

PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİ

Mehmet Yücesoy *

Özet: Son yıllarda peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçların sayısında belirgin bir artış olmuş , bazı ilaçlarını kullanımı azalırken bazı ilaçlarda aşırı miktarda kullanılmaya başlamıştır.Bu makalenin amacı günümüzde ülser tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmalarını , etkinliklerini , yan etkilerini ve tedavideki yerlerini gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Peptik ülser, tedavi

Peptik Ülserin Patogenezi

Peptik ülserin genetik olarak meyilli hastalarda, sigara , nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) kullanımı gibi çevresel kolaylaştırıcı faktörlerin etkisi ile oluştuğu fikri bugün genel kabul gören bir görüşüdür. Bu hastalarda gece ve gündüz bazal asid salgısı daha fazladır. Gıdalara bağlı uyarılara uzamış bir cevap vardır.Bu uzamış cevap, oteregülasyon defektine bağlanmaktadır (pH < 2,5 olunca asid salgısının inhibisyonu tam olmamaktadır.Bunun da antral somatostatin yetersizliğine bağlı olması muhtemeldir (3).

Son yıllarda üzerinde en çok durulan diğer iki konu prostaglandin salgısının azalmasına bağlı doğal mukaza direncinin kırılması ve bunda helikobakter (campylobacter)

Treatment of peptic ulcers

Summary: The drugs for treating peptic ulcers have increased apperently in recent years and useage of some new drugs increased extreamly and useage of some old drugs decreased. The purpose of this article is to review recent information regarding the efficacy , safety and mode of action of antiulcer drugs and their place in medical treatment.

Key words: Peptic ulcer, treatment

pilorinin rolüdür. Prostaglandinler midede mukus ve bikarbonat salgısını artırmakta ve mukoza zedelenmesi olduğunda mukoza kan akımını idame ettirerek mukozanın kendini tamirine imkan sağlamaktadır.

Duodenal ülserde tıbbi tedavinin amacı 1.

Ülser ağrısının giderilmesi , 2. Ülserin iyileştirilmesi , 3. Ülser komplikasyonlarının önlenmesi ve 4. Ülser nüksünün önlenmesi şeklinde özetlenebilir Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar, mide asiditesini azaltarak etki eden ilaçlar ve mide mukozasının savunmasını kuvvetlendiren ilaçlar olmak üzere iki ana grupta toplanabilir (tablo - 1)

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Tablo - I. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar

A. Mide asiditesini azaltarak etki eden ilaçlar

a - H₂ Reseptör antagonistleri

1-Simetidin

2-Ranitidin

3-Famotidin

4-Nizatidin

5-Roxatidin asetat.

b- Antiasidler

1-Aliminyum hidroksid

2-Magnezyum karbonat

c-Antimuskarinik ilaçlar (M₁.selektif)

1-Pirenzepin

2-Telenzepin

d-Hidrojen pombası blokorleri (Omeprazol)

B-Mukoza savunmasını güçlendirerek etki eder ilaçlar

1-Sucralfate

2-Kolloidal Bizmut Subsitrat (De-nol)

3-Prostaglandin E analogları

Piyasaya sürülmüş olan H₂. reseptör antagonistlerinin temel **kimyasal yapıları** aşağıda gösterilmiştir.

• **Simetidin** - Imidazol halkası

Ranitidin - Furan halkası

Famotidin - Thiazol halkası

Nizatidin - Thiazol halkası + ranididinin yan zincirleri

Roxatidine - Çift halkalı piperidin derivesi ,

ihativa etmektedir. Bu ilaçların nisbi etki güçleri tablo - II 'de gösterilmiştir (12, 25).

H₂ Reseptör antagonistleri ile tedavide , duodenum ülserinin iyileşme oranları ,

kullanılan tedavi dozu ve şekline göre tablo III özetlenmiştir (14 , 24 , 33)

Tablo-II: H2 Reseptör Antagonistlerinin Nisbi Etki Güçleri

İlaçlar	Nisbi Etkinlik
Simetidin	1
Ranitidin	3-11
Nizatidin	4
Roxatidin asetat	6-12
Famotidin	20-37

