

Helikobakter pilori enfeksiyonu ile nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlara bağlı gastroduodenal mukozal hasar ilişkisi

Relationship between helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal mucosal injury

Dr. Sait BAĞCI, Dr. Haşim ÇAKIRBAY, Dr. Murat DEMİRİZ, Dr. Mustafa GÜLŞEN, Dr. Mehmet KARALAR, Dr. Oktay ARPACIOĞLU, Dr. Ahmet ALPER

GATA Tıp Fakültesi Gastroenteroloji, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET: Bu prospektif çalışmanın amacı, Helikobakter Piloni (HP) enfeksiyonunun, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların (NSAID) kullanımıyla oluşan gastroduodenal yan etkileri artırıp artırmadığını araştırmaktır. Osteoartrit tanısı alan 48 hasta çalışmaya alındı. Bir ay süreyle Thenoxicam tablet (20 mg/gün) tedavisi verilen hastalarda, tedavi öncesi ve sonrasında dispeptik semptomlar, endoskopik bulgular ve antrum ve korpus alan biyopsilerdeki histolojik bulgular skorlandı. Ayrıca, üreaz testi ve histolojik yolla HP varlığı tayin edildi. Başlangıçta HP prevalansı %75 (36/48) olarak bulundu. 8 olgu değişik nedenlerle çalışma dışı kaldı. Geri kalan 38 hastanın 27'sinde HP (+), 11'inde HP (-) idi. Olguların tamamı değerlendirildiğinde, NSAID kullanımıyla semptomlarda anlamlı değişiklik olmadığı ($P>0.05$), buna karşılık endoskopik ($P<0.01$) ve histolojik ($P<0.05$) skorlamada önemli farklılık olduğu ortaya çıktı. HP (-) ve HP (+) olgular arasında ise her üç skorlama yönünden farklılık bulunmadı ($P>0.05$). Bu bulgular bize HP enfeksiyonunun, NSAID alımıyla oluşan mukozal hasar üzerine etkisi olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar

SUMMARY: The aim of this prospective study was to investigate whether Helicobacter Pylori (HP) infection potentiate the gastroduodenal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Forty-eight patients with osteoarthritis were studied. The patients received Thenoxicam tablet (20 mg daily) for one month. Before and after the treatment, dyspeptic symptoms, endoscopic appearance and histological findings in biopsies obtained from the antrum and gastric body were assessed according to a scoring system. In addition, HP was identified by urease test and by histological tests. At the beginning, HP prevalence was 75% (36/48) later, 8 patients were excluded from the study because of miscellaneous reasons. Of the remaining patients, HP was positive in 27, and negative in 11. In the overall evaluation, an important difference wasn't present in symptoms ($P>0.05$) whereas significant increase occurred in endoscopic ($P<0.01$) and histological ($P<0.05$) scoring after the NSAID treatment. On the other hand, any important difference wasn't found in each three scoring ($P>0.05$) between HP(-) and HP(+) groups. These findings suggest that, HP infection doesn't influence the NSAID-induced mucosal injury.

Key words: Helicobacter pylori, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

NONSTEROİDAL anti-inflamatuar ilaçlar, hem analjezik hem de anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle romatizmal hastalığı bulunan hastalarda ilk planda tercih edilmektedirler (1). Buna karşılık, bu ilaçların özofagus, mide ve duodenum başta olmak üzere tüm gastrointestinal kanalda mukozal erozyon ve ülserasyonlara yol açtığı da bilinmektedir (2,3). NSAID'e bağlı peptik ülser ve komplikasyonlarına özellikle yaşlı kadınlarda giderek artan sıklıkla rastlanmaktadır (1,3).

