

Peptik Ülser Kanamalarının Farmakolojik Tedavisi

Enver ÜÇBİLEK¹, Orhan SEZGİN

Kahramanmaraş Devlet Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Kahramanmaraş Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin

Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları (AÜGİK) yüksek morbidite ve mortalite nedeni olabilen acil durumlardan birisidir. Yıllık insidansı 100.000'de 50 ila 172 arasında değişmekte olup mortalite oranı ise tıptaki tüm gelişmelere karşın halen %8-10 arasındadır (1, 2). AÜGİK'nin en sık nedeni peptik ülser kanamalarıdır ve olguların yaklaşık yarısını oluşturur (1-10).

Peptik ülser kanaması kendiliğinden durabilmesine rağmen yaklaşık %20'sinde kanama devam edebilmekte veya tekrar kanama gelişebilmektedir (3). Tekrar kanama mortalite için bağımsız bir risk etkenidir. Eğer yandaş hastalık varsa bu risk artmaktadır. Yandaş hastalığı olan hastalarda mortalite sadece tekrar kanama nedeni ile değil, ayrıca bu yandaş hastalıkların alevlenmesi nedeni ile de olur (5-11). Kanayan peptik ülserlerde eğer endoskopik olarak "yeni kanama belirteci" gösterilirse, standart tedavi, endoskopik ve farmakolojik tedavinin birleşimi şeklinde olmaktadır (12). Kontrollü çalışmalarda endoskopik tedavi ile tekrar kanama, acil ameliyat ve mortalite oranlarının azaldığı gösterilmiştir (13). Endoskopik hemostatik tedavi akut peptik ülser kanamasında (APÜK) olumsuz olayları azaltır ancak tamamen ortadan kaldırmaz. Bu nedenle daha ileri iyileştirici tedavilere gereksinim vardır. Farmakoterapi adjuvan tedavi için iyi bir seçenektir, çünkü uygulamak için herhangi bir teknik yeteneğe gereksinim duyulmaz (14). Burada asit baskılayıcı tedavi önemli yer tutar. Mide ve duodenumda hemostaz gastrik asit ile inhibe olur. Çünkü gastrik asit pıhtı oluşumunu inhibe eder ve pıhtı yıkımını

uyarır. İn vitro çalışmalarda pH 6.0'da, oluşmuş trombosit kümelenmelerinin bozulduğu, pH 5.4'te plazma koagülasyonu ve trombosit kümelenmesinin ortadan kalktığı ve pH 4.0'te daha önceden oluşmuş fibrin pıhtıların yıkıldığı gösterilmiştir (15). Pepsin, asidik ortamda pıhtı sindirimini artırarak koagülasyonu inhibe edebilir (16). Peptik ülserden tekrar kanama riski ilk üç günde en yüksek orandadır (1). Tüm bu bulgulardan yola çıkarak asit baskılayıcı tedaviyi intragastrik pH >6 olacak şekilde ve kanamadan sonra en az üç gün uygulamak gerekir (14). Bu konuda yapılmış çalışmalar APÜK'ün tıbbi tedavisinde en etkili ilaç grubunun proton pompa inhibitörleri (PPI) olduğunu göstermiştir. Şimdi bu konuyu diğer ilaç seçeneklerini de kısaca gözden geçirerek irdeleyelim.

ANTIASİTLER ve SOMATOSTATİN

Kullanılan ilk ilaçlardan olan antiasitlerin yapılan çalışmalarda plaseboya üstün olmadıkları görülmüştür (17,18).

Somatostatin, asit ve pepsin sekresyonunu ve gastroduodenal mukozal kan akımını azaltarak peptik ülser kanaması patofizyolojisinde önemli yer tutar (19). Ancak bu teorik etkiler çalışmalarda desteklenmemiştir. Somatostatin ve analoglarının plasebo ve H₂ reseptör blokörlerine (H₂RB) üstün olduğu çalışmalar vardır (20, 21). Ancak PPI ile karşılaştırıldığında bu anlamlı etki görülmemiştir. Tsiborus ve ark. yaptığı bir çalışmada somatostatin ve pantoprazol karşılaştırılmış ve tekrar kanama oranları somatostatin grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (22).

