

Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Önlenmesi

Ahmet Tarık EMİNLER, Mustafa İhsan USLAN, Aydın Şeref KÖKSAL, Erkan PARLAK

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya

GİRİŞ

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer alır. 2009 yılında Hollanda'da 3 milyon hasta reçetesinde NSAİİ yer almakta iken; yine aynı yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde; sık tüketilen NSAİİ'lerden olan naproksen ve ibuprofen reçetesi toplam 40 milyon kutuya ulaşmıştır (1). Türkiye'de ise IMS (International Medical Statistic) verilerine göre 2013 yılında 120 milyon NSAİİ reçete edilmiştir.

Günümüzde özellikle gelişen iletişim araçları sonucunda daha çok reklamı yapılabilen ve daha kolay ulaşılabilen "raf üstü reçetesiz" ilaç grupları içerisinde de NSAİİ'lar önemli yer tutmaktadırlar. Bu konu ile ilgili yapılan bir İtalyan anket çalışmasında katılımcıların %15'inin son bir hafta içerisinde bu tür bir ilaç kullandığı görülmüştür (2).

Sık kullanılan NSAİİ etken maddeleri Tablo-1'de özetlenmiştir. NSAİİ'ler en sık analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik olarak kullanılmaktadırlar. Bununla beraber gut hastalığı tedavisi veya kolorektal kanser profilaksisinde de kullanılan NSAİİ'lere ek olarak düşük doz asetilsalisilikasit (ASA) kalp-damar hastalıkları profilaksisinde tercih edilmektedir.

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların gastrointestinal sistem (GİS) içerisinde mide ve duodenum üzerine yaptıkları olum-

suz etkiler uzun yıllardır bilinmekte olup, yine de bu konuda aktif çalışmalar halen devam etmektedir. NSAİİ'ların GİS'in diğer bölümleri üzerindeki etkileri genelde vaka sunumları olarak değerlendirilmekte olup patogenezi ve tedavisi konusunda net bir görüş ortaya konulmamıştır.

NSAİİ ve DISPEPSİ

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar başta dispeptik yakınmalar olmak üzere üst gastrointestinal sistemi ilgilendiren her türlü semptomla ilişkili olabilmektedir. NSAİİ kullanan hastaların %10-20'sinde dispeptik yakınmalar olabileceği bildirilmiştir. Özellikle romatoid artrit gibi uzun süreli NSAİİ kullanması gereken hastaların %5-15'inde dispeptik yakınmalar nedeniyle ilacın kesildiği görülmüştür. Ancak unutulmalıdır ki dispeptik yakınmaların şiddeti ile mide veya duodenumdaki erozif veya ülseratif lezyonların varlığı arasında ilişki mevcut değildir.

NSAİİ ve GASTRİK EROZYON

Akut gastrik mukozal erozyon ya da subepitelyal hemoraji olarak klinik bulgu verebilen NSAİİ'ların mide üzerindeki lokal mukozal etkileri genellikle asemptomatiktir. Aspirin ve diğer

Tablo 1. Sık kullanılan NSAİİ etken maddeleri

Non-Salisilatlar	Salisilatlar
Etodolak	Aspirin
Fenoprofen kalsiyum	Diflunisal
Flurbiprofen	Salsalat
İbuprofen	Kolin salisilat
İndometazin	Magnezyum salisilat
Ketoprofen	COX-2 inhibitörleri
Mefenamik asid	Celecoxib
Meloksikam	Rofecoksib
Naprosen	Parecoxib sodyum
Piroksikam	Valdecoxib
Sulindak	Lumiracoksib
Diklofenak sodyum	Etoricoksib

Tablo 2. Peptik ülser oluşumunda etkil agresif faktörler ve mukozal koruyucu mekanizmalar