NSAID'lerle oluşan hasarın mekanizması tam aydınlanmamış olup, hem direkt mukozal etki, hem de mukozanın korunmasında rolü olan prostoglandinlerin inhibisyonu patogenezin şimdilik bilinen yönleridir (2). Helikobakter pilori ise peptik ülser oluşumunun bir diğer ana etkeni olup ayrıca B tipi kronik antral gastrite de neden olmaktadır (4). HP enfeksiyonu bulunan hastalardaki gastrik mukozal inflamasyonun NSAID kullanımıyla oluşabilecek hasarı kolaylaştırabileceği düşüncesinden hareketle, bu iki faktörün birbirinin etkisini artırıp artırmadığı yolunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (5-11).

Buradaki asıl amaç, böyle bir ilişkinin kesin ola-

Tablo 1. Dispeptik Semptomları Skorlama Sistemi

Skor	1	2	3	4
Süre	Kısa süre	<2 saat	>2 saat	Sürekli
Sıklık	Nadir	Bazı günler	Çoğu günler	Her gün
Şiddet	Hafif	Orta	Ciddi	Çok ciddi

rak ortaya konması durumunda, özellikle kronik NSAID kullanımından önce HP enfeksiyonunun tedavisiyle, oluşabilecek hasarı en aza indirme çabasıdır. Fakat henüz HP-NSAID etkileşimi ve bunun sonuçları tam açığa kavuşmamış olup hala tartışma konusudur.

Bu prospektif çalışmanın amacı, mevcut HP enfeksiyonunun, NSAID kullanımıyla oluşabilecek dispeptik semptomlar ile mukozal hasarın endoskopik ve histolojik bulgularını artırıp artırmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Kasım 1994-Mart 1995 tarihleri arasında GATA Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, osteoartriti bulunan ve uzun süreli NSAID kullanması uygun görülen 48 hasta çalışmaya alındı. Malignite bulgusu olan, akut hepatit, pankreatit, kanama diatezi, pilor stenozu, portal hipertansiyon, geçirilmiş gastrointestinal rezeksiyon operasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Son bir ay içerisinde NSAID, steroid, ülserojen veya anti-ülser ilaç kullanmış olan ve anti-coagulan olanlar da hariç tutuldu.

Çalışma Düzeni

Olguların önce anamnezi alınarak dispeptik semptomları yönünden skorlama yapıldı. Uygulanan ilk endoskopiden sonra hastalara Thenoxycam tablet (20 mg/gün) tedavisine başlandı ve kliniğimizin bilgisi olmadan tedaviyi bırakmamaları öğütüldü. Bu arada ilave ülserojen veya anti-ülser ilaç kullanmamaları, ilaca tahammülsüzlüğün oluşması durumunda kliniğimize başvurmaları önerildi. 1 ay sonunda ikinci endoskopileri yapıldı.

Endoskopik uygulamalar, 12 saatlik açlıktan sonra %2'lik pantokainle lokal faringeal anestezi ve 2.5-5 mg IV diazepam premedikasyonu sonrası gerçekleştirildi. İşlem için Olympus GIF-Q20 cihazı kullanıldı. Her iki uygulama esnasında da endoskopik skorlama yapıldı. Hızlı üreaz testi ve histolojik inceleme için büyük kurvatura hattında prepilorik bölgeden 3 adet, korpus proksimalinden 2 adet biyopsi alındı. Uygulamalar esnasında

Tablo 2. Olguların Demografik Özellikleri

Skor	HP (-)	HP (+)
Hasta sayısı	11	27
Ortalama Yaş (Aralık)	58 (30-71)	58 (44-70)
Cinsiyet = K/E	9/1	24/3
Sigara kullanan (> 1/2 paket/gün)	2	4
Alkol kullanan	0	0

da hiçbir komplikasyon görülmedi.

Semptomların Skorlanması: Dispeptik semptomlar (abdominal ağrı, şişkinlik, bulantı, kusma, ekşime, yanma) Upadhyay'ın sistemine (5) benzer olarak skorlandı (Tablo-1). Süre, sıklık ve şiddet skorlarının tamamı (0-12) semptom skoru olarak alındı.

