

616.35 - 00 - .44 (043) : 615.243

W 59 p

174193

A. O.

Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji Kürsüsü

Prof.Dr. Zafer PAYKOÇ

PEPTİK OLSERDE
PROGLUMİD VE ANTASİD-ANTİKOLİNERJİK TEDAVİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

174193

- Uzmanlık Tezi -

Dr. GÜLbİN ONSAL

Ankara, 1980

YetiŒmemde büyük katkıları olan, birlikte
çalışmaktan her zaman gurur ve mutluluk duyduğum,
Sayın hocalarım Prof.Dr. Zafer Paykoç, Prof.Dr.
Hamdi Aktan, Prof.Dr. Necip DaniŒođlu, Prof.Dr.
Özden Uzunalimođlu, Prof.Dr. Nihat Sipahi, Prof.
Dr. Atilla Ertan ve tüm klinik arkadaşlarıma
teŒekkr ederim.

Dr. Gülbin OnŒel

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ ve AMAÇ	1
LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ	3
Peptik Ülser Etiyopatogenezine Genel Bakış	3
Gastrin ve Peptik Ülser Hastalığı	4
Peptik Ülser Tedavisinde Antasid- Antikolinergikler, Histamin H ₂ -Reseptör Antagonistleri ve Gastrin Antagonistleri	9
MATERYAL ve METOD	23
BULGULAR	27
TARTIŞMA	35
ÖZET	40
KAYNAKLAR	41

G I R I Ş v e A M A Ç

Tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalık olan peptik ülserin etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Gerçekte ülser neden olan tek bir etken söz konusu değildir. Günümüzde kronik peptik ülser gelişimi, gastrointestinal mukozada koruyucu ve saldırgan etkenler arasında normalde koruyucu etkenler lehine olan dengenin, saldırgan etkenler lehine değişimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (45).

Etyolojide her ne kadar değişik saldırgan etkenler suçlandırılıyorsa da, bunların başında mide suyunun asid-peptik aktivitesi gelmektedir (50). Deneysel ve klinik veriler peptik ülser patogeneğinde asid ve pepsinin önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (68). Kompleks bir mekanizma ile denetlenen asid ve pepsin sekresyonunun yanısıra, söz konusu mekanizmanın çeşitli komponentlerindeki değişik etkenler de dolaylı olarak peptik ülser gelişiminde rol oynamaktadırlar. Bunlar arasında vagus hiperaktivitesi (asetilkolin), gastrin ve histamin sayılabilir (31).

Peptik ülser oluşumunda şimdiye kadar hiçbir etkenin tek başına patogenetik rolünün kesin ve açık olarak gösterilememesi, özellikle duodenum ülserli hastaların ülserli olmayanlara oranla anlamlı derecede fazla ve sürekli asid salgıladıklarının gösterilmesi nedeniyle şimdiye kadar yapılan tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemlerin çoğu mide asid-pepsin aktivitesini azaltmaya yönelik olmuştur (24, 68, 70)

Klasik olarak peptik ülser tedavisinde kullanılan diyet, antasid ve antikolinergiklerin mide asid-peptik aktivitesini yeterli zaman ve düzeyde etkileyemedikleri bilinmektedir (2, 68, 70). Bu nedenle son yıllarda asid-peptik aktiviteyi etkin olarak azalttığı bildirilen birçok yeni ilaç tedavi alanına girmektedir. Bu yeni ilaçlar arasında son yıllarda yurdumuzda peptik ülser tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı

gözlenen "Proglumid" dikkati çekmektedir (13). Non antikolinerjik, antisekretuar ve antigastrinematik bir ajan olarak tanımlanan Proglumid'in özellikle İtalya ve Japonya'da yapılan çalışmalarda peptik ülser tedavisinde oldukça etkili olduğu belirtilmektedir. Ancak yurdumuzda bu ilacın peptik ülser tedavisindeki etkinliğini gösteren endoskopik kontrollü bir çalışmanın bulunmaması bizi böyle bir çalışmaya yöneltti. Bu amaçla:

1. Proglumid tedavisinin endoskopik kontrollü olarak değeri,
2. Proglumid tedavisinin, klasik peptik ülser tedavisine göre üstün olup olmadığı,
3. Proglumid'in bazal ve histaminle uyarılmış mide asid sekresyonuna etkisi,
4. Antigastrinematik olarak tanımlanan Proglumid'in serum gastrin düzeylerine etkisi araştırıldı.

L İ T E R A T Ü R Ö N G Ö Z D E N G E Ç İ R İ L M E S İ

PEPTİK ÜLSER ETYOPATOGENEZİNE GENEL BAKIŞ:

Mide suyunun peptik etkisiyle (asid ve pepsin), gastrointestinal kanalın yalnız mide suyu ile temasta bulunan bölgelerinde oluşan, kronik gıdıslı doku kaybına "Peptik Ülser" denilmektedir. Peptik ülser esas olarak mide ve duodenumda görülürse de çok seyrek olarak özofagus alt ucunda, Meckel divertikülünde, mide operasyonlarından sonra ve Zollinger-Ellison sendromunda jejunumda da görülebilir (50).

Peptik ülser dünyanın her yerinde, özellikle batı yarımküresinde çok sık rastlanan bir hastalıktır. Hastalığın insidansı için yapılan birçok otopsi ve toplum tarama çalışmaları önemli değişimler göstermekle birlikte, tüm yaşamları boyunca erkeklerin % 12'sinde, kadınların % 9'unda peptik ülser gelişebileceği belirtilmektedir (50). Bu nedenle hastalık toplum sağlığı için olduğu kadar, iş gücü ve ekonomik kayıp yönünden de oldukça önemlidir.

"Peptik Ülser" teriminden de anlaşıldığı gibi, mukoza ülserasyonunun gelişmesinde ve kronikleşmesinde mide suyundaki asid ve pepsinin patogenetik rolü kabul edilmekle birlikte, tek başına asid-peptik aktivitenin, kronik peptik ülserin sebebi olduğu anlamı çıkmamalıdır. Gerçekte peptik ülsere sebep olan tek bir etyolojik faktör söz konusu değildir. Genel olarak gastrointestinal mukozaya etki eden koruyucu ve saldırgan, çeşitli etkenler arasında normalde koruyucu etkenler lehine olan dengenin, saldırgan etkenler lehine değişimi ile peptik ülser geliştiği kabul edilmektedir (45). Mukozayı koruyucu etkenler arasında mukoza direnci, mukus, lokal kan dolaşımı, duodenal fren; saldırgan etkenler arasında da asid-pepsin sekresyonu ve pariyetal hücre kitlesi sayılabilir (50). Ayrıca bazı ülserojenik maddeler, hormonlar, psikoso-

matik etkenler, kan grubu antijenlerinin de peptik ülser oluşumunda sınırlı olarak rol oynadığı belirtilmektedir (50).

Peptik ülserin sindirim kanalının mide suyu ile temas eden bölgelerinde gelişmesi, pernisiyöz anemi ve aklorhidri olgularında görülmesi (50), deneysel olarak mide sekresyonunu artıran çeşitli yöntemlerle peptik ülser oluşturulması (27), tıbbi ve cerrahi olarak asiditenin azaltılması ile ülserin iyileşmesi (24, 69), etyopatogeneizde mide suyundaki asid-peptik aktivitenin önemini kanıtlamaktadır.

Midenin asid salgısı hücresele, gastrik ve ekstragastrik (ince barsak, sinirsel) olarak, kompleks bir mekanizma ile düzenlenmektedir (26). Hücresele düzeyde asetilkolin, gastrin ve histamin asid salgısını artırmaktadır (24, 26, 31). Hücresele düzeyde histaminin tartışmalı olan etkinliği histamin H₂-reseptör antagonistlerinin bulunması ile kesinlik kazanmıştır (11). Ancak bu üç maddeden hangisinin daha önemli olduğu ve pariyetal hücreye ne şekilde etki ettiği bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar bu etkinin ayrı reseptörler aracılığı ile olduğunu ileri sürmektedirler (24, 26). Primer mesenger olarak adlandırılan bu maddelerin, pariyetal hücre duvarında özel reseptörlere bağlanması ile intrasellüler sekretuar mekanizmayı başlatan sekonder mesenger formasyonu gelişmektedir. Hayvan çalışmalarında, pariyetal hücrelerde sekonder mesenger olarak kabul edilen "cyclic guanosine 3'-5'-monophosphate" (cyclic GMP)'in asetilkolin ile, "cyclic adenosine 3'-5'-monophosphate" (cyclic AMP)'in ise histamin ve gastrin ile arttığı gösterilmiştir. Antikolinergikler ve vagotomi ile "cyclic GMP"; histamin H₂-reseptör antagonistleri ile "cyclic AMP" artımı önlenmiştir. Bununla birlikte bugün için insanlarda pariyetal hücrelerde bulunması muhtemel mesengerler bilinmemektedir (24).

Bazı araştırmacılar ise histamin H₂-reseptör antagonistlerinin, histaminin yanısıra asetilkolin ve gastrin ile arttırılan mide asiditesini de baskılamaları nedeni ile histaminin bir mediyatör veya diğer iki maddeye karşı pariyetal hücreyi sensitize edici olabileceğini ileri sürmektedirler (62).

GASTRİN ve PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI:

İlk kez 1905 yılında Edkins, antrum mukozası ekstresinin mide asid sekresyonunu arttırdığını belirtti (26). Daha sonra yapılan çalışmaları takiben 1959 yılında Gregory ve Tracy domuz antrumundan saf olarak gastrini elde ettiler (39). Bu araştırmacıların buldukları gastrin 2114 molekül ağırlığında ve 17 amino asidden oluşan bir polipeptitti. Molekülün 12 pozisyonundaki tyrosinin, sülfat kökü olup olmamasına göre gastrin-17-II ve gastrin-17-I olarak tanımlandılar. Sonraları daha büyük

gastrin moleküllerinin gösterilmesi ile bunlar "little gastrin" olarak da adlandırıldılar ⁽³⁸⁾. İzleyen yıllarda Yalow ve Berson, molekül yapısının büyüklüğünden ötürü "big gastrin" denilen, pernisiyöz anemili ve Zollinger-Ellison sendromlu hastaların plazmalarında immünoreaktif gastrinin ana formu olan 34 aminoasidli gastrini izole ettiler ⁽⁹⁷⁾. Daha sonra 13 amino asid kapsayan ve "mini gastrin" olarak tanımlanan gastrin bulundu. Son yıllarda ise Yallow ve Berson molekül ağırlığı G-34'den daha fazla olan "Big-big gastrin" ve "component 1"i bulmuşlarsa da bunların henüz kimyasal ve biyolojik etkileri bilinmemektedir ⁽⁹⁷⁾.

Gastrin antrum ve duodenumda bulunan "G" hücrelerinden salınmaktadır. Bu hücreler sitosimik ve ultrastrüktürel özellikleri ile APUD hücreleri (Amin Precursor Uptake Decarboxylation) kapsamına alınan özel endokrin hücrelerdir ⁽²⁶⁾. Gastrin yapımının en yoğun olduğu antral mukozadan elde edilen gastrinin % 90'ını G-17, duodenumdan elde edilen gastrinin ise çoğunu G-34, % 10-33 kadarını ise G-17 oluşturur ^(57, 75). İnce barsağa doğru inildikçe gastrin aktivitesi azalmaktadır. Bazı araştırmacılar pankreas, ince barsak ve paratiroidlerden de gastrin salgılandığını ileri sürüyorlarsa da Zollinger-Ellison sendromu dışında bu fikir kesinleşmemiştir ⁽⁵⁷⁾.

Organizmada gastrin salınımının fizyolojik uyarımı alınan gıdalarla olmaktadır. Ayrıca antral pH, asetilkolin ⁽⁵²⁾, antrumun gerilimi ⁽⁴²⁾ ve gıdaların kimyasal yapıları ⁽⁵³⁾ G hücrelerine sinirsel, mekanik ve kimyasal yollarla etki ederek gastrin salınımına neden olmaktadır.

1. Sinirsel (Vagal) mekanizma: Direkt vagus uyarımı ve değişik vagal uyarımlar, asetilkolin aracılığı ile pariyetal hücrelerden asid salınımının yanısıra ⁽⁵²⁾ antrum ve duodenumdan ⁽⁴³⁾ gastrin salınımına neden olmaktadır. Asetilkoline bağlı gastrin salınımı lokal anestetikler, ganglion blokörleri ve atropinle önlenebilmektedir ⁽⁹²⁾. Bununla birlikte, sistemik olarak atropin kullanımı, yemekten sonra gastrin yüksekliğini önleyememektedir ⁽⁹²⁾. Asetilkolin, G hücrelerinde depolanmış gastrin salınımının yanısıra hücrel gastrin sentezini de arttırmaktadır ⁽⁶⁶⁾. Yani asetilkolin yalnız gastrin salgılanmasını değil, gastrin yapımını da etkilemektedir ⁽⁴²⁾.

2. Antrumun gerilim mekanizması: Deneysel çalışmalar, antrumun ve fundusun mekanik geriliminin gastrin ve asid sekresyonunu arttırdığını göstermiştir ⁽⁴²⁾. Antrumun mekanik gerilimi ile gastrin salgılanmasındaki artmanın, mide duvarındaki lokal refleksler aracılığı ile olduğu sanılmaktadır. Myenterik pleksusu bloke eden lokal anestetikler ve atropin bu yolla gastrin salgılanmasını engellemektedir ^(24, 42). Antrumun ve duodenumun gerilimi, duodenal gastrin salınımına etkili olmamaktadır ⁽⁹⁶⁾.

3. Kimyasal mekanizma: Alınan gıdaların kimyasal yapılarına göre gastrin salınımı farklı olmaktadır (53). Proteinler, özellikle amino asitler ve alkol, serum gastrin düzeyinde önemli yükselmeye neden olur. Buna karşılık karbonhidratlar ve yağlar zayıf uyarıcılardır (75). Proteinler ayrıca antral gastrinden daha çok duodenal gastrin salınımını arttırmaktadırlar (43, 56, 96). Bu yolla G hücrelerinden gastrin salınımı, vagal komponentten daha geç ortaya çıkmaktadır. Şöyle ki, vagal komponentle serum gastrin düzeyi yemekten sonra 10 dakika içinde yükseldiği halde, proteinli gıda alınımından ancak 20-45 dakika sonra serum gastrin düzeyi yükselmektedir (32).

Gastrin salınımını arttıran diğer etkenler arasında Ca ve Mg kan yolu ile; epinefrin, L-arginin sinir uçları ile; safra tuzları ise duodenum kapsamının mideye reflusu ile "G" hücrelerini direkt olarak uyarırlar (24, 75).

Gastrin salınımı düzenli bir geri tepkileşim ile denetlenmektedir. Antral asidifikasyon gastrin salınımının en önemli baskılayıcısıdır. Antral pH 3.5 olduğu zaman gastrin salınımı azalır, pH 2'ye düştüğü zaman tamamen durur (26, 42, 75). Antral asidifikasyon ile gastrin salınımının mekanizması tam olarak bilinmemekte, bazı varsayımlarla açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlardan biri, yüksek asiditenin hiçbir sinirsel aracı olmaksızın direkt olarak hücreden gastrin salınımını önlemesidir. Bir başka açıklama ise, düşük pH'nın mide mukozasından inhibitör bir hormon salgılatması veya gastrin salınımını durduran bir refleksi başlatması şeklindedir. Yine bazı araştırmacılar, spekülatif olarak, vagma bulunan inhibitör liflerin gastrin salınımını düzenlediğini ileri sürmektedirler (26, 42).

