

Peptik Ülser Tedavisinde Histamin 2 Reseptör Antagonistlerinin Yeri, Refrakter Ülser ve İdame Tedavisi

Dr. Ülkü SARITAŞ

Peptik ülser patogenezinin iyi anlaşılması, tedavi edici ajanların ve tedavi rejimlerinin tanımlanması ve düzenlenmesinde temel yol göstericidir (1). Peptik ülser hastalığının patogenezinde asit ve pepsin'in önemine ek olarak mukozal defans mekanizmalarıda ilgi odağı haline gelmişlerdir. Böylece gastroduodenal mukozayı zedeleyici ve koruyucu faktörler arasındaki denge kavramı gelişmiştir. 1910 yılında Schwars "peptik ülser mide ve barsak mukozasının koruyucu güçleri üzerinde mide suyunun artmış oto peptik gücü ile meydana gelen kendi kendini sindirme olayıdır" ifadesi ile bu kavramı anlatmıştır. Mukozayı zedeleyici faktörler asit, pepsin, ilaçlar ve alkol; koruyucu faktörler mukus, bikarbonat, mukoza kan akımı, endojen prostoglandin sentez ve düzeyi, hücrel onarım kapasitesidir (Tablo I). Bu bilgilerin ışığında peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta incelenir. 1) Mide asiditesi dolayısı ile peptik aktiviteyi azaltan ilaçlar 2) Mukozal korumayı artıran ilaçlar.

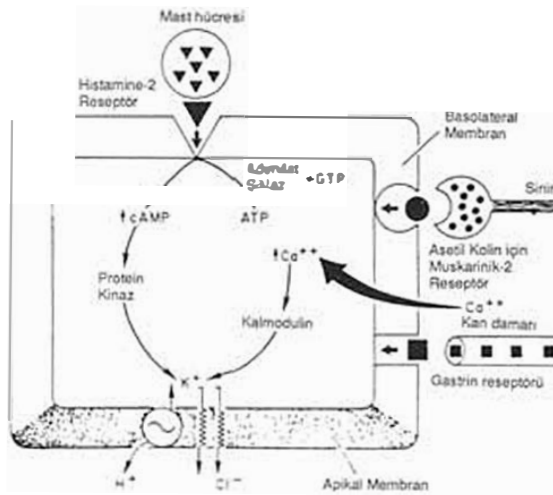
Mide asit salgısı paryatel hücrelerin basolateral membranındaki reseptörler ve bunların intrasellüler mediatörleri aracılığı ile meydana gelir ve apikal membrandan lümene salgılanır (2). Asit salgısında rol alan mediatörler postganglionik nöronlardan salgılanan asetilkolin, mast hücrelerinden salgılanan histamin, antrumdaki G hücrelerinden salgılanan

gastrin ve Ca^{++} dur. Histamin H_2 reseptörlerine bağlanarak hücre içi C-AMP yi artırır. Asetilkolin ve gastrin ise sırası ile muskarinik 2 ve gastrin reseptörlerine bağlanarak hücre içi Ca^{++} 'u artırır. Ca^{++} da kalmodulin adı verilen proteini aktive eder. Hücre içi C-AMP artımı ve kalmodulin aktivasyonu ile proton pompası (H^+K^+ ATP ase) aktive olarak H^+ iyonları K^+ ile yer değiştirerek lümene salgılanır (Şekil 1).

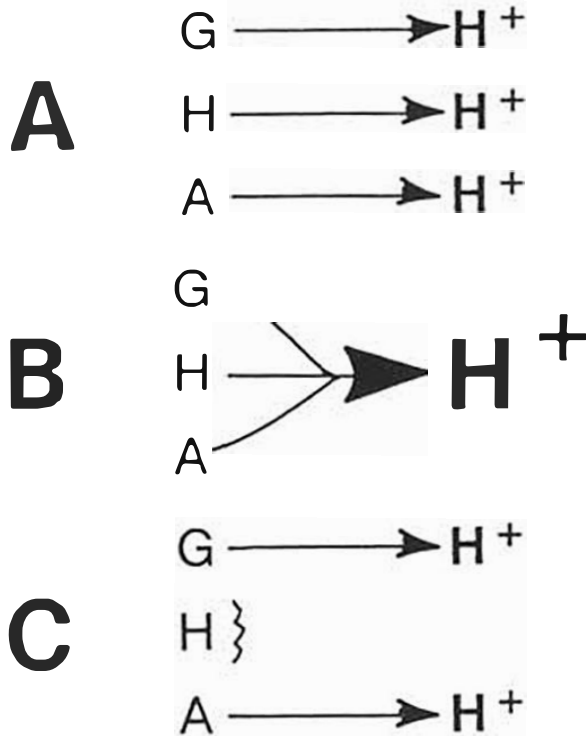
Asetilkolin, histamin ve gastrin'in tek tek etkileri yanında, birbirlerinin etkilerini potansiyalize etme özellikleri de vardır (3). Bu özellik bir mediatörün etkisinin inhibe olması ile kümülatif etkininde azalmasına neden olur. (Şekil 2).

Mide asit salgısını inhibe eden ilaçlar farklı mekanizmalarla bu işi yaparlar. Antikolinergikler muskarinik reseptörleri selektif veya nonselektif olarak inhibe ederler. İki tip muskarinik reseptör vardır: M_1 ve M_2 . Paryatel hücrede bulunan M_2 , postganglionik nöronlar dahil diğer hücrelerde bulunan M_1 reseptörleridir. Pirenzepine gibi M_1 reseptörleri bloke eden selektif antikolinergik ajanlar paryatel hücreler haricindeki hücrelerde, postganglionik nöronlar üzerinde etkili olur ve nöronlardan asetilkalin salgılanmasını bloke ederek medikal vagotomi yaparlar.

Histamin 2 reseptör antagonistleri H_2 reseptörlerine histamin'in bağlanmasını engelleye-



Şekil 1: Paryatel hücrenin basolateral membranındaki reseptörler ve onların mediatörlerinin şematik gösterimi. Mast hücrelerinden salgılanan histamin intrasellüler CAMP'yi artırarak proton pompasını (hücrenin apikal membranında görülüyor) aktive eder. Sinirden gelen asetilkolin ve kandan gelen gastrin hücre içi Ca++'a artırarak rol oynar (2).



Şekil 2: Gastrin (G), asetil kolin (A) ve histamin(H) in asit sekresyonu üzerine etkilerinin şematik gösterilmesi. A) Her bir etkenin tek başına H+ salgılaması. B) Etkilerin sinerjisiyle H+ salgısının artması. C) H2 reseptör blokajı ile G ve A etkilerinin azalması.

Tablo I: Gastroduodenal mukozayı koruyucu ve zedeleyici faktörler.

