

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof.Dr. Ali DEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANI

NONSTEROİDAL ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLARIN
YAN ETKİLERİ ÜZERİNE PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ VE
H₂ RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Coşkun KAYA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali DEMİR

KONYA 2006

İÇİNDEKİLER

1- İÇİNDEKİLER	2
2- TEŞEKKÜR.....	3
3- KISALTMALAR	4
4- GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
5- GENEL BİLGİLER	6
6- MATERYAL VE METOD	41
7- BULGULAR VE SONUÇ	45
8- TARTIŞMA	56
9- ÖZET	64
10- SUMMARY	65
11- KAYNAKLAR	66

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasında destek ve değerli katkılarını esirgemeyen tez danışmanı hocam İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ali DEMİR şahsında şükranlarımı sunarım.

Rotasyon dönemlerinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm Kardiyoloji, Göğüs hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine ve asistanlarına,

Tez hazırlama dönemimdeki katkılarından dolayı Gastroenteroloji kliniği öğretim üyeleri ve endoskopi çalışanlarına,

Maddi-manevi destekleri ile bugünümdede esas paya sahip anneme ve babama, ağabeyim Dr.Mehmet G. Kaya'ya, eşim Dr. Esengül Kaya'ya ve neşe kaynağımız olan çocuklarımız Yusuf Arda ve Osman Burak'a,

*Birlikte çalışmak ve tanışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma,
Sonsuz teşekkürler ederim.*

3- KISALTMALAR

cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
COX	: Siklooksijenaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÖRH	: Gastro-özefagial-reflü hastalığı
H ₂ RB	: Histamin-2 reseptör blokörü
HCl	: Hidroklorik asit
HGF	: Hepatosit growth factor
Hp	: Helicobacter pylori
IFN	: İnterferon
İL-1	: İnterlökin 1
kDa	: Kilo dalton
LES	: Alt özefagial sfinkter
LOX	: Lipooksijenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
NSAİİ	: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç
PG	: Prostaglandin
PO	: Oral yoldan
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
PPI	: Proton pompa inhibitörleri
S.Ü.M.T. F.	: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
RBS	: Ranitidin bizmut sitrat
TGF- α	: Transforming growth factor alpha
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör α

4- GİRİŞ VE AMAÇ:

Kas iskelet sistemi hastalıklarında, semptomatik tedavide sıklıkla nonsteroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar kullanılır (1). NSAİ'ler, analjezik ve antiinflamatuvar etkileri ile artrit ve artralji gibi durumlarda ağrı kontrolü için, migren ve üriner kolik gibi ağrılı durumların tedavisinde kullanılmaktadır (2,3). NSAİ kullananlarda dispeptik yakınmalar, ilaç almayanlara göre daha fazladır. Bu artış yaşlılar, ülser hikayesi olanlar, kadınlar, sistemik hastalığı olanlar, beraberinde kortikosteroid, antikoagülan ve yüksek doz NSAİ kullananlarda daha belirgindir. Beraberinde Helicobacter Pylori (Hp) enfeksiyonunun bulunması, sigara kullanımı ve alkol tüketimi muhtemel risk artışı olarak bildirilmektedir (4). NSAİ'deki yeniliklere rağmen bu ilaçların neden olduğu dispepsi, peptik ülser ve diğer komplikasyonlar sorun olmaya devam etmektedir. NSAİ'lerin yan etkilerinin çoğunluğu prostaglandin sentez inhibisyonuna ve üst gastrointestinal sistem (GİS) mukozasına olan doğrudan etkiye bağlı olarak ortaya çıkar (5).

Günümüzde NSAİ'lerin neden olduğu dispeptik yakınmaları engellemek amacıyla çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Pridin ve benzimidazol analogları olan proton pompa inhibitörleri (PPI) asit ortamda tiofilik sulfenamid veya sulfenik asit bileşiklerine dönüşerek asid sekresyonunu inhibe ettikleri bilinmektedir (6-8). Midede bulunan histamin-2 (H₂) reseptörlerini bloke ederek mide asit salgısını azaltan famotidin, peptik ülser tedavisinde ve profilaksisinde kullanılabilir (9-12).

Bu çalışmanın amacı, uzun dönem NSAİ kullanan hastalarda gelişebilen gastrik hasarın önlenmesinde lansoprazol ve famotidin etkinliğinin, gastroduodenal lezyonların belirlenmesinde en sensitif ve spesifik tanısal yöntem olan endoskopi ile karşılaştırılmasıdır (2,6).

5- GENEL BİLGİLER

Mide duvarı, mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmuştur. Mide mukozası 20–40 mikron boyunda uzun, kolumnar hücreli tek katlı epitelden meydana gelmektedir. Bu epitel sekretuar fonksiyon gören bez yapılarından oluşmaktadır. Bu bezlerin en belirgin sekresyonu sindirim olayında önemli rol alan hidroklorik asit (HCl) ve pepsindir. Ayrıca epitel hücreleri mukus ve bikarbonat salgılayarak asit ve peptik aktiviteden mukozayı korumaktadır. Mide epitelinin oluşturduğu bu bez yapısı içerisinde de dört tip hücre tanımlanmıştır. Tablo 1’de bu hücrelerin midenin farklı bölümlerindeki değişik sayı ve etkileri gösterilmiştir (13).

Tablo 1. Midenin fonksiyonel anatomik bölgeleri, hücre tipleri ve salgıları.

Bölge (Totalin %’si)	Bezdeki Hücreler	Sekresyon
Kardiyak (< % 5)	Mukus	Mukus, Pepsinojen
	Endokrin	*
Paryetal (% 75)	Paryetal	HCl, intrinsek faktör
	Esas (Chief)	Pepsinojen
	Mukus boyun	Mukus, Pepsinojen
	Enterokromafin	Serotonin
	Endokrin	*
Pilorik (% 20–25)	Mukus	Mukus, Pepsinojen
	G-hücre	Gastrin
	Enterokromafin	Serotonin
	Endokrin	*

* Her üç bölgede bulunan bezler en az dokuz tip endokrin hücre içerir, bunlardan D-hücreleri somatostatin, A-hücreleri glukagon salgılar.

Fizyolojik ve patolojik durumlar paryetal hücrelerin yakınındaki kimyasal mediyatörlerin konsantrasyonunu artırarak mide asit sekresyonunu uyarır. Bu mediyatörler paryetal hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak hücre içi kimyasal reaksiyonlar zincirini başlatır ve böylelikle HCl (Hidroklorik asit) sekresyonu meydana gelir (14).

Paryetal hücrelerdeki H_2 reseptörlerinin histamin ve benzeri maddelerle uyarılması adenilat siklaz enzimini uyararak hücre içinde asit salgılanmasına aracılık eden siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır. H_2 reseptör blokerleri, histaminle yarışmaya girerek, histaminin adenilat siklaz üzerindeki etkisini inhibe eder ve paryetal hücrelerde cAMP düzeyini düşürürler (13,15). Prostaglandin (PG) reseptörlerinin uyarılması da adenilat siklaz enzim aktivitesini azaltarak hücre içinde cAMP oluşumunu azaltır. Böylece H_2 reseptör blokerleri ve PG'ler mide lümenine olan asit sekresyonunu azaltırlar. NSAİİ'lar gibi PG inhibitörleri, PG aktivitesini azaltarak asit salınımını artırmaktadırlar (13,16). Midenin yüzey epiteli ve müküs hücrelerinden salgılanan müküs ve bikarbonatın, mide yüzeyini kaplıyarak mukozayı asit ve peptik aktiviteden koruduğu gösterilmiştir (17). Bikarbonat, müküs tabakası içinde H^+ iyonu ile birleşip su ve karbondioksit oluşturarak, H^+ iyonunun hücre içine diffüzyonunu önler. PG analogları, bikarbonat sekresyonunu artırarak mukoza hücrelerinin korunmasına yardımcı olurlar (13,18).

GASTRİT

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonudur. Kelime olarak mide mukozasının iltihabı anlamında ilk kez 1782'de Stahl tarafından tanımlanmıştır (19). Gastrit, tek başına bir hastalık olmayıp, daha çok mide mukozasındaki farklı klinik özellikler, histolojik karakterler ve patogenezini ihtiva eden bir grup bozukluğu içerir (20).

Helicobacter pylori'nin gastrit patogenezindeki rolü belirlendikten sonra, Sydney gastrit sınıflandırması ortaya konmuştur. Bu sınıflandırmaya göre gastritler topografik ve morfolojik olarak gruplandırılır. Topografik olarak antrumda, korpusta gastrit ve pangastrit olmak üzere üç gruba ayrılır. Morfolojik olarak grade verilebilen değişiklikler (inflamasyon, aktivite, atropi, intestinal metaplazi, *H.pylori*), grade verilmeyen değişiklikler; non-spesifik (yüzey epitelyumu hasarı, erozyon, foveolar hiperplazi, lenfoid folikül, psödopilorik metaplazi, endokrin hücre hiperplazisi) ve spesifik olmak üzere iki grupta incelenir (21).

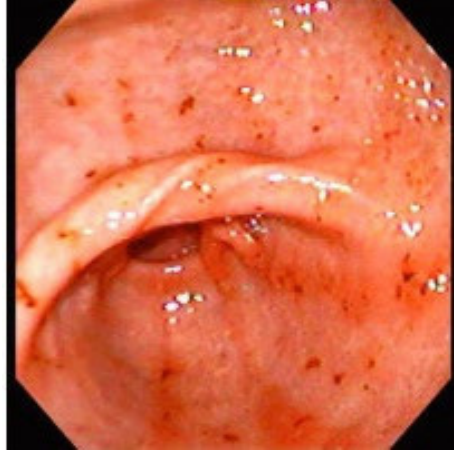
Helicobacter pylori (*H.pylori*) hem akut hemde kronik gastritten sorumlu tutulan bir patojen mikroorganizmadır. *H.pylori* etkisi ile gelişen kronik gastrit mide mukozasında yavaş ilerleyen bir atrofiye yol açar. Kronik gastritin atrofiye kadar ilerlemesi yıllarca sürer. Korpus ve antrum mukozasında ya da her ikisinde beraber şiddetli atrofiyle birlikte kronik gastrit ortaya çıkar. Atrofik değişiklikler, normal mukoza bezlerinin ortadan kalkmasına neden olur. Buna bağlı olarak korpus mukozasındaki atrofi sonucu asit salgısının, antrum mukozasındaki atrofi sonucu olarak ise gastrin salgılanmasının azalması gibi mide fizyolojisinde çeşitli bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur (22,23).

AKUT GASTRİT

Mide mukozasının akut inflamasyonudur. Akut gastritler eroziv gastrit, hemorajik gastrit ve enfektif gastrit olmak üzere üç alt grupta toplanır (21).

Akut Eroziv Gastrit

Mide mukozasından kanama ve inflamatuvar lezyon ile birlikte mukoza kaybını tanımlar (24). Akut gastritin en sık görülen ve dramatik seyreden formudur. Histolojik çalışmalarda, glandüler yapılarda mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerin lamina propria'ya infiltrasyonu vardır (Şekil 1).



Şekil 1: Nonsteroidal antinflamatuar ilaçların neden olduğu eroziv gastrit (24).

Mukoza hasarının mekanizması açık değildir. Gastrik erozyonlar mukozayla sınırlı olup musküler mukozaya geçmezler (20). Bazı ilaçlar, özellikle aspirin, NSAİİ'lar ve etanol gibi maddelerin, mukoza direncini kırıp mide asidinin geri diffüzyonuna neden olarak kimyasal hasarın başlamasına yol açtıkları kabul edilmektedir (24).

Akut eroziv gastrit genellikle ağır hastalıklar ya da çeşitli ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkar. Eroziv gastritlerin % 80-90'ı ciddi hastalıklar sonucu hastaneye yatırılmış hastalarda görülmektedir. Ağır travma, büyük cerrahi girişimler, karaciğer, böbrek ve solunum yetmezlikleri, şok, ağır ve geniş yanıklara sahip hastalar ile ciddi infeksiyonlar sonucu yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan olgular yer almaktadır. Bu tür ağır hastalıklar sonucu ortaya çıkan eroziv gastritler, strese bağlı akut eroziv gastrit olarak adlandırılırlar. Oluşma mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte mide mukozanın iskemisi, mide lümeninden midenin mukozal dokularına asit diffüzyonu ile safra asiti ve pankreatik sekresyonların mide lümenine geri kaçışının (reflü) rol oynadığı düşünülmektedir (19,20).

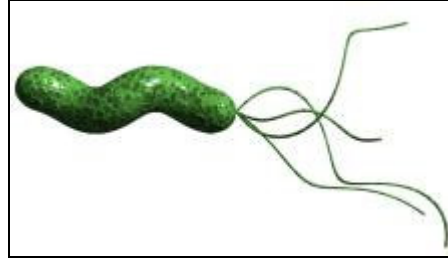
Akut eroziv gastritin diğer sebepleri arasında pankreatik enzimler, alkol, kimyasal maddeler, sıcak ve soğuk gıda maddeleri, infeksiyonlar(bakteriyel, viral, fungal) ve radyoaktif ışınlar sayılabilir (24). Eroziv gastrite yol açan bütün etkenler normal koşullarda hidrojen iyonlarının mide lümeninden mukozaya geri diffüzyonunu engelleyen mide mukoza bariyerini hasara uğratarak etki ederler. İlaça bağlı akut eroziv gastritlerin en sık ve önemli nedeni aspirin ve diğer NSAİİ'lardır. Bu ilaçlar, mide mukoza hücrelerinde siklooksigenaz enzim aktivitesini inhibe ederken, endojen mukozal prostaglandinlerin de sentez ve doku seviyelerini azaltırlar. Doku prostaglandinlerindeki azalma aspirin ve NSAİİ'ların gastrik mukozayı hasara uğratmasındaki esas faktördür. Ayrıca iyodür, bromür ve demir tuzları da akut eroziv gastrite neden olabilirler (20).

Enteropatik Eroziv Gastrit

Gastrik mukozada çeşitli büyüklüklerde ve çok sayıda erozyonlarla karakterize, nadir görülen bir klinik tablodur. Erozyonlar tüm mide mukoza kısımlarında görülebilir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir (20).

Helicobacter Pylori'ye Bağlı Akut Gastrit

H. Pylori kısa, spiral şekilli, mikroaerofilik ve gram negatif bir basildir. Akut ve kronik gastritlerin belli formlarının potansiyel nedeni olarak kabul edilmektedir. H.pylori'nin gastrik kolonizasyonu, mide mukozasını saran mukus jel katının derin katmanlarında ve mukus jel katmanı ile mide mukoza epitelyal hücrelerinin apikal yüzeyleri arasında basilin yerleşmesi şeklindedir (Şekil 2).

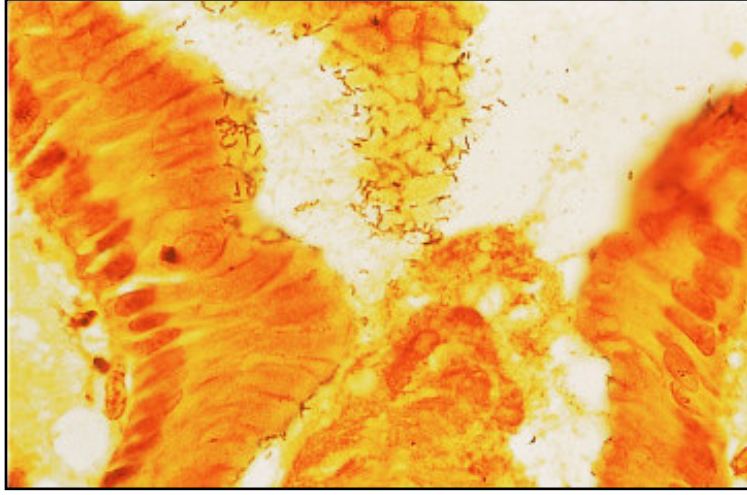


Şekil 2: H.pylorinin elektron mikroskopik görüntüsü

Basil, mukozal epitelyal hücreler arasındaki Tight-Junction (sıkı bağlantı) bölgelerinde de kolonize olabilir. H.pylori mide mukoza hücreleri içine yayılım göstermez. H.pylori, mide mukozal epitel inflamasyonundan sorumlu olduğu gibi, mide epitelinin bulunduğu herhangi bir bölümdeki metaplaziden de sorumludur (25). H.pylori'nin aktif kronik gastrit nedeni olduğu kanıtlanmıştır. Aktif kronik gastrit, mide mukoza epitelyal hücre katının polimorf nüveli lökositler (PNL) tarafından invazyonu sonucu yoğun hücre infiltrasyonu ile karakterize bir tablodur. Mukozal yüzey genellikle erozyon ya da hemorajik lezyon içermez. Erozyon oluştuğunda küçük çaplı ve süperfisiyal epitel hücre katmanı ile sınırlıdır. Histolojik anomaliler ile endoskopik görüntü arasındaki ilişki zayıftır. Histolojik anomalilerin derecesi organizma sayısı ile ilişkilidir. Mukozanın PNL'ler tarafından infiltrasyonu sonucu gastrit aktivitesi arttıkça, H.pylori'nin tespit edilme şansı yükselir. Kültür sonuçları negatifleşmeye başladıkça gastritte de iyileşme görülmektedir (20).

H.pylori, gastrik örneklerde histolojik incelemeler, kültür, üreaz aktivitesi ve endonükleaz aktivitesi ile tespit edilmektedir. Giemsa ve hematoksilen ile boyanmış doku

örneklerinde H.pylori gösterilebilir. Genellikle biyopsi materyalinden kültürü başarılı olarak yapılabilirken, mide sekresyonu kültürü sonuç vermemektedir. H.pylori büyük miktarda üreaz üretir. Gastrik biopsi materyalinde üreaz aktivitesini saptamak için yapılan hızlı üreaz testi, çok basit ve H.pylori'nin varlığının tespitinde güvenilir bir yöntemdir. Test, sensitif ve spesifik olmasının yanında ucuzdur (26). Tanıda C¹³ ve C¹⁴ kullanılarak yapılan üre solunum testide kullanılmaktadır. H.pylori kolonizasyonu olan şahıslarda H.pylori'ye özgü IgG ve IgA yapısında antikorların varlığı da tespit edilmiştir. Histolojik gastrit ile bu serum antikorları arasında yüksek derecede korelasyon vardır (19,24).



Şekil 3: Warthin-Starry /Alcian green boyama ile epitelyal yüzeyde çok sayıda siyah renkte h.pylori mikroorganizması görülmektedir (24).

H.pylori tanısında kullanılan yöntemlerin spesifite ve sensiviteleri tablo 2'de özetlenmiştir (24).

Sonuç olarak; H.pylori mide mukus jel tabakasını bozmakta ve mukozal hasar oluşturmaktadır. Mide mukus glikoproteinlerini hidrolize eden bir proteaz salgılaması, akut gastritin bu formunda mide asit sekresyonundaki azalma ile H.pylori ilişkisinin olduğunu açıklar. H.pylori'nin eradikasyonu, mide mukozasındaki inflamatuvar değişikliklerin yok olmasıyla sonuçlanmaktadır (20).

Tablo 2: H.pylori tanısında kullanılan testler

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Öneri
Hızlı üreaz testi	89–98	93–98	Endoskopi gerekli
Histoloji	93–99	95–99	Endoskopi gerekli
Kültür	77–92	100	Endoskopi gerekli
Serolojik testler			
ELİSA	88–99	86–95	Takip için uygun değildir
Hızlı ofis testi	94–96	88–95	Ucuz ve hızlı
Üre nefes testi	90–100	89–100	Tanı ve takipte
Stool antijen testi	90–100	89–100	Tanı ve takipte

ELİSA: Enzyme-linked immunsorbent assay

Üst gastrointestinal sistem yakınması olan hastaların yapılan mide biopsilerinde yüksek oranda H.pylori varlığı saptanmıştır. H.pylori, duodenal ülserli hastaların % 90-100'ünde, mide ülserli hastaların % 70'inde, antral mukozayıda içine alan kronik gastritli hastaların % 80'inde ve nonülser dispepsili hastaların % 50'sinde antral mukoza biopsi kültürlerinde üretilmiştir (20,27). H.pylori, gastrik şikayeti olmayanlarda da sık görülür. H.pylori sağlıklı kişilerin % 20-25'inin gastrik biopsi örneklerinde saptanmıştır (27).

KRONİK GASTRİT

Kronik gastrit inflamatuvar hücre infiltrasyonu, lenfosit ve plazma hücreleri ile oluşur. Bununla birlikte PNL ve eozinofiller az sayıda bulunabilirler. Tip A ve tip B olmak üzere farklı patogeneze sahip iki formu vardır (19).

Tip A

Pernisiyöz anemiye yol açan gastrit formudur. Karakteristik olarak midenin gövde ve fundusunu tutar. Tip A gastritli hastalarda paryetal hücrelere karşı gelişen antikorların bulunur. Otoimmün tiroidit, kolitis ülseroza, crohn hastalığı, ankilozan spondilit gibi immun kökenli hastalıklarla birlikte oluşu ve değişik dokulara karşı otoantikorların varlığı, hastalığın otoimmün kökenli olduğunu desteklemektedir. Paryetal hücrelere karşı gelişen antikorların mide mukoza hücreleri için sitotoksik olduğu gösterilmiştir (24). Paryetal hücrelere karşı gelişen antikorlar, pernisiyöz anemili hastaların % 80'inde ve tip A gastritli hastaların yarısından fazlasında görülmektedir (24). Pernisiyöz anemili

hastalarda gastrik paryetal hücre glandları geri dönüşümsüz tahrip olarak hidroklorik asit salgılayamazlar. Paryetal hücreler, intrinsik faktörü de salgılamaları nedeni ile hasara uğramaları sonucunda, vitamin B₁₂ absorpsiyonu oluşamaz ve pernisiyöz aneminin karakteristik nörolojik ve hematolojik özellikleri ortaya çıkar. Tip A gastrit ve pernisiyöz anemili hastalarda mide kanseri gelişme riski, normal popülasyona göre 3 kat fazladır (20).

Tip B

Kronik gastritin sık görülen formudur. Yaşlı hastalarda tüm mideyi tutabildiği gibi gençlerde sıklıkla antrumu tutar. Tip B gastrit insidansı yaşla birlikte artış gösterir. 50 yaş üzerinde % 78, 70 yaşından sonra % 100'e yakın sıklıkta görülür (28).

Yapılan çalışmalarda tip B gastriti ile H.pylori arasında belirgin bir ilişki vardır. Elektron mikroskopik inceleme ile H.pylori'nin gastrik müsin sekrete eden hücrelere tutunduğu saptanmıştır (28–30). H.pylori'nin spiral şeklinde oluşu ve aktif flajelleri olması nedeni ile mide mukusu içerisinde kolaylıkla hareket ederek müsin salgılayan hücreler arasında ilerleyebilir (30). H.pylori'ye bağlı gelişen gastrit, sıklıkla azalmış asit sekresyonu ile birlikte dir. H.pylori enfeksiyonu histolojik olarak akut ve kronik inflamasyonun beraber bulunduğu bir aktif-kronik gastrit görünümündedir. Hastalığın akut başladığı ve daha sonra kronik inflamasyonun tabloya eklendiği düşünülmektedir. Başlangıçta enfeksiyon yüzeysel olup daha çok proksimal antrumun küçük kurvatur tarafına lokalize olur. Zamanla mide mukozasının tüm katları mononükleer hücreler tarafından invazyona uğrar. Daha sonra glandüler hasar, atrofi ve intestinal metaplazi gelişir. Bu değişimin yaklaşık 15–20 yıl sürdüğü hesaplanmıştır. H.pylori eradikasyonunun histolojik bulgulara düzelmeye yol açtığı saptanmıştır. Tedavi durdurulduktan sonra H.pylori tekrar ortaya çıkıp, inflamatuvar değişiklikler tekrarlayabilir. Bu bulgular, tip B gastritinin H.pylori ile olan ilişkisini kanıtlamaktadır (30).