Gastrin salınımını düzenleyen ikinci ana mekanizma hormonaldir. Sekretin, glukagon, kalsitonin, GIP, VIP gibi hormonlar ve prostoglandinler gastrinin hem salınımını, hem de pariyetal hücrelere olan etkisini engellemektedirler (7, 75). Sekretin ve kalsitoninin gastrin salınımını önlemenin yanısıra, gastrinin yıkımında ve atılımında da etkili oldukları ve düzenleyici bir rol oynadıkları ileri sürülmektedir (75).

Deneysel çalışmalarda, gastrin salınımının denetiminde hipotalamo-hipofizer eksenin de rolü olduğu ve somatostatinin gastrin salınımını baskıladığı ileri sürülmektedir (26). Son çalışmalara göre, serum gastrin aktivitesinin, spesifik antigastrin antikorlarıyla kaybolabileceği belirtilmektedir. Ancak, antigastrin antikorları gastrin salınımına etkili olmamakta, sadece gastrin aktivitesini azaltmaktadırlar (90).

Sistemik dolaşımda serbest dolaştığı kabul edilen gastrinin pariyetal hücrelerden ne şekilde asid salınımına neden olduğu bilinmemekte

(24, 66, 75), bunun bir aracı madde ile olduğu sanılmaktadır. Bugün için bu maddenin histamin olabileceği ileri sürülmektedir (62).

Gastrinin en önemli biyolojik etkisi, pariyetal hücreden asid salgılatmasıdır. Bu etkisi, gastrinin mikrogram ağırlığı baz olarak alınır- sa histaminin 40, pentagastrinin (sentetik gastrin) 30 katı fazladır (16). Gastrin, asid salınımının yanı sıra pepsin ve intrinsek faktör salınımını da orta düzeyde arttırmaktadır (24, 26, 42, 75). Gastrinin, gastrointestinal kanaldaki bazı sfinkterlere de etkisi olduğu saptanmıştır. Özofagus alt ucu basıncı ve antrum motilitesi gastrin etkisi ile artmaktadır. Nitekim hipergastrinemi ile karakteristik Zollinger- Ellison sendromunda özofagus alt ucu basıncı yüksek bulunmaktadır (49). Cohen (19), özofagus alt ucu basıncının çok arttığı ve gevşemenin yetersiz olduğu akalazyada nedenin gastrine karşı aşırı duyarlılığın olabileceğini belirtmektedir. Gastrin pilor sfinkteri basıncını azaltmaktadır. Bu nedenle gastrin düzeyi yüksek bulunan mide ülseri olgularında, pilor sfinkteri yetersizliğinin safra tuzları refluksunu arttırarak, patogene- zede rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (8, 10). Gastrin ayrıca mide, pankreas ve duodenumdan su ve elektrolit salınımını, karaciğerden safra akımını hızlandırmakta; sekretin, insülin ve kalsitonin salınımını arttırmaktadır (39). Gastrinin intestinal motiliteyi hızlandırdığı be- lirtiliyorsa da, fizyolojik etkilerini farmakolojik etkilerinden ayırmak gerekmektedir (26).

Gastrinin organizmada ne şekilde yıkıldığı tam olarak bilinmemek- tedir (75, 92). Bunun nedeni, molekülünün değişik tipleri ve bunların değişik etkilerinden ileri gelmektedir. Yapılan çalışmalarda yarı ömür molekül büyüklüğüne göre değişmektedir. İnsanlarda G-17'nin yarı ömrü 2.1, G-34'ün 15, G-13'ün 1.8 dakika bulunmuştur (35).

Gastrin metabolizmasında böbreklerin, karaciğerin, ince barsağın ve akciğerlerin rolü olduğu sanılmaktadır. Böbreklerin gastrin atılımın- da büyük önemi olduğu belirtilmekte, renal yetmezlikli hastalarda sık görülen peptik ülserin ve gastrointestinal kanamanın hipergastrinemi sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Ancak hipergastrinemisinin, yıkım veya atılım azlığına mı bağlı olduğu bilinmemektedir (26).

Bazı araştırmacılar gastrin metabolizmasında karaciğerin rolü olma- dığını belirtmişlerse de, yapılan çalışmalarda karaciğerden geçerken G-17'nin % 46, pentagastrinin ise % 96 oranında aktivitesini kaybettiği gösterilmiştir (35). Son çalışmalarda ise karaciğerde aminoasid sayısı az olan moleküllerin aktivitelerinin kaybolduğu, aminoasid sayısı art- tıkça bu özelliğin görülmediği belirtilmektedir (26, 75). Sirozlu hasta- larda normal popülasyona oranla sık görülen duodenum ülseri, karaciğerde

gastrinin yetersiz inaktivasyonu sonucu gelişen hipergastrinemi ile açıklanmak istenmektedir (88).

İnce barsakların da gastrin yıkımında rolü olduğu sanılmaktadır. Jejuno-ileal by-pass yapılan hastalarda serum gastrin düzeyleri değişmediği halde (88), ince barsak rezeksiyonu yapılanlarda yüksek bulunmuştur (30). Bununla birlikte, gastrin düzeylerindeki bu yüksekliğin, yıkım azalmasından mı, yoksa gastrin salınımını düzenleyen etkenlerin yetersizliğinden mi ileri geldiği bilinmemektedir. Açlık serum gastrin düzeylerinin yüksek olması, normal düzeylere iniş için geçen sürenin uzaması, yıkım azalması olasılığını düşündürmektedir (57).

Akciğerin gastrin yıkımındaki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, gastrinin akciğerden geçişte hiç etkilenmediğini, bazıları ise önemli sayılabilecek bir düzeyde azaldığını belirtmektedirler (30).

Yapılan çalışmalarda, peptik ülserli hastalarda saptanan yüksek asid sekresyonu ile bazal plazma gastrin konsantrasyonu arasında açık bir ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte Ernas ve Grossman, kedilerde küçük dozda gastrin infüzyonu ile duodenum ülseri geliştiğini, infüzyonun devamı halinde hemoraji ve perforasyonun yanısıra tabloya mide erozyonlarının ve ülserlerin de eklendiğini göstermişlerdir (27).

Zollinger-Ellison sendromunda embriyolojik olarak antrum hücrelerinin değişimi ile geliştiği sanılan adenomdan kaynaklanan hipergastrinemi ile peptik ülser diyatezi arasındaki ilişki belirgindir (40). Ayrıca mide operasyonlarında, antrumun yetersiz rezeksiyonu ve Bilioth II ameliyatlarından sonra alkali kapsamın reflusu ile serum gastrin düzeylerinin yükseldiği ve stoma ülserlerinin geliştiği saptanmaktadır (84).

Duodenum ülserli olgularda hiperasidite ile bazal plazma gastrin konsantrasyonları arasında kesin bir ilişki saptanamamaktadır. Duodenum ülserli hastalarda bazal plazma gastrin düzeyleri normalden yüksek (84, 95), normal (33, 83, 90) ve normalden düşük (54) düzeylerde rapor edilmektedir. Bazı araştırmacılar bu farklılığın, ölçümlerin değişik laboratuvarlarda yapılmasından ve değişik antiserum kullanılmasından ileri geldiğini, ayrıca gastrin düzeyleri normal olsa bile antral gastrin aktivitesinin artabileceğini belirtmektedirler (95).

Bazal asid salınımı ile plazma gastrin düzeyleri arasında kesin bir ilişki gösterilememesine karşın (63, 95), duodenum ülserli olgularda yemeklerden (54, 95) ve çeşitli uyarıcılardan (76, 92) sonra gastrin düzeyleri normal olgulardan yüksek bulunmaktadır. Duodenum ülserli olgularda yemeklerden sonra saptanan hipergastrinemi, bu hastalarda serum Ca düzeylerinin yüksekliği (76) ve gastrin salınımının otonomi kazanması

(34, 95) ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Bu otonominin: 1) Duodenum ülserli hastalarda düşük pH'a karşın G hücrelerinin duyarlılığının azalması, 2) Duodenum ülserli hastalarda gastrinin uyarıcı etkisine karşı, pariyetal hücrelerin duyarlılığının artması sonucu geliştiği ileri sürülmektedir.

Pilor darlığı gelişen duodenum ülserli olgularda serum gastrin düzeyi düşük bulunmakta ve yemekten sonra gastrin düzeylerinin geç yükseldiği gözlenmektedir. Bu durum, aşırı asid sekresyonunun gastrin salınımını engellemesi ve stenoz sonucu gelişen gastritin, G hücrelerinde azalmaya veya fonksiyonel bozukluğa neden olması ile açıklanmaktadır (43, 54, 90).

Mide ülserli olgularda serum gastrin düzeyleri normal ve duodenum ülserli olgulardan anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır (34). Bu yükseklik değişik varsayımlarla açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlardan biri safra reflusu sonucu antrum pH'sının yükselmesi ve gastrin salınımının artmasıdır (90). Diğeri ise safra tuzlarının deterjan etkisinin yüzey gerilimini azaltması ile asetilkolinin etkisinin artması sonucu gastrin salınımının artması şeklindedir (8). Bu farklı görüşlere karşın bazılarında (55) mide ülserli olgularda saptanan hipergastrineminin düşük antral asidite ile ilgili olduğu ve hipergastrineminin peptik ülser etyolojisindeki rolünün henüz tam açıklığa kavuşmadığı kabul edilmektedir. Ayrıca pernisiyöz anemi ve diğer anasidite veya hipoasidite ile tanımlanan bazı hastalıklarda normalden yüksek gastrin düzeyleri bildirilmektedir. Bu hastalıklarda gastrin yüksekliği, gastrin sekresyonunun kuvvetli bir inhibitörü olan asiditenin azlığı veya yokluğu ile açıklanmakta ve "sekonder hipergastrinemi" olarak tanımlanmaktadır (54, 90).

PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİNDE ANTASİD-ANTİKOLİNERJİKLER, HİSTAMİN H₂-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ ve GASTRİN ANTAGONİSTLERİ:

Peptik ülser oluşumunda tek başına hiçbir etkenin patogenetik rolünün kesin ve açık olarak gösterilememesi, klasik antasid ve antikolinerjik tedavinin yanısıra birçok değişik metodların denenmesine ve yeni ilaçların tedavi alanına sokulmasına neden olmaktadır. Bu tedavilerin amacı, ya asid-pepsin sekresyonunu baskılayarak peptik aktiviteyi azaltmak veya mukoza dayanıklılığını arttırmak suretiyle peptik ülser gelişmesini önlemektir. Her ne kadar mide ülserli olgularda mukozal direnci arttırdığı bildirilen bazı ilaçlarla iyi sonuçlar bildiriliyorsa da, esas tedavi mide asid-peptik aktivitesini azaltmaya yönelik olmaktadır (13, 70). Mide asid sekresyonunu azaltarak, asid-peptik aktiviteyi önleyen tedavilerin başında diyet-antasid-antikolinerjik kombinasyonu olarak bilinen ve "klasik tedavi" olarak tanımlanan tedavi gelmektedir.

Her ne kadar eskiden beri peptik ülserli hastalara sıkı bir diyet öneriliyorsa da, yapılan kontrollü çalışmalar diyet tedavisinin önemli bir etkisini gösterememektedir (59, 70). Bununla birlikte tamponlama yeteneği fazla olan ve irrite etmeyen yiyeceklerin az miktar - sık öğün şeklinde verilmesi önerilmektedir (13, 70).

Antasidler: Peptik ülser tedavisinde antasidler M.S. Birinci yüzyıldan beri bilinmektedir. Ancak modern ve ciddi antasid tedavi Sippy ile başlamış ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır (2, 41).

Schwartz'a göre peptik ülserin ancak mide asiditesinin varlığı ile gelişebilmesi, asidite azaldığı zaman asid-peptik aktivitenin azalması, deneysel olarak ülser gelişiminin antasidlerle önlenmesi ve asid azaltıcı operasyonların tedavi değeri antasidlerin kullanılma ilkeleridir (28).

Antasidlerin iki önemli farmakolojik etkileri vardır. Bunlardan birincisi mide asiditesini nötralize ederek ağrıyı azaltmaktır. Klinik deneylerle aktif peptik ülserli hastalarda antasid tedavi ile ağrının geçtiği gösterilmiştir (59). Antasidlerin ikinci önemli etkisi ise pH'ı pepsinin inaktif olduğu düzeyde tutarak (pH 2.3-4 üstünde) peptik ülser gelişimini engellemektir (70). Ancak yapılan gözlemlere göre böyle bir farmakolojik etki için çok yüksek dozda antasid kullanımı gerekmektedir (28, 72).

Genellikle alüminyum, magnezyum, kalsiyum ve sodyum tuzlarının kombinasyonu bileşiminde olan antasidler, özellikle tam bir nötralizasyon sağlamak için yüksek dozda kullanıldıklarında önemli yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Solubl ve nötralizasyon etkisi oldukça fazla olan NaHCO_3 metabolik alkalozise ve su retansiyonuna, CaCO_3 hiperkalsemiye, süt-alkali sendromuna ve asid rebanduna neden olmaktadır (17, 61). Alüminyum ve magnezyum hidroksit gibi solubl olmayan antasidler barsak fonksiyonlarında düzensizliğe, fosfor ve bazı ilaçların absorpsiyonlarında bozukluğa neden olmaktadır (41, 61, 70).

Antasidlerin ağrıya ve peptik ülserin iyileşmesine olan etkilerine inceliyen yeterli sayıda kontrollü çalışmaya rastlanmamaktadır. Ülser ağrısı üzerine antasidlerin etkisi iki şekilde beklenebilir. Birincisi, yeterli dozda alındığı zaman ağrıyı geçirme etkisi; ikincisi, uzun süre kullanıldığında hastanın ağrılarından kurtulması üzerine etkisi (59). Kontrolsüz yapılan çalışmalarda her iki etkisinin de olumlu olduğuna dair deliller varsa da, hastanede yatan olgularda, plasebo ile yapılan kontrollü çalışmalarda gerek duodenum ülserlerinde, gerekse mide ülserlerinde anlamlı bir üstünlük gösterilememiştir (17, 20, 85). Buna karşılık ayaktan takip edilen olgularda duodenum ülserlerinde anlamlı

bir üstünlük yine gösterilememekle birlikte (46, 69) bazılarınca mide ülserli olgularda ağrıyı plaseboya göre anlamlı olarak olumlu etkilemektedir (46).

Literatürde antasidlerin ağrı üzerine etkisini gösteren, plasebo ile karşılaştırmalı çalışmaların özeti "Tablo I"de verilmiştir.

Tablo I : Antasidlerin ülser ağrısına etkisi

ARAŞTIRICI	Kullanılan Antasid	DOZ mg/gün	SONUÇ	
			MİDE ÜLSERİ	DUODENUM ÜLSERİ
Doll ve ark. (20)	(Hastane)	NaHCO ₃	64	Etkisiz
Butler, Gersh (17)	(Hastane)	MgAlOH	576	Etkisiz
Sturdevant ve ark. (85)	(Hastane)	MgAlOH	30	Etkisiz
Hollander, Harlan (46)	(Poliklinik)	CaCO ₃	131	Etkili Etkisiz
Peterson ve ark. (69)	(Poliklinik)	MgAlOH	1008	Etkisiz

Antasidlerin ülserin iyileşmesine olan etkileri de henüz tartışmalıdır. Hastanede yatan mide ülserli olgularda yapılan biri radyolojik, diğeri endoskopik kontrollü olan çalışmalarda antasidlerin ülser iyileşmesine, plaseboya göre anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (17, 20). Poliklinikten izlenen mide ülserli hastalarda yüksek doz CaCO₃ verilerek yapılan radyolojik kontrollü çalışmalarda plaseboya göre anlamlı bir üstünlük bulunmamasına karşılık (5), bir başka çalışmada daha düşük dozda CaCO₃ kullanılarak ülserin endoskopik olarak daha çabuk iyileştiği gösterilmiştir (46). Bu çalışmada antasidlerin duodenum ülserlilerinde ülser iyileşmesine etkisiz olduğu görülmüştür (46). Buna karşılık Peterson ve arkadaşları, yine poliklinikten izledikleri duodenum ülserli hastalarda MgAlOH kullanarak, endoskopik kontrolle ülser iyileşmesinde plaseboya göre anlamlı derecede bir üstünlük göstermişlerdir (69). Şöyle ki, 28 gün süre ile antasid alan hastaların % 78'inde ülser iyileşmiş, plasebo alan grupta ise bu oran % 48 bulunmuştur. Literatürde antasidlerin ülser iyileşmesine etkisini gösteren plasebo ile karşılaştırmalı ve kontrollü çalışmaların özeti "Tablo II"de gösterilmiştir.