Zedeleyici Faktörler	Koruyucu Faktörler
Asit Pepsin İlaçlar Alkol	Mukus Bikarbonat Mukozal kan akımı Prostaglandinler Hücre onarım kapasitesi

Tablo II: Mide Asit Salgısını Azaltan İlaçlar

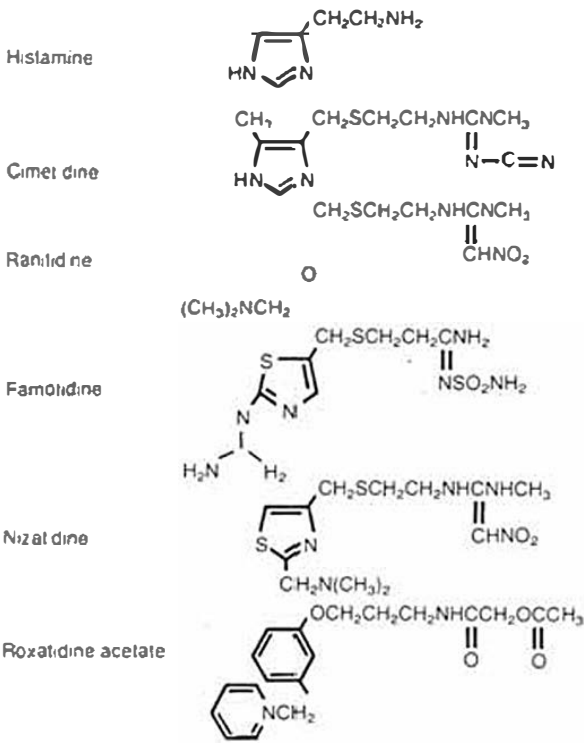
1. Antikolinergikler
Muskarinik reseptörleri selektif ve nonselektif olarak inhibe ederler
2. Ca++ kanal blokerleri
Pratikte etkileri çok az.
3. Histamin 2 reseptör Antagonistleri (H2RA)
4. Proton pompası inhibitörleri
- Benzimidazol deriveleri.

rek, benzimidazol deriveleri proton pompasını inhibe ederek antisekretuar etki gösterirler. Kalsiyum kanal blokerlerinin invivo ve invivo olarak asit salgısını azalttığı gösterilmiş-sede etkinlikleri azdır (Tablo : II).

Histamin 2 Reseptör Antagonistleri (H2RA)

1972 yılında Black ve arkadaşlarının mide asit sekresyonunun inhibisyonu için H2 reseptörlerinin selektif olarak blokajını tanımlamaları ile yeni ve kimyasal olarak farklı bir ilaç sınıfının kimliği belirlendi. H2RA (4). 1977 yılında simetidin'in klinikte başarılı kullanımı ile de peptik ülser hastalığının tedavisinde yeni bir çığır açıldı. Takibeden yıllarda ranitidin, fəmotidin, nizatidin ve roksatidin asetat elde edildi ve piyasaya sunuldu. Kimyasal yapıda bazı modifikasyonlar yaparak yeni H2RA'nın keşfi ile en güçlü, en etkin ve en güvenilir ilaç elde edilmeye çalışılmaktadır.

H2RA paryatel hücrelerin basolateral membranlarındaki H2 reseptörlerini doza bağlı, selektif ve revezbl olarak bağlar ve böylece histamin'in potent asit stımule edici etkisini



Şekil 3: H₂RA kimyasal yapıları. Nizatidine hariç herbir ilacın kendine özgü yapısı var. Nizatidine famotidin halkası ile ranitidin'in yan zincirinin kombinasyonundan oluşmaktadır.

Tablo III: Refrakter Duodenal Ülser İle Birlikte Olan Faktörler

- 1) Tedaviye Uymama
- 2) Nadir Durumlar
Zollinger Ellison sendromu
Hiperparatiroidizm
Ülser kandidiasisi
- 3) İlaça Bağlı
Absorbsiyonun azalması,
Farmakokinetikteki değişiklikler
- 4) Sekretuar değişiklikler
Yüksek basal veya post stimülasyon asit output
Yüksek pepsin output
Gece veya 24 saat yeterli asit supürasyonu yapılamaması
Pepsin outputunun artması nedeni ile nokturnal sekresyonun ülserojenik kapasitesinin artması
- 5) Ülserin özellikleri
- Penetrasyon veya sınırlı perforasyon
- Floroduodenal stenoz veya doformite
- Daha önce geçilmiş hemoraji veya perforasyon
- Büyük ülser, lincir ülser
- Ciddi duodenit
- Varisiform gastrit ile birliktelik
- 6) Genetik Faktörler
Kadın
Genç yaş
Serum pepsinojen I yüksekliği
- 7) Çevresel Faktörler
Aşırı sigara
Aşırı alkol
NSAID kullanımı
Ağır işte çalışma
Askerlik
- 8) Otoimmünite
Pariyetal hücre stimüle eden antikor
- 9) Psikolojik
Birçok mental ve sosyal problemler

Bu yapısal değişiklikler H₂RA'nın nisbi etkilerini değiştirir.

Simetidin en düşük, famotidin en yüksek etkiye sahiptir. Ancak bu farklı etki ilaçlarının iyileştirici etkileri ile paralellik göstermez. Bunun iki önemli nedeni vardır. 1) Önerilen dozlar etki farkını azaltmaktadır. 2) Birçok hastada ülser iyileşmesi gastrik asiditenin farklılığına bağlıdır. Yapısal değişiklikler ilaç etkileşimi ve yan etki profilinde en önemli rolü oynar (5).

kompetitif olarak inhibe ederler. H₂RA gastrin ve asetilkolin tarafından stimüle edilen asit sekresyonunda kısmen inhibe ederler. Bu özellik histamin, gastrin ve asetilkolin ile pariyetal hücre simultane olarak stimüle edildiği zaman normal olarak asit sekresyonun artması, bu etkileşimin bozulması veya azalması nedeni ile de gastrin ve asetilkoline bağlı asit sekresyonunda azalmasından kaynaklanır (Şekil:2).

H₂RA'nın kimyasal yapılarının esas bir halka yapısı ile buna ilave olan yan zincirlerdir. Simetidin de imidazol, ranitidin de furan, famotidin de tiazal halkası vardır. Nizatidine de tiazal halkasına ilave olarak ranitidin'in yan zinciri ekliktir. Roxatidin asetat bir piperidin derivativesi olup çift halka içerir (Şekil: 3).

Simetidin

Histamin'in yapısında bulunan imidazal halkasını içerir. Ağız yolu ile alındığında ince barsaklardan oldukça iyi absorbe olur. 45-90 dakikada en yüksek kan düzeyine ulaşır. Yarılanma ömrü iki sattir. %70 i değışmeden idrarla atılır, geri kalanı inaktif sulfoxide metabolize olur. Böbrek yetmezliğı olanlarda doz azaltılmalıdır. İlaç piyasaya sürüldüğü 15 yılı aşkın zamandır birçok dozaj formları önerilmiştir. Akut ülser tedavisinde başlangıçta önerilen doz 4x300 mg iken son önerilen doz rejimi yatarken tek doz halinde 800mg olup en az ilki kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Güvenirliğı ve yan etkileri yoğun olarak incelenmiştir. En sık görülen yan etkiler diare (%1), bulantı, kusma, başağrısı mental korfüzyon, uyku hali, uzun süreli yüksek dozda kullanıldığında jinekomasti ve impotans gibi anti androjenik etkilerdir. Çok nadirinde hematolojik bozukluklar (lokopeni, trombositopeni v.s), interstisiyel (nefrit, ateş, karaciğer reaksiyonu (transaminitis, hepatit) ve ilaç etkileşimi görülür.