Agresif Faktörler	Mukozal Defans Faktörleri
1. <i>H. pylori</i> enfeksiyonu	1. Yüzeysel mukus sekresyonu
2. NSAİİ, aspirin	2. Mukus bikarbonat salgısı
3. Kortikosteroidler	3. Mukozal kan akımı
4. Sigara	4. Apikal epitel hücre transport sistemi
5. Alkol	5. Epitelyal rejeneratif kapasite
	6. Prostaglandinler

birçok NSAİİ karboksilik asid derivesi olup bu ilaçlar gastrik lümenin asidik pH'sında iyonize olmayıp, gastrik mukozadan pH 7 olan intrasellüler sitoplazmaya geçerek intrasellüler alanda iyonize hale döner. Buradan hücreler arasına geçen ilaçlar epitelyal bölgede hasara neden olurlar. Bu topikal etki genellikle saatler içerisinde oluşur ve günler içerisinde, artan mukozal hücre çoğalması ve gastrik kan akımında düzelme sonucunda "adaptasyon fenomeni" adı verilen süreçle iyileşme eğilimine girer. Bu adaptif olayın yetersiz kaldığı bazı hastalarda ise ülser oluşumu meydana gelir.

NSAİİ ve PEPTİK ÜLSER

Kronik NSAİİ kullanan hastaların en az %25'inde peptik ülser geliştiği; bu ülserlerin %2-4'ünde ise kanama ya da perforasyon gibi komplikasyonların geliştiği bilinmektedir. A.B.D.'nde NSAİİ'ye bağlı ülser komplikasyonlarından dolayı yılda

ortalama 100.000 hasta yatışı ve özellikle yüksek risk gruplarında 7.000-10.000 hasta/yıl ölüm meydana gelmektedir (3). Yapılan çalışmalar NSAİİ kullananlarda ciddi komplikasyonlar için 2.74 kat rölatif risk artışı bildirmiştir (4).

Bilindiği gibi peptik ülser patogenezi en önemli etken gastroduodenal mukozal defans faktörleri ile agresif faktörler arasındaki dengesizliktir. Mukozal defans faktörleri ve agresif faktörler Tablo-2'de özetlenmiştir. Bununla beraber siroz, kronik böbrek yetmezliği, Zollinger-Ellison sendromu veya hiperparatroidizm gibi sistemik hastalıklar veya iskemi, şok gibi mide mukozal kan akımını bozan durumlar da ülser oluşumunu kolaylaştırmaktadır.

Gastrik mukozal bariyer ve sitoproteksiyonda en önemli rolü oynayan prostaglandinler gastrointestinal sistem mukozasını zedelenmelere karşı korurlar. GİS mukozal siklooksijenaz (COX) aktivitesinin inhibisyonu sonucu gastroduodenal mukozada prostaglandin konsantrasyonunun azalması NSAİİ ilişkili mukozal toksisitenin en önemli mekanizması olarak bilinmektedir. Fosfolipaz A2 enzimi ile membran fosfolipidlerinden üretilen araşidonik asit siklooksijenaz enzimi ile prostoglandin türevlerine dönüşmektedir. Burada hız kısıtlayıcı basamak olan siklooksijenaz enziminin bilinen iki izoformu mevcuttur: COX-1 ve COX-2. Burada COX-1 yolağından üretilen PGE₂ GİS mukozal bütünlüğün korunmasında kritik rol oynamaktadır. COX-2 yolağından üretilen prostoglandin türevleri ise özellikle inflamasyon sürecinde görevli olup, GİS üzerine etkileri daha düşüktür.

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların COX enziminin izoformları üzerine yaptıkları etkinin spesifitesine göre GİS yan etkileri farklılık göstermektedir. Son yıllarda özellikle COX-2 üzerinden antiinflamatuvar etkinlik gösteren NSAİİ'lerin üretilmesi ile özellikle ülser oluşumu ve komplikasyonların azaltılması amaçlanmış ancak bu ilaçlar, ortaya çıkan kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle şu anda piyasadan çekilmişlerdir.

