

# Günümüzde ve Gelecekte Peptik Ülser Tedavisi

Prof. Dr. Vedat GÖRAL

D.Ü.Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Peptik ülser, eskiden asit ile ilişkili (no asit-no ülser) bir hastalık iken, günümüzde artık infeksiyon ile ilişkili (no Hp-no ülser) bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Tablo 1). Son 20 yıla kadar peptik ülser tedavisinde asit azaltıcı tedaviler uygulanırken, 1983 yılında Warren ve Marshall, peptik ülser patogenezinde rol oynayan helikobakter pylori'yi bulmaları sonucu, günümüzde Hp'ye yönelik tedaviler kullanılmaktadır. Hp eradikasyonu ülserin tamamen iyileşmesine, nüksünün ve komplikasyonlarının sıklığının azalmasına neden olmaktadır. Peptik ülser tedavisinde amaç; antisekretuar etkili, Hp 'yi yok eden, basit, güvenilir, iyi tolere edilebilen bir tedavi uygulamaştır (1-4).

Mide asiti ile ilgili çalışmalar, çok eskilere kadar uzanmaktadır. Hipokrat, MÖ. 400 yıllarında, digestion (pepsis), bir öğütme ve ısıtma işlemidir, demiştir. Paracelsus ise, 1500 yıllarında, midede asit varlığına inanmaktaydı. Celsus; MÖ. 30 yıllarında, yiyecekler asidik olabilir. Eğer midede ülser varsa, her türlü asitten sakınılmalıdır, demiştir. 1500-1800 yıllarında ise, kimyasal ve mekanik sindirim teorileri üretilmiştir. İlk defa 1823 yılında William Prout, midenin, aktif olarak hidroklorik asit salgıladığından bahsetmiştir. 1973 yılında Forte ve Sachs: mide mukozasında proton pompasını saptanmıştır ve tedavi artık bu gün, proton pompasına yönelik ilaçlar ile olmaktadır.

## PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Geçmişten günümüze kadar peptik ülser tedavisinde sadece diyet ile başlayan, antiasitler, antikolinergikler, bizmut bileşikleri, H2-reseptör antagonistleri, karbenoksolon, cerrahi yöntemler v.s ile devam eden bir çok tedavi yöntemleri kullanılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Geçmişten günümüze peptik ülser hastalığı

Özellik	Geçmişte Ülser	Günümüzde Ülser
Sebep	Yaşam stili, stress, mide asidi, gıdalar (acı, biberli)	H. pylori, NSAID
Riskli kişiler	Sorumluluk taşıyanlar, idareciler, erkekler	H. pylori'li bölgede yaşam, Hp ile enfekte kişi,
Transmisyon	Yok	İnfeksiyöz hastalık gibi (Aile içi bulaş)
Teşhis	Anamnez ve klinik bulgular	Endoskopi, Hp tanı testleri
Tedavi	Antiasit, antisekretuar ilaçlar, yaşam stili ve diyet değişikliği	PPI + antibiyotik kombinasyonu
Prognoz	Kronik, nükseden bir hastalık	Tedavi edilebilen bir hastalık

