

Duodenal ülser tedavisinde günde iki doz 300 mg ranitidin kullanımının etkinlik ve güvenilirliği

Doç.Dr.Ömer KARAHAN*, Yrd.Doç.Dr.Metin BELVİRANLI*, Prof.Dr.Adnan KAYNAK*,
Yrd.Doç.Dr.Mustafa ŞAHİN**, Araş.Gör.Dr.Cemil ER*

Endoskopik olarak büyük çapı en az 5 mm veya daha büyük duodenal ülseri bulunan 20 hastaya dört hafta süre ile sabah akşam 300'er mg ranitidin tedavisi verildi. Hastalar 4 hafta sonra endoskopik ve klinik olarak değerlendirildi. Kontrol edilebilen 17 hastanın 16'sında (% 94.1) ülser ağrısı ortalama 1.6 günde geçmiş, dört haftada ülser endoskopik olarak iyileşmişti. İlaç kullanımına ait yan etkiyle karşılaşılmadı. Günde iki doz 300 mg ranitidin verilmesinin daha etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varıldı. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(2):108-111,1994]

Anahtar Kelimeler: Duodenal ülser,Ranitidin

The efficacy and safety of 300 mg bid ranitidine in treatment of duodenal ulcer

Twenty patients with duodenal ulcer, measuring at least 5 mm or more in its larger diameter endoscopically were employed 300 mg bid ranitidine for 4 weeks. The patients were assessed endoscopically and symptomatically after 4 weeks. In 16 of 17 (94.1 %) patients, pain was relieved in 1.6 days (mean) and ulcer was healed endoscopically in 4 weeks and no side effect was detected. We concluded that 300 mg bid ranitidine is more effective and safe. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1(2):108-111,1994]

Key Words: Duodenal ulcer, Ranitidine

H₂ reseptör blokerlerinin kullanıma girmesiyle duodenal ülserin medikal tedavisi yeni boyutlar kazanmıştır. Ancak günde iki doz 150 mg veya tek doz 300 mg ranitidin tedavisiyle 4 hafta sonunda ülserlerin önemli bir kısmı iyileşmeden kalabilmektedir. Daha yüksek dozda ranitidin tedavisinin nasıl sonuç vereceğini araştırmak yararlı olacaktır. Bu düşünceden hareketle günde iki defa 300 mg ranitidin ile dört haftalık tedaviyi takiben duodenal ülserlerin iyileşme oranlarını ve tedavinin güvenilirliğini incelemek için bu prospektif çalışma planlandı.

MATERYAL ve METOD

Endoskopik değerlendirmede büyük çapı en az 5 mm veya daha büyük duodenal ülseri mevcut, 18 yaşın üstündeki 20 hasta çalışmaya alındı. Son 48 saatte ülser ilacı kullanımı, reflü özefajit, mide ülseri, prepiloric ülser, pılör stenozu bulunması veya ülser sebebiyle primer sütür dışında ameliyat geçirme, son bir haftada transfüzyon gerektiren gastrointestinal kanama veya ülser delinmesi görülmesi, biyopsilerde malignite ve şüpheli değişiklikler, Zollinger-Ellison sendromu gibi hipersekretuar durum olması, ağır

* : Selçuk Ün.Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı - Konya

** : İnönü Ün. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı - Malatya

Tablo III. Direnç oranlarının stafilocoklar arasındaki dağılımı.

