

## Mide ve Duodenum Ülserlerinin Tedavisinde Prostaglandinlerin Etkileri

*Ahmet GÖRGÜL\**

### GİRİŞ

Mide ve duodenum ülserlerinin fizyopatolojisi günümüzde halen bilinmemektedir. Bugünkü bilgilerimize göre peptik ülser oluşumunda sorumlu tutulabilecek faktörler iki gruba ayrılabilir:

a. Mukozaya saldıran (agresif) faktörler: HcL, Pepsin, Safra tuzlan, alkol ülserojen ilaçlar.

b. Mukozayı savunan (defansif) faktörler: Mukoza bariyeri, mukus bikarbonat sekresyonu. Lokal mukoza kan akımı, hücre proliferasyonu, prostaglandin.

Mukozayı savunan faktörlerin gücünde azalma veya agresif faktördeki artış peptik ülser hastalığına yol açabilmektedir. Bu nedenle tedavi:

a. Agresif faktörlerin etkisini ortadan kaldırmaya veya azaltmaya,

b. Defansif faktörleri güçlendirmeye yönelik olmalıdır. Bugün için kronik peptik ülser (Mide ve Duodenum)in kesin ve küratif tedavisi yoktur. Tedavide amaç: Nüks devrelerinde septomları tedavi etmek, ülserin iyileşmesini sağlamak, nüksleri önlemektir.

Bu amaçla uygulanan tedaviler:

a. Midedeki asit sekresyonunu azaltan ilaçlar Paryetal hücredeki H<sub>2</sub> reseptörlerini bloke ederek, midede asit sekresyonunu uyaran faktörlere cevap olarak oluşan mide asit output, volüm ve hidrojen iyon konsantrasyonunu inhibe eden (Cimetidin, Ranitidin, Famotidine), Midedeki M<sub>1</sub> tipindeki muskarinik reseptörleri inhibe ederek asit sekresyonunu azaltan (Pirenzipin), Paryetal hücredeki H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> — ATP az Proton pompasını

bloke ederek asit sekresyonunu inhibe eden (Omeprazol).

b. Mukoza defansif faktörlerini kuvvetlendiren ilaçlar: Kolloidal bizmut, Sucralfate, Carbenoxolone sodyum, Lokal prostaglandin sentezini stimüle eden ilaçlar.

Doğal ve sentetik prostaglandin E asit sekresyonunu inhibe eder ve sitoprotektif etki gösterebilir. Bu çalışmanın amacı literatürü inceliyerek prostaglandinin peptik ülser hastalığının tedavisindeki yerini belirlemektir.

### TARİHÇE

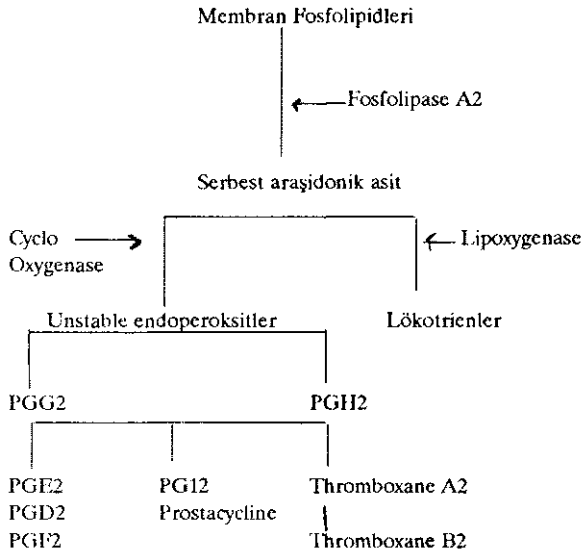
Prostaglandinler (PG) esansiyel yağ asitlerinin doğal deriveleridir. Hemen hemen tüm organizmada yaygın şekilde bulunurlar. İlk kez 1930 yılında tanımlanmışlardır (1). 1935 yılında Vom Euler insan sperminde prostatik orijinli olduğu varsayılan bu maddenin hipotansif etkisinin olduğunu, uterus ve barsak düz kasında invitro kontraksiyon meydana getirdiğini gösterdi (2). 1960 yılında Bergstrom ve Sjovall (3), 1963 yılında da Samuelsson (4) tarafından ilk prostaglandinler ve Araşidonik asit izole edildi. 1970 li yılların başında Vane "Prostacyclin" tanımladı (5). Prostaglandinlerin sitoprotektif etkileriyle ilk kez Jacobsen ve ark. (6) ve Robert (7) tarafından belirtildi.

