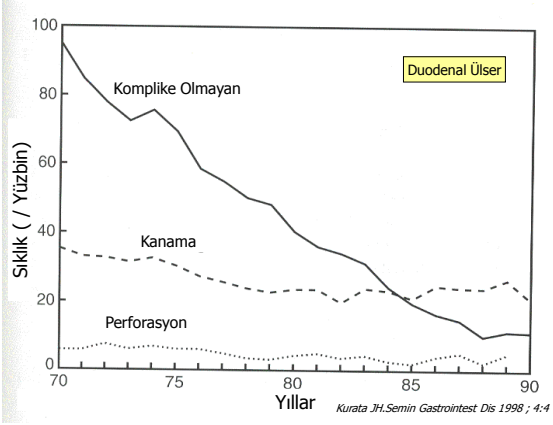
Peptik Ülser Hastalığı ve Tedavi Yaklaşımları

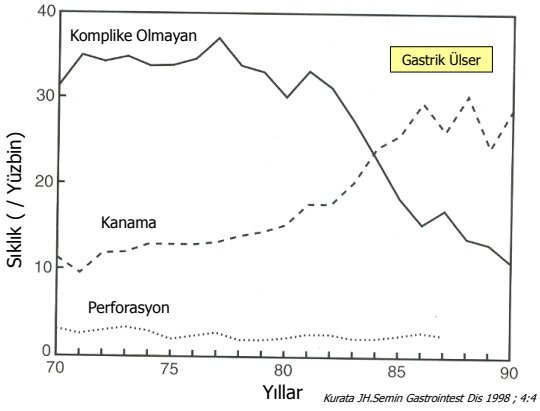
Doç.Dr.Ömer ŞENTÜRK
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Peptik Ülser

- Peptik ülser : müskülaris mukozayı da içine alan doku kaybı
  - prevalans ;
    - %1-2 /yıl (H.p (+)de 6-10 kat fazla),
    - % 5-10 /yaşam boyu (% 10-20 H.p (+)),
    - E / K : 2.4/1 (DÜ), 1/1 (GÜ)
    - Yıllık ölüm %0.6
    - DÜ / GÜ : 3.8/1
- Duodenal ülser ↓
- Gastrik ülser ↓ →
- Peptik ülser komplikasyonları →



Kurata JH.Semin Gastrointest Dis 1998 ; 4:4



Kurata JH.Semin Gastrointest Dis 1998 ; 4:4

Peptik hastalık patogenezi:

Gastroduodenal mukoza hasarı, mukozaya saldıran faktörler ile mukozayı koruyan faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur.

Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

Gastrik Mukozal Bariyer

- *Mukus-alkalen salgı*
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

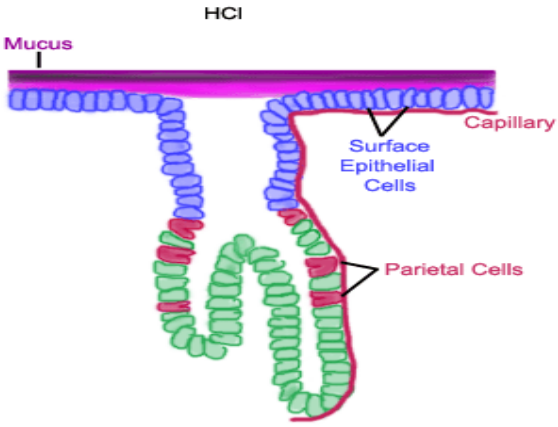
Mukus-alkalen salgı

Mukus

-yüzey epitel h.leri tarafından salınır

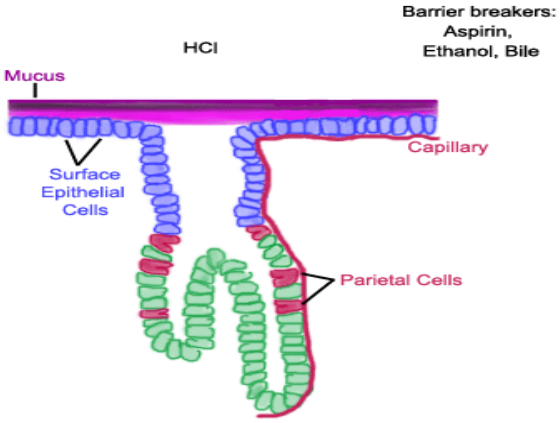
-mukozayı asit pepsinden ve de

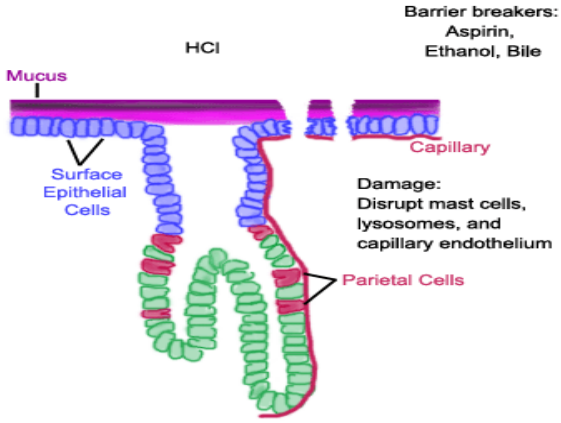
-mekanik zedelenmelerden korur...



Mukus

- PG ler
- Kolinerjik ajanlar
- Carbenexolon
- Seratonin
- Somatostatin
- Sekretin,epinefrin ve
- Mekanik zedelenme mukus salınımını ARTTIRIR
- NSAİİ'lar
- Safra asitleri
- Etanol mukus salınımını AZALTIR

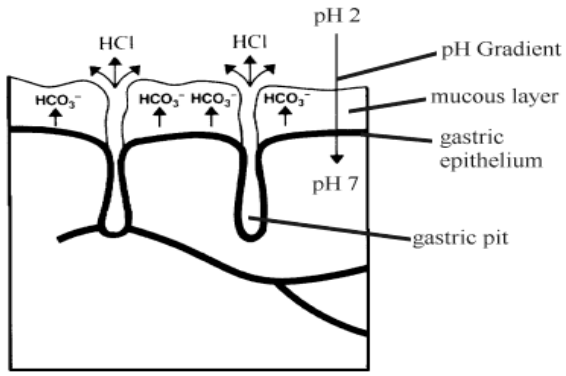




Bikarbonat salınımı

- Mukus salgılayan epitel h.leri tarafından salınır
- Bikarbonat geriye doğru diffüze olan HCl'i nötralize eder...
- PG,kolinerjik stimulasyon ve intralüminal asitle bikarbonat salınımı artar
- NSAİİ'lar,etanol ve acetozolamid bikarbonat salınımını inhibe eder

Stomach Wall Cross-Section



Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- *Mide mukozasının epitel hücreleri*
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

Epitel Hücreler (Anatomik bariyer)

- Lüminal içeriğin interstisyel sıvıya diffüzyonunu kısıtlarlar
- Epitel h.lerinin membranları lipoprotein yapısındadır...
- Alkol,NSAİİ'lar ve safra asitleri mukozal bariyeri zedelerler ------>fazla miktarda H+ mukoza içine, Na+ ve K+ ise lümen içine diffüze olur

Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- *Epitel hücrelerinin yenilenmesi*
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

Mukozal Hücrelerin Yenilenmesi

- Epitel h.leri lümen ile mukoza arasında anatomik bariyer oluşturur
- Bu nedenle dökülen hücre sayısı (dk'da 500000) ile yenilenenler arasında dengenin olması;
  - -epitel h.lerinin bütünlüğü ve de
  - -mukus-alkalen salgısının temini için

  ŞARTTIR.
- Alkol ve NSAİİ'lar hücre dökülmesini artırır, PG'ler ise bu durumu önlerler...

Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- *Mukozal kan akımı*
- Aktif iyon taşınması
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

Mukozanın Kan Akımı

- Mukozal kan akımı geriye diffüze olan H+ dokulardan temizleyerek, dilüe ve nötralize ederek mukozanın koruyucu etkisini arttırır...
- NSAİİ'lar ve safra asitlerinin mukozada yaptıkları hasar pitressin gibi vk'ör ajanlarla artırılırken (kan akımı azaltılarak), PG'lerle (kan akımını arttırarak) azaltılabilir...

Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- *Aktif iyon taşınması*
- Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)

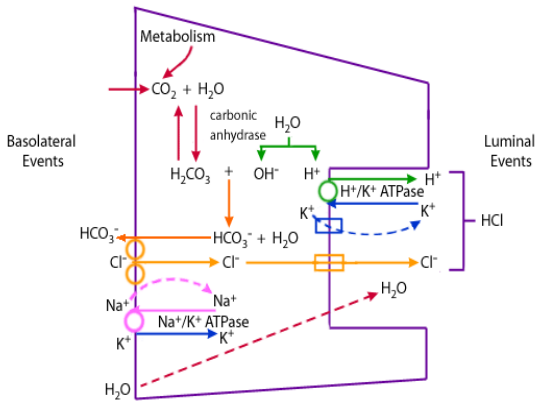
Aktif İyon Taşınması (1)

- Aktif iyon taşınması ozmolariteyi ve dolayısıyla permeabiliteyi düzenleyerek H+ geriye doğru diffüzyonunun önlenmesinde rol oynar...
- Aktif iyon taşınmasında :
  - Na+ hücre içine,
  - Cl- ise hücre dışına itilmesi üzerinde toplanmıştır.