H₂ RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

H₂RB peptik ülser kanamalı hasta grubunda ilk denenen asit baskılayıcı ilaçlardır. 1985 yılında Collins ve Langman varis dışı üst gastrointestinal kanamada simetidin veya ranitidinin plasebo ile karşılaştırıldığı toplam 2670 hasta içeren 27 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yayınlamışlardır. Burada H₂RB grubunda mortalite ve cerrahi girişimin anlamlı derecede azaldığı, ancak tekrar kanama riskinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın alt grup analizinde bu etkilerin özellikle gastrik ülser grubunda olduğu, duodenal ülserlere ise etkisi olmadığı bulunmuştur (23). 2002 yılında Levine ve ark. tarafından yapılan yeni bir meta-analizde peptik ülser kanamasında simetidin, ranitidin veya famotidinin plasebo ile karşılaştırıldığı 30 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Burada ise H₂RB'nin mortalite, tekrar kanama ve cerrahi girişim üzerinde etkisinin olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. Bu çalışmanın alt grup analizinde gastrik ülser kanamasında tekrar kanama ve cerrahi girişim oranlarının daha az olduğu ancak mortalite oranlarının değişmediği, duodenal ülser kanamasında ise klinik gidişte anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (24). PPI ile H₂RB'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise PPI'nin daha etkin olduğu bulunmuştur (25-27).

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

PPI en etkin asit inhibitörleridir. pH kontrolünü H₂RB'den daha iyi yaparlar (2). Asit inhibisyonu yaparak hem pıhtı oluşumuna hem de ülser iyileşmesine etki ederek peptik ülser kanamalarında önemli rol oynarlar.

Lau ve ark. 240 hastayı içeren çalışmalarında endoskopik tedavi sonrasında bir gruba omeprazol (80 mg IV bolus ardından 72 saat boyunca 8 mg/saat infüzyon) ve diğer gruba plasebo vermişlerdir. Bu çalışmada tekrar kanama oranı omeprazol grubunda %6.7 ve plasebo grubunda %22.5 bulunmuştur (p<0.001). Ancak cerrahi ve mortalite oranları arasında fark saptanmamıştır (28). 2001 yılında Javid ve ark., 2003 yılında da Kaviani ve ark. çalışmalarında endoskopik tedavi sonrasında oral omeprazol ile plaseboyu karşılaştırmışlar ve her iki çalışmada da tekrar kanama oranları omeprazol lehine anlamlı olarak düşük bulunmuştur (29, 30). Ancak cerrahi ve mortalite oranlarında istatistiksel fark bulunmamıştır. Peptik ülser kanamalarında en sık kullanılan PPI omeprazoldür. Omeprazol dışında pantoprazol ve esomeprazol ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda da benzer olarak tekrar

kanama oranları PPI lehine düşüktür (31, 32). Bu çalışmalarla birlikte PPI'nin H₂RB veya plasebo ile karşılaştırıldıkları meta-analizlerde de PPI'nin tekrar kanamayı anlamlı ölçüde azalttıkları saptanmıştır (27, 33, 34). Leontiadis'in 24 çalışmayı içeren meta-analizinde (toplam 4373 hasta) tekrar kanama oranları PPI ve kontrol gruplarında sırası ile %10,3 ve %17,3 olarak bulunmuştur. PPI, çalışmanın metodolojisi; başlangıçtaki kanamanın endoskopik işareti, kontrol tedavisi (H₂RB veya plasebo), çalışmanın yapıldığı coğrafik bölge (Asya ya da diğer bölgeler), PPI verilme yöntemi (oral ya da intravenöz), PPI dozu (yüksek doz-80 mg bolus ardından 72 saat boyunca 8 mg/saat infüzyon ya da düşük doz-daha az olan diğer tüm doz şekilleri) ve endoskopik hemostatik tedavi yapılıp yapılmamasından bağımsız olarak tekrar kanamayı anlamlı olarak azaltmışlardır. Bu meta-analizde ayrıca cerrahi tedaviye gidiş de PPI grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır, sırası ile oranlar %6,1 ve %9,3'tür. PPI'nin gidişatla ilgili tüm bu olumlu etkilerine karşın mortalite oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak alt grup analizinde yüksek riskli endoskopik bulguları (aktif kanama ya da görünür damar) olanlarda PPI tedavisi ile mortalitede anlamlı oranda azalma gözlenmiştir (OR 0.53, %95 CI 0.31-0.91). Yine başlangıçta standart olarak endoskopik tedavi yapılanlarda mortalite anlamlı olarak düşüktür (OR 0.54, %95 CI 0.30-0.96). Çalışmalar coğrafi bölgeye göre analiz edildiğinde Asya kökenli çalışmalarda mortalite düşüken diğer bölgelerde anlamlı etki saptanmamıştır (26).

