

# Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar ve Gastrointestinal Sistem

Ulvi DEMİREL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ

## GİRİŞ

Ağrı hastayı doktora getiren en önemli subjektif semptomdur. Ölçüsü yoktur. Ağrı ile insanlığın mücadelesi 5000 yıldan fazla süre önce Yunan doktorların söğüt kabukları özütünü kas-iskelet ağrılarına karşı kullanmalarıyla başlar. Salisilik asit ilk sentez edilen ağrı kesicidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'ler günümüzde en sık kullanılan ilaç grubudur. Dünyada her gün 30 milyon kişinin NSAİİ kullandığı bildirilmiştir (1). Bu ilaç grubu gastrointestinal, kardiyovasküler, renal, hipertansiyon vs. oldukça geniş yan etki spektrumuna sahiptirler. NSAİİ kullanımının %60'ının kontrol dışı olduğu, yani hekim tavsiyesi olmaksızın devam ettiği ortaya konulmuştur. Bu durum dünya genelinde NSAİİ ilişkili medikal problemlerin önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Mesleğimizin kutsanmasının en önemli nedeni olan, hastanın ağrısını dindirmek amacıyla başvurduğumuz bu ilaçları, kullanmaktan tamamen vazgeçmemiz mümkün değildir. Ancak bu grup ilaçları kullanırken uygun dozda, uygun sürede, uygun molekülü doğru belirlemek ve kullanılan moleküle ilgili her türlü bilgiye sahip olmak biz hekimler için bir zorunluluktur (2).

Gastrointestinal sistem, dışardan vücuda besin maddelerinin yanında birçok toksik ve antijenik özellik içeren moleküllerin de girdiği bir sistemdir. Zararlı potansiyele sahip moleküllerin

sistemik dolaşıma katılmasının engellenmesinde gastrointestinal sistemde birçok defans mekanizması koordine şekilde çalışmaya devam etmektedir. Tüm bu mekanizmalar sayesinde intakt bir gut bariyer devamlılığı sağlanarak sistemik dolaşıma girmesi istenmeyen moleküller uzaklaştırılır. Bu defans mekanizmalarının biri veya daha fazlasında bozukluk söz konusu olursa, gut bariyer bütünlüğü bozularak birçok istenmeyen reaksiyonlar kaskadiyle vücudun dengesinde önemli sorunlar ortaya çıkması kaçınılmaz hale gelir. Tamda bu noktada; NSAİİ'ler kilit noktada bulunan gut bariyerin bütünlüğünü birçok mekanizmayla bozma potansiyeline sahip olmaları nedeniyle dikkatli kullanılması gereken ilaçlardır (2).

## GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTE POTANSİYELLERİNE GÖRE NSAİİ'LER

**I. Klasik ya da nonselektif NSAİİ'ler (nsNSAİİ):** Yüksek doz asetil salisilik asit (ASA), diklofenak, naproksen sodyum, indometazin, ibuprofen vs. Bu grup ilaçlar hem siklooksijenaz I (COX-1) hem de siklooksijenaz 2 (COX-2)'yi inhibe ederler.

**II. Selektif COX-2 inhibitörleri:** Tenoksikam, meloksikam, selekoksib, rofekoksib vs. Bu gruptaki ilaçlar sadece COX-2 enzimini inhibe ederler.

**III. Yeni jenerasyon NSAİİ'lar:** Nitrik oksit (NO) içeren ve hidrojen sülfid salan NSAİİ'lar, NSAİİ + hiyalüronik asit kombinasyonları, nano NSAİİ'lar yeni jenerasyon NSAİİ'lardır. Bu ilaçların gastrointestinal sistem (GİS) ve kardiyovasküler (KV) toksisite oranları daha düşüktür.