  (Cl- h. dışına pompalanırken HCO3- h. içine taşınır)

Aktif İyon Taşınması (2)

- Bu iki iyonun taşınması h. membranında elektriki bir potansiyel farkı oluşturarak permeabiliteyi etkilerler
- Bu potansiyel farkının azalması permeabiliteyi artırarak daha fazla H+geriye h. içine diffüzyonuna sebep olur...
- NSAİİ'lar,safra asitleri ve alkol aktif iyon taşınmasını inh. ederek permeabiliteyi artırır ve H+ h.içine diffüzyonunu çoğaltır...



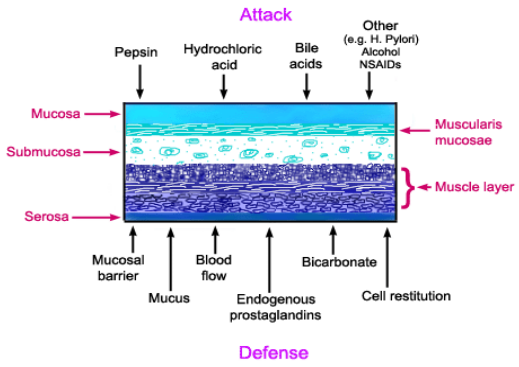
Gastrik Mukozal Bariyer

- Mukus-alkalen salgı
- Mide mukozasının epitel hücreleri
- Epitel hücrelerinin yenilenmesi
- Mukozal kan akımı
- Aktif iyon taşınması
- *Prostoglandinler,epitel büyüme hormonu ve somatostatinden oluşan hücre koruma (cytoprotection)*

Prostoglandinler ve Hücre Korunması

- Direkt hücre koruyucu etki,
- Uyumlu hücre koruyucu etki...

- Mukus-bikarbonat salgısını artırma
- Aktif iyon taşınmasının stimule edilmesi
- Mukozal kan akımının artırılması



Peptik Ülserle Birlikte Olan Durumlar ve Nedenleri (1)

- *Peptik ülserin yaygın formları*
  - H.pylori
  - NSAİİ
  - Stress ülseri

Peptik Ülserle Birlikte Olan Durumlar ve Nedenleri (2)

- *Peptik ülserin nadir spesifik formları*
  - Asid hipersekresyonu
    - Gastrinoma : herediter – MEN tip I
    - Mast h.leri veya bazofillerde artma:mastositozis,bazofilik lösemi
    - Antral G hücre hiperfonksiyonu/hiperplazisi
    - Hipersekretuar durum(non-Hp duodenal ülser)
  - Diğer infeksiyonlar
    - Viral infeksiyon : HSV tipI, CMV?
  - Duodenal obstruksiyon
  - Vasküler yetersizlik
  - Radyasyon,Kemoterapi
  - Nadir genetik subtipler
    - Amiloidoz tip III,porfiria cutanea tarda
  - İdiopatik

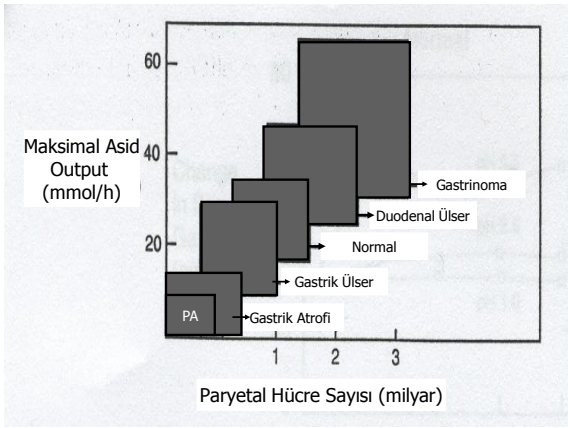
Peptik Ülserde Patofizyolojik Özellikler

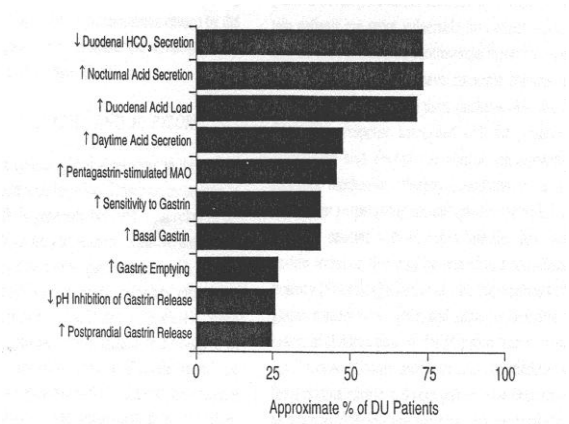
GÜ Patofizyolojik Özellikler

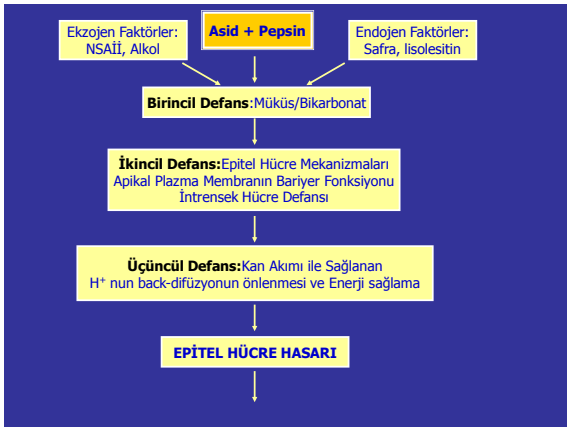
- Asid sekresyonunda azalma
- Paryetal hücre kitlesinde azalma
- Kronik yüzeyel ve atrofik gastrit
- Midede safra asidleri ve pankreatik sekresyonlarda artma (doudenogastrik reflü)
- Mide boşalımının gecikmesi
- Pylor sfinkter basıncının azalması

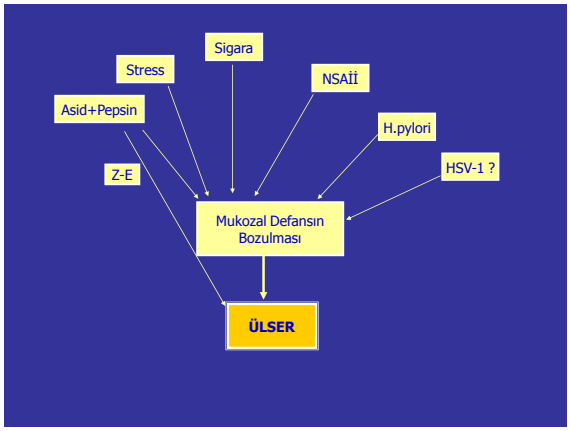
DÜ Patofizyolojik Özellikler

- Paryetal hücre kitlesinde artma
- Paryetal hücrelerin gastrin ve diğer sekretogoglara artmış hassasiyeti
- Sekretuvar aktivitede artma
- Mide boşalımının artması
- Duodenal asid/pepsin yükünün artması
- Kronik aktif gastrit



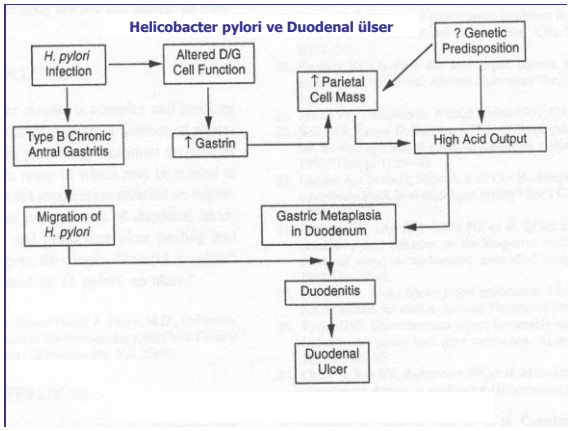


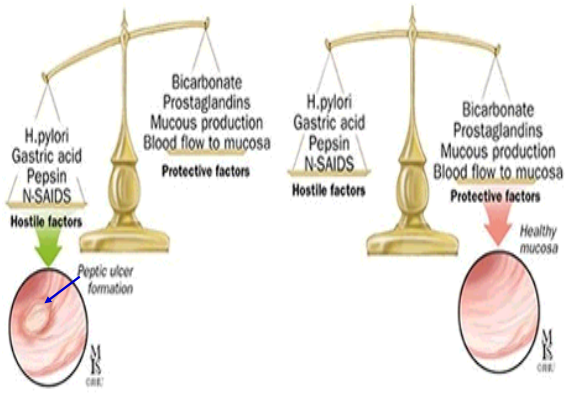




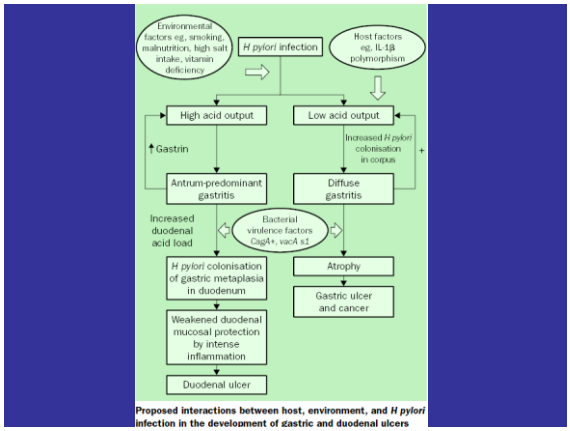
Helicobacter pilori ve peptik hastalık ilişkisi:
Hp – peptik hastalık ilişkisi 1983 yılından itibaren başlamıştır

H.pilori:
Mide mukoza yüzeyine yapışık olarak bulunur.
Kılıflıdır, 4-6 adet kamçısı vardır
Gümüş, HE, Giemsa, Gram boyaları ile boyanır
Üreaz ve Katalaz üretir
Zor kültüre edilebilir
Oral-oral ve fekal-oral bulaşır





Hostile and protective factors in peptic ulcer formation.