Tablo-III: H2 Reseptör Antagonistleri ile Duodenum Ülserinin İyileşme Oranı

İlaç	Doz. (g)	Tedavi süresi (hf)		
		4	6	8
Simetidin	200 (3x1)+400(ys)	73.7	74.8	91.5
	300 (4x1)	74.2	81.3	90.4
	400 (2x1)	72.1	79.3	92.9
	800 (YS)	80.2		96.0
Ranitidin	150 (2x1)	79.0	85.9	93.0
	300 (YS)	84.1		95.0
Famotidin	40 (YS)	82.4		
Nizatidin	150 (2x1)	72.7	82.0	
	300 (YS)	76.6	92.0	
Roxatidin	75 (2x1)	86.2	85.8	
asetat	150 (YS)	82.3		

YS: Yatma saati, Hf: hafta

Duodenum ülserinde ülserin iyileşmesinden sonra nasıl bir yol izleneceği tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmacılar son ilaçların yan etkilerinin düşük olmasını dikkate alarak uzun süreli idame tedavisi tavsiye temektedir (23) ancak büyük ekseriyet ancak ülser sık nüks ediyorsa ve hasta için bir komplikasyon halinde ciddi cerrahi risk varsa idame tedavisi tavsiye etmektedirler . İdame tedavisinde dozun yarısı yatma zamanı verilmektedir (7 , 28). Daha önce hastada kanama , delinme gibi bir ülser komplikasyonu gelişmiş ise İdame tedavisi ülser tekrarını anlamlı olarak azaltmaktadır. plasebo tedavide ülser nüksü %70 iken idame tedavisi ile ülser nüksü % 25 - 30'a inmektedir.Ranitidin, simetidin ve famotidin ' in ülser nüksünü önlemede birbirlerine anlamlı bir üstünlüğü bulunmamıştır. Ayrıca idame tedavisi verilen hastalarda önemli bir yan etki de bildirilmemiştir.

Simetidin, 1977 'de piyasaya çıkmıştır. Zirve kan seviyesine 45 - 90. dakikada ulaşır. Yarılanma ömrü 2 saattir. % 50'si oksidasyonla inaktive olur % 50'si idrarla atılır. Oldukça emin bir ilaçtır. 9907 hastalık bir seride komplikasyon oranı % 4.4 bulunmuştur (6). Simetidin başlıca yan etkileri İshal (% 1), bulantı kusma (% 0.8), MSS komplikasyonları 100.000 hastalık bir seride (% 1.1) olarak bildirilmiş olup başlıcaları mental konfüzyon, uyuklama, baş ağrısı'dır (4). Jinekomasti ve impotans Zollinger- Ellison sendromu (ZES) için yüksek doz verildiğinde oluşmaktadır. Kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Simetidin nadir görülen diğer yan etkiler , İntersitisyel nefrit, ateş , revesibil olarak karaciğer (KC) fonksiyon testlerinde bozukluktur.

Simetidin diğer ilaçlarla etkileşimi. Simetidin KC'de mikrozomal sitokrom P450'ye bağlanır ve bu yoldan inaktive olan bazı ilaçların metabolizmasını etkiler. Bu

ilaçlardan önemli olanlar, fenitoin , teofilin, warfarin gibi tedavi sınırları dar olan ilaçlardır. Bu ilacın yarı ömürleri uzayacağından toksik etkileri ortaya çıkabilir (27, 29)

Ranitidin, Yarılama ömrü 2 saattir. Daha çok KC'de metabolize olur. Yan etki oranı %5'i geçmemektedir. Başlıca yan etkileri , baş ağrısı (%0,8), baş dönmesi (%0,8), mental konfüzyon ve uyuklama gibi MSS reaksiyonları (%1.9), KC fonksiyon testlerinde bozukluktur (simetidinden fazla olduğu ileri sürülmüştür). Teofilin ile etkileşimi dokümanate edilmiştir.Nadiren hematoljik bozukluklar, ateş, nefrit,jinekomasti ve aritmiler bildirilmiştir (19, 22).

Famotidin, yarılama ömrü biraz uzun olup 2.5 - 3.5 saattir. Yan etki nisbeten az olup en sık görüleni baş ağrısı'dır.Mental konfüzyon rapor edilmiştir. Nifediple birlikte verilirse zayıf olan neğatif inotropik etkisi aşikar hale gelebilir.Bir vakada teofilin ile etkileşim rapor edilmiştir (13, 16).

