOSAL BARRIER

Vlesut BAŞAK*, Muammer GÖZAYDIN**, Zeki ÇANKIR*, Seçkin COŞANSEL***, Sebaliatlin GÜL****, Mehmet DANACI*****

Yrd.İloç.İ)r..(UVEA İlaydarpaşa Eğilim Hastanesi iç Hastalıkları Kliniği.
*.. İ.'znı.F)r..(iATA i laydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği,
*** Asist.İ)r..CiATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği,
**** Doç.İ)r..(iATA İlaydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği,
Prof'.Ur.A LATA Haydarpaşa Ecinni Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. İSTANBUL

Özet

Nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) 'nın kul-
tuuuuuuütlü ortamı çıkım m: önemli komplikasyonlar gastroin-
tostiütlü sisteme ait ol, ,ardır. 'XSAİİ' (astro/aiisi' terimi, arı-
nı tedavisine tipik olarak eşlik eden ve MİÇ konusu ilaçların
imin süre ve genellikle lam do: kulianılıuasıv'üi gelişen, gasirik
iezvonluru tanımlanması anaevla ilk kez Roth tarafından
ilen süüi/müşür. Klasik pcpik ülserden farklı yapısal özellikler
içerir. Klasik peptik ülser; daha çok duodenumda yerleşim
gösterir. Etiyolojisinde hin çok faktör suçlanmakla birlikte, sık-
lıkla gasirik asit salgısındaki artış sorumlu tutulmaktadır.
Genelde asit salgısını bloke eden ilaçlarla tedavi edilebilen ve
genç erkeklerde daha sık olarak gözlenen bir hastalıktır. XSAU
gasropaiisi ise; daha çok antral ve prepiloric yerleşim gös-
terir. Etiyolojisinde PGI: > yapımındaki azalma sorumlu lulul-
maktadır. Sitoprotektif tedavinin gerekliliği, kınlin re yaşlılarda
dida sık olarak görülen bir hastalıktır.

Anahiar Kelimeler: Ga-tropaii. NSAİİ

T" Klini Gastroenterolohepatoloji 199S. 9:156-145

Tanım

Nonsleroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ)'lann kullanımında ortaya çıkan en önemli komplikasyonlar gastrointestinal sisteme ait olanlardır. "NSAİİ Gasropaiisi' terimi, artrit tedavisine tipik olarak eşlik eden ve söz konusu ilaçların uzun süre ve genellikle tam doz kullanılmasıyla gelişen, gasirik

Geliş Tarihî: 01.04.İWS

Yazışma Adresi: Dr.Zeki ÇANKIR
GATA İ laydarpaşa Eğilim Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği
Kadıköy İSTANBUL

Summary

The most common side effects of anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are of course on the gastrointestinal system. The term 'XSAİİ' (Gastropathy) was first described by Roth, as a gastric lesion occurring in the use of XSAİİ in arthritis for a long time. NSAİİ Gastropathy usually differs from peptic ulcer. Peptic ulcer usually takes place in duodenum. Although many reasons were inspected for etiology, overproduction of gastric acid is still the popular theory supported by many authors. That kind of gastropathy usually can be caused by the drugs blocking the release of gastric acid. It is usually seen in young adults and usually placed in antrum and prepyloric region. The decrease in prostaglandin synthesis is responsible in for the gastropathy due to NSAİİ according to many authors. Cytoprotective therapy is usually necessary for the female patients in late decades.

Key Words: Gastropathy, NSAIDs

T Klini Gastroenterohepatoloji 199S, 9:136-145

lezyonların tanımlanması amacıyla ilk kez Roth tarafından ileri sürülmüştür (1). Klasik peptik ülserden farklı yapısal özellikler içerir (1). Klasik peptik ülser; daha çok duodenumda yerleşim gösterir. Etiyolojisinde bir çok faktör suçlanmakla birlikte, sıklıkla gastrik asit salgısındaki artış sorumlu tutulmaktadır. Genelde asit salgısını bloke eden ilaçlarla tedavi edilebilen ve genç erkeklerde daha sık olarak gözlenen bir hastalıktır. NSAİİ gasropaiisi ise; daha çok antral ve prepiloric yerleşim gösterir. Etiyolojisinde PGE, yapımındaki azalma sorumlu tutulmaktadır. Sitoprotektif tedavinin gerektiği, kadın ve yaşlılarda daha sık olarak görülen bir hastalıktır (1).

Epiclemiyoloji

NSAİİ lar. dünyada en sık reçele edilen ilaç grubunu oluşturmaktadır (2). Yaklaşık %8 kişide, yaşam boyunca en az bir kez NSAİİ kullanım hikayesi mevcuttur (3). 1984 yılında 1/7 Amenkalı'mn NSAİİ kullandığı. 1986 yılında yaklaşık 100 milyon adet, 1988 yılında da 70 milyon adet reçete edildiği rapor edilmiştir (3.4). Buna karşılık bu ilaçların gerek topikal, gerekse sistenik prostaglandin sentez inhibisyonunu sonucu gastrik yan etkileri sık olarak görülmektedir. NSAİİ kullanımına bağlı olan üst gastrointestinal kanama riski %30 olarak bulunmuştur (2). A.B.D. Yic sadece romatoid artrit nedeniyle NSAİİ kullanan hastalardan gastrointestinal komplikasyonlar nedeniyle ölüm 1.3/1000 kişi/yıl iken, hospitalizasyon ise 10/1000 kişi/yıl olmaktadır. Bu hastaların maliyeti ise ortalama 200 milyon dolar bulmaktadır (5). Lanza ve ark.; NSAİİ kullanan 68028 kişiyi incelemiş, düzeltilmiş peptik ülser ve gastrointestinal kanama insidansını 1.65/1000 kışı/yıl olarak bildirmişlerdir (6). Ülser anamnezi olmayan hastalarda gastrointestinal kanama gelişimi için rölatif risk 1.0 iken, bu oran dispeptik yakınmaları olanlarda 2.9, komplıkasyonsuz ülser anamnezi olanlarda 6.1 ve komplıkasyonlu ülser anamnezi olanlarda ise 13.5'tur (7). Yapılan iki ayrı çalışmada, gastrointestinal kanama gelişimi için rölatif risk, ibuprofen kullananlarda 2.9, naproksende 3.1, naproksen sodyumda 1.1, diklofenakta 3.9, indometazinde 6.3 iken, doza bağlı rölatif risk naproksen <750 mg alanlarda 4.0, >750 mg alanlarda ise 3.1'dir' (7.8). Lanza ve ark.'nın çalışmasında ise; gastrointestinal kanama gelişimi için rölatif risk diklofenak sodyum için insidans 5.7/1000 kışı/yık naproksen için 3.52/1000 kışı/yıl, piroksikam için 5.20/1000 kişi/yıl olarak bulunmuştur (6).