Proposed interactions between host, environment, and *H pylori* infection in the development of gastric and duodenal ulcers

Peptik ülser tanısı:

Hikaye:

Tipik epigastrik ağrı
Açlıkta, yiyecek ve antiasidle hafifleyen yanıcı tarzda bir ağrı
Ritmik ve periyodik

Fizik muayene:

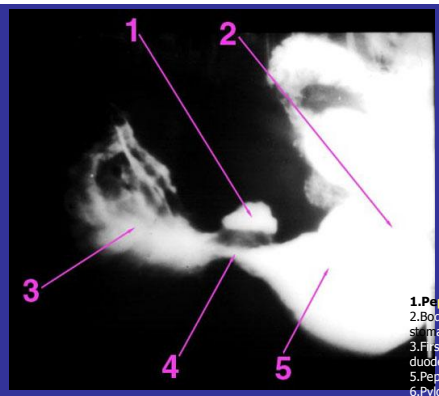
Epigastriumda hassasiyet
Sert karın, barsak sesleri kaybı→ PERFORASYON

Tanı:

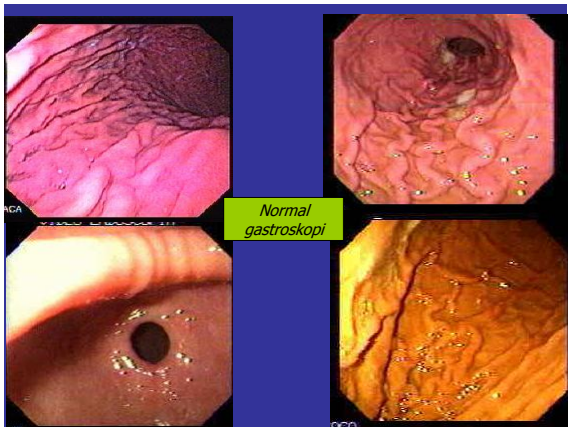
Komplike değilse tetkik gerekmez → TEDAVİ
Komplikasyon ve malignite şüphesi → TETKİK

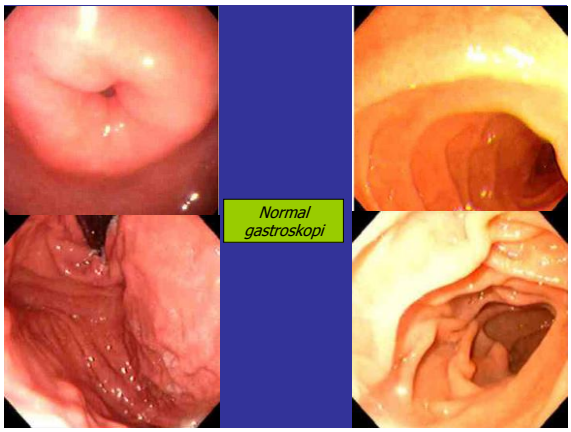
Tetkikler:

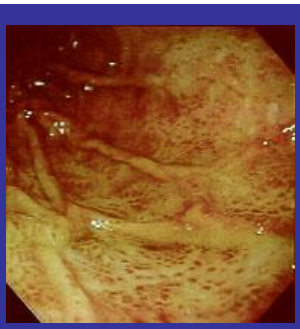
Baryumlu mide-duodenum grafisi
Endoskopi
Özel tetkikler
- Mide asid sekresyon testleri
  - Mide suyu pH'ı
  - Bazal asid output (BAO)
  - Maksimal asid output (MAO)
- Serum gastrin düzeyi tayini
- Sekretin stimülasyon testi



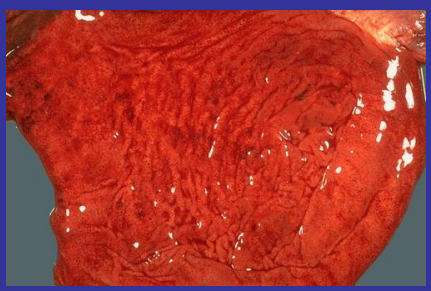
1.Peptic ulcer
2.Body of the stomach
3.First part of duodenum
5.Peptic orifice
6.Pyloric antrum



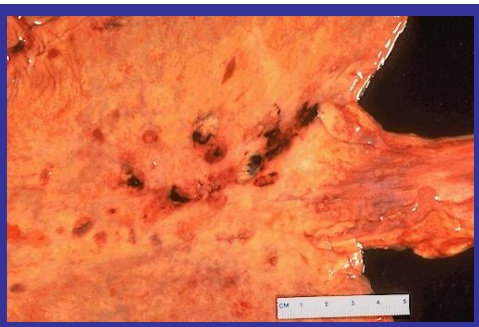




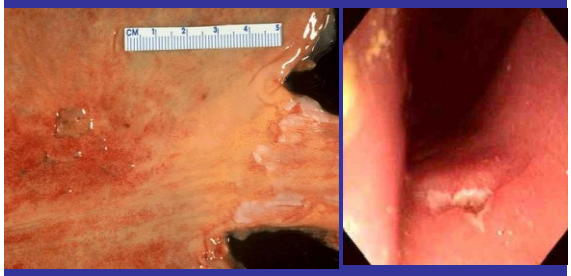
Hemorajik Eroziv Gastrit



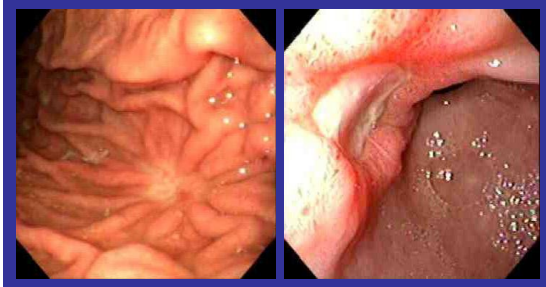
Endoskopik olarak tipik akut gastrit(yaygın hiperemik gastrik mukoza örneği). Akut gastritin birçok nedeni olabilir; alkolizm,ilaçlar infeksiyonlar gibi.



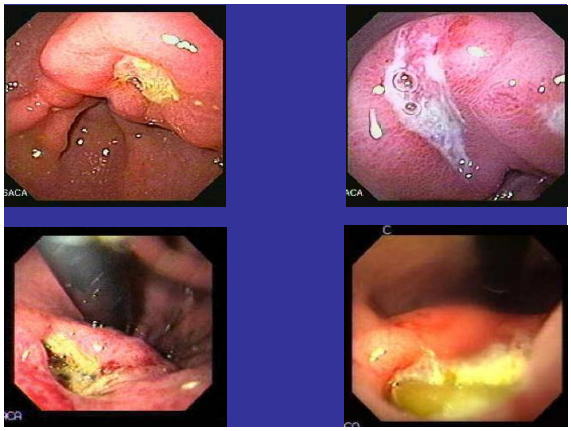
Belirgin enflamasyon olmadan midede yüzeyel kanamalarla karakterize , çeşitli nedenlere bağlı (alkol,NSAİ,stress,üremi,safra reflüsü,portal hipertansiyon, radyasyon ve kemoterapi) mukozal hasarlar "akut eroziv gastropati".



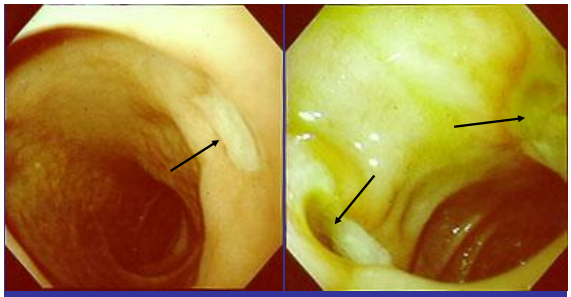
A 1 cm acute gastric ulcer is shown here in the upper fundus. The ulcer is shallow and sharply demarcated, with surrounding hyperemia. It is probably benign. However, all gastric ulcers should be biopsied to rule out a malignancy. The endoscopic appearance of a similar acute peptic ulcer in the prepyloric region is seen below.