Peterson ve arkadaşları, kendilerine benzer çalışma yapan Hollander ve arkadaşlarının duodenum ülserli hastalarda antasidlerin ülser iyileşmesine olumlu etkisini gösterememelerini şu şekilde açıklamaktadırlar (68). Birincisi, kendilerinin kullandıkları antasid dozu Hollander ve arkadaşlarının kullandıkları antasid dozundan 8 defa daha fazladır. İkincisi, Hollander ve arkadaşları kapsamında Ca bulunan antasid

kullanmışlardır. Bu, Ca'un gerek zayıf bir antasid olması, gerekse rebaunt hipersekresyona neden olması ile neticeye etkili olmuştur (61). Ayrıca Hollander ve arkadaşları, çalışmalarını radyolojik kontrolle yapmışlar, buna karşın Peterson ve arkadaşları daha doğru ve güvenilir olan endoskopik incelemeyi kullanmışlardır. (69, 70).

Tablo II : Antasidlerin ülser iyileşmesine etkileri

A r a ş t ı r m a c ı	Kullanılan Antasid	DOZ Mev/gün	Süresi	Değerlendirme	S O N U Ç	
					Mide Ülseri	Duodenum Ülseri
Doll ve ark. (20) (Hast.)	NaHCO ₃	64	4 hafta	Radyoloji	Etkisiz	
Butler, Gersh (17) (Hast.)	MgAlOH	576	3 "	Endoskopi	Etkisiz	
Baume, Hunt (5) (Pol.)	CaCO ₃	1600	3 "	Radyoloji	Etkisiz	
Hollander ve Harlan (26) (Pol.)	CaCO ₃	131	4 "	Endoskopi, Radyoloji	Etkili	Etkisiz
Peterson (69) (Pol.)	MgAlOH	1008	4 "	Endoskopi		Etkili

Literatürde antasidlerin devamlı ve koruyucu olarak kullanılmalarının peptik ülserin nüksünü ve komplikasyonlarını azalttığını gösteren çalışmaya rastlanmamaktadır (41, 70). Özet olarak bu çalışmaların ışığı altında, uygun antasid seçimi yapılır ve yemeklerden 1 ve 3 saat sonra yeterli dozda verilirse, gerek mide ülserlerinde, gerek duodenum ülserlerinde iyileşmeyi hızlandırması beklenebilir (2, 30, 69).

Antikolinergikler:

Halen klasik peptik ülser tedavisinde antasidlerin yanısıra kullanılan diğer bir grup ilaç antikolinergiklerdir. Bu gruptan bilinen ilk ilaç, çok eski çağlardan beri kullanılan "Belladone" alkaloidleridir. Teintür de Belladone "hyoscyamin" ve "scopolamine" içerir. Hyoscyamin'den ekstraksiyonla elde edilen Atropin oldukça etkin bir alkaloiddir. Bugün Atropinin yanısıra birçok sentetik ve yarı sentetik dörtlü amonyum bileşikleri tedavide kullanılmaktadır (13, 70) (Tablo III).

Antikolinergik ilaçlar, postgangliyonik parasempatik liflerle inerve edilen düz adelerde ve diğer yapılarda asetilkolinin etkisini kompetitif olarak engellemektedirler. Antikolinergiklerin peptik ülser tedavisinde kullanılmalarının iki nedeni vardır. Bunlardan biri gastrointestinal kanaldaki spazmı ve aşırı peristaltizmi kaldırmaları, diğeri ise mide asid sekresyonunu azaltmalarıdır (13, 70).

Vagusu inhibe eden antikolinergikler, vagal yolla uyarıyı ortadan kaldırdıklarından pariyetal hücrelerden asid sekresyonunu azaltmaktadırlar.

Ayrıca G hücrelerinden gastrin salınımını da azaltarak asiditeye etkili oldukları ileri sürülmektedir ⁽⁹²⁾. Antikolinergik ilaçların bazal ve nokturnal mide asid sekresyonunu % 50, histamin veya gastrinle uyarılmış asid-pepsin sekresyonunu % 40 oranında azalttıkları kabul edilmektedir ^(22, 23, 64, 80). Bununla birlikte, antikolinergiklerin yemekle uyarılan mide asid sekresyonuna etkileri tartışmalıdır. Bazı araştırmacıların antikolinergiklerin postprandiyal asiditeyi % 30 oranında azalttıklarını belirtmelerine karşın ⁽⁷⁰⁾, diğer bazıları ise bu azalmanın ancak glikozlu test yemeklerinden sonra görüldüğünü, karışık kapsamlı gıdalardan sonra uyarılan mide asiditesine etkili olmadıklarını belirtmektedirler ^(13, 60). Nitekim Lennard-Jones ⁽⁶⁰⁾, mide asit sekresyonuna selektif olarak etkili olduğu söylenen antikolinergikleri, yan etki geliştirecek kadar yüksek dozda verdiği halde, ancak süt alınımından sonra mide asid sekresyonunun azaldığını, normal gıda alınımından sonra ve gece asid sekresyonunda önemli bir değişiklik olmadığını göstermiştir.

Tablo III : Bilinen bazı tabii ve sentetik antikolinergik ilaçlar

Tabii antikolinergikler	:	Teint. de Belladone (Hyoscyamine, scopolamine) Atropine l-hyoscyamine	
Dörtlü amonyum bileşikleri	:	Glycopyrrolate Hexocyclium methylsulfate Methantheline bromide Oxyphenonicum bromide Pipenzolate methylbromide Propantheline bromide	Rubinul Tral Banthine Antrenyl Piptal Pro-Banthine
Diğer sentetik antikolinergikler:	:	Poldine methylsulphate Tricyclamol Clidinium bromide, librium	Nacton Elorine chloride Librax
Yarı sentetik antikolinergikler :	:	Atropine methylnitrate Homatropine methylbromide Metscopolamine bromide	Metropine Novatrin Pamin

Oral olarak kullanılan tabii ve sentetik antikolinergikler 6-8 saat kadar etkili olmaktadır. Sentetik preparatların mide üzerine atropinden daha uzun süre ve daha selektif etkileri olduğu belirtilmektedir ^(22, 23, 71). Bazı araştırmacılar, antikolinergik ilaçlar bırakıldıktan sonra mide asid sekresyonunu azaltıcı etkinin haftalarca, hatta aylarca devam ettiğini ileri sürmüşlerse de ⁽⁴⁷⁾ bu görüş kabul edilmemektedir.

(51). Hatta uzun süre antikolinergik ilaç kullananlarda ilaç kesildikten sonra 48 saat içinde mide asid sekresyonunun önceki düzeylere döndüğü belirtilmektedir (51).

Antikolinergik ilaçlar, organizmada tüm parasempatik fonksiyonlarda yaygın bir blokaj meydana getirdiklerinden klinik uygulamaları sınırlıdır. Bu nedenle midede kısmi boşalma güçlüğü veya retansiyon olduğunda, prostatizmde ve glokomda kullanılmamalıdır (2, 16, 70). Bazı sentetik antikolinergik ilaçların mide asid sekresyonuna daha fazla etkili oldukları ileri sürülüyorsa da, henüz bugün için belirtilen yan etkiler geliştirilmeksizin, sadece mide asid-pepsin sekresyonunu baskılayan selektif etkili bir antikolinergik ilaç bilinmemektedir (41, 70).

Önceleri, ister belladone alkaloidleri olsun, ister sentetik antikolinergikler olsun, bunların mide asid sekresyonunu azaltmaları için ağız kuruluğu, bulanık görme gibi yan etkiler geliştiren doza yakın dozda (OED) kullanılmaları gerektiği savunuluyordu (2, 41). Daha sonraki çalışmalarda, sentetik antikolinergiklerin mide asid sekresyonunu atropinden daha fazla baskıladıkları ve yan etkiler geliştiren dozlara gerek kalmadan bu etkilerini sürdürdükleri gösterilmiştir (23, 87). Hatta yakın zamanlarda, atropinin yalnız başına veya Histamin H₂-reseptör antagonistleri ile birlikte kullanıldığında, 24 saatlik mide asiditesine veya gece sekresyonuna etkili olmadığı halde, Propratheline bromide ve Isopromide'nin yalnız başlarına daha az, Histamin H₂-reseptör-antagonistleri ile birlikte daha anlamlı olarak bu etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (70).

Literatür gözden geçirildiğinde, antikolinergik ilaçların peptik ülserli hastalarda klinik seyire olumlu etkisini gösteren güvenilir ve yeterli sayıda kontrollü çalışmaya rastlanmamaktadır. Ayrıca bu çalışmalar klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiş, endoskopik değerlendirme yapılmamıştır (Tablo IV). Bununla birlikte bir grup araştırmacı antikolinergik ilaçların peptik ülserli hastalarda ülserin iyileşmesini hızlandırdıklarını (1, 6), uzun süre verilmelerinin nüks ve komplikasyonları azalttığını (8, 86, 87), diğer bir grup ise antikolinergiklerin mide asid-peptik aktivitesini azaltmaları sonucunda, ağrıyı geçirmeleri dışında önemli sayılabilecek olumlu etkilerinin olmadığını savunmaktadırlar (21, 51, 60, 64, 89).

Hastanede yatarak tedavi edilen mide ülserli olgularda yapılan klinik ve radyolojik kontrollü iki çalışmadan birinde Doll ve arkadaşları (21) Belladone alkaloidlerinin plasboya göre bir üstünlüğünü sap-

Tablo IV : Plasebo ile karşılaştırılmalı, klinik ve radyolojik kontrollü çalışmalarda antikolinergik ilaçların peptik ülser tedavisindeki değeri.

A r a ş t ı r ı c ı	İ l a ç	Ülser	Olgu Sayısı	S ü r e	Ş i f a	Nüks	Komplikasyon
Baume ve Hunt (6)	Glycopyrronium Plasebo	Mide ülseri	20	3 hafta - 2 yıl	% 55 % 25	% 50 % 77	
Friedlander ve ark. (29)	Hexomethonium Methantheline Plasebo	Duodenum ülseri	25	3 - 9 - 15 ay	% 12 - % 28 - % 36 % 20 - % 24 - % 32 % 20 - % 22 - % 35		
Lennard Jones (60)	Poldin Plasebo	Duodenum ülseri	11	3 ay	% 54 % 45	% 46 % 55	
Melrose ve ark. (64)	Methosulphate Plasebo	Duodenum ülseri	31 27	2-9 ay	% 48 % 30		
Ruffin-Cayer (78)	Atropin Sentetik antikol. Plasebo	Peptik ülser	329 705 329	10 yıl	% 53 % 74 % 48		
Hunt-Wales (47)	Poldin Plasebo	Peptik ülser	15	60 ay		% 6.6 % 20	
Sun ve ark. (86-87)	Tricyclamol Rubinul Plasebo	Duodenum ülseri	25 20 37	18 ay		% 8 % 15 % 57	% 8 % 5 % 43
Kaye ve ark. (51)	Glycopyrronium Hyoscyamine Plasebo	Duodenum ülseri	28 31 32	12 ay	% 79 % 65 % 72	% 7.1 - % 6.2	- % 3.2 -

hızlandırdıklarını, hatta nüksü azalttıklarını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, Doll ve arkadaşlarının her hastada Belladone alkaloidlerini aynı ve yetersiz dozda kullanmalarının neticeyi olumsuz olarak etkilediğini ileri sürmektedirler.

Poliklinikten izlenen duodenum ülserli olgularda yapılan klinik ve radyolojik kontrollü çalışmaların az bir kısmında antikolinergiklerin plasebodan farklı olarak ağrı ve diğer semptomları anlamlı olarak azalttıkları, ülserin iyileşmesini hızlandırdıkları belirtiliyorsa da (1, 29), diğer birçok çalışmada plaseboya göre bir üstünlük saptanamamaktadır (47, 60, 64, 89). Yine bazı araştırmacılar antikolinergiklerin, klinik seyri olumlu etkilemelerinin yanısıra nüks ve komplikasyon gelişimini de azalttıklarını ileri sürmektedirler (6, 86, 87). Bu savın karşısında olarak, diğer bazıları ise antikolinergik tedaviye uzun süre devam ettikleri halde nüks ve komplikasyonlara plasebodan farklı bir etki göstermediklerini belirtmektedirler (51, 60, 78). Ancak bu çalışmalar sadece klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmişlerdir. Radyolojik muayenenin, özellikle kronik duodenum ülserli hastalarda tanı değerinin az olduğu bilinmektedir (51, 70). Ayrıca çalışma gruplarının küçük olması, antikolinergik ilaçların OED'da kullanılmaması, nüksün farklı kriterlerle saptanması, birçok bireysel ve toplumsal etken, antikolinergiklerin tedavi değerlendirilmelerini olumsuz olarak etkileyebilir (70).

Bu çalışmaların ışığı altında, bugün için antikolinergik ilaçların peptik ülser tedavisinde etkin ve yeterli olduğunu söylemek güçtür. Bununla birlikte mide asid sekresyonunu baskılayıcı etkileri nedeniyle antasid ve diğer antiülser ajanlarla birlikte kullanılması etkinliğini arttırabilir (70). Şöyle ki, yemeklerden yarım saat önce antikolinergik, 1 saat sonra antasid veya bunlardan birinin yerine plasebo kullanılarak yapılan çalışmalarda, bu ilaçların birlikte kullanılmalarının mide asiditesine ve klinik gidişe daha etkili olduğu belirtilmektedir (6, 70).

Histamin H₂-Reseptör Antagonistleri:

Mide asid sekresyonunun kuvvetli bir uyarıcısı olan histamin, organizmada bilinen etkilerini hücresel düzeyde farklı reseptörler aracılığı (Histamin H₁ ve H₂ reseptörleri) ile yapmaktadır. Klasik antihistaminiklerin (Histamin H₁-reseptör antagonistleri), histaminin H₁ reseptörler aracılığı ile geliştirdiği etkilerini önlediği, fakat mide sekresyonunu azaltmadığı bilinmektedir (31).

İlk kez 1972 yılında Black ve arkadaşları (11), histaminin H₂-reseptör antagonisti olan "Burimamide"i geliştirmişlerdir. Burimamide, bazal ve arttırılmış mide asid salgısını azaltmasına karşın, gastroin-

testinal kanaldan absorpsiyonun az olması nedeni ile kullanılmamaktadır. Sonra sırasıyla "Metiamide" ve "Cimetidine" (1975) geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu iki maddenin normalde ve duodenum ülserli olgularda histaminin mide asid sekresyonunu arttırıcı etkisinin yanısıra, özellikle yemekle ve bilinen çeşitli maddelerle arttırılmış mide asid salgısını % 60-90 oranında azalttıkları belirtilmektedir (11, 74). Metiamide ile yapılan klinik çalışmalarda, duodenum ülserli olgularda semptomatik ve endoskopik olarak anlamlı iyileşme saptanmasına karşın, 6 olguda agranülositoz görülmesi ilacın klinik uygulamalardan uzaklaştırılmasına neden olmuştur. Agranülositoza moleküldeki thiourea grubunun neden olduğu anlaşıldıktan sonra, bunun yerine cyanoguanidin kökü bağlanarak Cimetidin geliştirilmiştir (12, 15).