Simetidin revetzbl olarak karaciğerde sitokrom P-450 mikrosomal enzim sistemini bağlar ve bu yolla metabolize olan ilaçların hepatik klirenslerini azaltır. Bu bağlama işinden imidazal halkası sorumludur. Ancak furan halkasında bu enzimi bağladığı ve rantidinin simetidin 1/5 oranında bu enzim sistemi bağladığı, deneysel olarak gösterilmiştir. Enzim inhibisyonu bu yolla metabolize olan ve dar tedavi indeksi olan ilaçlar için önemlidir. Teofilin, Phentoin ve Warfarin bu özellikte olan ilaçlardır. Simetidin ile birlikte kullanıldıklarında kan düzeyleri yükselerek farmakolojik etkileri artar. Bu nedenle dar terapötik indeksi olan ilaçlardan birini alan hastalara cimetidin verildiğinde, kan düzeyleri monitorize edilmeli ve toksisite yönünden hatalar izlenmelidir. Sabit dozlardan ziyade düşük dozlar başlanıp ilave dozlarla ideal

düzeyle elde edilmelidir. Stabil Warfarin tedavisinde olan bir hastaya simetidin verildiğinde protrombin zamanı uzar ve bu etki 8-9 gün devam ettikten sonra stabilize olur. Teofilin toksisitesi klinik olarak bir hastada gösterilmiştir.

Ranitidin

Furan halkası içerir. Yarılanma ömrü 2 saattir. %50 si hepatik metabolizma ile elimine olur. Bu nedenle hepatik metabolizmayı bozan ilaçlar ranitidin ın yarılanma ömrünü artırır. Ayrıca sirotik ve yaşlı hastalarda ranitidin ın yarılanma ömrü uzar. Bu gibi durumlarda doz azaltılması gerekebilir. Başlangıçta önerilen doz 2x150 mg iken, son zamanlarda akşam veya yatarken 300 mg lık tek doz ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Gece 150mg tek doz ile ülser relapsını azaltmada oldukça etkili bulunmuştur. Çok sayıda klinik çalışma ile en az simetidin kadar güvenilir olduğu saptanmıştır.

Yan etki olarak baş ağrısı, uyku hali, hematolojik bozukluklar, ateş, nefrit, jinekomasti, kardiyak aritmi dahil bir dizi idiosenkrotik reaksiyon rapor edilmiştir. Hepatik reaksiyonların simetidin ın daha fazla olduğunu bildirilenler varsa da bu tartışmalıdır.

Hinrichsen ve ark. H₂RA nın hemodinamik etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmada simetidin ve ranitidin'in kardiyak performansa negatif etkileri olmadığını (6) Camarri ve ark. ise kardiyak H₂ reseptörleri ile etkileşim sonucu sinus bradikardisi yaptıklarını tespit etmişlerdir (7).

Simetidin ve ranitidin betablokerler, kalsiyum antagonistleri antiaritmik ilaçlar ve digoksin gibi çeşitli kardiyovasküler ilaçlarla etkileşim gösterirler (8) Digoksin hariç diğer ilaçların farmakokinetiklerini bozarak sistemik klirenslerini azaltırlar. Bradikardi, hipotansiyon gibi klinik yan etkiler ortaya çıkar.

Digoksin oral tabletlerinin ise absorpsiyonunu azaltarak serum digoksin düzeyinin düşmesine neden olurlar. Simetidin ve ranitidin hepatik mikrosomal enzim inhibisyonu yaparak, hepatik kan akımını azaltarak ve renal tabulardan sekresyon ve ekskresyon için yarışmaya girerek ilaçların farmakokinetiklerini bozarlar. Ancak simetidin ile etkileşmeye giren bir ilaç ranitidin ile etkileşmeyebilir. Bunun nedenleri simetidin ve ranitidin arasında P-450 enzim sistemine bağlanma affinitesi, potens, doza bağlı etki ve lipofilisitedir.

Famotidin

Kimyasal yapısı ranitidin ve simetidinden farklıdır. Tiazol halkası ve iki yan zincir içerir. Yarılanma ömrü 2,5-3,5 saattir. %70 i değişmeden idrarla atılır. Ciddi renal yetmezlikte günlük doz yarı yarıya azaltılmalıdır. Hepatik yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. En yüksek antisekretuar etkisi 40mg oral doz alımından 1-3 saat sonra meydana gelir ve 10-12 saat devam eder. Yapısındaki yan zincirler diğer H_2RA den daha çok hidrofilik özellik verir. Hidrofilisitenin artması famotidin moleküllerinin paryatel hücrelere yüksek affinitesi ve bu da yüksek antisekretuar etki ve düşük tedavi edici doz ile sonuçlanır (9) Ranitidinin 5-8, simetidin 50-80 katı antisekretuar etkiye sahiptir (10).

Gece 40mg tek doz ile diğer H_2RA ile karşılaştırılabilir iyileştirme oranları elde edilmiştir. 20mg gece dozu rekürrensleri önlemede etkilidir.

Yan etkileri simetidin ve ranitidinden daha az bildirilmektedir. Ancak bu ilacın henüz yeterli süre kullanılmamasına bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda hepatik fonksiyonları ve portal kan akımı etkilemediği (11) kalp kası üzerinde negatif inotropik etkisi olduğunu göstermiştir (6) Kalp kası üzerine etkisi H_2 reseptörlerine yüksek affinitesinden kaynaklanmaktadır. Baş ağrısı ve mental korfüzyon yap-

tığıda bildirilmiştir (6).

Nizatidine

Yeni bir H_2RA dir. Antisekretuar etkisinin ranitidinden daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar vardır (12). Tiazal halkası ve famotidindeki yan zinciri içerir. Diğer H_2RA ne üstünlüğü yoktur. Güvenirliği konusunda henüz yeterli bilgi birikimi olmamıştır. Yarılanma ömrü kısadır. Bu nedenle de anne sütüne az miktarda geçtiği bildirilmektedir. Son zamanlarda oral alımından sonra anlamlı şekilde negatif kronotropik etki yaptığı rapor edilmiştir (13).

Roksatidin Asetat

Son zamanlarda piyasaya sürülen ve incelenen bir H_2RA dir. Mide de aktif metaboliti olan roksatidine dönüşür. Hidrolizi hızlıdır. 15-30 dakikada en yüksek kan düzeyine ulaşır. Yarılanma ömrü 4.5 saattir. %75 i değişmeden idrarla atılır. Renal fonksiyon bozukluğunda doz azaltılmalıdır. Yarılanma ömrünün uzunluğunun antisekretuar peryoda etkisinin klinik önemi henüz gösterilememiştir.

Güvenirliği konusunda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Baş ağrısı, diare, konstipasyon, bulantı yan etki olarak bildirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde yiyecek, antiasit, antipyrin, diazem, propranolol, teofillin ile etkileştiği bulunmuş, ancak bu ilaçları kullanan hastalardaki etkileşimi yeterli sayıda hastada kullanılmadığı için saptanamamıştır.

H_2RA nin hepsi anne sütüne geçer. Nizatidini simetidin, famotidin ve ranitidinden daha az geçtiği rapor edilmiştir (14). Ancak anne sütü ile beslenen bebeklerde H_2RA ait yan etki saptanamamıştır.

H_2RA peptik ülser bağlı semptomları gidermede, ülseri iyileştirmede ve relaps sıklığını azaltmada oldukça etkilidirler. Semptomlar

genellikle 5-7 günde düzelmeye başlar ve genellikle ülserin tamamen iyileşmesinden önce kaybolur (3). Hiperagresif peptik aktivite ile birlikte alan DU dede H_2RA ile iyileşmesinin hızlandığı bulunmuştur (15).