## GÜNÜMÜZDE PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

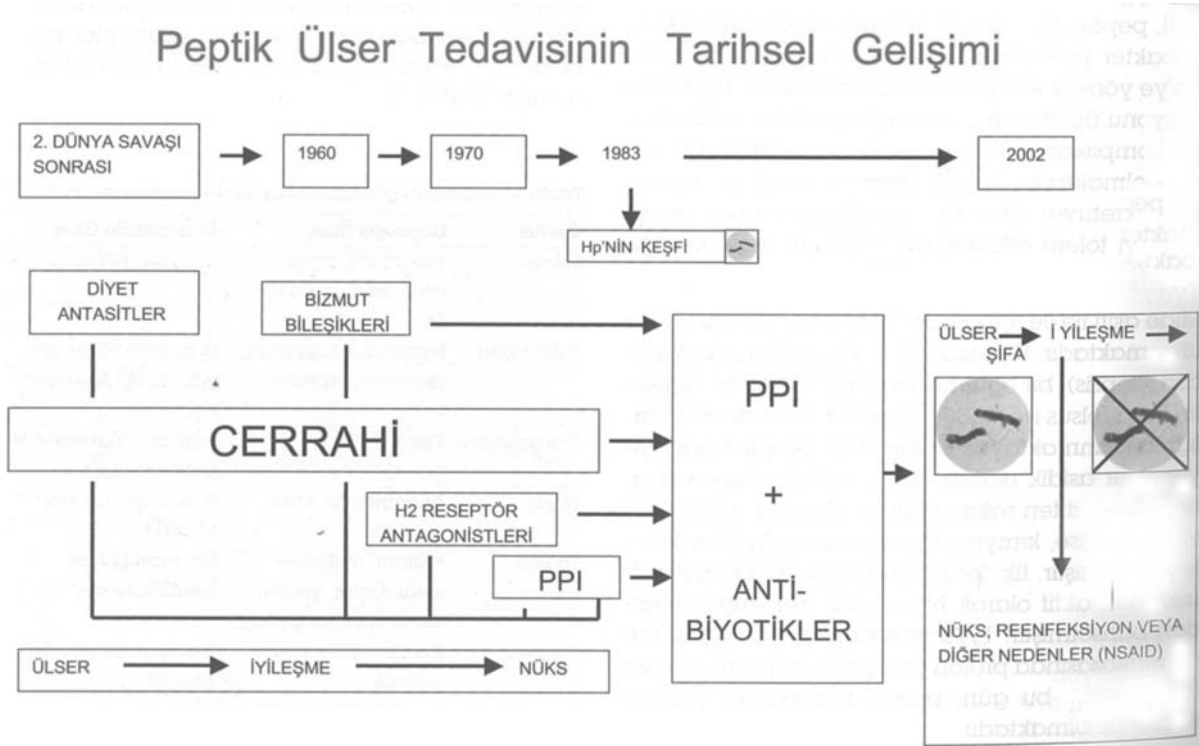
Peptik ülser tedavisinde, antasitler, H2 Reseptör antagonistleri, ranitidin bismut sitrat, proton pompa inhibitörleri (PPI), antimikrobiyal ajanlar kullanılmış olup günümüzde antisekretuar + antibiyotik kombinasyonu kullanılmaktadır. Antasitler; mide asidini nötralize ederler. Antipeptik etki yaparlar. Mukus salgısını stimüle ederler. Bugün için, antasitlerin peptik ülser tedavisinde yeri yoktur. Sadece, peptik ülserle bağlı üst GİS kanamalarında kullanılmaktadır. En sık kullanılan H2-reseptör antagonistleri: simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin ve ebrotidindir. Bu grupta en potent olarak famotidin, asit sekresyonu azaltıcı olarak kullanılmış, ancak Hp eradikasyonuna etkili olmadığından, bugün daha ziyade proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmaktadır. Günümüzde mevcut PPI'lar, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol'dür. PPI'lar, mide asit sekresyonunun farmakolojik kontrolünde çok önemli bir kilometre taşı olmuştur. Mide asit sekresyonunu yüksek miktarlarda inhibe etmeleri, en önemli özellikleridir. Ayrıca, PPI'lar; Hp'nin, gastrik müköz membranda kolonizasyonunu engeller. Hp'nin büyümesini inhibe eder, bakterisidal etki sağlar. Hp'nin, epitel hücrelerine adezyonunu inhibe eder. Hp'nin, üreaz aktivitesini inhibe eder.

Omeprazol; Günde 20-40 mgr dozlarında kullanılır. Lansoprazol; Günde 30-60 mgr dozlarında kullanılır. Pantoprazol; Günde 40 mgr dozlarında kullanılır. PPI'lar yemekten önce verilmelidir. PPI'ların, özellikle gastroözofageal reflü hastalığı vakalarında aylarca kullanılmasında sakınca yoktur.

Hp eradikasyonunda bir çok antibiyotik kullanılmış ve farklı eradikasyon oranları elde edilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan antibiyotikler, amoksisilin ve klaritromisin'dir. Anti-Hp etki elde etmek için, amoksisilin 2 x 1000 mgr/gün, klaritromisin 2 x 500 mgr/gün dozunda verilir. Bu ilaçların kullanım süresi, minimum 7 gündür. Ayrıca, metranidazol 1-1.5 gr/gün, tetrasiklin 4 x 500 mgr/gün, furazolidon 3 x 100 mgr/gün dozunda kullanılır.

