

Postoperatif reflü özofajit tedavisinde omeprazol

Omeprazol in treatment of postoperative reflux oesophagitis

Dr. Haldun GÜNDOĞDU, Dr. Uğur YILMAZ, Dr. Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ,
Dr. Hakan HALICI, Dr. Orhan ELBİR

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji ve Gastroenteroloji Cerrahisi klinikleri, Ankara

ÖZET: Reflü özofajitin tedavisinde omeprazolün etkinliği birçok çalışmayla gösterilmiştir. Ancak postoperatif olarak ortaya çıkan reflü özofajitin tedavisindeki yeri ve etkinliği araştırılmamıştır. Bu çalışmada biz postoperatif reflü özofajit gelişen 24 hastada omeprazol tedavisinin etkilerini inceledik. Hastaların 17 tanesi daha önce H2 reseptör antagonisti kullanmış ve yarar görmemişti. Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın 14'ü erkek, 10'u kadın ve yaşları 21-63 arasındaydı. Reflü özofajite yol açan ameliyat nedenleri; 6 olguda (%25) akalazy, 7 olguda (%29) hiatal herni, 5 olguda (%21) kardiya kanseri ve 6 olguda da (%25) duodenal ülserdi. Semptomları postoperatif 2-6 ay arasında (ortalama 4.8 ay) ortaya çıkan olguların tanı ve takipleri endoskopik olarak yapıldı. Bütün hastalara tek doz 20 mg/gün omeprazol başlandı. 4 haftalık tedavi sonunda endoskopik iyileşme %54, 8 hafta sonunda ise %91.7 oldu. Tedavi sırasında görülen yan etkiler kendiliğinden kayboldu. Bu sonuçlar ışığında omeprazolün postoperatif reflü özofajit tedavisinde etkili bir seçenek olduğuna karar verdik.

Anahtar kelimeler: **Postoperatif reflü özofajit, omeprazol**

SUMMARY: The efficacy of omeprazole in reflux oesophagitis has been shown in many studies. The administration of omeprazole in postoperative reflux oesophagitis was not studied previously. We have investigated the effect of omeprazole therapy in 24 patients with postoperative reflux oesophagitis. Seventeen of these patients have not benefited from previous H2 receptor antagonist treatment. Fourteen of these patients were male, 10 female, and the age range was 21 to 63 years. The pathologies leading to reflux oesophagitis were achalasia in 6 cases (25%), hiatal hernia in 7 cases (29%), cardia cancer in 5 cases (21%), and duodenal ulcer in 6 cases (25%). Appearance of symptoms were in the 2nd - 6th month postoperatively (mean follow-up: 4.8 months). The cases were diagnosed and followed up by endoscopy. Omeprazole was administered to all patients 20 mg/day. Complete endoscopic healing was 54% at 4 weeks, and 91.5% at the end of 8 weeks follow-up. Resolution of adverse effects occurred during therapy spontaneously. We believe omeprazol treatment can be an effective alternative in reflux oesophagitis therapy.

Key words: **Postoperative reflux oesophagitis, omeprazol**

PROTON pompa inhibitörü olan omeprazolün kullanım alanına girmesiyle reflü özofajitin tedavisi yeni bir boyut kazanmıştır. Bir benzimidazol türevi olan omeprazol primer uyarıdan bağımsız bir şekilde bazal ve uyarılmış asit sekresyonunu doza bağlı olarak inhibe eder. Etkisini asit sekresyonu yolunun son aşaması olan, midenin parietal hücrelerindeki H/K-ATP az enzim sistemini (proton pompası) inhibe ederek gösterir. Oral olarak alınmasından sonra antisekretuar etkisi 1 saat içinde başlar ve 2 saat sonra maksimum düzeye erişir. Hızla metabolize olarak idrarla atılır (1-3).

Omeprazolün kullanım alanına girmesinden önce reflü özofajit H2 reseptör antagonistleri, sisaprid ve sukralfat gibi ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılıyordu. Ancak 1980'li yılların sonuna doğru yapılan çalışmalar gastroözofageal reflü hastalığının medikal tedavisinde omeprazolün ilk seçenek ol-

ması gerektiğini gösterdi (4-6).