Seen above are gastric ulcers of small, medium, and large size on upper endoscopy. All gastric ulcers are biopsied, since gross inspection alone cannot determine whether a malignancy is present. Smaller, more sharply demarcated ulcers are more likely to be benign



Akut duodenal ülser (pilorun hemen çıkışında)



Duodenal ülser

Kissing ülser

Peptik ülser komplikasyonları:

- Gİ kanama % 15-20
- Perforasyon % 6
- Penetrasyon
- Tıkanma

Peptik Ülser Hastalığının Tedavisinde Amaç

- Semptomların ortadan kaldırılması
- Peptik ülserin iyileştirilmesi ve bunun sürdürülmesi
- Komplikasyonların önlenmesi

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

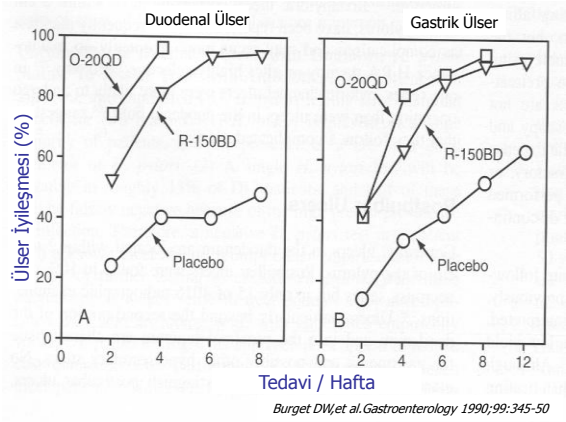
Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- *Hastalığın doğal seyri*
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

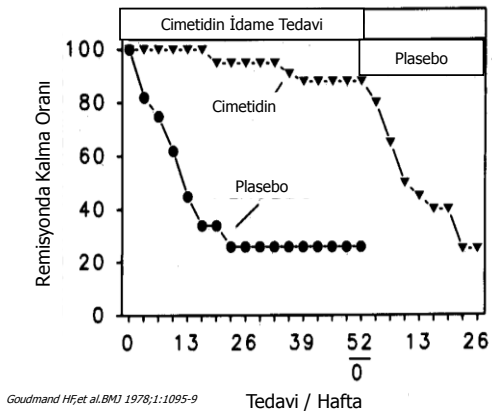
- Hastalığın doğal seyri çalışmanın yapıldığı popülasyona, çalışma yöntemine ve daha pek çok faktöre bağlı olarak değişir
- Hastanın ülser öyküsü
- Komplikasyon öyküsü
- Başlangıç tedavisine dirençli hastalar
- Tekrarlayan ülserler
- Uzun süreli semtomların varlığı

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

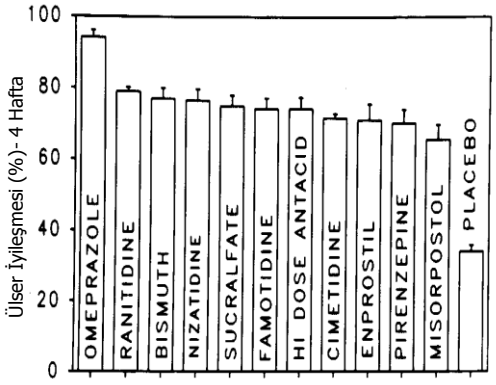
- Hastalığın doğal seyri
- *Plasebo ve tedaviye olan cevaplar*
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori



Burget DW,et al.Gastroenterology 1990;99:345-50



Goudmand HF,et al.BMJ 1978;1:1095-9



Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- *Sigara*
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

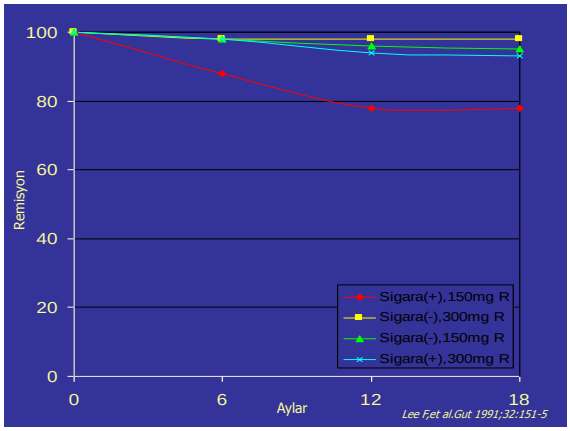
- ✓ Hem DÜ ve hem de GÜ daha sık
- ✓ Ülser iyileşmesi bozulmuş
- ✓ Tekrarlama daha sık
- ✓ Komplikasyon daha sık
- ✓ Cerrahi gereksinimi daha sık
- ✓ Cerrahi sonrası yaşam kalitesi daha düşük
- ✓ Ülsere bağlı ölüm daha sık

Sigara ve Peptik ülser

- Kan akımını
- PG üretimini
- Epitel hücre proliferasyonunu
- Mukozal ornitin dekarboksilaz aktivitesini
- Bikarbonat ve müküs salınımını AZALTIR

- NO üretimini
- Lökotrien ve
- Nötrofil infiltrasyonunu (gastrik mukozaya) ARTTIRIR

Chan FK, et al.Am J Gastroenterol 1997;92:442-5



Lee F,et al.Gut 1991;32:151-5

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- *NSAİİ*
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

NSAİİ ve GİS

- NSAİİ'lar tüm dünyada en çok reçete edilen ve de tüketilen ilaçlardır
- Bu ilaçlar analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir
- Uzun süreli kullanımlarında;
  - % 40 dispepsi
  - % 15-30 gastroduodenal ülser (gastrik > duodenal)
  - % 1-4 ciddi ülser komplikasyonları (kanama,perforasyon)

NSAİİ kullanımı ile oluşan Gİ komplikasyonların Epidemiyolojisi (1)

- Gastrointestinal bozukluklar geniş, tanımlanmalarının nonspesifik olması,
- Hasta gruplarının çok farklı olması,
- Kullanılan ilaçların;
  - çeşitlerinin farklılığı,
  - dozlarının farklılığı,
  - kullanım sürelerinin farklılığı...

YAN ETKİ GÖRÜLME SIKLIĞINI ETKİLER....

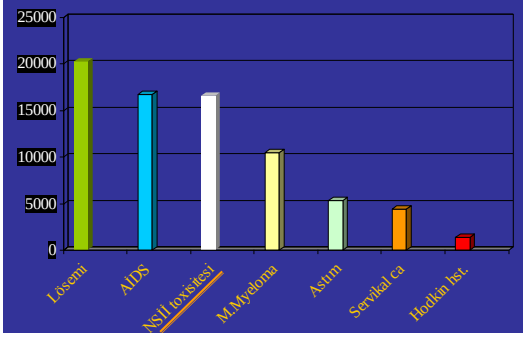
NSAİİ kullanımı ile oluşan Gİ komplikasyonların Epidemiyolojisi (2)

- NSAİİ'lara bağlı gastrointestinal toksik etkiler sonucu mortalite 0.22,
- NSAİİ kullanmayan kişilerle mukayese edildiğinde yıllık rölatif risk 4.21
- ABD 'de bu ilaçlara bağlı ciddi gastrointestinal yan etkiler nedeniyle yıllık hospitalizasyon sayısı 103.000
- Bu işlemlere bağlı yıllık maliyet 2 bilyon dolar

Singh G,et al.J Rheumatol 1999 ; 26:18-24

Gastrointestinal Komplikasyonların Epidemiyolojisi (3)

Wolfe M,et al. N Eng J Med 1999; 340:1888-99



NSAİİ Kulanımının Yan Etkileri (1)

Esas olarak üst Gİ olaylar ve gastrik ülser oluşursa da, alt Gİ problemler de oluşabilir:

(1) ince b. ve kolonda inflamasyon ve permiabilite değişiklikleri,
(2) ileum, duodenum ve kolonda hemoraji,
(3) perforasyon ve
(4) striktür formasyonu.

NSAİİ Kulanımının Yan Etkileri(2)

NSAİİ kullanımı ile birlikte olan Gİ olaylar 3 grupta kategorize edilebilir:

1.Sıkıntı verici semptomlar:
göğüste yanma, bulantı, dispepsi, kusma, karın ağrısı..
2.Mukozal lezyonlar
endoskopi veya filimde görülebilen
3.Ciddi Gİ komplikasyonlar:
perfore ülserler, kanamalar...