Hp eradikasyonunda, 2'li, 3'lü veya 4'lü tedaviler önerilmektedir. İkili tedavide: PPI + klaritromisin veya, ranitidin bismuth sitrat + klaritromisin kombinasyonu önerilmektedir. Ancak günümüzde 3'lü kombinasyonlar rutinde kullanılmakta, eradikasyon sağlanamazsa 4'lü kombinasyonlar kullanılmaktadır. Üçlü tedavide, PPI + klaritromisin + amoksisilin, ranitidin bismuth sitrat + klaritromisin + amoksisilin, PPI + klaritromisin + metranidazol, ranitidin bismut sitrat + klaritromisin + tetrasiklin, ranitidin bismut sitrat + tetrasiklin + metranidazol

## Peptik Ülser Tedavisinin Tarihsel Gelişimi



içeren kombinasyonlar kullanılmaktadır. Dörtlü tedavide, PPI + bizmuth subsalisate + metranidazol + tetrasiklin kombinasyonları önerilmektedir.

Günümüzde Hp eradikasyonunda, Maastrich Consensus 2-2000 raporu tavsiye edilmektedir (5). Maastrich Consensus 2-2000 raporuna göre, Hp teşhisi, üre nefes testi veya dışkı antijen testi ile yapılmalıdır. Peptik ülser, komplikasyonlu ülser, low-grade gastrik MALTOMA, atrofik gastritis ve gastrik kanser rezeksiyonu sonrası, mutlaka eradikasyon yapılmalıdır. Hp eradikasyonu, GÖRH hastalığının oluşmasına, çoğu vakada, neden olmaz ve GÖRH'nin alevlenmesine yol açmaz. "Test and Treat" yaklaşımı; 45 yaş altındaki dispepsili kişilerde yapılmalıdır.

Maastrich Consensus 2-2000 raporuna göre, birinci basamak tedavide, triple tedavi; PPI veya ranitidin bizmuth sitrat, klaritromisin + amoksisilin veya metranidazol kombinasyonu, ikinci basamak tedavide, dörtlü tedavi; PPI, ranitidin bizmuth, metranidazol, tetrasiklin kombinasyonu önerilmektedir.

### **Gastrik Ülserde;**

Hp negatif ise H2 reseptör antagonistleri yeterlidir. NSAID kullanımı varsa, tercihen PPI kullanılmalıdır. Ülser 2 cm'den büyükse, hasta yaşlı ve aterosklerotik ise, sigara içiyorsa, ülserin iyileşmesi daha yavaştır. Ülser 8-12 haftada genelde iyileşir. İyileşme olmazsa, PPI dozu artırılır. Yine de iyileşme olmazsa, NSAID ve Hp gibi risk faktörü yoksa, ülser malign kabul edilip, cerrahi girişim planlanmalıdır.

### **Duodenal Ülserde;**

Süt, potent bir asit sekreter ajandır. Özellikle gece sütünden kaçınılmalıdır. Ülserin iyileşmesinden sonra, yüksek riskli duodenal ülserli hastalar, idame antisekretuar tedavi almalıdır.

Hp tanısı için bir çok test mevcuttur (6). Günümüzde Hp tanısı için midenin muhtelif yerlerinden en az 8-10 adet biopsi alınmalıdır. Hp eradikasyonu, peptik ülser tedavisi için oldukça önemlidir. Gastrik ülserde Hp eradikasyonu yapılsa nüks oranı % 4 iken, Hp eradikasyonu yapılmayanlarda nüks oranı % 59'dur. Duodenal ülserde Hp eradikasyonu yapıldığında nüks oranı % 6 iken, Hp eradikasyonu yapılmayanlarda % 67 oranındadır. Tekrarlayan ülserlerde pH önemli olmayıp, Hp daha önemlidir.

Tedaviye yanıt, bugün kullanılan modern kombinasyon tedavi yöntemleri ile, % 80-95 civarında Hp eradikasyonunda başarı elde edilmektedir. Hastaların % 10'u, Hp pozitif olarak kalmaya devam etmektedir. Tedaviye yanıt, tedavi sonrası üre nefes testi veya HpsA testi ile konfirme edilmelidir.

