

Duodenal Ülserin İdame Tedavisinde Omeprazol

Dr. Necati YENİCE, Dr. Coşkun ZERGEÇİT, Dr. Fikri CANORUÇ

Özet: Bu çalışmada endoskopik olarak duodenal ülser tanısı konan ve çeşitli tedavi rejimleriyle ülserleri tamamen düzelen olgular iki gruba ayrılarak idame tedavisine alındı. 38 kişilik birinci gruba sabah 20 mg Omeprazol, 36 kişilik ikinci gruba bir ilaç firmasından temin edilen Omeprazol kapsülüne benzer plasebo kapsüllerinden günde bir sabahları birer kapsül almaları önerildi.

Olgular ikişer aylık periyodlarla muayene ve endoskopik kontrole çağrıldı. Bu süreler içinde ülserle ilgili şikayetleri olan olguların süreyi beklemeden endoskopik kontrole gelmeleri öğütüldü. Omeprazol grubunda ilk altı ayda 5 (%13), ikinci grupta 12 (%33) olguda ülser nüksü saptandı. Birinci senenin sonunda Omeprazol alan olguların 7 (%18)'sinde plasebo alan olguların 30 (%83)'ünde ülser nüksü saptandı. Her iki grup arasında nüks açısından anlamlı fark vardı ($p < 0.001$). Ülser nüksünü önlemede günde bir 20 mg Omeprazol'un oldukça etkili olduğu sonucuna varıldı.

Summary: OMEPRAZOL IN THE MAINTENANCE TREATMENT OF DUODENAL ULCER

In the following research, the cases who were endoscopically diagnosed as Duodenal Ulcer and fully healed with various treatment methods. These were divided into two different groups for maintenance treatment. First group included 38 people and were given 20 mg of Omeprazol every other morning. The second group included 36 people and were suggested to take one capsule for every other morning as "Plasebo" which was supplied from a drug company and it was a similar capsule like Omeprazol.

All the patients were called for physical examination and endoscopic controls for two months periods. The patients were advised to apply for endoscopic controls within these periods if they have any complaints related to ulcer. The ulcer relapse was found in 5 (%13) patients with "Omeprazol" group, and in 12 (%33) patients of the second group within the first six months.

At the end of the first year, the ulcer relapse was found in 7 (%18) cases who received "Omeprazol" and 30 (%83) cases who received "Plasebo". We determined a significant difference in between these two groups, concerning the relapse of ulcer ($p < 0.001$). Consequently to prevent the relapse of ulcer, taking 20 mg of Omeprazol for every other day will be quite effective.

Anahtar kelimeler: Duodenal ülser, omeprazol, idame tedavisi.

Key wordss: Duodenal ulcer, omeprazol, maintenance treatment.

Duodenum ülseri dünyada oldukça sık görülen önemli bir sağlık problemi olup doğal seyri ve etyopatogenezi hala tam olarak bilinmediği için, ülser iyileşmesi problem olmaktan çıkmış olmakla birlikte; yüksek nüks oranları günümüzde aşılması gereken önemli bir sorundur. Nüks oranının yüksek ve ülserin komplike olmasında sigara kullanımı, akut ülserin tedavisinde kullanı-

lan ilacın türü, alkol, NSAİ ilaç tüketimi, yandaş hastalık, seks, diyet gibi faktörler son derece önemlidir (1,2,3). Yapılan çalışmalar sucralfate ve bizmut tuzları ile düzelen ülserlerde nüks oranının daha düşük olduğunu, iki yılın sonra ilaçlar arasında nüks oranı açısından bir fark olmadığını göstermiştir (4). Daha önce yapılan çalışmalarda Omeprazol ile bir aylık sürede akut ülserin %96,5 - %100 oranında düzeldiği kanıtlanmıştır (5,6). Çalışmamızda duodenal ülser

Tablo I : Hasta karakterleri

	GRUP I OMEPRAZOLE	GRUP II PLASEBO
Toplam	38	36
Erkek	31 (%82)	32 (%89)
Kadın	7 (%18)	4 (%11)
Sigara Kullanımı	11 (%29)	8 (%22)
Alkol	5 (%13)	6 (%16)

tanısı konan ve çeşitli tedavi rejimleriyle akut ülserleri düzelen olgular iki gruba ayrılarak bir yıl süreyle Omeprazol ve plasebo verilmiş ve nüks açısından endoskopik ve klinik takipleri yapılmıştır.

