

Uzun dönem nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımına bağlı gastrik hasarda misoprostol ve famotidin'in etkileri

The effects of misoprostol and famotidin on gastric injury caused by long term non-steroid antiinflammatory drug usage

Dr. Coşkun YILDIZ, Dr. Hüseyin ÇELİKER, Dr. Sami AYHAN, Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU, Dr. Aziz KARAOĞLU, Dr. Ali Erhan KILIÇOĞLU

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET: Primer hastalıkları nedeniyle uzun dönem non-steroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanması gereken toplam 32 olguda misoprostol ve famotidin, bazal, birinci ve ikinci aylarda gastrik endoskopik skorlar ve romatizmal semptomlar üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla randomize olarak misoprostol (A) ve famotidin (B) grupları oluşturuldu. A grubundaki 16 olguya misoprostol 200 mcg, B grubundaki 16 olguya ise famotidin 20 mg, 12 saat ara ile oral yoldan (PO) verildi. Tüm olgular üç ay süreyle NSAİİ olarak 550 mg naproxen sodium 12 saatte bir ve 100 mg indomethacine suppozituar günde bir kez geceleri yatmadan önce kullandılar.

Çalışmadaki tüm ilaçlar olgular tarafından iyi tolere edildiler. Misoprostol kullanan olgularda, NSAİİ alınımına rağmen endoskopik skorlarda famotidin grubuna göre belirgin bir düşüş görüldü ($p<0.05$). NSAİİ kullanımına bağlı romatizmal semptomlardaki azalmaya misoprostol ve famotidin kullanımının etkisinin olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Anahtar kelimeler: **Misoprostol, famotidin, gastrik hasar, endoskopi, NSAİİ**

NONSTEROİD antiinflatuar ilaç (NSAİİ)'lar dünyada en çok reçete edilen ve kullanımları gün geçtikçe artan ilaç gruplarından birisidir (1). Analjezik ve antiinflatuar etkileri nedeniyle romatolojik hastalıklarda ve postoperatif, post-traumatik ağrı ve inflamasyonun kontrolünde, dismenore, migren ve üriner kolik gibi ağrılı durumların tedavisinde kullanılmaktadır (2-4). NSAİİ kullananlarda dispeptik yakınmalar, ilaç almayanlara göre 3-4 kez daha fazladır. Bu artış yaşlılar, peptik ülser öyküsü olanlar, kadınlar, sistemik hastalığı olanlar ve sigara içenlerde daha yüksek olmaktadır (5). Daha az yan etki

SUMMARY: To evaluate the effects of misoprostol and famotidin on gastric endoscopic scores and rheumatic symptoms during baseline, the first and the second months of the therapy, 32 cases taking long-term non-steroid antiinflammatory drugs (NSAID) for their primary disease were divided randomly to two separate groups: group A (misoprostol) and group B (famotidin). 16 patients from group A and 16 patients from group B were administered 200 mcg misoprostol and 20 mg famotidin, respectively, per oral twice a day. All patients received 550 mg naproxen sodium per oral twice a day and 100 mg indomethacine suppository daily as NSAIDs.

All the medications used were tolerated well during the study period. Significant decrease in endoscopic scores of group A compared with group B was observed despite NSAID administration ($p<0.05$). Rheumatic symptoms did not change with misoprostol and famotidin therapy ($p>0.05$).

Key words: **Misoprostol, famotidin, gastric injury, endoscopy, NSAID**

oluşturduğu ileri sürülen bir çok NSAİİ bulunmasına karşın bu ilaçların oluşturduğu dispepsi, peptik ülser ve komplikasyonları sorun olmaya devam etmektedir (6).

NSAİİ'ların dispeptik yan etkilerinden korunmak amacıyla çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Prostaglandin E1'in (PGE1) metilli sentetik bir analogu olan misoprostol'un, mukozal kan akımı, bikarbonat sekresyonu ve mukus tabakası sekresyonunu artırdığı, hücrede deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini arttırarak mide mukozası için sitoprotektif etki gösterdiği bilinmektedir (7-11). Midede bulunan histamin-2 (H2) reseptörlerini bloke ederek mide asit salgısını azaltan famotidin de, günümüzde peptik ülser tedavi ve profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (12-15).