Roxatidin asetat zirve kan seviyesine 15 - 30 dakikada ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 4.5 saattir, %75' i idrarla değişmeden atılır. Eğer böbrek fonksiyon bozukluğu varsa doz azaltılmalıdır. Emniyeti konusundaki bilgiler sınırlıdır. 1885 vakalık bir seride bildirilen başlıca yan etkiler, baş ağrısı (% 0,69), ishal (% 0,58), halsizlik (% 0,42), kabızlık (% 0,37) , bulantı (% 0,32) ve başdönmesi (% 0,27)'dir (1).

Nizatidine'in , etki biçimi diğer H2 reseptör antagonistlerine benzer ancak bu ilaç ta henüz yeterince tecrübe edilmemiştir (2).

Prostaglandin E deriveleri. Bu grupta yer alan başlıca ilaçlar, enprostil , rioprostil, arbaprostil, trimoprostil, enisoprostil ve misoprostol (prostaglandin E'nin 16 - metil

anoloğu)'dur. Bunların içinde en çok denenmiş olanı misoprostol'dür. Diğerleri hakkında henüz yeterli bilgi yoktur. Prostaglandin E derivelerinin başlıca özellikleri : (1) asid salgısını azaltırlar (CAMP yapımını azaltır), (2) mukus ve bikarbonat salgısını artırırılar, (3) NSAİİ bağıli gastrik ülser oluşumunu önlerler (11). Günde 4 x 200 mg verildiğinde 4 x 300 mgr simetidine eş değer duodenum ve mide ülseri iyileşmesi sağladıkları gösterilmiştir (11). Misoprostol NSAİİ alan hastalarda mide ülserinin oluşumunu önlemede ranitidinden daha etkili bulunmuştur (tablo - IV) (11)

Misoprostol'ün yan etkileri: Karın ağrısı ve ishal en sık görülen komplikasyonu olup doza bağıli olarak % 4 - % 13 arasında değişmektedir. Ayrıca uterotonik etkisi nedeni ile uterus kontraksiyonu , kanama ve düşük yapabilmektedir (18)

Omeprazol (Proton Pompası İnhibitörü). Bilindiği gibi parietal hücrenin asid salgılamasındaki son basamak H⁺ / K⁺ ATP'az aracılığı ile hücre içindeki H⁺ iyonunun lümene lümandeki K⁺ 'unda hücre içine pompalanmasıdır. Omeprazol H⁺/K⁺ ATP'az'ı inhibe ederek kuvvetli bir antiasid etki gösterir. Asid salgısını uyaran her türlü uyarıya karşı kuvvetli bir asid salgısı inhibitörüdür. Günde 20 mg'lik tek doz ile

hastaların çoğunda asid salgısını ortadan kaldırır. Omeprazol , günde tek doz 20 mg verilirse ikinci haftada 2 x 600 mg simetidinin ve 2 x150 mg ranitidine benzer bir sonuç alınır, fakat günde 40 mg ' tek dozda verilirse 4. haftada 2 X 150 mg ranitidin'den daha üstündür. Ayrıca ZES'da da ranitidinden daha etkili bulunmuştur (32). Ayrıca birinci ayın sonunda famotidinden daha etkili gibi görünmektedir (35).

Omeprazol 'un uzun süre kullanılmasındaki güvenilirliği konusunda bazı endişeler vardır. Bununla birlikte yüksek doz verildiğinde ratlarda midede bakteri kolonizasyonu, barsak infeksiyonları, hipergastrinemi ve gastrik karsinoid oluşturmasıdır. Ancak insanlarda önemli bir yan etki bildirilmemiştir (8).

Omeprazol,sitoksom P-450'yi inhibe eder ve bu sistemi kullanan ilaçların KC'deki yıkımını teorik olarak azaltabilir. Bunun klinik önemi henüz açık değildir. Avrupada ve Türkiye'de kullanılmaktadır. ABD'de ise ZES ve bazı reflü özefajitler'de kullanımına izin verilmiştir.