Tedaviye yanıtın olmaması durumunda, Helikobakter pylori enfeksiyonunda antibiyotiklere direnç, hastanın tedaviye uyumunun iyi olmaması (uyumsuzluk) gibi durumlar düşünülür. Üçlü tedavinin başarısız olması durumunda, PPI esaslı 4'lü tedavi uygulanır.

Antibiyotiklere direnç varlığı; disk difüzyon, agar dilüsyon ve Epsilometre testi (E-test) ile araştırılmaktadır. İdeal, Hp eradikasyonu için spesifik bir tedaviye başlamadan önce, metranidazol ve klaritromisin duyarlılığının test edilmesidir. Ancak, rutin önerilmemektedir. Klaritromisin, metranidazol vs'e direnç varlığında, % 90 civarındaki eradikasyon oranı, % 25-50'lere kadar düşmektedir. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları çeşitli şekillerde olmaktadır. Klaritromisin direncinde; 23s ribozomal RNA'nın peptidil transferaz domaininde oluşan bir nokta mutasyon vardır. Mutasyonlar, 2142, 2143 ve az oranda da 2116 pozisyonlu genlerde tanımlanmıştır. Makrolidlere (klaritromisin) karşı direnç, % 10'un altında olup, bazı ülkelerde % 13-19 arasında değişmektedir. Amoksisilin direnci; hücre duvarındaki 4 bağlayıcı proteinden birinin yokluğu sonucu oluşmaktadır. Metranidazol direncinde; rdxA geninde stop codon mutasyonları vardır. Metranidazol rezistansı ülkelere göre değişmekte, Afrika ülkelerinde % 80-90 düzeylerinde bulunmaktadır. Kinolonlarda ise; 87-88 ve 91. aminoasitlerde yer değiştirmeler ile, 91-97'de ise çift yer değiştirme ile ortaya çıkan 4 sınıf mutasyonu vardır.

Klasik Hp eradikasyonunda sık karşılaşılan yan etkilerden birisi, diyare'dir ve normal barsak florasının (intestinal ekosistem) bozulması sonucu oluşur. Tedaviye probiyotik ilavesi, bu yan etkinin ortaya çıkmasını engeller (7). Probiyotiklerin, Hp tedavisindeki yeri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Özellikle 2. basamak tedavisinin iyi tolere edilemediği vakalarda, etkili olabilir. Lactobacillus acidophilus ile ilgili yapılan çalışmalarda ise, probiyotiklerin mide mukozasında % 86.6 oranında Hp yoğunluğunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (8, 9).

### **YENİ İLAÇLAR**

**Rifabutin**, Hp eradikasyonunda kullanılan yeni bir

ilaçtır. Rifabutin'li Hp eradikasyon tedavileri, PPI'li üçlü tedavilerin başarısız olduğu vakalarda, bir çok hastada kullanılmıştır (9, 10). Rifabutin kombinasyonları, 1 hafta süreyle kullanılır. Bir çalışmada, standart üçlü tedavinin başarısız olduğu 135 kişi, 3 gruba ayrılmış, bir gruba pantoprazol 40 mgr (2x1), amoksisilin 1 gr (3x1), rifabutin (günde 150 veya 300 mgr) verilmiş, diğer gruba da pantoprazol 40 mgr (b.i.d), metranidazol 250 mgr (3x1), bizmuth sitrat 240 mgr (2x1) ve tetrasiklin 500 mgr (4x1) verilmiştir. Hp eradikasyon oranları, 300 mgr/gün rifabutin içeren grupta en yüksek düzeyde olmuştur. Rifabutin 150 mgr/gün alan grup ile, dördü tedavinin uygulandığı grupta Hp eradikasyonlarında farklılık saptanmamıştır. Rifabutin kullanımına bağlı yan etkiler, dördü tedavi alan gruba göre daha az oranda olmuştur. Rifabutin içeren, PPI ve amoksisilin kombinasyonları, günümüzde etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi şeklidir.