Bu çalışmanın amacı, uzun dönem NSAİİ kullanan hastalarda gelişebilen gastrik hasarın önlenmesinde misoprostol ve famotidin etkinliğinin, gastroduodenal lezyonların belirlenmesinde en sensitif ve spesifik tanısal yöntem olan endoskopi ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 1994 ile Ekim 1995 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine NSAİİ kullanımını gerektirecek çeşitli nedenlerle başvuran ve herhangi bir ilaç kullanmayan 32 olgu alındı. Olgular, randomize olarak misoprostol (Grup A) ve famotidin uygulanan (Grup B) olmak üzere 2 gruba ayrılarak iki ay süre ile izlendi.

Olguların ayrıntılı anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, endokrin sistem hastalığı, olanlar, endoskopik incelemeye engel hali bulunanlar ve daha önce gastointestinal sistem kanaması geçiren olgular çalışma dışı bırakıldılar.

Olgulara tedavi öncesinde ve esnasında hastalığı ve ilaçların yan etkileri ile ilgili yakınmaları sorularak "var" ya da "yok" şeklinde kaydedildi.

Tedavi öncesi olgulara panendoskopik inceleme uygulandı. Bu esnada antral biopsi alınarak histopatolojik tetkike gönderildi. Ayrıca biopsi materyalinde bir dakikalık üreaz testi ile *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) varlığı araştırıldı.

Tüm olgulara bir gece açlığı takiben panendoskopik inceleme öncesinde 2 ml % 2'lik prilocaine farinks mukozasına püskürtülerek topikal anestezi sağlandı. Ardından sedasyon amacıyla midazolam iv 0,07 mg/kg (en fazla 5 mg) uygulandı. Olgular, sol yan yatar pozisyonda Olympus GIF Q 20 fiberoptik panendoskop ile incelendi. Biopsi örnekleri pilor kanalına 2 cm uzaklıktaki antrum mukozasından alındı. İnceleme bittikten sonra olgular

flumazenil ile 0,3-0,5 mg iv uygulanarak uyandırıldılar.

Bir dakikalık üreaz testi yapılırken deiyonize su ile taze hazırlanmış 1 ml % 10' luk üre ve 2 damla % 1'lik fenol kırmızısı karışımı içine endoskopi sırasında alınan antral biyopsi materyali atıldı. Bakterinin üreaz enziminin karışımındaki üreyi amonyağa dönüştürmesi sonucu solüsyonun sarı renginin bir dakikada pembeye dönüşmesi pozitif olarak değerlendirildi.

Her iki grupta da olgular NSAİİ olarak naproxen sodium 550 mg 12 saatte bir PO ve indomethacine 100 mg suppozituar günde bir kez geceleri yatmadan önce kullandılar.

Tüm tetkikler tedavinin 1. ve 2. aylarında tekrar edildi. Panendoskopi sırasında mide ve bulbus mukozası Tablo 1'deki sınıflamaya göre skorlandı (16).