### KİMYASAL YAPILARI

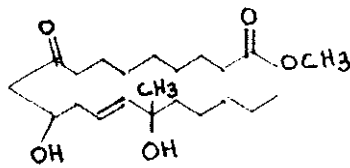
Prostaglandin'ler hemen hemen tüm organizmada yaygın şekilde bulunan membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin etkisiyle serbestleştirilen araşidonik asitden meydana gelen 20 karbon atomlu doymamış yağ asitleridir (Şekil 1). PG lokal etki

gösterir, hücrelerde depolanmaz, çabuk sentezlenmekte ve yıkılmaktadır. Doğal prostaglandinler asite dayanıksız olduklarından analoglar sentez edilmiştir. Sentezik PG 2 veya 4 doz şeklinde kullanılabilir.

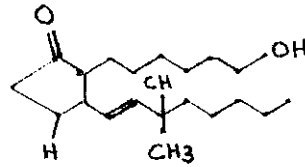
Prostaglandinlerin yapısında bulunan siklopentan halkasının yapısındaki değişikliklere bağlı olarak A,B,C,D,E,Fa,Fp, G,H,I grupları, yan zincirlerde taşınan çift bağların sayısı ile 1,2,3, serileri tanımlanmıştır. Bu tanımlanan 20 civarındaki prostaglandinin, 100 kadar analoguda



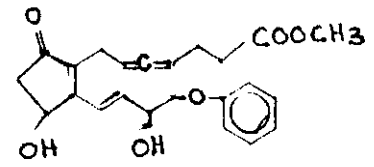
Şekil 1: Şemantik olarak prostaglandin sentezi.



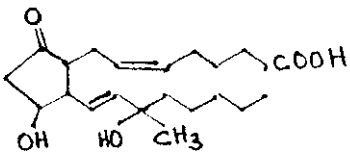
Misoprostol



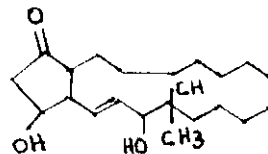
Rioprostil



Enprostil



Arbaprostil



Trimoprostil

Şekil 2: Peptik ülser hastalığının tedavisinde kullanılan sentetik prostaglandinler.

laboratuvarlarda sentezlenmiştir (8). Bugün için peptik ülser hastalığının tedavisinde kullanılan sentetik prostaglandinler:

PGE<sub>1</sub> Analogları: Misoprostol, Rioprostil

PGE<sub>2</sub> Analogları: Arbaprostil, Enprostil, Trimoprostil (Şekil 2) dir.

## PROSTAGLANDİNLERİN MİDE VE DUODENUM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

a.Sitoprotektif etki.

b.Antisekretuar etki.

**AJSitoprotektif Etki:** Bu etki ilk kez 70 li yıllarda Jacobsen ve ark. (6) tarafından belktilmiştir. Sitoproteksiyon, mukoza bariyerini bozabilecek yetenekteki bazı endojen ve ekzojen ajanlara karşı mukozanın korunmasıdır. Mukoza bariyerini: Mukus epitel hücreleri, hücreler arası bağ, bu hücrelerin yüzeyini örten mukus ve bu hücrelerin salgıladığı alkalen sekresyon oluşturur. Bu bariyer bozulunca hidrojen iyonları mukoza içine, geriye doğru fazla miktarda emilir. Hidrojen iyonu interstisyuma geçince histamin açığa çıkarır, bunu da vazodilatasyon, ödem, epitelyal hücre nekrozu ve hemoraji izler.

Prostaglandinler küçük dozda sitoprotektif etki, yüksek dozda antisekretuar etki oluştururlar.