Yapılan toksikoloji çalışmaları ile Cimetidin'in, serum kreatinin ve transaminazlarda hafif bir yükselme ve çok yüksek dozlarda jinekoma masti dışında önemli bir yan etkisi saptanamamıştır. Bununla birlikte henüz gebelerde kullanılmamaktadır. Cimetidin kullananlarda, bazal serum gastrin düzeylerinde önemli bir fark görülmemekle birlikte, muhtemelen antral asiditenin azalmasına bağlı olarak yemeklerden sonra serum gastrin düzeyleri yüksek bulunmaktadır (31, 73).

Cimetidin'in ince barsaklardan kolayca absorbe olduğu ve yarı ömrünün 2 saat olduğu belirtilmektedir. Günde dört kez toplam 800-1200 mg dozlarında verilen Cimetidin'in 24 saatlik bazal mide asid sekresyonunu % 70 oranında azalttığı gösterilmiştir (73). Bir çalışmada Cimetidin tedavisi bırakıldıktan sonra, bazal asid sekresyonunun anlamlı, histaminle arttırılmış sekresyonun ise önemsiz düzeyde arttığı görülmüşse de (9) yapılan birçok çalışmada 2-6 haftalık Cimetidin tedavisinden sonra bazal ve arttırılmış mide asid sekresyonlarında önemli bir değişiklik saptanamamıştır (36, 44).

Cimetidin'le son 5 yıldır plasebo ile karşılaştırmalı ve endoskopik kontrollü birçok çalışmada, özellikle duodenum ülserli olgularda ağrıların kısa zamanda kaybolduğu, antasid gereksiniminin azaldığı, ülser kraterinin 6 haftada % 62-85 oranında iyileştiği belirtilmektedir (14, 15, 36, 67, 68). Literatürden toplanan plasebo ile karşılaştırmalı ve endoskopik kontrollü çalışmaların özeti "Tablo V"de gösterilmiştir.

Bu çalışmalara göre duodenum ülserinde günde 1000-1200 mg Cimetidin ile 4-6 haftalık tedaviden sonra ortalama % 75-79, plasebo ile % 36-44 oranında şifa sağlandığı görülmektedir. Cimetidin dozunun arttırılması ile şifa oranları fazla değişmemekte, ortalama günde 1000-1200 mg Cimetidin yeterli olmaktadır (14, 15, 37, 48). Ancak tedaviye daha uzun süre devam edildiği zaman şifa oranının arttığı, % 90'a, hatta % 100'e çıktığı belirtilmektedir (68).

Tablo V : Mide ve duodenum ülserlerinde plasebo ile karşılaştırılmalı, endoskopik kontrollü ve çift kör yöntemi ile yapılmış çalışmalarda Cimetidin'in etkisi.

A r a ş t ı r ı c ı	İ l a ç	D o z		Ülser sayısı	S ü r e	Ş i f a	N ü k s
		Antasid mev/gün	Cimetidin mgr/gün				
Dyck (25)	Cimetidin+Antasid	275	1200	Mide ülseri	30	2 hafta - 6 hafta	% 24 - % 60
	Plasebo+Antasid	279		ülseri	29		% 14 - % 41
Bader (4)	Cimetidin+Antasid	16	1200	Mide ülseri	26	4 hafta	% 69 ^x
	Plasebo+Antasid	14		ülseri	27		% 37
Ciclitira (18)	Cimetidin+Antasid	4	1000	Mide ülseri	15	4 hafta	% 80
	Plasebo+Antasid	4		ülseri	10		% 50
Northfield, Blackwood (67)	Cimetidin		1600	Duodenum ülseri	23	6 hafta - 12 hafta	% 62 ^x
	Plasebo			ülseri	23		% 12 ^x
Bodemar (14, 15)	Cimetidin		800-1200	Duodenum ülseri	30	3 hafta-6 hafta-1 yıl	% 67 ^x - % 87 ^x
	Plasebo			ülseri	14		% 17.5 - % 36
Gillespie (36)	Cimetidin		1000	Duodenum ülseri	20	4 hafta	% 85 ^x
	Plasebo			ülseri	18		% 28
Semp1 LS (81)	Cimetidin		1200	Duodenum ülseri	20	4 hafta	% 85
	Plasebo			ülseri	20		% 60
Binder (9)	Cimetidin		1200	Duodenum ülseri	28	4 hafta - 6 hafta	% 57 - % 76
	Plasebo			ülseri	27		% 48 - % 53
İppoliti (48)	Cimetidin		1200	Duodenum ülseri	33		% 64
	Cimetidin		800	Duodenum ülseri	32	4 hafta	% 59
	Plasebo			ülseri	29		% 52
Paykoç (68)	Cimetidin		1000	Duodenum ülseri	13	4 hafta	% 77
	Plasebo			ülseri	18		% 50
Blackwood (12)	Cimetidin		800-1600	Duodenum ülseri	21	6 hafta - 6 ay	% 82 ^x
	Plasebo			ülseri	24		% 25
Hetzel (44)	Cimetidin		400	Duodenum ülseri	45	6 hafta - 9 ay	% 84 ^x
	Plasebo			ülseri	48		% 38
Gray (37)	Cimetidin		800-1000	Duodenum ülseri	26	4 hafta - 6 ay	% 85 ^x
	Plasebo			ülseri	30		% 28

^x: İstatistikî değerlendirme anlamlı.

Bununla birlikte Amerika'da yapılan endoskopik kontrollü ve plasebo ile karşılaştırmalı bazı araştırmalarda ise, plasebo ile Cimetidine yakın oranda şifa görülmektedir (9, 48). Bu çalışmalarda, diğer çalışmalardan farklı olarak plasebo ile önemli düzeyde saptanan şifa, antasid kullanma alışkanlığı ve psikoterapi gibi etkenlerle açıklanmaya çalışılmaktadır.

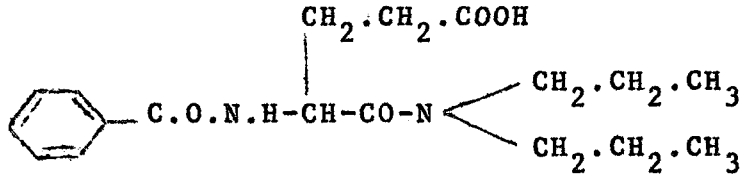
İyileşen duodenum ülserli hastalarda koruyucu olarak Cimetidin kullanılması henüz tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar, özellikle yatmadan önce 400 mg Cimetidin verilmesinin, gece sekresyonunu düzenlediğini ve nüksü önlediğini belirtmektedirler (12, 14, 15, 37, 44). Buna karşı bazı çalışmalarda ise yüksek dozda ve uzun süre Cimetidin kullanımının antral hiperplaziye yol açtığı, ilaç bırakıldıktan sonra nüks olasılığının arttığı belirtilmektedir (31, 73).

Cimetidin tedavisinin mide ülserinin iyileşmesini hızlandırdığı ileri sürülüyorsa da, bu konuda duodenum ülserinde olduğu gibi yeterli sayıda kontrollü çalışmaya rastlanmamaktadır. Ayaktan izlenen mide ülserli olgularla yapılan endoskopik kontrollü ve plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalardan birinde, Cimetidin tedavisinin plaseboya göre önemli bir üstünlüğü gösterilememiştir (25). Ciclitira ve ark. (18), 4 haftalık Cimetidin tedavisi ile mide ülserli olgularda % 80 şifa saptamışlarsa da, plasebo ile de % 50 gibi yüksek oranda şifa görülmesi aradaki farkın anlamsız olmasına neden olmuştur. Bader ve arkadaşları (4) ise Cimetidin plasebodan anlamlı olarak mide ülserinin iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir. Ancak gerek bu son çalışmada, gerekse diğer çalışmalarda Cimetidin verilen olgular ile plasebo kullanılan olgular arasında semptomlar açısından önemli bir fark görülmediği belirtilmektedir.

Gastrin antagonistleri:

Peptik ülser tedavisinde antasid ve antikolinergik tedavinin klasik olarak uygulanmasının ve son yıllarda Histamin H₂-reseptör antagonistlerinin tedavi alanına girmesinin yanısıra, bazı araştırmacılar hücresel düzeyde mide asid sekresyonunu arttıran etkenlerden biri olan gastrini hedef alan çalışmalara yönelmişlerdir (77).

İlk kez 1967 yılında Rovati ve ark. (13), antikolinergik etki göstermediği, mide asid-pepsin sekresyonunu baskıladığı ve mide mukozasına koruyucu etki gösterdiğini bildirdikleri yeni bir ilaç geliştirmişlerdir. "Proglumid" adı ile tanıtılan ilaç "N-berzoyl-N',N'-di-n,-propil-DL-isoglutamine" yapısında bir aminoasid derivativesidir. Laboratuvar işareti C-242 olan ve farmakolojik olarak Xylamid adı da verilen ilaç Midid adı ile tanınmaktadır (77).



Proglumid'in kimyasal formülü ($\text{C}_{18} \text{H}_{26} \text{N}_2 \text{O}_4$)

Proglumid'in etki mekanizması açık olarak gösterilememekle birlikte, hücresel reseptörler aracılığı ile gastrinin hem sentezini, hem de salınımını baskıladığı ileri sürülmektedir ⁽³¹⁾. İlaç oral yolla alındıktan sonra kan konsantrasyonu yarım saatte en yüksek düzeye çıkmakta ve 8 saatte aktivitesini kaybetmektedir. Vücuttan atılımı feçes, safra ve idrarla olmaktadır ⁽⁹⁴⁾.

Yapılan farmakolojik çalışmalara göre Proglumid'in:

1. Parasempatolitik bir etki göstermeden, özellikle hipersekretuar olgularda mide asid sekresyonunu azalttığı,

2. Mukozanın beslenmesini ve gelişimini sağladığı, dolayısıyla ülserojen maddelere karşı koruduğu,

3. Spazm çözücü etkisinin olduğu ileri sürülmektedir ^(3, 31).

Dünyanın birçok yerinde, özellikle İtalya ve Japonya'da peptik ülserli olgularda yapılan birçok çalışmada, ilacın bazal asid sekresyonunun yanısıra çeşitli maddelerle, hatta yemekle uyarılan mide asid sekresyonunu azalttığı, semptomları kısa zamanda geçirdiği, ülser iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmektedir ⁽¹³⁾.

Weiss ⁽⁹⁴⁾ tarafından yapılan plasebo ile karşılaştırmalı, çift kör çalışmada, çeşitli dozlarda Proglumid (600, 800, 1200, 1600 mg/gün) 15 gün verildikten sonra 12 olguda pentagastrinle, 18 olguda histalogla uyarılmış maksimal mide asid sekresyonları incelenmiştir. Çalışmada Proglumid'in plaseboya göre total mide asiditesini çok anlamlı bir şekilde azalttığı görüldü ($p < 0.001$). Pentagastrinle maksimal stimülasyondan sonra, 600 mg Proglumid'le % 29 ve 1600 mg Proglumid'le % 81'e kadar yükselen bir azalma (ortalama doz 1100 mg alındığında % 57) saptandı. Histolog stimülasyonundan sonra benzer şekilde total mide asiditesinin 600 mg Proglumid ile % 47 ve 1200 mg Proglumid ile % 52 oranında azaldığı görüldü ($p < 0.001$). Araştırmacı ayrıca 28 gün 2400 mg/gün Proglumid verdikten sonra özel bir test yemeği ile arttırılmış mide asid sekresyonunu incelemiş ve anlamlı bir şekilde mide asid sekresyonunun azaldığını göstermiştir ($p < 0.01$). Plasebo ile önemli bir değişiklik olmadığı halde, Proglumid ile sekresyon volümü % 35, total asidite % 71 oranında azalmıştır.

Laverdant ve arkadaşları ⁽⁵⁸⁾, 30 duodenum ülserli olguda günde

total 1200 mg Proglumid (oral ve parenteral) vererek ortalama 35 gün (12-135 gün) izlemişlerdir. 1 ay içinde 20 olgu, tedavi sonunda ise 25 olgu tamamen iyileşmiş, sadece 1 olguda tedaviye cevap alınmamıştır. Araştırmacılar ayrıca 7 olguda, tedavinin 8. ve 30. günlerinde Proglumid'in mide asid sekresyonuna olan etkilerini de incelemişlerdir. Proglumid tedavisi ile bazal mide asid sekresyonu % 41, volüm % 34, benzer şekilde histamin stimülasyonundan sonra asidite % 44, volüm ise % 34 oranında azalmıştır. Buna karşın Proglumid'in pentagastrinle arttırılan mide asid sekresyonuna önemli bir etkisi saptanamamış, asidite % 12, volüm % 18 oranında azalmıştır.

Japonya'da Shiranaga ve arkadaşları, yaptıkları plasebo ile karşılaştırmalı, endoskopik kontrollü, çift kör çalışmada 9 mide ülserli, 9 duodenum ülserli poliklinik hastasına 1-3 ay süre ile 1600 mg/gün dozda Proglumid tedavisi uygulamışlardır. Tedavi süresi sonunda plasebo verilen aynı sayı ve nitelikteki peptik ülserli olgularda % 33 oranında iyileşme gördükleri halde, Proglumid verilen olgularda iyileşme % 78 bulunmuştur (82).

Bir başka çalışmada ise, endoskopik ve radyolojik olarak peptik ülser tanısı almış 15 poliklinik hastasına günde 1200 mg Cimetidin, diğer 15 hastaya ise günde 1200 mg Proglumid tedavisi 1 ay süre ile uygulanmıştır. Tedavi sonunda klinik semptomlar, radyolojik ve endoskopik bulgular, bazal ve pentagastrinle arttırılmış mide asid sekresyonları ve plazma gastrin düzeyleri incelenmiştir. Bazal ve arttırılmış mide asid sekresyonu her iki grupta da anlamlı olarak azalmış, bu iki grup arasında bir fark görülmemiştir. Klinik semptomlar, Cimetidin'le biraz daha fazla olmak üzere her iki ilaçla da azalmıştır. Endoskopik kontrolde Cimetidin verilen grupta % 19, Proglumid alanlarda ise % 57 oranında şifa saptanmıştır. Ayrıca tedaviden sonra Cimetidin kullananlarda antral hiperplazi ile birlikte plazma gastrin düzeyinin anlamlı olarak yükseldiği, bir olguda impotans, diğerinde ise prematüre ejakülasyon geliştiği; buna karşın Proglumid verilen grupta herhangi bir yan etkinin görülmediği ve tedavi sonunda gastrin düzeylerinde önemsiz bir azalma saptandığı belirtilmektedir (31).

Peptik ülser tedavisinde, yurdumuzda yaygın olarak kullanıldığı gözlediğimiz Proglumid'in mide asid sekresyonuna ve klinik gidişe etkisini gösteren sadece iki çalışma bulunmaktadır. Atmaca (3) 10 normal olgunun bazal ve histaminle arttırılmış mide asid sekresyonu incelemelerini yaptıktan sonra, 1600 mg Proglumid'i iv yolla vererek tetkikleri tekrarlamıştır. Çalışmada, bazal asid sekresyonunun olguların yarısında % 27 oranında azaldığı, diğer yarısında ise % 83 oranında arttığı, histaminle arttırılmış mide asid sekresyonunun ise 7 olguda % 6-54 oranında

azaldığı, 3 olguda ise % 9-45 oranında arttığı belirtilmiştir.

Memik ve arkadaşları (65) ise klinik ve radyolojik olarak duodenum ülseri tanısı alan poliklinik olgularının 20'sine Proglumid, 22'sine antasid ve antikolinergik tedavi vererek 1 ay sonra klinik ve radyolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada, tedavi sonunda klinik semptomlar arasında bir farklılık saptanmadığı, radyolojik olarak Proglumid alanların % 25'inde, antasid-antikolinergik alanların % 9'unda iyileşme gözlemlendiği, duodenum ülseri tedavisinde Proglumid'in antasid-antikolinergik tedaviden daha etkin olduğu belirtilmektedir.