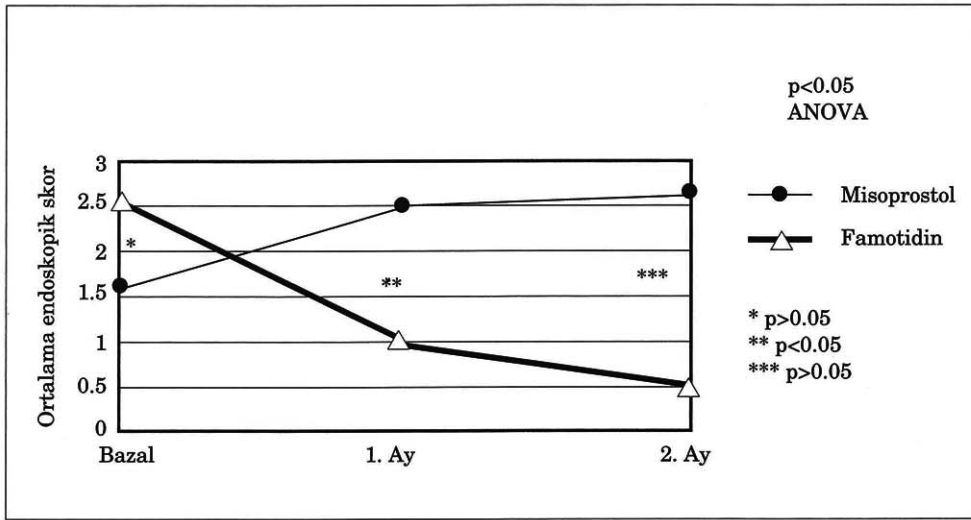
Olguların yaşları ortalama (standart sapma olarak belirtildi. *H. pylori* varlığı % olarak belirtildi. Misoprostol ve famotidin gruplarında endoskopik skorları istatistiksel olarak karşılaştırmak için "Tekrarlıyan Ölçümlerde Varyans Analizi" (Repeated Measure ANOVA) kullanıldı. ANOVA ile gruplar arasında anlamlı farklılık bulunduğunda, hangi iki grup arasında fark olduğu "İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi" ile saptandı. Semptomlar ve yan etkileri istatistiksel olarak karşılaştırmak için Chi-Square testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

BULGULAR

Çalışmayı toplam 32 olgu tamamladı. Olguların 16 tanesi A grubunda (misoprostol uygulanan) 15 kadın 1 erkek, 16 tanesi B grubunda (famotidin uygulanan) 12 kadın ve 4 erkek idi. A grubunda yaş ortalaması 39.2 ± 16.5 (19-70), B grubunda ise ortalama yaş 37.0 ± 8.9 (20-55) bulundu.

Tablo 1. Mide ve bulbus mukozasının endoskopik skorlanması

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



Grafik 1. Endoskopik skorların ortalamalarının tablosu

A ve B gruplarında olguların başlangıç, birinci ve ikinci ay endoskopik bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. A grubunda endoskopik skor ortalaması bazalde 2.50 ± 2.00 birinci ayda 1.19 ± 1.20 ve ikinci ayda 0.50 ± 1.00 iken, B grubunda sırası ile 1.69 ± 1.90 , 2.50 ± 1.10 ve 2.69 ± 1.80 olarak bulundu. A ve B grupları arasında belirgin farklılık saptandı ($p<0.05$). Bazal ve birinci ay ile birinci ve ikinci ay endoskopik skorları arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$) (Grafik 1).

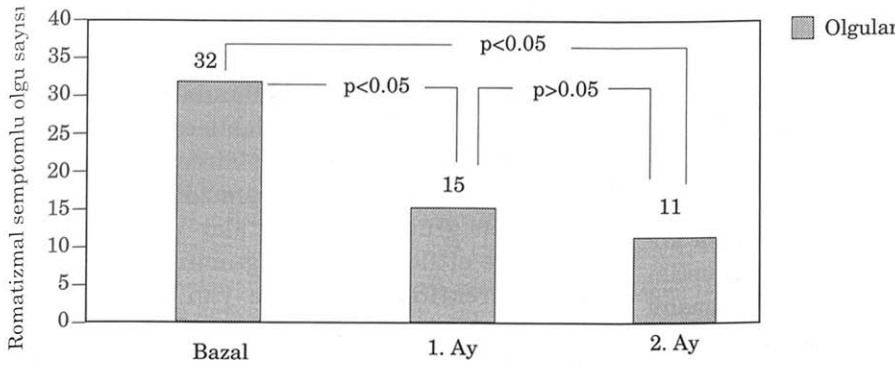
Misoprostol ve famotidin kullanımının olgular üzerindeki yan etkileri karşılaştırıldığında, A grubunda birinci ayda 16 olgunun 8'inde (% 50) yan etki görülürken B grubunda 16 olgunun 1'inde (% 6.25) yan etki görüldü ($p<0.05$). Yan etkilerin hiç biri tedavi kesmeyi gerektirmedi. Bi-