Antimikrobikler	Koagulaz (+) Stafilokok (n=167)	Koagulaz (-) Stafilokok (n=184)
Sefoperazon	23.4	8.2
Sefotaksim	11.4	13.6
Seftizoksım	10.8	17.9
Seftazidim	13.8	20.1
Seftriakson	10.8	13.6
Norfloksasin	6	7.6
Pefloksasin	5.3	11.4
Ofloksasin	1.8	6
Siprofloksasin	1.2	6

KAYNAKLAR

1. Frydman AM, Roux YL, Lefebvre MA, Djebbar F, Fourtillan JB, Gaillot J. Pharmacokinetics of pefloxacin after repeated intravenous and oral administration (400 mg bid) in young healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17 (suppl B): 65-79.
2. Pichler HET, Diridl G, Stickler K, Wolf D. Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea. *Am J Med* 1987;82(suppl 4A): 329-361.
3. Yao JDC, Moellering RC. Antibacterial agents. In *Manual of Clinical Microbiology* Balows A, Hausler WJ, Herrman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. 5th ed. Am Soc for Microbiol, Washington, DC 1991:1065-1098.
4. Wolff MJ. Use and misuse of antibiotics in Latin America. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):346-51.
5. Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing. 4th ed. Villanova, Pa M2-A4. NCCLS 10(7):1991.
6. Kumarasinghe G, Liew HY, Chow C. Antimicrobial resistance: patterns and trends in the National University Hospital, Singapore (1989-1991). *Malays J Pathol* 1992;14(2):95-103.
7. Giedrys-Kalemba S; Biliska I. Susceptibility of microorganisms to ofloxacin. *Med Dosw Mikrobiol* 1993;45(1):119-21.
8. Mroz E, Jankowski S, Bartelmus J, Grzybek-Hryncewicz K, Ruczkowska J, Starek J, Boratynska M. Susceptibility in vitro to certain quinolones of gram-negative bacteria and gram-positive cocci causing urinary tract infections. *Med Dosw*

Mikrobiol 1993;45(1):115-8.

9. O'hara MD, Felmingham D, Ridgway GL, Gruneberg RN. The comparative in vitro activity of twelve 4-quinolone antimicrobials against enteric pathogens. *Drugs Exptl Clin Res* 1985;1(4):253-257.
10. Nazlıcan Ö, Şengöz G, Yetişkul F, Tözalgan Ü, Öztürk A. İdrar örneklerinden izole edilen pseudomonas cinsi bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 61.
11. Nazlıcan Ö, Şengöz G, Tözalgan Ü, Yetişkul F, Mamçu D. İdrar kültürlerinden izole edilen 136 E.coli suşunun üriner enfeksiyon tedavisinde sık kullanılan beta-laktamaz inhibitörlü penisilinlere ve kinolonlara duyarlılığının araştırılması. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 31.
12. Okan G, Barış A, Bakır G, Topaloğlu S. Cefaperazon/sulbactam kombinasyonunun cefoperazona dirençli Gram negatif patojenlere in vitro etkisi. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 158.
13. Mutlu G, Gültekin M, Özer M. Üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen Escherichia coli suşlarının beta-laktamaz etkinlikleri ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılıkları. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 29.
14. Karabiber N, Karahan M, Kılıç H. T.Y.İ.H. 1993 yılı hastane izolatu olan Gram negatif çomakların in vitro antibiyotik direnci. XXVI. Türk Mikrobiyol Kong. Kongre özet kitabı 1994, 300.
15. Engin A, Menteş B, Türet S. Clinical experience with sulbactam/cefoperazone in critical surgical infections. *Current Therapeutic Research* 1991; 49(6): 989-997.

Yazışma adresi: Yrd. Doç.Dr.İ.Halil ÖZEROL
İnönü Ün.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD
44300 MALATYA

Karahan ve ark.

Duodenal ülser tedavisinde günde iki doz 300 mg ranitidin kullanımının etkinlik ve güvenilirliği

hastalık bulunması çalışma dışı bırakma kriterleri olarak kabul edildi.