HASTALAR ve METOD

Kliniğimize ve polikliniğimize başvuran ve endoskopik olarak 5 mm. den büyük aktif duodenal ülserleri saptanan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olgulara çeşitli tedavi rejimleri verilmiş ve ülserlerin tamamen düzeldiği süre çalışmanın başlangıcı olarak kabul edilmiştir. Endoskopik tetkik aynı endoskopist tarafından OGIFK₂ ve Pentax FG32X ile yapılmıştır. Pylor obstrüksiyonu, Zollinger-Ellison sendromu olanlar, gastrointestinal sistem cerrahisi geçirenler, kronik karaciğer ve kronik böbrek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Herhangi bir nedenle çalışmayı yarıda bırakanlar ya da kontrole gelmeyenler çalışma dışı bırakılmıştır. 38 olguya günün başında sabahları 20 mg Omeprazol, 36 olguya Omeprazol benzeri kapsüller plasebo maksadıyla aynı şekilde verildi. Olgular iki aylık periyotlarla endoskopik olarak incelendi. Bu süreler içinde ülser nüksünü hatırlatacak şikayeti olanlara süreyi beklemeden endoskopik tetkike gelmeleri önerildi.

Omeprazol verilen 38 olgunun 31 (%82)'si erkek, 7 (%18)'si kadındı. Plasebo verilen 36 olgunun

32 (%89)'si erkek, 4 (%11)'ü kadındı. Hasta karakterleri tabloda gösterilmiştir (Tablo I).

Omeprazol verilen 38 olgunun en küçüğü 17, en büyüğü 56, yaş ortalaması 41, Plasebo verilen 36 olgunun en küçüğü 21, en büyüğü 64, yaş ortalaması 38 idi. Peryodik kontrollerde endoskopik tetkik yanında kanda kolesterol, total lipid, ürik asid, açlık kan şekeri, ALT, AST, alkalden fosfataz, total protein tayinleri, tam kan sayımı, tam idrar tahlili ve lökosit formülü yapılmış ve istatistiksel analizler için Student's t testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Ülserleri tamamen düzelen 74 olgudan 38'ine Omeprazol, 36'sına plasebo verilerek bir yıl takipleri yapılan olgulardan Omeprazol grubunda ilk iki ayda 2 (%5), plasebo grubunda 5 (%14) olguda endoskopik olarak ülser nüksü saptandı. Bu 5 olgudan biri duodenal ülser kanaması ile gelmişti. İlk altı ayda Omeprazol grubunda 5 (%13), plasebo grubunda 12 (%33) olguda ülser nüksü saptandı. Birinci senenin sonunda Omeprazol alan olguların 7 (%18)'sinde, plasebo alan olguların 30 (%83)'ünde nüks saptandı (Tablo II).

TARTIŞMA

Duodenal ülserin en büyük özelliği nükslerle seyretmesidir. Çoğu kez yılda 2-3, hatta daha fazla sayıda nüks eğilimi gösterir, nüksler ağrıya ve başka semptomlara yol açarak hastanın aktif yaşamasına engel olur. Olguların %30-40'ında yaşamları boyunca kanama ve 910'unda perforasyon, daha az bir kısmında nüksler ve iyileşmeler duodenumda nedbeleşmeye ve dolaşısıyla pylor stenozuna yol açar (7). Bütün bunlar ülserin iyileşmesinden sonra nüksün engellenmesine yönelik tedavinin gerekliliğini ortaya koyar. Ülser remisyonunun sağlanması için çok sayıda ilaç kullanılmıştır. Ülserin iyileşmesinde kullanılan ilacın da ülser nüksünde önemi vardır. Omeprazol ile düzelen ülserlerde nüks H₂ reseptörleriyle düzelen ülsere göre yüksek orandadır (8,9). Kolloidal bizmut tuzları ile tedavi edilen ülserlerde nüks H₂ blokerleri ile tedavi edilenlere göre daha azdır. Kolloidal bizmut tuz-