Prostaglandinlerin sitoprotektif etki mekanizmaları:

a. Mukozal bariyeri kuvvetlendirir ve hidrojen iyonlarının geriye emilimini azaltırlar (9,10), ancak alkolün gastrik mukozadan absorpsiyonunu azaltmazlar (11).

b. Visköz sekresyonunu arttırarak, yüzeyel mukus tabakasının kalınlığının artmasını sağlarlar (12).

c. Duodenal ülserli olgularda azalan (13) mukozal bikarbonat sekresyonunu arttırırlar (14,15).

d. Mukozal kan akımını arttırırlar (16).

e. Derin katlardaki hücrelerin yüzeye doğru yer değiştirmesini stimüle eder (17), ancak hücre yenilenme yüzdesini arttırmazlar (18).

B. Antisekretuar Etki: PGE1 ve PGE2 bazal asit sekresyonunu ve pentagastrin veya Histaminle stimüle edilen asit sekresyonunu inhibe eder. Bu inhibitör etki doza bağımlıdır (8,19,20,21).

PGler, duodenum ülserli olgularda yemekten sonra görülen bazal serum gastrin seviyesindeki artışı engellerler. Enprostil (PGE2 analogu) ile yapılan bir kaç çalışma ile serum gastrin artışının inhibisyonu gösterilmiştir (20,22,23). Ratlarda enprostil ile yapılan bir çalışmada, uzun süreli uygulamada serum gastrin düzeyindeki azalmaya paralel olarak somatostatin sekresyonunun arttığı saptanmıştır. Bununla beraber uzun süre enprostil uygulanan ratlarda gastrik atrofi saptanmamıştır.

Misoprostol (PGE1 analogu) ile yapılan bir çalışmada, tek doz ve uzun süre (4 hafta) uygulamanın kan gastrin düzeyini değiştirmedığı, yemekle oluşturulan serum gastrin düzeyi artışını etkilemediğini göstermiştir (24). Bugün için PGE1 ve PGE2 analoglarının uzun süre kullanımının mide mukozası üzerinde ne tür değişikliklere neden olacağı bilinmemektedir.

Günümüzde mukoza defansif faktörlerinin gücünde azalma veya mukozaya saldıran faktörlerdeki artışın peptik ülser hastalığına yol açtığı savunulmaktadır. PG ler mukoza defansif faktörlerinin çoğunu stimüle ederler. Bu durumda PG in lokal olarak yokluğunun peptik ülser gelişimini kolaylaştırdığı düşünülür. Bu hipotezden yola çıkan araştırmacılar gastrik ülserli olgularda yaptıkları çalışmalarında birbirini tutmayan sonuçlar elde ettiler. Bazı çalışmalarda gastrik ülserli grupta PG'lerin lokal sentezinin azaldığı bildirilirken (25), diğerlerinde gastrik ülserli olgularla kontrol grubu arasında PG in lokal sentezinde fark

olmadığı bildiriliyordu (26). Ancak duodenal ülserli olgularda yapılan kontrollü çalışmalar bu olgularda genelde PG Lokal sentezinde bir azalma olduğunu belirtiyordu (27,28).

## DUODENUM ÜLSERİNDE PROSTAGLANDİN TEDAVİSİ

Yapılan kontrollü çalışmalar şunlardır:

Misoprostol (PGE1 Analogu) 100mcg x 4 veya 200mcg x 4 plasebodan üstün (8,29,30), 50mcg x 4 (Antisekretuar olmayan doz) plaseboyla aynı etkiye sahipti (29). Misoprostol 400 mcg x 2 uygulaması 200mcg x 4 ile 200mcg x 4 arasında anlamlı bir fark yoktu (31). Misoprostol 200mcg x 4 ile Cimetidin 200mg x 4 veya 300 mg x 4 arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (32,33).

Rioprostil (PGE1 sentetik analogu) 300mcg x 2 veya 300mcg (Gece tek doz) ile Ranitidin 150mg x 2 veya 300mg (Gece tek doz) arasında anlamlı bir fark yoktu (34,35).

Arbaprostil (PGE2 sentetik analogu) 40mcg/gün (Sitoprotektif doz) plaseboyla aynı etkiye sahipken (36), 400mcg/gün (Antisekretuar doz) plasebodan üstündü (37).

Enprostil (PGE2 sentetik analogu) 35 mcg x 2, ranitidin 150 mg x 2 ile 6 haftanın sonunda aynı iyileşme yüzdesini göstermiştir (38). Tüm çalışmalarda duodenum ülserinin tanımlanması ve iyileşmesi endoskopik olarak doğrulanmıştır.