NSAİİ'ların GİS toksisitesi ile ilgili bilgilerimizin çoğu aslında üst GİS (daha çok gastrik ve duodenum kısmında olmak üzere) ile ilgilidir. Ancak son dekada endoskopik teknolojik gelişmeler daha alt kısımlara (ince barsaklar) ulaşmayı mümkün kılmaya nedeniyle, NSAİİ'ların GİS toksisitelerinin sadece üst GİS ile sınırlı kalmadığı ve daha alt kısımlarda da ciddi sorunlara yol açtığı ortaya konulmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarla NSAİİ'ların GİS toksisitesinde üst GİS için geçerli olan bazı faktörlerin alt GİS toksisitesi için hiç de geçerli olmadığı ortaya konulduğu için NSAİİ'ların GİS toksisitesini iki ayrı kategoride incelemenin daha yararlı olacağı ortaya çıkmıştır.

### NSAİİ'LAR ve ÜST GİS TOKSİSİTESİ

Madalyonun ön yüzü NSAİİ'ların üst GİS'deki toksik etkilerini kapsar. Bu toksisite ile ilgili bilinenler alt GİS'dekilerine oranla çok daha fazladır.

NSAİİ kullananların %1-2'sinde ciddi (kanama, perforasyon gibi) komplikasyonlar ortaya çıkar (3). Bu komplikasyonların görülme sıklığının özellikle yaş >70, daha önce peptik ülser öyküsü, iki veya daha fazla NSAİİ'nin bir arada kullanımı, beraberinde antiplatelet ajan, antikoagülan, kortikosteroid ve selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullanımı, ciddi ek hastalık varlığı, alkol ve sigara kullanımı, *Helicobacter pylori* (*Hp*) enfeksiyon varlığı, GİS toksisitesi daha fazla NSAİİ seçimi durumunda arttığı yapılan çalışmalarda görülmüştür (3). NSAİİ'lar molekül yapılarının özelliklerine göre hem lokal temasla hem de sistemik etkileriyle GİS üzerinde toksik etki oluşturma potansiyellerine sahiptirler. Yapılan çalışmalarda oral alınımı takiben, NSAİİ'ların 1. saatte prostaglandin E2 sentezini inhibe ederek kan akımını ve mukus sekresyonunu azalttıkları, safra asitlerini arttırdıkları, 3. saatte GİS epitelyal sıkı bağlantılarının bozulup gıda ve bakteriyel komponentlerin submukozal alana geçerek birçok inflamatuvar yolağı aktive hale getirdikleri, 6. saatin sonunda gut bariyerin tamamen bertaraf olup mukozal yüzeyde ülser ve kanamaların başladığı ortaya konulmuştur. Üst GİS'de bu hasarın daha da de-

rinleşmesinde gastrik asit, pepsin ve *Hp* enfeksiyonunun da önemli katkılarının olduğu uzun süredir bilinmektedir (2).

NSAİİ kullananların üst GİS endoskopik incelemelerinde %30-50'sinde makroskopik düzeyde subepitelyal hemoraji, erozyon ve ülserlerin geliştiği gösterilmiştir. Makroskopik düzeyde lezyon gelişen hastaların %50'sinin asemptomatik olduğu, %40 hastada ise regürjitasyon, heartburn ve dispeptik semptomlar saptanmıştır. Gelişen lezyonlar çoğu zaman mukozal adaptasyon mekanizmalarıyla NSAİİ'lar uzun dönem kullanılmaya devam edilse bile iyileşir. Semptomların ortaya çıkış zamanı ve oranının kullanılan NSAİİ'a göre değişkenlik gösterebileceği de ortaya konulmuştur (4). Bir meta-analize göre selektif COX-2 inhibitörleri (selekoksisib) diğer nsNSAİİ (naproksen, diklofenak, ibuprofen)'lere göre daha az semptomatik ülsere neden olur (5). Ancak endoskopik lezyon varlığı ile hastanın semptomatik oluşu arasında korelasyon olmadığı, ciddi komplikasyon gelişen hastaların %50'sinin bile asemptomatik olduğu gösterilmiştir (6). NSAİİ'lara bağlı en önemli üst GİS yan etki semptomatik veya komplike olmuş (kanama, perforasyon ve obstrüksiyona neden olan) peptik ülserdir. Peptik ülserin komplike hale gelmesi NSAİİ kullananlarda kullanmayanlara oranla 4-5 kat daha yüksektir (7). NSAİİ kullanan hastalarda üst GİS toksisite riski kullanımın ilk ayında en yüksek ve kullanmayı bıraktıktan 2 ay sonrasına kadar devam eder. Yüksek doz asetil salisilik asit ve nsNSAİİ'lar GİS toksisite potansiyeli en yüksek olan ilaçlardır. NSAİİ'ların GİS toksisite riskleri; verilen doza, uzun yarılama ömürlerine, yavaş salınımlı formülasyon ve enterohepatik siklusta dolaşım sürelerine göre oldukça değişkenlik gösterir (3). The SOS Project (Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) çalışmasına göre GİS toksisite oluşturma rölatif risk (RR) oranına göre NSAİİ seçimi de GİS toksisitesi ile karşılaşma sıklığını azaltır. Bu çalışmaya göre NSAİİ'lar: RR<2 olanlar (aseklofenak, ibuprofen, selekoksisib), RR 2-4 olanlar (rofekoksib, meloksikam, nimesulid), RR 4-5 olanlar (tenoksikam, naproksen, diflunisal, diklofenak ve ketoprofen) ve RR >5 olanlar (piroksikam, azapropazon ve ketorolak) şeklinde sınıflandırılabilir. GİS toksisite riski yüksek hasta söz konusu ise bu değerler dikkate alınarak NSAİİ seçimi yapılmalıdır (8).