Patogenez

Gastrik lezyonların oluşumunda genel olarak kabul edilen görüş, gastrik asit ve pepsin gibi gastrik mukozadaki agresif faktörlerin artması ya da normal mukozadaki defansif mekanizmaların inhibe olması iken, son yıllarda %90'dan fazla ülserin kronik Helikobakter Piloni (HI*) enfeksiyonuna veya NSAİİ kullanımına bağlı olarak geliştiği saptanmıştır (9). NSAİİ darın gastrik mukoza üzerine etkileri; prostaglandin sentezinin inhibisyonuna, mukozal kan akınındaki değişikliklere, aktif iyon transportu ve mukoza permeabilitesindeki artışa bağlı olarak gelişebilmektedir (9). Sonuçta gastrik mukozal hasar oluşmaktadır. Gastrik mukozal defansı 3 kategoride incelemek uygundur: Preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal (10). Preepitelyal mekanizma; mukus ve bikarbonat salgılanmasını içermektedir, Epitelyal mekanizma; Davenport ve arkadaşları tarafından gastrik bariyer olarak tanımlanmıştır (11). Postepitelyal mekanizmaların başında ise, mukozal kan akımı gelmektedir (10). Gastrik mukozal patogenez Tablo 1 'de özetlenmiştir (12).

Gastrik Mukozal Kariyerin İlasathıııımsı: Aspirin ve diğer NSAİİ'lann önemli bir kısmı düşük asidik yapıdadır. İki aspirin tabletinin 100 ini sudaki pH'sı 2.5 kadardır. Aspirin ve indometazin; bazal ve stimule edilmiş asit salgısını arttırarak gastrointestinal sistemdeki hasarı gerçekleştirmektedirler (13). Aspirinin gastrik mukoza! toksik etkisi selüler veya epitelyal düzeyde gerçekleşmektedir. Bu etki aspirinin lokal etkisi olarak kabul edilmektedir (1,14). Köpeklerde 4 saat süreyle intraluminal aspirin verilmesinin, mukozal lamina propriada hemoraji ve mukoza epitel hücrelerinde doza bağlı hasar oluşturduğu gösterilmiştir (14).

Tablo 1. Gastrik mukozal palotenez

Aıresit Mukozal l-aktörler	Defansif Mukozal Faktörler
(Gastrik Asit	Gastrik Mukozal Tabaka
Pepsin	Mukozal Kan Akımı
Safra Asitleri	Prostaglandinler
NSAİİ	Epidermal Büyüme Faktörü
Alkol	Epitelyal Hücre Yenilenmesi
Diğer (kistik İrritlanlar	Bikarbonatlar
Helikobakter Piloni	Kompartmanlar Arası Dengeli İyon ve Penneabiite Özelliği

Gastrik Mukozal Hücrelere Lyon Girişi: Aspirin ve diğer NSAİEların önemli bir kısmı, gastrik mukozal bariyerdeki hücrelerin membran permabilitesini özellikle de EE iyonunun Na⁺ iyonu ile karşılıklı olan difüzyonunu etkilemektedir. Düşük organik asit yapısında olan aspirin, mukozal hücrelerde konsantrasyon olarak iyon değişimine neden olmaktadır (13). Bunun nedeni aspirinin lipofilik olması ve dolayısıyla suda eriyen komponentlere oranla daha hızlı absorbe edilmesidir. Aspirin hücre içine girdiğinde, yüksek bir pH ile (pH 7.0) karşılaşır ve burada iyonize olarak suda erir, dolayısıyla hücre içinde konsantrasyonu artar. Sonuçta da hücre permabilitesinde artış gözlenir (1,9,13,14).

İyonların Difüzyonu: Mide mukozasının epitel hücreleri, LE iyon permeabilitesini kontrol eden bir bariyer gibi kabul edilmektedir. Epitel hücrelerinin membran yapısı lipoprotein karakterindedir. NSAİElar ve aspirinin intraselüler penetrasyonu ve iyon tuzları ile yer değiştirmesi sonucu, hücre permeabilitesi artarak, lümenal EE iyon konsantrasyonu yükselmekte sonuçta da mukozal hasar ortaya çıkmaktadır (1,10,13). H⁺ iyon geri difüzyonu esnasında Na⁺ iyonunun yanısıra (1 IK'O. iyonlarında da difüzyon oluşmaktadır (10). Davenport çalışmasında, köpeklerde 20 mM aspirin alımından sonra, aspirinin süratle absorbe edildiğini ve sodyum ile potasyum iyonlarının lümenal sıvıya geçerken, FE iyonunun mukozaya içine girdiğini göstermiştir (15). Bu çalışmada 20 mM aspirine bağlı olarak gastromtestinal kanama ortaya çıkmazken, doz 100 mM'a yükseltildiğinde ciddi kanamalar olduğu gösterilmiştir (15). Bu çalışma gastrik mukozal bariyerin patogenezinin yönelik en eski çalışmalardan bir tanesidir. İyonların difüzyonu mekanizması, özellikle erozyon ve gastrik hemorajilerin oluşumunu izah etmektedir (13). Aklorhidrik olgulardaki gastrik lezyonların şiddeti normallere oranla düşük olarak bulunmuştur (15). Benzer bulgular indometazin ve fenprofen ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (16,17).

Transmukozal Potansiyel Farklılık: Transmukozal elektriksel potansiyel; gastrik mukozal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan bir indeks olup. lümen tarafında negatif olmak üzere 50 mV'dur. Yapılan çalışmalarda aspirin ve indometazinın gastrik elektriksel potansiyel farkım

azalttığı gösterilmiştir (14,17). pH=4'de aspirin verildiğinde, apikal membran potansiyelini -37'den -22' mV'a ve bazolateral membran potansiyelini -39'dan -25 mV'a düşürdüğü gösterilmiştir (14). Buna zıt olarak pH=7'de verildiğinde ise her iki potansiyel farkında da artış gözlenmiştir (14). Bu farklılık iyon permabilitesinde artışa neden olmakta ve ortalama 90 dakikada normale dönmektedir (13,14,17). Diğer düşük asidik yapıdaki NSAİElar ise alındığında hücre içine hızla girmekte, ancak hücre dışına difüzyon aspirine kıyasla daha yavaş olarak gerçekleşmektedir (14,18).

Ultrastrüktürel Değişiklikler: Mukozal bütünlüğün bozulmasını takiben, epitelyal hücrelerde çok kısa süreler içerisinde yapısal değişiklikler ortaya çıkmakta, dakikalar ve saatler içinde normale dönmektedir. Ancak bunun oluşum mekanizmaları bilinmemektedir (10). Davenport; aspirin alımının ardından gastrik mukozada ortaya çıkan değişiklikleri elektron mikroskopide göstermiştir (15). Bu değişiklikler aspirin alımından 1 dakika sonra başlamakta, 8. dakikada da maksimum hasar ortaya çıkmaktadır (15,19). Aspirin alımını takiben gastrik mukozadaki total yüzey alanının %85'inde karyolizis, erozyon ve hemorajiler oluşmuş, ancak 4. saat sonunda gastrik mukozaya normal olarak saptanmıştır. Salisilamid kullanımında ise lezyon oluşumu gözlenmemiştir (19). 20 mM aspirin verilmesinin ardından yüzeysel epitelyal hücrelerde lizis, nükleuslarda ileri derecede büyüme, nükleuslardaki kromatin yapılarında değişiklik, sitoplazmik matrisde azalma ve vakuollerin yapısında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (14).