Antiasidler. Önceleri günde 1000 mmol/L gibi yüksek doz antiasid tedavisi tavsiye edilmekte idi (yemekten 1 -3 saat sonra ve yatarken 30 ml), Weberg ve ark. 1985'de günde 4 tablet Al (OH)3 ve Magnezyum

Tablo- IV. NSAİİ Kullanan Hastalarda Aylık Ülser Sıklığı ve Koruyucu Tedavinin Etkisi*

Tedavi	Gastrik Ülser	Duodenal Ülser
Aylık yüzde (H sayısı)		
Tedavisiz	3.9 (314)	2.8 (313)
Ranitidin	3.5 (197)	0.5 (194)
Misoprostol	0.2 (139)	0.9 (139)

* Graham DY, Gastroenterology Clin North Am, 19, 1990'dan alınmıştır.

karbonat ihtiva eden antiasid 'in (120 mmol/L / gün) duodenum ülserinde (DU) plesebodan üstün olduğunu gösterdiler (34). Bu da bu ilaçların antiasid etkisi dışında başka etkilerinin de olduğunu düşündürmesi bakımından önemli idi. Antiasidler asid nötralizasyonu dışında pepsini inaktive ederler, safra asidlerini ve lizolesitini bağlarlar, midenin bikarbonat salgısını uyarırlar hücrekoruyucu (sitoprotektif) etkiyi kuvvetlendirirler . Uzun süreli kullanmada aliminyum intoksikasyonu ihtimali vardır (osteomalazi, osteoporoz, Alzheimer hast) (30,34).

Antimuskarinik ilaçlar. Pirenzepin ve telenzepin nisbeten selektif muskarinik inhibitörlerdir ve asid salgısı inhibisyonları düz adele, kalb ve tükrük bezine olan etkilerinden daha fazladır. Özel parietal hücre reseptörlerini inhibe ederek kolinerjik uyarıya bağlı sitozolik kalsiyum konsantrasyonundaki artışı engellerler. Pirenzepin günde 3 X 100 - 150 mg ile H2 reseptör antagonistlerine yakın etki göstermektedir, ancak ülser iyileşme oranı H 2 reseptör antagonistlerine göre daha düşüktür (15).

Mukoza savunmasını artıran ilaçlar. Bu gurupta sukralfat ve koloidal bizmut subsitrat yer almaktadır.

Sukralfat. Aliminyum hidroksid ile sülfatlanmış disakkarid kompleksinden oluşur. Ülser tabanına bağlanarak lokal koruma sağlar. Pepsinle birleşir ve mide epitelinde sitoprotektif etki sağlar. Prostaglandin sentezini uyarır, lokal bikarbonat ve mukus salgısını artırır . Duodenum ülserinde 4 X1 gr sukralfat simetidine benzer etki gösterir . Günde 2 X 2 gr sukralfat tedavisi de etkili görünmektedir Ayrıca günde 1-2 gr idame ile de ülser nüksünün azaldığı bildirilmiştir . Yan etkileri, Kabızlık, bulantı , ağızda metalik tatdır.

Sukralfat minimal emilimi nedeni ile gebelikte DU tedavisinde seçilecek ilaçtır (17, 21).

Kolloidal Bizmut Subsitrat. Bizmut tuzları ile sitrik asidin birleşmesi ile oluşan bileşiklerdir. Ülser tabanındaki proteinlerle bağlanır. Pepsin aktivitesini inhibe eder, mukozal prostaglandin salgısını stimüle eder, ayrıca da helikobakter (campylobakter) piloriyi öldürücü etkisi vardır. Duodenum ülserinde simetidine ve ranitidine benzer bir iyileşme sağlar . Ülser nüksü simetidin ve ranitidine göre daha düşüktür bu etkisi de helikobakter piloriyi ortadan kaldırmasınabağlanmaktadır (9,20).

Helikobakter (campylobakter) pilorinin eradikasyonu ve peptik ülser. Helikobakter (campylobakter) pilorinin gastritli ve duodenum ülserli hastalarda % 53 - 100 gibi yüksek oranlarda pozitif bulunması son zamanlarda dikkatleri bu mikroorganizmanın üzerine çekmiştir (tablo V) ve bu mikroorganizmanın yok edilmesi ile ülser nüksünün önlenebileceği düşünülmüştür (31).