rinci ayda A grubunda B grubuna göre yan etki sıklığı anlamlı olarak daha fazlayken ($p<0.05$), ikinci ayda iki grup arasında yan etki açısından farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Olgularda misoprostol ve famotidin kullanımının romatizmal semptomlar üzerine olan etkileri karşılaştırıldı. A grubunda birinci ayda semptomlar 16 olgunun 8 tanesinde (% 50) devam ederen ikinci ayda 6 olguya (% 37.5) indi. B grubunda ise birinci ayda 16 olgunun 7 tanesinde (% 43.75) semptomlar devam etti. İkinci ayda semptomlar 7 olgudan 5'e (% 31.25) indi. Her iki grupta da romatizmal semptomlarda bazal değerlere göre birinci ay ve ikinci ay sonunda anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p<0.05$) (Grafik 2). Birinci ve ikinci ayda misoprostol ve famotidin kullanımının olgu-

Tablo 2. Olguların bazal, 1.ay ve 2.ay endoskopik skorları

GrupA	Bazal	1.ay	2.ay	GrupB	Bazal	1.ay	2.ay
1	5	1	1	1	0	3	3
2	0	1	0	2	0	2	3
3	2	0	0	3	2	5	3
4	0	1	0	4	0	3	3
5	0	3	0	5	4	2	2
6	6	1	0	6	1	3	3
7	4	2	0	7	1	3	1
8	2	3	0	8	0	3	1
9	7	3	1	9	0	2	3
10	3	0	1	10	0	0	0
11	2	0	0	11	4	2	4
12	2	0	0	12	1	1	3
13	2	0	1	13	3	3	0
14	2	3	4	14	7	3	7
15	1	0	0	15	2	2	2
16	2	1	0	16	2	3	5
Toplam	40	19	8	Toplam	27	40	43
Ortalama	2.50 ± 2.00	1.19 ± 1.20	0.50 ± 1.00	Ortalama	1.69 ± 1.00	2.50 ± 1.10	2.69 ± 1.80



Grafik 2. Çalışmadaki olguların romatizmal semptomlarının aylara göre dağılımı

ların romatizmal semptomları üzerine farklı bir etkilerinin olmadığı görüldü.

A grubunda başlangıçta 16 olgunun 6 tanesinde (% 37.5), birinci ayda 6 (% 37.5), ikinci ayda 7 (% 43.8) olguda *H. pylori* saptandı. A grubunda ise bazalde 7 (% 43.8), birinci ayda 8 (% 50), ikinci ayda 8 (% 50) olguda *H. pylori* saptandı. İki grup arasında bazalde, birinci ve ikinci aylarda *H. pylori* pozitifliği açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

NSAİİ'ler ağrı kesici ve antiinflatuar olarak romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteoartrit, gut gibi artrit ile seyreden hastalıkların tedavisinde yaygın biçimde kullanılmaktadırlar. Bu hastalardaki gastrointestinal sistem (GİS) yakınmalarının büyük çoğunluğuna NSAİİ'lerin neden olduğu bilinmektedir. Lanza ve arkadaşları (17)

bir haftalık NSAİİ alınımından sonra % 6.7 oranında mide ülseri ve % 1.4 oranında duodenum ülseri insidansı bildirmişlerdir. NSAİİ'lara bağlı GİS hasarının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, siklooksijenaz enzim inhibisyonuna bağlı endojen prostaglandinlerin azalması ve mukozaya doğrudan etki ile olduğu düşünülmektedir (16). NSAİİ'lerin mide ülseri onarımı için önemli bir mekanizma olan ülser kenarındaki hücre proliferasyonunu engellediği, misoprostol ile hücre proliferasyonunun tekrar arttığı gösterilmiştir (18).