Mukus. Bikarbonat, Yüzeysel Hidrofobi: Midenin mukus tabakası yüzeysel epitel hücreleri tarafından salgılanarak midenin iç yüzünü örter ve mukozanın korunmasını sağlar. Polimerik yapısı sayesinde viskoz ve jelatinöz bir yapıya sahiptir. Bu yapısal özelliği nedeniyle FE iyon permeabilitesini de azaltarak, zayıf bir bariyer görevi görmektedir. Lümenal pH azaldığında epitelyal hücreler tarafından mukus yapımı ve bikarbonat salgısını uyarılmaktadır. Aspirin, indometazin ve fenilbutazon gastrik mukus sekresyonunu inhibe etmektedir (14,20-22). Aspirin mukus kalınlığını azalttığı gibi, mukus biyosentezi için gerekli olan enzimlerin aktivitesini de inhibe etmektedir (14,23,24). Pepsine bağlı olan mukus proteolizisini aspirin arttırırken.

aynı zamanda mukus hücrelerindeki H⁺ iyon permeabilitesini de arttırmaktadır (25).

Bikarbonat epitel hücreleri tarafından salgı bulunmaktadır. Hıstamin, gastrin ve İH reseptör antagonistlerinden salimim etkilenmezken, kolinerjik ajanlar, prostaglandinler ve intraluminal asite bağlı olarak salgılanması artar. Mukozayı M⁺ iyon geri difüzyonuna karşı koruyan en önemli mekanizmalardan birisidir. Aspirin ve indometazin, gastrik mukozadaki bikarbonat sekresyonunu azaltmakta, hücre yüzeyindeki fosfolipidler üzerinden yüzeysel hidrofobik yapıyı da etkilemektedir (14,26-28).

Mukozal Kan Akımı: Gastrik mukozal kan akımı gastrik mukozal defans mekanizmalarının devamlılığı için çok önemlidir (14). Mukozal kan akımının azaldığı durumlarda hücrelerin gereksinimi olan ATP oranlarında da azalma olur. Epitel hücreleri ve kapiller arasındaki yakın ilişki nedeniyle, H⁺ iyonunun dokulardan alımını kolaylaştırır. NSAİİ'lar mukozal kan akımını azaltmaktadır. Aspirin, mukozal kan akımını hem arttırılabilmekte, hem de azaltılabilmektedir (13,14). Köpeklerde intraluminal aspirin verildiğinde mukozal kan akımı yaklaşık 2 katma çıkarken, bunun muhtemelen intramukozal hıstamin salınımı ve vazodilasyona bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Oysa ki parenteral olarak aspirin uygulandığında bazal ve pentagastrinle şümüle edilmiş mukozal kan akımı %26 oranında azalmıştır (14). Bu belki de siklooksijenaz enzimindeki inhibisyona bağlı olarak, endojen prostanooidlerin azalmış tonik vazodilatör etkilerine bağlı olmaktadır (14). İndometazin ise mukozal kan akımını azaltmaktadır (13). Mukozal kan akımındaki azalma, mikrosirkülasyonda buna bağlı olarak oluşan trombüsler ve submukozal arterioller vazokonstriksiyonlarda gastrik lezyon gelişim sıklığını arttırmaktadır (14).

Prostaglandin İnhibisyonu: Siklooksijenaz enzimi (COX), aspirin ve NSAİİ'ların temel etki noktasıdır (3). Prostaglandinlerin sentez basamağını oluşturur. COX enzimi farklı genlerle kodlanan iki izomerik yapıdadır. COX-1; yapısal bir enzimdir. Trombositlerde, vasküler endotel hücrelerinde, mide mukoza hücrelerinde ve böbrekte bol miktarda bulunur. COX-2; fibroblastlar, monositler, makrolajlar, vasküler endotel hücreleri ve diğer hücrelerde, sitokimler, mitojenler

ve endotoksin gibi proinflatuar maddeler tarafından indüklenir. NSAİİ'ların antiinflatuar etkilerinden COX-2 inhibisyonu, ülserojenik ve nefrotoksik etkilerinden ise COX-1 inhibisyonu sorumludur (29). COX-1 inhibisyonu ile gastrik bölgedeki prostaglandin sentezinde azalma olmaktadır (29). Aspirin ve indometazin COX-1'e selektifite göstermektedir, bu nedenle gastrik toksisitesi yüksek olan ilaçlardır. Aspirin COX-1T enzimdeki serin 530'u asetilleyerek irreversible olarak inhibe eder. İndometazin COX-1'in enzimatik aktif bölgesine bağlanır ve yapısal bir değişiklik oluşturarak COX inhibisyonunu gerçekleştirir (29,30). İndometazinin enzim inhibisyonu zamana bağlı bir inhibisyonudur. İbuprofen, araşidonik asit ile yarışmaya girerek, COX-1'i aynı etkinlikle inhibe ederken, ibuprofen COX-2'yi 5 kat daha fazla inhibe etmektedir. Diklofenak ve naproksen ise COX-1 ve COX-2'yi aynı derecede inhibe ederler, dolayısıyla aspirine oranla daha az ülserojeniktirler (29). Nimesulid; COX-2'yi zamana bağlı ve selektif olarak inhibe etmektedir (30,31,32). COX-2 inhibisyonu COX-1'e göre 10 kat fazla olmaktadır (32). COX-2/COX-1 oranı nimesulidde 0.001, diklofenakta 1, naproksende 10, indometazimde 50-100, tolmetinde ise >100 olarak bulunmuştur (32). Asernetazin COX-2'yi indometazine oranla daha fazla inhibe ederken, COX-1 inhibisyonu ise indometazine oranla daha sınırlı kalmaktadır (33). Prostaglandin inhibisyon oranı ile gastrik lezyon oluşumu arasındaki ilişkiyi belirlemek güçtür. NSAİİ'ların neden olduğu prostaglandin sentez, inhibisyonu ile oluşan gastrik hasar arasındaki ilişki, yapılan çalışmalarda farklı sonuçlarla gösterilmiştir (34-39). Bu sonuçlardaki farklılığın muhtemel nedenleri; 1- Biyopsi alma prosedürünün gastrik mukoza için bir travma olması ve prostaglandin düzeylerinin bundan etkilenmesi. 2- HP pozitifliğinin ve sigara kullanımının COX aktivitesinde ve prostaglandin sentezi üzerinde etkilerinin bulunması. 3- Gastrik mukozadaki hemoraji ve erozyonlar arasında homojen bölgelerin bulunmadığı zorluklar. 4- Araşidonik asit metabolizmasının diğer ürünleri ile oluşabilecek yanlış pozitif sonuçlar. 5- Prostaglandin düzeylerinin ölçüm metodlarının farklılığıdır. Oysa Sarosick ve ark.'nın ilk kez insanlarda, rezidüel gastrik sıvıdaki prostaglandin düzeyleri ve gastrik

mukozal hasar arasındaki ilişkiyi tanımlamaları ile gastrik mukozadaki prostaglandin ölçüm hataları en aza indirilmiştir (38). Bizim kliniğimizde yaptığımız çalışmada: izciölüel gastrik sıvıdaki prostaglandin E₂ düzeyi ile NSAİİ (Nimesulid, Asemclazm, Naproksen Na) ktılanımına bağlı olarak gelişen gastropati arasında negatif yönde zayıf derecede korelasyon tespit etlik (40). Bu çalışmada selektik COX-2 inhihibitörü olan nimesulid grubunda gerek gastrik mukozal lezyonların sayı ve şiddeti, gerekse prostaglandin E₂ düzeyindeki azalma, diğer 3 gruba oranla istatistiksel olarak daha az olmuştur. Bu da prostaglandin sentez inhibisyonunun NSAİİ gastropatisinin patogenezindeki rolünü göstermektedir.