Postoperatif reflü özofajit (PRÖ) özofagogastrik girişimlerden sonra görülebilen ve çoğu kez ciddi seyreden bir problemidir ve ameliyat geçirmemiş hastaların reflü özofajitine göre bazı ayrıcalıklar gösterir. Uygulanan cerrahinin normal anatomiye bozması sonucunda olduğundan medikal tedavi ile kür sağlanması çok zordur. Amaç kısa zamanda semptomları ortadan kaldırmak, gerekiyorsa idame tedavisine geçmek ve tekrar cerrahi tedavi gereksinimini minimuma düşürmek olmalıdır. Biz de üst gastrointestinal sistem ameliyatı geçiren ve postoperatif reflü özofajit gelişen olgularda omeprazolün etkinliğini araştıran bir çalışma planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada postoperatif reflü özofajit gelişen 24 hasta değerlendirildi. Bu hastalar, 1981-1991 yıl-

Tablo 1. Hastalarımızda reflü özofajite neden olan ameliyatlar

Hastalık	Ameliyat	Olgu sayısı
Akalazya	Heller - Zaagier	3
Akalazya	Gröndhal	2
Akalazya	Minkari ameliyatı	1
Hiatal herni	Tanner onarım	7
Kardiya kanseri	Proksimal gastrektomi	5
Duodenal ülser	BTV + HMPP	2
Duodenal ülser	BTV + GJ	4

BTV+HMPP: Bilateral trunkal vagotomi+Heineke- Mikulicz piloroplasti

BTV + GJ: Bilateral trunkal vagotomi + Gastrojejunostomi

ları arasında akalazya ve hiatal herni, 1986-1991 yılları arasında da duodenal ülser nedeniyle ameliyat ettiğimiz tüm hastalarla, 1989-1991 yıllarında kardiyaca nedeniyle proksimal gastrektomi yaptığımız hastalara anket mektubu gönderilerek belirlendi. Anket formunda hastalara geçirdiği ameliyattan sonra kusma, bulantı, yanma hissi ve geçirme gibi yakınmalarının olup olmadığı, ol-duysa bizim dışımızda hangi merkeze başvurdu-ğu ve nasıl bir tedavi yapıldığı soruldu. En küçük dispeptik yakınması olanlar kontrol amacıyla polikliniğe davet edildi. 1991 nisan ayında 638 soru anketinden 312'sine yanıt geldi. Yakınması olan 211 hasta mektup ve telefonla kontrole çağrıldı. Davete uyan 85 tanesine endoskopik tetkik yapıldı. 19 hastada evre 2-3 özofajit hali vardı. Başka merkezlerde ameliyat olmuş ancak postoperatif yakınmaları nedeniyle hastanemize başvuran hastalardan evre 3 özofajiti olan 5 hasta da çalışmaya dahil edildi. 24 olgunun 17'si (%70.8) PRÖ nedeniyle daha önce H2 reseptör antagonisti kullanmış fakat faydalanmamış hastalardı. Bu olgular senede iki kürden fazla bu tedaviyi kullanmalarına rağmen yaptığımız endoskopide en az evre 2 özofajit saptadığımız hastalardı. Bu hastalarda PRÖ'ye neden olan primer ameliyatlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 24 hastanın 14'ü erkek, 10'u kadın ve yaşları 21-63 arasındaydı. Bütün hastalara günde tek doz halinde 20 mg omeprazol başlandı ve tedavi 8 hafta sürdürüldü. 2 hastada omeprazol dozu 40 mg/gün olacak şekilde 4 hafta daha devam edildi. 1995 nisan ayına kadar 6 aylık periyodlarla hastalar kontrole alınarak yakınmaları soruldu ve endoskopi yapıldı. Sonuçlar hastaların yakınmaları, endoskopik bulgular ve ilacın yan etkileri ana başlıklarıyla değerlendirildi.