NSAİİ ve *HELICOBACTER PYLORI*

Peptik ülser patogenezi içerisinde NSAİİ'lerin enzim inhibisyonu yaparak etki etmesi yanında eşlik eden bir takım farklı risk faktörleri de mevcuttur. Bunlar içerisinde en önemlilerinden bir tanesi *H. pylori* pozitifliği olarak gözükmektedir. Yapılan çalışmalarda unkomplike veya kanayan peptik ülser

Tablo 3. Maastricht IV Konsensus raporunda NSAİİ ve *H. pylori* birlikteliği ile ilgili öneriler

<i>H. pylori</i> eradikasyonu; NSAİİ ve düşük-doza ASA ile ilişkili komplike ve unkomplike gastroduodenal ülser riskini azaltmaktadır.	Kanıt düzeyi 1b	Öneri derecesi A
Peptik ülser hikayesi olan kişilerde NSAİİ tedavisi başlamadan önce <i>H. pylori</i> eradikasyonu yararlıdır.	Kanıt düzeyi 1b	Öneri derecesi A
Halen NSAİİ tedavisi almakta olanlarda tek başına eradikasyon gastroduodenal ülser riskini azaltmaz. Bu hastalarda devamlı PPI tedavisi verilmelidir.	Kanıt düzeyi 1b	Öneri derecesi A
Gastroduodenal ülser hikayesi olan ASA kullanıcılarında <i>H. pylori</i> testi yapılmalıdır. Eradikasyon yapılanlarda uzun dönemde peptik ülser kanama insidansı düşüktür.	Kanıt düzeyi 2b	Öneri derecesi B

için NSAİİ ve *H. pylori* bağımsız ve sinerjistik faktörler olarak gösterilmiştir (5). NSAİİ kullananlardaki unkomplike peptik ülser hastalığı riski *H. pylori* pozitif olanlarda negatif olanlara göre anlamlı derecede artmış olup (OR 1.81), *H. pylori* pozitif olanlarda ülser riski olmayanlara göre NSAİİ kullanımından bağımsız olarak artmış olarak tespit edilmiştir (OR 4.03) (6). Bu nedenle *H. pylori* ile ilgili tanı, takip ve tedavi açısından belli süre aralıklarında toplanarak raporlar sunulan Maastricht toplantılarının sonucunda *H. pylori* ve NSAİİ birlikteliği ile ilgili önerilerde bulunulmuştur (Tablo-3) (7).

NSAİİ ve PEPTİK ÜLSER PROFILAKSİSİ

Risk Gruplarının Tayini

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç ilişkili peptik ülser profilaksisinde öncelikle GİS toksisitesi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu konu ile ilgili en son 2009 yılında yayınlanan kılavuzda risk grupları net olarak ortaya konulmuştur (Tablo-4) (3). Aslında non-varisiyel GİS kanamanın patogenezi ve etyolojisine bakıldığında birbirinden bağımsız veya birbirini tetikleyen onlarca faktör sayılabilir (8). Özellikle *H. pylori* pozitif bireylerde sigara ve alkol içimi ciddi risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır (9,10). Yine osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlar ve antidepresan tedavide sıklıkla tercih edilen selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ilaçların NSAİİ ile birlikte alındığında özellikle trombosit agregasyonu üzerine yaptıkları olumsuz etkiler sonucu GİS kanama riskinde artışa neden oldukları gösterilmiştir (11,12).

Uzun süreli kardiyovasküler koruma yapılması gereken hasta gruplarında kullanılan düşük doz asetilsalisilik asit (ASA) kullanımını da diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış GİS

kanama veya GİS komplikasyonlarından ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda uzun süreli ASA kullanıcılarında gastrik erozyon %63, peptik ülser de yaklaşık %10 oranında tespit edilmiştir (13). 14 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analiz sonucunda 75-325 mg arası ASA kullanan hastalarda GİS kanama için yaklaşık 2 kat rölatif risk artışı tespit edilmiş olup, özellikle yaşlı, beraberinde multipl ilaç kullanan ve ko-morbiditesi olan hastalarda riskin daha fazla olduğu belirtilmiştir (14).