Çalışmamızda, NSAİİ kullanımı sırasında oluşabilecek gastroduodenal hasarın önlenmesinde karşılaştırdığımız misoprostol ve famotidin grubundaki olguların bazal endoskopik skorlarında anlamlı bir fark yoktu. Tedavinin birinci ve ikinci ayında endoskopik skorlar arasında belirgin farklılık gözledik. Misoprostol grubunda birinci ve ikinci ay sonunda mide mukozasının endoskopik

Tablo 3. Misoprostol ve famotidin gruplarında yan etkilerin dağılımı

Yan etkiler	Misoprostol			Famotidin		
	Bazal	1. Ay	2. Ay	Bazal	1. Ay	1. Ay
Diare	-	3	-	-	-	1
Adet Kanaması*	-	2	1	-	-	-
Karın ağrısı	-	1	-	-	-	-
Karında gaz	-	1	-	-	-	-
Kasıntı	-	1	-	-	1	-

* Adet kanaması bittikten sonra oluşan lekelenme tarzında kısa süreli vaginal kanama

görünümünde görülen düzelme, famotidin grubuna göre daha belirgin olduğu ve misoprostolün NSAİİ'lar tarafından oluşturulan gastrik hasarı famotidine göre daha iyi düzelttiği saptandı. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalarla da uyumluydu (16,19-23). Lanza ve arkadaşları (20), 90 hastada, misoprostolün 6 gün boyunca tolmetin ile birlikte cimetidin ve plasebo kullananlara göre gastroduodenal hasar oluşumunu anlamlı derecede önlediğini rapor etmişler ve misoprostolün mukoza koruyucu etkisini cimetidine göre daha üstün bulmuşlardır. NSAİİ'lara bağlı lezyon oluşmasını önleme amacıyla yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda misoprostol, gastroduodenal lezyonların önlenmesinde cimetidin, ranitidin ve sukralfat'a göre üstün bulunmuştur (20,22,23).

NSAİİ kullanımına bağlı gastrointestinal kanama sıklığının arttığı bilinmektedir. Misoprostolün mukoza koruyucu etkisi direkt olarak paryetal hücrelerde adenilat siklaz enzim aktivitesini azaltması, cAMP oluşumunu engelleyerek antisekretuar etki göstermesi ve gastrik asit salınımını baskılamasına bağlıdır (8,10,24). Misoprostol ayrıca mukozal kan akımı, bikarbonat sekresyonu, mukus tabakası sekresyonu ve hücrede DNA sentezini artırması ile mide mukozasında sitoprotektif etki gösterir (7,8). Misoprostolün bu etkileri nedeniyle NSAİİ'lara bağlı olarak gelişen GIS irritasyonu, ülser ve kanama gibi komplikasyonları önlediği gösterilmiştir (25).

NSAİİ kullanılan hastalarda gelişebilecek gastrointestinal lezyonları engellemek için kullanılacak ilacın, NSAİİ'nın asıl etkisini yani antiromatizmal aktivitesini bozmaması gerekir (26). Bizim çalışmamızda olgulardaki romatizmal semptomlar NSAİİ tedavisi ile hem misoprostol hem de famotidin grubunda birinci ve ikinci ay sonunda anlamlı bir şekilde düzelme gösterdi. NSAİİ'ların oluşturabileceği gastroduodenal hasarı önlemek için kullanılan misoprostol ve famotidin romatizmal semptomlar üzerine birinci ve ikinci ay sonunda farklı bir etkisinin olmadığı görüldü. Yapılan çalışmalarda misoprostolün aspirinin anti-inflamatuar ve analjezik etkisine müdahale etmediği gösterilmiştir. (16,27) Karim ve arkadaşları (28) misoprostol ile birlikte NSAİİ kullanıldığında farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan NSAİİ'ların etkinliğinin değişmediğini göstermişlerdir. Saggioro ve arkadaşları (19) misoprostolün piroksikam, diklofenak, naproksen ve ibuprofen'in antiromatizmal etkilerini bozmadığını göstermişlerdir. Bizim bu çalışmadaki bulgularımız önceki çalışmaların bulgularını desteklemektedir.