SONUÇLAR

4 haftalık tedavi sonucunda 13 hastada (%54) endoskopik iyileşme saptanırken 15 hastanın (%62.5) yakınmaları kayboldu. 8. haftanın sonunda 22 hastanın (%91.7) hem yakınmaları iyileşti ve hem de endoskopik olarak özofajit tablosunun kaybolduğu görüldü. Semptomları devam eden 2 hastada tedaviye omeprazol dozu 40 mg/gün olacak şekilde 4 hafta daha devam edildi. Bu 2 hastanın yakınmaları kaybolmasına karşın endoskopik özofajit hali devam etti. Hastalarda çok sık ilaç kullanma gereği olduğundan birisi 18, diğeri 21 ay sonra cerrahi tedaviye alınarak funduplikasyon uygulandı. 6 aylık periyodlarla takip edilen diğer 22 hastadan 15'inde (%62.5) semptomların tekrarlama nedeniyle senede bir kez 4 haftalık omeprazol 20 mg/gün idame tedavisine gerek oldu. 3 hastada (%12.5) ise bu tedavi senede 2 kez uygulandı. Semptomsuz seyreden 4 hastaya 2 seneden sonra endoskopi yapılmadı. Diğer hastaların endoskopik incelemelerinde semptomların olduğu dönemlerde bile özofajit tablosunun evre 2'ye ulaşmadığı gözlemlendi.

Daha önce H2 reseptör antagonisti kullanan 17 hastadan 2'si omeprazol tedavisine rağmen cerrahiye giden hastalardı. 10 hasta (%58.8) 4. haftanın sonunda ve 5 hasta da 8. haftanın sonunda semptomsuz hale geldi.

Tedavi sırasında ilaca bağlı epigastrik ağrı, baş ağrısı, bulantı ve diyare gibi yan etkiler toplam 9 hastada (%37.5) görüldü (Tablo 4). Bu yan etkiler nedeniyle hiç bir hastada ilacı kesmeye gerek olmadı. Semptomlar kendiliğinden geriledi ve kayboldu. Sadece diyaresi olan 4 hastada diyet ayarlamasına gidildi ve 1'inde 2 gün antidiyareik ilaç kullanıldı.

Tablo 2. Reflü özofajitin endoskopik sınıflaması

Evre 0: Hastalık gözlenmedi.
Evre 1: Hafif özofajit. Mukoza eritemli ve ödemli.
Evre 2: Orta derecede özofajit. Evre 1 + lineer ülserasyonlar.
Evre 3: Şiddetli özofajit. Derin ve diffüz ülserasyonlar.
Evre 4: Kronik özofajit. Ülserasyonlar kas yapılarını da kapsar.

TARTIŞMA

Reflü özofajit, normal gastrik içerik ile özofagus mukozasının uzun süreli ilişkisi sonucu distal özofagusta oluşan kimyasal inflamasyondur. Tüm sağlıklı insanlarda gastroözofageal reflü olabilir. Sağlam insan ile reflü özofajit olan hasta arasındaki fark reflü olup olmaması değil, reflü ataklarının sıklığı ve reflü olan materyelin özofagusta kalma süresi ile burada yaptığı tahribattır (7). Reflü özofajit deyimini ilk kez 1951 yılında Allison kullanmıştır. Patogenezinde 4 faktörün önemi vardır. Bunlar reflüyü engelleyen oluşumların durumu, midenin asit ve pepsini, özofagus mukozası ve gastrointestinal hormonlardır. Reflüyü engelleyen oluşumlar, diafragmanın kıskaç etkisi, His açısı ve alt özofagus sfinkterinin durumudur. Mide ve özofagus üzerine yapılan ameliyatlarda esnasında veya hiatus hernilerinin cerrahi tedavileri sırasında reflüyü engelleyen bu oluşumlarda meydana gelen değişiklikler nedeniyle de reflü özofajit oluşabilir. Sıklıkla distal özofagusa yapılan travma ve posterior mobilizasyon sırasında diafragmanın sağ krus liflerinin zedelenmesi sonucunda oluşan bu duruma postoperatif reflü özofajit denir (7-9). Vagotomiden sonra da PRÖ görülebilir. Normalde intraabdominal basınç artışlarına karşı koruyucu bir mekanizma olan alt özofagus sfinkteri vagotomiden sonra bu özelliğini kaybedebilir. (10,11). His açısının distorsiyonu da özofageal refluya neden olabilir. Windsor Billroth 1 operasyonundan sonra % 50

ve polya gastrojejunostomiden sonra da % 27 oranında özofageal refluyu radyolojik olarak gösterdi (12). Değişik serilerde görülme sıklığı %1-4 arasındadır (7,11,13,14).