Histopatolojik Sınıflama

Gastritin histopatolojik görünümüne göre ayırımında atrofik olması veya olmaması kanserleşme riski yönünden çok önemlidir.

Kronik gastritler histopatolojik bulgularına göre 3 grupta incelenirler:

a-Kronik Süperfisyal Gastrit: Lenfositik gastrit olarak adlandırılan nadir bir gastrit formudur. Herhangi bir risk faktörü olmaksızın devamlı veya tekrarlayan çok sayıda gastrik erozyon ile karakterizedir. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte IgE taşıyan

hücrelerin mukozada varlığı ve disodyum kromoglikat tedavisine cevap vermesi, hipersensitif bir mekanizmanın varlığını desteklemektedir. Kadınlarda erkeklerden fazla görülür. H.pylori ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (28,30).

b-Kronik Atrofik Gastrit: İnflamasyon hücreleri tüm mukozaya yayılmıştır. Paryetal hücre atrofisinin yanı sıra müküs salgılayan hücrelerin miktarında artış vardır (20).

c-Gastrik Atrofi: Bu safhada inflamasyon hücreleri kaybolmuştur. Müküs salgılayan hücre sayısında artış vardır. Metaplazi meydana gelmiştir. Kronik atrofik gastrit ve gastrik atrofi, endoskopik olarak ayırt edilemez. Her ikisinde de mukoza incelmış, atrofik görünümde olup vasküler yapılar belirginleşmiştir. Ayırım histopatolojik inceleme ile yapılır (20).

SPESİFİK GASTRİTLER

Bu grupta Menetrier hastalığı (hipertrofik gastrit), gastrik granülom, izole idiopatik granümatöz gastrit yer almaktadır. Ayrıca infeksiyöz nedenler (H. pylori dışında değişik bakteri, virus, mantara bağlı), radyasyona, iskemiye bağlı, lenfositik, eozinofilik (besin zehirlenmesi ve allerjenlere bağlı), granümatöz (Crohn, sarkoidozis, tüberküloz ve diğer nedenler), bu gruba girerler (31–34).

ENDOSKOPI

İlk gastroskop 1868 yılında Adolf Kusmaull tarafından yapılmıştır. 1881’de Mikulicz ilk ışık kaynaklı özofagoskop’u geliştirmiştir. 1882–1910 yılları arasında endoskoplarda, 3 farklı tip geliştirildi. Merceksiz açık tüplerden mercekli rijit düz tüplere kadar farklı skoplar geliştirildi.

1920’de Schindler Elsner gastroskopunu kullanmaya başladı ve modifiye etti.1923’de gastroskopik teşhis kitabı yayınlandı.

Gastro kamera ilk defa 1952 yılında Japonya’da Uji ve Olympus şirketi tarafından takdim edildi.

Endoskopik inceleme amacıyla kullanılan fiberoskoplar “Fiber Optik” adı verilen bilim dalı ve teknolojisinin ürünüdür. Temel ilkesi “Bir cam çubuğun bir ucu karşısına konan bir ışık kaynağından çıkan ışının, o uçtan cam çubuk içine girdikten sonra, çubuk içinde birçok tam yansımalarla uğrayarak ilerler ve sonunda o cam çubuğun öteki ucundan dışarı çıkar” kuralıdır (35,36).

Bu kuralın, çok ince ve bu nedenle fleksibl cam lifleri içinde geçerli olduğu 1954’de gösterilmiştir. Günümüzde endoskop yapımında kullanılan cam liflerinden her birinin çapı yaklaşık 10 mikron’dur. Endoskoplarda cam lifleri iki amaçla kullanılır:

1- Işığı, endoskopun proksimal ucundaki bir ışık kaynağından distal ucuna taşıyarak, bu ucun karşısında bulunan objeyi aydınlatmak. Bu cam liflerin çapı 25 mikrondur. Endoskop içinde düzenli bir şekilde sıralanmış olmalarına gerek yoktur. Bu liflerden oluşan demete inkoheran demet denir.

2- Endoskopun distal ucu karşısında bulunan ve uygulamada bu demetin getirdiği ışıkla aydınlanan objeden yansıyan ışınları alarak aletin distal ucuna taşımak. Yaklaşık 200.000 cam liften oluşan bu demet içindeki her bir lifin çapı yaklaşık 10 mikrondur. Bu lifler, demet içinde çok düzenli bir şekilde sıralanmışlardır. Lifler arası ilişkiler sabit olup aletin distal ucunda birbirlerine göre ne pozisyonda iseler, proksimal ucunda da aynı pozisyonadırlar. Bu tip lif demetlerine koheran demetler denir (36).

Üst gastrointestinal kanalda papilla vateri’ye kadar olan kısmına fiberoptik aletlerle girmek oldukça kolaydır. Biraz tecrübe ve egzersizle endoskopide temel eğitim ve bilgi sahibi olan kişilerce muayene, 10–15 dakikada tamamlanabilmektedir (35). Endoskopi oldukça sensitif ve güvenilirliği yüksek olan bir teşhis metodudur. Birçok yakınmada tanı amacıyla güvenle kullanılmaktadır, endikasyonları Tablo 3’de verilmiştir. Endoskopi uygulamasında komplikasyon oranı % 0,2 dir. Endoskopinin komplikasyonları Tablo 4’de gösterilmiştir. En sık ve tehlikeli komplikasyon perforasyondur. Bazı olgularda çeşitli

kontrendikasyonları nedeniyle kullanılamamaktadır (Tablo 5). Kontrollü çalışmalarla endoskopinin konvansiyonel kontrast radyografi tekniklerine göre doğru teşhis koymada daha üstün olduğu gösterilmiştir. Tek kontrast radyografik tekniklerle % 50 doğru tanı oranına karşılık, endoskopi ile doğru tanı oranı % 69-86'ya yükselmektedir. Tek kontrast radyografi teknikleri % 30 yanıltıcı bilgi verirken, endoskopik inceleme % 10'dan daha az yanıltıcı bilgi vermektedir (36–41). Mukozal lezyonların incelenmesinde çift kontrast radyolojik incelemede doğru tanı oranı % 76, endoskopik incelemede ise % 91 olarak bulunmuştur (42). Yapılan yine bazı çalışmalarda peptik ülser tanısı için radyolojik inceleme ile %73–90 ve endoskopik inceleme ile % 85–100 oranlarında doğru tanı konulduğu gösterilmiştir (43). Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Birliğinin (ASGE) 2300 hasta üzerinde yaptığı çalışmada endoskopinin doğru tanı koyma oranı % 91,6 olarak bulunmuştur (44).

Tablo 3. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinin endikasyonları.

-
- 1-Disfaji (nedeni ne olursa olsun)
 - 2-Üst Sindirim sistemi kanaması.
 - 3-Sindirim kanalı veya sistemi ile ilgili semptomları olduğu halde radyolojik olarak lezyon gösterilemeyen vakalar.
 - 4-Radyolojik muayene yapılması olanağı bulunmayan ancak endoskopi yapılabilecek durumlar.
 - 5-Radyolojik olarak gösterilen lezyonların incelenmesi.
 - 6-Ameliyattan önce gastrointestinal kanalın incelenmesi.
 - 7-Ameliyattan sonra hastada beliren semptomların değerlendirilmesi.
 - 8- Endoskopik retrograt kolanjiyo pankreatikografi (ERCP)
 - 9-Üst gastrointestinal sistemde kanser ve ülser arama, tarama.
 - 10-Başka tanı metodları için (biopsi, fırça, lavaj gibi) materyel elde etmek.
 - 11-Tedavi amacı ile (polipektomi, skleroterepi, band ligasyonu).
-

Tablo 4. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinin en sık karşılaşılan komplikasyonları.

-
- 1-Larinks spazmı.
 - 2-Aspirasyon.
 - 3-Perforasyon (divertiküle girme, hava ile fazla gerilme, biopsi aletleri, dilatatörler ile).
 - 4-Kanama (görülen pıhtıların oynatılması, biopsi alınması sırasında).
 - 5-Kardiyovasküler komplikasyonlar (ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonu gibi).
-

6- Premedikasyon komplikasyonları (anaflaktik reaksiyonlar, kalp ve solunum arresti gibi).

7-Endoskopun gastrointestinal kanalda kıvrılıp takılması.

Tablo 5. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisinin Kontrendikasyonları.

A-Mutlak kontrendikasyonlar:

- 1-Akut miyokard infarktüsü
- 2-Aktif akciğer tüberkülozu
- 3-Aort anevrizması
- 4-Hastanın muayeneyi istememesi veya hastayla kooperasyon kurulamaması
- 5-Bir organ perforasyonu olasılığının bulunuşu.

B-Relatif kontrendikasyonlar:

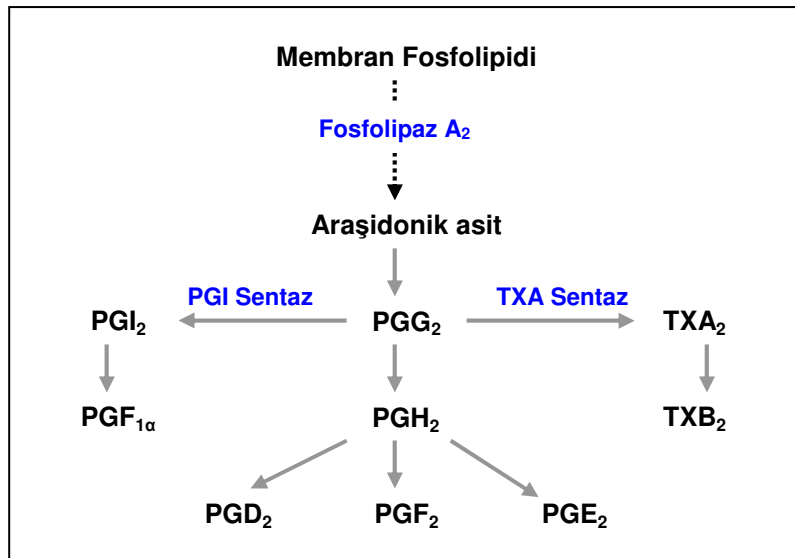
- 1-İskemik kalp hastalığı, kronik obtrüktif akciğer hastalığı.
 - 2-Yaşlılık ve genel durum bozukluğu.
 - 3-Kanama diyatezi kuşkusu.
 - 4-Boyun vertebralarını tutan romatoid artrit.
 - 5-Hastanın şok ya da komada oluşu
-

PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinler (PG), doymamış yağ asitlerinden türeyen 20 karbon atomlu güçlü biyolojik aktivite gösteren endojen maddelerdir. Latince “yirmi” anlamına gelen “eicosa” kelimesinden türetilen eikosanoid olarak ta adlandırılırlar (45). İlk kez 1930’ yılında Kurzok ve ark.ları tarafından fark edilmiş, insan semeninin insan uterusu üzerinde kasılma ve gevşemeye yol açtığını ortaya koymuşlardır. Daha sonra Von Euler ve Goldblatt birbirinden bağımsız olarak, erkeklerin seminal sıvısında prostaglandin formları elde etmişlerdir. Bunun yanında koyun veziküler bezlerinde elde ettikleri bu maddenin düz kas kontraksiyonu ve vazodepressör aktivitelerini bildirmişlerdir. 1950’li yılların sonunda Bergström ve ark. prostaglandin’in saf formunu izole etmiş, 1960’lı yılların başında ise kimyasal yapısını belirlemişler ve İlk kez stabil olmayan iki siklik endoperoksidazı (PGG₂ ve PGH₂) tanımlamışlardır (46–48). Prostanoidler dört alt grupta toplanır;

- I. Tromboksanlar
- II. Prostaglandinler
- III. Prostagliklinler
- IV. Lökotrienler

Bunlardan ilk üçü araşidonik asit veya diğer prekürsörler üzerine siklooksigenaz enziminin etkimesi sonucu oluştuğlarından siklooksigenaz ürünleri olarak adlandırılırlar. Lökotrienler ise oluşumlarında lipoksigenaz enzimi rol oynaması nedeniyle lipoksigenaz ürünleri olarakta adlandırılırlar. Prostanoidlerin oluşum safhaları şekil 4 ‘te gösterilmiştir.



Şekil 4: Araşidonik asit metabolizması

Prostanoidlerin temel özellikleri

- 1- Prekürsörleri membran fosfolipidlerinden ortaya çıkan prostanoik asitin türevidir. Araşidonik asit veya benzeri yağ asitleridir.
- 3- Araşidonik asit üzerine siklooksigenaz enziminin veya lipoksigenaz enziminin etkimesi sonucu oluşurlar.
- 4- Prostaglandinler hem genel, hem de lokal, diğerleri ise lokal etkilidirler.
- 5- Üretimleri, hormonal, allerjik, inflamatuvar, immünolojik uyarımlarla kontrol edilir.
- 6- Güçlü biyolojik etkinlik gösterirler.
- 7- Depo edilmezler.
- 8- Hücrelerde siklik nükleotid (cAMP ve cGMP) oluşumu ve Ca^{++} mobilizasyonu kontrolüne biyoregülatör olarak rol oynar (15).

Fizyolojik ve Biyolojik Özellikleri

Prostaglandinler çok sayıda ve oldukça değişik etkilere sahiptirler. Prostaglandin E-1 (PGE_1), prostaglandin E-2 (PGE_2) ve prostasiklin (PGI_2), intravenöz infüzyon şeklinde uygulandığında mide asit salgısını belirgin olarak inhibe eder. Hem bazal asit salgısını hemde yemek, vagal stimülasyon, gastrin, histamin, kafein ve insülinle meydana gelen salgılanmayı azaltırlar (49). Prostaglandinler paryetal hücrelerde histamin tarafından salgısı artırılan siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu inhibe eder. Ayrıca G hücrelerinden gastrin salıverilmesini suprese ederler (50). PGI_2 İntravenöz yoldan uygulandığında mide asit salgısını PGE_2 'den daha güçlü şekilde azaltır, bununla birlikte intraarteriyel uygulamada ise PGE_2 'nin etkisinin daha belirgin olduğu görülür. Prostaglandinler ayrıca mide ve bağırsakta mukus salgısını ve pankreasın dış salgılarını artırır (49). Prostaglandinler ve PGI_2 sitoprotektif (hücre koruyucu) etkilidirler. Bu etki, hücrenin zedeleyici ve öldürücü etkenlere karşı direncinin artırılmasıdır. Midede asit ve pepsin salıverilmesini inhibe edici etkiden bağımsızdır. Prostaglandinlerin anti-ülserojenik etkisinde yukarıdaki iki mekanizmanın da rolü vardır. Sitoprotektif etki mide salgısını etkilemeyecek kadar küçük dozlarda dahi görülür. Sitoprotektif etki aşağıdaki değişiklikler sonucu ortaya çıkar (50,51).

- 1- Mukus salgısının artması.
- 2- Mukozal bikarbonat (HCO_3^-) salgısının artması.
- 3- H^+ 'nin geri difüzyonunun azaltılması.
- 4- Mukoza kan akımının arttırılması.
- 5- Mukozanın rejeneratif kapasitesinin arttırılması.
- 6- Epitelin lizozom membranlarının stabilitesinin pekiştirilmesi.

NONSTEROİD ANTI-INFLAMATUVAR İLAÇLAR

Narkotik olmayan analjeziklere bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler denilir; Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre zayıftır. Özellikle artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar; bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin bulunması ve terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması bu grup ilaçların tıbbi değerini artırır (52).

Ortalama yaşam süresinin uzamasına paralel dejeneratif eklem hastalıklarının sıklığının artması NSAİ ilaç kullanımındaki artışın önemli nedenidir. NSAİ ilaç tedavisinin gastrointestinal sistem ve böbrekler üzerine olan yan etkileri tedavinin sınırlanmasına neden olur (1).

Etki Mekanizmaları

NSAİ'ların pek çoğunda bulunan ortak özellik, dokularda bulunan araşidonik asitten prostaglandinlerin (PG'ler) ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibe etmeleridir (52).

COX İzoenzimleri:

COX izoenzimlerinin regülasyonu ve salgılanması iki ayrı gen tarafından yürütülür. Aminoasit sırası her iki enzimde %60 oranında benzerlik gösterir, COX-1'in 120. aminoasit bölgesindeki lösin yerine valin geçmesi ile bağlanma bölgesine spesifikliğin derecesi değişir (53). COX-1 veya prostaglandin H-1 sentetaz; hormon ve büyüme faktörleri tarafından stimule edilen ve hücrelerin fizyolojik işlevlerinin düzenlenmesini sağlayan yapısal bir enzimdir. Damar endotel hücreleri, trombosit fonksiyonları, gastrointestinal mukozal bütünlüğün sağlanması, renal fonksiyonların düzenlenmesini sağlar. COX-2 veya prostaglandin-H₂ sentetaz enzimi; fizyolojik koşullarda çoğu dokuda bulunmaz, ağrı, inflamasyon ve renal fonksiyonlarda görevli, sitokinler tarafından indüklenen bir enzimdir (53). COX-2 üretimini sağlayan sitokinler; İL-1, TNF α , IFN, bakteri lipopolisakkaritleri, epidermal ve trombosit kökenli büyüme faktörleridir (54). COX-1 ve COX-2 arasındaki farklar tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: COX izoenzimlerinin özellikleri

Özellik	COX-1	COX-2
Benzerlik	COX-2'ye benzerlik %60	COX-1'e benzerlik %60
Regulasyon	Yapısal	İndüklenebilir
Salınma oranı	2-4 kat	8-10 kat
Doku Salınımı	Trombosit, Endotel, Mide, Barsak ve Böbrek 'ten salınır.	İnce barsak, Böbrek, Over, Uterus, Beyin, İnflamasyon ve Neoplastik bölgeden salınır.
Enzimin Rolü	Normal mide ve barsak fonksiyonları	İnflamasyon, Tamir, Neoplazi, İmmunmodulasyon

Temel ortak özellikleri analjezik, antiinflamatuvar, anti-piretik ve anti-platelet etkili oluşlarıdır (55). Prostaglandinler inflamasyonda önemli roller alırlar. Siklooksigenaz enziminin inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezinin baskılanması NSAİİ'lerin en önemli etki mekanizmasıdır. Siklooksigenazı zayıf olarak inhibe eden ilaçların güçlü olarak inhibe edenlerle aynı düzeyde antiinflamatuvar etki gösterdikleri tesbit edilmiştir (56). NSAİİ'lerin etki alanları tablo 7'da gösterilmiştir (57).

Tablo 7: NSAİİ'lerin etkileri

➤ Prostaglandin üretimi
➤ Lökotrien sentezi
➤ Süperoksit üretimi
➤ Lizozomal enzim salınımı
➤ Nötrofil agregasyon ve adhezyonu
➤ Hücre membran fonksiyonu
➤ Lenfosit fonksiyonu
➤ Romatoid faktör üretimi
➤ Kıkırdak metabolizması

Farmakokinetik Özellikleri

NSAİİ'lerin farmakokinetik özellikleri benzerlikler ve farklılıklar gösterir. Genellikle çoğu tamamen absorbe olur. NSAİİ'lerin çoğu ortak farmakokinetik özelliklere sahiptir. Oral alımdan sonra gastrointestinal sistemden iyi emilirler. Özellikle mide ve ince barsaklardan emilirler. Yüksek oranda albumine bağlanırlar, dağılım hacimleri çoğunlukla

düşüktür (57). Karaciğerde glukoronidasyon yoluyla metabolize olarak elimine olmakla birlikte nadiren değişmeden idrarla atılırlar (58). Bazı NSAİİ'lerin sinovyal sıvıda toplanma özellikleri vardır ve bu özellik artrit hastalarında yüksek etkinlik nedeniyle tercih sebebi olabilmektedir (59). NSAİİ'ler kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar. Araşidonik asit metabolizmasında hız belirleyici basamakta görevli enzim COX'dur (60). Başlıca NSAİİ ilaç grupları tablo 8 'de verilmiştir.

Para-aminofel grubundaki ilaçların diğerlerinden farklı olarak antiinflamatuvar etkileri yoktur; bu nedenle mide mukozasını etkileyici etkide de bulunmamış olmaktadır. Diğer gruplardaki tüm ilaçların antiinflamatuvar, analjezik ve antipretik etkileri bulunmaktadır (52).

NSAİİ'ler plazma yarılanma ömürlerine göre farklılıklar gösterir. Buna göre kısa ve uzun yarı ömürlüler olarak iki grupta incelenebilirler (61). Tablo 9'de NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre gösterilmiştir.

NSAİİ'lar kararlı plazma düzeylerine genellikle 3-5 yarı ömür kadar süre geçtikten sonra ulaşırlar. Bu nedenle uzun yarı ömürlü ilaçların etkisi daha geç başlar (3).

İlaç Etkileşmeleri

NSAİİ'ler çok sık kullanılan ilaçlar olmaları nedeniyle etkileştikleri ilaçların bilinmesi önem arzeder. NSAİİ'ler diğer ilaçlarla farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşime girmektedir. Aspirin ve azapropazon alımı ile birlikte oral antikoagülan kullanımı durumunda kanamalar meydana gelebilmektedir. Diğer taraftan Antikoagülan kullanan hastalarda ibuprofen, naproksen ve tolmetin emniyetle kullanılabilir NSAİİ'lardır. İndometazin, ibuprofen ve fenilbutazon ile digital kullanımı durumunda serum digital düzeyi artar. Metotreksat aspirinle birlikte kullanıldığı takdirde serum seviyesi azalır. Furosemid, spironolakton ve tiazid grubu diüretikler aspirinle birlikte kullanıldığında natriüretik etkilerinde azalma görülür. İnsülin ve oral hipoglisemik ilaç kullananlarda aspirin kullanımı durumunda insülin gereksinimi azaldığı ve buna bağlı hipoglisemi meydana gelebildiği düşünülmektedir. Özellikle sulfonilüre grubu oral hipoglisemik ajanlar fenilbutazonla birlikte kullanıldığında hipoglisemik atak gelişebilir. Antiasitler salisilatların idrarda atılımını artırarak serum seviyelerinin düşmesine neden olur. Aspirin probenesidin ürikozürük etkisini azaltır. Diklofenak ve indometazin serum lityum düzeyinin yükselmesine sebep olarak lityum intoksikasyonuna neden olabilmektedir.

Tablo 8: NSAİ ilaçların kimyasal olarak sınıflandırması
<p>Nonselektif COX İnhibitörleri</p> <p>— Salisilik asid deriveleri Aspirin, sodyum salisilat, diflusinal, sulfosalazin, olsalazin</p> <p>— Para-aminofenol deriveleri Asetaminofen</p> <p>— İndol ve inden asetik asid türevleri İndometazin, Sulindak</p> <p>— Pirazolon türevleri Aminopirin, dipiron, fenilbutazon, oksifenbutazon, propifenazon, metamizol</p> <p>— Heteroaril asetik asid türevleri Tolmetin, diklofenak, ketorolak</p> <p>— Fenilpropiyonik asid türevleri(Profen’ler) İbuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, oksaprozin</p> <p>— Fenamik asid türevleri Mefenamik asid, meklofenamik asid, flufenamik asid, etofenamik asid</p> <p>— Enolik asid türevleri Piroksikam, meloksikam, ampiroksikam, droksikam, pivoksikam, lornoksikam, sudoksikam, tenoksikam</p> <p>— Fenilasetik asid türevleri Diklofenak sodyum, nabumeton, fenklofenak</p> <p>— Alkanonlar Nabumeton</p>
<p>Selektif COX–2 inhibitörleri Rofekoksib, selekoksib, etodolak, nimesulid, meloksikam</p>
<p>Diğer antiinflatuvar ilaçlar</p> <p>— Romatoid Artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar Altın bileşikleri, penisilamin, sulfosalazin, lenfunomid, anti-TNF-α monoklonal antikor</p> <p>— Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar Kolşisin, allopürinol, probenesid, benzbromaron, sülfipirazon</p>

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar, özellikle indometasin, kaptoprilin antihipertansif etkisini azaltabilir. Kafein ve metoklopramide aspirinin absorpsiyonunu artırarak serum seviyesinin artmasına neden olur. Kortikosteroidler, salisilat metabolizmasını hızlandırarak plazma seviyesini düşürürler (52,57,62–66).