Siklooksijenaz 2 (COX-2) izoenzimi birçok dokuda inflamatuvar mediatörlerle indüklenen ağrıya, inflamasyon ve ateşe aracılık eden bir enzimdir. Bu enzimin 1991 yılında geninin ortaya konulması yeni bir NSAİİ grubu geliştirilmesine kapı

açmıştır. Bu izoenzim selektif inhibe edilse bile GİS mukozal bütünlüğünün korunmasında anahtar rol oynayan prostaglandinlerin (COX-1 aracılıklı) üretiminin devam ettiği gösterilmiştir. Böylece GİS'de prostaglandinlerin sayesinde düzenlenen kan akımı, mukus sekresyonu, bakteriyel invazyonun engellenmesi, nötrofil migrasyonunun inhibisyonu ve indüklenilen nitrik oksit sentezinin engellenmesi gibi fonksiyonlar sürdürülebilir. Prostaglandinlerin sayesinde sürdürülebilir bu fonksiyonların devamı sayesinde NSAİİ toksisitesi engellenir veya gelişmişse doku hasar iyileşmesi hızlanır. Randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelenmesinde COX-2 inhibitörlerinin (selekoksisib, rofekoksib, etorikoksib, valdekoksisib ve lumirakoksib) klasik NSAİİ'lara göre istatistiksel olarak anlamlı daha az ülser ve ülser komplikasyonlarına ve daha iyi GİS tolerabiliteye sahip oldukları gösterilmiştir (9). Çok sayıda hastayı içeren, COX-2 inhibitörleri ve nsNSAİİ + proton pompa inhibitörü (PPI) kombinasyonunun karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada, COX-2 inhibitörlerinin daha az peptik ülser kanamasına, perforasyona ve obstrüksiyona neden oldukları ortaya konulmuştur (10). Ancak COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler komplikasyon riskinin de unutulmaması gerekir (rofekoksib, etorikoksib en fazla riskli) (11).

Nitrik oksit ve hidrojen sülfid güçlü gastrointestinal mukozal koruyucu özelliğe sahip iki moleküldür. Bu iki moleküle NSAİİ'lerin kombine formlarının NSAİİ'lara sekonder GİS hasarının önüne geçebileceği fikri ortaya atılmıştır (12). Bu iki moleküle kombine edilerek geliştirilen NSAİİ kombinasyonlarının yararlı etkileri ortaya konulmuşsa da çalışmalar devam etmektedir. NSAİİ + hiyalüronik asit kombinasyonu, intravenöz ibuprofen ve nano-formüle NSAİİ'lar (diklofenak, indometazin, naproksen, meloksikam) üzerinde çalışmaların hala devam ettiği diğer yeni jenerasyon NSAİİ'lardır (13).