H_2RA nin doz, verilme zamanı ve tedavi süresi ile ilgili bugüne kadar çok sayıda karşılaştırmalı klinik çalışma yapılmıştır.

Duodenal ülserli (DU) hastalarda asitin nokturnal hipersekresyonu 60 yıl önce Henning ve Norpoth tarafından ilk kez vurgulanmış ve sonraki yıllarda birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır (1). Son zamanlarda ise duodenal ülserli hastalarda 24 saat asit hipersekresyonu olduğu ve bu hastalarda omeprazol gibi ilaçlarla 24 saat asit supresyonu yapıldığında iyileşme oranının anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (16,17,18,19). Bu çalışmalarda amaç antisekretuar ilacın verilme zamanını belirlemektir. İlaç öyle bir zamanda verilmelidir ki gece boyunca asit sekresyonunu suprese etsin, asitin fizyolojik sirkadien ritimni bozmasın ve hastanın ilacı alması kolay olsun. Yapılan tüm klinik araştırmalar sonucunda gece tek doz halinde verilen H_2RA nin bu kriterlere uygun olduğu saptanmıştır (1,3,18,19).

H_2RA nın akşam tek doz halinde verilmesi ile yeterli nokturnal asit inhibisyonu ve daha yüksek iyileşme oranı, hasta için akım kolaylığı, Ca ve Fe absorpsiyonu için gerekli olan asitin fizyolojik sirkadien ritmi sağlanmış ve bakterisidiel bariyer bozulmamış olur. Büyük gece dozunun, aynı dozun gündüz ikiye bölünerek verilmesinden daha etkili olduğu saptanmıştır (1,2,3).

Yiyecekler H_2RA nın absorpsiyonunu azaltmaz (4). Ancak H_2RA nin etkileri yiyecekler ile interfere olacağından hastalara ilaç olmadan önce hafif bir öğün önerilmelidir. Eğer ilaç akşam yemeği saatinde alınacaksa bundan sonra birşey yiyip içilmemelidir. Eğer hasta geç saatte birşey yiyip içecekse ilaç

hemen yutmadan önce alınmalıdır (15).

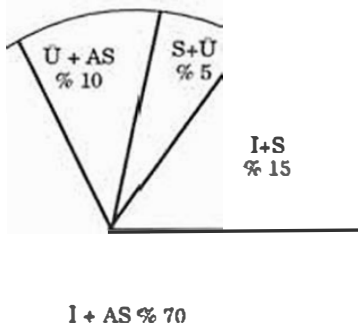
H_2RA antiasit ile birlikte verildiğinde biyoyararlılığı %20 azalır. Bunun klinik önemi olmakla birlikte iki ilaç birlikte kullanılacaksa antiasit H_2RA den en az iki saat önce verilmelidir (5).

Çeşitli doz rejimleri ile duodenal ülerde H_2RA ile tedavi süresi 4-6 hafta olarak bildirilmektedir (2,3). Yaşlı hastalarda ve sigara içenlerde bu sürenin 8 haftaya çıkartılması önerilmektedir (3).

Gastrik ülser (GU) duodenal ülere benzemez. Normal veya azalmış asit sekresyonu ile birlikte. Bu nedenle dikkatler mukoza koruyucu sistemin yetersizliği ile NSAID kullanımı üzerinde yoğunlaştırılmıştır. GU iyileşmesinin asit supresyonu ile ilgisi DU gibi açık ve kesin değildir. Bununla birlikte GU de arksekretuvar tedaviye cevap verir, fakat iyileşme oranı aynı zaman periyodunda DU den daha düşüktür (15). H_2RA ile tedavi süresi 8 hafta olarak bildirilmektedir ve bu süre sonunda olguların en az %80'i iyileşir. Yaşlı ve sigara içenlerde 8-12 haftalık (3) tedavi önerilmektedir. GU de H_2RA ile tedavi süresi uzadıkça iyileşme oranı artar. GU de lezyonun benign naturu ve iyileşmesinin doğrulanması için başlangıçtan 6-8 hafta sonra endoskopi tekrarlanmalıdır (1).

PEPTİK ÜLSER HASTALIĞININ BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ

Peptik ülser tanısı endoskopi veya radyoloji ile saptanmalıdır. Dispepsi ile başvuran hastaların hepsi incelenmelidir. 40 yaşın altında endoskopi yapılmaksızın antiasit başlanabilir. Bazı ülkelerde H_2RA nin reçeteye yazılabilmesi için endoskopi raporu gereklidir. Tersine Amerika'da American Collage of Physicians yayınladığı bildiride dispepsili hastaların hepsinde ön araştırmaya gerek olmaksızın tedaviyi öneriyor (1).



	İYİLEŞEN (I)	İYİLEŞMEYEN (Ü)
ASEMPTOMATİK (AS)	% 70	% 10
SEMPTOMATİK	% 15	% 5
TOPLAM	% 85	% 15
8 hafta sonra	% 10	% 5
	% 95	% 5

Şekil 4: 6 haftalık H₂RA tedavisinden sonra semptom ve ülser iyileşme oranları. Olguların yaklaşık %85'de 6 hafta sonra ülser iyileşir. Tedavinin 8 haftaya uzatılması ile %10 olgu daha iyileşir. Geriye iyileşmeyen %5 olgu kalır ki, buna refrakter ülser denir.

Peptik ülserde tanı konulduktan sonra başlangıç tedavisi olarak tercihen yatarken veya akşam tek doz halinde alınan H₂RA veya mukoza koruyucu bir ajan ile 4-6 haftalık kür uygulanır. Bu süre genellikle hastaların iyileşmesi için yeterlidir. Tedavinin bitiminde DU de endoskopi tekrarı gerekmez, GU de ise gereklidir.

Bu tedavi sonunda hastaların %85-90 ı iyileşir. %10-15 i ise H₂RA ile tedaviye direnç gösterirler. Ancak tedavinin 8 haftaya uzatılması ile iyileşme oranı artar ve hastaların %5i tedaviye cevapsız kalır (Şekil 4).

REFRAKTER ÜLSER ve TEDAVİSİ

Somptomatik ve endoskopik olarak ülseri saptanan hastada standart dozlarda H₂RA ile en az iki ay tedaviden sonra iyileşme olmuyorsa

Tablo IV: Refrakter Ülserde Tedavi

- 1) H₂RA
 - aynı ilaca aynı dozda devam etmek.
 - Dozu 2-3 katına çıkartmak
 - H₂ RA ni değiştirmek
 - H₂ RA+Pirenzipin
- 2) Omeprazol
- 3) Mukoza Koruyucu Ajanlar
 - Kolloidal bizmut
 - Antopsin
- 4) Cerrahi Tedavi.

bu refrakter ülserdir (20). Refrakter ülser ile birlikte olan ve iyileşmeyi geciktiren faktörler vardır. Bunlar içinde sigara, aşırı alkol alımı, ülserin çapının büyük olması, hastalığın uzun süredir devam etmesi, pozitif aile hikayesi sayılabilir. (Tablo 3).

Refrakter ülserin patofizyolojisi hakkında bilinenler fazla değildir. Genelde çalışmalar asit sekresyonu ile ilgilidir. Ya asit sekresyonu fazla, ya da asit sekresyonunun inhibisyonu yetersizdir. Refrakter ülserin omeprazol gibi potent ajanlarda tedavi edilebilmesi bu bulguları destekler.