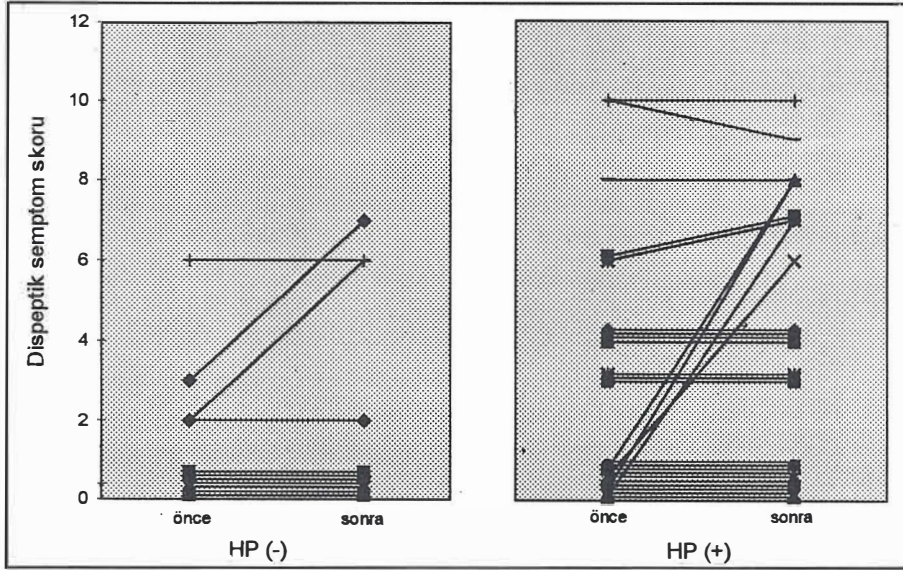
Endoskopik Skorlama: Endoskopi esnasında fundus, korpus, antrum ve duodenumun görünümü Lanza'nın skorlama sisteminin (12) modifiye bir şekliyle değerlendirildi. Buna göre; skor 0, lezyon yok; skor 1, 1-2 erozyon veya submukozal hemoraji; skor 2, 3-10 erozyon veya submukozal hemoraji; skor 3, 11-25 erozyon veya submukozal hemoraji; skor 4, 25 erozyon veya submukozal hemoraji veya ülser karşılık verildi.

Histolojik Değerlendirme: Alınan biyopsi örneklerinden hazırlanan preparatlar, olguların klinik, endoskopik bulguları ve HP durumunu bilmeyen, bu konuda tecrübeli bir patolog tarafından değerlendirildi. Kronik ve aktif kronik gastrit skorlaması ayrı ayrı yapıldı. Kronik gastrit skor 0, mononükleer hücre yok; skor 1, düzensiz dağılımlı nadir mononükleer hücre, skor 2, orta derecede mononükleer hücre (skor 1 ve 3 arasında); skor 3, bütün alanı kaplayan yoğun mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı ve derecesine göre benzer olarak 0-3 arasında skorlandı. Ayrıca Giemsa boyamasından sonra biyopsi örneklerinde HP olup olmadığı belirlendi.