Düşük doz ASA'nın var olan GİS yan etkileri nedeniyle bu hastalar için daha güvenli olduğu iddiasıyla piyasaya sürülen klopidogrel'in faz çalışmalarında GİS kanama oranı (%1.99 vs %2.66), ciddi GİS kanama riski (%0.49 vs %0.71) ve GİS yan etkileri (%27.1 vs %29.8) ASA'ya göre düşük olarak tespit edilmiştir (15). Ancak güncel çalışmalarda klopidogrel kullanımı

Tablo 4. NSAİİ'lerin GİS toksisitesi açısından risk faktörleri

Yüksek Risk
1. Geçmişte komplike olan ülser öyküsü (Özellikle yakın zamanda)
2. Multiple (>2) risk faktörü
Ortalama Risk
1. Yaş >65
2. Yüksek doz NSAİİ tedavisi
3. Komplike olmamış ülser öyküsü
4. Beraberinde ASA (düşük doz dahil), glukokortikoid veya anti-koagülan kullanımı
Düşük Risk
1. Risk faktörü olmayan

Not: *H. pylori* bağımsız ve ilave bir risk faktörü olup ayrıca değerlendirilmelidir.

ile GİS kanama riski ASA, antikoagülan veya NSAİİ kullanımı ile aynı bulunmuş ve sadece ASA ile yıllık %0.6-1 GİS kanama riski mevcut iken; klopidogrel eklenmesi ile ek %1'lik riskin oluştuğu belirtilmiştir (16).

Kullanılan NSAİİ etken maddesi ile üst GİS komplikasyonları gelişme riski açısından yapılan değerlendirmede de en düşük rölatif risk aseklofenak (RR:1.4) ile en yüksek risk de azapropazon (RR:18,5) ile tespit edilmiştir (17). Yine yapılan çalışmalarda, NSAİİ'lerin yüksek doz alınmasının düşük doz ile karşılaştırıldığında GİS toksisitesi açısından anlamlı derecede rölatif risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (18).

Peptik Ülser ve Komplikasyonlarının Önlenmesinde Uygun Stratejiler

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç veya ASA'ya bağlı peptik ülser ve komplikasyonlarından korunmada etkili stratejiler içerisinde enterik kaplı ya da tamponlanmış ASA preparatları, selektif COX-2 inhibitörleri gibi ilaç özelliklerine yönelik önlemler sayılabilmekle beraber daha çok tercih edilen mide mukozasını koruyucu ilaç eklenmesidir.

a) Enterik kaplı ya da tamponlanmış ASA

Mide içinde parçalanmayıp, daha nötral-alkali ortam olan duodenumda açılarak daha az GİS yan etki görülmesi amaçlanarak üretilmiştir. GİS hasarının endoskopik bulgularını azaltsa da klinik olarak GİS kanama riski açısından yararlı olmadığı gösterilmiştir. Çünkü özellikle GİS kanamaya neden olan faktörün ilacın topikal etkisinden ziyade sistemik etkisi olduğu bilinmektedir.

b) Selektif COX-2 inhibitörleri

Diğer NSAİİ'ler ile karşılaştırıldığında azalmış GİS kanama riskine sahip olduğu bilinen bu grup ilaçların plasebo ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı derecede kanama risk artışına neden oldukları gösterilmiştir (19). Bu koruyucu etki özellikle düşük doz aspirin tedavisi ile beraber kullanan hastalarda belirgin azalmakta olup beraberinde varfarin kullanan hastalarda GİS kanama nedeniyle yatış riskini arttırmaktadır (20). Artmış inme ve myokard infarktüsü nedeniyle şu anda piyasadan çekilen bu moleküllerle ilgili daha düşük yan etki potansiyeline sahip yeni ilaç çalışmaları güncel olarak devam etmektedir (21).