Helikobakter (campylobacter) kolonizasyonunun midede kronik aktif bir gastrit yaptığı ve mide ve duodenum ülserli hastalarda da yüksek oranda helikobakter (campylobacter) kolonizasyonunun olduğu konusunda bir fikir birliği vardır. Helikobakter piloriyi eradike ederek tam bir ülser iyileşmesi temin etmek amacı ile koloidal bizmut , amoksisilin, metronidazol , ofloksasin ve ciprofloksasin ihtiva eden çeşitli kombinasyonlarla tedaviler denenmiş ve sonuç olarak helikobakter pilori eradikasyonunun ülser iyileşmesini hızlandırdığı ve ülser nüksünü azalttığı kanısına varılmıştır. Bu gün için helikobakter pilorinin peptik ülser patogenezeine katkıda bulunan önemli bir faktör olabileceği kabul edilmektedir. (tablo - VI, VII, VIII).

Tablo -V . Gastrik ve duedonal Ülserli Hastalarda Antrumda Helikobakter Piloni İzolasyonu
(Çeşitli araştırmacılara ait veriler)*

Hasta sayısı	Mide Ülseri % C Pylori (+)	Hasta sayısı	Duedonum Ülseri % C Pylori (+)
18	77	20	95
19	53	61	95
23	65	54	83
20	84	64	93
20	80	85	91
61	100	165	100

* Tytgat GNJ ve Rauws EAJ , Gastroenterology Clin North Am, 19: 1990 'dan modifiye edilerek alınmıştır.

Peptik ülser tedavisinde ülser iyileşmesini engelleyen veya geçiktiren faktörler varsa ortadan kaldırılmalıdır. Bu faktörlerin başında sigara aspirin ve diğer NSAİİ, alkol ve psikolojik stressler gelmektedir. Sigara mide boşalmasını geciktirir, pepsinojen salgısını artırır, pilor fonksiyonunu bozar, ve pankreasın bikarbonat salgısını azaltır bu nedenlerle de ülser iyileşmesini geciktirir , perforasyon ve nüksü artırır. Aspirin ve diğer NSAİİ Prostaglandin sentezini inhibe ederek mukoza savunmasını bozarlar. Alkol , çay ve kahvenin de asid salgısını uyarıcı etkileri vardır. Ayrıca Psikolojik stressler azaltılmalı, dispepsi yaptığı takdirde baharat , biber , meyva v. b. yiyeceklere müsaade edilmemelidir.

ÖZET

Duedonum ülserinde başlanğıç tedavisi

1. H2 reseptör blokerleri en fazla yazılan ilaçlardır
- Etkilidir, gece tek doz alma kolaylığı vardır,
- Güvenilir ilaçlardı (Özellikle simetidin ve ranitidin)
2. Sukralfat özellikle gebelikteki DU tedavisinde seçilecek ilaçtır.
3. Kolloidal bizmut subsitrat H2 reseptör blokerlerine cevap vermeyen vakalarda kullanılabilir. Ancak bizmut intoksikasyonu ihtimali nedeni ile uzun süre kullanılmamalıdır.
4. Misoprostol yan etkileri nedeni ile rutin tedavi için uygun değildir , NSAİİ alımına bağlı ülserin önlenmesinde kullanılabilir. Gebelikte kontraendikedir.

Tablo -VI: Antibiyotiklerle Duodenum ve Mide Ülserinde İyileşme

Tedavi süresi	hasta sayısı	Ülserin yeri	Tedavi	% iyileşme
23 gün	17	MU	Metronidazol*	59
27 gün	49	DU	Metronidazol*	76
20 gün	24	DU	Metronidazol**	75
20 gün	5	DU	Metronidazol**	80

* Shirokova et al,Klin Med,1991

** Diaz et al, Lancet, 86, MU: Mide ülseri, DU: duodenum ülseri

Tablo -VII. Campylobakter Pozitif ve Negatif Hastalarda Duodenum Ülserinin Tekrarı *

H. Sayısı	Tedavi	İyileşen DU		Takip (ay)	DU Tekrarı (takip sonu)	
		Cp +	Cp -		Cp +	CP -
39	SİM / KBS	24	15	(12)	19 / 24	4 / 15
22	SİM	13	-	(12)	12 / 13	-
22	SİM / TİN	21	1	(12)	18 / 21	0 / 1
28	RAN	22	-	(18)	18 / 22	-
45	KBS	22	20	(6)	25 / 33	0 / 12
15	KBS / Amox	1	13	(6)	0 / 1	0 / 13

SİM: Simetidin, KBS: Kolloidal bizmut subsalisilat, TİN: Tinidazol, Ran: Ranitidin, Amox: Amoksisilin

* Tytgat GNJ ve Rauws EAJ , Gastroenterology Clin North Am, 19: 1990 'dan modifiye edilerek alınmıştır.