Tüm bu çalışmaların sonucunda PPI'nin peptik ülser kanamalarındaki etkinlikleri aşikardır. Ancak burada en uygun doz ve verilme biçimi ne olmalıdır? Bu soru halen açıkça cevaplandırılmamıştır. Çalışmalarda PPI etkinliği dozdan bağımsızdır. Kullanılan tüm dozlarda PPI'leri etkin bulunmuştur. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee yayınladıkları kılavuzlarında yüksek doz omeprazol (80 mg IV bolus ardından 72 saat boyunca 8 mg/saat infüzyon) tedavisini önermektedirler (35).

Buradan hareketle yüksek ve düşük doz PPI'leri karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Udd ve ark. 142 hastanın alındığı prospektif randomize çalışmalarında endoskopik tedavi sonrasında omeprazolü yüksek (80 mg bolus ardından 3 gün 8 mg/saat) ve standart (20 mg/gün) doz olarak kullanmışlardır ve tekrar kanama yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (36). Mortalite oranları da benzerdir. Andriulli ve ark.nın çok merkezli yapılan, endoskopik tedavi sonrasında yüksek-düşük

doz PPI'lerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında tekrar kanama oranı yüksek dozda %11.8 ve düşük dozda %8.1 bulunmuştur. Burada da yüksek dozda kanama oranı sayısal olarak daha yüksek olmasına karşın istatistiksel anlam yoktur (12). Ülkemizde yapılan ve pantoprazolün yüksek-düşük dozunun karşılaştırıldığı bir çalışmada tekrar kanama, mortalite ve cerrahi oranları benzer saptanmıştır (37). Yine bizim yaptığımız başarılı endoskopik tedavi ardından yüksek-düşük doz pantoprazolün karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada da tekrar kanama ilginç olarak yüksek doz grubunda anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Diğer sonuçlar (mortalite, cerrahiye gidiş, kan transfüzyonu) açısından da fark bulunmamıştır (yayın aşamasında). Yani akut peptik ülser kanamasının tedavisinde düşük ve yüksek doz PPI aynı etkinlikte bulunmuşken, düşük doz hem kullanım kolaylığı hem de maliyet açısından olumlu fark yaratmıştır. Bizim çalışmamızda yüksek doz infüzyon pantoprazol tedavi maliyeti 252.62 TL iken düşük doz bolus pantoprazol tedavi maliyeti 104.02 TL olmuştur (Aralık 2009 itibariyle).

Peptik ülser kanamalarında çalışmaların birçoğu İV PPI ile yapılmıştır. Buna rağmen, PPI'nin oral kullanılmasında bile tek-

rar kanama ve mortalite yönünden yararlarının olduğunu gösteren çalışmalar vardır (29, 30, 38-40).

Yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde Wang ve ark. peptik ülser kanamalarında endoskopik tedavi ardından yüksek doz ve yüksek doz dışı PPI'ni karşılaştırmışlardır. Ülkemizden de 2 çalışmanın olduğu metaanalizde toplam 1157 hastayı içeren 7 çalışma ele alınmıştır. Bu metaanalizde ne tekrar kanama, ne cerrahi girişim, ne de mortalite açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (41). Bu meta-analiz de göstermiştir ki peptik ülser kanamalarında yüksek doz kullanılmasının düşük doza göre bir avantajı yoktur.