Bir ilacın etkili olarak kullanılabilmesi için yan etkilerinin az olması, görülebilecek yan etkilerinde kısa süreli ve tolere edilebilecek düzeyde olması gereklidir. Bizim çalışmamızda misoprostol ve famotidin grubundaki hastalar tedaviyi oldukça iyi tolere ettiler. Hiç bir olgumuzda tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette yan etki görülmedi. Misoprostol grubunda birinci ayda famotidin grubuna göre daha çok yan etki görüldü. En sık yan etki olan geçici ve hafif seyirli diare'ye 3 olguda (% 18.7) rastlandı. David ve arkadaşları (29) çalışmalarında misoprostole bağlı diareyi olguların % 25.1'inde rapor etmişlerdir. Adet kanamasının bitiminden sonra zaman zaman kısa süreli ve az miktarda olan vaginal kanama 16 olgu içerisindeki 15 kadından 2'sinde (% 13.3) görüldü. Vaginal kanama, olgulardan bir tanesinde 7 günde, diğerinde ise ikinci ayda kendiliğinden düzeldi. Misoprostol, uterusu kontraksiyonlara yol açmakta, buna bağlı kanama ve düşüklere sebep olabilmektedir (30).

H. pylori varlığı toplam olgularımızın başlangıç incelemelerinde % 40.63'ünde (13 olgu) saptandı. Misoprostol grubunda bazal ve birinci ayda % 37.50, ikinci ayda % 43.75 olguda H. pylori varlığı saptandı. Famotidin grubunda ise başlangıçta olguların % 43.75'inde, birinci ve ikinci ayda ise % 50'sinde H. pylori varlığı saptandı. Berstad ve arkadaşları (31) çalışmalarında 145 olgunun % 57.8'inde H. pylori varlığı saptamışlardır. Dönder ve arkadaşları (32) endoskopisi normal histolojik tetkikinde kronik aktif gastrit saptanan olgularda % 40 oranında H. pylori varlığı bildirmişlerdir. Okçu ve arkadaşları (33) nonspesifik kronik gastritli olgularda H. pylori sıklığını % 54.3, kontrol grubunda ise % 43.3 oranında bildirmişlerdir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki olgularda görülen H. pylori sıklığı ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak: Her ne kadar daha fazla yan etki oluştursa da, bu yan etkilerin hafif olması, tedaviyi kesmeyi gerektirmeden kendiliğinden düzelmesi nedeniyle uzun dönem NSAİİ kullanması gereken olgularda gastrik hasar gelişimini önlemede misoprostolün başarıyla kullanılabilmesi saptandı.