Prostaglandinler gerek endojen, gerekse ekzojen olarak verildiklerinde gastrik asil sekresyonu üzerindeki etkilerini, intraselüler cAMP üzerinden yapmaktadır (9). Bu etkiye sitoproteksiyonu adı verilmektedir (10). (içrek hayvan gerekse insan çalışmalarında İ.V. NSAİİ kullanımı ile spesifik olarak gastrik lezyonların oluştuğu gösterilmiştir (13). Enlerik kaplı tabletlerle yapılan çalışmalarda da topikal NSAİİ toksisitesi olmamasına rağmen, gastrik mukozal lezyonların oluştuğu gözlenmiştir (13).

Prostaglandinlerin intraselüler cAMP üzerinden gastrik asil yapımını azaltıcı etkilerinin yanı sıra, bikarbonat sekresyonunu, mukus sentezini ve mukus jel kalınlığını artırıcı etkileri de vardır (9,13,41-44). (iaslık mukozanın yüzeysel hidrofobik özelliğinde ve yüzeysel aktif fosfolipidlerin miktarında artış olur (42,43). Prostaglandin E₂ ve prostaglandin I₂, her ikisi birden mukozal kan akımını etkileyerek, erozyon oluşumuna karşı koruyucu rol oynarlar (41,42). Nonpariyetal hücrelerdeki alkalen salgının salınımını ve kesin ispatlanmamış olmakla birlikte sodyum-aktif transport sistemini stilde elliği de ileri sürülmektedir (42). Prostaglandin antikorları kullanılarak yapılan hayvan deneylerinde sıklıkla gastrik, duodenal ve intestinal ülserler oluşturulmuş" (10,13). Yine prostaglandin analogları ile yapılan çalışmalarda, prostaglandinlerin NSAİİ gastropatisindeki rollerini birkez, daha kanıtlamıştır (10).

NSAİİlerin Diğer Etki Mekanizmaları: NSAİİ kullanımına bağlı olarak gelişen mikrovasküler hasarın oluşumunda, 5-lipooksijenaz ve

buna bağlı olarak LTC₄ aktivitesindeki artışın rol aldığı ileri sürülmüştür (45). Bir diğer çalışmada İnterlökin-Ein (IL-1) gastroduodenal sistemde deneysel olarak oluşturulan ülserasyonları azalttığı gösterilmiştir. IL-1, ve IL-1^α, indometazinin neden olduğu gastrik lezyonların şiddetini azaltmış, ancak gastrik sekresyonun volüm ve asidile (izciliğini tamamen değiştirmemiştir. 10 meg/kg 1E-1 verildiğinde gastrik prostaglandin sentez inhibisyonu üzerine belirgin bir etkisi gözlenmemiş". 11-E₂, indometazin kullanımı sonrası oluşan gastrik mukozal mikrosirkülasyondaki lökosit marjinasyonunu anlamlı derecede azaltmıştır (4b).

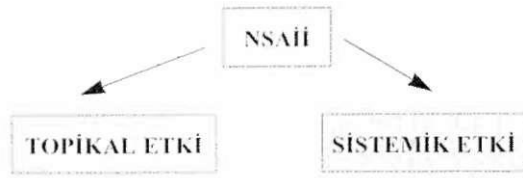
Vasküler endoteldeki nötrofillerin adheransı NSAİİ gastropatisinde önemli bir yer tutmaktadır (47,48). İndometazin verilen ratlarda gastrik erozyonların geliştiği ve 30 dakika sonra tümör nekrozis laktör-alia'nın yükseldiği gösterilmiştir (47). İndometazin verilen nötropenik olgularda gastrik hasar belirgin olarak daha az gelişmektedir (46). Tek doz aspirin verilmesinin ardından gastrik lezyon bölgesinde nötrofillerin arttığı, mukozal nötrofil infiltrasyonunda ve LT_B4 şahmında artış olduğu gösterilmiştir (49). Epidermal growth faktör'ün gastrik sıvıdaki düzeylerinin NSAİİ kullanımına karşı gelişen adaptif mekanizmalardan biri olarak ileri sürülmüştür (50).

NSAİİTara Bağlı Çift Hasar Hipotezi

NSAİİ'lara bağlı çift hasar hipotezi son yıllarda ileri sürülen bir görüştür (9,13). Başlangıçtaki hasar tamamen direkt etki ile oluşmakla, ardından sistemik prostaglandin sentezindeki inhibisyonla bağlı olarak sekonder etki ortaya çıkmaktadır. Topikal hasarda; aktif hepallık metabolitlerin, biliyer ekskresyonun ve bunların duodenogastrik reflüsünün de etkili olduğu ileri sürülmektedir (9,13,14). Her iki etki birbirini tamamlayıcı ve kuvvetlendirici özelliktedir. NSAİİ'lara bağlı çili hasar hipotezi Şekil 1 'de gösterilmiştir" (9).

NSAİİTarm Akut ve Kronik Etkileri

NSAİİ'larm gastrik etkileri akut ve kronik kullanımlarına göre değişiklik gösterir (9). Kısa süreli, endoskopik kontrollü çalışmalarda gastroduodenal mukozadaki hasarın doza bağımlı olduğu gösterilmiştir (9). Gastrik yüzeysel epiteldeki hasar dakikalar içinde gelişirken, subepitelial hemoraji



- 1- Direk Etki İyon Tutulumu
İi (ieri İİllüzyonu
2. İndirekt Kiki UlıTMetabolitlerin Mideye (ieri Almışı

Şekil 1. NSAİİ'ları bağı çili hasar hipotezi

ve erozyonlar ise saatler içinde ortaya çıkmaktadır (9). Süperfisyal lezyonlar akut olarak gelişir (dakikalar içinde), fundusta antruna oranla daha çok yerleşir, sadece mukozayı içerirler ve topikal etki ön plandadır, boyutları küçüktür (<3 mm), enterik kaplı formların kullanımı ile insidansı düşer, iyileşmesi hızlıdır (10). Tek doz 650-1300 mg aspirin alımından sonra "«100 gastrik lezyon ortaya çıkmaktadır (9).