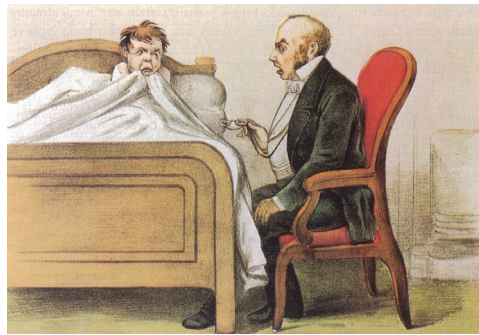
SONUÇ

Peptik ülser kanamalarında PPI tedavisi etkin olmasına karşın halen tedavi standartları kesinleşmemiştir. Yüksek doz İV PPI pahalı bir tedavi yöntemidir. Düşük doz tedavi de en az yüksek doz kadar etkindir. Ancak doz ve uygulama biçimi yönünden bir fikirbirliğine varmak için ek çalışmalara ihtiyaç olmasına rağmen yine de düşük doz tedavi akılcı bir seçim olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006: 255-99.
2. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, et al. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west Scotland: case ascertainment study. *BMJ* 1997; 315: 510-4.
3. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Eng J Med* 1994; 331: 717-27.
4. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 209-24.
5. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-10.
6. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 236-43.
7. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, et al. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1215-20.
8. Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 177-82.
9. Ferguson CB, Mitchell RM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Standard and new treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 607-21.
10. Esrailian E, Gralnek IM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 589-605.
11. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-21.
12. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, et al. High- versus low dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3011-8.
13. Bjorkman D. Endoscopic diagnosis and treatment of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. In: Yamada T, Alpers DH, Kallou AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW (eds). *Textbook of Gastroenterology*, 5th ed. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2009: 3018-31.
14. Leontiadis GI, Howden CW. The role of proton pump inhibitors in the management of upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38: 199-213.
15. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. *Gastroenterology* 1978; 74: 38-43.
16. Patchett SE, Enright H, Afdhal N, et al. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989; 30: 1704-7.
17. Kittang E, Aadland E, Oyen D, et al. Effect of peroral antacid treatment in patients with acute upper gastrointestinal haemorrhage: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1982; 75: 109-12.

18. Zuckerman G, Welch R, Douglas A, et al. Controlled trial of medical therapy for active upper gastrointestinal bleeding and prevention of rebleeding. *Am J Med* 1984; 76: 361-6.
19. Aabakken L. Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 243-59.
20. Corragio F, Bertini G, Catalano A, et al. Clinical, controlled trial of somatostatin with ranitidine and placebo in the control of peptic hemorrhage of the upper gastrointestinal tract. *Digestion* 1989; 43: 190-5.
21. Lin HJ, Perng CL, Wang K, et al. Octreotide for arrest of peptic ulcer hemorrhage-a prospective, randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 856-60.
22. Tsibouris P, Zintzaras E, Iappas C. High-dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1192-9.
23. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H2 antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. Implications of randomized trials. *N Eng J Med* 1985; 313: 660-6.
24. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1137-42.
25. Selby NM, Kubba AK, Hawkey CJ. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a 'meta-analysis'. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1119-26.
26. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: cochrane collaboration meta-analysis of randomised controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 286-96.
27. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 917-26.
28. Lau JYW, Sung JY, Lee KKC, et al. Effect of omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Eng J Med* 2000; 343: 310-6.
29. Javid G, Masoodi I, Zargar SA, et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001; 111: 280-4.
30. Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 211-6.
31. Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 716-21.
32. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 455-64.
33. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, et al. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 677-86.
34. Andriulli A, Annese V, Caruso N, et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 217-9.
35. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51(Suppl 4): iv1-6.
36. Udd M, Miettinen P, Palmu A, et al. Regular-dose versus high-dose omeprazole in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2001; 12: 1332-8.
37. Yüksel İ, Ataseven H, Köklü S, et al. Intermittent versus continuous pantoprazole infusion in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized study. *Digestion* 2008; 78: 39-43.
38. Tsai JJ, Hsu YC, Perng CL, Lin HJ. Oral or intravenous proton pump inhibitor in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 326-32.
39. Bajaj JS, Dua KS, Hanson K, Presberg K. Prospective, randomized trial comparing effect of oral versus intravenous pantoprazole on rebleeding after nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2190-4.
40. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1054-8.
41. Wang CH, Ma MH, Chou HC, et al. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2010; 170: 751-8.



ONDOKUZUNCU YÜZYIL / Modern Tıbbın Başlangıcı

Currier&Ives baskısı (1877) olayı doktorun bakış açısından ele alıyor. 'İnsanlar tereyağı, ıstakoz, salatalık ve elma yemeye devam ettiği sürece, onları sağlıklı tutmak ne kadar zor.' *National Library of Medicine, Bethesda*