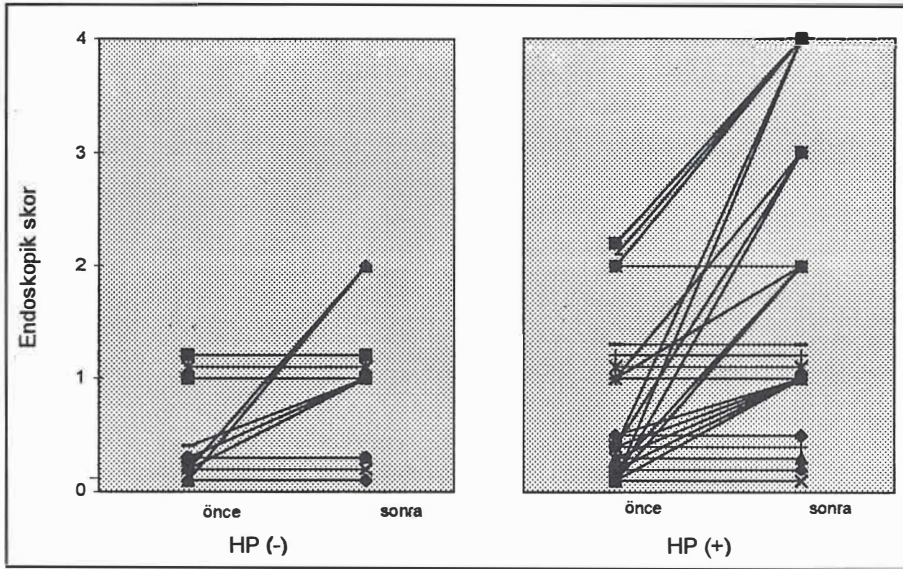
İstatistiksel Analiz: Bütün hastaların başlangıç ve 1 ay sonraki dispeptik, endoskopik ve histolojik skorları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Wilcoxon testiyle değerlendirildi. Ayrıca, HP (-) ve (+) gruptaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası üç ayrı skorları birbirleriyle karşılaştırıldı. Bunun için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınıp ilk endoskopisi yapılan 48 hastanın 12'sinde HP negatif (%25), 36'sında pozitif



Grafik 1. HP (-) ve HP (+) hasta gruplarında dispeptik semptom skorları.



Grafik 2. HP (-) ve HP (+) hasta gruplarında endoskopik skorlama sonuçları.

(%75). Bu hastalardan ikisinde aktif ülser, ikisinde ciddi gastrit (endoskopik skor 3) bulunduğu için çalışmadan çıkarıldılar. Bir hasta ilacını düzenli kullanmadığı için, bir hasta da ilk değerlendirmede negatif olan HP durumu ikincisinde pozitifleştiği için çalışma dışı bırakıldılar. Dört hasta ise ikinci endoskopi randevusuna gelmedi. Sonuçta değerlendirmeye alınan 38 hastanın demografik özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Yaş, cinsiyet durumu ve sigara, alkol kullanımına yönelik, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Üç ayrı skorlama ile elde edilen sonuçlar. Grafik 1, 2 ve 3'te ifade edildi.

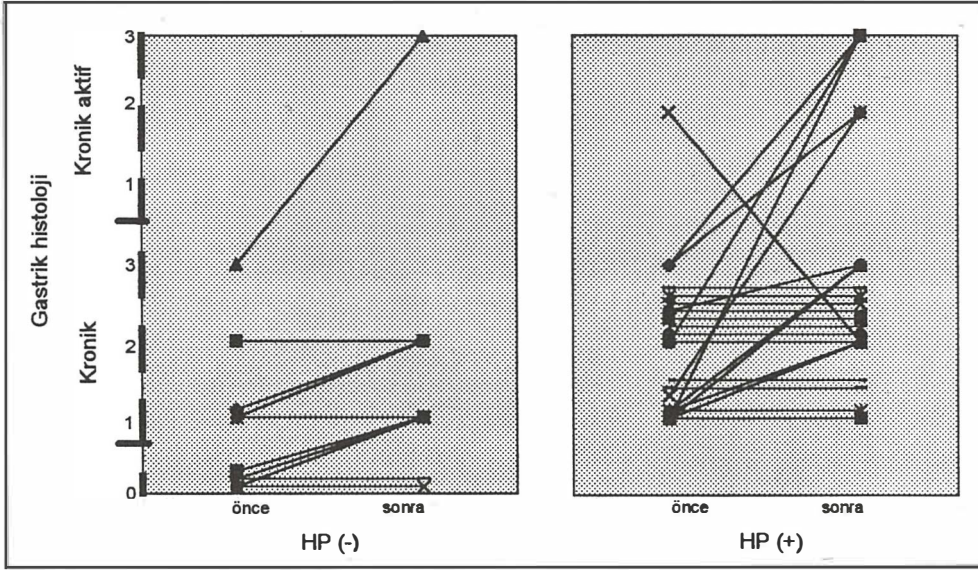
24 hasta toplu olarak değerlendirildiğinde, NSAID kullanımıyla semptomlarda anlamlı bir değişiklik olmadığı bulundu ($P < 0.05$). Buna karşılık, endoskopik ($p < 0.01$) ve histolojik ($p < 0.05$)