Omeprazol bir substitute benzimidazol olup, insanlarda oral verilmesini takiben mide asit sekresyonunu inhibe etmektedir. Parietal hücrelerde HCl üretiminin son adımı protonların hücre içi tübülo-veziküllerde toplanmasıdır. Bunun veziküllerin membranlarında bulunan aktif bir proton pompası aracılığıyla olduğu ve pompanın potasyuma bağlı bir ATP-az enzimi tarafından harekete geçirildiği bilinmektedir. Omeprazolün bu enzimle etkileşerek asit sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yani ilacın antisekretuar etkisi kolinerjik veya H₂ reseptörler ile antagonizma göstermesine bağlı değildir. İnsanlarda oral tek doz şeklinde 20-80 mg'lık omeprazol ile yapılan çalışmalarda ilacın pentagastrin ile uyarılmış asit sekresyonu üzerinde uzun süreli bir inhibisyona yol açtığı gösterilmiştir. Oral olarak alınmasından sonra antisekretuar etkisi 1 saat içinde başlar ve 2 saat içinde maksimum düzeye erişir. Sekresyon inhibisyonu 72 saat içinde sona erer. Eliminasyon yarı ömrü 0.5-1 saattir. Plazma proteinlerine % 95 oranında bağlanır. İlacın kesilmesinden 3-5 gün sonra sekretuar aktivite normal düzeylere döner. Omeprazol hızla metabolize edilerek büyük oranda idrarla ve bir miktar da barsaklar yoluyla atılır (1-3).

Mide asiditesi ile ilişkili hastalıklarda kullanılması için önerildiğinden beri omeprazolün reflü özofajitte kısa süreli etkinliği ile ilgili çok sayıda kontrollü seriler yayınlanmıştır. 4 haftalık tedavi sonucunda iyileşme %57-88 arasındayken, 8. haftanın sonunda %74-96'ya kadar yükselmektedir (4,5,15-20). Omeprazol ile elde edilen iyileşme oranlarının kullanılan dozdan bağımsız olduğu dikkati çekmektedir. Reflü özofajitin H₂ reseptör antagonistleriyle tedavisi sırasında sigara içilmesinin iyileşmeyi negatif yönde etkilediği gösteril-

Tablo 3. Hastalarımızda omeprazol tedavisinin sonuçları

	Endoskopik iyileşme	Semptomatik iyileşme	Önceden H ₂ reseptör antagonisti tedavisi alan 17 hastada
4 hafta (20 mg/g)	% 54	% 62.5	% 58.8
8 hafta (20 mg/g)	% 91.7	% 91.7	% 88.2
12 hafta (40 mg/g)	% 91.7	% 100	% 88.2

Tablo 4. Tedavi sırasında ilaca bağlı olarak görülen yan etkiler

Semptom	Hasta sayısı	%
Epigastrik ağrı	8	33
Baş ağrısı	6	25
Bulantı	5	20.3
Diyare	4	16.6

miştir. Omeprazol ile tedavinin ise yaş, cinsiyet, tütün alışkanlığı, ülserasyonun derinliği veya striktür varlığı gibi faktörlerden etkilenmediği saptanmıştır (5,15).

Reflü özofajitin tedavisinde omeprazolden önce kullanılan ve günümüzde de alternatif olarak düşünülen bazı ilaçlarla ilgili karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. H2 reseptör antagonistleriyle yapılan tedavide iyileşme oranları çeşitli yayınlarda 4. haftanın sonunda %27-45, 8. haftanın sonunda ise %38-65'dir. Semptomların kaybolması endoskopik iyileşmeye göre daha çabuk ve yüksek oranda olmaktadır (4, 15-20). H2 reseptör antagonistleriyle yapılan tedaviden 6 ay sonra relaps oranı en az % 35'dir (21).