**Rebamipide**, Japonya'da çalışılan bir antiülser ilaç olup, gastroprotektif etkilidir (12-14). Prostaglandin sekresyonunu artırır. Anti-Hp etkisi yoktur, Hp'nin gastrik hücrelere bağlanmasını inhibe eder, konakçının inflamatuvar cevabını (IL-8, TNF- $\alpha$ ) azaltır. Gastrik mukus glikoprotein komponentlerini artırır, midede NSAID ve Hp'nin etkisi ile zedelenmiş epitel hücrelerinin yenilenmesini, epidemal growth faktör ve reseptörlerinin, normal ve ülserli dokuda ekspresyonunda artışa, inflamatuvar sitokinlerin yapımının azalmasına neden olur. Rebamipide'in omeprazol ve amoksisilin ile kombine edilmesi, Hp eradikasyon oranını, % 62'den % 80'e çıkarmıştır (Japonya).

**Furazolidone (100 mgr x 2-3 /gün)**, geniş antibakteriyel ve antiprotozoal aktiviteli, sentetik bir nitrofuran bileşimidir. Monoamin oksidaz inhibitörüdür (15). Bakterinin enzim sistemine etkilidir. Özellikle peptik ülserde, 3 ve veya 4'lü tedavilerin başarısız olduğu durumlarda (özellikle metranidazole rezistans gelişen durumlarda) kullanılabilir. Furazolidin; omeprazol, lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin ile kombinasyonlarda, 1 hafta süreyle kullanılır. Yan etkileri biraz fazladır.

**Ecabet sodyum**, diğer bir Japon mukoprotektif antiülser ilaçtır, Hp'nin mide mukozası epitel hücrelerine bağlanmasını inhibe eder, Hp'nin yaşam süresini azaltır, anti-Hp etkisi olduğu gösterilmiştir. Midede pepsinin aktivitesini inhibe eder. Lansoprazol ve amoksisilin'le kombine edilmesi, tedavi oranını % 58'den % 78'e çıkarmıştır.

**Pronase (36.000 Unite/gün) ve acetylcysteine**, klasik antibiyotiklerin etkisini artırmaktadır. Mukus bariyeri üzerine etkilidirler.

**Josamisin (1000 mgr x 2/gün)**, rifabutin, seknidazole, polaprezinc ve nocloprost (mukozal protektif etkili), eradikasyon tedavisinde denenen yeni ilaçlardır (16).

**Lactobaacillus acidophilus**, midede Hp dansitesini azaltmakta ve Hp eradikasyonunda kullanılabileceği bildirilmektedir. Bir çalışmada, % 86.6 oranında Hp'de inhibitör etki sağlamıştır. **Somatostatin analogları (octreotid)**, Quadriple tedavide PPI yerine kullanılmış ve % 88 eradikasyon sağlamıştır.

Sitokinlerin peptik ülser iyileşmesinde rolleri net değildir. Ratlarda IL-11 ile ilgili yapılan bir çalışmada, asetik asite bağlı oluşturulan gastrik ülserde, rekombinant human interlökin-11 (rhIL-11 100 mcg/kg), günde 2 kez (s.c) verildiğinde ülserde belirgin bir iyileşme ve anti-ülser etki görülmüştür (17). Bu etkisi, midenin mukozal ve müsküler hücrelerinde proliferasyon sağlayarak olmaktadır.

Tedavide genetik yaklaşımlar üzerinde durulmuş, bu amaçla adezyon molekül analogları kullanılmıştır. Adezyon molekül analoglarının, bakterinin bağlanmasını önlediği ve üreaz inhibitörü etkisi yaptıkları iddia edilmektedir.

## GELECEKTE

Tedavide çeşitli genetik hedefler üzerinde çalışılmaktadır.

1) İntersellüler adezyon molekülleri (ICAM-1), Hp'nin gastrik epitel hücrelere bağlanmasını inhibe eder.

2) Üreaz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

3) Probiyotikler: Midede Hp yoğunluğunu azaltmakta ve Hp tedavisinde ortaya çıkan diyare'yi önlemektedir.

4) Hp aşısı: Aşı çalışmaları hızla devam etmektedir. Korunma için, Th-2 tipi immün cevap gerekmektedir. Postimmunizasyon gastritis ve diyare gibi yan etkileri vardır. Bu problemlerin çözülmesine çalışılmaktadır (18).