Yapılan biyokimyasal ve klinik kontroller ile yüksek dozda ve uzun süre Proglumid tedavisi uygulanan olgularda bile ilacın iyi tolere edildiği, önemli bir yan etkinin görülmediği belirtilmektedir (82, 94). Bununla birlikte, bir çalışmada birkaç olguda tedavi gerektirmeyen hafif somnolans hali saptanmıştır (61).

M A T E R Y A L v e M E T O D

MATERYAL:

Çalışma, 1979-1980 yılları arasında A.O. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde endoskopik olarak aktif peptik ülser tespit edilen ve dışarıdan izlenen 22 mide ülserli, 32 duodenum ülserli toplam 54 olguda yapıldı*. Devamlı ilaç alınımını gerektirecek önemli hastalığı bulunan, gastrik rezeksiyon ve vagotomi geçiren, pilor stenozu olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca, çeşitli etkenler açısından grupların elden geldiğince benzer olmasına özen gösterildi.

Mide ülserli grupta olguların 17'si erkek, 5'i kadındı. En genç olgu 27 yaşında, en yaşlı olgu 74 yaşında olup, yaş ortalaması 46.59 bulunmuştur. Herhangi bir seçim yapılmadan bu grupta bulunan 11 olguya Proglumid, diğer 11 olguya da antasid ve antikolinergik tedavi uygulanmıştır.

Duodenum ülserli olguların 21'i erkek, 11'i kadındı. En genç olgu 23 yaşında, en yaşlı olgu 65 yaşında olup, yaş ortalaması 37.65'dir. Yine herhangi bir seçim yapılmaksızın bu grupta bulunan 16 olguya Proglumid tedavisi, diğer 16 olguya da antasid-antikolinergik tedavi uygulanmıştır. Bu alt gruplara ait özellikler "Tablo VI"da gösterilmiştir.

Proglumid tedavisi uygulanan gruptan 10 olguda, tedaviden önce ve sonra bazal ve histaminle arttırılmış mide asid sekresyonları ile serum gastrin düzeyleri araştırılmıştır. Bu olguların 6'sı erkek, 4'ü kadındı.

*: Bunların arasında bir mide, 4 duodenum ülserli toplam 5 olguya ülserin endoskopik olarak iyileşmemesi veya nüks etmesi nedeni ile aynı yıl içinde her iki tedavi de uygulanmıştır. Ancak, karışıklığa yol açmamak için bunlar ayrı olgular olarak değerlendirilmişlerdir (Olgu No: 1, 6, 7, 9, 11).

En genç olgu 23, en yaşlı olgu 60 yaşında olup, yaş ortalaması 36.30 bulunmuştur. Bu olgulardan 2'sinde ülser mide, kalan 8'inde ise duodenumda bulunmaktadır.

Tablo VI : Proglumid ve antasid-antikolinergik tedavi uygulanan olgu grupları.

O L G U	PROGLUMİD KULLANILAN GRUP		ANTASİD-ANTİKOLİNERJİK KULLANILAN GRUP	
	MİDE ÜLSERİ	DUODENUM ÜLSERİ	MİDE ÜLSERİ	DUODENUM ÜLSERİ
Olgu sayısı	11	16	11	16
Erkek/Kadın	7/4	10/6	10/1	11/5
Ortalama yaş (Dağılım)	45.82 (30-64)	37.69 (23-60)	47.36 (27-74)	35.62 (24-65)
Semptomların süresi (ay)	43.73 (1-156)	102.44 (1-180)	30.54 (1/2-192)	72.12 (1-192)
Geçirilmiş G.İ. kanama	6	4	3	8
Sigara kullanan olgu sayısı	7	5	4	7
Alkol kullanan olgu sayısı	1	1	1	2
Aspirin kullanan olgu sayısı	2	0	2	1
Tedaviden önce ortalama ülser alanları (mm ²)	21.62	1.82	23.27	1.51

METOD:

Proglumid tedavisi:

Bu tedavi grubuna "Rotta Pharmaceuticals" firmasının lisansı ile Bilsan Birleşik İlaç Sanayi Anonim Şirketi tarafından imal edilen, piyasa adı "Milid" olan, 200 mg Proglumid içeren tabletler ve 400 mg Proglumid içeren ampuller kullanıldı. İlk 21 gün, sabah-akşam yemeklerden yarım saat önce 2'şer tablet ve sabahları 1 ampul Proglumid i.v. olarak verildi. Bu sürenin sonunda ülserin endoskopik olarak iyileşip iyileşmemesi gözönüne alınmaksızın parenteral tedavi kesildi, sabah-öğle-akşam yemeklerden yarım saat önce 2'şer tablet verilerek tedaviye devam edildi.

Hastalar tedavi süresince alkol, baharlı ve biberli gıdalar, kı-zartmalar dışında normal yemek yemişler, özel bir diyetle alınmamışlardır. Sigara kullananlardan sigarayı azaltmaları istenmiştir. Her hastaya

ağrı, ekşime, şişkinlik gibi yakınmalarını gidermek için bileşiminde Alüminyum Hidroksid, Mađnezyum Hidroksid ve lokal anestetik bulunan aynı antasid verilmiş ve antaside ne kadar ve ne miktarda gereksinme duyduklarını kaydetmeleri istenmiştir. Hastalar kontrolde geldiklerinde bu bilgiler alınarak, sonradan değerlendirilmek üzere not edilmiştir.

Antasid-Antikolinergik tedavi:

Bu gruptaki olgulara, diğer grupta olduğu gibi bileşiminde Alüminyum ve Mađnezyum Hidroksid'in yanısıra lokal anestetik içeren aynı tip antasid süspanşyonu yemeklerden 1 ve 3 saat sonra 2'şer ölçek verilmiştir. Ayrıca olguların büyük çoğunluğunda, bir drajede 2.5 mg Clidinium bromür, 5 mg Diazepoksid bulunan; bazılarında ise, bir drajede 15 mg Pro-Banthine bulunan sentetik antikolinergikler kullanılmıştır. Bu ilaçlar yemeklerden yarım saat önce birer tane verilmiştir. Diyet olarak bütün olgulara, Kliniğimizce özel olarak bastırılan "Aktif Peptik Ülser B Diyeti" verilmiştir. Bu diyetle iritatan gıdalar bulunmamakta, ayrıca günde 4 kez yemek arası saatlerde ve gece yatarken bir bardak süt önerilmektedir.

Endoskopik muayene:

Hastalara, tedaviden önce ve yukarıda belirtilen tedaviler 3 ve 6 hafta uygulandıktan sonra, çalışmacı ile birlikte aynı endoskopist tarafından gastroduodenoskopi uygulanmıştır. Endoskopik muayene için "Olympus GIF Type K" ve "Olympus JF type B2" fiberoptik endoskoplardan kullanılmıştır. Duodenumun endoskopik görünümü: 1) Normal, 2) Bulbitis (hiperemiyerezyon), 3) Ülser krateri olarak tanımlanmıştır. Ülser kraterinin kapanmadığı olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ülser alanları kaba yöntemle geometrik olarak hesaplanmıştır. 21 günlük tedavinin sonunda endoskopik olarak ülserin iyileştiği saptanan olgular, ancak gerek görüldüğü zaman 6. hafta ve daha sonra endoskopik olarak kontrol edilmişlerdir.

Serum gastrin düzeyleri:

Açlık serum gastrin düzeyleri için Proglumid tedavisinden önce ve tedavinin 21. günü mide sekresyonu tetkiklerine başlamadan aç karına 5 cc venöz kan alındı. Kanlar tekniğine uygun santrifüje edildikten sonra gastrinemi düzeyleri ölçülünceye kadar -20°C'ye ayarlanmış derin soğutucuda saklandı.

Plazma gastrin düzeylerine radyoimmunoassay "RIA" yöntemi ile bakıldı. İşaretlemede kullanılan gastrin "Imperial Chemical Industries, (ICI)"dan temin edildi. Bu yöntemle serbest gastrin önce kömür tozuna emdirilerek ayrıldı. Standartlar ve örnekler hazırlandıktan sonra

gerekli ayıraçlar eklendi. Karışım 2-6°C'da 24 saat bekletildi. Daha sonra kömür tozu eklenerek serbest gastrin çöktürüldü. Üstte kalan sıvı kısım ayrılarak radyoaktivitesi gama sintilasyon sayacında ölçüldü. Sonuçlar standart eğri çizilerek değerlendirildi. Gastrin düzeyleri standart eğri üzerinden pg/ml olarak okundu.

Mide asid sekresyonunun incelenmesi:

Proglumid tedavisinden önce ve tedavinin 21. günü açlık serum gastrin düzeyleri için gerekli kan alındıktan ve o günkü 400 mg'lık parenteral Proglumid tedavisi iv olarak verildikten sonra muayeneye başlandı. Levin tipi sonda ön kesici dişlerden itibaren 55-65. cm'ye kadar yutturuldu. Açlık mide sekresyonu tamamen boşaltıldıktan sonra, 15 dakikalık sekresyonlar bir saat süre ile alındı. Bazal sekresyonun 30. dakikasında hastalara, kapsamında 0.1 gr 2-phenylbenzylaminomethyl-imidazoline bulunan antihistamin preparatı im olarak yapıldı. Bazal sekresyon tamamlandıktan sonra 0.025 mg/kg histamine dihydrochloride sc olarak verildi (Bu doz, maksimum asid düzeyi için 0.04 mg/kg olarak kullanılan histamine acidphosphate, 2.75 mg \approx 1.66 mg histamine dihydrochloride formülüne göre ayarlandı). Histamine dihydrochloride yapıldıktan 15 dakika sonra yine 15'er dakikalık sürelerde mide suyu örnekleri 1 saat toplandı. Her bir örnekte volüm ve titre edilebilir asidite düzeyleri ayrı ayrı ve toplam 1 saatlik asidite değerleri usulüne uygun olarak hesaplandı ⁽¹⁶⁾. Gerek asidite değerleri, gerek serum gastrin düzeyleri parametrik ve nonparametrik yöntemlerle istatistiki olarak karşılaştırıldı.

B U L G U L A R

1. Mide Ülserinin Endoskopik iyileşmesi: Proglumid tedavisi uygulanan 11 olgunun 3 hafta sonra 2'sinde ülserin tamamen iyileştiği (% 18.18), 9'unda ise iyileşmediği (% 81.81) görüldü. Ülserin iyileşmediği olgulardan 4'ünde ülser 2/3 oranında küçülmüş, diğerlerinde ise olumlu bir değişme olmamıştır. 6 hafta sonra yapılan endoskopik kontrolde ise 11 olgunun 7'sinde ülser kraterinin tamamen kapandığı (% 63.63), 4'ünde ise ülserin kapanmadığı (% 36.36) görüldü. Bu 4 olgunun 2'sinde ülser 2/3 oranında küçülmüş, diğer ikisinde ise herhangi bir değişme olmamıştır.

Diyet-antasid-antikolinerjik tedavi uygulanan 11 mide ülserli olgunun 3 hafta sonra endoskopik kontrolü yapılan 9'undan birinde ülserin tamamen iyileştiği (% 11.12), diğerlerinin ise iyileşmediği (% 88.88) saptandı. Bu 8 olgunun 3'ünde ülser krateri 1/2 oranında küçülmüş, diğerlerinde ise olumlu bir değişme olmamıştır. 6 hafta sonra 11 olgunun 7'sinde ülser kraterinin tamamen kapandığı (% 63.63), 4'ünde ise kapanmadığı (% 36.36) gözlemlendi. Ülser krateri kapanmayan 4 olgunun ikisinde ülser 2/3'den fazla küçülmüş, diğer ikisinde ise ülser büyüklüğünde önemli bir değişiklik görülmemiştir.

2. Duodenum Ülserinin Endoskopik iyileşmesi: Proglumid tedavisi uygulanan 16 duodenum ülserli olgunun 3 haftalık tedavi sonunda 6'sında ülserin iyileştiği (% 37.50), 10'unda iyileşmediği (% 62.50) saptandı. Bu 10 olgudan 5'inde ülser küçülmüş, diğer 5'inde ise önemli bir değişiklik olmamıştır. 6 hafta sonra yapılan endoskopik kontrolde ise 7 olguda ülserin tamamen iyileştiği (% 43.75), 9'unda ise ülser kraterinin kapanmadığı (% 56.25) görüldü. Bu olgulardan 3'ünde ülser önemli ölçüde küçülmüş, diğerlerinde ise ülser büyüklüğünde önemli bir değişme olmamıştır.

Diyet-Antasid-Antikolinerjik tedavi uygulanan 16 duodenum ülserli olgunun, 3 hafta sonra endoskopik kontrolü yapılan 13'ünden 9'unda ülserin tamamen iyileştiği (% 69.23), 4'ünde ise ülserin kapanmadığı (% 30.76) görüldü. 6 haftalık tedaviden sonra endoskopik olarak 13 olguda ülserin tamamen iyileştiği (% 81.25), 3'ünde ise ülser kraterinin kapanmadığı (% 18.75) görüldü. İyileşmeyen olgulardan hiç birinde ülser büyüklüğünde önemli bir değişme saptanmadı.

Mide ve duodenum ülserli olgularda Proglumid ve Antiasid-Antikolinerjik tedavi sonuçları "Tablo VII"de gösterilmiştir.

Tablo VII : Mide ve duodenum ülserli olgularda Proglumid ve Antiasid-Antikolinerjik tedavi sonuçları.

T E D A V İ	Peptik Ülser Yerleşimi	Olgu sayısı	Tedavinin 3. haftasında Endoskopik olarak		Tedavinin 6. haftasında Endoskopik olarak	
			İyileşen Olgu (%)	İyileşmeyen Olgu (%)	İyileşen Olgu (%)	İyileşmeyen Olgu (%)
Proglumid (1200 mg)	Mide Ülseri	11	2 (18.18)	9 (81.81)	7 (63.63)	4 (36.36)
	Duodenum Ülseri	16	6 (37.50)	10 (62.50)	7 (43.75)	9 (56.25)
Antiasid-Antikolinerjik	Mide Ülseri	11	1 (11.12)	8 (88.88)	7 (63.63)	4 (36.36)
	Duodenum Ülseri	16	9 (69.23)	4 (30.76)	13 (81.25)	3 (18.75)

3. Proglumid'in Bazal Asid Sekresyonuna Etkisi: 10 peptik ülserli olguda ortalama Bazal Asid Sekresyonu 6.453 mmol/h bulunmuştur. 21 gün, günde 800 mg oral, 400 mg parenteral (i.v) Proglumid tedavisinden ve testin yapıldığı gün 400 mg Proglumid enjeksiyonundan sonra ortalama Bazal Asid Sekresyonu 6.195 mmol/h bulunmuştur. Ancak Bazal Asid Sekresyonundaki bu azalma, gerek parametrik, gerekse nonparametrik istatistiksel yöntemlerle anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

10 peptik ülserli olguda uygulanan bu tedaviden önce ve sonraki Bazal Asid Sekresyonu değerleri "Tablo VIII"de görülmektedir.

Çalışmada ayrıca 15'er dakikalık bazal salgı hacmi ve bazal serbest asid yoğunluğu ayrı ayrı karşılaştırılmış (Tablo IX) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

4. Proglumid'in Maksimal Asid Sekresyonuna Etkisi: Yukarıda belirtildiği gibi uygulanan Proglumid tedavisinden önce ortalama Maksimal

Asid Sekresyonu 23.772 mmol/h, tedaviden sonra ise 20.217 mmol/h bulunmuştur. Tedaviden sonra Maksimal Asid Sekresyonundaki bu azalma istatistiksel olarak değerlendirilmiş, parametrik, nonparametrik yöntemlerle anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Uygulanan bu tedaviden önce ve sonraki Maksimal Asid Sekresyonu değerleri "Tablo VIII"de gösterilmiştir.