Refrakter ülserde tedavi asit sekresyonunun yeterli inhibisyonu ile elde edilir. Hastaların çoğu H₂RA alan hastalardır. Aynı tedavi aynı veya daha yüksek dozda bir süre daha devam ettirilir. Asit salgısını azaltmak için diğer antisekretuar ajanlar kullanılabilir. Ya da alternatif olarak kolloidal bizmut gibi mukoza koruyucu ajanlar kullanılabilir. Bu farklı tedavi yaklaşımlarının sonuçları aşağıda verilmiştir (Tablo 4).

1. H₂RA

a) Aynı ilaca aynı dozda devam edilmesi ile iyileşme hafifçe artabilir. Halbuki doz 2-3 katına çıkartıldığında iyileşme oranı anlamlı şekilde yükselir (21).

b) Başlangıç tedavide kullanılan ajanın değiştirilmesi. Kontrollu çalışmalarda simetidine

dirençli hastalar ranitidin veya tersi olduğunda iki grup arasında etki yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır (22).

c) H₂RA + pirenzepin kombine tedavisi ile antisekretuvar etkinin arttığı ve refrakter ülserlerde iyileşme oranlarının yükseldiği saptanmıştır (23).

2) Omeprazol

Oldukça etkili bir antisekretuvar ajandır. Nonrefrakter ülserlerde 40mg/gün doz ile iyileşme oranları %95-100 ü bulmaktadır. H₂RA ne refrakter ülserlerde omeprazol ile 4 hafta sonunda %87, 8 hafta sonunda %98 iyileşme oranları elde edilmiştir. Yüksek doz H₂RA ne dirençli ultrarefrakter DU li hastalarda 40mg/gün omeprazol ile 4 haftalık tedavi sonunda %82 iyileşme oranı elde edilmiştir. 40mg/gün omeprazol refrakter ve ultrarefrakter DU iyileşmesinde oldukça etkilidir (24,25,26).

3) Mukoza koruyucu ajanlar

Refrakter DU de mukozal defansta bozulma henüz saptanmamıştır. Ancak mukoza koruyucu ajanlar geniş etki spektrumları nedeni ile refrakter ülserlerde kullanılmaktadır. Kolloidal bizmut ile yapılan iki kontrollü çalışmada bu ajan yüksek doz simetidin tedavisinden daha üstün bulunmuştur (27,28). Kolloidal bizmut helicobakter pylori'ye etkilidir ve onu eradike eder, ancak bu organizmanın refrakterlikteki rolü henüz tam anlaşılmış değildir.

4) Cerrahi Tedavi

Elektif cerrahi için geleneksel endikasyon tıbbi tedavisinin yetersizliğidir. Günümüzde ise cerrahi tedavi esas olarak medikal tedavilere yanıt vermeyen refrakter ülserlerde uygulanır. Elektif olarak yapılan highly selektif vagotomiden sonra refrakter ülser oranının arttığı bildirilmektedir (28).

Sonuç olarak refrakter DU tedavisinde omeprazol ve kolloidal hizmet etkilidir. Omeprazolun avantajı toksik etkilerinin olmayışı ve uzun süreli kullanıma uygun olmasıdır. Refrakter GU de ise tıbbi tedavi maksimum 16 hafta sürdürülmeli, iyileşme olmuyorsa cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Ülser Relapsı

Peptik ülser kronik bir hastalıktır. Sık relaps ve remisyonlarla seyrederek. Ülser iyileşmesini izleyen yıl içinde vakaların %80 inde rekurrens görülür. Akut ülserin tedavi edilmesinin rekurrens bir etkisi olmadığı, fakat ülser tedavisinin seçiminin rekurrens oranı üzerine etkili olabileceğinin kanıtları gösterilmiştir. Kontrollü çalışmalarda simetidin takiben rekurrens oranının, bizmut, karbeneksolon, antikolinerjik ve antiasit dahil çeşitli alternatif tedavilerden yüksek olduğu gösterilmiştir. Miller ve Fauregher 1986 da 12 ay sonunda simetidin ile %85, bizmut ile %59 relaps oranı elde etmişlerdir (30). Bu etkinin nedeni açık olmamakla birlikte bizmut'un helicobakter pyloriye etkisi ve bu organizmanında ülser relaps ve ülserogenenisteki önemi gösterilmiştir. Diğer bir önemli faktörde bizmatun vücutta birikmesi ile ilaç kesildikten sonrada etkisinin bir süre devam etmesidir (31).

Son zamanlarda endoskopik olarak iyileşmiş peptik ülserde rejenere olmuş mukozanın histolojik durumu ile ülser rekurrensi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (32). Glandüler yapı ve villusların gelişmesi, yüzey epitelinde goblet hücrelerinin varlığı, stromada hücrel infiltrasyon ve Brunner bezlerinin varlığı histolojik olarak tam iyileşmeyi gösterir. Pan ve ark. Kolloidal bizmut ve simetidin ile yaptıkları çalışmada endoskopik ve histolojik iyileşme oranlarını sırası ile %85,7, %60 ve %71,8, %30,9 olarak bulmuşlardır. İki grup arasında endoskopik iyileşme oranları arasında anlamlı bir fark yok iken kolloidal bizmut ile histolojik iyileşme simetidinden anlamlı şekilde yük-

Tablo V: idame Tedavisi Endikasyonları

1. Başlangıç akut ülser tedavisinden sonra 6 ay içinde relaps görülmesi.
2. Semptomların yaşam kalitesini bozması
3. Sık relaps ve komplikasyon öyküsü
4. Non-steroid anti inflamatuver ilaç kullanma zorunluluğu
5. Sigara
6. İleri yaş
7. Komplikasyon oluştuğunda operasyonda engel ciddi hastalık hali.

sek bulunmuştur (33). Bizmut ile tedaviden sonra rekurrensin az olması histolojik tam iyileşmeye bağlanmıştır. Gastroduodenal mukozanın histolojik durumu ile helicobakter pylori kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi göstermek için daha ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

İdame Tedavisi (IT)

IT ile ilgili çalışmalara hastaların uyum problemleri ve sık endoskopi gereksinimi engel olmaktadır. Başlangıç akut ülser tedavisinden sonra 6 ay içinde relaps gösteren, ciddi semptomları olan, sık relaps ve komplikasyon öyküsü bulunan, sigara içen ve nonsteroid anti-inflamatuver ilaç (NSAID) kullanmak zorunda olan hastalar için IT endikedir (Tablo 5).

H₂RA ile 1 yıl devamlı tedavide ülserin doğal gidişinde farklılık bulunmamıştır. Bir yıl sonunda ilaç kesildiğinde relaps oranı başlangıç tedaviden sonraki relaps oranlarına benzerdir (34). Devamlı tedavi 3-4 yıla uzatıldığında ise relaps oranlarının azaldığı bildirilmektedir (35,36). IT ile ilgili yapılan çalışmalarda relaps oranı plasebo da yılda %70-100 iken H₂RA ile devamlı tedavide %25-30 bulunmuştur (35,36).