Bu çalışmalar PGE1 ve PGE2 Sentetik analoglarının duodenal ülser tedavisinde Simetidin ve Ranitidin arasında bir yer aldığını göstermiştir.

## GASTRİK ÜLSERDE PROSTAGLANDİN TEDAVİSİ

Gastrik ülserin prostaglandinle tedavisinde ise yapılan kontrollü çalışmalar şunlardır. Enprostil (Sentetik PGE2 analogu) 35 mcg x 2 ile elde edilen sonuçlar, Ranitidin 150 mg x 2 ile elde edilen sonuçlarla aynıydı (39).

Misoprostol (Sentetik PGE1 Analogu) 200 mcg x 4, Simetidin 1.2 gr/gün alan olgular arasında 4 haftanın sonunda anlamlı bir fark yoktu (40).

Çalışmalarda iyileşme kriteri olarak, ülserin endoskopik olarak iyileşmesi alınmıştır. Sonuçlar prostaglandinlerin, gastrik ülserin tedavisinde **H2**

reseptör blokeri ilaçlar kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Sigara içen duodenum ülserli olgularda **H2** reseptör antagonistlerinin ülseri iyileştirme oranı azalıyor. Lam ve ark. 12 çalışmanın sonuçlarını derlediler: Sigara kullanmayan olgularda %83 iyileşme olurken, sigara kullanan olgularda bu oran %67 lere düşüyordu (30). Prostaglandin tedavisi alan olgularda ise, iyileşme yüzdesi bakımından sigara içen ve içmeyen gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (37). Sonuç olarak yapılan tüm çalışmalar birlikte yorumlandığında: Sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında, eğer duodenal ülserleri PG ile tedavi ediliyorsa anlamlı bir fark yokken **H2** reseptör antagonistleri ile tedavi edilen gruplar arasında anlamlı bir fark vardı. Sigara kullanımı ülserin iyileşme şansını azaltıyordu.

Yapılan çalışmalardan birinde; PG ler ve **H2** reseptör antagonistleri ile duodenum ülseri tedavi edilen iki ayrı grupta ülser nüksünün ne kadar sonra olduğu araştırıldı (41): Endoskopik olarak iyileşme sağlandıktan 6 ay sonra yapılan endoskopik kontrolde PG (Misoprostol)le tedavi edilen grupta nüks %44 iken, **H2** reseptör antagonistleri ile tedavi edilen grupta nüks %56 olarak saptandı.

Bugün için, PG lerle mide ve duodenum ülserlerinde iyileşme sağlandıktan sonra hangi dozda ve ne kadar süreyle idame tedavisinin devam edeceğini bildiren kontrollü bir çalışma yoktur. **H2** reseptör antagonistleri (Simetidin) ile duodenum ülserli olgularda yapılan bir diğer çalışmada gerek fundus, gerekse bulbus mukozasındaki prostaglandin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu da simetidin mide asidini azaltıcı etkisinden farklı olarak mukozada prostaglandin sentezini artırarak peptik ülser hastalığını iyileştirdiğini düşündürmektedir (42). PG ler ve Anti inflamatuvarlar: Sürekli inflamatuvar tedavi alan olgularda ülseröz lezyonların gelişmesini önlemek, veya gelişen lezyonları tedavi etmek amacıyla kullanılan **H2** reseptör antagonistlerinin pek yararlı olmadığı bilinmektedir. Agravval ve ark. (43) yaptıkları çalışmada sürekli aspirin alımına bağlı olarak gelişen gastrik ve duodenal lezyonların tedavisinde Misoprostolün yararlı olduğunu belirtmişlerdir.

PGlerin Konrendikasyonları: Uterus kontraksiyonlarını arttırıcı etkileri nedeniyle hamile

kadınlarda ve doğurganlık çağında kontrasepsiyon uygulamayan kadınlarda kontrendikedir.