Yine çalışmada 15'er dakikalık maksimal salgı hacmi ve maksimal asid yoğunluğu da ayrı ayrı karşılaştırılmış (Tablo X) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

5. Proglumid'in Serum Gastrin Düzeylerine Etkisi: Proglumid tedavisinden önce 10 peptik ülserli hastada açlık serum gastrin düzeyleri ortalama 84 pg/ml bulunmuştur. 21 günlük süre ile 800 mg oral ve 400 mg iv proglumid tedavisinden sonra açlık serum gastrin düzeylerinin ortalaması 85 pg/ml olarak saptanmıştır. Tedaviden sonra saptanan bu yükseklik, parametrik ve nonparametrik istatistiksel yöntemlerle anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

10 olguda uygulanan bu tedaviden önce ve sonraki serum gastrin düzeyleri "Tablo VIII"de görülmektedir.

Tablo VIII : Proglumid tedavisinden önce ve 21 günlük tedaviden sonra mide asid sekresyonları ve serum gastrin düzeyleri.

Olgu No	Adı, Soyadı	Yaş, Cins	Peptik Ülser Yerleşimi	Proglumid tedavisinden önceki düzeyler			3 haftalık tedaviden ve 400 mg Proglumid iv. enjeksiyonundan sonra		
				BAS mmol/h	MAS mmol/h	Gastrin pg/ml (15-85)	BAS mmol/h	MAS mmol/h	Gastrin pg/ml (15-85)
1*	A.K.	45 K	Duodenum Ülseri	2.050	24.150	25	2.425	26.675	60
2*	H.K.	60 E	Duodenum Ülseri	10.750	44.325	40	7.700	36.150	60
3*	H.C.	24 E	Duodenum Ülseri	13.900	41.300	35	5.125	23.400	60
4**	B.K.	38 E	Duodenum Ülseri	7.675	28.150	10	12.100	23.400	35
5**	N.Y.	48 K	Mide Ülseri	6.400	19.900	86	5.650	20.600	80
6**	K.G.	30 K	Duodenum Ülseri	2.800	12.600	150	2.925	13.000	155
7***	H.Y.	23 E	Duodenum Ülseri	1.250	5.125	80	7.475	9.550	70
8***	Y.Ş.	30 E	Mide Ülseri	5.550	17.100	220	4.550	16.150	210
9*	F.Y.	36 K	Duodenum Ülseri	4.125	9.625	65	3.575	14.625	45
10*	M.B.	29 E	Duodenum Ülseri	12.750	35.825	70	5.175	25.075	50

* : 3 haftalık tedaviden sonra iyileşen olgular,
** : 6 haftalık tedaviden sonra iyileşen olgular,
*** : 6 haftalık tedaviden sonra iyileşmeyen olgu.

Tablo IX: Proglumid tedavisinden önce ve sonra bazal asidite ve volüm degerleri.

Olgu No	Salgı Hacmi (cm ³)						Serbest Asid Yoğunluğu (mmol/l)							
	15. dakika T.Ö. T.S.		30. dakika T.Ö. T.S.		45. dakika T.Ö. T.S.		15. dakika T.Ö. T.S.		30. dakika T.Ö. T.S.		45. dakika T.Ö. T.S.			
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.		
1	45	30	35	20	30	25	20	20	20	20	20	25	10	40
2	40	40	30	15	20	20	20	100	70	105	100	85	75	95
3	50	30	40	15	50	15	35	58	35	105	80	60	60	70
4	50	50	45	55	30	40	40	50	30	45	60	45	70	45
5	40	35	30	25	30	30	25	60	40	50	50	50	50	40
6	40	25	20	20	20	30	40	30	25	15	25	15	30	25
7	10	60	10	30	10	25	10	20	25	40	30	65	30	65
8	50	45	40	30	30	35	30	35	30	35	40	40	40	40
9	40	25	30	20	25	25	25	30	35	35	35	35	40	40
10	30	20	30	20	40	35	35	20	85	60	90	100	45	100

Tablo IX: Proglumid tedavisinden önce ve sonra histaminle arttırılmış asidite ve volüm degerleri.

Olgu No	Salgı Hacmi (cm ³)						Serbest Asid Yoğunluğu (mmol/l)							
	15. dakika T.Ö. T.S.		30. dakika T.Ö. T.S.		45. dakika T.Ö. T.S.		15. dakika T.Ö. T.S.		30. dakika T.Ö. T.S.		45. dakika T.Ö. T.S.			
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.		
1	40	55	80	100	75	50	100	50	85	80	110	90	110	90
2	65	70	70	75	90	70	125	65	105	120	130	140	135	130
3	70	50	85	60	90	60	70	50	115	90	140	120	140	125
4	95	65	67	70	70	60	60	40	90	120	110	100	105	90
5	55	55	60	65	55	60	60	45	70	85	95	95	90	90
6	60	80	80	60	60	50	60	45	40	50	60	55	40	60
7	25	35	30	35	25	30	25	25	40	85	50	70	50	75
8	55	40	80	75	60	60	50	45	40	70	60	80	80	90
9	35	50	30	50	30	50	25	55	55	60	100	75	90	75
10	90	65	75	70	50	60	50	35	130	105	135	120	140	110

Tablo XI: Proglumid tedavisi uygulanan mide ülserli olgular,

Olgu No	Adı, Soyadı	Protokol No	Yaş, Cins	Semptomların süresi (ay)	Sigara, Aspirin, Alkol Alışkanlığı	Geçirilmiş Gı Kanama	Ülserin yeri	Endoskopik Muayene Bulguları	
								Tedaviden önceki ülser boyutları(mm)	3. haftadaki 6. haftadaki ülser boyutları(mm)
1	K.K.	5031	40 E	24	Sigara	Hematemez, Melena	Angulus üstü	30x40	30x40
2	A.S.A.	5034	46 E	12	Sigara, Aspirin	Hematemez, Melena	Angulus	10x10	3x4
3	N.Y.	5754	48 K	156	--	Hematemez, Melena	Angulus	15x15	3x4
4	D.C.	559	32 E	36	Sigara, Alkol	--	Angulus	15x15	5x5
5	Z.A.	681	46 E	12	Sigara	Hematemez, Melena	Angulus	15x20	20x20
6	A.S.	688	50 E	36	Sigara	Hematemez, Melena	Angulus	10x15	10x5
7	M.K.	5064	53 K	48	--	--	Angulus	5x5	--
8	E.K.	598	40 K	48	--	--	Kardiya altında	15x15	15x15
9	H.Y.	6454	55 E	96	Sigara	--	Angulus üstü	25x30	20x25
10	Z.S.	971	64 K	1	Aspirin	Melena	Fundus altında	5x5	--
11	Y.Ş.	10860	30 E	12	Sigara	--	Kardiya altında	5x5	2x2

Tablo XII : Proglumid tedavisi uygulanan duodenum ülserli olgular.

Olgu No	Adı, Soyadı	Protokol No	Yaş, Cins	Semptomların süresi (ay)	Sigara, Aspirin, Alkol Alışkanlığı	Geçirilmiş GI kanama yeri	Ülserin yeri	Endoskopik Muayene Bulguları	
								Tedaviden önceki ülser boyutları(mm)	3. haftadaki 6. haftadaki ülser boyutları(mm)
1	M.E.	4806	29 E	12	--	--	Bulbus	5x5	bulbitis --
2	M.A.A.	5646	46 E	120	Sigara	Hematemez, Melena	Bulbus	5x5	5x5 5x5
3	H.Ş.	4272	72 E	180	Sigara, Alkol	--	Bulbus	2x2	2x2 2x5
4	H.K.	1082	60 E	1	--	Hematemez, Melena	Bulbus	10x15	bulbitis --
5	N.C.	6663	47 K	360	--	--	Bulbus	3x4	1x2 1x2
6	K.G.	703	30 K	96	--	Hematemez, Melena	Bulbus	3x3	1x1 bulbitis
7	H.C.	4342	24 E	12	--	--	Bulbus	3x3	-- bulbitis
8	T.C.	6907	55 E	300	Sigara	--	Bulbus	15x15	5x5 1x1
9	A.E.	6411	30 K	36	--	--	Bulbus	3x3	3x3 3x3
10	V.Ç.	6717	34 E	36	Sigara	--	Bulbus	3x3	3x3 2x2
11	A.O.A.	6835	40 E	132	--	--	Bulbus	2x3	bulbitis? 2x2
12	B.K.	10634	38 E	48	Sigara	--	Bulbus	2x2	1x1 --
13	H.Y.	10716	23 E	1	--	--	Bulbus	4x10	2x2 1x2
14	F.Y.	10865	28 K	36	--	--	Bulbus	2x2	bulbitis --
15	K.O.	4196	45 K	120	--	Hematemez, melena	Bulbus	5x6	6x8 6x8
16	A.K.	10564	45 K	120	--	--	Pilor kanalı	1x1	--

Tablo XIII : Antasid-Antikolinerjik tedavi uygulanan mide ülserli olgular.

Olgu No	Adı, Soyadı	Protokol No	Yaş, Cins	Semptomların süresi (ay)	Sigara, Aspirin, Alkol Alışkanlığı	Geçirilmiş Gİ Kanama	Ülserin yeri	Endoskopik Muayene Bulguları	
								Tedaviden önceki ülser boyutları(mm)	3. haftadaki ülser boyutları(mm)
1	K.K.	5031	40 E	24	Sigara	Hematemez, Melena	Angulus üstü	30x40	30x40
2	N.B.	1149	48 E	1.5	Sigara	-	Pre-pilörük	3x3	-
3	F.T.	6671	70 K	2	Aspirin	Hematemez, Melena	Kardiya altı	30x30	3x4
4	A.K.	42	55 E	48	-	-	Angulus	15x15	10x15
5	R.H.	445	74 E	6	-	-	Pre-pilörük	15x15	7x7
6	A.Y.	8499	35 E	0.5	-	-	Angulus üstü	15x15	10x15
7	K.Ş.	821	48 E	192	Aspirin, Alkol	Hematemez	Pre-pilörük	10x15	10x10
8	A.D.	1982	27 E	36	Sigara	-	Kardiya altı	3x3	-
9	A.D.	2693	51 E	12	-	-	Angulus	20x20	20x20
10	H.C.	7624	29 E	2	Sigara	-	Fundus	10x15	-
11	F.K.	4343	44 E	12	-	-	Pre-pilörük	10x10	3x4

Tablo XIV : Antasid-Antikolinerjik tedavi uygulanan duodenum ülserli olgular.

Olgu No	Adı, Soyadı	Protokol No	Yaş, Cins	Semptomların süresi (ay)	Sigara, Aspirin, Alkol Alışkanlığı	Geçirilmiş GI Kanama	Ülserin yeri	Endoskopik Muayene Bulguları	
								Tedaviden önceki ülser boyutları (mm)	3. haftadaki ülser boyutları (mm)
1	M.Ö.	973	34 E	168	Sigara, Alkol	Hematemez, Melena	Bulbus	3x3	2x2
2	G.B.	963	60 E	48	Sigara	Hematemez, Melena	Bulbus	10x10	4x5
3	H.T.	9177	25 E	36	-	Melena	Bulbus	5x5	-
4	H.A.	9197	27 E	12	Sigara	-	Bulbus	4x4	bulbitis
5	Z.Ç.	315	35 E	1	Sigara	-	Bulbus	4x4	-
6	K.G.	703	30 K	96	-	Hematemez, Melena	Bulbus	2x2	-
7	H.C.	4342	24 E	12	-	-	Bulbus	3x3	-
8	A.E.	455	42 E	12	-	Melena	Bu bus	3x4	-
9	A.E.	6411	30 K	36	-	-	Bulbus	3x3	-
10	K.K.	6911	40 K	144	-	Melena	Bulbus	10x10	Ülser ?
11	A.O.A.	6835	40 E	132	-	-	Bulbus	2x2	2x3
12	K.S.	12165	26 E	120	Aspirin	-	Bulbus	2x3	-
13	H.U.	1129	65 K	1	-	Hematemez, Melena	Bulbus	2x3	-
14	S.G.	1070	39 E	192	Sigara	-	Bulbus	3x4	-
15	E.Ö.	87	28 E	120	Sigara, Alkol	Hematemez, Melena	Bulbus	2x2	-
16	Z.B.	1056	25 K	24	Sigara	-	Bulbus	2x3	-

T A R T I Ş M A

Kronik peptik ülser, mide asid-peptik aktivitesinin mukoza direncini bozması sonucu geliştiği kabul edilen, zaman zaman iyileşmeler ve alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Plasebo ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki, gerek mide ülseri, gerek duodenum ülseri herhangi bir tedavi uygulanmadan 3-6 haftada % 50'ye yakın oranda kendiliğinden iyileşebilmektedir (18, 68). Yine peptik ülserli hastalarda, herhangi bir tedavi yapılmaksızın semptomların kısa sürede geçtiği, semptomlar ile ülser büyüklüğü arasında bir ilişki olmadığı, hatta ülser büyüse bile semptomların silinebileceği belirtilmektedir (70). Bu nedenle komplike olmayan peptik ülser tedavisinde amaç, semptomların azalmasını ve ülserin iyileşmesini hızlandırmak, nüks ve komplikasyonları önlemektir (41). Bugün için tedavide mukozal direnci arttırarak etkili olduğu ileri sürülen bazı ilaçların kullanılmasına karşı, genel eğilim mide asid salgısının azaltılması ve nötralize edilmesi ile peptik aktivitenin önlenmesi esasına dayanmaktadır (13, 41). Bu arada tedavinin kısa süreli ve kolay uygulanabilir olmasına, yan etkilerinin olmamasına ve ekonomik olmasına da özen gösterilmelidir.

Yapılan çalışmada, ayaktan Proglumid ve Antasid-Antikolinergik tedavi uygulanan 11'er kişilik mide ülserli 2 grupta da 6 hafta sonra endoskopik olarak % 63.63 oranında şifa saptanmıştır. Buna göre mide ülserli olgularda Proglumid'in klasik tedavi ile aynı etkiyi yaptığı söylenebilir. Literatürde, Proglumid ile, ayaktan izlenen mide ülserli olgularda, 4 haftalık tedaviden sonra endoskopik olarak bulunan şifa oranının % 57-78 arasında değiştiği görülmektedir (31, 82). Çalışmada bulunan şifa oranı, literatürde belirtilenlere uymaktadır.

Antasid-Antikolinergik tedavinin, mide ülserinin iyileşmesine olan etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda gerek

antasidlerin (5, 17, 20), gerek antikolinergiklerin (21) mide ülserinin iyileşmesinde anlamlı olarak olumlu bir etkilerinin gösterilememesine karşın, bazı çalışmalar hem antasidlerin (46), hem de antikolinergiklerin (6) etkili olduklarını belirtmektedirler. Ancak, bu çalışmalarda antasid ve antikolinergikler ayrı ayrı incelenmiş, çoğu çalışma klinik ve radyolojik bulgulara göre değerlendirilmiştir (5, 20).

Antasidlerin mide ülserinin iyileşmesine olan etkisini inceleyen plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalardan birinde (5) ayaktan izlenen olguların 3 haftada radyolojik olarak % 35'inin, diğerinde (17) ise hastanede yatarak tedavi gören olguların aynı sürede endoskopik olarak % 60'ının iyileştiği belirtilmektedir. Son yıllarda mide ülseri tedavisinde yeni ilaçlarla yapılan bazı endoskopik kontrollü ve plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalarda plasebo yerine antasid kullanılmakta ve bu olgularda iyileşme oranının 4-6 haftada % 37-50 arasında olduğu belirtilmektedir (4, 18, 25).