Tablo -VIII. İlave Antibiyotik Tedavisi İle Peptik Ülserin İyileşmesi *

Hasta sayısı	Süre (Hf)	Tedavi	İyileşme oranı (%)
31	6	BSS + ofloxasin	100
		RAN	78
50	6	RAN + oflaxasin	100
		RAN	88
13	4	RAN + ciprofloksasin	92

BSS: Bizmut subsalisilat, RAN: Ranitidin

* Tytgat GNJ ve Rauws EAJ , RAN Gastroenterology Clin North Am, 19: 1990 'dan alınmıştır.

5. Omeprazol. ZES sendromunda mükemmel bir ilaç , gastro-özefageal reflü hastalığında iyi bir ilaçtır. Güvenilirliğinden emin oluncaya kadar kısa süreli ve intermittent olarak kullanılmalıdır.

Duodenum Ülserinin Nüksünde Tedavi

Üç seçenek var:

1. Intermittent tam doz tedavi (H2 Bloker)
2. Düşük doz idame tedavisi (H2 bloker) ile 1-2 yıl
3. Semptomların tedavisi : Tartışmaya açık ve henüz etkisi yeterince dökümanite edilmemiş bir konudur.

* Nüks sık ise ve hasta sigara içiyorsa veya ülser komplikasyonu gelişmiş ise idame tedavisi verilmelidir (1 - 2 yıl)

* Ülser kanaması gelişen yaşlı hastalarda

altta ciddi tıbbi bir hastalık varsa idame tedavisi ömür boyu verilmelidir (28).

SONUÇ

H2 reseptör blokerleri duodenal ülser tedavisinde başlangıçta ve idame tedavide ilk seçilecek ilaç gurubunu oluşturmaktadır. Gebelerdeki DU 'de sukralfat tercih edilebilir. Missoprostol NSAİ ilaçlara bağlı ülserlerin önlenmesinde etkilidir. Omeprazol dirençli ülserlerde ve gastroözefageal reflü hastalığında özellikle etkili yeni bir ilaçtır. Helikobakter pylorinin pozitif olduğu vakalarda tedaviye bizmut tuzları ve etkili antibiyotiklerin ilavesi ülseri tedavi ettiği gibi ülser nüksünü de azaltabilir.

Kaynaklar

1. Bender W, Brockmeier D. Pharmacokinetic consideration of roxatidene **J Clin Gastroenterol** 11 (supp 1): 6-9, 1989
2. Cerulli MA, Cloud MI, Offen WW, et al. Nizatidine as maintenance therapy of duodenal ulcer disease in remission. **Scand J Gastroenterol** 22 (suppl 136): 79 - 83, 1987
3. Cooper RG, Dockray GJ, Calam J et al: Acid and gastrin responses during intragastric titration in normal subjects and duodenal ulcer patients with G cell hiperfunction. **Gut** 26 : 232 -238, 1985
4. Davis TG, Picket DL, Schlosser JH. Evaluation of worldwide spontaneous reporting system with cimetidin. **JAMA** 243: 1912-1914, 1980
5. Diaz MQ, Escobar AS : Metronidazol versus cimetidin in treatment of gastroduodenal ulcer. **Lancet** 1: 907, 1986
6. Freston JW : Cimetidine II advers reaction and pattern of use. **Ann Intern Med** 97: 728-734, 1982
7. Freston JW: H2 reseptor antagonists and duodenal ulcer recurrence. **Am J Gastroenterol** 82. 1242 -1249, 1987,
8. Freston JW: Overview of medical therapy of peptic ulcer disease. **Gastroenterol Clin North Am**, 19: 121 -140, 1990
9. Gönen Ö, Yücesoy M. Duodenal ülserli hastaların tedavisinde tripotasyum disitrato bizmutat, sukralfat, ranitidin ve plesebonun karşılaştırılması. **Erciyes Tıp Derg.** 10 : 63 - 69, 1988
10. Graham DY, The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and peptic ulcer disease. **Gastroenterol Clin North Am**, 19: 171 - 182, 1990
11. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH: Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol : Multicentre, double - blind , placebo - controlled trial. **Lancet** 2 : 1277 - 1280, 1988 .
12. Hoesusch HP, Hutzel H, Kirch W, et al. Isolation of human hepatic microsomes and their inhibition by cimetidine and ranitidin **Eur. J .Clin. Pharmacol** ,29:199-206,1985
13. Howard JM, Chermos AN, Collen MJ, et al. Famotidine, a new potent long- acting histamin H2 - reseptor antagonist: Comparison with cimetidine , ranitidine in the treatment of Zollinger - Ellisson syndrome . **Gastroenterology** 88: 1026 - 1033, 1985
14. Humphries TJ, Myerson RM, Gifford LM, et al: A unique postmarket outpatient surveillance program of cimetidin. Report on phase II and final summary. **Am J Gastroenterol**, 79: 593- 596, 1984
15. Jones DB, Howden CW, Burget DW, et al: A Metaanalysis to define optimal dosing with antisecretory drugs . **Gut** 28: 1120 - 1127, 1987
16. Kirch W, Halabia A, Linde M, et al. Negative effects of famotidine on cardiac performance assessed by noninvasive hemodynamic measurement . **Gastroenterology** 96: 1388- 1392, 1989
17. Lewis JH, Weingold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. **Am J Gastroenterol** 80: 912 - 921, 1985
18. Lewis JH : Summary of 29th meeting of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committe , Food and Drug Administration , June 10, 1985. **Am J Gastroenterol** 80: 743 - 745, 1985).
19. MacDermott AJ, Insole J, Kaufman B: Acute confusional episodes during