NSAİİ'ların uzun süreli kullanımlardaki gastrik etkileri, kısa süreli kullanımlarından farklı olmaktadır. Gastroduodenal ülserlerin yanısıra, hemoraji, perforasyon ve bunlara bağı olarak gelişen ölümleri içermektedir (9). Belirgin ülserler NSAİİ'ların kronik kullanımında ortaya çıkar (günler veya aylar içinde), antrumda daha sık yerleşir, submukozaya penetre olur. prostaglandin inhibisyonuna bağı sistenük etki ön plandadır, lezyonlar büyüktür (>6 mm), enterik kaplı formların kullanımında insidans değişmez, iyileşme hızı genellikle yavaştır (10). Griffin ve ark.'nm çalışmasında: 30 gün ve altında ilaç kullanımında rölatif risk 7.2 olup, 90 gün ve üstünde ilaç kullanımında bu 3.9'a kadar düşmektedir (51). Aynı konu ile ilgili

olarak Gabriel ve ark.'nm yaptıkları 16 çalışmanın metaanalizinde ise benzer şekilde NSAİİ'ların 1 aydan az bir süre kullanımında 8 kat, 1-3 aylık kullanımlarında 3.3 kat ve 3 aydan fazla bir süre kullanımında 1.9 katlık bir risk artışı olduğu gösterilmiştir (52). Uzun süreli NSAİİ kullanımında mukozal adaptasyon mekanizmaları ile gastrik hasar derecesi azalmaktadır (9). Ancak buradaki adaptasyon mekanizmalarının nasıl geliştiği henüz gösterilememiştir (9),

NSAİİ'lara Bağı Komplikasyonlarcaın Sorumlu Risk Faktörleri

NSAİİ'lara bağı komplikasyonların gelişiminden sorumlu risk faktörleri 16 çalışmanın metaanalizi ile saptanmıştır (9). Bu risk faktörleri NSAİİ kullanımı sonucu gelişen gastrik komplikasyonları 3 kat arttırmaktadır. Bu risk faktörleri arasında önemli olanlar, 60 yaş ve üstü, gastrointestimal hastalık anamnezi ve steroid kullanım hikayesi olup, bunlara bağı rölatif risk oranları sırasıyla 5.5, 4.8 ve 1.8 olarak bulunmuştur (9). NSAİİ'lara bağı komplikasyonların gelişiminden sorumlu risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir (9).

Yapılan iki ayrı çalışmada, gastrointestinal kanama gelişimi için rölatif risk, ibuprofen kullananlarda 2.9, naproksende 3.1, naproksen sodyumda 1.1, diklofenakta 3.9, indometazinde 6.3 iken, doza bağı rölatif risk naproksen -750 mg alanlarda 4.0. >750 mg alanlarda ise 3.1'dir (7,8). Lanza ve ark.'nm çalışmasında ise; gastrointestinal kanama gelişimi için rölatif risk diklofenak sodyum için insidans 5.7/1000 kişi/yıl, naproksen için 3.52/1000 kişi/yıl, piroksikam için 5.20/1000 kişi/yıl olarak bulunmuştur (6). Griffin ve ark.'nm çalışmasında; standart doz NSAİİ tedavisinde gastrik lezyonların oluşumu için rölatif risk 2.8, yüksek doz NSAİİ kullanımında ise 8.0 olarak bulunmuştur (51). NSAİİ ve aspirinin birlikte kul-

Tablo 2. NSAİİ'lara bağı komplikasyonların gelişiminden sorumlu risk faktörleri

İmmi m lamı niş Olanlar	Muhtemel Olanlar
1-Yaş <65	1-NSAİİ kullanımının zorunlu olması
2-İlscr hikayesinin bulunması	2-Kadm olmak
İ-Yüksek doz multipl NSAİİ kullanmak	3-Siganı kullanmak
4- Steroid kullanmak	4-Alkol almak
5-Tedavı süresinin e av olması	5-Melikobakter Piloni

lanımında rölatif risk 6.7 iken, NSAİİ ve alkol birlikte alındığında rölatif risk 6.0 olarak bulunmuştur (53). Hu etki ikincil bir NSAİİ kullanımında artış göstermektedir (9).

Rodriguez'in NSAİİ kullanımına bağlı üst gastrointestinal sistem kanama ve perforasyon riskinin saptanması amacıyla yaptığı çalışmada; yaşa bağlı rölatif risk. 25-49, 50-59, 60-69, 70-80 yaşları için sırasıyla 1.0, 1.6, 3.1 ve 5.6 olarak bulunmuştur (7). Griffin ve ark.'nm çalışmasında da benzer şekilde 65-74 yaşları arasında rölatif risk 3.8, 84 yaşın üstünde 4.3 olarak bulunmuştur (51). Henry ve ark.'nm çalışmasında da benzer şekilde gastrointestinal komplikasyonların gelişimi 59 yaş altında 2, 60-79 yaşları arasında 3 ve 80 yaş ve üzerinde ise 4.2 kat artış göstermektedir (53).

NSAİİ kullanımı ile cinsiyet arasında belirgin bir korelasyon olmamakla birlikte, kadınlarda gastrointestinal sisteme ait komplikasyonların daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Griffin ve ark.'nm çalışmasında; erkeklerde rölatif risk 2.9, kadınlarda 4.5 iken, Rodriguez'in çalışmasında ise; erkeklerde rölatif risk 1.0, kadınlarda 0.5 olarak bulunmuştur (7,51). Henry ve ark.'nm çalışmasında da benzer şekilde kadınlarda 5.4 katlık bir risk varken, erkeklerde bu oran 1.9 olarak bulunmuştur (53). Kadınlarda gastrik lezyon oluşumu daha sık izlenmektedir.

Steroid kullanımı risk faktörlerinden biri olup, NSAİİ ve steroidlerin kombine kullanımlarında gastrointestinal sisteme ait komplikasyon oranı 10.6 kat artmaktadır (54).

İlaç kullanım süresi de risk faktörlerinden biridir. Griffin ve ark.'nm çalışmasında; 30 gün ve altında ilaç kullanımında rölatif risk 7.2 olup, 90 gün ve üstünde ilaç kullanımında bu 3.9'a kadar düşmektedir (51). Aynı konu ile ilgili olarak Gabriel ve ark.'nm yaptıkları 16 çalışmanın meta-analizinde ise benzer şekilde NSAİİ'lerini 1 aydan az bir süre kullanımında 8 kat, 1-3 aylık kullanımlarında 3.3 kat ve 3 aydan fazla bir süre kullanımında 1.9 katlık bir risk artışı olduğu gösterilmiştir (52). Uzun süreli NSAİİ kullanımında mukozal adaptasyon mekanizmaları sayesinde, gastrik lezyonların oranı ilacın kullanım süresi ile ters orantılı olarak azalmaktadır.

Sigara muhtemelen gastrik mukozal bariyeri oluşturan agresif ve defansif faktörleri etkilemektedir. Sigara içmenin gastrik asit salgısını üzerine olan etkisi tartışmalıdır. İ.V. nikotin, asit sekresyonunu arttırmamaktadır (55). Duodenum ülseri olup da sigara içen hastalarda sigara içme sırasında serumda pepsinojen I konsantrasyonunda ve bazal asit ya da pepsin sekresyonunda artış izlenmemiştir (55). Bu görüşlere zıt olarak sigaraya bağlı gastrik asit salgısının arttığı bazı çalışmalar da bildirilmiştir (42,56,57). Kedilerde İ.V. nikotin ve radarda SC nikotin uygulaması bazal asit salgısını arttırmıştır (42). Pepsinojen I düzeylerinde artış olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (58). Bir diğer etki noktası da sigara içenlerde duodenumdaki bikarbonat sekresyonundaki azalmadır (59,60). Buna bağlı olarak sigara içmenin gastrik sıvıdaki prostaglandin E, düzeylerini azalttığı ve mide mukozasındaki prostaglandin sentezini inhibe ettiği, ancak gastrik sıvıdaki prostaglandin F^α ile tromboksan B, düzeylerini arttırdığı bilinmektedir (42,43,55). Bu etki reversibldir. Sigaranın bırakılması ile prostaglandin değerleri süratle normale dönmektedir (55). Diğer yandan gastrik mukozal kan akımı üzerine olan etkileri tartışmalıdır (42). Sigara kullananlarda HP enfeksiyon sıklığında artış vardır (42). Sigaranın NSAİİ kullanan hastalardaki gastropati üzerine olan etkisi az sayıdaki çalışmada incelenmiştir. Sayan çalışmasında; 7 günlük naproksen tedavisi sonrasında gastrik mukozal lezyonların şiddetinin sigara kullanımı ile değişiklik göstermediğini bildirmiştir (61). Bizim kliniğimizde yaptığımız çalışmada da sigara kullanımının NSAİİ kullanımı ile oluşan gastrik lezyonların sayı ve şiddetini etkilemediği gösterilmiştir (40). Aynı çalışmada ise ilginç olarak sigara kullanan hastalarda rezidüel gastrik sıvıdaki prostaglandin düzeyleri, kullanmayan hastalara oranla yüksek olarak bulunmuştur (93.18±48.19 pg/ml ve 81.18±38.58 pg/ml,p<0.01).