IT için önerilen ilaçlar H₂RA dır. Bizmut (Bi) ensefalopati ve toksitesi nedeni ile akut ülser tedavisinde kullanımı 2 ay ile sınırlanmıştır. Ancak son zamanlarda Bi'un uzun süreli peryotta güvenle kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bi ile 6 aylık relaps oranı

Tablo VI: İdame Tedavisinde Stratejiler

I. Semptomatik Tedavi

II. İntermittan Tedavi

- Senede 1-3 relaps
- NSAID ve sigara (-)
- Ciddi ülser (-)
- Komplikasyon Öyküsü (-)
- Sık Relaps Öyküsü (-)
- Genç Hastalar

III. Devamlı Tedavi

- Yaşlı
- NSAID (+)
- Sigara (+)
- Senede üçten fazla relaps
- Komplikasyon ve sık relaps öyküsü (+)
- Ciddi ülser hastalığı (+)

%38, plasebo ile %80 bulunmuştur (37). Relapsı önlemede omeprazon de etkili olduğunu gösteren klinik çalışmalar yapılmaktadır. Haftada üç gün 20mg veya günde 10mg omeprazol ile relaps oranının azaldığı bildirilmektedir (38). Sucralfatında DU rekurrenslerini önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (39).

Antiseketuvar ajanlar ile IT de hipoklorhidrik durumda mide kanseri riskinin artması bazı endişeleri gündeme getirmektedir (40). Hipoklorhidri de nitrat yapan bakteriler midede kolonize olmakta ve diyetdeki nitratları nitrite çevirmektedir. Nitritlerde amid ve aminlerle reaksiyona girerek N-nitroso bileşikleri meydana getirmektedir ki, bunlarında hayvan modellerinde karsinogen olduğu saptanmıştır. H₂RA ile 1 aylık tedavide bu hipotezi destekleyen kanıt elde edilmemiştir. Gece tek doz H₂RA ile bir yıl süreli tedavide sadece nitrit konsantrasyonunun yükseldiği N-nitroso bileşiklerinde artış olmadığı saptanmıştır. Tedavi kesildikten 1 ay sonra değişen tüm parametreler normale dönmektedir. H₂RA nın gece tek dozu ile mide sekresyonunun suprese edilmediği peryotta midenin fekal bakteri ve nitrat yapan bakterilerden temizlendiği gösterilmiştir (1).

Simetidin ile yapılan 5 yıllık devamlı tedavide anlamlı endokrinolojik patoloji saptanmamıştır (41).

Tablo VII: Peptik Ülserin Uzun Süreli Medikal Tedavisi ve Cerrahinin Yarar ve Risk Oranları.

Uzun Süreli Medikal Tedavi		Cerrahi Tedavi	
Yarar	Risk	Yarar	Risk
Relaps ve komplikasyon oranı azalır. Ülcer genellikle iyileşir. Kalıcı değildir. İstendiğinde kesilir veya yeni bir tedavi ile değiştirilebilir.	Pahalıdır İlaçlanmayan etkileri görülebilir Hastaların tedaviye uyumu yetersiz olabilir Hipoklorhidri riski - Enterik enfeksiyon - Gastrik bakteriyel aşırı üreme ile N-nitrosu yapımı ve muhtemel karsinogenesis - Hipergastronemi ve enterokromafin cell	Rekürrens ve komplikasyon oranı azalır. Ülserin medikal tedavisi için harcamayı azaltabilir.	Perioperatif mortalite ve morbidite Cerrahi tedavinin kısa ve uzun süreli yan etkileri

İT de stratejiler (Tablo 6)

Peptik ülserin optimum uzun süreli tedavisi tartışmalıdır. Kullanılabilecek çeşitli rejimler vardır.

1) Semptomatik tedavi: Antisekretuar ajan veya antiasitin semptomlar araştırılmaksızın ihtiyaç olduğunda kullanılmasıdır. Avantaj endoskopi gerektirmemesi ve hastanın uyumunun kolay olması, dezavantaj ise semptoma neden olacak başka hastalıkların maskelenmesi veya gözden kaçabilmesidir. Ayrıca ülser iyileşmesinin tanı olmaması (semptomlar geçtiğinde ilacın kesilmesi nedeniyle) zaman içinde skarın artması ve deformiteye neden olur.

2) İntermittant Tedavi: Bardanın tarafından 1980 yılında önerilen bir tedavi rejimidir (42). Relapslarda başlangıç ülser iyileşmesinde kullanılan ilaç 4-6 hafta tekrar kullanılır. Bu tedavi rejimi senede 1-3 relaps gösteren, komplikasyon ve ciddi ülser hastalığı öyküsü olmayan, NSAID ve sigara kullanmayan genç hastalarda uygulanır.

3) Devamlı Tedavi: Yaşlı NSAID kullanan (43) ve sigara içen, senede üçten fazla relaps gösteren, ciddi ülser hastalığı ve komplikas-

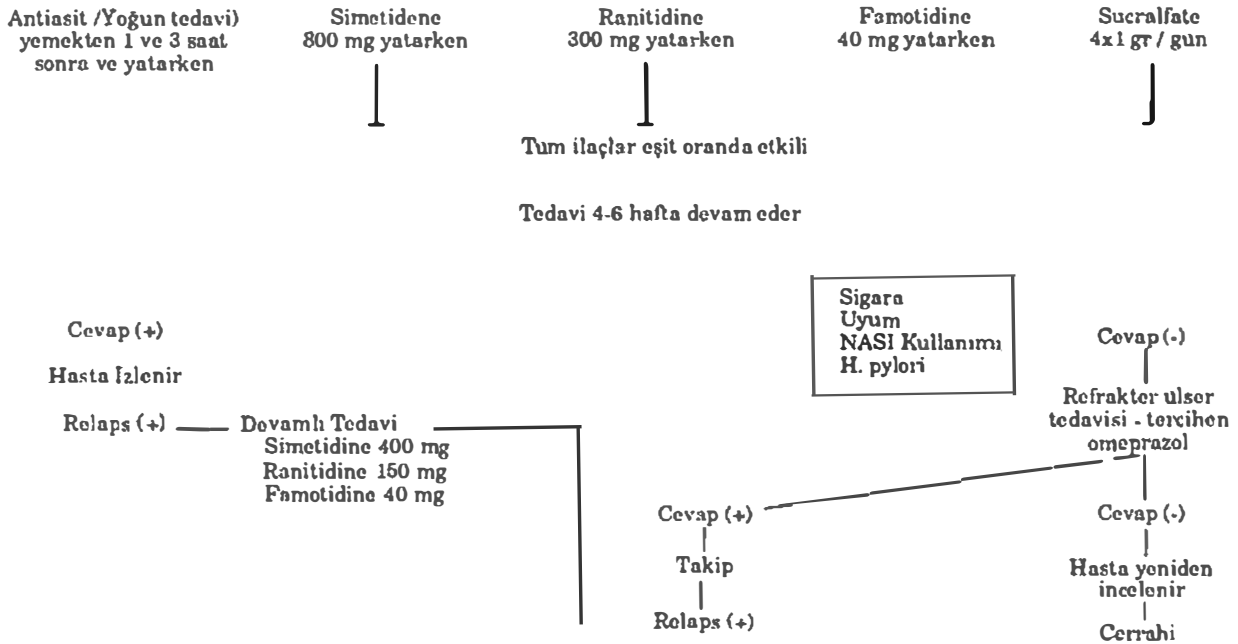
yon öyküsü olan, semptomları yaşam kalitesini bozan yaşlı hastalarda uygulanır. Relaps sırasında tam doz, onun dışında düşük doz devamlı tedavi ile ülser prevalansının çok düştüğü 1981 yılında Pounder tarafından 18 klinik çalışmanın sonuçları ile gösterilmiştir (44).