Tablo 9: NSAİİ'ler ve yarı ömürleri

İlaç	Yarıömür (saat)
Kısa yarı ömürlüler	
Aspirin	0.25 ± 0.03
Diklofenak	1.1 ± 0,2
Etodolak	3.0; 6,5 ± 0,3
Fenoprofen	2.5 ± 0,5
Flufenamik asit	1.4; 9,0
Flurbiprofen	3.8 ± 1,2
İbuprofen	2.1 ± 0,3
İndometazin	4.6 ± 0,7
Ketoprofen	1.8 ± 0,4
Pirprofen	3.8; 6,8
Tiaprofenik asit	3.0 ± 0,2
Tolmetin	1.0 ± 0,3; 6,8 ± 1,5
Uzun yarı ömürlüler	
Apazon	15 ± 4
Diflusinal	13 ± 2
Fenbufen	11.0
Nabumeton	26 ± 5
Naproksen	14 ± 2
Oxaprozin	58 ± 10
Fenilbutazon	68 ± 25
Piroksikam	57 ± 22
Salisilat	2–15
Sulindak	14 ± 8
Tenoksikam	60 ± 11

Yan Etkileri

Uzun yıllardır kullanılan NSAİİ'ler ile ilgili yan etkiler sürekli bildirilmektedir. Problemler çoğu zaman gastrointestinal sisteme ait olmakta ve yine çoğu zaman dispepsi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Peptik ülserasyon ve onun komplikasyonları siktir. Renal yan etkilerde sık olmamakla birlikte görülebilen yan etkilerdir. Cilt reaksiyonları; eritema

multiforme, ürtiker, ilaç erupsiyonu göreceli olarak sıktır ve onu santral sinir sistemi reaksiyonları izler (57). Aseptik menenjit gibi ibuprofen, sulindak ve tolmetin ile meydana gelmiş vakalar bildirilmiştir. Bazı NSAİİ'lerle ilgili nadir olarak Aplastik anemi vakaları bildirilmiştir. Pirazolon, indol ve propionik asit grubu NSAİİ'lerle meydana gelmiş karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir. Ayrıca diklofenak'ın neden olduğu akut hepatoselüler hasarlı vaka tanımlanmıştır (67). NSAİİ'lerin neden olduğu gastroduodenal lezyonların belirlenmesinde en sensitif ve spesifik tanısal yöntem endoskopidir. NSAİİ'ların yan etkileri Tablo 9'da gösterilmiştir (52).

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri

Normal gastrointestinal fizyoloji için major rolü prostaglandinler üstlenir. NSAİİ'lerin gastrointestinal etkileri gastrik erozyon, peptik ülser oluşumu ve perforasyon, major üst gastrointestinal sistem kanamaları, barsak geçirgenliğinde değişiklik ve inflamasyon olarak sıralanabilir (68,69). Bu komplikasyonların ABD' de her yıl 100.000 hastane yatışına ve 16.500 ölüme yol açtığı bildirilmektedir (60). NSAİ ilaç kullanımına bağlı Hp (-) hastalarda %30–40 oranında reaktif gastritis ve nonülser dispepsi oluşumu bildirilmiştir (70).

NSAİİ kullanımına bağlı gastroduodenal mukozal hasar oluşumunda çeşitli risk faktörleri vardır (60), bunlar;

- 60 yaş ve üstü olmak,
- Kadınlar
- Sistemik hastalığı olanlar
- Sigara içenler
- Ülser hikayesi bulunması,
- Daha Önce NSAİ ilaç kullanımı ve farklı NSAİ ilaçların beraber kullanılması,
- Yüksek dozlarda kullanım,
- Steroid ve antikoagulan ilaçlar ile birlikte kullanımıdır.

Gastrointestinal mukozanın korunmasında rol oynayan en önemli faktörler prostaglandinler ve nitrik oksittir.

Prostaglandinlerin;

1. Mukozal kan akımının düzenlenmesi,
2. Mukus ve bikarbonat sekresyonu,
3. Hidrofobik mukozal yüzeyi koruyucu etkileri vardır.

Nitrik oksit, NSAİ ilaçlardan türeyen hidroksibutil esterlerinin olumsuz etkilerini

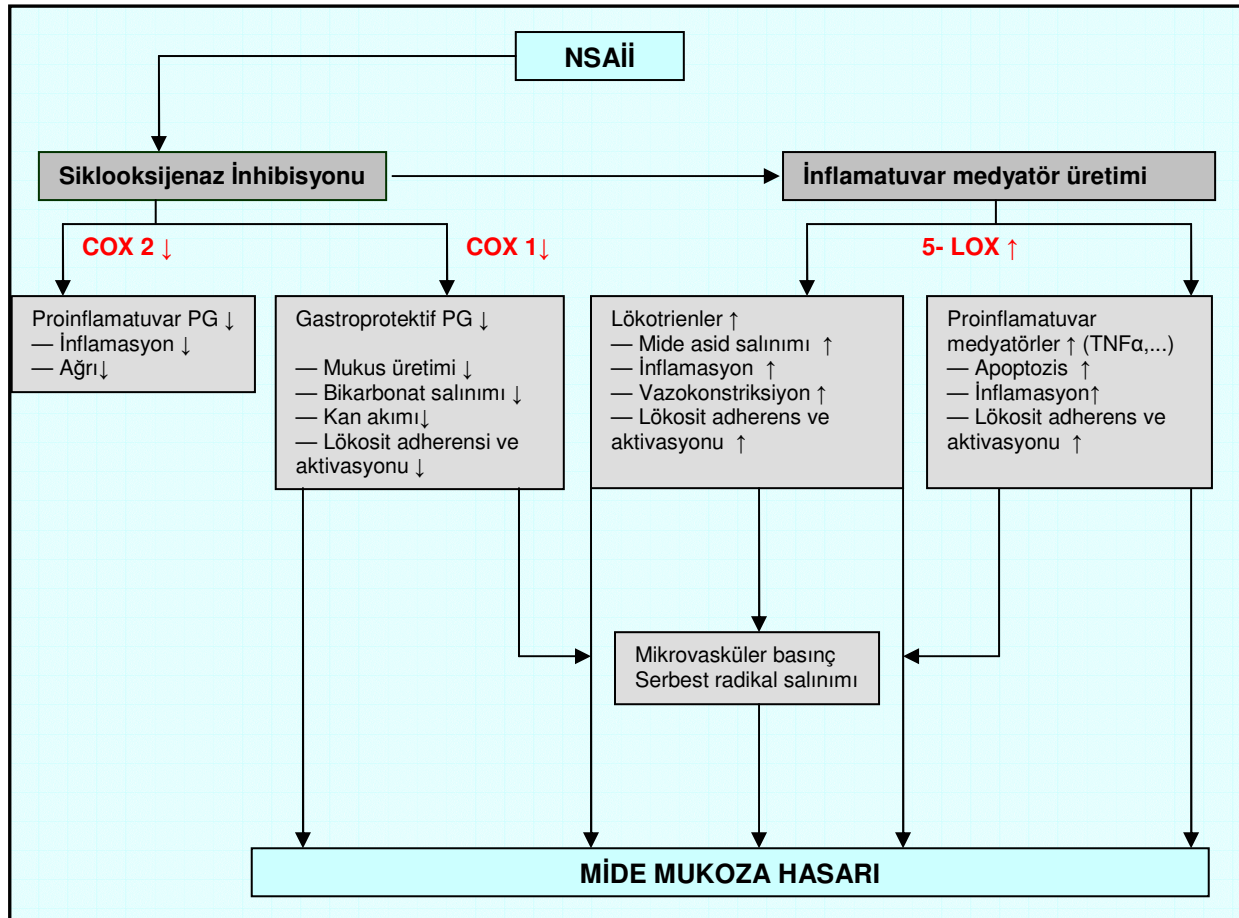
dengeleyerek daha az sıklıkta gastroduodenal hasar oluşmasını neden olur (71). NSAİİ'lerin mide mukozasında hasar yapıcı etkileri şekil 4'de özetlenmiştir (72).

Böbrekler üzerine etkileri

NSAİİ'lerin diğer ciddi yan etkilerinin olabileceği organlar böbreklerdir. Prostaglandinler glomerüler filtrasyon ve böbrek kan akımına etki ederler. Ayrıca tübüler iyon ve su geçişini etkilerler. NSAİİ'ler glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği, ödem, intersitisyel nefrit, papiller nekroz, kronik böbrek yetmezliği ve hiperkalemiye neden olabilir (73).

Hipertansif etki

Prostaglandinler damar tonüsünün düzenlenmesinde rol oynarlar. Ve bazı antihipertansif ve diüretik ajanlar prostaglandin salınımını uyarırlar (73). Örneğin tiazid diüretikler böbrek tübülünde sodyum ve klorid emiliminin artırırken diğer taraftan prostasiklin üretimini artırır. Furosemid gibi loop diüretiklerinin hareketleri prostaglandin bağımlıdır. Bundan dolayı bu ajanlar ile NSAİİ'ler arasında önemli bir etkileşim söz konusu olmaktadır (75).



Şekil 5: NSAİİ'lerin mide mukozasında hasar yapıcı mekanizmaları (72,74)

Tablo 9. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri

1-Gastrointestinal:

- a-Dispepsi
- b-Gastrik erozyon
- c-Peptik ülser oluşumu ve perforasyonu
- d-Üst GİS kanaması
- e-İnce ve kalın bağırsak inflamasyonu

2-Böbrek:

- a-Glomerüler filtrasyon hızında geçici azalma
- b-Akut böbrek yetmezliği
- c-Ödem
- d-İntersitisyel nefrit ve papiller nekroz
- e-Hiperkalemi
- f- Hipertansif etki

3-Solunum Sistemi:

- a- Astma provakasyonu
- b- Bronkospazm
- c- Pnömonitis

4-Kardiyovasküler:

- a- Kalp yetmezliğinin presipitasyonu
- b- Kan basıncında artma
- c-Reynaud fenomeni

5-Nöropsikiyatrik:

- a- Baş ağrısı ve dönmesi
- b- Huzursuzluk, anksiyete
- c- Uyku bozuklukları
- d- Depresyon, dikkat azalması
- e- Psikoz
- g- Epilepsi ve parkinsonizmin provakasyonu
- h- Aseptik menenjit

6-Dermatolojik:

- a- Ürtiker
 - b- Lökositoklastik vaskülit
-

c- Eritema multiforme

d- Eksfoliyatif dermatit ve fiks ilaç erüpsiyonu

7-Hematolojik:

a- Kanamaya eğilim, ekimoz

b- Aplastik anemi

c- Trombositopeni ve agranülositoz

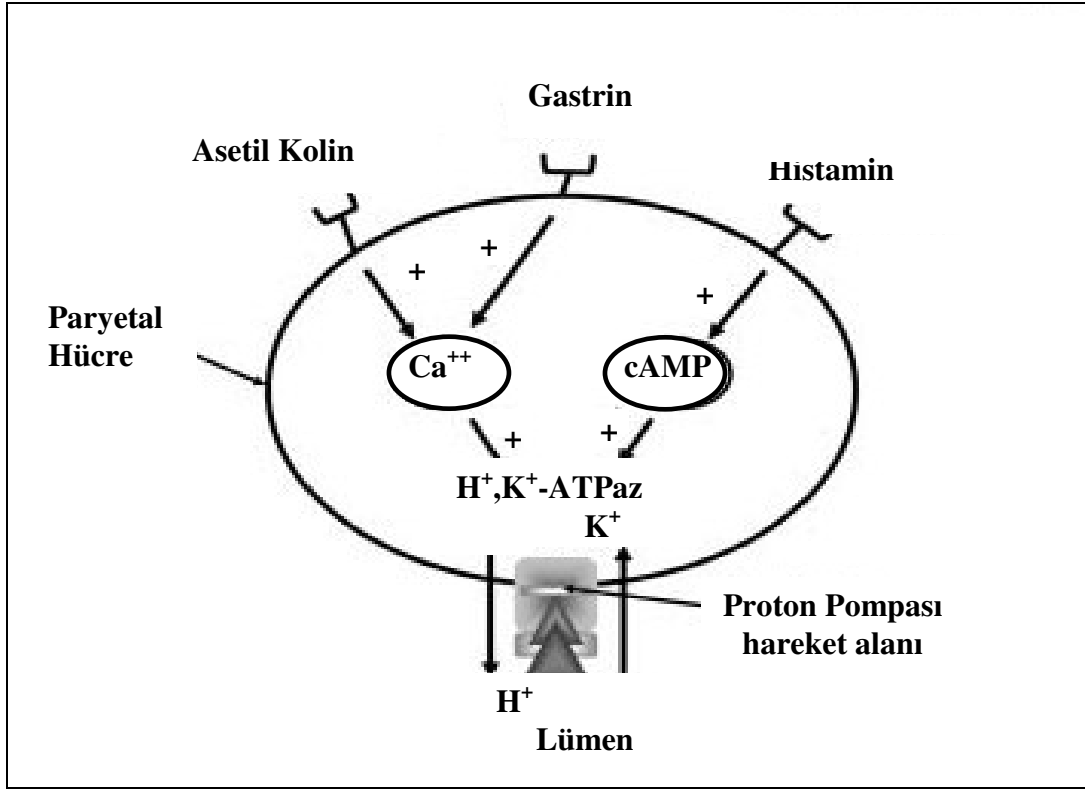
8-Hepatik:

a- Toksik hepatit ve ağır karaciğer yetmezliği

b- Kolestatik sarılık

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) ilk kez 1980'li yılların sonlarına doğru tanımlanmıştır. Gastrik asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde çok sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (7). Proton pompa inhibitörleri H^+,K^+ -adenozintrifosfataz antagonisti ilaçlardır. Asit salınımını çok güçlü şekilde inhibe ederler (14). Paryetal hücreden asit sekresyonu yemek uyararı ve gastrin, histamin, pitüiter adenilat siklaz aktive edici enzim, asetilkolin nöroendokrin yolları ile kontrol edilir (76). Proton pompası ve etki eden moleküller şekil 6'de gösterilmiştir.



Şekil 6: Proton pompası ve etki eden moleküller

Farmakolojik Özellikler

Benzimidazol türevi olan omeprazol klinik olarak ilk kullanılan PPI'dir. Diğer benzimidazol içeren PPI'ler lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol'dür. Bu ajanlar iki heterosiklik yarım piridin ve benzimidazol metilsülfinil grubu aracılığı ile bir araya gelirler. Geliştirilmekte olan Tenatoprazole imidazopyridine ve benzimidazolden oluşmaktadır. Rabeprazol diğer PPI'lerden farklı olarak daha geniş bir pH aralığında aktive olur ve kısmi dönüşümlü etkisi vardır. Bu nedenle diğer PPI'lerden daha etkili asit suprese etkisi vardır (7). Bazı PPI'lerin farmakolojik yapıları şekil 6 'de gösterilmiştir.

Farmakokinetik Özellikleri

PPİ'ler dolaşımında zayıf moleküller şeklinde bulunur ve paryetal hücelere ön ilaçlar şeklinde verilirler, bu formda hücre membranlarını geçebilirler. H^+,K^+ -adenozintrifosfataz paryetal hücrelerin apikal membranında ve hücre içine sokulmuş durumdaki sekretuar kanalikülleri kaplayan tübüloveziküllerde yerleşmiş olarak bulunur ve proton pompası olarak adlandırılır. K^+ ile aktive olan bu ATPaz hücre içinde karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu meydana gelen H^+ 'yi mide lümenine pompalar. Paryetal hücre sekretuar kanaliküllerinin düşük pH'lı ortamında, iyon tuzağı mekanizmasıyla konsantre olurlar. Paryetal hücrelerin asidik ortamında tiofilik sulfenamid veya sulfenik asid bileşiklerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak irreversible inhibisyon yapar. Tahmini olarak bazal asit salgısının %90'ını engellerler. Yeni proton pompası sentez edilene kadar salgı durur. Proton pompasının yarı ömrü ortalama 18 saattir (76–77).

Sık kullanılan dört PPİ'nin farmakokinetik özellikleri tablo 10'da verilmiştir (78).

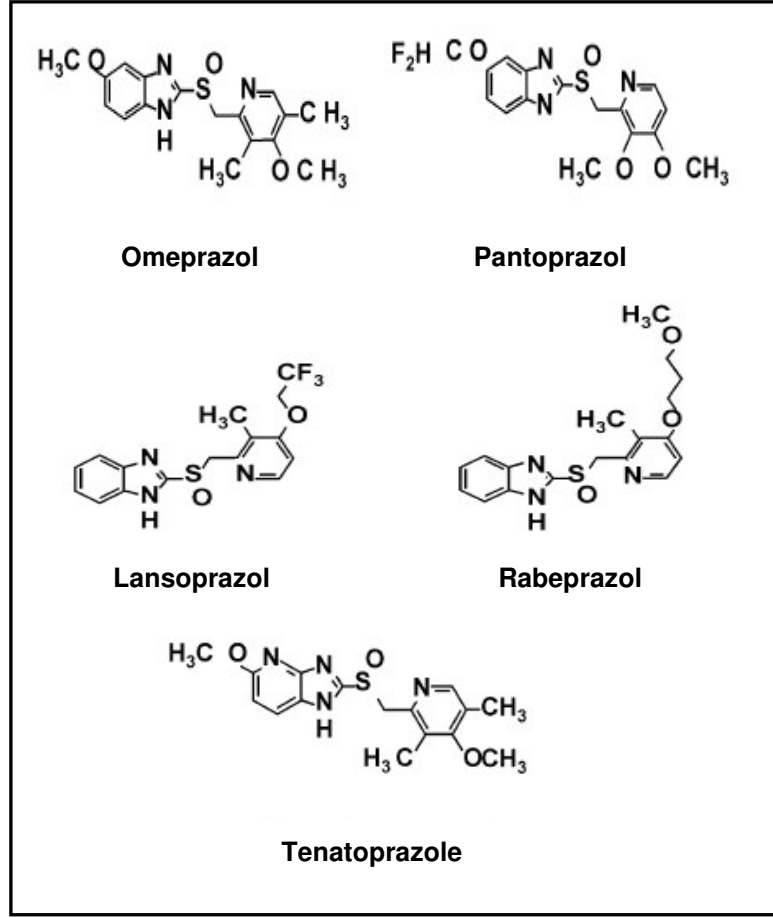
Tablo 10: Oral alınan bazı PPİ'lerin farmakokinetik özellikleri

	Omeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol
Biyoyararlanım (%)	30–40	80–85	52	77
Pik plazma konsantasyonuna ulaşım süresi (saat)	0,5–3,5	1,7	1,0–2,0	1,1–3,1
Plazma yarılanma süresi(saatt)	0,5–1,0	1,3–1,7	1,0–2,0	1,0–1,9
Proteine bağlanma(%)	95	97	96	98
İdrarla atılım (%)	77	14–23	30–35	71–70

Bütün PPİ'lerin plazma yarılanma ömürleri ortalama 1–2 saattir. Zayıf lipofilik yapıdadırlar. Bu grubun ilk üyesi Omeprazol'dür. Omeprazol karaciğerde metabolize olur ve inaktif metabolitleri idrarla atılır (76).

Proton pompası inhibitörleri bazal ve uyarılmış asit salgısını inhibe eder. Özellikle paryetal hücrenin yemekle uyarılmasından sonra çok etkilidir. Bu sebeple bu grup ilaçlar H_2 reseptör blokörü ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon

bozukluğu durumunda Omeprazol'un farmakokinetiği bozulmaz, bu nedenle doz ayarlamasına gerek duyulmaz (77).



Şekil 7: Bazı PPI'lerin farmakolojik yapıları

Bu gruptaki diğer ilaç olan pantoprazol birbirine sülfidril grubu ile bağlı benzimidazol ve piridin halkalarından oluşmuştur. Diğer proton pompa inhibitörlerinden farklı olarak pantoprazol midede sitoprotektif etkide yapar. Bu etkiyi muhtemelen mide mukozasında mukus, prostaglandin ve sülfhidril bileşiklerinin sentezini arttırarak yapar. Pantoprazol'un karaciğerde sitokrom P450 sistemine bağımlılığı diğer ilaçlara göre azdır. Bu nedenle herhangi bir ilaçla etkileşimi bildirilmemiştir (79).

Lansoprazol yapısı, terapötik etki mekanizması ve farmakolojik etki profili bakımından omeprazole benzer. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; yarılanma ömrü omeprazolden uzundur (2 saat). Asidik ortamda AG-2000 adlı aktif metabolitine çevrilir ve mide mukozasında birikir.

Yan etkileri

PPİ'ler genel olarak çok iyi tolere edilirler. Yan etki sıklığı plasebo ile benzer düzeydedir ve %5'in altındadır (80). Yan etki türü ve sıklığı H₂ reseptör blokörlerinde görülenlere benzer. En yaygın yan etkiler baş ağrısı, diyare, karın ağrısı ve bulantıdır. Diyare dışındakiler tedavi süresi, yaş ve dozajla ilişkili görülmemektedir (81). Diyare asit supresyonu ve buna bağlı barsaklarda bulunan bakteriyel içerikteki değişikliklerle ilişkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte diyare sıklığı %5'in altındadır ve bu etki dozaj ve yaşla ilişkilidir (80). Eski ajanlarda (Omeprazol ve Lansoprazol) kısa süreli kullanımda (12 haftadan kısa) güvenliğin son derece iyi olduğu gösterilmiştir. Rabeprazol ve pantoprazol gibi yeni ajanlarda da güvenliğin eski ajanlardaki gibi olduğu gösterilmiştir (78,80,82).

PPİ'ler hipersensitivite reaksiyonu gelişme hikayesi olanlarda kontrendikedir. Bunun dışında şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Gebelikte kullanımda Omeprazol C kategorisinde yer almaktadır, diğer PPİ'ler B kategorisinde yer alırlar. PPİ'lerin süt veren annelerde kullanımı önerilmemektedir (83–87).

PPİ'lerin uzun süreli kullanımında bakteriyel üreme ve %3–6 sıklığında hipergastrinemi görülebilmektedir. Bu sonuçlar hipoklorhidri, gastrik bakteriyel kolonizasyon ve nitrozamin bileşiklerinin artışı ile ilgilidir. Ek olarak farelerde yapılan uzun dönem çalışmalarda gastrik enterokromoffin hücre hiperplazisi ve karsinoid tümör oluşumu gözlenmiştir. Bu konuda görüş birliği olmamakla birlikte serum gastrin düzeyinin 250–500 pg/ml'yi aştığında doz azaltılması ve ilacın değiştirilmesi tavsiye edilmektedir (76).

İlaç etkileşimleri

PPİ'ler mide pH'sının artmasına neden olan önemli ajanlardır. Böylelikle zayıf asid ve baz yapısındaki ilaçların absorpsiyonunu değiştirebilirler. Griseofulvin, ketokonazol, itrakonazol, demir preparatları, vitamin B₁₂, sefpodoksim, enoksasin gibi zayıf baz ve aside ihtiyacı olan ajanların emilimini azaltırlar. Bu ilaçların birlikte kullanılması gereken durumlarda tedavinin yetersiz kalmaması için bu durum göz önünde tutularak dikkatli olunmalıdır (78,80,81,86,88). PPİ'ler değişen derecelerde karaciğerde sitokrom P450 sisteminde metabolize olurlar, bu nedenle sitokrom P450 sistemini inhibe ya da stimüle eden ilaçlar PPİ'lerin metabolizmasını değiştirirler (78,84). Bu durum terapötik aralığı dar olan diazepam, fenitoin ve warfarin gibi ilaçlarla birlikte kullanımları

durumunda daha da önem olmaktadır. Omeprazol sitokrom P450'nin aktivitesini önemli düzeyde değiştirebilmektedir. Diğer PPI'ler daha az miktarda bu özelliğe sahip olmakla birlikte klinik önemi olmamaktadır (84,88). Sık kullanılan ilaçlarla PPI'ler arasındaki etkileşim tablo11'de gösterilmiştir (7,78,84).