KAYNAKLAR

1. Langman MJS. Ulcer complications and nonsteroid antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1988; 84 (Suppl 2A):15-19.
2. Vane J. The evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their mechanisms of action. *Drugs* 1987; 33 (Suppl 1):18-27.
3. Dawood MY. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. *Am J Med* 1988; 84 (suppl5A):23-25.
4. Thompson JF. Rectal diclofenac compared with pethidine injection in acute renal colic. *Br Med J* 1989; 299:1140-43.
5. Gabriel SE, Bombardier C. NSAID induced ulcers; an emerging epidemic. *J Rheumatol* 1990; 17:1-3.
6. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114:307-319.
7. Flemström G. Stimulation of duodenal epithelial bicarbonate transport in the guinea pig and cat by luminal prostaglandin E₂. *Prostaglandins* 1981; 1 (Suppl 2):47-52.
8. Konturek SJ. Role of mucosal prostaglandins and DNA synthesis in gastric cytoprotection by luminal epidermal growth factor. *Gut* 1981; 7:932-935.
9. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E₁ analogue. *Clin Pharm* 1989; 8:627-644.
10. Steiner JA. Misoprostol. *Clinical pharmacology. Dig Dis Sci* 1985; 30:136-141.
11. Kessler L, Bianchi G, Callison DA, et al. Prevention of duodenal ulcer formation in rat by E-prostaglandins. *Pharmacologist* 1981; 23:121-125.
12. Campoli-Richards DM, Clissold SP. Famotidine, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and a preliminary review of its therapeutic use in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986; 32:197-221.
13. McCallum RW, Kuljian B, Chremos AN, et al. Prolonged gastric antisecretory effect of a novel H₂ inhibitor, MK-208. *Gastroenterology* 1984; 84:1245-50.
14. Bauerfeind P, Cilluffo T, Emde C, et al. Reduction of gastric acidity with ranitidine or famotidine; early evening dosage is more effective than late evening dosage. *Digestion* 1987; 37:217-222.
15. Reynolds JC. Famotidine therapy for active duodenal ulcers; a multivariate analysis of factors affecting early healing. *Ann Intern Med* 1989; 111:7-14.
16. Roth S, Agrawal N, Mahowald M, et al. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Intern Med* 1989; 149:775-779.
17. Lanza FL. A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (suppl 163):24-31.
18. Wang JY, Yamasaki S, Takeuchi K, et al. Delayed healing of acetic acid-induced gastric ulcers in rats by indomethacin. *Gastroenterology* 1989; 96:393-402.
19. Saggiaro A, Alvisi V, Blast A, et al. Misoprostol prevents NSAID-induced gastroduodenal lesions in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:119-123.
20. Lanza FL, Aspinall RL, Swabb EA, et al. Double blind, placebo-controlled endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus cimetidine on tolmetin-induced mucosal injury to the stomach and duodenum. *Gastroenterology* 1988; 95:289-294.
21. Bardhan KD, Griffin WM, Fenn GC, et al. Prevention and reversal of NSAID damage by misoprostol. *Gastroenterology* 1991; 100:30-34.
22. Raskin J, Jaszewski R, White R. Efficacy of misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced gastric ulceration: preliminary findings. *Digestion* 1991; 49:50-51.
23. Lanza F, Peace K, Gustitus L, et al. A blinded endoscopic comparative study of misoprostol versus sucralfate and placebo in the prevention of aspirin-induced gastric and duodenal ulceration. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:143-146.
24. Mark Feldman. Gastric secretion in health and disease. MH. Sleisenger, JS. Fordtran, eds. *Gastrointestinal Disease*. Philadelphia. Saunders Co, 1989: 713-729.
25. Bayron C, Mark F. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage. *Arch Intern Med* 1992; 152:1145-55.
26. Lanza FL. A double-blind study of prophylactic effect of misoprostol on lesions of gastric and duodenal mucosa induced by oral administration of tolmetin in healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1986; 31(Suppl 1):131-136.
27. Louiduce TA, Saleem T, Lang JA. Cimetidine in the treatment of gastric ulcer induced by steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents. *Am J Gastroenterol* 1981; 75:104-110.
28. Karim A, Nicholson P. Misoprostol in elderly patients on NSAIDs. Pharmacokinetics and drug interactions. Protection from NSAID beyond stomach and duodenum: Treatment and Prevention of NSAID-Induced Gastropathy. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium 1989; 147:48-54.
29. David J, Shearman C, Niall D, Finlayson C. Diseases of the Gastrointestinal Tract and Liver. Second Edition, London: Churchill Livingstone 1989:311-332.
30. Product information. Cytotec (R) Misoprostol. GD Searle and Co, Chicago, IL, 1991
31. Berstad A, Bruce A, Rangar W. Antacids reduce Campylobacter pylori colonisation without healing the gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. *Gastroenterology* 1988; 95:619-624.
32. Dönder E, Onat AO, Ayhan O, et al. Endoskopisi normal dispeptik hastalarda kronik aktif gastrit ve 1 dakikalık üreaz testi ile Helicobacter pylori'nin araştırılması. *Karadeniz Tıp Dergisi* 1992; 5:129-133.
33. Okçu N, Onuk MD, Buran T, et al. Erzurum ili Çevresinde Nonspesifik Gastritli Olgularda Helicobacter Pylori Sıklığı. *Türk J Gastroenterology* 1994; 5 (2):211-213.