Prokinetik ilaçlar içinde en ümit vereni olan sisaprid alt özofagus sfinkteri basıncını ve mide boşalmasını artırır. interdijestif ve geç postprandiyal durumda sfinkter basıncında bir artış görülürken, erken postprandial dönemde değişiklik olmaz. Bu nedenle açken alınması önerilir (22). Gastroözofageal reflü olan hastaların tedavisinde H2 reseptör antagonistleriyle karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada 12 hafta sonunda %89 endoskopik iyileşme saptandı (23). Ancak kombine olarak kullanıldığında bu oranların daha da arttığı gösterilmiştir (24). Sisapridin uzun süreli kullanımıyla ilgili literatür bilgisi çok az olduğundan idame ve profilaksi tedavisi için önerilmemektedir (6).

Reflü özofajit tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç sukralfattır. Ancak yapılan çalışmalarda iyileştirici etkisinin diğer ilaçlardan daha az olduğu görülmüş ve hatta relapslar üzerine etkisi de gösterilememiştir (6,25).

Literatürdeki bütün bu çalışmalar reflü özofajitin tedavisinde omeprazolü önemli ölçüde öne çıkarmıştır. Ama postoperatif reflü özofajitte omeprazol kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Bu hastalarda, reflüyü engelleyen oluşumlarda, ameliyat sırasında meydana gelen bazı değişiklikler ya da anatomik bozulmalar söz konu-

Tablo 5. Omeprazol ve H₂ reseptör antagonistlerinin yan etkilerinin karşılaştırılması

	Omeprazol	Simetidin	Ranitidin
Tüm yan etkiler	% 13.4	% 17.2	% 12.9
Ciddi durumlar	% 1.1	% 1.0	% 0.9
İlaç kesme gereği	% 0.8	% 1.5	% 3.3

sudur. Tedavi sırasında nüksler daha yüksek oranlarda görülürler ve hastalar uzun süreli tedaviye gereksinim gösterirler. Bu aşamada ilacın etkinliğinin yanı sıra tedavi sırasında meydana gelen yan etkiler ve uzun süreli kullanımdaki güvenilirlik konuları da ön plana çıkar.

Çalışma grubumuzda 4 haftalık tedavi sonunda iyileşme oranı %54 ve semptomsuz hasta oranı %62.5 iken 8 hafta sonunda her iki oran da % 91.7'ye yükselmiştir. Tedaviden sonra nüks görülmeyen hasta sayısı 4 iken, 20 hastada (%83.3) tekrarlayan semptomlar nedeniyle yine ilaç kullanmaya gerek olmuş ve bunlardan 2'sine de cerrahi tedavi uygulanmıştır. Hastaların %62.5'luk grubunda senede bir kez ve %12.5'inde ise senede iki kez 4 haftalık tedavi yapıldı. Bunların hiçbirinde endoskopik muayene ile özofajit tablosunun evre 2'ye ulaştığı saptanmadı.

Omeprazol tedavisi sırasında toplam yan etki sıklığı literatürde %13.7'dir (26). Bizim hasta grubumuzda toplam %37.5 olarak saptanmasının nedeni hasta sayısının azlığı olabilir. Yan etkilerden dolayı olguların % 2.55'inde tedavinin kesildiği bildirilmesine rağmen bizim hastalarımızın hiçbirinde tedaviye ara vermeye gerek kalmadan semptomlar kayboldu. Yan etkilerin görülme sıklığı ve ilaç kesme gereği yönlerinden H2 reseptör antagonistleriyle karşılaştırıldığında omeprazol oldukça avantajlıdır (Tablo 5).