Literatürde plasebo ile karşılaştırmalı tek bir çalışmada, Baume ve ark. (6), 3 hafta hastanede yatarak antasid-antikolinergik tedavi gören mide ülserli olgularda % 55, sadece antasid verilen olgularda ise % 25 şifa saptamışlardır. Araştırmacılar ayrıca, antasid-antikolinergik tedavinin, tek başına antasid tedavisinden farklı olarak mide ülserinin iyileşmesini hızlandırmanın yanısıra nüks olasılığını da azalttığını belirtmişlerdir. Roth ve arkadaşları tarafından yapılan radyolojik kontrollü bir çalışmada ise hastanede saat başı antasid ve OED'da antikolinergik tedavi uygulanan mide ülserli olguların 3 haftada % 46'sının, 6 haftada % 70'inin iyileştiği belirtilmektedir (17).

Yaptığımız çalışmada, mide ülserli olgularda 3 haftada her iki tedavi ile bulduğumuz iyileşme oranları, literatürde belirtilenlerden oldukça azdır. Bu sonuç çeşitli etkenlerle açıklanabilir. Bunlar arasında olgu sayısının az olması, ayaktan tedavi görme (25), ülserin büyük veya kronik olması, sigara kullanımı sayılabilir. Ayrıca, plasebo kullanılarak yapılan bir çalışmada mide ülserinin iyileşmesinin 3-6. haftalar arasında daha hızlı olduğu gösterilmiştir (79).

Antasid-antikolinergik tedavi ile mide ülserli hastalarda 6. haftada bulunan % 64'e yakın iyileşme literatürde belirtilen oranlara yakındır (6, 17). Bu oranın, olguların hastanede yatarak tedavi edilmeleri, antasidlerin saatbaşı kullanılması ile artması beklenebilir. Ayrıca bu tedavi ile sağlanan şifa, duodenum ülserinde olduğu kadar mide ülserinde de etkili olduğu ileri sürülen Cimetidin'le endoskopik kontrollü ve plasebo ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda bulunan şifa oranları ile aynı düzeydedir. Bununla birlikte Cimetidin'le mide ülserli olgularda

antasidlerin (5, 17, 20), gerek antikolinergiklerin (21) mide ülserinin iyileşmesinde anlamlı olarak olumlu bir etkilerinin gösterilememesine karşın, bazı çalışmalar hem antasidlerin (46), hem de antikolinergiklerin (6) etkili olduklarını belirtmektedirler. Ancak, bu çalışmalarda antasid ve antikolinergikler ayrı ayrı incelenmiş, çoğu çalışma klinik ve radyolojik bulgulara göre değerlendirilmiştir (5, 20).

Antasidlerin mide ülserinin iyileşmesine olan etkisini inceleyen plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalardan birinde (5) ayaktan izlenen olguların 3 haftada radyolojik olarak % 35'inin, diğerinde (17) ise hastanede yatarak tedavi gören olguların aynı sürede endoskopik olarak % 60'ının iyileştiği belirtilmektedir. Son yıllarda mide ülseri tedavisinde yeni ilaçlarla yapılan bazı endoskopik kontrollü ve plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalarda plasebo yerine antasid kullanılmakta ve bu olgularda iyileşme oranının 4-6 haftada % 37-50 arasında olduğu belirtilmektedir (4, 18, 25).

Literatürde plasebo ile karşılaştırmalı tek bir çalışmada, Baume ve ark. (6), 3 hafta hastanede yatarak antasid-antikolinergik tedavi gören mide ülserli olgularda % 55, sadece antasid verilen olgularda ise % 25 şifa saptamışlardır. Araştırmacılar ayrıca, antasid-antikolinergik tedavinin, tek başına antasid tedavisinden farklı olarak mide ülserinin iyileşmesini hızlandırmanın yanısıra nüks olasılığını da azalttığını belirtmişlerdir. Roth ve arkadaşları tarafından yapılan radyolojik kontrollü bir çalışmada ise hastanede saat başı antasid ve OED'da antikolinergik tedavi uygulanan mide ülserli olguların 3 haftada % 46'sının, 6 haftada % 70'inin iyileştiği belirtilmektedir (17).

Yaptığımız çalışmada, mide ülserli olgularda 3 haftada her iki tedavi ile bulduğumuz iyileşme oranları, literatürde belirtilenlerden oldukça azdır. Bu sonuç çeşitli etkenlerle açıklanabilir. Bunlar arasında olgu sayısının az olması, ayaktan tedavi görme (25), ülserin büyük veya kronik olması, sigara kullanımı sayılabilir. Ayrıca, plasebo kullanılarak yapılan bir çalışmada mide ülserinin iyileşmesinin 3-6. haftalar arasında daha hızlı olduğu gösterilmiştir (79).

Antasid-antikolinergik tedavi ile mide ülserli hastalarda 6. haftada bulunan % 64'e yakın iyileşme literatürde belirtilen oranlara yakındır (6, 17). Bu oranın, olguların hastanede yatarak tedavi edilmeleri, antasidlerin saatbaşı kullanılması ile artması beklenebilir. Ayrıca bu tedavi ile sağlanan şifa, duodenum ülserinde olduğu kadar mide ülserinde de etkili olduğu ileri sürülen Cimetidin'le endoskopik kontrollü ve plasebo ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda bulunan şifa oranları ile aynı düzeydedir. Bununla birlikte Cimetidin'le mide ülserli olgularda

yapılan bir ön çalışmada, 4 haftada % 80 gibi yüksek bir iyileşme bildirilmektedir (18). Bu çalışmada plasebo ile de şifa oranının yüksek olması, her iki grupta da aynı miktarda antasid kullanılması ve olgu sayısının az olması tartışmalara yol açmaktadır. Hatta Bader (4), mide ülserlerinde Cimetidin'le beklenen şifanın orta derecede bir antasidle aynı olduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenle, bu çalışmalarda güvenilir sonuçlar için, plasebo yerine antasid kullanılmaması veya nötralizasyon yeteneği az olan antasidlerin kullanılması gerektiği belirtilmektedir (18). Aynı zamanda, etyopatogeneizde asid-peptik aktivitenin yanısıra mukozal etkenlerin de sorumlu tutulduğu mide ülserinde, asid-peptik aktiviteyi azaltmaya yönelik tedavi ile beklenen şifanın, duodenum ülserinde saptandığı kadar yüksek olmayacağı kabul edilmelidir.

Duodenum ülserli olgularda Proglumid tedavisi ile 3 haftada % 37.5, 6 haftada % 43.75 şifa saptanmıştır. Klasik tedavi ile bu oranlar Proglumid'den anlamlı olarak yüksek düzeyde (3 haftada % 69.23, 6 haftada % 81.25) bulunmuştur. Galeone ve arkadaşlarının (31) yaptıkları bir çalışmada, 4 haftalık Proglumid tedavisinden sonra endoskopik olarak % 57, yurdumuzda yapılan radyolojik kontrollü bir çalışmada (65) ise % 25 oranında şifa belirtilmektedir. Son çalışmada ayrıca, 4 haftalık antasid-antikolinergik tedavi ile şifa oranının % 9 olduğu belirtilmektedir. Günde 1200 mg Proglumid tedavisi ile 6 hafta sonra bulduğumuz endoskopik şifa oranı Galeone ve ark. (31) tarafından aynı dozda 4 haftalık Proglumid tedavisinden sonra bulunan şifa oranından azdır. Bununla birlikte bizim 3 haftalık, gerek Proglumid, gerekse klasik tedavi ile bulduğumuz şifa diğer çalışmadan (65) oldukça yüksektir. Zaten bu çalışmada her iki tedavi ile radyolojik olarak değerlendirilen şifa, literatürde duodenum ülserli hastalarda plasebo ile bulunan şifa oranlarının da alt sınırına yakındır. Proglumid ile duodenum ülserli olgularda yapılan bazı endoskopik kontrollü çalışmalarda % 78 (82) ve % 80 (58) gibi şifadan bahsediliyorsa da, bu çalışmalarda bazı olgular 3 ay kadar uzun bir süre tedavi görmüşlerdir.

Klasik tedavi ile duodenum ülserli olgularda endoskopik olarak saptadığımız iyileşme oranlarını, daha önce yapılan plasebo ile karşılaştırmalı, klinik ve radyolojik kontrollü çalışmalar ile tartışmak doğru değildir (Tablo IV). Çünkü bu çalışmalarda radyolojik kontroller uzun sürede tekrar edilmişlerdir. Ayrıca kronik duodenum ülserinde gerek radyolojik bulgular, gerekse klinik bulgular kesin olarak ülserin iyileştiği hakkında fikir vermemektedir (51). Ancak literatür incelendiğinde klasik tedavinin duodenum ülserli olgularda değerini gösteren plasebo ile karşılaştırmalı ve endoskopik kontrollü çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu nedenle sonuçlar, plasebo ile karşılaştırmalı ve endoskopik kontrollü

diğer ilaçlarla yapılmış çalışmalarla yorumlanacaktır. Literatürde duodenum ülserli olgularda, endoskopik kontrollü yapılan çalışmalarda plasebo ile 3 haftada % 17.4 (14, 15), 6 haftada % 19-63 (9, 67) arasında değişen şifa belirtilmektedir (9, 14, 15, 67). Paykoç ve arkadaşları (68), duodenum ülserli olgularda Cimetidin'le yaptıkları çift kör ve endoskopik kontrollü bir çalışmada plasebo ile % 50 şifa bulmuşlardır. Bu çalışmalara göre antasid-antikolinergik tedavi ile 6 haftada saptadığımız şifa, plasebo ile alınan sonuçlardan anlamlı olarak fazla, hatta hakkında hayli olumlu yayınlar yapılan Cimetidin'le tartışılabilir düzeydedir (9, 12, 14, 15, 44, 67).

Proglumid tedavisinden önce ve sonra bulunan ortalama bazal asid sekresyonu değerleri (6.453 ve 6.195 mmol/h) literatürde duodenum ülserli olgularda belirtilen ortalama bazal asid sekresyonu değerlerine uyum göstermektedir (16). Tedaviden önce ve sonraki maksimal asid sekresyonu değerleri ise (23.772 ve 20.217 mmol/h) belirtilenlerden düşük bulunmuştur (16). Bunda olguların hepsinin duodenum ülserli olmaması ve duodenuma kaçağın rol oynaması olasıdır. Çalışmada Proglumid tedavisinden sonra bazal ve maksimal asid sekresyonlarında saptanan azalma istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu sonuç literatürde görülen bazal ve maksimal asid sekresyonlarındaki % 30-80 arasında saptanan azalmaya uymamaktadır (58, 94). Maksimal asid sekresyonunda tedaviden sonra anlamlı bir azalma saptanamaması, ilacın özellikle hipersekretuar olgularda etkili olması ile açıklanabilir (94). Bununla birlikte bir çalışmada 1600 mg proglumid enjeksiyonundan sonra bazal ve maksimal asid sekresyonlarında anlamlı bir azalma gösterilememesi bizi desteklemektedir (3).

Proglumid tedavisinden önce ortalama bazal serum gastrini 84 pg/ml, tedaviden sonra 85 pg/ml bulunmuştur. Bu değerler literatürde duodenum ülserli olgularda saptanan ortalama değerlere uymaktadır (63). Tedaviden önceki ve sonraki gastrin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$). Proglumid her ne kadar antigastrinematik bir ilaç olarak tanımlanıyorsa da, literatürde serum gastrin düzeylerini anlamlı olarak azalttığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Galeone ve arkadaşları (31) 4 haftalık Proglumid tedavisinden sonra serum gastrin düzeylerinde önemli bir fark bulamadıklarını belirtmektedirler. Ancak gerek gastrin metabolizmasındaki karışıklık, gerekse ilacın kısa sürede aktivitesinin kaybolması, ayrıca duodenum ülserli olgularda sadece yemeklerden sonra hipergastrineminin kesin olması bu konuda karara varılmasını güçleştirmektedir (54, 95).

Proglumid ile duodenum ülserinde plaseboyla eşit düzeylerde şifa saptanması, ayrıca ilacın mide asid sekresyonunu azaltmaması, ilacın muhtemel etkisinin

antisekretuar yolla olmadığını düşündürmektedir. Duodenum ülserinden farklı olarak etyopatogeneizde asid-peptik aktivitenin yanısıra diğer bazı etkenlerin de rolü olduğu bilinen mide ülserinde Proglumid'in klasik tedavi ile aynı oranda şifa sağlaması bu düşünceyi kuvvetlendirmektedir. Proglumid'in etki mekanizması tam bitinmemekle birlikte mukoza'nın beslenmesini ve direncini arttırması olası görülmektedir.

ilginç olarak Scheurer ve arkadaşları (79) tarafından yapılan endoskopik kontrollü bir çalışmada, duodenum ülserli olguların 3 haftada % 53, 6 haftada % 73; mide ülserli olguların ise 3 haftada % 26, 6 haftada % 83 oranında kendiliğinden iyileştiği belirtilmektedir. Bu oranlar, olguların hastanede izlenmeleri, ülserlerin çoğunun akut olması ve kullanılan antasid miktarının belirtilmemesi gibi nedenler yüzünden tartışılabilir. Bununla birlikte hiçbir tedavi uygulanmadan peptik ülserin kendiliğinden iyileşebilmesi, kesin olarak herhangi bir tedavinin değerliliğinin belirlenmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle gerek antasid-antikolinerjik ilaçların, gerekse diğer ilaçların, benzer gruplarda ve şartlarda endoskopik kontrollü olarak ve kapsamında antasid bulunmayan plasebo kullanılarak yapılacak çalışmalarla değerlendirilmeleri şarttır.

Özet olarak, peptik ülserde yemeklerden yarım saat önce antikolinerjik, yemeklerden 1 ve 3 saat sonra etkin ve yeterli dozda antasid tedavi ile iyileşmenin artması beklenebilir. Glokom, prostat hipertrofisi, akciğer ve kalp rahatsızlığı olan olgularda ve midede boşalma güçlüğü olanlarda antikolinerjik tedavi uygulanmamalıdır (2, 13, 70). Cimetidin, memleketimizde yapılmaması ve diğer ilaçlara göre pahalı olması nedeniyle, ancak antasid-antikolinerjik tedavi uygulanamayan veya bu tedavi ile iyileşmeyen duodenum ülserli olgulara önerilebilir. Mide ülserli olgularda ise antasid-antikolinerjik ve henüz etki mekanizmaları tam olarak bilinmeyen, ancak mukoza direncini arttırdığı ileri sürülen diğer ilaçların yanısıra Proglumid ve Cimetidin tedavisi de denebilir (18, 41, 70).

Ö Z E T

Çalışmada, poliklinikten izlenen 22 mide ülserli ve 32 duodenum ülserli olguya Proglumid ve Antasid-Antikolinergik tedavi uygulandı. Sonuçlar 3 ve 6. haftalarda yapılan endoskopik muayene ile değerlendirildi. Mide ülserli olgularda her iki tedavi ile de şifa benzer oranlarda bulundu. Duodenum ülserli olgularda Antasid-Antikolinergik tedavi ile şifa Proglumid'den anlamlı olarak yüksek bulundu. Proglumid'in bazal asid sekresyonu ve maksimal asid sekresyonuna herhangi bir etkisi görülmedi. Antigastrinamik bir ilaç olarak bilinen Proglumid ile tedaviden sonra bazal serum gastrin düzeylerinde önemli bir değişiklik saptanamadı. Konu ile ilgili olarak, plasebo ile karşılaştırmalı ve endoskopik kontrollü çalışmaların gerekliliği belirtildi.