Tablo 11: Diğer İlaçlarla birlikte kullanıldığında PPI'lerin etkileri

İlaç	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Karbamazepin	↓ Metabolizma	Bilinmiyor	Etkisiz	Bilinmiyor
Klaritromisin	*	Etkisiz	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Diazepam	↓ Metabolizma	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
Digoxin	↑ Emilim	Bilinmiyor	↑ Emilim	↑ Emilim
Ketokonazol	↓ Emilim	↓ Emilim	Bilinmiyor	↓ Emilim
Metotreksat	↓ Renal atılım	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Nifedipin	↑ Emilim	Bilinmiyor	↑ Emilim	Bilinmiyor
Oral kantraseptifler	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Bilinmiyor
Fenitoin	↓ Metabolizma	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
Warfarin	↓ Metabolizma	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
Teofilin	Etkisiz	↑ Metabolizma	Etkisiz	Etkisiz

* : Omeprazol klaritromisinin mide mukozasındaki konsantrasyonunu artırır ve klaritromisin omeprazolün sitokrom P450 ile olan metabolizmasını azaltır.

Doz önerisi

PPI'ler mide sıvısı ile karşılaştıkları takdirde inaktive olurlar. Bu nedenle omeprazol ve lansoprazol gecikmeli salınımlı jelatin kapsülün bulunduğu enterik kaplı granüller şeklinde verilir. Rabeprazol ve pantoprazol ise enterik kaplı tabletler şeklinde kullanılır. Omeprazol için önerilen doz değişik durumlarda 10, 20 ve 40 mg lansoprazol için 15 ve 30 mg şeklindedir. Her iki ilaçta yemeklerden 30 dakika önce alınmalı, kapsüller açılmamalı, çiğnenmemeli, ezilmemeli bütün halinde alınmalıdır. Rabeprazol 20mg, pantoprazol 40 mg verilmesi önerilir. Bu iki ajanda çiğnemenen, ezilmeden yutulmalı. Rabeprazol yemeklerden sonra kullanılmalı. Yaşlılarda, böbrek yetmezliği olanlarda ve orta derecede karaciğer bozukluğu olanlarda PPI'lerde doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur. Lansoprazol, rabeprazol ve pantoprazol şiddetli karaciğer bozukluğu olanlarda dikkatle kullanılmalı. (78,83–87). Pantoprazolün 16 haftadan daha uzun süre kullanımını FDA (Amerikan İlaç Birliği) önermemektedir. Pantoprazolün FDA

tarafından önerilen tek kullanım endikasyonu eroziv özofajitte 8–16 hafta süresince 40 mg dozdadır. Esomeprazol omeprazolün s-izomeridir. Biyoyararlanımı omeprazolden daha iyidir. Günlük kullanılan 20–40 mg esomeprazol 24 saatlik asit kontrolünü omeprazolden daha iyi gerçekleştirir. Yan etki sıklığı ve çeşidi omeprazole benzer görülmektedir (86). Esomeprazol 20–40 mg dozlarda gecikmeli salınımlı kapsül içeren enterik kaplı pelletler şeklinde bulunur. Yemeklerden 1 saat önce alınmalı. Yaşlılarda ve orta düzeyde karaciğer bozukluğu olanlarda doz ayarlaması yapılmasına gerek olmamaktadır. Şiddetli karaciğer bozukluğu olanlarda günlük doz 20 mg'ı aşmamalıdır. Esomeprazol eroziv özofajitte 4–8 hafta süre ile kullanımı önerilmektedir (86). Sık karşılaşılan durumlarda önerilen dozlar tablo 12'de gösterilmektedir (83–87).

Tablo 12: Sık karşılaşılan durumlardaki önerilen ilaç dozları

Endikasyon	Omeprazol		Lansoprazol		Rabeprazol	
	Doz (mg)	Süre (hafta)	Doz (mg)	Süre (hafta)	Doz (mg)	Süre (hafta)
Aktif duodenal ülser	20	4	15	4	20	4
H.Pylori eradikasyonu	40	4	60	4	-	-
Duodenal ülser idame tedavi	-	-	15	-	-	-
Gastrik ülser tedavi	40	4–8	30	8	-	-
GÖRH semptomatik tedavi	20	4	15	8	-	-
Eroziv özofajit	20	4–8	30	8	20	4–8
Eroziv özofajit idame tedavi	20	-	15	-	20	-
Hiper sekretuar durum	60–120	52-?	60–120	52-?	60	52-?

HİSTAMİN-2 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Histamin vücutta çok sayıda fizyolojik ve patolojik olaylara katkısı olan otakoid grubunda yer alan bir maddedir. Histamin kimyasal olarak β -imidazoletilamin yapısındır. Biri etil grubunun ucunda ve diğeri imidazol halkası içinde olmak üzere iki amin grubu içerir. Histaminin vücutta yerleştiği yapılar üç gruba ayrılabilir.

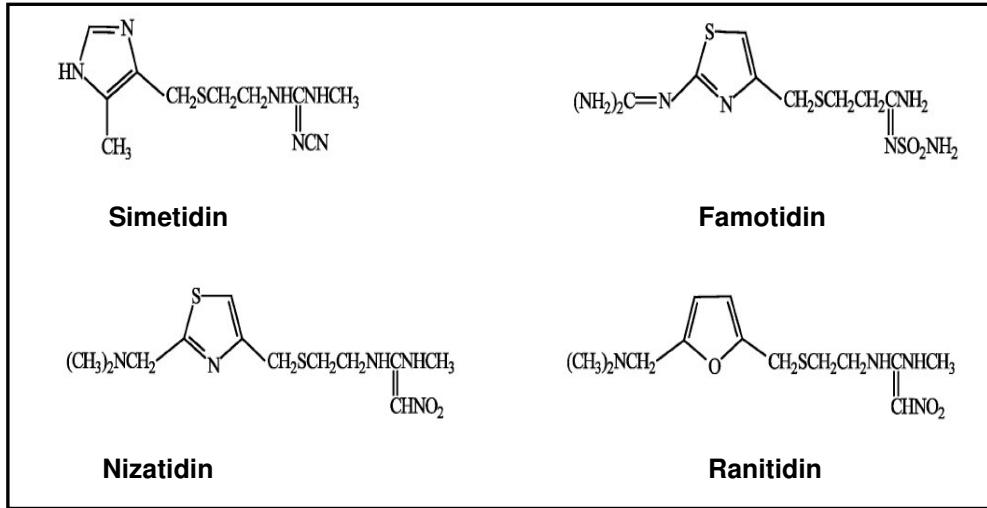
- I. Mast hücreleri
- II. Nöronal histamin
- III. Diğer hücrelerdeki histamin

Mide mukozasında histamin sentez edip depolayan ve pariyetal hücrelerden hidroklorik asid salgılanmasını parakrin etkileriyle düzenleyen enterokromafin hücreler vardır. Bunlar nöroektodermal kaynaklı, APUD hücreleridir. Histaminin düz kas, salgı bezi, myokard ve sinir hücrelerindeki etkileri bu hücreler üzerindeki reseptörlerin aktive edilmesine bağlıdır. Histamin reseptörleri G proteini ile kenetli heptahelikel reseptörler grubundandır (15).

Histamin H₂ reseptör blokörleri

Histaminin H₂ reseptörlerini, histaminle yarışmaya girmek suretiyle bloke ederler. 1972 yılında Black ve ark. ları tarafından ilk H₂ reseptör blokörü olan burimamid ve daha sonra metiamid bulunmuştur. Bunlar yan zincirlerindeki tiyoüenin neden olduğu kemik iliği depresyonu etkisi ve burimamidin gastrointestinal sistemden emiliminin yetersizliği nedeniyle kullanımdan kalkmıştır. Bundan sonra ilk kullanıma giren simetidin yan zincirinde tiyoüre yerine cyanoguanidin grubu içerir. 1980'lerin başında H₃ reseptörleri tanımlanmış ve daha sonra Arang ve ark. ları tarafından 1987'de bu reseptörlerin güçlü ve selektif agonisti olan α -metil histamin ve antagonisti olan tioperamid ve iodofenpropit bulunmuştur (15,89). Histaminin mide asid salgı bezi hücreleri ile myokard ve uterusu H₂ reseptörler aracılığıyla meydana gelen etkilerinin oluşmasında adenilil siklaz enziminin aktive edilmesi ve buna bağlı olarak hücrede siklik AMP düzeyinin artması rol oynar (15).

Histamin-2 reseptör antagonistlerinin yaygın klinik kullanıma girmesi duodenal ülser, gastrik ülser, Zollinger Ellison sendromu, gastroözofagial reflü gibi asitle ilgili hastalıklarda kanama, perforasyon ve penetrasyon gibi komplikasyonları ve bunlara bağlı cerrahi ihtiyacını azaltmış, hastaların yaşam kalitesini artırmıştır (89). Şekil 8'de famotidin, ranitidin ve simetidin molekül yapıları gösterilmiştir.



Şekil 8: Famotidin, ranitidin, nizatidin ve simetidin moleküler yapıları

Farmakolojik etkileri

H₂ reseptör blokörlerinin klinik bakımdan en önemli etkileri, histaminin midedeki asid salgılatıcı etkilerini güçlü bir şekilde inhibe etmeleridir. Sadece dışarıdan verilen histaminin yaptığı asid salınımını değil gastrin, yemek, vagus stümlasyonu, kafein, insülin injeksiyonu ve psşik refleks gibi bütün etkenlerin yaptığı asid salgılanmasını inhibe ederler. Midenin mukus salgılamasını genellikle etkilemezler. Paryetal hücreler tarafından salgılanan intrensek faktör miktarını da azaltırlar; fakat bu faktörün günlük B12 vitamini alımının absorpsiyonu için gereken sınırın çok üstündeki miktarlarda salgılanması ve H₂ reseptör blokörü ilaçların tedavide kısıtlı süre kullanılması gibi nedenlerle, bu ilaçların B12 vitamini eksikliği yapması söz konusu değildir. Simetidin, ranitidin ve diğer blokörler mide motilitesini ve mide boşalmasını etkilemezler. Klinik bakımdan önemli bir nokta, sadece stümüle edilmiş asit salgılanmasını değil, bazal (istirahatdeki) ve uykudaki salgılanmayıda inhibe etmeleridir. İnsanda pepsin salgılanmasını da inhibe ederler. H₂ reseptör blokörlerinin farmakolojik özellikleri tablo 13' özetlenmiştir (15,89,90).

Tablo 13: H₂ reseptör blokörlerinin farmakolojik özellikleri

	Simetidin	Ranitidin	Famotidin	Nizatidin
Biyoyararlanım (%)	80	50	40	>90
Rölatif potens	1	5–10	32	5–10
Plazma yarılanma ömrü (saat)	1,5–2,3	1,6–2,4	2,5–4	1,1–1,6
Etki süresi (saat)	6	8	12	8
Sitokrom P450 aktivitesi üzerine rölatif etkisi	1	0,1	0	0

Simetidin

İlaç olarak kullanılan ilk H₂ reseptör blokörüdür. Midenin 24 saatlik asid salgısını peptik ülserli hastalarda % 55 ve daha yüksek oranlarda azalttığı bildirilmiştir. Mide-barsak kanalından yaklaşık % 50 oranında absorbe edilir. Yemek sırasında alınırsa absorpsiyonu yavaşlar; absorpsiyon oranı değişmez. Bu nedenle etki süresini uzatmak için yemek sırasında alınması tavsiye edilir. Kısmen karaciğerde biyotransformasyona uğramak ve kısmen de (%50–70) böbreklerden değişmeden itrah edilmek suretiyle elimine edilir. Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir; bir dozun etkisi 6–8 saat kadar sürer (15).

Karaciğer hücreindeki karma fonksiyonlu oksidazlarda (sitokrom P450 enzimlerinden) birçoğunu inhibe eder; bu nedenle varfarin ve benzeri antikoagülanların, antipirin, morfin, teofilin, kafein, fenitoin, karbamazepin, propranolol, metoprolol, verapamil, nifedipin, lidokain, diazepam ve klordiazepoksid'in etkinliklerini arttırlar. Böbreklerden kreatinin itrahını bilinmeyen bir mekanizma ile azaltır ve plazma kreatinin düzeyini yükseltir (15,91).Mide kan akımını, bikarbonat salgılanmasını, mukus üretimini ve prostaglandin üretimini attrırlar (15).

Famotidin

Tiazolil-aminosulfonil propanimidamid türevi bir histamin H₂-reseptör blokörü ilaçtır. Histamin ve simetidin molekülünde bulunan imidazol halkası yerine, tiazol halkası içerir. Furan halkası bulunmaması ile de ranitidinden ayrılır. Gavimetrik etki gücü, ranitidine göre yaklaşık 8 kat fazladır (10,15).

Mide-barsak kanalından %40–45 oranında absorbe edilir. Kısmen, sulfoksid türevine dönüştürülmek suretiyle karaciğerde inaktive edilir ve önemli ölçüde değişmeden

böbreklerden itrah edilir. Ağır böbrek yetmezliği durumu dışında dozunun ayarlanması gerekmez. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-3,5 saattir (10).

Famotidin, yavaş, reverzibl ve kompetitif antagonist etki gösterir. İlaç, bağlanma yerinden yavaş olarak ayrıldığı için etkisi diğer H₂ reseptör antagonistlerinden daha uzun sürer (92). Famotidin, selektif bir H₂ reseptör blokörü olup histamin-1 (H₁) reseptörleri, muskarinik reseptörler, nikotinik reseptörler ve adenoreseptörler üzerinde agonist veya antagonistik etki göstermez. Famotidin, mide-barsak sistemi dışındaki H₂ reseptörlerini etkilemez (90). Famotidin, yatmadan önce kullanıldığında noktürnal asit salınımını güçlü şekilde baskılar ve mide içi pH'yı sabaha kadar 6'nın üzerinde tutar. Famotidin, simetidinine aksine mast hücrelerinden mediyatör salınımını, hücrel ve humoral immunitiyi etkilemez. Anti-androjenik etki göstermez ve prolaktin, LH, FSH, estradiol, dehidroepiandrosteron, hidrokortizon ve 17-beta estradiol gibi hormonların düzeyini etkilemez. Karaciğer ve portal sistem kan akımına etkisi yoktur. Bu nedenlerden dolayı yan etki sıklığı simetidine göre çok azdır (93,94).

Famotidin gastrointestinal sistemden iyi emilir. Ortalama 1-3 saatte tepe plazma düzeyine ulaşır. 40 mg'lık dozdan sonra elde edilen plazma tepe düzeyi 76-104 mcg/ml olarak hesaplanmıştır. Biyoyararlanım oral alımda % 43 düzeyindedir. Gıdalarla birlikte alınması ilacın farmakokinetiğini etkilemez. Antasidlerle birlikte kullanılması tepe plazma düzeyini azaltabilir fakat bunun klinik önemi yoktur (95). %15-22 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi 1,0-1,3 L/kg kadardır. Famotidin % 30-35 kadarı karaciğerde metabolize edilir. Oral kullanılan dozun % 20-40'ı, intravenöz uygulamada dozun ise % 70 kadarı idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 3,8 saat (2-4 saat) kadardır. Ana atılım yolunun böbrekler olması nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluklarında doz ayarlanması yapılması gerekmektedir. Kreatin klirensinin 35-70 ml/dakika/1.73 m² olması durumunda doz %50'ye, 35ml/dakika/1,73 m²'nin altında ise %25'e düşürülmesi gerekir. Yaşlılarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Karaciğer hastalığı ve sirozda ilacın farmakokinetiği sağlıklı insanlardan belirgin farklılık göstermediğinden dolayı doz ayarlanmasına gerek yoktur (96). Famotidin duodenal ve gastrik ülserler, Zollinger-ellison sendromu, gastrit, gastroözofagial reflü hastalığı ve NSAİİ'lerin yol açtığı gastrik hasarların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabilir (90,97).

Yan Etkileri ve İlaç Etkileşmeleri

Kısa süreli kontrollü çalışmalarda ve uzun süreli takiplerde peptik ülser tedavisinde günlük kullanılan 20-60 mg famotidin çok iyi tolere edildiği görülmüştür. 2001 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada yan etki sıklığı %2,8 (57 hasta) olarak bildirilmiştir. 8

hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Sıklıkla görülen yan etkiler kabızlık (%1,3), diyare (%0,4) ve cilt döküntüleri (%0,2) olarak sıralanabilir (98). Diğer bir çok merkezli çalışmada ise 600 hastada 8 haftalık kullanım sonunda yan etki sıklığı %6,5 olarak saptanmıştır. % 2 sıklığında baş ağrısı tesbit edilmiştir. 5 hasta (<%1) yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (10). Daha az sıklıkta olmak üzere ağız kuruluğu, bulantı-kusma, iştahsızlık, tat bozukluğu, karın distansiyonu, hipertansiyon, flushing, kulak çınlaması, genel yorgunluk ve yüzde ödem görülebilen diğer yan etkilerdir (10). Bunun dışında nadir olmakla birlikte trombositopeni, uzun QT sendromu, akut kolestatik hepatit ve anafilaksi gelişen vakalar bildirilmektedir. (99- 102). Famotidin karaciğer kan akımı ve sitokrom P-450 enzim sistemini etkilememesi nedeniyle diğer ilaçlarla önemli bir etkileşime girmez (103).

Doz önerileri

Histamin H₂ reseptör blokörü ilaçların klinikte kullanılışları ile ilgili ana etkisi midenin hidroklorik asid salgısını güçlü şekilde azaltmalarıdır. Bu terapötik etkileri nedeniyle aşağıdaki indikasyonlarda kullanılırlar (15).

- Duodenum ülseri
- Zollinger-Ellison sendromu ve diğer aşırı salgılanma durumları
- Mide ülseri
- Asid-aspirasyon sendromu (Mendelson sendromu)
- Gastroözofageal reflü hastalığı
- Stres ülseri ve kanama
- Karsinoid sendrom
- Diğer

H₂ reseptör antagonistleri ile peptik ülser tedavisinde ilk olarak simetidin günde 4 dozla ve ranitidin günde iki dozla kullanıldı. Sonrasında yapılan çalışmalarda 40 mg famotidinin 300 mg ranitidin ve 800 mg simetidin kadar iyi iyileşme sağladığını gösterdi. Akut duodenal ülser ve gastrik ülser için günlük 40 mg tablet veya 5 ml (40 mg) oral suspansiyon 4-8 hafta süre ile yatmadan önce önerilir. Ülserde iyileşme endoskopik olarak görüldüğü takdirde bu süre kısaltılabilir. Duodenal ülserin tekrarlamasının önlenmesi amacıyla 20 mg günlük kullanım önerilir. Zollinger ellison sendromunda doz olgunun şiddetine göre ayarlanır, 20 mg 6 saatte bir dozla başlanır, gereken olgularda günde 800 mg'a kadar artırılır. Reflü özofajitinde 6-12 hafta süre günde 2 kez 20 mg yada

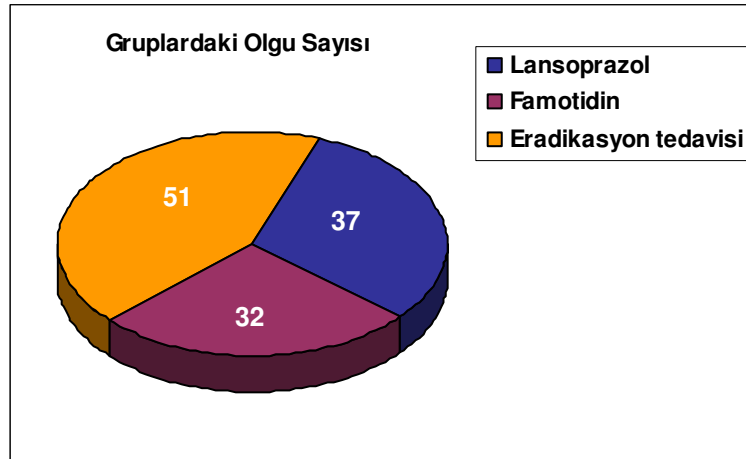
gece yatmadan önce 40 mg kullanılmalıdır (95). Böbrek yetmezliğinde famotidin dozunun azaltılması gerekir. Kreatinin klirensi 30–60 ml/dk arasında olan hastalarda famotidin dozu % 50, 30 ml/dk'nın altında olanlarda ise % 75 oranında azaltılmalıdır (104). Simetidin'in antiandrojenik etkisi nedeniyle kadınlarda over veya adrenal korteks kaynaklı androjenlerin aşırı salgılanmasına bağlı hirsütizmi tedavi edebileceği bildirilmiştir, bununla ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır (15,105,106).

6- METERYAL VE METOD

Bu çalışma Şubat 2005 ile Ocak 2006 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalında planlandı ve gerçekleştirildi.

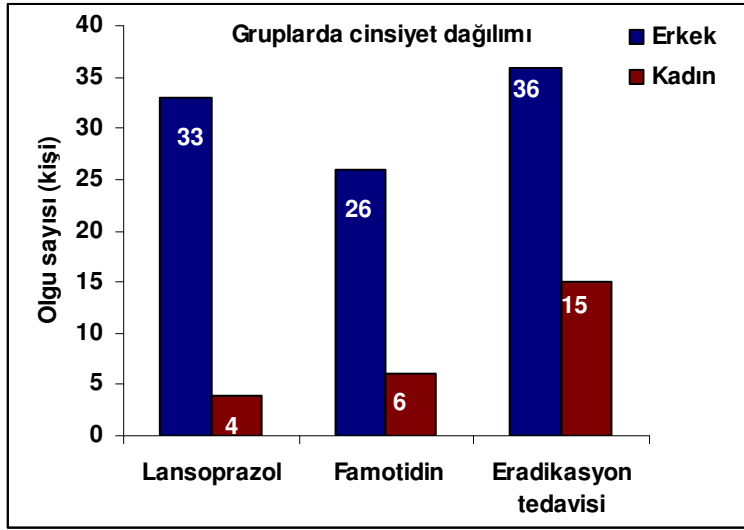
Çalışmaya hastanemiz İç Hastalıkları, Romatoloji, Ortopedi, Fizik tedavi ve rehabilitasyon ve Nöroloji polikliniklerine farklı sebeplerle başvuran 120 olgu alındı. Olgular, A grubu olarak Lansoprazol (30 mg günde iki kez) uygulanan, B grubu famotidin (40 mg günde bir kez) verilen ve eradikasyon tedavisi (14 gün klaritromisin 500 mg günde iki kez, 1000 mg amoksisilin günde iki kez ve 1 ay süreyle lansoprazol 30 mg günde iki kez) uygulanan C grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Eradikasyon tedavisi verilen hastalar dışındaki olgular geliş sırasına göre gruplara ilave edildiler.

A grubunda 37 olgu (33 kadın, 4 erkek); B grubunda 32 olgu (26 kadın, 6 erkek) ve C grubunda 51 olgu (36 kadın, 15 erkek) vardı. Gruplardaki hasta sayısı ve cinsiyete göre dağılım grafik 1 ve 2’de gösterilmiştir. A grubunda yaş ortalaması $49,7 \pm 10,7$ (26–70), B grubunda ortalama yaş $49,8 \pm 12,9$ (18–68) ve C grubunda yaş ortalaması $46,01 \pm 10,18$ (21–67) olan bulundu (grafik 3).