skorlamada, tedavi öncesi ve sonrasına ait önemli bir farklılık olduğu ortaya çıktı.

HP(-) ve HP(+) hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi ve sonrasına ait dispeptik, endoskopik ve histolojik skorlamalarda anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P > 0.05$).

TARTIŞMA

Helikobakter pilorinin prevalansı coğrafi bölgeler, sosyoekonomik özellikler ve etnik gruplar arasında farklılık göstermekte olup ilerleyen yaş ile artmaktadır (4). Batı ülkelerinde HP prevalansı %15-50 arasında bildirilmektedir (13). Yaşla artış gösteren seroprevalans %50 civarında, non-ülser dispepsideki prevalans %43-87 arasında, peptik ülserde ise %95-100 oranında tesbit edilmektedir (4). Türkiye'de ise seroprevalans



Grafik 3. HP (-) ve HP (+) gruplarda NSAID tedavisi öncesi ve sonrasında histolojik skorlar.

%85 gibi rakamlara ulaşırken (14), non-ülser dispepsideki prevalans %60-73 civarındadır (15,16). Diğer taraftan bazı çalışmalarda uzun süreli NSAID alan hastalarda HP prevalansının %22-63 arasında (4) olduğu belirtilirken bir çoğunda NSAID almayanlardan farklı olmadığı bildirilmiştir (5,7,17).

Goggin ve arkadaşları, ortalama yaşı 55 olan 52 hastada yaptıkları çalışmada HP prevalansını %50 olarak bulmuşlar ve 1 aylık NSAID tedavisi sonucunda bir hastada daha HP'nin pozitifleştiğini bildirmişlerdir (8). Thillainayagam (11) ve Gustavson (18) grupları ise NSAID kullanımıyla HP için negatiften pozitif geçiş olmadığını yayınlamışlardır. Bizim çalışmamızda prevalans %75 olup toplumumuz ileri yaş değerlerine paraleldi. Bir aylık NSAID kullanımıyla HP(-) gruptaki hastalardan yalnızca birinde yeni enfeksiyon oluşumu görülmüştü.

Diğer bazı çalışmalarda da NSAID'lerle oluşan gastroduodenal hasarı HP enfeksiyonunun kolaylaştırmadığı bildirilmiştir (7,13). Buna karşılık, in vitro yapılan deneylerde, sırasıyla 128, 64 ve 256 µg/ml konsantrasyondaki aspirin, diclofenac ve ketoprofenin HP için 64 µg/ml konsantrasyonda bizmuta eşdeğer inhibitör aktivitede olduğu gösterilmiştir (19). Nitekim Zoeb ve arkadaşları, 60-65 yaşlarında uzun süreli NSAID kullanan hastalardaki HP prevalansını %22 oranında bulmuşlardır (7). Yine, NSAID kullananlarda HP prevalansının düşük olduğunu ileri süren başka araştırmalar da mevcuttur (4,5).