Çalışmaya uygun olanların yaşı, cinsi, kilosu, boyu, kan basıncı ve nabızı kaydedildi. Sistemlere ait sorgu ve muayeneleri yapıldı. Anamnezde peptik ülserle ait şikayetlerin süresi ve kullanılan ilaçlar özellikle belirlendi. Son 24 saatteki ağrı dört kategoride değerlendirildi (Yok: ağrı yok, hafif: ağrı var, ancak rahat dayanılabilir, orta: problem yaratan, ancak dayanılabilen ağrı, ağır: dayanılmaz ağrı). Kriterlere uygun olan hastalara sabah-akşam 300'er mg ranitidin tedavisine başlandı. Tedavi döneminde mümkün olduğu kadar başka ilaç kullanmaması, ülser ağrısı için zaruret halinde antasit kullanılabileceği belirtildi.

Tedaviye başlamadan önce alınan kanda sodyum, potasyum, kalsiyum, total protein, kreatinin, bilirubin, alkalin fosfat, SGOT, SGPT, hemoglobin, eritrosit sayısı, MCV, hematokrit, trombosit ve lökosit sayıları tayin edildi. Yan etki halinde bu tetkiklerin tekrarlanarak karşılaştırılması programlandı.

Hastalar tedaviden 28 gün sonra kontrole çağrıldı. Ağrı tedavi öncesinde belirlenen kriterler ile değerlendirildi. Hastanın verilen ilacı kullanma düzeni, yan etki olup olmadığı, bu dönemde başka ilaç kullanıp kullanmadığı hususları kaydedildi. Kontrol endoskopisi yapıldı. Mukoza devamlılığında bozulma yoksa ülser iyileşmiş kabul edildi.

SONUÇLAR

Tamamı Asya'lı olan 20 hastamızın 5'i kadın, 15'i erkek, yaşları 24-48 (ortalama 37.9) arasında idi. 6 hastada günde 10-20 (ortalama 15.8) adet sigara içme, 3'ünde hafif derecede alkol alma alışkanlığı vardı. Bunlardan başka özgeçmişlerinde 4 vaka ürolitiazis, 2 vaka ilaç yan etkisi (analjeziklerle ishal ve famotidin ile jinekometri), birer vaka ise pnömoni, tiroidektomi, kardiyak nöroz, kist hidatik ameliyatı ve ulna kırığı belirtmekteydi. Fizik muayenelerinde birer vakada kolye kesisi, epigastrik hassasiyet, karın kesisi, diş çürüğü tesbit edildi.

Hastaların peptik ülser anamnezi 3 ile 300 (ortalama 107.8) ay arasında değişmekteydi. Son 12 ayda endoskopik tetkik yaptıran hasta yoktu.

Vakaların 11'i (%55) ülser ağrısını orta, 6'sı (%30) hafif, 3'ü (%15) ağır olarak değerlendirmekteydi. Tedavi öncesi endoskopik değerlendirmede iki vakada mide erozyonu görüldü. Hastaların hiçbirinde özefajit, gastrit, pilor stenozu ve mide ülseri yoktu. Vakaların 15'inde (%75) tek,

5'inde (%25) çift duodenal ülser mevcuttu. Ülser çapları 2-10 (ortalama 6.5) mm idi. 5 mm'in altındaki değerler ikinci ülserle aitti. Ülserden başka 11 hastanın (% 55) duodenum deformasyonu, 7'sinin (% 35) duodenal erozyonu ve ikisinin duodeniti vardı. Hastaların hiçbirinde nonsteroid antiinflamatuar veya diğer ilaçların kullanımı yoktu.

Kontroller ilk muayeneden 25-32 (ortalama 28.8) gün sonra gerçekleştirildi. Kontrole 20 hastanın 17'si (% 85) geldi. Program dışı muayeneye gelen olmadı. Kontrole gelen 17 hastanın tamamı ilacı tarif edilen şekilde almış ve bir yan etki olmamıştı. Tedaviye başlamadan önce sigara içen 6 hastanın tamamı, alkol kullanan 3 hastanın biri bu alışkanlıklarını tedavi döneminde de sürdürmüştü. Tedavi müddetince başka ilaç kullanımı olmamıştı. Tedaviden önce 17 vakanın tamamında bulunan ağrı, 16'sında (% 94.1) tedaviye başladıktan 1-3 (ortalama 1.6) gün sonra geçmişti.