K A Y N A K L A R

1. Amure BO: Anticholinergic drugs in the management of duodenal ulcer. *Practitioner* 195:335, 1965
2. Atmaca NS: Anti-asid ve anti-kolinergik ilaç tedavisi. *Ankara Hastanesi Dergisi Cilt II, Sayı 3, 195, 1976*
3. Atmaca NS: Proglumid (Milid)'in bazal ve histaminle artırılmış salgı hacmi ve serbest asit yoğunluğu üzerine tesiri. *Mavi Bülten Cilt 10, Sayı 1, 38, 1978*
4. Bader JP, Morin T, Bernier J: Treatment of gastric ulcer by Cimetidine. A multicenter trial. In *Cimetidine: Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists*. Edited by WL Burland, MA Simkins. Amsterdam-Oxford, *Excerpta Medica* 287, 1977
5. Baume PE, Hunt JH: Failure of potent antacid therapy to hasten healing in chronic gastric ulcers. *Aust Ann of Med* 18:113, 1969
6. Baume PE, Hunt JE, Piper DW: Glycopyrronium bromide in treatment of chronic gastric ulcer. *Gastroenterology* 63:399, 1972
7. Becker HB, Reeder DD, Thompson JC: The effect of prostoglandin E., on the release of gastrin and gastric secretion in dog. *Endocrinology* 93:1148, 1973
8. Bedi BS, Debas HT, Gillespie G: Effect of bile salts on gastrin release. *Gastroenterology* 60:256, 1971
9. Binder HJ, Cocco A, Crossley RJ: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: A multicenter double-blind study. *Gastroenterology* 74: 380, 1978

10. Black RB, Roberts G, Rhodes J: The effect of healing on the bile reflux in gastric ulcer. *Gut* 12:552, 1971
11. Black JW, Duncan WAM, Durant CU: Definition and antagonism of histamin H_2 -receptors. *Nature* 236:385, 1972
12. Blackwood WS, Pickard RG, Maudgal DP, Lawrence D, Northfield TC: Cimetidine in duodenal ulcer. Controlled trial. *Lancet* 2:174, 1976
13. Bockus HL: The therapy of peptic ulcer. *Gastroenterology*, HL Bockus and associate editors. Third Edition, London, WB Saunders Co, 1974, p:674-710
14. Bodemar G, Norlander B, Walan A: Cimetidine in the treatment of active peptic ulcer disease. In *Cimetidine: Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H_2 -Receptor Antagonists*. Edited by WL Burland, MA Simkins. Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica 224, 1977
15. Bodemar G, Walan A: Maintenance treatment of recurrent peptic ulcer by Cimetidine. *Lancet* 1:403, 1978
16. Bogoch A: Gastric secretion. *Gastroenterology*, A Bogoch and associate editors. New York, Mc Graw-Hill Book Co, 1973, p:296-320
17. Butler ML, Gersh H: Antacid vs placebo in hospitalized gastric ulcer patients: A controlled therapeutic study. *Amer J Dig Dis* 20: 803, 1975
18. Ciclitira PJ, Machell RJ, Farthing NJ: A controlled trial of Cimetidine in the treatment of gastric ulcer. In *Cimetidine: Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H_2 -Receptor Antagonists*. Edited by WL Burland, MA Simkins. Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica 283, 1977
19. Cohen S, Lipshultz W: Role of gastrin supersensitivity in the pathogenesis of lower esophageal spincter hypertension in achalasia. *J Clin Invest* 50:1241, 1971
20. Doll R, Price AV, Pygott F: Continuous intragastric milk drip in the treatment of uncomplicated gastric ulcer. *Lancet* 1:70, 1956
21. Doll R: Medical treatment of gastric ulcer. *Scott Med J* 9:183, 1964
22. Dotewall G, Schröder G, Walan A: The effect of poldine, glycopyrrolate and l-hyoscyamine on gastric secretion of acid in man. *Acta Med Scand* 174:169, 1965
23. Douthwaite A, Hills TH, Hunt JN: Long continued inhibition of gastric secretion by poldine methosulphate in patients with peptic ulcer. *Brit Med J* 1:1575, 1961

24. Dozois RR, Kelly KA: Gastric secretion and motility in duodenal ulcer. Effect of current vagotomies. *Surg Clin Nort Amer* 56:1267, 1976
25. Dyck WP, Belsito A, Fleshler B: Cimetidine and placebo in the treatment of benign gastric ulcer: A multicenter double blind study. *Gastroenterology* 74:410, 1978
26. Ebeid AM, Fischer JE: Gastrin and ulcer disease. *Surg Clin Nort Amer* 56:1249, 1976
27. Ernas SS, Grossman MI: Production of duodenal ulcer in cat by infusion of porcine gastrin. *Gastroenterology* 52:959, 1967
28. Fordran JS, Collins JAH: Antacid pharmacology in duodenal ulcer. *N. Eng J Med* 274:921, 1966
29. Friedlander PH: Ambulatory treatment of duodenal ulcers; of fruit juice, olive oil, hexametonium and methantheline. *Lancet* 1:389, 1954
30. Friesen SR, Crosby I, Boggan M: An experiment study of antral gastrin mechanism. *Surgery* 75:517, 1974
31. Galeone M, Moise G, Ferratte F: Double-blind clinical comparison between a gastrin-receptor antagonist, proglumide, and a histamine H₂-blocker, Cimetidine. *Current Medical Research and Opinion* 5:376, 1978
32. Ganguli PC, Hunter WM: Radio-immunoassay of gastrin in human plasma. *J Physiol* 220:499, 1972
33. Ganguli PC, Polak JM, Pearse AGE: Antral gastrin-cell hyperplasia in peptic ulcer disease. *Lancet* 1:583, 1974
34. Gedde-Dahl D: Radioimmunoassay of gastrin; fasting serum levels of humans with normal and high gastric secretion. *Scand J Gastroent* 9:41, 1974
35. Gillespie IE, Grossman MI: Gastric secretion of acid in response to portal and systemic venous injection of gastrin. *Gastroenterology* 43:189, 1962
36. Gillespie G, Gray GR, Smith IS: Short-term and maintenance Cimetidine treatment in severe duodenal ulceration. In *Cimetidine: Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists*. Edited by WL Burland, MA Simkins. Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica 240, 1977
37. Gray GR, Smith IS, Mackenzie J: Long term Cimetidine in the management of severe duodenal ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 74:397, 1978

38. Gregory RA, Hardy PM, Jones DS: The antral hormone gastrin. Structure of gastrin. *Nature* (London) 204:931, 1961
39. Gregory RA, Tracy HJ: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut* 5:103, 1964
40. Gregory RA, Grossman MI, Tracy HJ: Nature of the gastric secretagogue in Zollinger-Ellison tumors. *Lancet* 2:543, 1967
41. Grossman MI, Guth PH, Isenberg JI: A new look at peptic ulcer. *Ann of Intern Med* 84:57, 1976
42. Guyton AC: Stimulation of gastric acid secretion by gastrin. *Text Book of Medical Physiology, AC Guyton, 5. Edition, 1976, p.874*
43. Hayes JR: A duodenal role in gastrin release. *Gut* 15:626, 1974
44. Hetzel DJ, Hansky J, Shearman DJC: Cimetidine treatment of duodenal ulcer. Short term clinical trial and maintenance study. *Gastroenterology* 74:389, 1978
45. Hollander F: The two-component mucous barrier: Its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. *Arch Intern Med* 93:107, 1954
46. Hollander F, Harlan J: Antacid vs placebo in peptic ulcer therapy. A controlled double-blind investigation. *JAMA* 226:1181, 1973
47. Hunt JN, Wales RC: Progress in patients with peptic ulceration treated for more than five years with poldine, including. A double-blind study. *Brit Med J* 2:13, 1966
48. Ippoliti AF, Sturdevant AL, Isenberg JI: Cimetidine versus intensive antacid therapy for duodenal ulcer. *Gastroenterology* 74:2,393, 1978
49. Isenberg JI, Asendes A, Walsh JH: Resting and pentagastrin-stimulated gastroesophageal sphincter pressure in patients with Zollinger-Ellison Syndrome. *Gastroenterology* 61:655, 1971
50. Isenberg JI, Richardson CT, Fordran JS: Pathogenesis of peptic ulcer. In *Gastrointestinal Disease, MH Sleisinger and JS Fordran. Second edition Philadelphia, WB Saunders Co, 1978, p:792-806*
51. Kaye MD, Rhodes J, Beck P: A controlled trial of glycopyrronium and l-hyoscyamine in the long term treatment of duodenal ulcer. *Gut*, 11:559, 1970
52. Korman MG, Soveny C, Hansky J: Radioimmunoassay of gastrin: The response of serum gastrin to insulin hypoglycemia. *Scand J Gastroent* 6:71, 1971
53. Korman MG, Soveny C, Hansky J: Effect of food on serum gastrin evaluated by radioimmunoassay. *Gut* 12:619, 1971

69. Peterson WL, Sturdevant RAL, Frankl H: The effect of antacid regimen on the healing and pain of duodenal ulcer. *New Eng J Med* 294:341, 1977
70. Peterson WL, Fordran JS: Reduction of gastric acidity, *Gastrointestinal Disease*, Edited by Sleisenger MH, Fordran JS. 3th edition, Philadelphia, WB Saunders Co, 1978, p:891-903
71. Piper DW, Stiel MJ: A comparison of a series of newer anticholinergic agents with atropine as regards their effect on saliva flow and gastric secretion in man. *Gut* 3:65, 1962
72. Piper DW, Fenton BH: Antacid therapy of peptic ulcer. II. An evaluation of antacids. *Gut* 5:585, 1964
73. Pounder RE, Williams JG, Milton-Thompson GJ: Effect of Cimetidine on 24 hour intra gastric acidity in normal subjects. *Gut* 17:133, 1976
74. Pounder RE, Williams JG, Russell RCG: Inhibition of food-stimulated gastric acid secretion by cimetidine. *Gut* 17:161, 1976
75. Rayford PL, Thompson JC: Gastrin. *Surg Gynecol Obstet* 145:257, 1977
76. Reeder DD, Becker HD, Thompson JC: Effect of intravenously administered calcium on serum gastrin and gastric secretion in man. *Surg Gynecol Obstet* 138:847, 1974
77. Rovati AL: The relationship between chemical structure of a new dicarboxylic amino-acid derivative and antigastrin activity in the rat. *Brit J of Pharmacology* 34:677, 1968
78. Ruffin JM, Cayer D: The role of anticholinergic drugs in treatment of peptic ulcer disease. *Ann NY Acad Sci* 99:179, 1962
79. Scheurer U, Witzel L, Halter F: Gastric and duodenal ulcer healing under placebo treatment. *Gastroenterology* 62:838, 1972
80. Seideline R: Effect of poldine methosulphate on gastric secretion of acid. *Brit Med J* 1:1079, 1961
81. Semb LS, Berstad A, Myren J et al: A double-blind multicenter comparative study of Cimetidine and placebo in short-term treatment of active duodenal ulceration. In *Cimetidine: Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists*. Edited by WL Burland, MA Simkins. Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica 248, 1977
82. Shinagawa F, Fujita R, Hasegawa Y: Clinical evaluation of KXM (Prog-lumide) in the treatment of peptic ulcer. *Results of a double blind controlled trial*. IV. Internal Medicine, Medical Department, University of Tokyo. *Yayınlanmamış özel çalışma*, 1975

54. Korman MG, Soveny C, Hansky J: Serum gastrin in duodenal ulcer. Part 1. Basal level and effect of food and atropine. *Gut* 12:899, 1971
55. Korman MG, Soveny C, Hansky J: Gastrin studies in gastric ulcer. *Gut* 13:166, 1972
56. Korman MG, Soveny C, Hansky J: Extra gastric gastrin. *Gut* 13:346, 1972
57. Lai KS: Quantitative study of the distribution of gastrin-like activity along the gut. *Gut* 5:334, 1964
58. Laveđant C, Molinie C: Clinical and biological study of the action exerted by Proglumide on hypersecretina duodenal ulcers. 9th International Congress of Gastro-Enterology, Paris, France, 1972
59. Lawrance JS: Dietetics and other methods in the treatment of peptic ulcer. *Lancet* I:482, 1952
60. Lennard-Jones JE: Experimental and clinical observations on poldine in treatment of duodenal ulcer. *Brit Med J* 1:1071, 1961
61. Levant JA, Walsh JH, Isenberg JI: Stimulation of gastric secretion and gastrin release by single oral doses of calcium carbonate in man. *N Eng J Med* 284:555, 1973
62. Mackenzie M et al : Localization of exogenous labelled gastrin in rats gastric mucosa. *Surg Forum* 25:330, 1974
63. McGuigan JE: On the distribution and the release of gastrin. *Gastroenterology* 64:497, 1973
64. Melrose AG, Pinkerton IW: Clinical evaluation of poldine methosulphate. *Brit Med J* 1:1076, 1961
65. Memik F, Güngör ÖF, Yıldız A, Tekin E: Duodenal ülser tedavisinde Proglumid'in yeri. *Türk Gastroenteroloji Dergisi*. III. Türk Gastroenteroloji Kongresi Özel Sayısı, 70, 1979
66. Michael JB, Reeder DD: Dynamic characteristic of gastrin release. *Amer J Surg* 123:137, 1972
67. Northfield TC, Blackwood WS: Short communication: Controlled clinical trial of Cimetidine for duodenal ulcer. In *Cimetidine: Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists*. Edited by WL Burland, MA Simkins. Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica 272, 1977
68. Paykoç Z, Kesim E: Aktif duodenum ülseri tedavisinde Cimetidine. Kontrollü çift kör çalışma. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 32:3:333, 1979

83. Stadil F, Rehfeld JF: Radioimmunoassay of gastrin in human serum. *Scand J Gastroent* 6:61, 1971
84. Stern DH, Walsh JH: Release of gastrin in post operative duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 62:817, 1972
85. Sturdevant RAL, Isenberg JI, Secrist D: Antacid and placebo produced similar pain relief in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 72:1, 1977
86. Sun DCH: Comparative study on the effect of glycopyrrolate and propantheline on basal gastric secretion. *Ann NY Acad Sci* 99:104, 1962
87. Sun DCH: Long-term anticholinergic therapy for prevention of recurrences in duodenal ulcer. *Amer J Dig Dis* 9:706, 1964
88. Temperley JM, Stagg BH: Disappearance of gastrin and pentagastrin in portal circulation. *Gut* 12:372, 1971
89. Trevino H, Anderson J, Davey PG: The effect of glycopyrrolate on the course of symptomatic duodenal ulcer. *Amer J Dig Dis* 12:983, 1967
90. Trudeau WL, McGuigan JE: Relations between serum gastrin levels and rates of gastric hydrochloric acid secretion. *New Eng J Med* 284:408-1971
91. Villar HV: Suppression of gastric secretion and serum gastrin antibody. *Amer J Surg* 131:64, 1976
92. Walsh JH, Yalow RS, Berson SA: The effect of atropine on plasma gastrin response to feeding. *Gastroenterology* 60:16, 1971
93. Walsh JH, Maxwell V, Isenberg JI: Biological activity and clearance of human big gastrin in man. *Clin Res* 23:259, 1975
94. Weiss J: Double-blind clinical evaluation of the antihypersecretive activity of Proglumide in gastric secretion induced by pentagastrin and other stimulants. 9th International Congress of Gastro-Enterology Paris, France, 1972
95. Wedrop RIC, Ficher JE: Plasma gastrin and acid secretion in patients with peptic ulceration. *Lancet* 2:857, 1974
96. Wedrop RIC, Hirsch H: Characteristics of release of duodenal gastrin. *Amer J Surg* 133:280, 1977
97. Yalow RS, Berson SA: Size and change distinctions between endogenous human plasma gastrin in peripheral blood and heptadecapeptide gastrins. *Gastroenterology* 58:609, 1970