NSAİİ'ların Yan Etki Mekanizmaları

- Siklooksijenaz enzimi inhibisyonuna bağlı
- Diğer ;
  - Topikal (nonionized lipid solubl→ionized nonlipid-solubl "ion trapping")
  - Multifaktöryel:
    - Kan akımı,
    - HCO3 sekresyonu,
    - mukus,
    - asid salgısı ve
    - epitel hücresine bağlanma ile ilgili
    - Nötrofillerin vasaküler endotel h.lere yapışmasının↑-adherence-
      - » Kapiller obstruksiyon,gastrik kan akımında↓ ve mukozal iskemi
      - » Reaktif oksijen metabolitlerinin salınımı

NSAİİ Alanlarda Ülser ve Komplikasyon Riskini Artıran Faktörler

Kesin risk faktörleri

- Yaşın 65'den fazla olması
- Eski ülser veya komplikasyonu hikayesi
- Yüksek doz, multipl NSAİ ilaç alımı
- Birlikte kortikosteroid alımı
- Birlikte antikoagülan alımı
- Birlikte başka hastalık
- Tedavi süresinin ilk 3 ayında bulunmak

NSAİİ Alanlarda Ülser ve Komplikasyon Riskini Artıran Faktörler

Olası risk faktörleri

- NSAİİ kullanımını gerektiren hastalık (RA)
- Sigara, alkol tüketimi
- Helicobacter pilori enfeksiyonu

Birlikte Steroid Kullanımı

- Aynı anda steroid alıyorsa 4.4
- 1-60 gün önce almışsa 2.0
- 60 günden önce kullanmışsa 1.1

(Peptik ülser hast.için relatif risk oranları)

Piper MJ, et al. Ann Intern Med 1991;114:735-40

	Cases (n=1457)	Controls (n=10000)	Adjusted relative risk (95%CI)
NSAID exposure			
No use	1106	9083	1.0
All current use	241	365	4.7 (3.8-5.7)
Single	194	318	4.1 (3.3-5.1)
Multiple	47	47	**9.0** (5.7-14.2)
Recent past use	44	169	1.9 (1.3-2.8)
Past use	66	383	1.4 (1.0-1.8)
Age(yr)			
25-49	374	5561	1.0
50-59	250	1740	1.6 (1.4-2.0)
60-69	376	1630	3.1 (2.5-3.7)
70-80	457	1069	**5.6** (4.6-6.9)
Sex			
Male	958	5005	1.0
Female	499	4995	0.5 (0.4-0.5)

	Cases (n=1457)	Controls (n=10000)	Adjusted relative risk (95%CI)
Ulcer history			
No history	862	9017	1.0
Dyspepsia	147	445	2.9 (2.4-3.6)
Ulcer without compli.	278	433	**6.1** (5.1-7.3)
Ulcer with complication	170	105	**13.5** (10.3-17.7)
Use of other drugs			
Oral corticosteroids	38	64	**2.2** (1.4-3.5)
Anticoagulants	19	13	**6.4** (2.8-14.6)

Tablo.Relative risks of UGIB associated with various risk factors.

Rodriguez LAG,et al. Lancet 1994;343:769-72

NSAİİ, Doz ve Kullanım Şekli (1)

...aspirin gastric PG inhibisyonu için gerekli eşik değer dozun altındaki dozlarda dahi (örn 10 mg/gün) (herhangi bir gastrik mukozal hasara yol açmadan) kısa süreli kullanımlarda (1 hafta) serum TXB2 düzeylerini anlamlı derecede azaltabilir...

Lee M,et al.Ann Intern Med 1994;120:184-89

...risk of GI complications is the same regardless of use of plain, buffered, or enteric-coated aspirin...

Kelly et al. Lancet. 1996;348:1413-1416
Weil et al. BMJ. 1995;310:827-830

NSAİİ, Doz ve Kullanım Şekli (2)

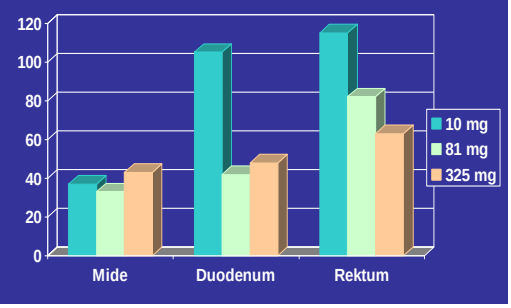
...uzun süreli kullanımda çok düşük dozlardaki aspirin (10 mg/gün) dahi serum TXA2 düzeylerinde submaximal supresyon yaparken ciddi gastrointestinal hasarlar oluşturur...

"...we were unable to find a daily dose of orally adminimistered aspirin that significantly supressed serum TXB2 levels without significantly decreasing gastric PG levels or causing gastric mucosal injury..."

Cryer B,Feldman M. Gastroenterology 1999;117:17-25

ASPİRİNİN MUKOZAL PG'LER ÜZERİNE ETKİSİ

Cryer B and Feldman M. Gastroenterololgy 1999;117:17-25.



NSAİİ Tipleri ve Ülser Riski

■ Düşük riskli:	Ibuprofen	2.0 (1.4 - 2.8)
	Diclofenac (Voltaren)	4.2 (4.2 - 6.8)
■ Orta riskli:	Naproxen (Naprosyn)	9.1 (5.5 - 15.1)
	Indomethacın	11.3 (6.3 - 20.3)
	Pıroxıcam (Feldene)	13.7 (7.1 - 26.3)
■ Ağır riskli:	Ketoprofen	23.7 (7.6 - 74.2)
	Azapropazone	31.5 (10.3 - 96.9)

* Rölatif Risk (%95 güven aralığı)

Langman M.J.S et al.Lancet 1994

H.Pylori ve NSAİİ Patogenetik Mekanizma

- H. pylori mukozal inflamasyonu indükler ve inflamatuar sitokin salınımı stimüle eder ; NSAİİ'lara bağlı hasar oluşumunu arttırır
- NSAİİ'ler gastrik prostaglandin sentezini inhibe ederek asid zararlanmasına direnci sağlayan mukozal bariyeri zayıflatarak azaltır ; H.pylorinin gastrik mukoza üzerine istenmeyen etkiler oluşturmasını potansiyelize eder

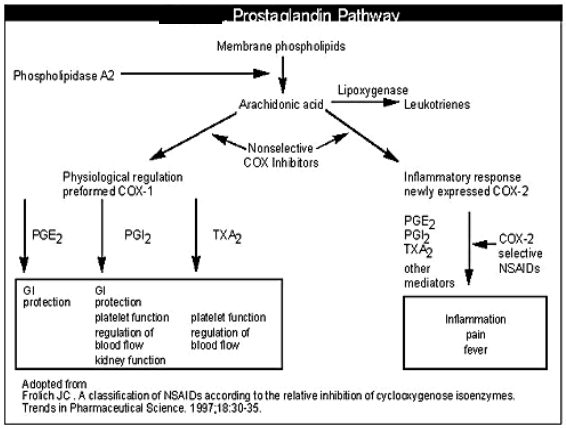
Barkin J.Am J Med 1998;105:22-27

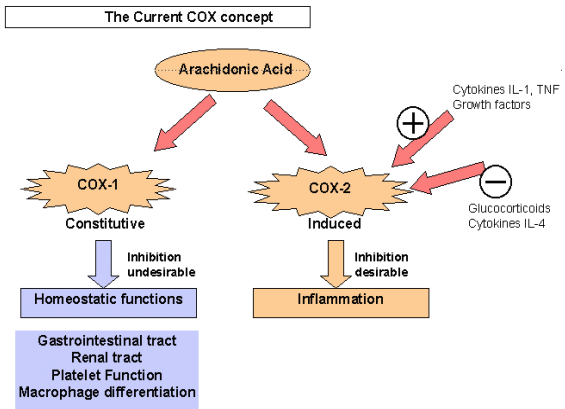
Aspirin ve Hp

Aspirin alan Hp(+) olgularda gastrik mukozal hasar negatiflere göre daha fazla ve daha ciddi ...

Aspirin alan Hp(+) olgularda gastrik ülser %9 oranında gelişirken, negatif grupta hiç gelişmemiştir...

Cryer B,et al. DDW;May 21-24,2000





COX-2 Selektif İnhibisyonu (Tartışmalı Konular)

- COX-2 İnhibitörleri ile invitro çalışmalarda elde edilen selektivite, invivo çalışma sonuçlarında da aynı oranda başarılı mı?
- Selektif COX-2 inhibitörlerinin antiinflamatuar- analjezik etkisi, non-selektif NSAİİ'larla elde edilen etkiye eşdeğer mi?
- COX-2 inhibitörleri GİS hasarını gerçekten önleyebiliyor mu?

COX-2 İnbitör İlaçlar

- Endoskopik olarak tamamen normal olan insanlarda ülser ve komplikasyonları riskini %50-80 azaltmıştır
- Çalışmalarda Selektif COX-2 inhibitörlerinin antiinflamatuar-analjezik etkisi, non-selektif NSAİİ'larla elde edilen etkiye eşdeğer bulunmuştur

FAKAT

- Pahalı ilaçlardır
- H. pilori pozitif ve gastroduodenal lezyonları olan hastalarda kullanılırsa ciddi yan etkiler olabilir
- Uzun süre kullanımı hayvan çalışmalarında ince barsaklarda ciddi yan etkilere yol açmıştır

Kronik NSAİİ Kullananlarda Endoskopi Sonuçları

Normal endoskopi	% 25-30
Erozyon ve peteşi	% 50
Ülser	% 5-30

NSAİİ ve Dispepsi

- NSAİİ kullanan hastalarda dispepsi sık,
- NSAİİ kullanan hastalarda endoskopik lezyonlar sık,
- Dispepsi ile endoskopik lezyonlar uyumlu değildir,
- Dispepsi ile GI komplikasyonlar sıklıkla uyumlu değildir.