4) Elektif Cerrahi: Relapslı hastalarda tüm tıbbi tedavi rejimleri denendikten sonra hala relaps oluyorsa uygulanır. Ancak bir grup hasta vardır ki erken cerrahi önerilir, bunlar kanama veya ciddi ülser öyküsü olan, sosyal ve ekonomik problemleri nedeniyle uzun süreli tedaviye uyum gösteremeyecek hastalardır. Uzun süreli tıbbi tedavi ile cerrahi tedavinin yarar ve riskleri tablo 7 de özetlenmiştir.

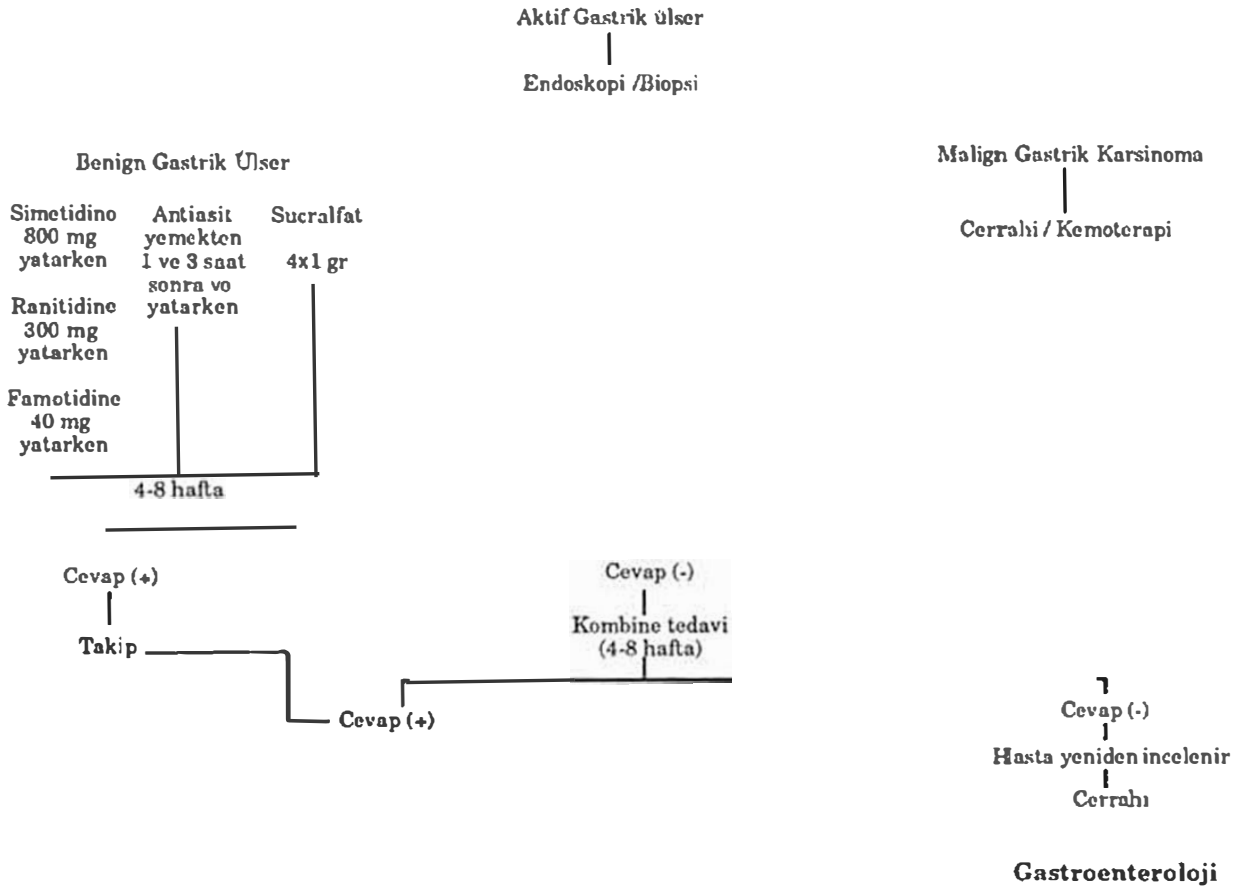
PEPTİK ÜLSER HASTALIĞINDA TEDAVİ ALGORİTMİ

Komplike olmayan duodenal veya gastrik ülserde tek bir ilaçla uygun dozlarda tedaviye başlanır. Başlangıçta seçilen ilaç genellikle H₂RA dir. Eğer hasta bu tedavi ile iyileşirse takip edilir, relaps olursa IT ne alınır. İyileşmezse refrakter ülserde rol oynayan faktörler gözden geçirilir ve refrakter ülser için önerilen tedavilerden biri seçilir. (Şekil 5, 6). Bu algoritimde H₂RA nin yeri başlangıç ülser tedavisi ve idame tedavisi olarak gösterilebilir.

Şekil 5: Komplike olmayan aktif duodenal ülser'in tedavi algoritmi.



Şekil 6: Komplike olmayan gastrik ülser'in tedavi algoritmi.



SONUÇ

Peptik ülser hastalığında patogeneze multifaktoriyel olmasına rağmen hiperasidite ve defektif mukozal direnç esas alındığında medikal tedaviye rasyonel bir yaklaşım sağlanabilmektedir. İntragastrik asidite üzerine antisekretuar ajanların etkileri ile ilgili bilgilerimiz geliştikçe tedavi için en uygun doz, ila-