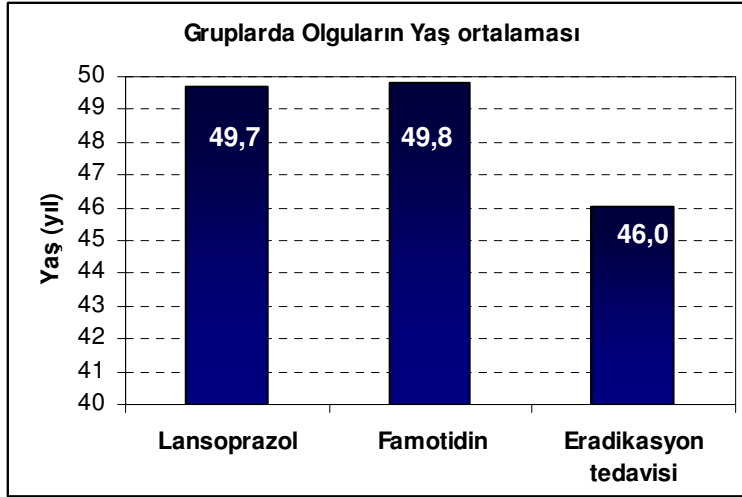


Grafik 1: Gruplardaki olgu sayısı dağılımı

Çalışmaya alınan olguların tümü endikasyonları nedeni ile uzun dönem (en az 3 ay) NSAİİ kullanan hastalardı. Olguların tanıları grafik 4’de gösterilmiştir.

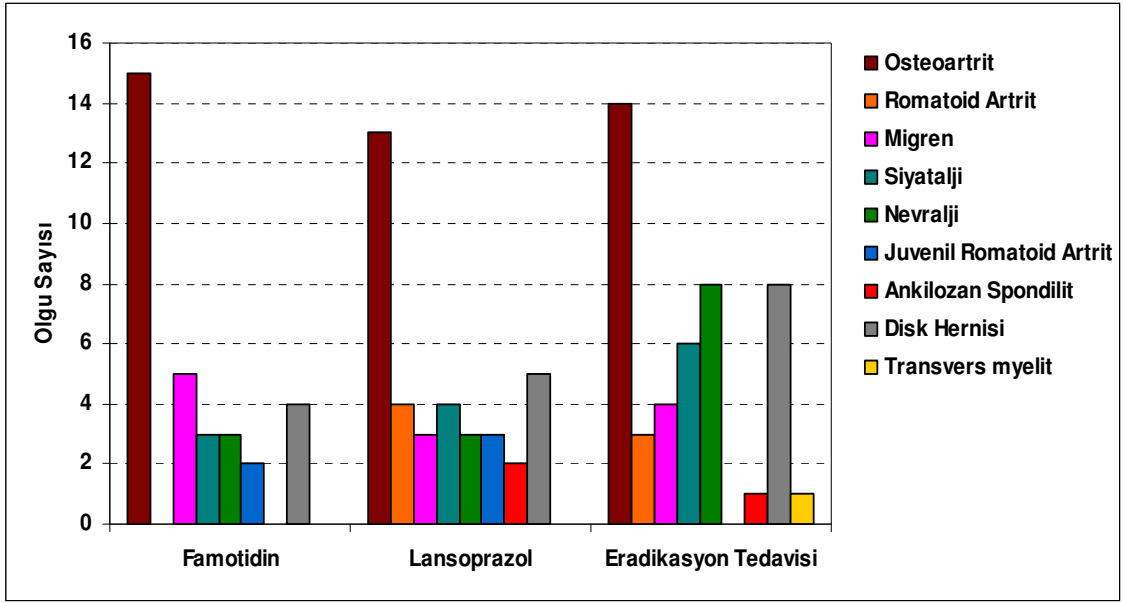


Grafik 2: Gruplarda cinsiyete göre olgu dağılımı



Grafik 3: Gruplarda olguların yaş ortalaması

Çalışmadan önce vakalara yapılacak işlemler ve olabilecek yan etkiler konusunda ayrıntılı bilgi verilerek, sözlü ve yazılı izinleri alındı. Olguların ayrıntılı anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi olguların tümünün hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, sedimentasyon değerlerine bakıldı. Beckman Coulter Synchron LX 20 adlı cihazda spektrofotometrik yöntem ile aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalen fosfataz (ALP) değerlerine bakıldı. Hemoglobin, beyaz küre ve trombosit düzeylerine Coulter-Gen S system cihazı ile ve Sedimentasyon düzeyine SEDI system cihazı ile bakıldı.



Grafik 4: Olguların tanılarına göre dağılımı

Klinik değerlendirme ve anamnezle kalp hastalığı (kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, geçirilmiş miyokard infarktüsü, aort anevrizması, valvüler ve konjenital kalp anomalileri), kronik akciğer hastalığı (solunum yetmezliği, amfizem, astım), böbrek ve karaciğer yetmezliği, endokrin sistem hastalığı (diyabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi) olanlar ile endoskopik incelemeye engel durumu bulunanlar ve daha önce gastrointestinal sistem kanaması geçiren olgular çalışma dışı bırakıldılar. Tedavi süresi iki ay olarak belirlendi.

Olgulara tedavi sırasında yan etkiler (ishal, kabızlık, karın ağrısı, baş ağrısı ve cilt döküntüleri) sorularak “var” veya “yok” şeklinde kaydedildi.

Tedavi öncesi olgulara panendoskopik inceleme uygulandı ve bu esnada antral biopsi alınarak histopatolojik tetkik yapıldı. Ayrıca antral biyopsi materyalinde üreaz testi ile H.pylori bakıldı.

Tüm olgulara bir gece açlığı takiben panendoskopik inceleme öncesinde 2 ml prilocaine (Citanest® % 2 flakon) farinks mukozasına püskürtülerek topikal anestezi sağlandı. Sedasyon eşliğinde işlemin yapılmasını kabul eden hastalara bu amaçla midazolam (Dormicum® 5 mg) iv 0,07 mg/kg (en fazla 5 mg) uygulandı. Olgulara sol yan yatar pozisyonda Pentax marka FG 26 V Panendoskopi cihazı ile endoskopik inceleme yapıldı. Biyopsi örnekleri pilor kanalına 2 cm uzaklıktaki antrum mukozasından alındı. İnceleme bittikten sonra sedasyon uygulanan hastalar duruma göre spesifik benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil (Anexate® 1 mg) ile 0,3–0,5 mg iv uygulanarak uyandırıldılar.

Bir dakikalık üreaz testi yapılırken deiyonize su ile taze hazırlanmış 1 ml % 10' luk üre ve 2 damla % 1'lik fenol kırmızısı karışımı içine endoskopi sırasında alınan antral

biyopsi materyali atıldı. Bakterinin üreaz enziminin karışımındaki üreyi amonyağa dönüştürmesi sonucu solüsyonun sarı renginin 1 dakikada pembeye dönüşmesi pozitif olarak değerlendirildi.

Her iki grupta da olgular NSAİİ olarak Naproksen sodyum (550 mg tablet) 12 saatte bir kullandılar. A grubundaki olgulara NSAİİ'lar ile birlikte oral olarak Lansoprazol 12 saatte bir 30 mg tablet, B grubundaki olgulara NSAİİ'lar ile birlikte famotidin günde bir 40 mg tablet başlandı. C grubundaki hastalara ise Klaritromisin 500 mg tablet günde iki kez ve Amoksisilin 1 gram tablet günde iki kez, Lansoprazol 30 mg kapsül sabah akşam olmak üzere iki kez verildi.

Tüm tetkikler tedavinin başlangıcında, 1. ve 2. aylarda tekrarlandı.

Panendoskopi sırasında mide ve bulbus mukozası aşağıdaki sınıflamaya göre skorlandı (Tablo 14) (111).

Tablo 14: Endoskopik sınıflama

Grade 0	Normal mukoza
Grade 1	Hafif mukozal hiperemik değişiklikler
Grade 2	Tek hemorajik lezyon ya da bir bölgede belirgin yama tarzında eritem
Grade 3	2–5 hemorajik lezyon
Grade 4	Kısmen birleşmiş 6–10 hemorajik lezyon ya da birleşmiş yama tarzında eritem alanları
Grade 5	Geniş bir alanda birleşmiş hemorajik lezyonlar
Grade 6	Eritemli kenar ile çevrelenmiş beyaz tabanlı erozyon
Grade 7	İyi görülen ülser krateri

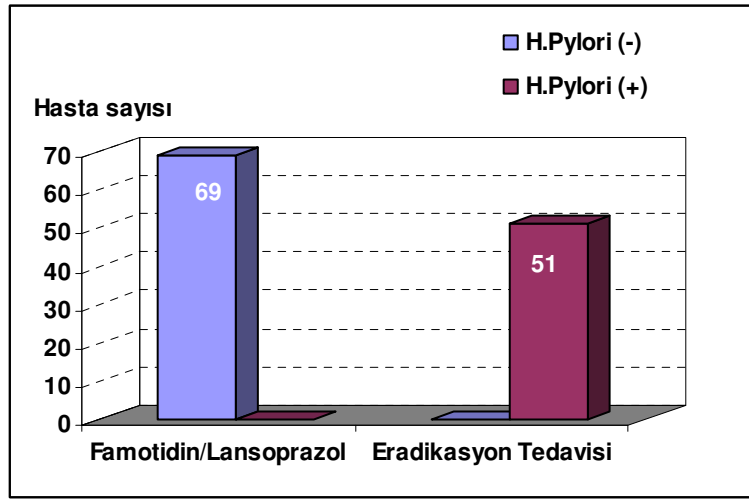
Olguların yaşları ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Gruplarda endoskopik skorlar, Hgb, Htc, Bk, PLT, sedimantasyon, serum AST, serum ALT, serum ALP ölçümlerinin bazal, birinci ay ve ikinci ay sonuçlarını istatistiksel olarak karşılaştırmak için “Tekrarlıyan Ölçümlerde Varyans Analizi” (Repeated Measure ANOVA) kullanıldı. ANOVA ile gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğunda, hangi iki grup arasında fark olduğu tekrar test edildi. Bunun için “Tukey testi” kullanıldı. Her bir grup içerisindeki ölçümlerin karşılaştırılmasında “Paired t testi” kullanılmıştır.

Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen gruplarda semptomlar ve yan etkileri istatistiksel olarak karşılaştırmak için “Chi-Square testi” kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

7- BULGULAR

Çalışmaya 120 olgu alındı. Olguların 37 tanesi A grubunda (Lansoprazol uygulanan grup) 33 kadın, 4 erkek; 32 olgu B grubunda (famotidin uygulanan grup) 26 kadın, 6 erkek ve 51 olgu C grubunda (eradikasyon tedavisi verilen grup) 36 kadın, 15 erkek vardı. A grubunda yaş ortalaması $49,7 \pm 10,7$ (26–70), B grubunda ortalama yaş $49,8 \pm 12,9$ (18–68) ve C grubunda yaş ortalaması $46,01 \pm 10,18$ (21–67) olan bulundu.

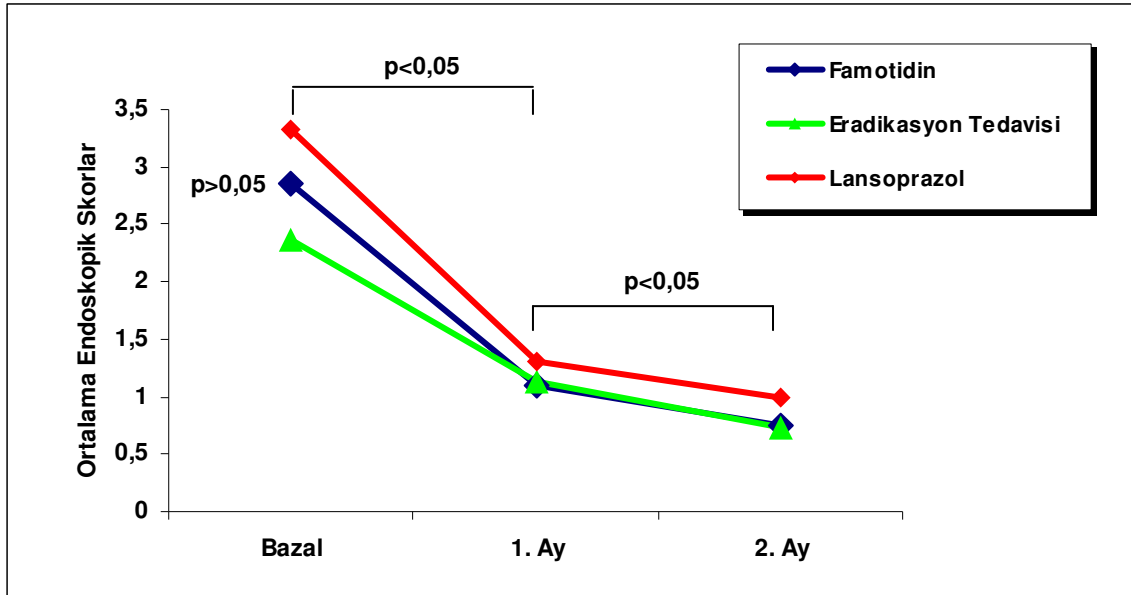
Gruplarda H.Pylori varlığına bakıldı. Eradikasyon tedavisi verilen grupta 51 olgu diğer gruplarda ise 69 olgu bulunmaktaydı. H.Pylori sıklığı grafik 5’de gösterilmiştir.



Grafik 5: Gruplarda H.pylori dağılımı.

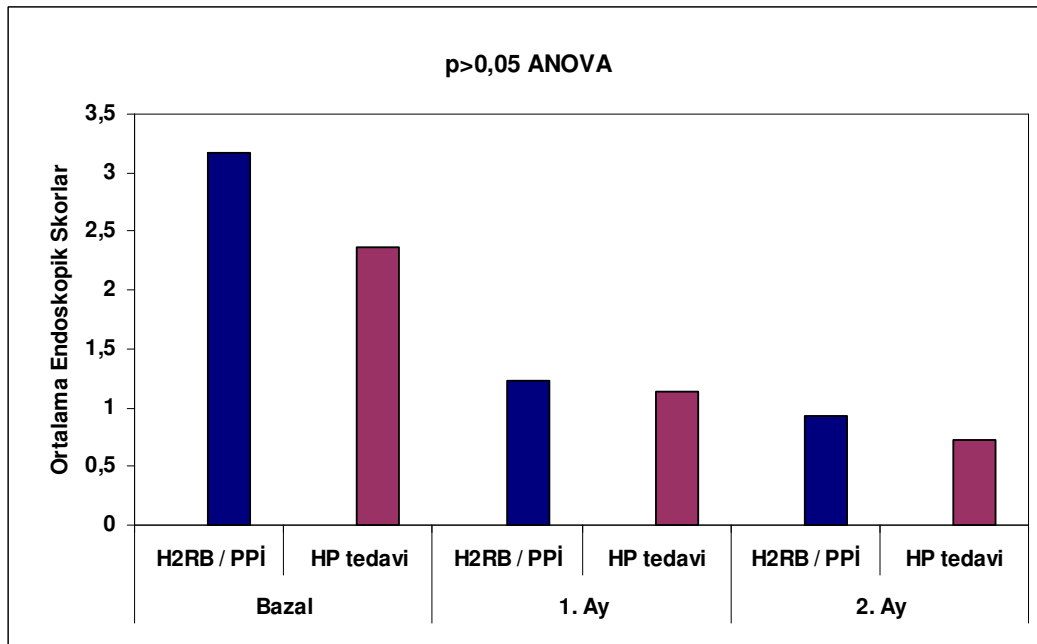
Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi kullanılan olguların başlangıç, birinci ve ikinci ay endoskopik bulguları karşılaştırıldı. Lansoprazol, famotidin ve üçlü tedavi verilen hastaların endoskopik skorları karşılaştırıldı. Gruplardaki olguların endoskopik sınıflandırması tablo 15’de gösterilmiştir. Lansoprazol uygulanan grupta endoskopik skor ortalaması bazalde $3,31 \pm 2,08$, birinci ayda $1,29 \pm 1,23$ ve ikinci ayda $1,00 \pm 1,37$, Famotidin uygulanan grupta sırası ile $2,86 \pm 2,09$, $1,09 \pm 1,19$ ve $0,75 \pm 0,77$ olarak bulundu. Eradikasyon tedavisi verilen grupta ise sırası ile $2,37 \pm 1,75$, $1,13 \pm 1,03$ ve $0,72 \pm 0,76$ olarak bulundu. A ve B grupları arasında belirgin bir farklılık ($p>0,05$) saptanmadı. A, B ve C gruplarında bazal ile birinci ay endoskopik skorlarında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,05$). Ayrıca birinci ay ile ikinci ay değerleri arasında da belirgin farklılık gözlemlendi ($p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılıklar grafik 6’de gösterilmiştir.

Tablo 15: Olguların endoskopik skorları								
Lansoprazol (n=37)			Famotidin (n=32)			Eradikasyon tedavisi (n=51)		
Bazal	1. ay	2. ay	Bazal	1. ay	2. ay	Bazal	1. ay	2. ay
7	4	4	1	1	0	1	1	0
1	1	0	1	1	1	3	1	1
2	1	1	1	1	0	1	1	1
4	1	1	1	0	1	4	1	1
3	1	1	4	1	1	1	1	0
6	1	1	1	0	0	6	4	1
4	1	0	1	0	0	1	0	0
7	1	1	6	1	1	3	3	1
1	0	0	3	1	1	3	1	1
2	1	0	1	0	0	4	1	0
5	1	0	1	1	0	4	1	1
7	7	3	4	2	-	1	1	0
5	3	2	2	1	-	7	1	1
3	3	6	7	1	1	1	0	-
1	1	0	1	1	1	1	1	0
7	1	0	5	1	-	3	1	0
6	3	3	2	0	0	4	1	1
5	1	1	1	1	-	1	1	1
1	1	-	3	1	0	4	1	1
5	1	-	1	1	-	1	0	1
4	1	-	1	0	-	1	1	-
4	1	1	4	1	1	1	1	-
3	1	1	7	1	1	1	1	0
4	0	0	3	6	3	1	0	-
1	1	0	3	1	0	1	1	-
1	1	-	3	1	-	6	3	2
1	1	-	7	1	1	1	1	3
4	2	0	5	1	1	1	1	0
4	1	1	1	0	1	2	0	-
7	4	4	5	2	1	4	3	0
3	1	1	1	1	0	3	0	-
1	1	0	4	1	-	4	4	1
3	0	-				1	0	-
1	1	-				1	1	1
1	1	-				1	1	-
1	1	0				1	0	1
3	1	1				5	1	-
						3	1	0
						1	1	0
						1	1	-
						0	1	0
						5	5	3
						4	1	0
						1	1	0
						2	1	1
						3	1	-
						1	1	-
						3	1	1
						6	1	1
						1	1	-
						1	0	-



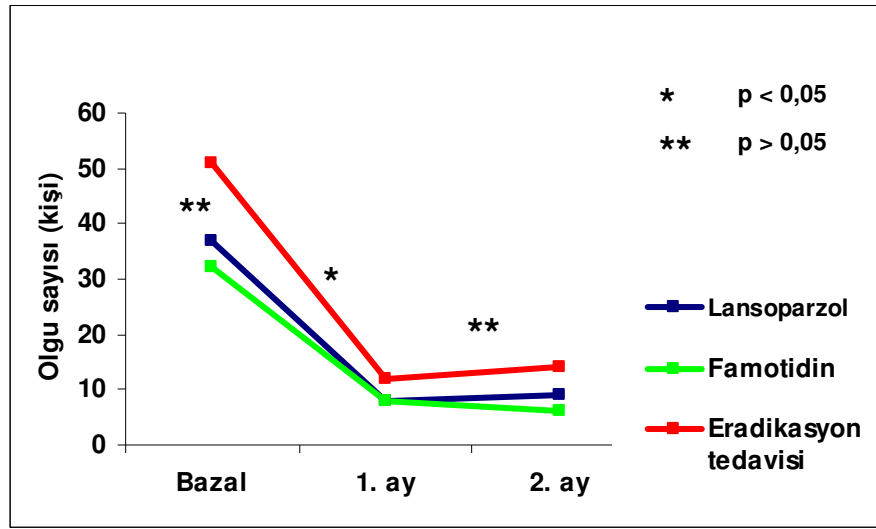
Grafik 6: Endoskopik skorların ortalamalarının durumu.

Yalnız Famotidin veya Lansoprazol verilen gruplarla eradikasyon tedavisi verilen grubun karşılaştırmasında ortalama skorlar grafik 7’de verilmiştir. Bu durumlar arasında da istatistiksel yönden anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).



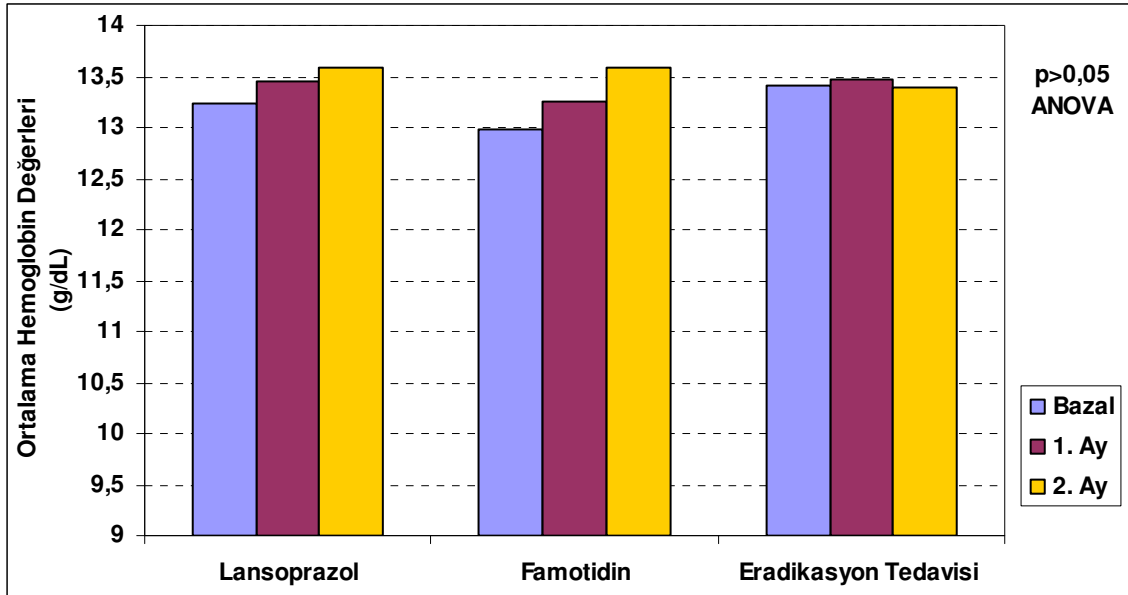
Grafik 7: Yalnız famotidin ve lansoprazol verilen gruplarla eradikasyon tedavisi verilen grubun endoskopik skorlarının karşılaştırması.

Olguların takibi esnasında 1. ve 2. ay sonunda şikayetlerin devam edip etmediği değerlendirildi. Lansoprazol grubunda birinci ayın sonunda 37 olgunun 8'inde (%21,62), ikinci ayın sonunda 9'unda (% 24,32) şikayetlerin devam ettiği görüldü. Famotidin grubunda birinci ayın sonunda 32 olgunun 8'inde (%25,00), ikinci ayın sonunda 6'sında (%18,75) şikayetlerinin olduğu görüldü. Eradikasyon tedavisi grubunda ise 51 olgunun birinci ayın sonunda 12 (%23,52), ikinci ayın sonunda ise 14'sında (%27,45) şikayetlerinin bulunduğu görüldü. Çalışmamız sonucunda semptomlarda düzelme sağlamada grupların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkin olduğu görüldü ($p < 0,05$). Bununla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p > 0,05$) (Grafik 8).