NSAİİ toksisitesine bağlı hospitalizasyon 1992 yılına kadar pik (%1.5) yapmıştır. 2000 yılına kadar ise daha düşük dozda NSAİİ kullanımı, GİS toksisite potansiyeli daha az NSAİİ tercihi, PPI kullanımının artması ve *Hp* enfeksiyonu prevalansında azalma gibi faktörlere bağlı olarak ankomplike ülserle bağlı hospitalizasyon %0.5'lere kadar gerilemiştir (14). Ancak komplike ülserle bağlı hospitalizasyon oranında beklenen azalma olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte üst GİS toksisite sıklığı azalmasına rağmen, alt GİS toksisite oranında hızla artışın olduğu da saptanmıştır (3).

NSAİİ'lara sekonder üst GİS patolojilerinin tedavisinde proton pompa inhibitörleri başarıyla kullanılır. Hastada komplikasyon oluşumunu arttıran modifiye edilebilir risk faktörleri mutlaka düzeltilmelidir. Riskli hastalarda COX-2 inhibitörleri tercih edilebilir. Endoskopik tedavi yöntemleri ve gerekli durumlarda cerrahi tedavi uygulanır. Yakın gelecekte yeni jenerasyon NSAİİ'lar sayesinde üst GİS toksisite sıklığı oldukça azalacak gibi görünmektedir.

## NSAİİ'LAR ve ALT GİS TOKSİSİTESİ

Madalyonun arka yüzünde NSAİİ'ların alt GİS üzerindeki toksik etkileri vardır. Bunlar hakkında bilgilerimiz üst GİS'e oranla oldukça kısıtlı ve son dekada aittir. Son zamanlarda yapılan çalışmaların sonuçları, NSAİİ'ların alt GİS'de de sanılan aksine oldukça yüksek oranda toksik etki potansiyeline sahip olduklarını ortaya koymuştur.

Son yıllarda kapsül endoskopi ve çift balon enteroskoplardan yaygın kullanılmaya başlanmasıyla NSAİİ'lara bağlı gelişen alt GİS toksisitesi ile ilgili birikimlerimiz artmaya başlamış ve NSAİİ'ların alt GİS toksisitesinin klinik önemini ve sıklığını bildiren giderek artan sayıda çalışma yayınlanmaya başlanmıştır. Son yayınlar NSAİİ'lara sekonder üst GİS toksisite sıklığının azalırken, alt GİS toksisite sıklığının artmakta olduğunu bildirmektedir (15). Üst/alt oranı 1996'da 4.1 iken 2005 yılında bu oranın 1.4 olduğu gösterilmiştir. Üst GİS gibi alt GİS'de de NSAİİ'ların giderek artan oranda kanama, perforasyon ve obstrüksiyona yol açtıkları ortaya konulmuştur (16). Alt GİS'de NSAİİ'ların toksisitesinde fizyopatolojinin oldukça farklı işlediği ve birçok açıdan üst GİS'den farklı olduğu ortaya konulmuştur. Üst GİS'de önemli ek faktörler olan asit pH, pepsinojen ve *Hp* enfeksiyonu alt GİS için hasarlayıcı faktörler değildir. Asit pH duodenumda nötralize olur, nötr pH'da pepsinojen aktivitesi sonlanır ve alt GİS'de *Hp* kolonize değildir. NSAİİ'ların alt GİS toksisitesinde oldukça farklı faktörler devreye girer. Bunlar; **a)** safra asitleri (özellikle sekonder safra asitleri), **b)** intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ve intestinal disbiyozis (ileri derecede artmış D-glükronidaz enzim aktivitesi), **c)** intestinal motilite artışı, **d)** NSAİİ'ların tekrar tekrar enterohepatik siklusa dahil olmaları ve e) bizzat proton pompa inhibitörü veya histamin2 reseptör blokörlerinin (H2RA) kullanılmasıdır (17).