Kontrol endoskopisinde mide lezyonu bulunmadı. 7 vakada duodenum deformasyonu mevcuttu. 17 vakanın 16'sında (% 94.1) ilk endoskopide belirlenen ülser veya ülserler iyileşmişti. Kontrole gelen vakaların 5'inde tedavi öncesi duodenal erozyon, birinde duodenit mevcuttu. Bunlar da tamamen iyileşmişti. Ülseri iyileşmeyen vakamız 25 senedir ülser anamnezi bulunan, günde 20 sigara ve hafif derecede alkol alma alışkanlıkları bulunan, bu alışkanlıklarını tedavi döneminde de sürdüren bir hastaydı. Daha önce uzun süreli antasit, sukralfat, ranitidin ve famotidin tedavileri de gördüğünü ifade eden bu hasta vagotomi piloroplasti ile cerrahi olarak tedavi edildi. Tedaviye başlamadan önce yapılan laboratuvar tetkiklerinde anormal bulgu yoktu. Tedavi sonrası laboratuvar değerleri de normal sınırlarda idi. Hastaların ilaç kullanımına ait şikayetleri olmadı.

TARTIŞMA

Peptik ülser tedavisinde klinik yaklaşım patogeneze anlaşıldıkça yeni boyutlar kazanmıştır.

Asit salgısının artmasının tek başına ülser sebebi olmadığı, ülserojenik ve koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulması ile ülser hastalığının oluştuğu bilinmektedir ve tedavisinde bu dengenin bozulmasına yol açan faktörleri ortadan kaldırmaya yönelik ilaçlar kullanılmaktadır^{1,2}. H₂ reseptör antagonistlerinden önce peptik ülser tedavisinin esasını diyetin düzenlenmesi ve antasitlerle asit nötralizasyonu oluşturmaktadır^{3,4}. Günümüzde, sitoprotektif ve antisekretuar ajanlar yaygın bir

Karahan ve ark.

Duodenal ülser tedavisinde günde iki doz 300 mg ranitidin kullanımının etkinlik ve güvenilirliği

kullanım alanı bulmuştur.

Antisekretuar ajanlar, gastrik asit salgısını baskılayarak intragastrik pH'ı yükseltir. H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri bu grubun başlıca iki ana sınıfını oluşturur. Histamin, kuvvetli bir gastrik paryetal hücre uyarandır ve hidroklorik asit salgısını artırır. H₂ reseptör antagonistleri, gastrik H₂ reseptörlerine bağlanarak paryetal hücre stimülasyonunu bloke eder ve asit salgısını azaltır¹. Simetidin, ilk kullanılmaya başlanan H₂ reseptör antagonistidir ve ilaç etkileşimleri yanında, bilhassa yüksek doz kullanıldığında birçok yan etkileri vardır⁶⁻⁹. Ranitidin, famotidin, nizatidin ve roxatidin peptik ülser tedavisinde kullanılan diğer H₂ reseptör antagonistleridir¹.

Ranitidin günümüzde, peptik ülser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Duodenum ve mide ülserinin tedavisinde günde iki defa 150 mg veya yatmadan önce tek doz halinde 300 mg ranitidin kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu iki dozaj şeklinin de emniyetli olduğu ve etkinlik bakımından aralarında fark bulunmadığı ifade edilmektedir. Bu şekilde uygulanan ranitidin tedavisiyle duodenal ülserlerin % 70-86'sının 4 haftada endoskopik olarak iyileştiği bildirilmektedir¹⁰⁻¹⁴.