Grafik 8: Olgularda semptomların seyri

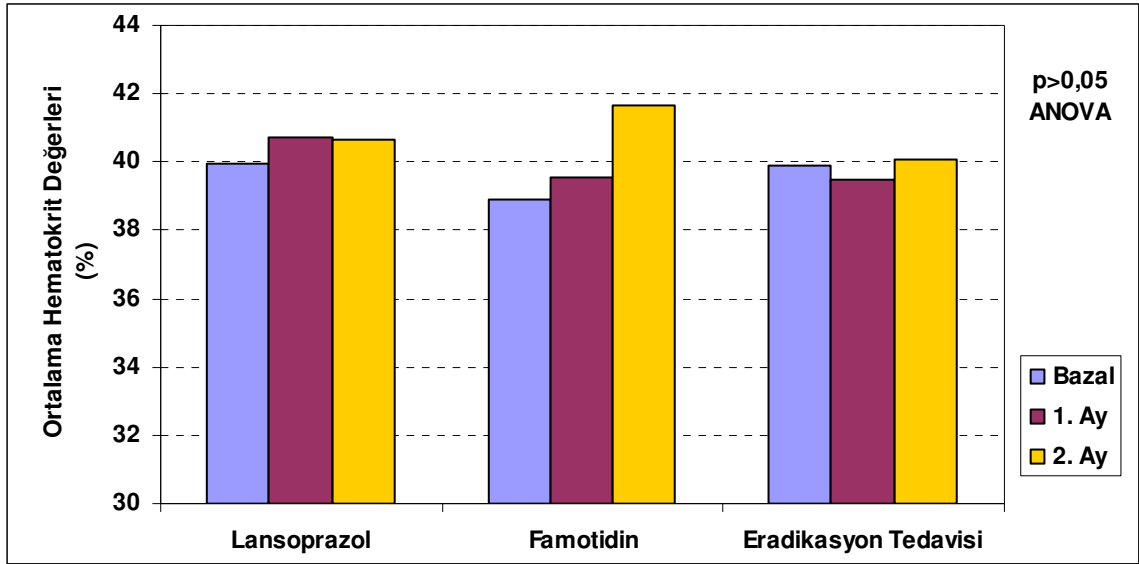
Lansoprazol grubunda hemoglobin (Hb) değerleri ortalaması bazalde $13,2 \pm 1,4$ gr/dl iken birinci ayda $13,4 \pm 1,3$ gr/dl, ikinci ayda $13,5 \pm 1,3$ gr/dl olarak bulundu. Famotidin kullanan grupta hemoglobin değerleri sırası ile $12,9 \pm 1,2$, $13,2 \pm 1,1$ ve $13,5 \pm 1,1$ gr/dl olarak bulundu. Eradikasyon tedavisi verilen grupta ise sırasıyla $13,4 \pm 1,2$, $13,4 \pm 1,0$ ve $13,3 \pm 1,2$. Gruplar arasında Hb değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$). Grupların (Hb) değerleri üzerine olan etkisi grafik 9'de gösterilmiştir.



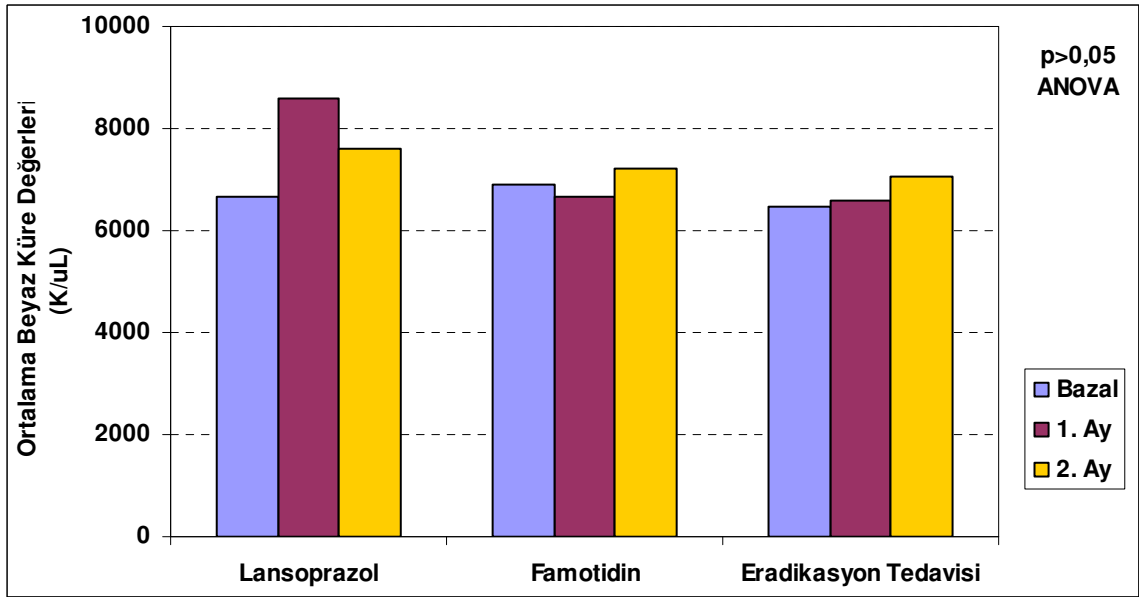
Grafik 9: Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupların hemoglobin değerleri üzerine olan etkisi.

Lansoprazol grubunda hematokrit (Htc) değerleri ortalaması bazalde % $39,9 \pm 4,7$, birinci ayda % $40,7 \pm 4,2$, ikinci ayda ise % $40,6 \pm 3,7$ olarak bulundu. Famotidin grubunda hematokrit değerleri sırasıyla % $38,8 \pm 3,7$, % $39,5 \pm 3,5$ ve % $41,6 \pm 2,4$ olarak bulundu. Eradikasyon tedavisi verilen grupta ise sırasıyla % $39,8 \pm 4,2$, % $39,4 \pm 3,2$ ve % $40,0 \pm 3,5$. Bu değerler arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Grupların hematokrit değerleri üzerine olan etkisi grafik 10'da gösterilmiştir.

Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon verilen gruplarda ilaçların beyaz küre sayıları üzerine olan etkileri incelendi. Lansoprazol grubunda ortalama beyaz küre sayıları bazalde 6652 ± 1864 adet/mm³, birinci ayda 8571 ± 1276 adet/mm³, ikinci ayda 7616 ± 1671 adet/mm³ olarak bulundu. Famotidin grubunda sırasıyla 6910 ± 2932 adet/mm³, 6657 ± 1600 adet/mm³ ve 7225 ± 2280 adet/mm³ olarak bulundu. Beyaz küre sayısı eradikasyon tedavisi verilen grupta ise sırasıyla 6487 ± 1695 adet/mm³, 6596 ± 1588 adet/mm³ ve 7073 ± 2025 adet/mm³ olarak saptandı. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grupların beyaz küre (Bk) değerleri üzerine olan etkisi grafik 11'de gösterilmiştir.



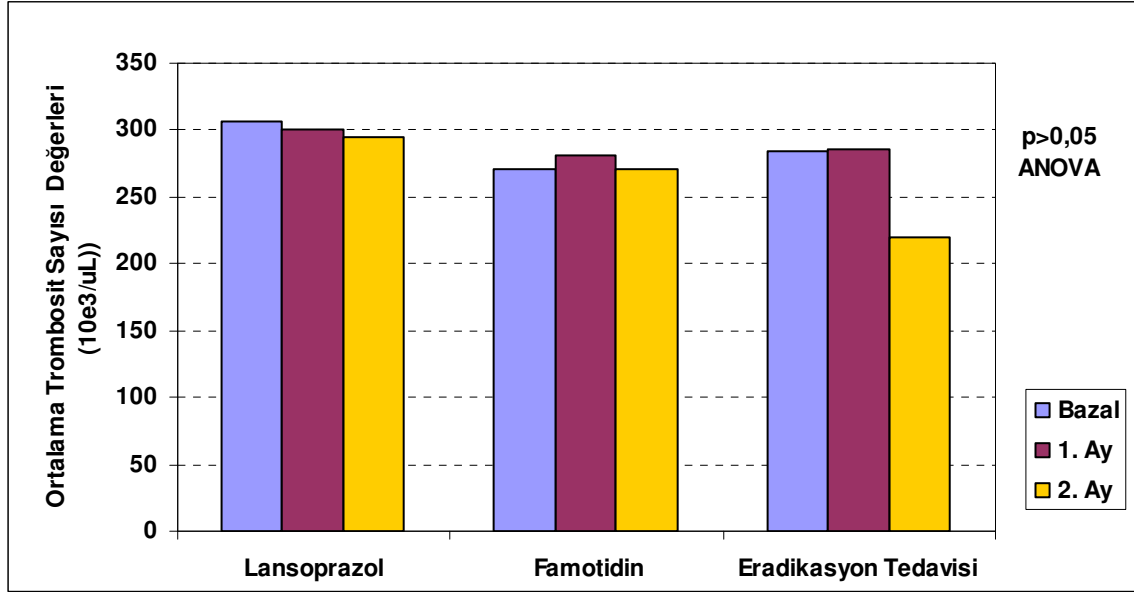
Grafik 10: Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupların hematokrit değerleri üzerine olan etkisi.



Grafik 11: Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupların beyaz küre değerleri üzerine olan etkisi.

Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen gruplarda ilaçların olgularda trombosit sayısına olan etkisi araştırıldı. Lansoprazol grubunda ortalama trombosit değerleri bazalde $306 \pm 81 \cdot 10^3/uL$, birinci ayda $300 \pm 73 \cdot 10^3/uL$, ikinci ayda $294 \pm 70 \cdot 10^3/uL$ olarak bulundu. Famotidin grubunda ise sırasıyla $270 \pm 75 \cdot 10^3/uL$, $281 \pm 69 \cdot 10^3/uL$ ve $270 \pm 57 \cdot 10^3/uL$ olarak bulundu. Eradikasyon tedavisi verilen grupta ise sırasıyla $284 \pm 74 \cdot 10^3/uL$, $286 \pm 70 \cdot 10^3/uL$ ve $219 \pm 86 \cdot 10^3/uL$ olarak bulundu. Bu

sonuçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grubun trombosit sayısı üzerine olan etkisi grafik 12’de gösterilmiştir.

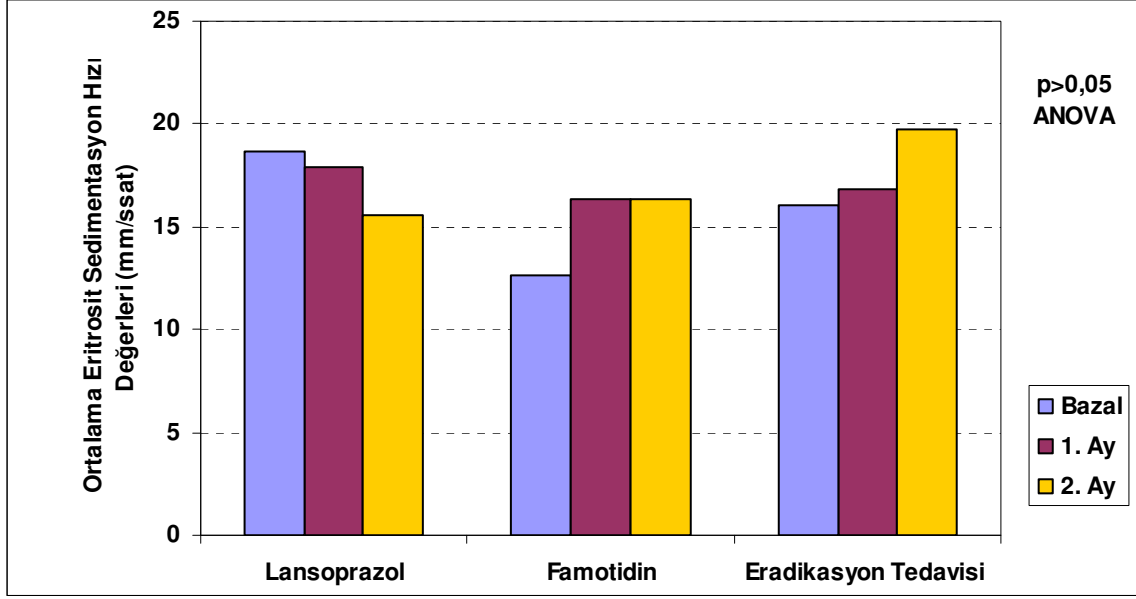


Grafik 12: Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupların trombosit sayısı değerleri üzerine olan etkisi.

Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen gruplarda ilaçların olgularda eritrosit sedimentasyon hızına olan etkisi araştırıldı. Lansoprazol grubunda ortalama eritrosit sedimentasyon değerleri bazalde $18,6 \pm 15,1$ mm/saat, birinci ayda $17,8 \pm 15,9$ mm/saat, ikinci ayda $15,5 \pm 9,7$ mm/saat olarak bulundu. Famotidin grubunda sırasıyla $12,6 \pm 7,8$ mm/saat, $16,3 \pm 7,4$ mm/saat ve $16,3 \pm 1,5$ mm/saat olarak bulundu. Eradikasyon tedavisi verilen grupta ise sırasıyla $16,0 \pm 11,8$ mm/saat, $16,8 \pm 10,0$ mm/saat ve $19,7 \pm 9,1$ mm/saat olarak bulundu. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grubun eritrosit sedimentasyon hızı üzerine olan etkisi grafik 13’da gösterilmiştir.

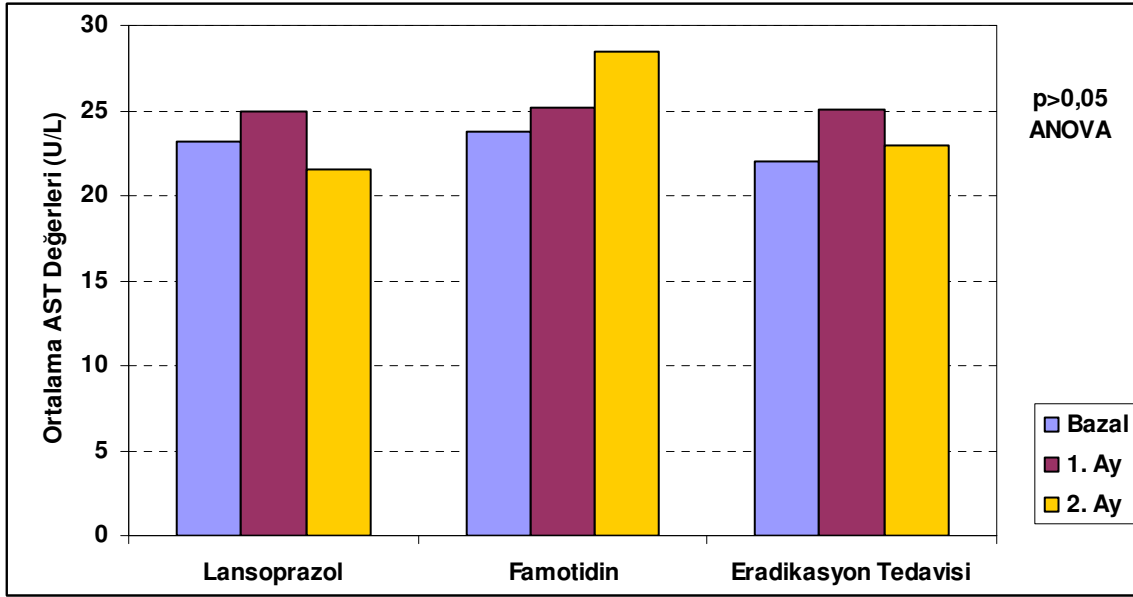
Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen gruplarda ilaçların olgularda serum AST ve ALT düzeyleri üzerine olan etkileri araştırıldı. Lansoprazol grubunda serum AST düzeyi bazalde $23,2 \pm 6,4$ U/L, birinci ayda $24,8 \pm 6,8$ U/L, ikinci ayda $21,5 \pm 9,1$ U/L olarak bulundu. Famotidin grubunda bu değerler sırasıyla $23,7 \pm 8,6$ U/L, $25,1 \pm 8,9$ U/L ve $28,5 \pm 6,3$ U/L olarak bulundu. Eradikasyon tedavisi verilen grupta ise sırasıyla $21,9 \pm 5,6$ U/L, $25,0 \pm 11,8$ U/L ve $23,0 \pm 9,1$ U/L olarak bulundu. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupta serum AST üzerine olan etki grafik 14’da gösterilmiştir.

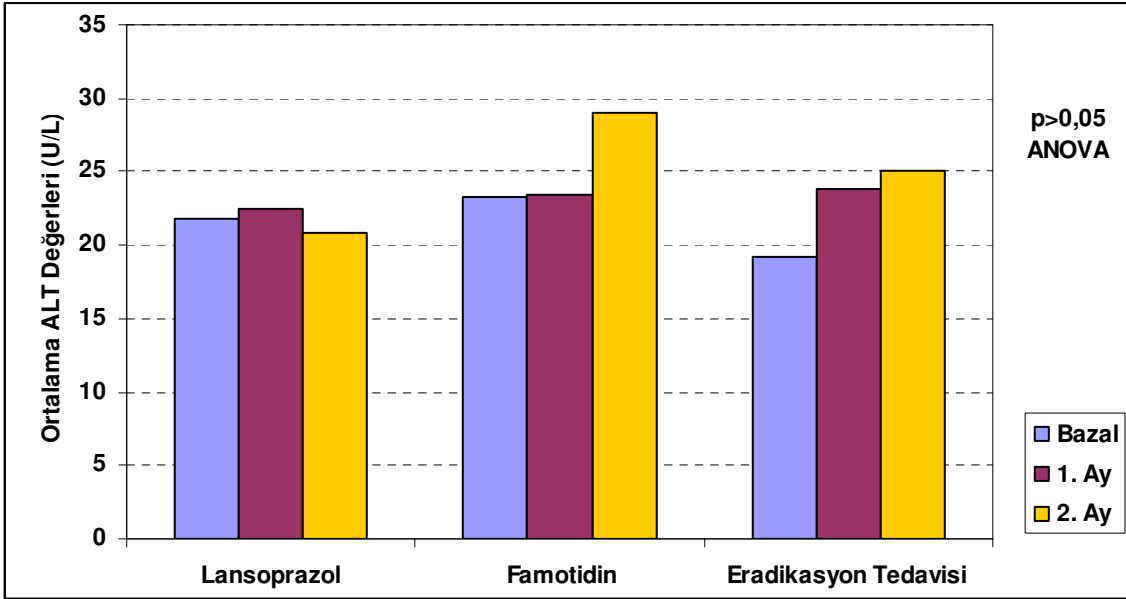


Grafik 13: Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupların eritrosit sedimantasyon hızı değerleri üzerine olan etkisi.

Serum ALT düzeyleri incelendiğinde, Lansoprazol grubunda bazalde $21,8 \pm 8,7$ U/L, birinci ayda $22,4 \pm 7,9$ U/L, ikinci ayda $20,8 \pm 9,2$ U/L olarak bulundu. Famotidin grubunda bu değerler sırasıyla $23,2 \pm 10,9$ U/L, $23,4 \pm 9,8$ U/L ve $29 \pm 4,2$ U/L olarak bulundu. Eradikasyon tedavisi verilen grupta ise sırasıyla $19,2 \pm 4,5$ U/L, $23,8 \pm 14,5$ U/L ve $25,1 \pm 5,6$ U/L olarak bulundu. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupta serum ALT üzerine olan etki grafik 15’de gösterilmiştir.



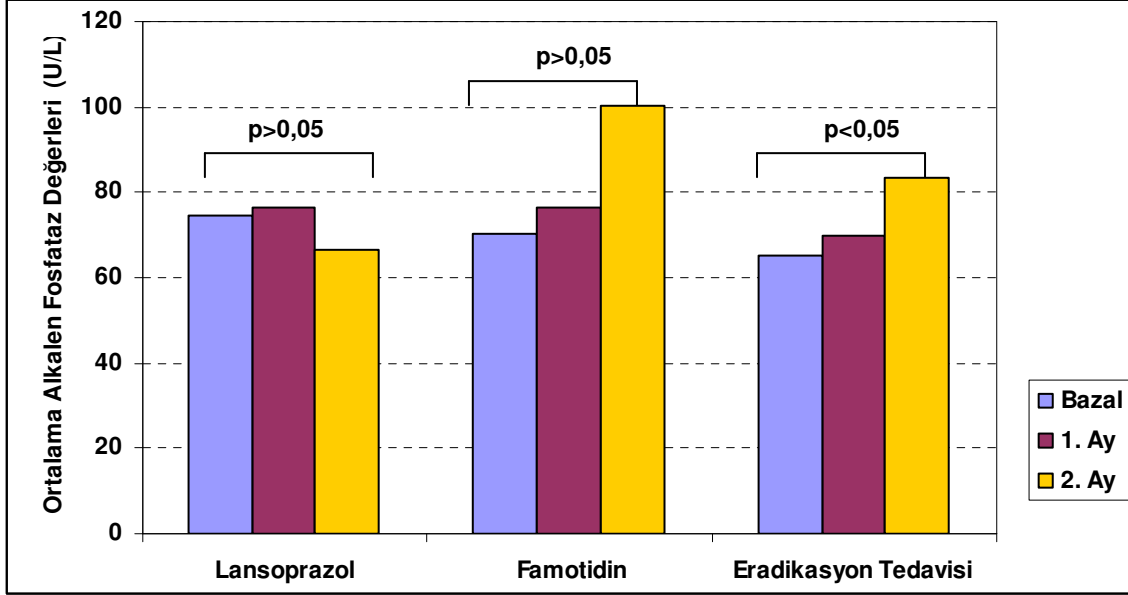
Grafik 14: Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupta serum AST düzeylerine olan etki.



Grafik 15: Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupta serum ALT düzeylerine olan etki.

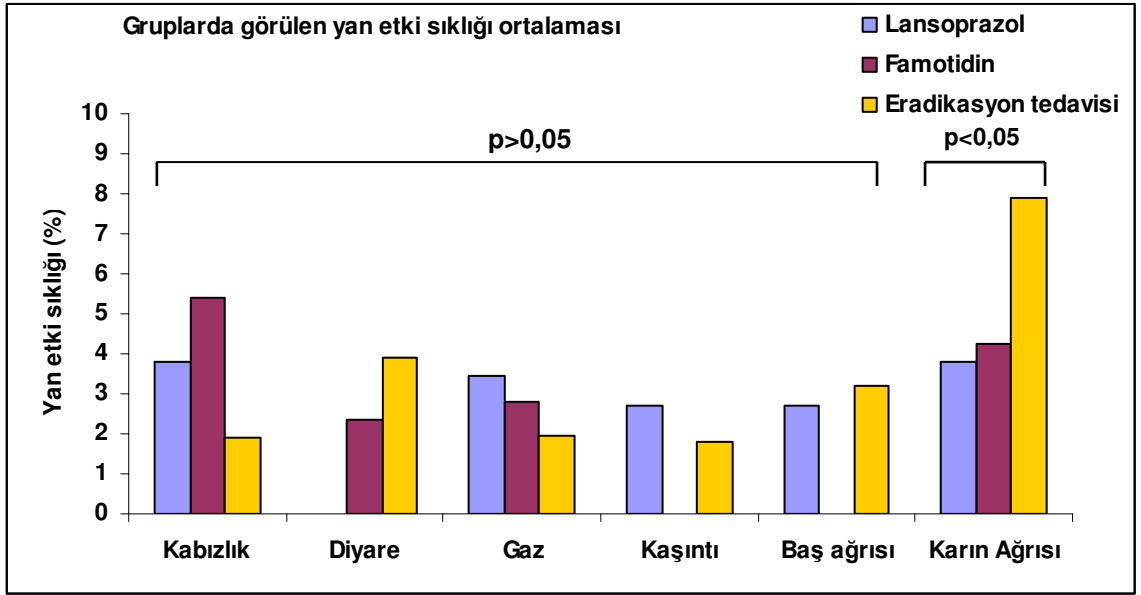
Serum ALP düzeyleri incelendiğinde, Lansoprazol grubunda ortalama serum ALP düzeyi bazalde $74,4 \pm 20,6$ U/L, birinci ayda $76,4 \pm 22,5$ U/L, ikinci ayda $66,3 \pm 16,3$ U/L olarak bulundu. Famotidin grubunda bu değerler sırasıyla $70,4 \pm 24,0$ U/L, $76,4 \pm 17,2$ U/L ve $100,3 \pm 8,3$ U/L olarak bulundu. Eradikasyon tedavisi verilen grupta ise sırasıyla $65,1 \pm 19,7$ U/L, $69,7 \pm 24,6$ U/L ve $83,5 \pm 21,7$ U/L olarak bulundu. Gruplar arasında

serum ALP düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.05$). Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupta serum ALP üzerine olan etki grafik 16’de gösterilmiştir.