NSAİİ'ler ile HP arasındaki etkileşim hücrel ve biyokimyasal seviyede olmaktadır. Burada iki mekanizma suçlanmaktadır: 1- HP enfeksiyonunun varlığında uygulanacak NSAİİ tedavisi mevcut inflamasyonun daha da ağırlaşmasına neden olabilir. İnflamatuar hücreler ile NSAİİ'ler arasında gelişen metabolik etkileşimler, hücrelerin toksisitesi ve doku hasarı kapasitesini değiştirir. NSAİİ'lerin COX'ı inhibe ederek gastroprotektif tesirli mad-

deleri azalttıkları bilinmektedir. Özellikle prostaglandinler üzerindeki etkisi ile gastrik defansif mekanizmaların bozulması mukozada yüzeye! ülserasyonu arttırarak. HP gibi bakterilerin inflamasyonuna ve bunu takiben nötrofil lökositlerin aktivasyonuna. toksinler, otokoidler, sitokinler ve diğer inflamatuvar mediyatörlcrin serbestleşmesine neden olabilirler. Sonuçta inllamasyon büyük ölçüde artar (48,62-65). LTB4, LTC4, LTD4 ve LTE4 serbestleşmesi. HP enfeksiyonuna karşı oluşan inflamatuvar yanıtın önemli derecede artmasına katkıda bulunur (66,67). 2- NSAİİ'lar reaktif oksijen denvelerinin ve serbest radikallerin oluşumunu sağlayarak doku hasarına neden olurlar (68,69). Bu ilaçlar oksidatif fosforilasyonu inhibe ederler, ksantin oksidaz. yolunu aktive eden cAMP oluşumuna yol açarak, serbest oksijen radikallerinin meydana gelmesini sağlarlar. NSAİİ'lar lipooksijenaz yolunda da serbest oksijen radikallerini üretirler (63,65,69). Ayrıca radikallerin temizlenmesinde prostaglandinlere bağlı olarak oluşan mukozal mukus yapımını azaltırlar. Bu kötü etki HP'nin mukoza tarafından sentezlenen müsini degrade etmesiyle daha da güçlenir. Böylece müsünün degradasyonu da mukozal korunmayı anlamlı derecede bozar (70). HP'nin mukus tabakasını yıkmaya ve H⁺ difüzyonunu etkilemesi, NSAİİ'larm etkisinin dolaylı olarak artmasına neden olmaktadır (70). Oysa yapılan çalışmalar bu sonuçlara zıtlık göstermektedir. Lanza ve ark.(71). Bağcı ve ark. (72) ile Sayan (61)'m çalışmalarında; HP (+) ve HP (-) gruplarda saptanan gastrik mukozal lezyonların şiddetleri arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Kim ve ark. ise 15 günlük naproksen tedavisi sonrasında HP (+) grupta saptanan gastrik mukozal lezyonların. HP (-) gruba oranla anlamlı oranda yüksek olduğunu bildirmişlerdir (73). Bizim kliniğimizde yaptığımız çalışmada da HP (+) ve HP (-) olgularda oluşan gastrik lezyonların sayı ve şiddeti arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (40). Aynı çalışmada ise HP(+) olguların rezidüel gastrik sıvıdaki prostaglandin düzeyleri, kullanmayan hastalara oranla düşük olarak bulunmuştur (74.93±57.27 pg/ml ve 93.18-60.00 pg/ml, p > 0.05).

Sonuç olarak, sıklıkla günlük reçetelerimizde yer verdiğimiz NSAİİ'larm gastrik mukozal bariyer üzerine olan etkilerini bu makalede bir kez daha incelemeye çalıştık. Gastrik yan etkileri nedeniyle

morbidite ve mortalite üzerine etkileri olan bu ilaçları tercih ederken, bunların dikkate alınmasının ülkemiz ekonomisi üzerine de olumlu etkileri olacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Roth SH, Bennett RE. Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs Gastropathy. Arch Intern Med 1987; 147: 2093-100.
2. Carson JL, Willett LR. Toxicity of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs. An Overview of the Epidemiological Evidence. Drugs 1993; 46 (Suppl 1): 243-8.
3. Brooks MR, Day OR. Non-Steroid Antiinflammatory Drugs. Differences and Similarities. N Eng J Med 1991; 324 (24): 1716-25.
4. Greene JM, Winickoff RN. Cost-Conscious Prescribing of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs for Adults with Arthritis. Arch Intern Med 1995; 152: 1995-2002.
5. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert MB, Bloch DA. Toward an Epidemiology of Gastrointestinal Disease Associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use. Gastroenterology 1989; 96:647-55.
6. Lanza LL, Walker MA, Borlnichak EA, Dreyer NA. Peptic Ulcer and Gastrointestinal Hemorrhage Associated with Non-Steroidal Antiinflammatory Drug Use in Patients Younger than 65 Years, A Large Health Maintenance Organization Cohort Study. Arch Intern Med 1995; 155 (10): 1371-7.
7. Rodriguez LAG, Jiek N. Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding and Perforation Associated with Individual Non-steroidal Antiinflammatory Drugs. Lancet 1994; 344: 769-72.
8. Carson JL, Strom BL, Morse ML, Pharm B, West SL. The Relative Gastrointestinal Toxicity of the Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs. Arch Intern Med 1987; 147: 1054-9.
9. Lichtenstem DR, Syngal S, Wolfe MM. Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and the Gastrointestinal Tract. Arthritis Rheumatism 1995; 38 (1): 5-18.
10. Soli A, Weinstein WM, Karata J, Me Carly I. Non-steroidal Antiinflammatory Drugs and Peptic Ulcer Disease. Ucla Conference, School of Medicine. Los Angeles, California. Ann Intern Med 1991; 114: 307-19.
11. Davenport HW, Warner HA, Code CE. Functional Significance of Gastric Mucosal Barrier to Sodium. Gastroenterology 1964; 47: 142-52.
12. Chamberlain EG. Acute Hemorrhagic Gastritis. Gastroenterology. Clin North Am 1993; 22: 844.
13. Schoen RT, Vender JR. Mechanisms of Non-Steroid Antiinflammatory Drug-Induced Gastric Damage. A. J. Med 1989; 85: 449-58.
14. Kaufmann G. Aspirin-Induced Gastric Mucosal Injury: Lessons Learned From Animal Models. Gastroenterology 1989; 96: 606-14.