Üst GİS'de NSAİİ'ların oluşturduğu toksisiteyi engellemek veya tedavi etmek için kullanılan PPI ve H2RA'lerinin alt GİS

için oldukça zararlı olabileceği ortaya konulmuştur. Son zamanlarda NSAİİ + düşük doz ASA kullanan hastalarda bir şekilde tedaviye PPI eklendiğinde **“The perfect intestinal storm”** olarak adlandırılan ve bu üç ilaç kombinasyonunun sinerjistik etkisiyle alt GİS’de hasarın muazzam düzeylere ulaştığı bir durum tarif edilmiştir. Bu olayda PPI kullanımının veya asit sentezinin bloke edilmesinin alt GİS’de aşırı bakteriyel çoğalma veya intestinal disbiyozise yol açarak hasarı inanılmaz düzeyde arttırdığı gösterilmiştir (18). Bu durum üst GİS hasarını önleme veya tedavi etmek için güvenle kullandığımız asit sentez blokörlerini alt GİS hasarı ihtimali varsa, kullanmaya başlamadan önce oturup bir daha düşünmemiz gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) (19) çalışmasıyla etorikoksib ve diklofenak’ın uzun dönem kullanımı sonucu oluşan tüm ciddi GİS toksisite-lerinin %40’ının alt GİS kökenli olduğu, yine 3 aylık NSAİİ kullanımı sonrasında ince barsakta %71 oranında hasar olduğu gösterilmiştir (20). Yavaş salımlı diklofenak’ın 2 haftalık süreyle kullanılmasıyla ince barsakta %68-75 oranında makroskopik hasar olduğu gösterilmiştir (21). Sağlıklı gönüllülerde bile naproksen Na + PPI kombinasyonunun 2 haftalık kullanımında %55 oranında hasar gelişmiştir (22). ASA molekülü alt GİS için genel olarak güvenli kabul edilir. Ancak artan sayıda çalışma ASA’nın alt GİS hasarıyla artmış kan kaybına sebep olabileceği (23) ve sağlıklı gönüllülerde bile %50 oranında hasar geliştirebileceği bildirilmiştir (24). Diğer önemli bulgu ise enterik kaplı ASA formülasyonlarının üst GİS için koruyucu rol oynamasının aksine bu formların alt GİS için enterik kaplı olmayan ASA formlarından çok daha toksik olduklarının ortaya konulmuş olmasıdır (25). COX-2 inhibitörlerinin NSAİİ ve NSAİİ + PPI kombinasyonlarına oranla sağlıklı bireylerde daha az hasara neden olduğu gösterilmiştir (26). CONDOR (Celecoxib vs Omeprazole and Diclofenac in Patients With Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis) çalışmasıyla osteoartrit ve romatoid artrit (RA) hastalarında selekoksib ve yavaş salımlı diklofenak + PPI’ın üst ve alt GİS hasarı açısından karşılaştırılmasında selekoksibin 4 kat daha az hasar oluşturduğu gösterilmiştir (27).

NSAİİ’lerin toksik etkileri ile alt GİS’de artmış permeabilite, inflamasyon, kan kaybı ve anemi, malabsorpsiyon ve mukozal ülserlere neden olduğu gösterilmiştir (15). Romatoid artrit nedeniyle uzun süre NSAİİ kullanan ve demir eksikliği anemisi olan hastaların %47’sinde aneminin tamamen ince

barsak hasarına bağlı olduğu saptanmıştır (28). Artmış mukozal permeabilite ve inflamasyon NSAİİ’lere bağlı en sık karşılaşılan bulgulardır. ASA ve COX-2 inhibitörleri ise permeabiliteyi etkilemez (29). Alt GİS’de gözlenen bu toksik etkilerin NSAİİ kesilse bile 1-3 yıla kadar devam ettiği unutulmamalıdır (30).