10.000'den fazla olgudaki deneyimler sonucunda omeprazolün çok güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmektedir. Deneysel çalışmalarda çok yüksek dozlarda (120mg/gün ve üstü) kullanıldığında antral G hücrelerinde ve fundal ECL hücrelerinde artış, antral D hücrelerinde ise azalma görülmektedir. Ancak normal tedavi dozlarında 2 yıldan uzun süreyle kullanıldığında G, D ve ECL hücrelerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle uzun süreli tedavide H2 reseptör antagonistleri kadar güvenlidir (27) aynı primer gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde olduğu gibi etkin ve uzun süreli uygulamada güvenli olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Naesdal J, Bodemar G, Walan A. Effect of omeprazole, a substituted benzimidazole, on 24-h intragastric acidity in patients with peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol.* 1984; 19:882-884.
2. Walt RP, Gomes Mde FA, Wood EC, et al. Effect of daily oral omeprazole on 24 hour intragastric acidity. *Br. Med. J.* 1983; 287:12-14.
3. Lorentzon P, Eklundh B, Brandtström A et al. The mechanism for inhibition of gastric (H⁺ + K⁺) ATPase by omeprazole. *Biochim Biophys Acta* 1985; 817:25-32.
4. Klinkenberg - Knol EC, Jansen JMBJ, Festen HPM, Meuwissen SGM, Lamers CBHW. Double-blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Lancet* 1987; 1:349-351.
5. Jansen JBMJ, Lamers CBHW. Omeprazole in the short-term treatment of reflux oesophagitis. *Digestion* 1989; 44 (suppl 1): 40-46.
6. Meuwissen SGM, Klinkenberg-Knol EC. Management of gastro-oesophageal reflux disease. Are there alternatives to omeprazole? *Digestion* 1989; 44 (suppl 1) 54-62.
7. Tekin EH, Condon RE. Özofageal hiatal herniler ve gastro-özofageal reflü. Editör: Sayek İ. Temel Cerrahi. 1. Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara, 1991; 677-688.
8. Alptuna E: Özofajitler. Editör. Alptuna E. Özofagus Hastalıkları. Mis Matbaası. Ankara 1981: 67-82.
9. De Meester TR, Attwood SEA. Gastroesophageal reflux disease, hiatus hernia, achalasia of esophagus and spontaneous rupture. In: Schwartz SI, Ellis H, Editors. *Maingot's Abdominal Operations. Section 5. Esophagus.* 9th ed. Appleton-Lange 1990: 513-55.
10. Clarke SB, Peary JB, Ward P. Oesophageal reflux after abdominal vagotomy. *Lancet* 1965; 2:824.
11. Day JP, Richter JE. Medical and surgical conditions predisposing to gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:587-607.
12. Windsor CWO. Gastroesophageal reflux after partial gastrectomy. *Br Med J* 1964; 2:1233.
13. Henderson RD. Gastroesophageal reflux following gastric operation. *Ann Thorac Surg* 1978; 26:563-571.
14. Low DE. Management of the problem patient after antireflux surgery. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994; 23:371-89.
15. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95:903-912.
16. Vantrappen G, Rutgeerts L, Schurman P, et al. Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in short-term treatment of ulcerative reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1988; 33:523-529.
17. Zeitoun P, Desjars Dekeranroe N, Isal JP. Omeprazole versus ranitidine in erosive oesophagitis (correspondence) *Lancet* 1987; ii; 621-622.
18. Havelund T, Laursen LS, Skoubo-Kristensen E. Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double-blind comparative trial. *Br. Med. J.* 1988; 296:89-92.
19. Sandmarks S, Carlsson R, Fausa O, et al. Omeprazole or ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23:625-632.
20. Dehn TL, Shepherd HA, Collin-Jones D. et al. Double-blind comparative study of omeprazole (40 mg od) vs cimetidine (400 mg pds) in the treatment of erosive reflux oesophagitis. *Gut* 1988; 12: A 1440.
21. Koelz H, Birchler R, Bretholz A et al. Healing and relapse of reflux esophagitis during treatment with ranitidine. *Gastroenterol.* 1986; 91:1198-1205.
22. Smout A, Bogaard J, Grade A, et al. Effects of cisapride, a new gastrointestinal prokinetic substance, on interdigestive and postprandial motor activity of the distal oesophagus in man. *Gut* 1988; 26:246-251.
23. Janisch H, Hütteman W, Bouzo M. Cisapride versus ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Hepatogastroenterology* 1988; 35:125-127.
24. Galmiche J, Brandstatter G, Evreux M, et al: Combined therapy with cisapride and cimetidine in severe reflux oesophagitis. A double-blind controlled trial. *Gut* 1988; 29: 675-681.
25. Simon B, Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux oesophagitis. *Am. J. Med.* 1987; 83 (suppl 3 B):43-47.
26. Nelis G F. Safety profile of omeprazole. *Digestion* 1989; 44 (suppl 1):68-76.
27. Arnold R, Koop H. Omeprazole: long-term safety. *Digestion* 1989; 44 (suppl1):77-86.