5) Gastrik ülserde genetik aşı: nonviral human vascular endothelial growth factor (VEGF)165 ve angiopoietin-1 (Ang1), tek veya kombinasyon halinde, tek aşı şeklinde kullanılmıştır (19-20).

6) Diğer anti-ülser ilaçlar: Deneysel aşamada olan birçok anti-ülser ilaç (leminoprazole, roxatidine asetat, onoprostil, benexate, irsogladine, plaunotol, troxipide, spisofurone, ecabapide, dalargin,

SK&F-96067 ve SK&F-97574 (SmithKline Beecham), A-88696 (Lilly) ile ilgili çalışmalar mevcut olup, sonuçlar henüz kesin bir netlik kazanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Isenberg JI, Soll AH. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of peptic ulcer. In: Bennett JC, Plum F, eds. Cecil textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996: 664-6
2. Peura DA. Helicobacter pylori and ulcerogenesis. Am J Med 1996; 100(5A): 19S-25S; discussion 25S-26S.
3. Calvet X, Gene E, Lopez T, Gisbert JP. What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for H. pylori? A cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1067-1076.
4. Calvet X, Garcia N, Lopez T. et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 603-609.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002 Feb; 16: 167-180.
6. Göral V. Helikobakter pyloride tanı yöntemleri. T Klin Gastroenterohepatol 2002, 13, 182-186.
7. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F. et al. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 163-169
8. Vilaichone RK, Mahacai V, Tumwasorn S, et al. Inhibitory effect of Lactobacillus acidophilus on Helicobacter pylori in peptic ulcer patient: in vitro study. J Med Assoc Thai. 2002 Jun;85 Suppl 1: S79-84.
9. WU JCY, Sung JYJ. Ulcer and Gastritis. Endoscopy 2002; 34:104-110.
10. Ruggiero P, Peppoloni S, Berti D, Rappuoli R, Giudice GD. New strategies for the prevention and treatment of Helicobacter pylori infection. Expert Opin Investig Drugs 2002 Aug; 11(8): 1127-38.
11. Dajani EZ, Klamut MJ. Novel therapeutic approaches to gastric and duodenal ulcers: an update. Expert Opin Investig Drugs 2000 Jul; 9(7): 1537-44
12. Hayashi S, Sugiyama T, Yokota K et al. Combined effect of rebamipide and ecabet sodium on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. Microbiol Immunol 2000; 44(7): 557-62.
13. Kato M, Asaka M, Sugiyama T et al. Effects of rebamipide in combination with lansoprazole and amoxicillin on Helicobacter pylori-infected gastric ulcer patients. Dig Dis Sci 1998 Sep;43 (9 Suppl): 198S-202S.
14. Choi KW, Lee YC, Chung IS, et al. Effect of rebamipide in the treatment of Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer:attenuation of chemokine expression and nitrosative damage. Dig Dis Sci 2002 Feb; 47: 283-291.
15. Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ, Lu H, Cui Y, Tytgat GN. A new quadruple therapy for Helicobacter pylori using tripotassium dicitrate bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine. Aliment Pharmacol Ther 2000 Nov; 14(11): 1519-22
16. Ahuja V, Dhar A, Bal C, Sharma MP. Lansoprazole and secnidazole with clarithromycin, amoxicillin or pefloxacin in the eradication of Helicobacter pylori in a developing country. Aliment Pharmacol Ther 1998 Jun; 12(6): 551-5
17. Wen CY, Ito M, Matsuu M, et al. Mechanism of the antiulcerogenic effect of IL-11 on acetic acid-induced gastric ulcer in rats. Life Sci. 2002 May 10; 70(25): 2997-3005.
18. Kusters JG. Recent developments in Helicobacter pylori vaccination. Scand J Gastroenterol Suppl 2001; 234):15-21.
19. Jones MK, Kawanaka H, Baatar D, et al. Gene therapy for gastric ulcers with single local injection of naked DNA encoding VEGF and angiopoietin-1. Gastroenterology 2001 Nov; 121 (5): 1040-7
20. Szabo S, Deng X, Khomenko T, Yoshida M et al. Gene expression and gene therapy in experimental duodenal ulceration. J Physiol Paris. 2001 Jan-Dec; 95(1-6): 325-35.