NSAİİ-dispepsi : Yaklaşım

- NSAİİ dozunu azalt!
- NSAİİ kes veya non-NSAİİ analjezik kullan,
- Farklı sınıftan bir NSAİİ'a geç,
- NSAİİ, yemek arasında almasını öner,
- Anti-asid tedavi ver (H_2RA ? -yüksek doz-, PPI),
- Şiddetli ağrı, tedaviye yanıtsız, alarm sempt. var; Endoskopi yap.

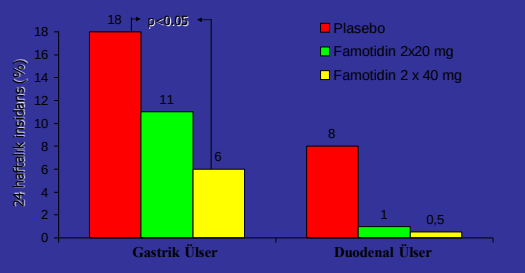
NSAİİ ve Ülser

- Endoskopik ülser riski artmıştır.
  - Gastrik > duodenal ülser
- Ülser komplikasyonları artmıştır.
  - Mide ≅ duodenum

Primer Profilaksi

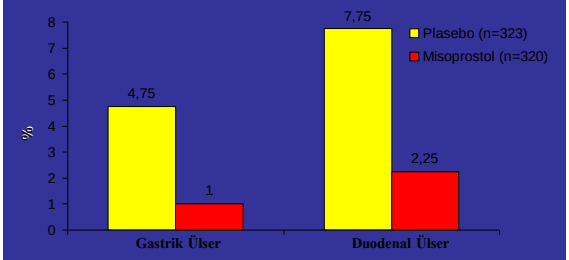
- NSAİİ gereksiz kullanılmamalıdır,
- COX-2 selektif ajanlar tercih edilebilir,
- Birlikte tedavi (misoprostol ,PPI,H2 RA)
  - Tüm ajanlar DÜ profilaksisinde etkili
  - Gastrik ülserde PPI, misoprostol, H2 ant.(yüksek doz ?)
- H. pylori eradikasyonu ?

NSAİİ Ülserlerinin Profilaksisinde Famotidin



Taha et al. *N Engl J Med* 1996

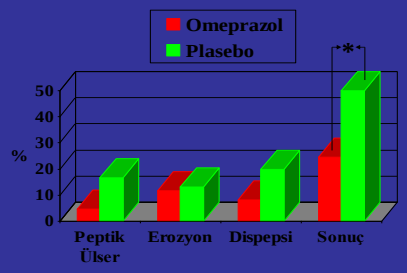
NSAİİ ülser profilaksisinde 4x200 ug misoprostol



*p<0.005 plasebo vs. misoprostol

Graham et al. *Ann Intern Med* 1993

Peptik ülser veya dispepsi öyküsü olan hastalarda PPI ile profilaksi



*p<0.001

Ekström et al. SCUR 1996

Yeni NSAİİ başlanacaklarda...

H. Pilori aranmalı mı?

Yüksek risk varsa → EVET

Düşük risk varsa → HAYIR

Yeni NSAİİ başlanacaklarda H. Pilori Eradikasyonu

6. Ayda

	Hp eradikasyonu*	Plasebo#
Ülser	% 12.1	% 34.4
Komplikasyon	% 4.2	% 27.1

Chan FKL, et al. Lancet 2002

Her iki grupta diklofenak Na 100 mg/gün/6 ay kullanıldı

* O + A + C

O + 2'li plasebo

Yeni NSAİİ başlanacaklarda H. Pilori Eradikasyonu

6. Ayda

	Hp eradikasyonu*	Plasebo#
Ülser	% 44	% 47

Hawkey.CJ Lancet 1998

* O + A + C

O + 2'li plasebo

Düşük Doz Aspirin ve Hp Eradikasyonu

Düşük doz aspirin tedavisi alan hastalar

Yüksek Riskli*	Düşük Riskli
Eradikasyon tedavisi + 80 mg aspirin/gün	80 mg/gün aspirin

24 hafta GİS Kanama

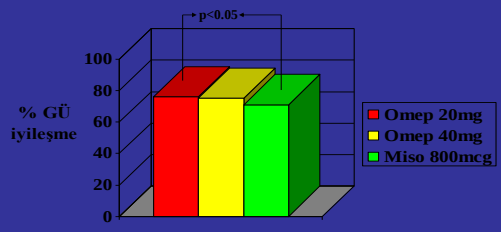
% 2.8	% 2.6

p>0.05

*Hikayesinde GİS kanama olanlar

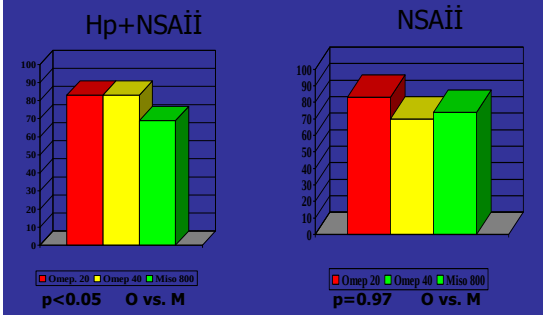
Chan FKL, DDW 2002(Abstract)

NSAİİ + Peptik Ülserde Tedavi Yaklaşımı



Omnium Çalışması NEJM 1998

NSAİİ + Peptik Ülserde Tedavi Yaklaşımı



Graham DY Helicobacter 2002

NSAİİ + Peptik Ülser tedavisinde Hp Eradikasyonu doğru mu?

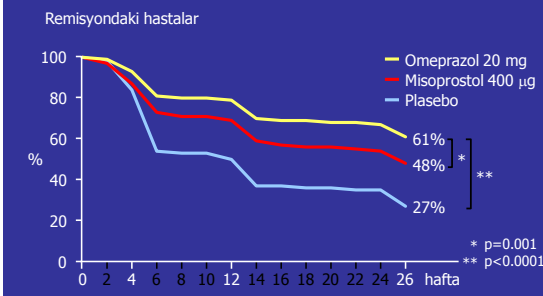
Gastrik ülserde;

HAYIR

- Hp, mide mukozasında PG sentezinin indüksiyonu sağlar,
- Asid supresanlar (PPI) Hp ile infekte mukozada daha etkilidir.

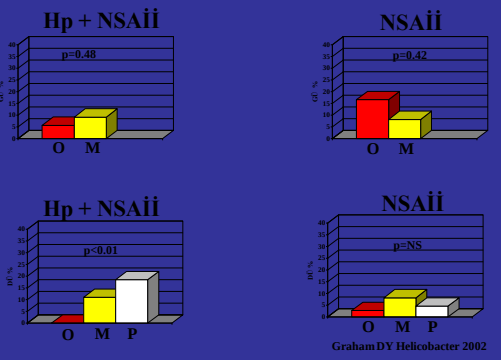
Hawkey CJ. NEJM 1998

S. profilakside PPI > misoprostol > plasebo



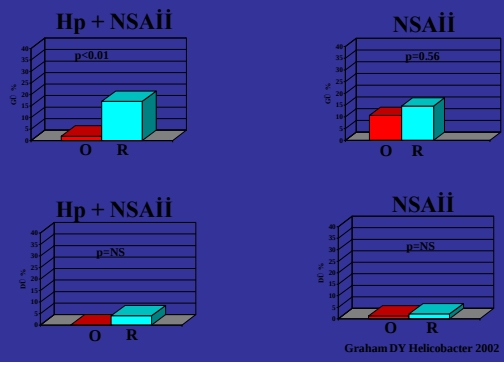
Omnium Çalışma Grubu NEJM 1998

OMNIUM Çalışmasının Sekonder Profilaksi Tedavisi Yönünden Tekrar Değerlendirilmesi



Graham DY Helicobacter 2002

ASTRONAUT Çalışmasının Sekonder Profilaksi Tedavisi Yönünden Tekrar Değerlendirilmesi



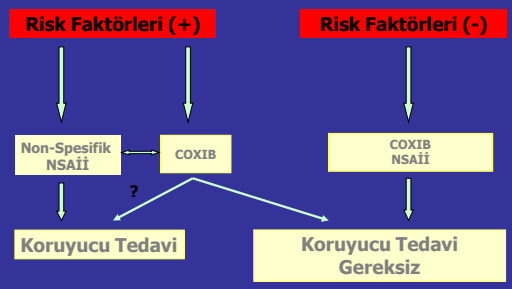
Graham DY Helicobacter 2002

H. pilori ve NSAİİ Peptik Ülserdeki Rolü Metaanaliz Sonuçları

- NSAİİ alanlarda peptik ülser hastalığı Hp (+) olanlarda (-) olanlara nazaran anlamlı oranda yüksektir
- NSAİİ kullananlarda Hp infeksiyonu peptik ülser riskini 3.53 kat artırmaktadır.
- Hp ve NSAİİ kullanımı ülser kanama riskini tek başlarına sırasıyla 1.79 ve 4.85 kat, birlikte ise 6.13 kat artırmaktadır.
- Hp ve NSAİİ kullanımı peptik ülser hastalığı oluşumunda bağımsız ve ciddi iki risk faktörüdürler.
- Hp ve NSAİİ birlikteliği ülser ve ülser kanaması açısından sinerjik etki oluştururlar.