Tablo II : Her iki grupta nüks oranları

	GRUP I OMEPRAZOLE	GRUP II PLASEBO
İlk İki Ayda Nüks	2 (%5)	5 (%14)
Altı Ayda Nüks	5 (%13)	12 (%33)
Birinci Senenin Sonunda Nüks	7 (%18)	30 (%83)

ları ile tedavide bir yıl içinde ülser nüksü %59 iken, H₂ blokerleri ile tedavide %85 bulunmuştur (10). Bizmut ile tedavide düşük nüksün nedeni bilinmemekle birlikte; bizmut klirensinin yavaş olması ve *Camphylobacter pylori* eliminasyonunu sağlaması ve yeniden kolonizasyonu geciktirmesi başlıca faktör olabilir (1). Sucralfate ile tedavi edilen duodenal ülserlerde de nüks, Cimetidin ile tedavi edilenlere göre çok daha düşüktür (12).

Akut ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar uzun süreli olarak ülser nüksünü önlemede de kullanılmış, nüks oranları farklı bulunmuştur. ranitidin ile (150 mg/gün) idame tedavisinde yıllık nüks %16 iken, plaseboda %72 bulunmuştur (13). Bir yıl boyunca 20 ve 40 mg Famotidin ile tedavi edilenlerde nüks %23 ve %25 bulunmuşken, plaseboda %52 bulunmuştur (14). Böylece inisyel tedavide kullanılan ilacın antisekretuar potansiyeli arttıkça nüks oranı da artmaktadır. Bu durum rebound fenomeni ile izah edilebilir. Akut ülseri iyileştirmede, semptomları kısa sürede gidermede en sık kullanılan, en etkili ilaç Omeprazol'dür (5,6). Omeprazol ile tedavi edilen ülserlerin yüksek nüks oranı ile seyredeceği de kesindir. Omeprazol 5-30 mg'lık dozlarda asid sekresyonunun inhibe eder. Tedaviden 7 gün sonra 10,20 ve 30 mg/gün'lük dozlar 24 saatlik HCl'yi sırayla %27, %90 ve %97 oranında inhibe eder (15). Omeprazol'ün bugüne kadar ülser nüksünü önlemede idame amacıyla kullanılmasını önleyen en büyük engel bu asid inhibisyonudur. Oysa görüldüğü gibi düşük dozla inhibisyon fazla bir anlam ifade etmemektedir. Biz de bu noktadan hareket ederek ülser nüksünü önlemede olgularımıza gınaşırı 20 mg. Omeprazol vererek bir yıl takip sonunda alınan sonuçları plasebo ile kıyasladık. İlk altı ayda Omeprazol grubunda nüks %13, plasebo grubunda %33; birinci yılın sonunda nüks Omeprazol grubunda %18, plasebo grubunda %83 bulundu. Plasebo grubunda nüksün yüksek çıkmasının nedeni

muhtemelen akut ülserin inisyel tedavisinin Omeprazol ile yapılmış olmasıdır. Bu oranlar Ranitidin (150 mg/gün) ile yapılan idame tedavisinde %16,20 ve 40 mg/gün'lük Famotidin ile yapılan idame tedavisinde %23 ve %25 bulunmuştur (13,14). Böylece idame tedavisinde Omeprazol ile alınan sonuçlarla daha önce Ranitidin ve Famotidin ile yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar arasında büyük bir fark yoktur ($p > 0.05$). Ancak Omeprazol ile düzelen ülserlerde nüksün daha yüksek oranda görülmesi, ayrıca Omeprazol'ün akut ülser tedavisinde en sık kullanılan ilaç olması nedeniyle idame tedavisinin de Omeprazol ile yapıp yapılamayacağı sorusunu akla getirmiştir. En büyük engel de anasidite ve onun meydana getireceği olumsuz etkilerdir. Oysa düşük dozda verildiğinde Omeprazol'ün asid inhibisyonuna etkisi son derece sınırlıdır ve gınaşırı verildiğinde araya giren ilaçsız dönem yeniden bazal HCl salınımına izin vermektedir (15).