Alt GİS kanama nedeniyle hospitalize edilmiş hastaların %86’sında son 7 gün içinde NSAİİ veya ASA kullanım öyküsü olduğu bildirilmiştir. Yine perforasyon nedeniyle hospitalize edilen hastalarda da aynı durum ortaya konulmuştur (31). NSAİİ’lerin alt GİS’de divertiküler kanama riskini 3.4 kat arttırdığı bildirilmiştir (32). COX-2 inhibitörlerinin majör alt GİS komplikasyonları konusunda belirsizlik olmakla birlikte CONDOR çalışmasında COX-2 inhibitörlerinin diklofenaka göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (27). Özellikle uzun süre NSAİİ kullanılacaksa, alt GİS üzerinde toksik etkisi daha az olan COX-2 inhibitörlerinin tercih edilmesi önerilmektedir (33).

NSAİİ’lara sekonder alt GİS patolojilerinin gelişimin önlenmesinde veya tedavisinde yol haritası üst GİS patolojilerinin aksine henüz net değildir. NO, hidrojen sülfid içeren ve diğer yeni jenerasyon NSAİİ kullanımı tercih edilebilir. Alt GİS toksisitesi geliştiğinde NSAİİ’nin kesilmesinin faydalı olduğu ve kanama olmuşsa, kanamanın tekrarlama oranınının 16 aylık takip boyunca %4.3’e kadar azaldığı gösterilmiştir (34). Bir sentetik prostaglandin olan misoprostolün NSAİİ’lerin üst GİS toksisitesine karşı yararlı etkileri bilinmektedir. Misoprostolün alt GİS’de de koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (35). Rebamipide intrasellüler prostaglandin sentezini artırıcı etkiyle sitoprotektif etki gösteren bir moleküldür. NSAİİ’lerin oluşturduğu ince barsak hasarı üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (36,37). Antibiyotik ve probiyotiklerin de NSAİİ’lara sekonder alt GİS hasarı üzerinde faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (38,39). Geranilgeranilaseton (HSP-70 indükleyici ve müsin üretimini artırıcı etkiye sahip) ve irsogladin (fosfodiesteraz inhibitörü; epitel arası sıkı bağlantıların bozulmasını engeller) moleküllerinin de NSAİİ’lerin alt GİS toksik etkileri üzerinde yararlı etkileri gösterilmiştir (40,41). Yine D-glükronidaz inhibitörü (ATB-346), kolestraminin yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (17,18). Son bulgular NSAİİ’lara sekonder alt GİS toksisitesinin tedavisinde asit blokörlerinin yerinin olmadığını, aksine asit blokörleri kullanıldığında ise NSAİİ ile sinerjistik etki ile hasar derecesini inanılmaz boyutlara taşıyabileceğini ortaya koymuştur (18,42).

Özetle kişinin GİS semptomlarının varlığı/yokluğu NSAİİ toksisitesini göstermez. GİS komplikasyon oranı NSAİİ kullananlarda 3-5 kat daha yüksektir. Hastada ek risk faktörlerinin varlığı komplikasyon gelişeceğini tahminde önemlidir. NSAİİ ilişkili üst GİS'de komplikasyon oluşacağını gösteren en önemli faktörler; peptik ülser öyküsü varlığı, yaş (özellikle >70) ve birlikte düşük doz ASA kullanımınıdır. Hastaya NSAİİ başlanmadan, kardiyovasküler ve GİS risk faktörlerinin değerlendirilmesi zorunludur. COX-2 inhibitörlerinin üst GİS toksisite oranı riskli gruplarda dahil nsNSAİİ'lara göre daha azdır. Son dekatta üst GİS komplikasyonlarına bağlı hospitalizasyon oranı azalmasına rağmen alt GİS komplikasyonları için durum tam tersinedir. Son bulgular nsNSAİİ'ların üst GİS'de olduğu gibi alt GİS'de de kanama ve perforasyonu arttırdıklarını göstermektedir. COX-2 inhibitörü selekoksib tüm GİS boyunca tek başına nsNSAİİ ya da NSAİİ + PPI kombi-

nasyonlarına oranla daha az hasar ve daha az ciddi yan etkiye sahiptir. Üst GİS'in aksine alt GİS için NSAİİ'lara bağlı komplikasyon gelişimini öngören risk faktörleri henüz net değildir.