cın veriliş zamanı ve süre belirlenebilecektir. Bugüne kadar çalışmalar ilaçların kısa süreli etkilerinde yoğunlaştırılmıştır (45,46). Ancak kısa süreli iyileşmenin hastalığın doğal seyri- ni değiştirmeye fazla bir katkısı olmadığı açıktır. Bu nedenle bundan sonraki çalışmalarda dikkatler relaps oranlarını azaltacak, yaşam kalitesini artıracak tedaviler üzerinde yoğunlaştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chiverton SG, Hunt RH. Medical Regimens in Short and Long-term ulcer management. *Bailliere's clinical Gastroenterology* 2(3): 655-671, 1988.
2. Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastric Secretion in Health and Disease. In *Gastrointestinal Disease*. Mark Feldman. Philadelphia W.B Saunders p:716-723, 1989.
3. Freston JW. Overview of medical Therapy of Peptic Ulcer Disease. *Gastroenterology clinics of North Am.* 19:121-140, 1990.
4. Gaska JA, Tietze KJ. Current Concepts in the Treatment of Peptic Ulcer Disease: A case oriented Approach Part, 1. *Am phar.* 29: 48-53, 1989.
5. Lippy RJ, Fennerty B, Fagan TC. Clinical Review of Histamine 2 Reseptör Antagonists. *Arch Intern Med* 150: 745-751, 1990.
6. Hinrichson H, Halabi A, Kirch W. Hemodynamic Effects of Different H2 Reseptör Antagonists. *Clin Pharmacol Ther* 48:302-308, 1990.
7. Camarri E, Chirone E, Fanterio G. Ranitidine Induced Bradycardia [Letter] *Lancet* 2:160, 1982.
8. Baciewicz AM, Baciewicz FA. Effect of cimetidine and Ranitidine on Cardiovascular Drugs. *Am Heart J* 144-154, 1989.
9. Dammann HG. Clinical Efficacy of Famotidine in the Treatment of Acid Related Diseases: An Overview. *Hepato-gastroenteral* 37:205, 1990 (Supply 1).
10. Longtry HG, Grant SM, Goa KL. Famotidine. An Updated Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Peptic Ulcer Disease and other Allied Diseases. *Drugs* 38: 551-90, 1989.
11. Ohrishi K. Effects of Hepatic Disease on the pharmacokinetics of Famotidine and Effects of Famotidine on Hepatic Hemodynamics and Peptic ulcer. *Hepato-Gastroenteral* 37: 6-10, 1990.
12. Lazzaroni M, Porro GB. The Effect of an Oral Morning dose of Nizatidine and Ranitidine on Gastric Acid Secretion in Duodenal ulcer patients. *Hepato-gastroenteral* 36:490-493, 1989.
13. Kirch W, Halabi A. Nizatidine significantly decreases heart rate (abstract) *Clin Pharmacol Ther* 47: 202, 1990.
14. Obermeyer BD, Bergstrom RF, Callaghan JT. Secretion of Nizatidine into Human Breast Milk After Single and Multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 47: 724-730, 1990.
15. Pippa G, Apuzzo M, Nava G. Healing Rate of Duodenal ulcer with Hyperagressive peptic Activity under H₂ reseptör antagonists. *Scand J Gastroenteral* 24: 68-70, (supply 167). 1989.
16. Thomson ABR. Acid Secretion and Acid Suppression in Pathogenesis. 37: 18-28(Supply 1) 1990.
17. Smith JTL, Pounder RE. Sufetidine 600 mg hd. Virtually eliminates 24 hour intragastric acidity in duodenal ulcer subjects. *Gut* 31: 291-293, 1990.
18. Johnston DA, Wormsley KG. Inhibition of gastric secretion following single sufoetidine to volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 28: 403-407, 1989.
19. Porro GB, Parento F, Sangalotti O. Inhibition of nocturnal acidity is important but not essential for duodenal ulcer healing. *Gut* 31:397-400, 1990.
20. Bardhan KD. Omeprazole in the management of refractory duodenal ulcer. *Scand J Gastroenteral* 24: 63-73(supply 166), 1989.
21. Bardhan KD. Refractory duodenal ulcer. *Gut* 25: 711-717, 1984.
22. Quatrini M, Bassasco G, Bianchi PA. Treatment of "Cimetidine-resistant" chronic duodenal ulcers with ranitidine or cimetidine. A randomised multicentre study. *Gut* 25:1113-1117, 1984.
23. Tulassay Z, Papp J, Szathmari M. Combination of pirenzepine and cimetidine in the therapy of duodenal ulcer. *Am J gastroenteral* 82:1217, 1987.
24. Meijor JL, Jansen JBMJ, Jansen CBHW. Omeprazole in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome and histamine H₂ antagonist refractory ulcers. *Digestion* 44:31-39(Supply 1), 1989.
25. Bardhan KD, Dhande D, Hinchliffe RFC. Omeprazole in the treatment of ultrarefractory duodenal ulcer. *Gastroenterology* 94. A22, 1988.

26. Bardhan KD, Naesdald, Porro GB. Treatment of refractory peptic ulcer with omeprazole or continued H₂ reseptör antagonists: A controlled clinical trial. *Gut* 32:435-438, 1991.
27. Lam SK, Lee NW, Kooj, Hui WM, Fok KH. Randomised crossover trial of tripotassium dicitrato bismuthate versus high dose cimetidine for duodenal ulcers resistant to stand dose of cimetidine. *Gut* 25: 703-706, 1984.
28. Bianchi PG, Parante F, Iazzaroni M. Tripotassium dicitrato bismuthate (TDB) versus two difference dosages of cimetidine in the treatment of resistant duodenal ulcers. *Gut* 28:907-911, 1987.
29. Primrose JN, Axon ATR, Johnston D. Highly selective vagotomy (HSU) and duodenal ulcers resistant to H₂ blockers. *Gut* 27, A 1282.1986.
30. Miller JP, Faragher EB. Relapse of duodenal ulcer: Does it matter which drug is used in initial treatment? *Br Med J* 293: 1117-1118, 1986.
31. Hamilton I, wormsley BW. Effect of tripotassium dicitrato bismuthate tablets or cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. *Gut* 24: 1148-1151, 1983.
32. Pan S, Liao CH. The histological maturity and ulcer recurrence after treatment with H₂ antagonist. *An j Gastroenteral* 85: 949-952, 1990.
33. Pan S, Liao CH, Lien GS, Chen SH. Histological Maturity of healed duodenal ulcers and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subsitrate or cimetidine. *Gastroenterology* 101: 1187-1191, 1991.
34. Bardhan KD, Cole KDS, Hawkins BW. Does treatment with cimetidine extend beyond initial healing of duodenal ulcer reduce the subsequent relapse rate? *Br Med J* 284: 621-623, 1982.
35. Wan A, Bianchi PG, Hentschel E, Bardhan KD. Maintenance treatment with cimetidine in peptic ulcer disease for up to 4 years. *Scand J Gastroenteral* 22: 397-405, 1987.
36. Penston JG. Maintenance treatment versus no treatment in patients with duodenal ulcer disease. *Scand J Gastroenteral* 25(Suppl 177) 42-51, 1990.
37. Bianchi PG, Lazaroni M, Cortvriandt WRE. Maintenance therapy with colloidal bismuth subsitrate in duodenal ulcer disease. *Digestion* 37: 47-52(Suppl 2), 1987.
38. Lawntsen K, Anderson BN, Laursen LS. Omeprazole 20 mg three days a week and 10 mg daily in prevention of duodenal ulcer. Relapse, Double blind comparative trial. *Gastroenterology* 100:663-669, 1991.
39. Gilbert G, Chon CH, Thomas E. Peptic ulcer disease. How to treat it now? *Postgraduate med* 89:91-94, 1991.
40. Vocchia C, Negr. E. D'Avanzo B. Histamine 2 reseptör antagonists and gastric cancer risk. *Lancet* 336:355-357, 1990.
41. Tytgat GNJ, Hameeteman J, Mulder CW. Five year cimetidine maintenance trial for peptic ulcer disease. A clinical and endocrinologic approach. *Scand J Gastroenteral* 25: 974-980, 1990.
42. Bardhan KD. Intermittant treatment of duodenal ulcer with cimetidine. *Br Med J* 281: 20-22, 1980.
43. Giercksky KE. Mucosal protection by H₂ antagonists. Against injury by non-steroidal anti-inflammatory agents. *Scand J Gastroenteral* 24: 32-35 (Suppl 163) 1989.
44. Pounder RE. Model of medical treatment for duodenal ulcer. *Lancet* i:29-30, 1981.
45. Dobrilla G, Pretis G, Chilovi F. Oxmetidine in the short Term treatment of active duodenal ulcer. *Scand J Gastroenteral* 24: 71-80 (Suppl 167), 1989.
46. Sabhatini F, Iazzaroni M, Petrillo M. Comparative study of mifentidine and ranitidine in the short. Term treatment of duodenal ulcer. *Eur J clin pharmacol.* 39:515-517, 1990.