Grafik 16: Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupta serum ALP düzeylerine olan etki.

Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisinin olgular üzerindeki yan etkileri karşılaştırıldı. Lansoprazol grubunda sırasıyla 2 (%3,82) kabızlık, 2 (%3,82) karın ağrısı, 1 (%2,70) kaşıntı, 2 (%3,44) gaz yakınması ve 1 (%2,70) başağrısı yakınması gelişen olgu görüldü. Diyare görülen olgu olmadı. Famotidin alan grupta sırasıyla 3 (%5,38) kabızlık, 1 (%2,33) diyare, 2 (%4,25) karın ağrısı, 1 (%2,80) gaz yakınması gelişen olgu görüldü, kaşıntı ve başağrısı gelişen olgu görülmedi. Eradikasyon tedavisi alan grupta ise sırasıyla 2 (1,92) kabızlık, 4 (3,92) diyare, 6 (%7,88) karın ağrısı, 2 (%1,96) gaz, 2 (%1,78) kaşıntı ve 3 (%3,19) başağrısı gelişen olgu görüldü. Bu durumlar karşılaştırıldığında karın ağrısı dışında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$). Eradikasyon grubunda karın ağrısı sıklığının diğer gruplardan daha sık olduğu görüldü ($p<0.05$). Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi gruplarında görülen yan etkiler grafik 17’de gösterilmiştir.



Grafik 17: Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen grupta görülen yan etki sıklığı tablosu.

8- TARTIŞMA VE SONUÇ

NSAİİ'ler tüm dünyada en yaygın kullanılan ilaçlar listesinde başta gelen ilaçlardandır. Sıklıkla kronik artrit ve inflamasyonla seyreden durumlarda ağrı nedeniyle kullanılırlar. Tüm dünyada otuz milyonun üzerinde düzenli kullanıcısının olduğu ve bunların %40'ın üzerinde yaşlılar olduğu bilinmektedir. Yaygın kullanılan ilaçlar olmalarına rağmen yan etkileri nadir olmayan ilaçlardır. Yılda üç milyonun üzerinde insan bu ilaçlara bağlı ciddi komplikasyonlarla karşılaşma riski altındadır. Bu ilaçlara harcanan her bir dolara karşılık 0,66–1,25 dolar arasında değişebilen miktarda para da bu ilaçların yan etkileri için harcanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 100.000'in üzerinde hastane yatışı ve 15.000'in üzerinde ölüm NSAİİ kullanımına bağlı yan etkilerden kaynaklanmaktadır. Bu durumun yaklaşık maliyeti ise 2 milyar doları bulmaktadır (4,108). NSAİİ'ler bu ilaçları kullananlar hastalarda %25-50'sinde dispeptik yakınmalar meydana getirirken bu ilaçları 3 ayda daha uzun süre kullananların ortalama %15'inde mide ve/veya duodenum ülseri saptanmakta (%10–25 mide ülseri, %8–10 duodenum ülseri) ve hastaların %3'ünde de kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (109). Ciddi komplikasyon gelişme riski bu ilaçları kullanmayanlara göre 4–8 kat artmıştır. NSAİİ kullanan ve endoskopik olarak ülser saptanan hastaların ancak yarısı dispeptik yakınmalar tanımlamaktadır. Kanama ve perforasyon gelişen hastalarda ise bu oran %20 düzeyindedir (110,111). NSAİİ'lerin kullanımının sınırlandırılmasında en önemli etken kullanımı durumunda ortaya çıkan yan etkiler, özellikle gastrointestinal sisteme ait yan etkilerdir. Uzun süreli NSAİİ kullanan 52,293 hastanın ve 73,792 sağlıklı kişinin oluşturduğu kontrol grubunun bulunduğu MacDonald ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada NSAİİ kullanan grupta gastrointesinal sisteme ait yan etki sıklığı %1,29 olarak tesbit edilmiştir. Bu oran sağlıklı grupta % 0,53 düzeyinde kalmıştır. Perforasyon ve gastrointestinal sistem kanaması gibi ciddi komplikasyonlar NSAİİ kullanımının olduğu %0,74, diğer grupta ise %0,23 olarak tesbit edilmiştir (112). Yine çok sayıda hastanın takip edildiği bir diğer çalışmada 31,503 NSAİİ kullanan ve 107,197 NSAİİ kullanmayan sağlıklı kişi Halas ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş, NSAİİ kullanan grupta %0,25 sıklıkta ciddi gastrointestinal sistem kanaması veya ülser meydana geldiği bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise bu durumların %0,05 oranında meydana geldiği görülmüştür (113). Bu yan etkilerin selektif COX–2 inhibitörleri kullanımında daha az görüldüğü bilinmektedir. Randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör diğer bir çalışmada 1149 romatoid artritli hasta takip edilmiş ve 688 (%60) hasta çalışmayı

tamamlamıştır. Bu çalışmada günlük 100 mg, 200 mg, 400 mg günde iki kez Celekoksib, 500 mg günde iki kez Naproksen ve plasebo ile hastalar randomize edildiler. Bütün dozlarda Celekoksib ve naproksenin plaseboya göre artrit semptom ve belirtilerinde belirgin düzelme gösterdiği gözlenmiştir. Plasebo grubunda endoskopik olarak tesbit edilen ülser çalışmayı tamamlayan 99 hastanın 4'ünde, Celekoksib 100 mg verilen grupta 148 hastanın 9'unda (%6), 200 mg verilen 145 hastanın 6'sında (%4) ve 400 mg verilen 130 hastanın 8'inde (%6) endoskopik olarak gastroduodenal ülser tesbit edilmiştir. Bu çalışmada plaseboyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,40$). Diğer taraftan Naproksen kullanılan 137 hastanın 36'sında (%26) gastroduodenal ülser tesbit edilmiş, Naproksen kullanılan grup hem Celekoksib hem de plasebo grubu ile karşılaştırıldığında belirgin istatistiksel farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Gastrointestinal sisteme ait tüm yan etkiler değerlendirildiğinde plasebo grubunda %19, Celekoksib 100 mg, 200 mg, 400 mg da sırasıyla %28, %25, % 26 ve Naproksen grubunda %31 yan etki görüldüğü tesbit edilmiştir (114).

NSAİİ ve *Helicobacter pylori* ülser oluşumunda en sık görülen nedenler olmakla birlikte patogenetik mekanizmaları birbirinden tamamen farklıdır. Peptik ülser vakalarının yaklaşık %77'sinde *H. pylori* enfeksiyonu ve/veya NSAİİ kullanımı mevcuttur. *H. pylori*'nin midede yerleşebilmesi için bakterinin yüzey epitelini örten mukosa penetrasyonu, yüzey epiteline ulaştıktan sonra da buraya tutunması gerekir. Yüzey epiteline ulaştıktan sonra gerek sahip olduğu toksinlerle ve gerekse konakta oluşturduğu immün yanıt nedeniyle mukoza hasarı oluşturur. *H. pylori* mide de genellikle önce antral mukozada kolonize olur ve sebep olduğu kronik antral gastrit, enfekte mukoza hücrelerinden ve aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden aşırı miktarda COX-2 (Cyclooxygenase) ekspresyonuna neden olur. Bilindiği gibi COX-2 enzimi enfeksiyon, inflamasyon ve malinite varlığında sentezlenirken, COX-1 enzimi trombositler, mide mukozası, böbrek epitel, damar endoteli gibi çeşitli hücrelerin normal fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli prostaglandinlerin sentezinde rol oynayan bir enzimdir. PG'ler gastrik mukozada epitel bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli rol oynayan endojen maddelerdir. *H.pylori* tarafından enfekte edilen hücreler COX-1 sekresyonunu etkilemeden COX-2 ekspresyonuna neden olur. Bu yolla bir yandan sitoprotektif prostanooidlerin, özellikle PGE-2'nin biyosentezi ve salınımı devam ederken diğer yandan da TGF-alfa (Transforming Growth Factor Alpha) ve HGF (Hepatosit Growth Factor) sentezinin artması sonucunda anjiogenez ve hücre yenilenmesi hızlanır. Bu gözlemler *H. pylori* ile enfekte gastrik mukozadan salgılanan PG'lerin NSAİİ'lere bağlı gastrik hasara

karsı koruyucu bir rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına neden olmuştur (115).

NSAİİ mide mukozasındaki zararlı etkisini iki yolla oluşturmaktadır; mukus tabakasında gastrik mukozal bariyeri parçalayıp mukozal hücreler içine girer; midenin asit ortamında yağda erir halde bulduklarından kolayca epitel hücrelerinin apikal membranlarından geçerek hücre içine girerler. Sitozolün yüksek pH'sı nedeniyle hücre içine geçen ilaç tekrar suda erir forma döndüğünden hücre içinde birikir ve hücrenin ölümüne yol açar. Bu geçiş sırasında aynı zamanda yüzey epitel hücre membranı hidrofobik özelliğini kaybeder ve böylece HCl, aspirin ve diğer asidik maddelerin uzaklaştırılmasında yetersiz kalır ve sonuçta bu maddeler hücre içinde birikir. Luminal hidrojen iyonunun hücre içine penetrasyonu ile çeşitli inflamatuvar mediatörler salınır, dokuda permeabilite artar ve mukozal kan akımı azalır. Diğer bir etkisi ise COX inhibisyonunun yer aldığı major sistemik mekanizma ile NSAİİ'ler bağırsaktan absorbe edildikten sonra sistemik dolaşım ile mide mukozasına ulaşır ve burada mukus, bikarbonat sekresyonunu, hücre proliferasyonunu ve migrasyonu ve mukoza kan akımını azaltarak gastrik mukozal bariyeri bozmak suretiyle ülser oluşumunu kolaylaştırırlar (4,109).

Bu çalışmada NSAİİ kullanımı sırasında oluşabilecek gastroduodenal hasarın önlenmesinde etkinlik olarak karşılaştırdığımız Lansoprazol ve Famotidin grupları arasında olguların bazal endoskopik skorlarında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). İstatistiksel olarak grupların kendi içinde 1. ve 2. ay sonunda yapılan endoskopik değerlendirmede endoskopik skorlarda anlamlı farklılık tesbit edilirken ($p<0,05$) gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). Tedavinin birinci ve ikinci ayında endoskopik skorlar arasında belirgin farklılık olduğu gözlemlendi. Diğer taraftan eradikasyon tedavisi verilen hasta grubunda da grup içi endoskopik değerlendirmede mukozal düzelme istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), bu grup diğer tedavi grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Birinci ve ikinci ayda yapılan endoskopik incelemede mide mukozasında görülen düzelme iki grupta da benzer özellikteydi ve iki grup ilacın NSAİİ'lara bağlı gelişen gastroduodenal mukozal hasarı iyi bir şekilde düzelttiği düşünüldü. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlar olduğu görüldü. NSAİİ ilaç kullananların en azından %10–20 kadarında dispeptik yakınmalar olduğu bilinmektedir (116). Bununla birlikte endoskopik olarak görülen mukoza hasarı ile dispeptik yakınmalar arasında korelasyon her zaman mevcut değildir. Asemptomatik olgularda %40 kadar endoskopik olarak eroziv gastrit gösterilebilirken bunun aksine semptomatik olguların % 50 kadarında normal mukoza

görünümü saptanabilmektedir (117,118). Singh ve arkadaşlarının yayınladığı prospektif, gözlemsel kohort bir çalışmada romatoid artritli 192 hasta 2,5 yıl süreyle takip edildiğini, %15 olguda NSAİİ'lerin neden olduğu gastrointestinal sisteme ait yan etkiler gözlemlendiğini bildirmiştir. 42 hastanın yan etkiler nedeniyle hastaneye yatırılması gerektiğini bildirmiştir. Bu çalışmada hastalarda famotidinin NSAİİ'lerle birlikte alınmasının ciddi komplikasyonları önemli derecede engellemediği görüldü. Bu çalışmada H₂ reseptör blokörleri NSAİİ'lerle ilişkili dispepside efektif bir düzelme göstermediği görüldüğünden dolayı semptomatik olmayan olgularda kullanımı önerilmemiştir. Yalnız bu çalışmada göz önünde tutulması gereken bir nokta kullanılan H₂ reseptör blokörlerinin tümünün efektif dozda değil, düşük dozlarda (Famotidin 20 mg, Simetidin 400mg ve ranitidin-nizatidin 150 mg) kullanıldığıdır.(116). Bizim çalışmamızda olgularımızda herhangi bir ciddi komplikasyon gelişmedi. Çeşitli nedenlerle uzun süreli NSAİİ kullanması gereken, endoskopik olarak mide veya duodenumda ülser ve/veya 10'dan çok erozyonu olan 541 hastada omeprazol ve ranitidin çift kör olarak randomize edilmiş olan diğer bir çalışmada ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. 8 haftanın sonunda 20 mg omeprazol verilen 174 hastanın 140'ında (%80), 40 mg omeprazol verilen 187 hastanın 148'de (%79) ve 150 mg ranitidin verilen 174 hastanın 110'unda (%63) dispepsi şikayetlerinde gerileme, ülserde gerileme veya erozyon sayısında beşin altına gerileme görülmüştür. Ranitidin alan grup omeprazol grubu ile kıyaslandığında her iki grupta da anlamlı istatistiksel farklılık görülmüş ve omeprazolün daha etkili olduğu düşüncesi oluşmuştur (p<0,001). Her iki grup da ilaçların çok iyi tolere edildiği ve benzer yan etkilere rastlandığı görülmemiştir (119). Agrawal ve arkadaşları endoskopik ve biyopsilerde 5 mm'den daha büyük, malign olmayan ve sabit dozda NSAİİ alan hastalarda iyileşme üzerine 150 mg ranitidin, 15 mg ve 30 mg lansoprazolü karşılaştırdı. Olgular 8 hafta süre ile günde iki kez 150 mg ranitidin, 15 mg ve 30 mg günde bir kez lansoprazol alan hastalar olarak randomize edildi. 8 haftalık tedavi sonunda ranitidin alan 115 hastanın 61 (%53)'inde, 15 mg lansoprazol alan 118 hastanın 81 (%69)'inde ve 30 mg lansoprazol alan 117 hastanın 85 (%73)'inde iyileşme görülmüş. Ranitidin ve lansoprazol grupları arasında anlamlı fark olduğu sonucuna varılmış (p<0,05). H.Pylori olan ve olmayan hastalarda benzer iyileşme yüzdesi olduğu görülmüştür (120). Bizim çalışmamızda h.pylori saptanan hastaları ayrı bir grup olarak belirledik, h.pylori bulunan hastaları bulunmayan hasta grupları ile karşılaştırdık. Gruplar arasında iyileşmede istatistiksel olarak farklılık olmadığını gördük.

Yıldız ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, uzun süreli NSAİİ kullanan hastalarda famotidin ve prostaglandin analogu Misoprostol'u karşılaştırmış ve sonuçta misoprostol NSAİİ kullanımına bağlı gelişen lezyonları geriletmede famotidin'e göre üstün bulunduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan literatürle uyumlu sıklıkta misoprostole bağlı gelişen yan etkiler bildirilmiştir. Yan etki görülme ve kullanımına engel durumların sıklığı misoprostol kullanımını sınırlandırmaktadır (121).

Şüphesiz bir ilacın güvenle kullanılabilmesi için yan etkilerinin az olması, görülebilecek yan etkilerin kısa sürede gerilemesi ve tolerabilitesinin yüksek olması gerekmektedir. PPI'ler asitle ilişkili ortaya çıkan gastrointestinal sistem hastalıklarında çoğunlukla çok iyi güvenlik profiline sahiptirler. Çoğunlukla yan etki sıklığı plasebo ile görülenlere benzer düzeydedir. Literatürde proton pompa inhibitörlerinin yan etkileri sıklığının ortalama %5'in altında olduğu görüldü. En sık görülen yan etkiler diyare, bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, kaşıntı ve cilt döküntüleridir. Bunlar genellikle orta ve hafif şiddette olup tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde olmamaktadır. PPI'lerde yan etki sıklığı ve tipi H₂-reseptör blokörlerine benzer. Diyare dışındaki yan etkilerin yaş, tedavi süresi ve dozaj ile ilgili olmadığı görülmektedir. Diyarenin asid supresyonunun derinliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Tüm diyare sıklığı %5'in altındadır, yaş ve dozaj ile ilişkili olduğu görülmektedir (79,80). Kısa süreli kullanımda (12 haftadan kısa süreli) lansoprazol'ün rabeprazol ve pantoprazol gibi yeni nesil PPI'lerle benzer yan etkilere neden olduğu görülmüş, diğer taraftan uzun süreli kullanımlarda yine bu yeni nesil ilaçlarla benzer güvenlik profiline sahip olduğu tesbit edilmiştir (77,79,81). PPI'ler sadece hipersensivite hikayesi durumunda kontrendikedir, bununla birlikte ciddi karaciğer yetmeliği durumunda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelikte kullanımda omeprazol C kategorisinde, diğerleri ise B kategorisinde değerlendirilir. PPI'lerin süt veren annelerde kullanımı önerilmemektedir (82-87). Hahn ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada pantoprazol'ün 100.000'in üzerinde hastada yan etki sıklığı sadece %0,77 olarak bulunmuştur (122). Çalışmamızda famotidin, lansoprazol ve eradikasyon tedavisi gruplarındaki hastalarda ciddi sayılabilecek, tedaviyi yarıda bırakmayı gerektirecek ölçüde bir yan etkiye rastlanmadı ve tedaviyi oldukça iyi tolere ettiler. Lansoprazol grubunda tedavi süresince hastaların ortalama %2,74, famotidin grubunda %2,46 ve eradikasyon tedavisi verilen grupta %3,44 sıklıkta yan etki meydana geldiği görüldü. Yan etki olarak karın ağrısı, baş ağrısı, diyare ve gaz yakınması ile daha sıklıkla karşılaşıldı. Bizim çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu düzeyde yan etki sıklığına rastlandı.

Famotidin kullanımında yan etki olarak PPI'lerde görülenlere benzer olarak kabızlık, diyare, karın ağrısı ve döküntü karşımıza çıkabilmektedir. Taha ve arkadaşlarının 570 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 40 mg famotidin kullanılan 95 hastalık grupta 14 olguda, 80 mg kullanılan 97 hastanın 16'sında istenmeyen etkilerle karşılaşıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada 80 mg famotidin çok iyi tolere edildiği, famotidinle ilgili olarak karın ağrısı, döküntü ve diyare gelişebildiği bildirilmiştir. Günlük 40 mg famotidin kullanılan grupta 95 hastanın birinde (%1,05) karın ağrısı, birinde (%1,05) döküntü, 80 mg kullanılan grupta 97 hastanın birinde (%1,03) diyare görülmüştür. Bunun dışında 80 mg famotidin kullanılan gruptaki hastalarda trombosit sayısında az miktarda fakat istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,02$) bir azalma (321.000'den 309.000'e) tesbit edildiği bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda gruplardan lansoprazol ve eradikasyon tedavisi verilen gruplarda trombosit sayısında bir miktar azalma görülsede bu durum istatistiksel öneme ulaşmamıştır. Çalışmamızda lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi verilen olgularda hematolojik ve biyokimyasal değerlerinde önemli bir değişiklik meydana gelmediği görüldü. Bu durum literatür bilgileri ile uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

H.pylori ve NSAİİ'lerin ayrı etki mekanizmaları ile peptik ülser neden olduklarına dair bilgilerin yanında bu iki faktörün sinerjistik etkiye sahip olabileceklerini düşündüren bilgilerde mevcuttur. Huang ve ark. ca Lancet'te yayınlanan ve 25 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizin sonuçlarına göre 1625 NSAİİ alan hastada peptik ülser sıklığı H.pylori pozitif olanlarda, H.pylori negatif olanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (%41,7'ye karşılık %25,9) (123). Chan ve arkadaşlarının bildirdikleri 210 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada h.pylori infeksiyonlu NSAİİ kullananlarda peptik ülser oluşma riski H.pylori negatif ve NSAİİ kullanmayanlardan 61 kat fazla bulunmuştur. Oysa bu faktörlerin tek başlarına ülser oluşturma riskini yirmi kat arttırdıkları bilinmektedir. H.pyolori infeksiyonu ve NSAİİ kullanımı ülserden kanama riskini sırasıyla 1,4 ve 4,8 kat arttırırken heriki faktörün birlikte bulunması riski 6,1 kat arttırmaktadır. Bu bulgular iki faktör arasındaki sinerjizm varlığını düşündürmektedir (124).

Kronik aspirin kullanan hastalar üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada günde 80–325 mg. arasında değişen dozlarda aspirin kullananlar arasında H. pylori pozitif olanlarda H. pylori negatiflere kıyasla erozif gastrit insidansının yüksek olduğu (%57'ye karşılık %43), bu lezyonların gelişiminin NSAİİ tedavisine başlamadan önce yapılacak H. Pylori eradikasyonu ile önenebileceği gösterilmiştir. Ancak H. pylori pozitif hastada NSAİİ

kullanımı sırasında ülser oluştuğunda tek başına H. Pylori eradikasyonu ülserin tedavisinde ve komplikasyonların önlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Ülser rekürrensi idame olarak proton pompa inhibitörü (PPI) alanlarda yalnız H. pylori eradike edilenlere göre daha düşük bulunmuştur (125). Bu gibi durumlarda hastanın mutlaka PPI kullanması tavsiye edilir. NSAİİ tedavisine devam eden gastrik ülserlilerin %25'inde 8 haftalık PPI tedavisinden sonra da tam iyileşmesinin olmadığı ve bu hastaların ülser iyileşmesi için daha uzun süreli PPI kullanımına ihtiyaç duyduklarını gösterilmiştir. Bu vakalarda NSAİİ tedavisinin kesilmesi, dozunun azaltılması veya daha az zarar veren değişik bir NSAİİ çeşidine (selektif COX-2 inhibitörleri) geçilmesi tavsiye edilebilir. Eğer hasta NSAİİ kullanımına ihtiyaç duyuyorsa ve önceden mide-duodenum ülseri hastalığı öyküsü yoksa H. pylori testi ve tedavisi gerekemeyebilir. Ancak önceden ülser öyküsü olan hastalarda gerektiğinde gastroskopi ile birlikte H. Pylori testi (gerekirse endoskopi) ve sonucuna göre eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Mide ve duodenum ülseri öyküsü olmayan hastalarda ise ancak ileri yaş ve eşlik eden ciddi bir hastalık söz konusu olduğunda invaziv olmayan H. pylori teşhis testlerinden biri yapıldıktan sonra pozitif bulunan vakalarda eradikasyon tedavisi düşünülmelidir (126).