Alt GİS komplikasyonların patofizyolojisi üst GİS komplikasyonlarından oldukça farklıdır. Bu durum tedavinin de farklı olacağını göstermektedir. NSAİİ kullanan hastada gelişen toksisitenin lokalizasyonunu (üst/alt GİS kaynaklı mı?) belirlemek tedavide oldukça önem arz eder. Çünkü üst GİS için toksisite önleyici veya tedavi edici olarak güvenle kullanılan asit blokörlerinin NSAİİ'lara sekonder gelişen alt GİS toksisite tedavisinde ya da önlenmesinde asla yeri yoktur. Aksine asit blokörlerinin kullanımı NSAİİ'ların alt GİS toksik etkilerini daha ileri düzeye taşıma potansiyeline sahiptirler. Bunun temelinde de asit blokörlerinin alt GİS'de disbiyozise neden olmaları yatmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Brune K, Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2004;50:2391-9.
2. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2018;154:500-14.
3. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013;15 (Suppl 3):S3.
4. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1153-8.
5. Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R644-65.
6. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 198;28:527-32.
7. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
8. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127-46.
9. Rostom A, Muir K, Dubé C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:818-28.
10. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12:1-278.
11. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
12. Fiorucci S, Distrutti E. COXIBs, CINODs and H<sub>2</sub>S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem* 2011;18:3494-505.
13. Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, et al. What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables. *Pain Med* 2013;14(Suppl 1):11-7.
14. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, et al. The rise and decline of non-steroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2433-40.
15. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:333-52.
16. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633-41.
17. Blackler RW, Gemici B, Manko A, et al. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol* 2014;19:11-6.
18. Wallace JL. Polypharmacy of osteoarthritis: the perfect intestinal storm. *Dig Dis Sci* 2013;58:3088-93.
19. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008;135:1517-25.
20. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55-9.
21. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172-8.

22. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133-41.
23. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Faecal blood loss with aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors: systematic review of randomized trials using autologous chromium-labelled erythrocytes. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R7.
24. Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:524-9.
25. Endo H, Sakai E, Higurashi T, et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis* 2012;44:833-8.
26. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1211-22.
27. Chan FKL, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173-9.
28. Lanas A. Update on gastrointestinal disorders associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31(Suppl 4):35-41.
29. Bjarnason I, Smethurst P, Macpherson A, et al. Glucose and citrate reduce the permeability changes caused by indomethacin in humans. *Gastroenterology* 1992;102:1546-50.
30. Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, et al. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987;2:711-4.
31. Lanas A, Serrano P, Bajador E, et al. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology* 1997;112:683-9.
32. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997;42:990-7.
33. Inoue T, Iijima H, Arimitsu J, et al. Amelioration of small bowel injury by switching from nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs to celecoxib in rheumatoid arthritis patients: a pilot study. *Digestion* 2014;89:124-32.
34. Shim KN, Song EM, Jeon YT, et al. Long-term outcomes of NSAID-induced small intestinal injury assessed by capsule endoscopy in Korea: A nationwide multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2015;9:727-33.
35. Bjarnason I, Smethurst P, Fenn CG, et al. Misoprostol reduces indomethacin-induced changes in human small intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1989;34:407-11.
36. Mizukami K, Murakami K, Abe T, et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol* 2011;17:5117-22.
37. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Gastroenterol* 2008;43:270-6.
38. Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1993;38:417-25.
39. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, et al. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* mitigates Aspirin-induced small bowel injuries: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Digestion* 2017;95:49-54.
40. Xiong L, Huang X, Li L, et al. Geranylgeranylacetone protects against small-intestinal injuries induced by diclofenac in patients with rheumatic diseases: a prospective randomized study. *Dig Liver Dis* 2015;47:280-4.
41. Isomura Y, Yamaji Y, Yamada A, et al. Irsogladine improves small-intestinal injuries in regular users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastrointest Endosc* 2014;80:118-25.
42. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:175-82.



**ARISTOTELES**  
**(MÖ 384-MÖ 322)**

Yanlış yoldan gitmenin birden çok yolu vardır. Ama doğruyu yapmanın tek bir yolu bulunur.

Yanlış yapmak bu yüzden kolay, doğruyu bulmak ise bu yüzden zordur.