Gınaşırı 20 mg Omeprazol verdiğimiz 38 olguda ilacın kesilmesini gerektirecek bir yan etki görülmedi. Plaseboda bulunan yüksek nüks oranı (Yıllık %83) gınaşırı 20 mg Omeprazol ile idame tedavisinin oldukça etkili olduğunu göstermiştir ($p < 0.001$).

Sonuç olarak : 1) Gınaşırı 20 mg Omeprazol ile duodenal ülserin idame tedavisinde alınan sonuçlar oldukça iyidir. Düşük doz ile yapılan idame tedavisinin ciddi yan etkiye yol açmayacağı kanaatindeyiz. Bu tedavinin gastrin düzeyine etkisini ortaya çıkaracak çalışmamız devam etmektedir.

Sonuçları bilahare yayınlanacaktır.

2) Omeprazol ile tedavi edilen akut duodenal ülserlerde nüks çok yüksek olacağından idame tedavisinin de Omeprazol ile yapılması akılcı gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lee FI, Samloff IM, Hardman M. Comparison of TDB tablets with ranitidine in healing and relapse of duodenal ulcers. *Lancet* i : 1299-1301, 1985.
2. Petro R, Pike C, Armitage P et al. Design and analysis of randomised clinical trial requiring. Prolonged observation of each patient. No 2. Analysis and samples *Br. J. Cancer* 1977.
3. Collier, D. St. J., and Pain, J. A.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. *Gut*, 26 : 359-369, 1985.
4. Lane MR, Lee SP : Recurrence of duodenal ulcer after medical treatment. *Lancet*, 8595, i : 1147-1149, 1988.
5. Hüttemann W., Rohner H. G., Dybosque G. 20 versus 30 mg Omeprazole once daily, Effect on Healing Rates in 115 Duodenal ulcer patients. *Digestion*, 33 : 117-120/1986.
6. Yenice N, Ertop Ş, Canoruç F, Değertekin H. Duodenal ülserli hastalarda Famotidin ve Omeprazol tedavisinin mukayesesi. *Endoskopi Dergisi*, 4 : 13-16, 1981.
7. Boyd EJS, Wilson JA, Warmesley KG. Recurrent ulcer disease. In : Misiewicz JJ, Wood JR, eds. *Ranitide : therapeutic advances*. Amsterdam : Excerpta medica, 14-42, 1984.
8. Bordhan, K.D., Bianchi Porro, G., Bose, K., Daly, M., Hinchliffe, R. C. F., Jonsson, E., Lazzaroni, M., Naesdal, J., Rikner, L., and Walman, A. A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. *J. Clin. Gastroenterol.* 8 (4) : 408, 1986.
9. Lauritsen, K., Rune, S.J., Bytzer, P., Kelbach, H., Jensen, K. G., Rashmadsen, K-M., Nissen V. R., Ovesen, L., Schlichting, P., Tage-Jensen, V., and Wolff, H. K. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. A double-blind comparative trial. *N. Engl. J. med.* 312 (April) : 958, 1985.
10. Miller, J. P., and Faragher, E. B. Relapse of duodenal ulcer : Does it matter which drug is used in initial treatment? *Br. med. J.* 293 (6558) : 1117, 1986.
11. Dooley, C. P., an Cohen, H. The Clinical significance of campylobacter pylori. *Ann. Intern. Med.* 108 : 70, 1988.
12. Marks, I. N., Luche, N., Wright, J. P., and Girdwadd, A. H. Ulcer healing and relapse rates after initial treatment with cimetidine or sucralfate. *J. Clin. Gastroenterol.* 3 (Suppl 2) : 163, 1981.
13. Strum, W. B. Prevention of duodenal ulcer recurrence. *Ann. Intern. Med.* 105 : 757, 1980.
14. Texter, E. C., Navab, F., Mantell, G., and Berman, R. Maintenance therapy of duodenal ulcer with famotidine. A Multicenter United States Study. *Am. J. Med* 81 (Suppl 4B) : 20, 1986.
15. Sharma, B. K., Walt, R. P., Pounder, and Logan, L. H. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut*. 25 : 957, 1984.