HP enfeksiyonunun, NSAID'lerden kaynaklanan gastroduodenal yan etkileri artırdığı hipoteziyle ilgili bazı deliller ileri sürülmüştür. Bu ilaçlarla

oluşan mukozal hasarın esas olarak nötrofillerin varlığıyla birlikte olması (20) ve HP enfeksiyonu ile oluşan gastrit vakalarında da bu hücrelere çok sayıda rastlanması, ilaç-bakteri beraberliğinin hasarı artırabileceğini düşündürmüştür (6). Ayrıca oluşan toksisitenin, hem NSAID'ler hem de HP enfeksiyonunun artırdığı Leukotriene B4 sentezine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (21). Diğer bir çalışmada ise, İndomethacin'in Prostoglandin E2 ve hücre canlılığı üzerinde yarattığı baskılamının, HP'nin bir toksini ile daha da artırıldığı in vitro olarak gösterilmiştir (22).

HP-NSAID ilişkisini açıklığa kavuşturmak için yapılan klinik çalışmalarda ise esas olarak dispeptik semptomlar, endoskopik ve histolojik bulgular karşılaştırma kriterleri olarak kullanılmıştır. HP ile non-ülser dispepsi arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalar sonucunda, kesin bir yargıya varılamamıştır. HP (-) hastalarda bu semptomların bulunabilmesi yanında, HP(+) hastaların da asemptomatik olabileceği ortaya konmuştur (4). Çalışmamızda da HP'nin (-) veya (+) olmasıyla dispeptik semptomlarda farklılık olmaması yanında, NSAID kullanımıyla da anlamlı değişiklik bulunmadı. Benzer çalışmalarda, Upadhyay (5) ve Jones (23) grupları NSAID kullanımının HP (+) hastalarda daha fazla dispeptik yakınmalara neden olduğunu bulmuşlardır. Buna karşılık Doube (24), Loeb (7) ve Graham (17) ekiplerinin yaşlı çalışma grupları ve Thillainayagam ve arkadaşlarının (11) genç gönüllülerden oluşan grubunda, çalışmamıza paralel olarak dispeptik yakınmalarda farklılık bulunmamıştır. Diğer bazı araştırmalar da NSAID kullananlarda rastlanan dispeptik semptomların, endoskopide görülen gastroduodenal hasarın zayıf bir göster-

gesi olduğunu belirtmişlerdir (1,12). Nitekim akut üst gastrointestinal sistem kanamasında olduğu gibi mevcut ciddi lezyon ve komplikasyonlar önemli belirtilere yol açmayabilir (2).

Yine Loeb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da dispeptik ve endoskopik skorlar arasında anlamlı birliktelik bulunmamıştır (7).

Yalnızca NSAID ile yapılan birçok çalışmada tedavi sonrasında endoskopik mukozal hasarın arttığı gösterilmiştir (1,2,12). Fakat HP varlığının farklılık yaratıp yaratmadığı hep tartışma konusu olmuştur. Çalışmamızda da HP varlığından bağımsız olarak NSAID kullanımının endoskopik skorlamada anlamlı artışa neden olduğu bulunmuştur. Fakat HP (-) ve HP (+) gruplar arasında önemli bir fark olmadığı anlaşılmıştır. Skorlamayı kullanan çalışmalardan yalnızca Heresbach ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada (6) endoskopik görünümde HP (+) hastalarda farklı bir artış bulunmuştur. Buna karşılık Lanz (25), Goggin (8), Loeb (7) ve Thillainayagam (11) ekipleri endoskopik skorlamada bu yönden farklılık bulamamışlardır. Upadhyay ve arkadaşları da HP enfeksiyonlu hastalardaki mukozal hasarın endoskopik olarak fazla bulunmasına karşılık farklılığın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (5).