- 15 Da'endori IIW. Damage H> Gastric Mucosa, I'fleets ol" Salicylates and Stinni hi! ion. Gastroenterology 1'65; 49: 189-96.
- I(>Cooke \R. The Role of Mucosal Hairier in Drug Induced Ulceration ami Erosions. I)i» Dis Sci 1976: 2 1: 1 55-64.
- 1 7. Rains ford KI). Willis ('. Relationship of Gastric Mucosal Damage Induced in Pigs hv Anliuifianiinalory Drugs to Their hlfects on Prostaglandin I'roduelion. Dig Dis Sei 19S2: 27: 624M5.
- IS. Flclsrom G. Intraeclhiler Accuniukition and Periniability Effects ol" Some Weak Acids m the Isolated from Gastric Mucosa. Ada Physiol Scand 197 | S2: 1-16.
- FMImgson DJ. Ilo S. Effect of Aspirin and Related Compounds on the fine Structure of Ylause Gastric Mucosa. Gastroenterology 1971: 61: 156-77.
- 20 Alenguy R. Masters YF. Effects of Aspirin on Gastric Mucus Secretion. Surg Gvnecol Obslcl 1965: 121: 92-N.
21. Menguv K. Desbaillcis I. Influenza ol* Phenylbutazone on Gastric Secretion of Mucus. Proc. Soc. Exp. Hiol. Med.. 1967: 1 25: 11 OS-11
22. Menguv R. Deslxullels I. Role ol Inhibition ol Gastric Mucus Secretion in the Phenomenon of Gastric Mucosal Injury by ludoiuetaciii. Am .1 Dig Dis j967: 12: 862-6.
23. Bernstord RG. Wells YE Dixon ML Gastric Epithelial Muciiis. A Densitoinei ic I Iistoeheniieal Stuck ol Aspiriu-Indtieed Damage in the Rat. Hr.1 E\p Palliol 19S5: 66:27-33.
24. Kent PW. Allen A. The Biosynthesis of lulestiuul Mucins: 'the 1 .fleet of Salicylate on Glycoprotein, Hiosyuthesis by Sheep Colonic and 11 in nan Gastric Mucosal Tissues in Vitro. Hiochem J F>6K: 11) >: 045-5S.
25. Saro.siek J. Mizuta K. Sloimany A. Slonuany B. Effect of Aceivlsa lvcil ic acid on Gastric Mucin Viscosity, Permeability to Hydrogen Iou. ami Susceptibility to Pepsin. Hioclim Pharmacol 19S0: 35: 429 1-5.
26. Gamer A Mechanism ol Action ol Aspirin on the Gastric Mucosa of the Guinea Pig. Acta Physiol Scand 197S; 101-10.
27. Garner A. Flestroiu G. Heelings JR. Effects of Antiinllammalory Agents ami Prostaglandins on Acid and Bicarbonate Secretion in the Amphibian-Isolated Gastric Mucosa. Gastroenterology 1979: 77: 451-7.
- 2S. Liclcnberger I.M. Graziani FA, Dial FT Butler HI). Hills ISA. Role of Surface Active Phospholipids In Gastric Protection. Science 19K3; 219: 1327-9.
- 29, ilhan M. Siklooksijenaz. İlaettepe Tip Dergisi 1996: 27 (2): 58-60.
50. Vane JR. Bolting RM. Overview Mechanisms of Action of AntiinllammaloiY Drugs. In: Yaue .1. Bolting .1. Bolting R. eds. Improved \on-Sieroid Antiinllammatory Drugs. CO.Y-2 Enzyme Inhibitors. Proceedings of a Conference Held on October 10-11. 1995. Dordrecht. Boston. Loudon: London: Kluwer Academic Publishers. 1995. 1-27.
- 5 I. Chuiada PC. Faiigcrbach R. Differential Inliibilion of Murine Prostaglandin Synthase-1 and - 2 by Non-Sleroidal Antiinflammatory Drugs Using Fxogeuous and Fndogciicons Sources of Araeludoiue Acid J Pharmacol Lxp. "1 her 1997: 2Sli (2): 606-1 3,
32. Rabasseda X. N'imesulide. A Selective Cvclooxvgeua.se 2 Inhibitor Antiinflammatory Drug. Drugs of Today 1996: 32 (Suppl D): 1-23.
33. favares IA, Bennett A. Acemetacin and Indometacin. Differential Inhibition of Constitutive ami Inducible (vcl-oxygenases in Human Gastric Mucosa and Leucocytes. Int J Tissue React 1993; 15 (2): 49-53.
54. Laine L, Sloane R, Ferretli M, Cominelli F. A Randomized. Double-Blind Comparison of Plasebo, Flodolac and Naproxen on Gastrointestinal Injury and Prostaglandin Production. Gastrointest. Endoscopy 1°95: 42 (5): 428-35.
55. Mehla S. Dasarathly S. Taudou RK. Mathur M. Malax iva AN. A Prospective Randomized Study of the Injurious Effects of Aspirin and Naproxen on the Gastroduodcnal Mucosa in Patients. Am .1 Gastroenterol 1992: 87 (X): 996-1000.
36. Navarro C. Bravo MF. C'arullo C. Bulbena (). Gastroloxıc Activity and Inhibitory Effects on Gastric Mucosal PGF2 Production with Different Nou-Steroidal Antiinllammatory Drugs: Modifications Induced by Pretreatment villi Zinc Aeexamate. Prostaglandins Leukot. Fssent. Fallv Acids 1994; 50 (6): 305-10.
37. Preelik G, Abedin G. Stange OF. Baezako K, Ditsclutueit IF Endogeous Prostaglandin Synthesis and Gastrins: Lack of Correlaliou with Endoscopic Findings. Helicobacter Colonization and Leucocylic Infiltration of the Mucosa. Z. Gastroenterol 1993; 31 (10): 636-7.
38. Sarosiek J. Mareinkiewicz M, Parolısı S. Peura DA. Prostaglandin E2 Content in Residual Gastric Juice Reflects Endoscopic Damage to the Gastric Mucosa After Naproxen Sodium Administration. Am J Gastroenterol 1996: 91 (5): 873-8.
39. Taha AS. McLoughlin S, Holland P.I. Kelly R\W. Slurroek RD, Russcl R1. Effect on Gastric and Duodenal Mucosal Prostaglandins of Repeated Intake of Therapeutic Doses of Naproxen and Etodolac in Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis 1990; 49 (6): 354-8.
40. Gözay<hn M. Rezidiyel Gastrik Sıvıdaki Prostaglandin F2 düzeyi ve Nonsteroid Antiinflammatuar İlaç Kullanınu ile Oluşan Gastropati Arasındaki İlişki. GAFA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi. İç Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi. istanbul, 1997.
41. Cıpollını F. Mecozzi V, Atilla F. Endoscopic Assesment of the Effects of Nimcsulide on the Gastric Mucosa: Comparison with Indornethacin. Cur Therapalic Resc 1989; 46 (6): 1042-8.
42. Fudoh K. Leung FW. Effects of Smoking and Nicotine on the Gastric Mucosa: A Review of Cluneal and Experimental Evidence. Gastroenterology 1904: 107; S64-78.
- 45 Lauritseiı K. Faurseu FS. Bukhase K. Maiisen JR. Prostaglandins and the Resistance of the Gastroduodcnal Mucosa. Ugeskr. Faeger. (Denmark). 19S9; 151 (2): 70-4.
44. Söil A, Kurala J. Me Guigan JE. Ulcers. Nou-Sleroidal Antiinflammatory Drugs and Related Matters. Gastroenterology 1989; 90: 561-8.