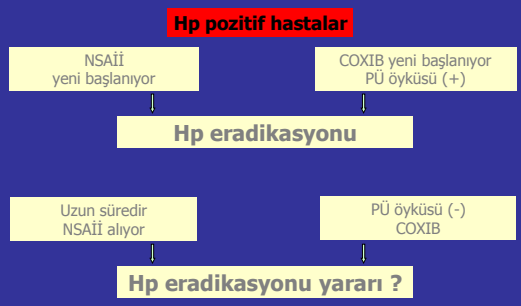
Huang JQ Lancet 2002

Klinik yaklaşımlar



Lanas et al. Gastro Hepatol 2000

Klinik yaklaşımlar



Chan et al. Lancet 2002

Klinik yaklaşımlar

Lanas et al. Gastro Hepatol 2000

COX-2 selektif inhibitörlerin maliyet etkinliği ile ilgili Hipotetik çalışmanın değerlendirilmesi

- Naproksen yerine COX-2 inhibitörü kullanıldığında bir tane GIS komplikasyondan kaçınmak için ek olarak 56.217 dolar ek maliyet gerekli (Semp. ülserde 710, hemorajide 5322, perforasyonda 14.902 dolar yeterli)
- Bir ülser hemoraji ve perforasyonundan kaçınmak için 125 hastanın naproxen yerine COX-2 inhibitörü ile tedavi edilmesine gerek var,
- COX-2 inhibitörü ile sağlanan risk azaltılması, naproksene karşı bu ilaçların artmış maliyetini dengelemekten uzaktır.
- ***COX-2 inhibitörleri önceden ülser komplikasyonu öyküsü bulunan bir subgrupta maliyet- etkinliğine sahip olabilir.***

Spiegel BM.DDW 2002

Sonuç -1-

• NSAİİ'ların uzun kullanımı ile dispepsi, ülser ve komplikasyon riski artar,

• Kronik NSAİİ ile GİS semptomlar ilk 6 ayda (özellikle ilk ayda) belirgindir,

• Coxib'ler gastroduodenal yan etkileri büyük oranda azaltmıştır, fakat halen kesin çözüm değildirler,

• NSAİİ'a yeni başlanacak riskli hastalarda GIS koruyucu tedavi gerekir. Hp (+) hastalarda eradikasyon tedavisi yapılmalıdır (Özellikle Hongkong deneyimi),

Sonuç -2-

• NSAİİ'ye bağlı gastrik ülser tedavisinde Hp (+) ise eradikasyon tedavisi başlangıçta yapılmamalıdır,

• NSAİİ'ları kullananlarda tedavi yaklaşımı tedaviye yeni başlanan hastalardan farklıdır,

• NSAİİ kullanımı ve Hp enfeksiyonu peptik ülser ve komplikasyonları oluşumunda bağımsız, ciddi iki risk faktörüdürler,

• NSAİİ bağlı mukozal hasarda asid inhibisyonu tedavisi önemli ve gereklidir.

Panel 2: **Prevention of NSAID-associated ulcer: current opinions**

- PPIs are better than standard-dose H2RAs, but no better than misoprostol in the prevention of gastric ulcer
- The efficacy of PPIs is affected by the proportion of patients infected with *H pylori*
- High-dose H2RAs afford only a slight reduction in the risk of gastric ulcer
- The gastric sparing effect of COX-2 inhibitors is offset by concomitant low-dose aspirin

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- *Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler*
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

- İlk kez hastanede yatarken ülseri gelişen (stres ülseri) hastaların hem tıbbi ve hem de cerrahi tedaviye cevapları iyi değil
- Altta yatan neden düzelmedikçe tekrarlama riski yüksek

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- *Ülser çapı*
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

- Küçük ve büyük ülserler aynı hızda iyileşir (3 mm/hafta)
- Büyük ülserlerin iyileşmesi için daha fazla zamana ihtiyaç var

>1 cm ülserlerde tedavinin 8.haftasında
Omeprazol 20 mg/gün → % 61.4
Omeprazol 40 mg/gün → % 78.9 (p<0.05)

<1 cm ülserlerde 20 ve 40 mg/gün ile sağlanan iyileşme EŞİT.

Valenzuela JE,et al.Am J Gastroenterol 1996;91:2516-22

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- *Yaş ve cins*
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

- Hastalığı gençliğinde başlayanlarda ve aile öyküsü olanlarda iyileşme daha zor
- Bayanlarda iyileşme daha kolay
- Yaşlılarda iyileşme daha yavaş
- Yaşlılarda komplikasyon tedavisi daha güç

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- *Alkol vb içecekler*
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

- Aşırı alkol→gastrik mukozal bariyerde hasar→H^+ nun back diffüzyonu→ akut gastrik mukozal lezyonlar (mukozal hemorajili)
- Şarap ve bira asid sekresyonunu arttırır
- Aşırı alkol alımı hastanın uyumunu ve de tedavisini güçleştirir
- Alkollü içecekler üst GİS kanaması gibi komplikasyonları arttırır

Kaufman DW, et al.Am J Gastroenterol 1999; 94 : 3189-96

- Az miktarda alkol tüketimi ?
- Az miktarda alkol alımı Hp riskini azaltır ("adaptive cytoprotection")

Tursi A, et al. Hepatogastroenterology 1998;45:1892-5

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- *Diyet*
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

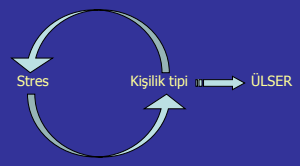
- Bazı gıdalar dispepsiye yol açar
- Ülser iyileşmesi veya tekrarlamasına yol açan gıda/gıdalar?
- Kırmızı biber→*akut yüzeyel gastrik mukozal hasar?*
- Sık sık ve az az yeme faydalı (→daha az gastrik distansiyon,daha az asid sekresyon stimulasyonu)
- Yatmadan önce atıştırma (bedtime snacks) → noktürnal asid sekresyonun stimulasyonu
- Süt → asid sekresyonun stimulasyonu
- Süt (ratlarda) asidle oluşturulan hasarı azaltır
- Spesifik tedavide sütün yeri yok

Marotta RB,et al.Med Clin North Am 1991;75:967-79

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- *Psikososyal faktörler*
- Asid sekresyonu
- Helicobacter pylori

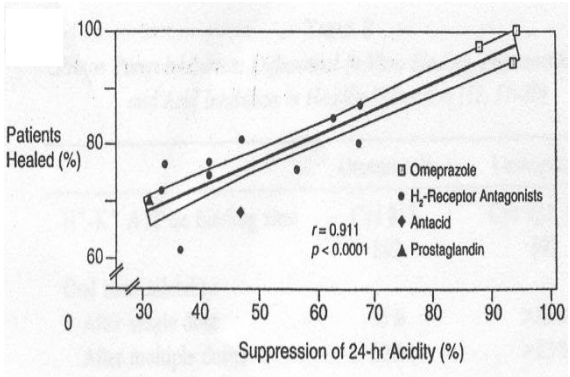
- Belirli kişilik tipleri ülser hastalığına predispozedir
- Stresli yaşam (meslek, ailevi sorunlar, para,...)
- Hekim-hasta ilişkisi
- Patogenezde psikosomatik faktörler?
- Psikoterapi ?? Psikofarmakoloji?? (refrakter ülserler...)



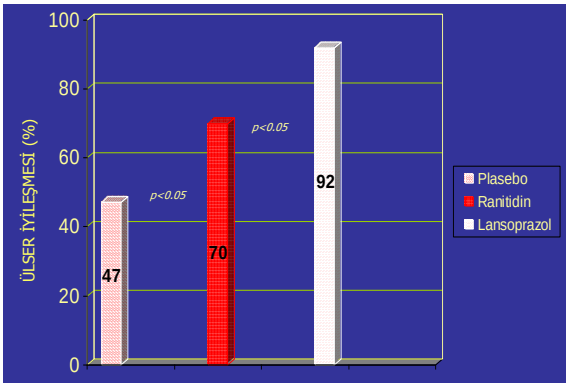
Schindler BA,et al.Med Clin North Am 1991;75:865-76

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- *Asid sekresyonu*
- Helicobacter pylori



Jones DB,et al.Gut 1987;28:1120-7



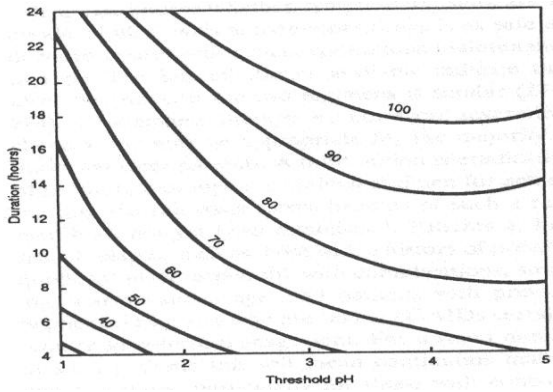
Lanza F,et al.Am J Gastroenterol 1994;89:1191-200