Yan Etkileri: Yapılan pek çok karşılaştırmalı klinik çalışmada PG alan olgu gruplarında, plasebo veya H2 reseptör antagonistleri alan gruplara göre anlamlı derecede yüksek oranda Diyare gözlenmiştir (37,39,40,44). Genellikle antisekretuar dozlarda diyare daha fazla görülüyordu, en büyük sıklıkla tedavinin ilk haftasında ortaya çıkıyor, tedavinin sürdürülmesiyle azalıyor ve kayboluyordu. Misoprostol ile yapılan bir çalışmada diyarenin ortalama 11.4 gün devam ettiği bildirilmişti (29). Çok az olguda bu nedenle tedavi kesiliyordu (45,46). Diyarenin fizyopatolojisi iyi tanınmamaktadır. Olası iki mekanizma vardır:

1.E grubu PG lerin düz kas üzerine etkileri nedeniyle Longitudinal kas liflerinde kontraksiyon, sirküler kas liflerinde ise gevşeme olur. Bu da diyare ve ona eşlik eden karın ağrısına neden olabilir.

2.Barsak sekresyonu üzerindeki etkilerinin daha önemli olması mümkündür. Su, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> ve K<sup>+</sup> un intestinal sekresyonunu stimüle ederek diyare oluşturabilirler.

Diğer yan etkilerse şöyle sıralanabilir: Enprostitil 35mcg x 2 alan olgularda;

Karın ağrısı: %2-4 olguda (39,44),

Bulantı kusma: %2 (44),

Baş ağrısı :%4-7 (44, 47) tanımlanmıştır. Ancak bu yan etkiler tedavinin durdurulmasını gerektirmezler.

Misoprostol alan olgularda;

Karın ağrısı: %2.5-5 (45),

Baş ağrısı: %1 - 2 (46) olguda rapor edilmiştir. Ancak geçici olan bu komplikasyonlardan hiçbiri tedaviyi aksatmamıştır.

PG analoglarının bugüne dek sürdürülen çalışmalarda hiçbir ilaçla interaksiyonları saptanmamıştır (48,49).

## SONUÇ

PG'ler antisekretuar ve sitoprotektif özellikleriyle peptik ülser hastalığının tedavisinde yeni bir seçenek gibi görünmektedirler. Yapılan kontrollü klinik çalışmalarla tedavideki etkilerinin Simetidinden daha güçlü, Ranitidinden daha zayıf olduğu gösterilmiştir. Sigara içen olgularda duodenum

ülseri PG'lerle başarılı bir şekilde tedavisi edilmiş, ayrıca sürekli antiinflamatuvar kullanmak zorunda olan olgularda gelişen gastrik ve duodenal lezyonların tedavisinde de PG'lerin yararlı etkileri olduğu