Çalışmamızda eradikasyon tedavisi grubunda asit salınımını engellemek amacıyla lansoprazol kullanıldı. Yapılan çok sayıda çalışmada eradikasyon tedavisinde proton pompa inhibitörlerinin daha efektif sonuçlar ortaya koyduğu görülmüştür. Gisbert ve ark. larının 20 çalışmayı değerlendirmeye aldıkları meta-analizde proton pompa inhibitörleri ile ortalama % 74, H₂ reseptör blokörleri ile %69 eradikasyon oranı sağlandığını bildirmişlerdir (127). Bizim çalışmamızda eradikasyon tedavisi ile ortalama endoskopik skorun 2,37'den birinci ayın sonunda 1,13, ikinci ayın sonunda ise 0,72'ye gerilediği görüldü ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edildi. Çalışmamızın amacının daha çok proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör blokörlerini kıyaslamak olması nedeniyle eradikasyon tedavisi verilen grubu, bir yönüyle kontrol grubu gibi değerlendirerek bu gruplarla karşılaştırmak amacıyla takip ettik. Sonuçta eradikasyon tedavisi verilen grup ile diğer ilaç grupları arasında iyileşme sıklığında istatistiksel olarak fark olmadığını (p>0,05), grupların kendi içlerinde anlamlı fark olduğunu (p<0,05) tesbit ettik.

Sonuç olarak: Lansoprazol ve famotidin'in NSAİİ kullanımına bağlı gelişebilen gastrik hasarın önlenmesinde, sağlamış oldukları etki ve güvenli kullanım nedeniyle rahatlıkla tercih edilebileceği saptandı.

Bununla birlikte uzun dönem NSAİİ kullanan kişilerde mide koruma amaçlı olarak anti-asit kullanımından önce H.pylori taraması yapılması, saptanması durumunda öncelikle eradikasyon tedavisi verilmesi ve takiben idame dozda anti-asit tedavisi düşünülebilir.

9- ÖZET

Bu çalışmada, çeşitli nedenlerle uzun süreli NSAİİ kullanması gereken hastalarda, bu ilaçların mide mukozasında sebep oldukları değişiklikler üzerine Lansoprazol ve Famotidin tedavilerinin etkileri araştırıldı.

120 olgu A grubu (Lansoprazol), B grubu (Famotidin) ve hızlı üreaz testi ile Hp tesbit edilen C grubu (Eradikasyon tedavisi) olmak üzere üç gruba randomize edildi. A grubunda yaşları $49,7 \pm 10,7$ (26–70) yıl olan 37 olguya Lansoprazol 30 mg kapsül 12 saat ara ile oral yoldan (PO) verildi. B grubunda yaşları $49,8 \pm 12,9$ (18–68) yıl olan 32 olguya famotidin 40 mg tablet günde bir kez PO verildi. C grubunda yaşları $46,01 \pm 10,18$ (21–67) yıl olan 51 olguya 14 gün Klaritromisin 500 mg günde iki kez, 1000 mg Amoksisilin günde iki kez ve 1 ay süreyle Lansoprazol 30 mg günde iki kez PO verildi. Tüm olgular 3 ay süreyle NSAİİ olarak 550 mg Naproksen sodyum 12 saatte bir kullandılar. Gruplarda birinci ve ikinci aydaki endoskopik skorlar, ilaçlara bağlı yan etkiler, hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkiler değerlendirildi.

Lansoprazol, Famotidin ve eradikasyon tedavisi gruplarında NSAİİ alımının devam etmesine rağmen 1. ve 2. aydaki endoskopik skorlar bazal skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0,05$). Bununla birlikte gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı ($p > 0,05$).

Çalışmadaki tüm ilaçlar olgular tarafından iyi tolere edildiler. Gruplar arasında yan etki görülme sıklığı açısından karın ağrısı dışında farklılık görülmedi ($p < 0,05$), karın ağrısı eradikasyon tedavisi verilen grupta daha sık görüldü ($p < 0,05$).

Lansoprazol, famotidin ve eradikasyon tedavisi gruplarında ilaçların hematolojik ve biyokimyasal değerler üzerine etkisi olmadı ($p > 0,05$).

Sonuç olarak; Uzun dönem NSAİİ kullanması gereken olgularda gastrik hasar gelişimini önlemede lansoprazol ve famotidin benzer etkinlikte bulundu.

10- SUMMARY

In this study, we aimed to investigate the effects of Lansoprazole and Famotidine drug therapies on the changes of gastric mucosae in patients who used long term NSAID for several reasons.

In our investigation, we arranged the 120 patients in three groups as group A (Lansoprazole), group B (Famotidine) and group C who were found Hp positive with rapid ureas test (Eradication therapy). In group A, 37 patients whose ages were $49,7 \pm 10,7$ years (26–70) were applied oral 30 mg Lansoprazole per 12 hours intervals. In group B, 32 patients ages ranging $49,8 \pm 12,9$ (18–68) years treated with 40 mg Famotidine therapy two times a day per oral. In group C, 51 patients whose ages were $46,01 \pm 10,18$ (21-67) were undergo 500 mg Clarithromycin therapy twice a day for 14 days, 1000 mg Amoxicillin therapy twice a day for 14 days and 30 mg Lansoprazole therapy twice a day for during one month per oral. During 3 months, all the patients were applied 500 mg Naproxen sodium per 12 hours intervals. At the first and second months the effects of these three drugs were investigated about endoscopy scores, drugs side effects, hematological and chemical parameters in these groups.

Although continuing to the taking of NSAID in the groups of lansoprazole, famotidine and eradication treatment, the endoscopic scores in the first and second months have been found clearly low towards the basal scores for statistical ($p < 0,05$). At the same time there was no important difference among the groups ($p > 0,05$).

All drugs used in the study have been tolerated well by the patients. There was no difference among the groups for having side effects, except abdominal pain ($p > 0,05$). Abdominal pain was more frequent in the group taking eradication treatment ($p < 0,05$).

The drugs had no effect to the hematologic and the biochemical parameters in the groups of lansoprazole, famotidine and eradication treatment.

As a result, it has been found that lansoprazole and famotidine have similar effects for preventing gastric erosion in the patients who must use NSAID for a long time.

11- KAYNAKLAR

- 1- Jackson ML. And Hawkey CJ. COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs do really offer any advantages. *Drugs* 2000;59(6): 1207-16.
- 2- Elliott RA, Hooper L, Payne K, Brown TJ, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*. 2004 Oct 23;329(7472):948.
- 3- Vane J. The evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their mechanisms of action. *Drugs* 1987; 33 (Suppl 1): 18-27.
- 4- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17;340(24):1888-99.
- 5- Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med*. 1991 Feb 15;114(4):307-19.
- 6- Singh G, Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract*. 2005 Oct;59(10): 1210-7.
- 7- Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician*. 2002 Jul 15;66(2): 273-80.
- 8- Yacyshyn BR, Thomson AB. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics. *Digestion*. 2002;66(2):67-78.
- 9- Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996 May 30;334(22) :1435-9.
- 10- Campoli-Richards DM, Clissold SP. Famotidine, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and a preliminary review of its therapeutic use in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986; 32: 197-221.
- 11- Reynolds JC. Famotidine therapy for active duodenal ulcers; a multivariate analysis of factors affecting early healing. *Ann Intern Med* 1989; 111: 7-14.
- 12- Bauerfeind P, Cilluffo T, Emde C, Fimmel C, Kohler W, Gasser T et al. Reduction of gastric acidity with ranitidine or famotidine; early evening dosage is more effective than late evening dosage. *Digestion* 1987; 37: 217-222.
- 13- Feldman M. Gastric secretion: Normal and abnormal. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia. Saunders Co, 1998: 587-604.
- 14- Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Eng J Med* 1988; 319: 1707-1715.
- 15- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 9. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş 2000: 1471-1479.

- 16- Konturek SJ. Role of mucosal prostaglandins and DNA synthesis in gastric cytoprotection by luminal epidermal growth factor. *Gut* 1991; 7: 932–935.
- 17- Flemström G. Stimulation of duodenal epithelial bicarbonate transport in the guinea pig and cat by luminal prostaglandin E₂. *Prostaglandins* 1981; 1 (Suppl 2): 47–52.
- 18- Forssell H, Stenquist B, Olbe L. Vagal stimulation of gastric bicarbonate secretion. *Gastroenterology* 1985; 89: 581–586.
- 19- David J, Shearman C, Niall D, Finlayson C. *Diseases of the Gastrointestinal Tract and Liver*. Second Edition, London: Churchill Livingstone 1989: 311–332.
- 20- Valle JD. Peptic ulcer disease and related disorders. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 16th ed. 2005: 1649–65.
- 21- Dolar E. Gastritler ve gastropatiler. İç Hastalıkları. Ed. Enver Dolar. 2005; 3: 341–4.
- 22- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1211–15.
- 23- Siurala M, Varis K, Kekki M. New aspects on epidemiology genetics and dynamics of chronic gastritis. *Frontiers in Gastrointestinal Research*. 1980; 6: 148–166.
- 24- Genta R. Gastritis and *Helicobacter pylori*. Goldman L, Ausiello D eds. *Cecil Text Book of Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 22nd ed. 2004: 823–7.
- 25- Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter Pylori*. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia. Saunders Co, 1998: 604–20.
- 26- Borsch G, Adamek R, Sandmann M, Wegener M, Schmidt G, Leverkus F. et al. Comparison of biopsy urease test and histologic examination for detection of *Campylobacter pylori* in duodenal, antral and fundic biopsies. *Hepato-gastroenterol* 1987; 34: 236–241.
- 27- Berstad A, Bruce A, Rangar W. Antacids reduce *Campylobacter pylori* colonisation without healing the gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. *Gastroenterology* 1988; 95: 619–624.
- 28- Chey WD, Scheiman JM. Peptic Ulcer Disease. *Current Diagnosis and treatment in Gastroenterology*. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH eds. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2003: 323–42.
- 29- Dönder E, Onat AO, Ayhan O. Endoskopisi normal dispeptik hastalarda kronik aktif gastrit ve 1 dakikalık üreaz testi ile *Helicobacter pylori*'nin araştırılması. *Karadeniz Tıp Dergisi* 1992; 5: 129–133.
- 30- Telatar H, Şimşek H. Gastritler. Telatar H. Şimşek H, eds. *Gastroenteroloji*. Ankara: Medikomat, 1993; 298–305.
- 31- Scholl S, Hocke M, Hoffken K, Sayer HG. Acute abdomen by varicella zoster virus induced gastritis after autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Haematol*. 2006;116(1): 58–61.
- 32- Ekesbo R, Toth E, Fork FT, Held M, Nilsson I, Wadstrom T et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection in a population in southern Sweden analysed by histopathology, immunoblot and ELISA serology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;18(6):589–93.

- 33- Noguchi K, Kato K, Moriya T, Suzuki T, Saito M, Kikuchi T et al. Analysis of cell damage in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Pathol Int.* 2002 Feb;52(2):110–8.
- 34- Martinez-Chamorro C, Martinez E, Gil-Fernandez JJ, Escudero A, Acevedo A, Fernandez-Ranada JM. Acute necrotizing gastritis by *Escherichia coli* in a severely neutropenic patient. *Haematologica.* 2002 Jan;87(1)
- 35- Schuman BM, Kowalski TE. The history of the endoscope. In: Marino AJ, Benjamin SB, editors. *Gastrointestinal disease: an endoscopic approach.* Thorofare (NJ): Slack, Inc; 2002.p.1–13.
- 36- Pankaj Jay Pasricha. *Gastrointestinal endoscopy.* Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 22nd ed. Saunders. 2004: 789–95.
- 37- Barlow DE. Flexible endoscopic technology: the video image endoscope. In: Sivak MV, editor. *Gastroenterologic endoscopy.* Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 29–49.
- 38- Keller RT, Logan GM. Comparison of emergent endoscopy a study of 10112 Saudi patients. *Hepatogastroenterology.* 1996 Mar-Apr;43(8):409–15.
- 39- Ayoola EA, al-Rashed RS, al-Mofleh IA, al-Faleh FZ, Laajam M. Diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in relation to age and gender: a study of 10112 Saudi patients. *Hepatogastroenterology.* 1996 Mar-Apr;43(8):409–15.
- 40- Franzin G, Manfrini C, Musola R, Rodella S, Fratton A. Chronic erosions of the stomach--a clinical, endoscopic and histological evaluation. *Endoscopy.* 1984 Jan;16(1):1–5.
- 41- Toljamo KT, Niemelä SE, Karvonen A-L, Karttunen TJ: Evolution of gastritis in patients with gastric erosions. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 1275–1283.
- 42- Cella JP, Thoeni RF. Gastrointestinal hemorrhage. Comparative volues double-contrast upper gastrointestinal radiology and endoscopy. *JAMA* 1980; 243:vol 7. 685–688.
- 43- Cotton PB. Shorvon PJ. Analysis of endoscopy and radiology in diagnosis of, follow-up and treatment of peptic ulcer disease. *Clin Gastroentrol,* 1984. 13: 383.
- 44- Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 73–102.
- 45- Konturek J. Physiology and pharmacology of prostaglandins. *Prostaglandins* 1986;31:6–19.
- 46- Kurzok R, Lieb C. Biochemical studies of human semen, the action of the human uterus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930; 28: 268–272.
- 47- Von Euler US. A depressor substance vesicular gland. *J Physiol* 1935; 88: 213–234.
- 48- Bergstrom S, Sjovall J. The isolation of prostoglandin E from sheep prostate glands. *Acta Chem Scand* 1960; 14: 1701–1705.
- 49- Robert A. Prostaglandins: effects on the gastrointestinal tract. *Clin Physiol Biochem.* 1984;2(2–3):61–9.
- 50- Robert A. Effects of prostaglandins on the stomach and the intestine. *Prostaglandins* 1974; 6: 523–532.

- 51- Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and cytoprotection. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992 Sep;21(3):631–41.
- 52- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji.* 9. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş 2000:1026–1062.
- 53- Jackson M L. and Hawkey C J. COX–2 Selektive nonsteroidal anti-inflammatory drugs do really offer any advantages. *Drugs* 2000; 59(6):1207–1216.
- 54- Fu S, Ramanujam KS, Wong A, Fantry GT, Drachenberg CB, James SP et al. Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1319–29.
- 55- Abramson SB, Weissman G. The mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 19–23.
- 56- Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest* 2001; 108:5–23.
- 57- Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1716–25.
- 58- Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1994 Dec;27(6):462–85.
- 59- Day RO, McLachlan AJ, Graham GG, Williams KM. Pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Mar;36(3):191–210.
- 60- Jackson M L. and Hawkey C J. COX–2 Selektive nonsteroidal anti-inflammatory drugs do really offer any advantages. *Drugs* 2000; 59(6):1207–1216.
- 61- Day RO, Graham GG, Williams KM. Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1988 Aug;2(2):363–93.
- 62- Griffin JP, D'Arcy PF. *A Manual of Adverse Drug Interactions*, 5th Ed. Elsevier, London. Ch. 9;1997:485–507.
- 63- Pirani CL, Valeri A, D'Agati V, Appel GB. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contrib Nephrol.* 1987;55: 159–75.
- 64- Wong DG, Spence JD, Lamki L, Freeman D, McDonald JW. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension by beta-blockers and diuretics. *Lancet.* 1986 May 3;1(8488):997–1001.
- 65- Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1994 Jan;37(1):1–9.
- 66- Guadara J, Guadara D. Nonsteroidal anti-inflammatories (NSAIDs), oral hypoglycemics, and topical steroids. An overview. *Clin Podiatr Med Surg.* 1998 Oct;15(4):687–703.
- 67- O'Brien WM, Bagby GF. Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 1985 Feb;12(1):13–20, 347–53, 562–7, 785–90.
- 68- Henry DA. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drus. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988; 2: 425–54.

- 70- Farthing MJ. Helicobacter pylori infection: an overview. *Br Med Bull.* 1998;54(1):1–6.
- 71- Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;220:124–7.
- 72- Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112: 1000–16.
- 73- Schnermann J, Briggs JP. Participation of renal cortical prostaglandins in the regulation of glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 1981 Jun;19(6):802–15.
- 74- Becker JC, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy—COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Dec; 58
- 75- Davis A, Day RO, Begg EJ. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Aust N Z J Med.* 1986 Aug;16(4):537–46.
- 76- Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jun;23 Suppl 2: 2–8.
- 77- Faruk Memik. Peptik ülserde tedavi. *Klinik gastroenteroloji.* Ed. Faruk Memik.2005; 16: 150–9.
- 78- Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40: 52–62.
- 79- Jungnickel PW. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin Ther.* 2000 Nov; 22(11):1268–93.
- 80- Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm.* 1999 Dec 1;56(23 Suppl 4):S11–7.
- 81- Franko TG, Richter JE. Proton-pump inhibitors for gastric acid-related disease. *Cleve Clin J Med.* 1998 Jan;65(1):27–34
- 82- Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs.* 1997 Sep;54(3):473–500. Review.
- 83- Omeprazole (Prilosec). Package insert. Wayne, Pa.: Astra Pharmaceuticals, 1998. Retrieved May 2002, from: www.astrazeneca-us.com/pi.
- 84- Lansoprazole (Prevacid). Package insert. Deerfield, Ill.: TAP Pharmaceuticals, 1999. Retrieved May 2002, from: www.prevacid.com.
- 85- Rabeprazole (Aciphex). Package insert. Titusville, N.J. Janssen Pharmaceutica, 1999. Retrieved May 2002, from: http://us.janssen.com/products/pi_files/aci8.5x11.pdf.
- 86- Pantoprazole (Protonix). Package insert. Philadelphia, Pa.: Wyeth-Ayerst, 2000. Retrieved May 2002, from: www.wyeth.com/products/wpp_products/protonix_pi.asp.
- 87- Esomeprazole (Nexium). Package insert. Wilmington, Del.: Astra Pharmaceuticals, 2001. Retrieved May 2002, from: www.astrazeneca-us.com/pi/203647NexiumPI.pdf.
- 88- Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Aug;13 Suppl 3: 18–26

- 89- Fagot D, Emami S, Chastre E, Bawab W, Gespach C. Pharmacological control of the histamine H₂ receptor-adenylate cyclase system by famotidine and ranitidine in normal and cancerous human gastric epithelia. *Agents Actions*. 1988 Apr;23(3-4):293-6.
- 90- Langtry HD, Grant SM, Goa KL. Famotidine. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs*. 1989 Oct;38(4):551-90.
- 91- Raju GS, Bardhan KD, Royston C, Beresford J. The management of refractory gastric ulcer using H₂-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Jun;10(3):387-96.
- 92- Smith JL. Clinical pharmacology of famotidine. *Digestion* 1985; 32 (suppl 1): 15-23.
- 93- Hayakawa A, Nishihara S, Ohma H, Misawa T. Effect of cimetidine on endocrine functions--prolactin. *Gastroenterology* 1982; 17: 102-108. *Gastroenterol Jpn*. 1982 Apr;17(2):102-8.
- 94- Adachi K, Komazawa Y, Mihara T, Azumi T, Fujisawa T, Katsube T et al. Comparative study of the speed of acid-suppressing effects of oral administration of cimetidine and famotidine. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jul;20(7):1012-5.
- 95- Lauritsen K, Laursen LS, Rask-Madsen J. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (Part1). *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 11-31.
- 96- Echizen H, Ishizaki T. Clinical pharmacokinetics of famotidine. *Clin Pharmacokinet*. 1991 Sep;21(3):178-94.
- 97- Segal R, Russell WL, Oh T, Ben-Joseph R. Use of i.v. cimetidine, ranitidine, and famotidine in 40 hospitals. *Am J Hosp Pharm*. 1993 Oct;50(10):2077-81.
- 98- Miyoshi A, Muto V, Mori H, Miwa T, Nakazawa S, Ohe K, et al. Famotidine: summary of overall safety from Japanese clinical studies. *Italian journal of Gastroenterology*. 1984;16: 177-178.
- 99- Wade EE, Rebeck JA, Healey MA, Rogers FB. H₂ antagonist-induced thrombocytopenia: is this a real phenomenon? *Intensive Care Med*. 2002 Apr;28(4):459-65. Epub 2002 Mar 12.
- 100- Lee KW, Kayser SR, Hongo RH, Tseng ZH, Scheinman MM. Famotidine and long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 2004 May 15;93(10):1325-7.
- 101- Jimenez-Saenz M, Arguelles-Arias F, Herrerias-Gutierrez JM, Duran-Quintana A. Acute cholestatic hepatitis in a child treated with famotidine. *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3665-6.
- 102- Koh YI, Park HS, Choi IS. Ranitidine-induced anaphylaxis: detection of serum specific IgE antibody. *Allergy*. 2006 Feb;61(2):269-70.
- 103- Sambol NC, Upton RA, Chremos AN, Lin ET, Williams RL. A comparison of the influence of famotidine and cimetidine on phenytoin elimination and hepatic blood flow. *Br J Clin Pharmacol*. 1989 Jan;27(1):83-7.
- 104- Takabatake T, Ohta H, Maekawa M, Yamamoto Y, Ishida Y, Hara H, et al. Pharmacokinetics of famotidine, a new H₂-receptor antagonist, in relation to renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28(3):327-31.

- 105- Lissak A, Sorokin Y, Calderon I, Dirnfeld M, Lioz H, Abramovici H. Treatment of hirsutism with cimetidine: a prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 1989 Feb;51(2):247–50.
- 106- Roth S, Agrawal N, Mahowald M, Montoya H, Robbins D, Miller S, et al. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Intern Med*. 1989 Apr;149(4):775–9.
- 107- Golditch IM, Price VH. Treatment of hirsutism with cimetidine. *Obstet Gynecol*. 1990 Jun;75(6):911–3.
- 108- Smalley WE, Griffin MR, Fought RL, Ray WA. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Intern Med*. 1996 Aug;11(8):461–9.
- 109- Konturek PC, Konturek SJ, Czesnikiewicz M, Plonka M, Bielanski W. Interaction of *Helicobacter pylori* (Hp) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on gastric mucosa and risk of ulcerations. *Med Sci Monit*. 2002; 9: 197–209.
- 110- Bobrzynski A, Beben P, Budzynski A, Bielanski W, Plonka M, Konturek S. Incidence of complications of peptic ulcers in patients with *Helicobacter pylori* (Hp) infection and/or NSAID use in the era of Hp eradication. *Med Sci Monit*. 2002;8: 554–7.
- 111- Peura DA. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. *Am J Med*. 2004;6: 63–71.
- 112- MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ*. 1997 Nov 22;315(7119):1333–7.
- 113- Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, Gram LF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scand J Gastroenterol*. 1995;5: 438–44.
- 114- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 Nov 24;282(20):1921–8.
- 115- 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;5;359: 14–22.
- 116- Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*. 1996 Jul 22;156(14):1530–6.
- 117- Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 1987 Nov;82(11):1153–8.
- 118- Pounder R. Silent peptic ulceration: deadly silence or golden silence? *Gastroenterology*. 1989 Feb;96(2 Pt 2 Suppl):626–31.
- 119- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ 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 Mar 12;338(11):719–26.

- 120- Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med.* 2000 May 22;160(10):1455–61.
- 121- Yıldız C. Uzun dönem nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı gastrik hasarın önlenmesinde Misoprostol ve Famotidin'in etkinliğinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1996.
- 122- Hahn EG, Bosseckert H, Dammann HG, et al. Tolerability and safety profile of pantoprazole based on 100,134 patients. Results of a German post marketing surveillance (PMS) program. *Gastroenterology* 1997;112(suppl 4):A138.
- 123- 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 Jan 5;359(9300):14–22.
- 124- Chan FKL, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, Hui Y et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9–13.
- 125- Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Kroghfelt K, Lauritsen K. Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1305–9.
- 126- Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, Oudkerk Pool M, Gotz JM, van de Werf GT, et al. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing "test-and-treat" with prompt endoscopy. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 14;163(13):1606–12.
- 127- Gisbert JP, Khorrani S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists--their efficacy with antibiotics in Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Oct 15;18(8):757–66.