c) Misoprostol

Prostoglandin E₂ analogu olan misoprostol, NSAİİ ilişkili ül-

serlerin önlenmesinde onaylanan ilk ajandır. NSAİİ ile birlikte kullanımda gastroduodenal ülser riski açısından plaseboya göre daha etkin bulunmuştur. Duodenal ülser insidansında %53, gastrik ülser insidansında ise %74'lük bir azalma tespit edilmiştir. Osteoartiritli ve romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmalarda NSAİİ ilişkili ülser korunmasında plasebo, ranitidin ve sukralfattan daha iyi bulunmuş ancak proton pompa inhibitörlerine (PPI) bir üstünlüğü gösterilememiştir (3). 200 mcg tablet şeklinde formları mevcut olup etkin dozu günde 4 doza bölünmüş biçimde toplam 800 mcg/gündür. Dispeptik yakınmalara etkisiz olduğu bilinen ilacın en önemli yan etkileri kramp tarzında karın ağrısı ve ishaldir. Bu şikayetler bazen hastada tedaviyi bıraktıracak kadar şiddetli olabilir. Düşük veya düşük tehditi riski nedeniyle hamile ya da hamile kalma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.

d) H₂ reseptör antagonistleri (H₂RA)

Standart dozlarda; NSAİİ ilişkili gastrik ülserlerden korunmada etkisiz ancak duodenal ülserlerden korunmada etkili olduğu gösterilmiştir. Famoditin 40 mg günde 2 kez verilerek yapılan çalışmalarda NSAİİ ile ilişkili endoskopik gastrik ülser riskini azalttığı bildirilmiştir. Özellikle ekonomik modelleme çalışmalarında NSAİİ kullananlarda ülser kanamasından korunmada H₂RA'leri en az maliyetli strateji olarak göze çarpmaktadır (21). Şu anda ülkemizde simetidin, raniditin, famoditin ve nizatidin olmak üzere dört çeşit molekül piyasada bulunmaktadır. Diyare veya konstipasyon, baş ağrısı, uyusukluk, yorgunluk, kas ağrısı, konfüzyon, deliryum, halüsinasyon, trombositopeni, erkekte jinekomasti, kadında galaktore gibi yan etkileri mevcut olup özellikle simetidin kullanan hastalarda ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır.

e) Proton pompa inhibitörleri

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç veya ASA'ya bağlı peptik ülser ve komplikasyonlarından korunmada şu anda en yaygın olarak kullanılmakta olan ilaç grubudur. Yapılan çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında 6. ayda tespit edilen gastroduodenal ülser insidansında belirgin azalmaya neden olmuşlardır (%3.6 vs %16.5) (22). H₂RA ile yapılan karşılaştırmalarda da ülserin tedavisi ve korunmasında daha üstün bulunmuşlardır (23). Misoprostol ile yapılan çalışmalarda ise 12. hafta sonunda gastroduodenal ülser insidansında PPI lehine bir üstünlük tespit edilememiştir ancak misoprostol ile tedaviyi bırakma oranları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (24).

Tablo 5. NSAİİ ilişkili peptik ülser ve komplikasyonlarından korunmada hastaların gastrointestinal ve kardiyovasküler risk durumları ortaya konularak uygulanması gereken stratejiler

	Gastrointestinal Risk		
	Düşük	Orta	Yüksek
Düşük kardiyovasküler risk	Yalnız NSAİİ (En düşük ülserojenik etkisi olan, en düşük efektif dozda)	NSAİİ+PPI/Misoprostol	Alternatif tedavi veya COX-2 Inhibitörü+PPI/Misoprostol
Yüksek kardiyovasküler risk (Düşük doz ASA ihtiyacı olan)	Naproksen+ PPI/Misoprostol	Naproksen+ PPI/Misoprostol	NSAİİ veya COX-2 kullanmaktan kaçının. Alternatifleri düşünün.

Not: Ülser hikayesi olan tüm hastalara *H. pylori* testi yapılmalı; (+) ise eradikasyon.

Ülkemizde şu anda omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol içeren preparatlar bulunmaktadır. *Clostridium difficile*'e bağlı kolit, toplum kökenli pnömoni, özellikle yaşlı popülasyonda Vitamin B12 eksikliği, osteoporoz ve kalça kırığı riskinde artış, akut interstisyel nefrit ve fundik bez polipi gelişim riskinde artış gibi bir takım yan etkileri bulunmakla beraber güncel yayınlarda PPI'lar, kesinlikle yoğun asit inhibisyonu ihtiyacı bulunan hastalarda uzun süre kullanım için güvenli ilaç grupları olarak tanımlanmaktadır (25,26).