belirtilmiştir. Gelecek yıllarda yapılacak yeni çalışmalar ve geliştirilecek yeni sentetik analoglarla PG'lerin tedavideki gerçek yerini bulacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Kurzrok R, Lieb CO Biochemical Studies of human semen The action human semen on the human uterus. Proc. Soc Exp Biol Med, 1930,28,268-272.
2. Von Euler Us: On the specific Vaso- dilatating and plain muscle stimulating substances from accessory genistal gland in man and certain animals (Prostaglandin and vesiglandin). J Physiol (Lond), 1936,88,213-234.
3. Bergstrom S, Sjoval, j: The isolation of prostaglandin F from sheep prostatgland. Acta Chem Scand, 1960, 14, 1693-1700.
4. Samuelsson B: The structure of prostaglandin E3. J Am Chem Soc. 1963, 85, 1878-1879.
5. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of acition for aspirin like drugs. Nature, 1971, 231, 232-235.
6. Jacobsen ED, Chaudhury TK, Thomson WJ: Mecanism of gastric mucosal cytotrotection by prostaglandins. Gastroenterology, 1976, 70, 987 (abstr).
7. Robert A: Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology, 1979, 77, 761-767.
8. Sontag Sj: Prostaglandins in peptic ulcer disease. An overview of curent status and future directions. Drugs, 1986, 32, 445-457.
9. Agrawal NM, Goohwala T, Anmura M, Dajani E2: Cytoprotection by a synthetic prostaglandin against ethanol-induced damage-a double bilnd endoscopic study in human subjects. Gastrointest Endosc, 1986, 32, 67-70.
10. Chawdhury TK, Jacobsen ED: Prostaglandin cytoprotection ofgastric mucosa. Gastroenterology, 1978, 74, 58-63.
11. Robert A, Lancaster C, Davis JP, Field SO; Wick Remasinha Aj, Thorn-Burgh BA: Cytoprotection by prostaglandin occurs in spite of penetration of absolute ethanol into the gastric mucosa Gastroenterology, 1985, 88, 328-333.
12. Wilson DE, Quadros E, Rafapaksa T, Adamns A, Noar M: Effects of misoprostol on gastric acid an mucus secretion in man. Dig Dis Sci, 1986,31(Suppl.), 1265-1295.
13. Isenberg JI, Selling JA, Daniel L, Hogan BA, Koss MA: Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. N. Engl J Med, 1987, 316, 374-379.
14. Flemstrom G: Gastroduodenal mucosal secretion of bicarbonate and mucus. Physiologic control and stimulation by prostaglandins, Am JMed, 1986, 81 (Suppl. 2A), 18-22.
15. Smedfors B, Johansson C: Stimulation ofduodenal bicarbonate secretion by misoprostol, dig Dis Sci, 1986, 31 (Suppl.) 965-1005.
16. Larsen KR, Dajani E2, Muka MA: Effects of misoprostol, 16-16 dimethyl PGE1 and Cimetidine on mucosal blood flow and oxygen consuption in dog ex vivo gastric chamber. Dig Dis Sci, 1986,31 (Suppl.), 1465.
17. Ito S, Lacy ER: Morphology of rat gastric mucosal damage, defense and restitution in the presence of Luminal ethanol. Gastroenterology, 1985, 88,250-260.
18. Morris GP: Prostaglandins and cellular restitution in the gastric mucosa. Am J Med, 1986, 81 (suppl. 2A), 23-29.
19. Akdamar K, Agrawal N, Ertan A: Inhibition o nocturnal gastric secretion in normal human volunteers by misoprostol: A Synthetic prostaglandin E1 methyiester analog. Am J Gastroenterol, 1982, 77, 902-904.
20. Buchanan N, Laferla G, Hearn J, Buchanan KD, Crean GP McColl KE: Effect of a single dose ofenprostil on gastric secretion and gastrin release. Studies in healthy volunteers and patients with pernicious anemia. Am J Med, 1986, 81 (Suppl.2A), 40-«.
21. Setiner JA: Misoprostol Clinical pharmacology: Establishment of activity in man. Dig Dis Sci, 1985, 30(Suppl.), 1365-1415.
22. Mahachai V, Walker K, Sevelius H, Thomson ABR: Antisecretory and serum gastrin lowering effect of enprostil in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology, 1985, 89,555-561.
23. Thomson ABR: Treatment of duodenal ulcer with enprostil, a synthetic prostaglandin E2 Analogue. Am J Med, 1986, 81 (Suppl. 2A), 59-63.
24. Mc Guigan JE, Chang Y, Dafam EZ xEffect of misoprostol, an antiulcer prostaglandin, on serum gastrin in patients with duodenal ulcer. Dig Dis Sci, 1986, 31 (Suppl.) 120S-125S.
25. Wright JP, Young GO, Klafit Lj, Weers LA, Price SK, Marks IN: Gastric mucosal prostaglandin E Levels in patients with gastric ulcer disease and carcinoma. Gastroenterology, 1982, 82, 263-267.
26. Moore SC; Shorter RG, Barham SS, Duenes JaA, Zinsmeister AR, Malagelada JR; Inter relationships among gastric mucosal morphology and prostalgandin (PG) synthesis, Luminal PH and motoloty in ulcer disease. Gastroenterology, 1984, 86,1188 (Abstr.).
27. Ahlquist DA, Dozois RR; Zinsmeister AR; Malagelada JR: Duodenal prostaglandin synthesis and acid load in health and in duodenal ulcer disease. Gastroenterology, 1983,85,522-528.
28. Rachmilewitz D, Ligumsky M, Fich A, Goldin E, Eliakim A, Karmeh F: ROle of endogenous fastric prostanoids in the pathogenesis and therapy of duodenal ulcer. Gastroenterology. 1986,90,963-969.