Çalışmamızda günde iki defa 300 mg ranitidin kullanımının etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Dört haftalık tedaviyi takiben 17 hastanın 16'sında (% 94.1) endoskopik olarak ülserin iyileştiği belirlenmiştir. Bu hastalarda ortalama 1.6 günde ülser ağrısı geçmiş ve duodenal ülserle eşlik eden gastrik ve duodenal erozyonlar ve duodenit tamamen iyileşmiştir. Ülseri iyileşmeyen hasta 25 senelik ülser hastası olup, ülser etyolojisi ve iyileşmesinde risk faktörü kabul edilen sigara tiryakiliği ve alkol alışkanlığı vardır¹⁵.

Ranitidine bağlı serum transaminazlarında hafif yükselme, lökosit ve trombositlerde düşme gibi yan etkiler olabileceği belirtilmektedir^{9,16,17}. Kontrolü yapılabilen hastalarımızın hiçbirinde ilaç kullanımına ait şikayet ve yan etkiye rastlanılmamıştır.

Elde edilen sonuçlara göre duodenal ülser tedavisinde günde iki defa 300 mg ranitidin kullanımı klasik kullanımdan daha etkin görülmektedir. İlacın bu şekilde kullanımı emniyetli bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Katz KD. Practical pharmacology and cost-

effective management of peptic ulcer disease. *Am J Surg* 1992; 349-59.

2. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:909-16.

3. Welsh JD. Diet therapy of peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1977; 72: 740-5.

4. Ippoliti AF, Maxwell V, Isenberg JI. Effect of various forms of milk on gastric-acid secretion studies in patients with duodenal ulcer and normal subjects. *Ann Intern Med* 1976; 84: 286-9.

5. Henn RM, Isenbert JI, Maxwell V, Sturdevant RAL. Inhibition of gastric acid secretion by cimetidine in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1975; 293: 371.

6. McGuigan JE. Consideration of the adverse effects of cimetidine. *Gastroenterology* 1981; 80: 181-92.

7. Lewis JH. Hepatic effects of drugs used in the treatment of peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987; 82: 987-1003.

8. Kimblatt BJ, Carra FB, Calleri F, et al. Dose and serum concentration relationship in cimetidine-associated mental confusion. *Gastroenterology* 1980; 78: 791-5.

9. Acet A, Ölmez E. Histamin H₂ -reseptör blokörleri. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1994; 1: 53-64.

10. Farley A, Levesque D, Pare P, et al. Comparative trial of ranitidine 300 mg at night with ranitidine 150 mg twice daily in the treatment of duodenal and gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1980; 80: 665-8.

11. Zeldis JB, Friedman LS, Isselbacher KJ. Ranitidine: A new H₂ receptor antagonist. *N Engl J Med* 1983; 309: 1368-73.

12. Bakır T, Minkar T, Arslan MK, Aygün E. Healing of gastric ulcer with ranitidine or high-dose of antacid. *J Islamic Acad Sciences* 1988; 1: 70-71.

13. Rubin W. Medical treatment of peptic ulcer disease. *Med Clin North Am* 1991; 75: 981-98.

14. Aygün E, Gedik Y, Arslan MK, Pişkin B. H₂ reseptör antagonistleri (simetidin, ranitidin). *Türkiye Klinikleri* 1987; 7: 147-52.

15. Armstrong D, Arnold R, Classen M, et al. Prospective multicentre study of risk factors associated delayed healing of recurrent duodenal ulcers. *Gut* 1993; 34: 1319-26.

16. Knauer CM, Silverman S. Alimentary tract & liver. In: Schroeder SA, Krupp MA, Tierney LM, McPhee SJ (editors). *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Lebanon: Apleton & Lange, 1991:396-485.

17. Jensen DM, Cheng S, Kovacs TO, et al. A

Karahan ve ark.

Duodenal ülser tedavisinde günde iki doz 300 mg ranitidin kullanımının etkinlik ve güvenilirliği

controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. N Engl J Med 1994; 330: 382-6.

**Yazışma Adresi: Doç. Dr. Ömer KARAHAN
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
KONYA**