Çoğunlukla beraber kullanıldıklarından dolayı klopidogrel ile PPI arasındaki etkileşim de son dönemde üzerinde durulan konular haline gelmiştir. Klopidogrel'in metabolik aktivasyonu karaciğerde CYP450 sistemi üzerinden olup bu izoenzimleri etkileyen ilaç gruplarının özellikle klopidogrel'in trombosit fonksiyonları üzerine etkilerinde olumsuz etkilere neden olabileceği speküle edilmektedir. Bu sistem üzerinde bir çoğu CYP2C19 izoenzimini inhibe eden PPI'ların da

burada önemli olabileceği düşünülerek bu yönde çalışmalar yürütülmüştür. Klopidogrel ile yapılan faz çalışmalarının yapılan alt analizlerinde klopidogrel ile birlikte PPI alan grupta yaklaşık 1.5 katlık bir kardiyovasküler risk artışı görülmüştür (27). Doğrudan bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada ise ASA ve klopidogrel kullananlarda omeprazol kullanımı ile üst GİS kanama oranında azalma görülmüş ve belirgin bir kardiyovasküler etkileşim gözlenmemiştir (28). Sonuçta, daha iyi dizayn edilmiş, prospektif klinik çalışmalarla biriken kanıtlar ışığında klopidogrel hastalarının klinik gidişlerine PPI'ların ters etki yaptığı kanıtlanamamıştır (29).

Sonuç olarak NSAİİ ilişkili peptik ülser ve komplikasyonlarından korunmada hastaların gastrointestinal ve kardiyovasküler risk durumlarının ortaya konularak bir yaklaşımda bulunulması en uygun strateji gibi gözükmektedir (Tablo-5). Uzun süreli NSAİİ ve/veya ASA ya da klopidogrel kullanması gereken hastalar için şu anda beraberinde PPI kullanımı en güvenli ve koruyucu seçenek olarak göze çarpmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tieleman MM, van Rossum LG, Eikendal T, et al. Gastrointestinal symptoms in NSAID users in an 'average risk population': results of a large population-based study in randomly selected Dutch inhabitants. *Int J Clin Pract* 2014; 68:512-9.
2. Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, et al. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:731-8.
3. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728-38.
4. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115:787-96.
5. 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.
6. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:130-42.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64.
8. Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2013; 144:1384-93.
9. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, et al. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:497-506.

10. Lanas A, Fuentes J, Benito R, et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:779-86.
11. Peng YL, Hu HY, Luo JC, et al. Alendronate, a bisphosphonate, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: risk factor analysis from a nationwide population-based study. *Osteoporos Int* 2014; 25:1617-23 (Abstract).
12. Wang YP, Chen YT, Tsai CF, et al. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry* 2014; 171:54-61.
13. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:795-801.
14. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119:624-38.
15. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf*. 1999; 21:325-35.
16. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4:206-22.
17. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35:1127-46.
18. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:759-66.
19. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284:1247-55.
20. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, et al. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005; 165:189-92.
21. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess* 2006; 10:1-183.
22. Tamura A, Murakami K, Kadota J; OITA-GF Study Investigators. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA-GF study. *QJM* 2011; 104:133-9.
23. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338:719-26.
24. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162:169-75.
25. Kasapoğlu B, Türkay C. Uzun dönem proton pompa inhibitörü kullanımına bağlı gelişen yan etkiler. *Güncel Gastroenteroloji* 2010; 14:19-23
26. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2323-30.
27. Dunn SP, Steinhubl SR, Bauer D, et al. Impact of proton pump inhibitor therapy on the efficacy of clopidogrel in the CAPRIE and CREDO trials. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e004564.
28. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-17.
29. Focks JI, Brouwer MA, van Oijen MG, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2013; 99:520-7.



JOHANN WOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

Malını kaybeden, bir şey kaybetmiştir, onurunu kaybeden birçok şey kaybetmiştir. Fakat cesaretini kaybeden her şeyini kaybetmiştir.