29. Brand DL, Rofail WM, Thomson ABR, Tapper Ej: Misoprostol, a synthetic PGE1 analog, in the treatment of duodenal ulcers: A multicenter double-blind study. *Dig Dis Sei*, 1985, 30 (Suppl.), 1475-1585.
30. Lam SK, lav WY, Choi TK, Lai CL, Lok AS; Hui WM, Kg MMT, Choi SKY: Hrostaglandin E1 (misoprostol) overcomes the adverse effect of chronic cigarette smoking on duodenal ulcer-healing *Dig Dis Sei*, 1986, 31 (Suppl.), 685-745.
31. Bright-Asare, P, Sontag S; Gould RJ, Brand DL, Roufail WM: Y Efficacy of misoprostol (Twice daily dosage) in acute healing of duodenal ulcer: A multicenter double blind controlled trial. *Dig Dis, Sei*, 1986, 31 (Suppl.), 635-675.
32. Nicholson PA. A multicenter international controlled comparison of two drug regimens of misoprostol and Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer in out patients. *Dig Dis Sei*, 1985, 30 (Suppl.), 171S-177S.
33. Sakita T: A comparative clinical study of misoprostol (M) and Cimetidine (C) in the treatment of duodenal ulcer. *Dig Dis Sei*, 1986, 31 (Suppl.), 179S (Abstr.)
34. Rampal P, Raullat A, Slama JJ, Viteau JM, Lavignolle A, Le bourgeois Gastroenterology, 1986, 9-0,1597 (abstr.)
35. Dammann HG, Walter TA, Muller P, Simon B: Night-time, rioprostil versus ranitidine in duodenal ulcer healing. *Lancet*, 1986, 2, 235-336.
36. EEuler AR, Tytgat G, Berenguer J, Brunner H, Wood DR, Lookabaugh JL, Phan TD: Failure of a cytoprotective dose of arbaprostil to heal acute duodenal ulcers. Results of a multiclinic trial. *Gastroenterology*, 1987, 92, 604-607.
37. Vantrappen G, Janssens J, Popieal T, Kuhg 1, Tytgat GNJ, Huibregtse K, Lambert R: Effect of 15(R)-15 Methyl prostaglandins E2 (Arbaprostil) on the healing of duodenal ulcer. A double blind multicenter study. *Gastroenterology*, 1982,83,357-363.
38. Bardhan K D; Bose K, Hinchliffe RFC, Lesley W, Morris P, Massey H, Thomson M: Enprostil (E) versus ranitidine (R)'in duodenal ulcer. *Gut*, 1985, 26,1149 A (Abstr).
39. Dammann HG, Huttemann W, Kalek HD, Rohner HG, Simon B: Comparative clinical trial of enprostil and ranitidine in the treatment of gastric ulcer. *Am J Med*, 1986, 81(Suppl. 2A) 80-84.
40. Rachmilewitz D, Chapman JW, Nicholson PA: A multicenter international controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol with cimetidine in the treatment of gastric ulcer in out patients *Dig Dis Sei*, 1986, 31(Suppl), 75S-80S.
41. Dickson B: Comparative incidence of ulcer relapse following treatment by bisoprostol, H2 antagonists, and placebo. *Ital J Gastroenterol*, 1987,19, 215, (abstr).
42. Tuncer C, Kandilci U, Ercan S: Duedonum ülserinde mide ve bulbus mukozasında prostaglandin düzeyindeki değişikliklerde Simetidin'in etkisi. VII. Türk Gastroenteroloji Kong. 25-28 Ekim 1987. Diyarbakır.
43. Agrawal N: Protection and healing of gastrointestinal mucosal damage in RA patients under continuing ASA therapy. *Ital J Gastroenterol*, 1987,19, 23 (abstr).
44. Navert H: Treatment of gastric ulcer with enprostil. *Am J Med*, 1986, 81 (Suppl. 2A), 75-79.
45. Herting, RL Clay GA: Overview of clinical safety with misoprostol. *Dig Dis Sei*, 1985, 30 (Suppl.), 185S-193S.
46. Monk JP, Clissold SP: Misoprostol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease. *Drugs*, 1987,33,1-30.
47. Bright-Asare P: Treatment of duodenal ulcer with eprostil, a prostaglandin EE2 analogue. *Am J Med*, 1986, 81 (Suppl. 2A). 64-68.
48. Gross G, Bynum L: Use of Enprostil in asthmatics taking theophylline. *Gastroenterology*, 1985, 88,1407 (abstr).
49. Reilly CS, Biollaz J, Koshakoi RP, Wood AJJ: Enprostil, unlike cimetidine does not inhibit hepatic drug metabolism. *Gastroenterology* 1986, 90,1601 (abstr).