treatment with ranitidine. **Br Med J**, 294 : 1616,1987.

20. Miller JP, Faragher EB : Relaps of duodenal ülser: Does it matter which drug is used in initial treatment ? **Br Med J** 293 : 1117 - 1118, 1986

21. Oguz A, Altın M: Comparison of two sucralfate dosage in duodenal ulcer healing , **T KI Gastroenterohepatoloji Dergisi**, 1: 104 - 106, 1990

22. Patterson JF. Mania associated with intravenous ranitidine therapy . **S Med J** 80: 1467, 1987

23. Penston JG. Duodenal ulcer recurrence during maintenance treatment with ranitidine. **Sand J Gastroent** 25 (Supp 177) : 15-23, 1990

24. Piper DW, Shinnors J., Greig M, et al: Effects of ulcer healing on the prognosis of chronic gastric ulcer: Four year follow -up, **Gut** 19: 419- 424, 1978

25. Sachs G, Tache Y, Debas HT, et al. Control of gastric secretion . **Am J Med**, 83: 307-327, 1987

26. Shirokova KI, Filomonov RM, Polyakova LV. The use of metronidazole in patients with ulcer disease . **Klin Med** 59: 48-50, 1981

27. Siepler JK, Trudeau WL, Albertson T, et al. An analysis of the impact of cimetidine and ranitidine on theophylline toxicity (abstract). **Am J Gastroenterology** 83: 1040, 1988

28. Sontag ST. Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease. **Am J Gastroenterol**, 83: 607-17,1988)

29. Toon S , Hopkins KJ, Garstang FM, et al The warfarin - cimetidine interaction: Stereochemical considerations. **Br J Clin**

Pharmacol 21: 245 - 246, 1986

30. Tarnawski A, Hollander D, Gergely H, et al. Comparison of antacid on mineral metabolism . **Am J Med** 79 (suppl 2C): 19-23, 1985)

31. Tytgat GNJ ve Rauws EAJ . *Campylobacter pylori and its role in peptic ulcer disease . Gastroenterol Clin North Am*, 19:183- 196, 1990

32. Walan A, Bader JP, Classen M, et al. Effects of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relaps rates in patients with benign gastric ulcer. **N Eng J Med**, 320: 69 -75, 1989

33. Walt RP, Logan RFA, Hawkey CJ, et al. A comparison of roxatidine and ranitidine for the acute treatment of duodenal ulcer. **AI Pharmacol Therap**, 5: 301-307, 1991

34. Weberg DR, Berstad A, Lange O, et al. Duodenal ulcer healing with four antacid tablets daily . **Scand J Gastroenterol** 20: 1041- 1045, 1985

35. Yenice N, Ertop Ş, Canoruç F. Duodenal ülserli hastalarda famotidin ve omeprazol tedavisinin mukayesesi . **Endoskopi** 2 (4): 13 - 16, 1991