NSAID'lerin gastrik histolojiye etkisi üzerine çok az bilgi olmasına karşın, genelde kısa süreli (15 gün) kullanımın mukozada inflamatuvar hücre artışına neden olmadığı bildirilmiştir (2). Diğer taraftan Taha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1 aylık Naproxen veya Etodolac kullanımından sonra ciddi gastrik inflamasyonlu hastaların

oranı %25'den %78'e yükselmiş ve NSAID'lerin aktif kronik gastritin bir nedeni olduğu ileri sürülmüştür (26). Aktif kronik gastritli hastalardaki HP enfeksiyonunun ise %30'dan %90'lara varan oranlarda mevcut olduğu gösterilmiştir (5,17). Bu görüşe paralel olarak histolojik mukozal inflamasyonun HP varlığı ile ilişkisi olup NSAID alımıyla ilişkisi olmadığı ve NSAID'lere bağlı gastrik ülserin HP'ye bağlı histolojik gastritten bağımsız olduğu belirtilmiştir (2).

Loeb (7) ve Heresbach'ın (6) ekipleri, NSAID alan hastalarda HP varlığının anlamlı olarak daha fazla kronik gastrit ve aktif kronik gastritle birlikte olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu bulgunun yorumunda; Loeb, dispeptik ve endoskopik bulguların tersine, oluşan histolojik değişikliğin yalnızca HP'ye ait olduğunu, NSAID'in etkisini artırdığı anlamına gelmediğini ifade etmiştir. Heresbach ise -çalışmalarındaki endoskopik farklılık da desteklediği için- HP'nin, NSAID ile oluşan gastropatide bir risk faktörü olabileceği sonucuna varmıştır. Çalışmamızda Taha ve arkadaşlarının (28) sonucuna benzer şekilde gastrik inflamasyonda artış bulunmasına karşılık bunun HP varlığıyla ilişkisi gösterilememiştir. Goggin ve arkadaşlarının (8) sonuçları da bizimkiyle uyumludur.

Sonuç olarak; NSAID kullanımıyla oluşan gastroduodenal mukozal hasarda endoskopik ve histolojik olarak artış gösterilmesine karşılık, HP enfeksiyonu varlığının bu değişikliğe bir katkısı olmadığı kanaatine varılmıştır. Dolayısıyla NSAID ile oluşabilecek mukozal hasarı azaltmak için daha önceden HP eradikasyon tedavisine gerek olmadığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. oles, L.S., Fries, J.F., Kraines, R.G.: From Experiment to Experience: Side Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am. J. Med.*, 74:820-827, 1983.
2. Spiro, H. M.: *Clinical Gastroenterology*. Fourth Edition, New York. McGraw-Hill, Inc., 1993, p.191-312.
3. Graham, D.Y., Smith, J.L.: Gastroduodenal Complications of Chronic NSAID Therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 83:1081-1084, 1988.
4. Dooley, C., Cohen, H.: *Helicobacter Pylori Infection*. Gastroenterology Clinics of North America. Volume 22, Number 1. W. B. Saunders Company, Philadelphia, March 1993, 43-167.
5. Upadhyay, R., Howatson, A., McKinlay, A., Danesh, B. J.: *Campylobacter Pylori Associated Gastritis in Patients with Rheumatoid Arthritis Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. *Br. J. Rheumatol.*, 27:113-116, 1988.
6. Heresbach, D., Raoul, J. L., Bretagne, J. F., Minet, J.: *Helicobacter Pylori: A Risk and Severity Factor of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Gastropathy*. 33:1608-1611, 1992.
7. Loeb, D.S., Talley, N. J., Ahzquist, D. A., Carpenter, H. A.: Long-Term Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and
8. Goggin, P. M., Collins, D. A., Jazraws, R. P., Jackson, P. A.: Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and Its Effect on Symptoms and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Induced Gastrointestinal Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Gut*, 34:1677-1680, 1993.
9. Taha, A. S., Dahill, S., Nakshabendi, I., Lee, F. D.: Duodenal Histology, Ulceration and *Helicobacter Pylori* in The Presence or Absence of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gut*, 34:1162-1166, 1993.
10. Kim, J. G., Graham, D. Y.: *Helicobacter Pylori Infection and Development of Gastric or Duodenal Ulcer in Arthritic Patients Receiving Chronic NSAID Therapy*. *Am. J. Gastroenterol.*, 89:203-207, 1994.
11. Thillainayagam, A. V., Tabaqchali, S., Warrington, S. J., Farthing, M. J. G.: Interrelations Between *Helicobacter Pylori* Infection, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Gastroduodenal Disease. *Dig. Dis. Sci.*, 39:1085-1089, 1994.
12. Lanza, F., Royer, G., Nelson, R.: An Endoscopic Evaluation of the Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Gastric Mucosa. *Gastrointest. Endosc.*, 21:103-105, 1975.