- 4A. Rainstoid KI). Mechanisms of Gastrointestinal Damage by NSAIDs. *Ageus Actions Siippl (Switzerland) IW3; 44: 58-64.*
46. \Valiaee .11. Keenan CM. Cucala M. Mugndge K.G. Pareiue I. Mechanisms I'uderiuiug the Protective I-fleets of Iulerleukin I in Experimental Non-Steroidal Aiiliuullaininalory Diiiii: (Kislropathy Gastroenterology 1992: 102 (4 Pi 1 I: 19-28).
47. Appleyard ("B. McCaflertv DM. Tigley AW. Swain Aid. Wallace .11. Tumor Necrosis Eaelor Mediation of NSAID-Induced Gastric Damage: Role of Leukocyte Adheranee. *Am .1 Physiol l»>6: 2-0 t 1 I', 1): 42-8.*
48. Wallace .IE. Keenan CM. Granger DN. (iaslrie LTceration Induced by Non-Steroidal Antimnamatory Drugs is a Ncmrophil Dependent Process. *Am .1 Physiol 1690; 259: K ill iiver Physial 22 |: <I 46'.*
49. KouUirek SJ. Br/o/owski T. Slaehura .I. Majka J. Role of Neiiilrollls and Mucosal Blood Plow in (iaslrie Adaptation to Aspirin. *Eur .1 Pharmacol 1994:253(1-21): 107.*
- 5(>.Kelly SM. Jenner .IK. Dickinson RI. Hunter JO. Increased (iaslrie Juice Epidermal (irowlh factor alter Nonsteroidal Aiui-mllamalory Drug Ingestion, (hit 1994: 35 (5); 611-4.
51. Griffin MR. Piper JM. Daugherty JR. Snowden M, Ray WA. Yon-Sleroidai Aiiii-iiiflamniatory Drug Use and Increased Risk for Peptic Ulcer Disease in Elderly Persons. *Ann Intern Med 1991: 1 14 (4): 257-63.*
52. Gabriel SI. Jaakkiiuuiien P. Bombardier G. Risk for Serious Gastrointestinal Complications Replied to Use of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs: A Mela Analysis, *Aim Intern Med 1991; 1 15: 787-96.*
- Avlleun. I). Dobsou A. Punier (. Variability in the Risk of Major (lastroiuieslinal Complications from Nonaspin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Gastroenterol 1993; 105: 1078-88.*
54. Piper JM. Ray WA. Daugherty JR. Griffin MR. Corticosteroid Use and Peplie Ulcer Disease: Role of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs. *Ann Intern Med 1991: 114: 735-40.*
55. GuslaiKli M. Sigara Diiodenuma Nasi! Zazar Verir? *Litcratiir. 1988: 209-10.*
56. Mum SN. Dino.se VP. Clearfield HR. Chcy WY. Simultaneous Measurement of Basal Pancreatic. Gastric Acid Secretion. Plasma Gastrin and Secretin During Smoking. *(astroeulerology 1977; 73: 758-61.*
57. \Violtfeld PP. Ilobsevl M. Comparison of Maximal Gastric Secretion in Smokers and Non-smokers with and without Duodenal Ulcer, (iul 1987: 28: 557-60.
- SS.Malesehi A. Basilico M. Bersani M. Bonalo C. Ballann E. Ronehi G. Serum Pepsinogen I Elevation in Cigarette Smokers. *Seand J Gastroenterol 1988: 23: 602-6.*
- 5«.Ahis\voiiili MA. Ilogan DP. Koss MA. Iseuberg MI). C'jiiarelte Sniokme inhibits Acid-Simiulaiced Duodenal Mucosal Bicarbonate Seereliou. *Ann Intern Med 1993: 1 19: 8S2-6.*
- 6(1.Iseuberg J. Ilogan DL. Koss MA. Selling JA. Human Duodenal Mucosal Bicarbonate Secretion: Evidence for Basal Secretion and Stimulation by Hydrochloric Acid and a Synthetic Prostaglandin E1 Analogue. *Gasiroenterology 1986; 91: 370-8.*
- 6 I.Sayan O. I lelikobakter Piloniuiin Kısa Süreli Non-Steroid Antiintlamatuar İlaç Kullanımına Bağdı Oluşan Gasiro-patıdeki Etkisi, (iATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, iç Hastahkları Servis Şefliğı Uzmanlık Tezi. İstanbul. 1996.
62. Fromm I). Mechanism Involved in (iaslrie Mucosal Resistance to Injury. *Ann Rev Med 1987; 58: 1 19-28.*
63. Whittl BJR. Ulcerogenic Eicosanoids and Related Lipid Mediators in Gastric Mucosal Damage In : (Eds) Garner, A., Whittle. B.J.R.: *Advances in Drug Therapy of Gastrointestinal Ulceration.* John Wiley and Sons Newwork. 165: 188, 1989.
64. Wallace JL. Lipoid Mediators of Inflammation in Gaslrie Ulcer. *Am J Physiol 1990; 258: (GI/Liver Physial 21): G462.*
65. Wallace JL. Prostaglandins Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and Cytoprotection. *Gastroenterology Clinics of North America 1992; 3: 631-45.*
66. Hudson N. Event! S. Edwards T. I-ilopowicz B. Elevation of Gaslrie Mucosal Leukotriene B4 Levels m Patients on Longstanding NSAID Therapy. *Gastroenterology 1991; 100: A 86.*
67. Kayaalp O. Tırker K. Siklooksijenaz Ürünleri: Prostaglandinler, Prostatiklinler ve Tromboksanlar Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı. Sıhhiye. Ankara 1993: 93 (3): 2989-991.
68. Granger DN. Reactive Oxygen Metabolites: Mediators of Cell Injury in the Digestive System. *Viewpoints Dig Dis 1986; 18: 13-6.*
69. Parks DA. Oxygen Radicals: Mediators of Cell Injury in the Digestive System. *Gut 1989; 30: 293-8.*
- 70.Slomiany BP. Bılski J, Sarosiek .I. Campylobacter Pyloridis Degrades Mucin and Undermines Gastric Mucosal Integrity. *Bioehem Biophys Res Comm 1987: 144: 307-14.*
71. Lanza LL, Evans DG, Graham DY. Effect of Helicobacter Pylori Infection on The Severity of Gastroduodenal Mucosal Injury After the Acute Administration of Naproxen and Aspirin to Normal Volunteers. *Am .1 Gastroenterol 1991; 86(6): 735-7.*
72. Bağcı S, Çakırbay H, Demiriz M. Gülsen M. Karalar M. Arpaioğlu O, Alper A. Helicobacter Piloni Enfeksiyonu ile Nonsteroidal Antiinilamatuar İlaçlara Bağlı (iasiroduodenal Mukozal Hasar İlişkisi. *Türk .1 Gastroenterol 1995; 6: 242-7*
73. Kıml JG. Dong SH. Kıml HJ. Kim BİL Lee .11. Chang YVY. Chang R. Effect of Helicobacter Pylon Infection on die Acule Non-Sleroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gaslropathy. *Gastroenlerology 1993; 104 (Suppl 4): A1 18.*