13. Graham, D. Y., Malaty, H. M., Evans, D. G.: Epidemiology of Helicobacter Pylori in an Asymptomatic Population in the United States. Effect of Age, Race and Socioeconomic Status. Gastroenterology, 100:1495-1501, 1991.
14. Avcı, E., Kalaycı, C., Avcı, G. Ş., Soyoğlu, Ü., Tüzün, N.: Türkiye'de Helikobakter Epidemiyolojisi. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Bildiri Kitabı. Bursa, 1993:A 69.
15. Demirtürk, L., Alper, A., Dağalp, K., Bağcı, S., Gülşen, M., Gürbüz, A.: Non Ülser Dispepsi ve Ülserli Hastalarda Helikobakter Prevalansı. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi. Bildiri Kitabı, Bursa, 1993:A 78.
16. Sarıçam, T., Aladağ, A., Şahintürk, V., Harmanlı, A., Erentürk, E.: Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Bulguları ve Helikobakter Pylori Enfeksiyonu. X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Bildiri Kitabı, Bursa, 1993: A 79.
17. Graham, D. Y., Lidsky, M. D., Cox, A. M.: Long-Term Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Helicobacter Pylori Infection. Gastroenterology, 100:1653-1657, 1991.
18. Gustavsson, S., Phillips, S. F., Malagelada, J. R., Rosenblatt, J. E.: Assessment of Campylobacter-like Organisms in the Post-Operative Stomach. Iatrogenic Gastritis and Chronic Gastroduodenal Disease: Preliminary Observations. Mayo Clin. Proc., 62:265-268, 1987.
19. Glupczyns K I, V., Delmee, M., Bruck, C., Larbe, M.: Susceptibility of Clinical Isolates of Campylobacter Pylori to
- 24 Antimicrobial and Anti-Ulcer Agents. Eur. J. Epidemiol; 4:154-157, 1988.
20. Wallage, J. L., Keenan, C. M., Granger, D. M.: NSAID-Induced Gastropathy: A Neutrophil-dependent Process. Gastroenterology, 1990, 98:A 145.
21. Hudson, N., Everitt, S., Edwards, T., Filipowicz, B.: Elevation of Gastric Mucosal Leukotriene B4 Levels in Patients on Longstanding NSAIS Therapy. Gastroenterology, 1991, 100: A 86.
22. Taha, A. S., Kelly, R. W., Gemmell, C. G.: The Effect of Helicobacter Pylori "Toxin" on Human Gastric Mucosa and its Interaction with Indomethacin. Gastroenterology, 1990, 98:A 133.
23. Jones, S. T. M., Clague, R. B., Eldridge, J.: Serological Evidence of Infection with Helicobacter Pylori May Predict Gastrointestinal Intolerance to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Treatment in Rheumatoid Arthritis. Br. J. Rheumatol. 90:16-20, 1991.
24. Doube, A., Morris, A.: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Dyspepsia-is Campylobacter Pyloridis Implicated? Br. J. Rheumatol. 27:110-112, 1988.
25. Lanza, F. L., Evans, D. G., Graham, D. Y.: Effect of Helicobacter Pylori Infection on the Severity of Gastroduodenal Mucosal Injury After the Acute Administration of Naproxen or Aspirin to Normal Volunteers. Am. J. Gastroenterol, 86:735-737, 1991.