Duodenal Ülserde Asid Supresyonu

Akut Tedavi

- Duodenal ülserin iyileşmesinde :
  - Asid supresyonun derecesi
  - Asid supresyonun 24 saat içerisindeki süresi
  - Tedavinin süresi
- Günlük 18-20 saat , >3 pH değerinin 4 hafta süre ile sağlanması ülserde yeterli iyileşmeyi sağlar

Hunt RH,et al.Dig Dis Sci 1995 ;40(2):24-49



Burget DW,et al.Gastroenterology1990;99:345-51

Gastrik Ülserde Asid Supresyonu

Akut Tedavi

- Gastrik ülserlerin çoğu normal veya azalmış gastrik asid sekresyonuna sahiptir
- Ancak asid supresyonu tedavinin esasını oluşturur
- Gastrik ülser iyileşmesinde de DÜ'de olduğu gibi 3 faktör rol oynar :
  - Asid supresyonun derecesi
  - Asid supresyonun 24 saat içerisindeki süresi
  - Tedavinin süresi
- Tedavinin süresi GÜ'in iyileşmesinde en önemli faktördür

pH>3 günde 18 saat süre ile DÜ 'de 4 HAFTADA

GÜ ' de 6-8 HAFTADA } **EŞİT İYİLEŞME**

Burget DW, et al. Gastroenterology 1990;99:345-51

H2-RA (simetidin) ile idame

- 68 Kronik peptik ülser
  - 32 H2-RA (simetidin 2X400mg/gün)(1 yıl)
  - 36 Plasebo (1 yıl)

Simetidin grubunda 7.ayda 6 hastada (% 19) ülser rekürrensi (endoskopik)
Plasebo grubunda 4.ayda 30 hastada (% 83) ülser rekürrensi (endoskopik)

Simetidin grobunda → 0
Plasebo grubunda → 4 hastada komplikasyon

Simetidin grubunda → 1 hastada
Plasebo grubunda → 15 hastada cerrahi gereksinim

Bodemar G,et al.Lancet 1978;1(8061):403-7

- İlk tedavide H2-RA kullanıldıktan sonra H2-RA' leri ile yapılan idame tedavi (1 yıllık, H2-RA yarı dozda) :

  1 yıllık rekürrens GÜ için % 21 (ranitidin)
  % 40 (simetidin)

  1 yıllık rekürrens DÜ için % 20 (ranitidin & simetidin)

Takemoto T,et al.Got 1989;30:1692-7
Silvis SE.J Clin Gastroenterol 1985;7:482-7
Texter EC,et al.Am J Med 1986;81:25-32

- İlk tedavi omeprazol ile yapıldıktan sonra H2-RA' leri ile yapılan idame tedavi (1 yıllık,H2-RA yarı dozda) :

  1 yıllık rekürrens GÜ için % 25
  DÜ için % 51

Kato C,et al.Gastroenterol Endosc 1994;36:471-80

H2-RA ile idame

- 325 GÜ 8 hafta 30 mg/gün Lansoprazol
- 258 DÜ 6 hafta 30 mg/gün Lansoprazol

} % 79 İYİLEŞME

- 12 ay süreyle H2-RA idame (yarı doz) tedavi
  - Rekürrens (bir yılın sonunda) : % 25 GÜ
    % 39 DÜ

"PPİ tedavisini takiben H2-RA (yarı dozda) ile idame G ve DÜ rekürrensini önlemede yetersiz..."

Kaneko E,et al.J Gastroenterol 2000;35:824-31

DÜ idamede Lansoprazol/Omeprazol

251 DÜ hasta
- 167 Lansoprazol 30 mg/gün
- 84 Omeprazol 40 mg/gün

→ 218 (% 87) iyileşme *p>0.05*

74 hasta Lansoprazol 15 mg/gün
71 hasta Lansoprazol 30 mg/gün
73 hasta Omeprazol 20 mg/gün
→ 12 AY İDAME

	6.ay endoskopik relaps	12.ay endoskopik relaps
Lans 15→	% 4.5	% 3.3
Lans 30→	% 0	% 0
Omep 20→	% 6.3	% 3.5

p>0.05

Dobrilla G,et al.Clin Ther 1999;21:1321-32

Pantoprazol ile idame

- H2-RA rezistan 150 hasta;
  - Pantoprazol (40-80 mg) tedavisine :
    4 haftalık yanıt % 82
    12 haftalık yanıt % 92
  - 12 aylık idame tedavisine (40 mg/gün) yanıt % 85
  - 24 aylık idame tedavisine (40 mg/gün) yanıt % 78
  - İdame tedavi süresi içerisinde sadece 4 hastada Pantoprazol ile ilgili yan etki gözlendi, gastrin düzeylerinde anlamlı bir artış olmadığı gibi gastrik endokrin hücrelerde de anlamlı değişiklik olmadı

Bardhan KD,et al.Am J Gastroenterol 2001;96:1767-76

İdame Tedavi SONUÇ

Düşük Risk	Yüksek Risk
İntermittan semptomlar	Sık tekrarlama
Sigara içmeme	Sigara
NSAİİ'ların kesilmesi	NSAİİ kullanımı
Komplikasyon geliştirmemiş	Komplikasyon var
Kolay iyileşme gösteren	Refrakter ülser
	Dev ülser
	Deformite,skar
	İleri yaş,komorbit hast.
	DÜ+GÜ
	Asid hipersekresyonu

İntermittan tedavi
İdame tedavi yok

İdame tedavi

Ülser İyileşmesine Etki Eden Faktörler

- Hastalığın doğal seyri
- Plasebo ve tedaviye olan cevaplar
- Sigara
- NSAİİ
- Yatan (hastanede) hastalarda gelişen ülserler
- Ülser çapı
- Yaş ve cins
- Alkol vb içecekler
- Diyet
- Psikososyal faktörler
- Asid sekresyonu
- *Helicobacter pylori*

Helicobacter pilori ve peptik hastalık ilişkisi:

Hp – peptik hastalık ilişkisi 1983 yılından itibaren başlamıştır

H.pilori:
Mide mukoza yüzeyine yapışık olarak bulunur.
Kılıflıdır, 4-6 adet kamçısı vardır
Gümüş, HE, Giemsa, Gram boyaları ile boyanır
Üreaz ve Katalaz üretir
Zor kültüre edilebilir
Oral-oral ve fekal-oral bulaşır

H. pilori prevalansı ülkelere ve yaş gruplarına göre değişir.

Toplumumuzda normal popülasyondaki sıklığı % 80 dir.

Hp Tanı yöntemleri:
- CLO testi
- Kültür
- Histoloji
- Seroloji
- Nefes testi

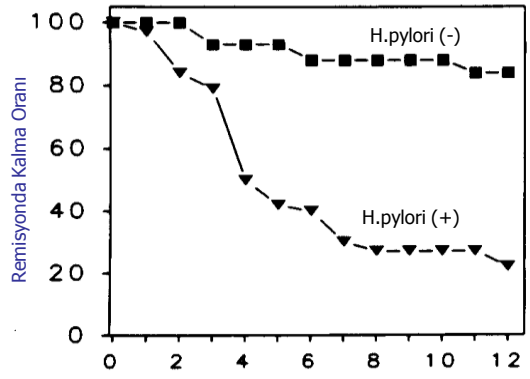
Helicobacter pilori ile ilişkili hastalıklar:

- Kronik aktif gastrit
- Duodenum ülseri
- Mide ülseri
- MALT lenfoma
- Mide kanseri

Hp Duodenum ülserinde % 95
Mide ülserinde % 75
Mide kanserinde % 90 sorumlu

Peptik ülser – H.pylori ilişkisi

- Peptik ülserli olguların çoğu H.pylori ile enfektedir
- H.pylori (-) peptik ülser hastalığı sık değil
- H.pylori enfeksiyonunun tedavisi peptik ülser (hem GÜ ve hem de DÜ) tekrarlama oranını azaltır
- Hp pozitiflerde ülser rekürrensi %60-85, negatiflerde %5-10
- Hp eradikasyonunda standart LAK tedavisinin etkinliği %90 ↑



Marshall BJ,et al.Lancet 1988;1437:2-5

İdamesiz Hp eradikasyonu

- Hp eradikasyonu sağlanan 102 hasta (126 hastanın %81 'i);
  1.yıl 95 hasta (%93.2) ,
  3.yıl 79 hasta (%77.4) endoskop ile takip
  (Diğerleri asemptomatik olduğu için endoskopiyi kabul etmiyor...)

  1 yıl sonra → Hp rekürrensi : 0
  DÜ relapsı : 3
  3 yıl sonra → Hp rekürrensi : 6
  DÜ relapsı → 5 Hp pozitif hastada
  2 Hp negatif hastada

"Hp eradikasyonu yapılanlarda Hp rekürrensi çok düşük,DÜ relapsı az..."

Martino G,et al.Helicobacter 1999;4:213-7

İdamesiz Hp eradikasyonu & Eradikasyonsuz idame

- 73 DÜ 'li olgu
  - 39 Eradikasyon tedavisi (Eradikasyon başarısı %82) → Grup A
  - 34 Omeprazol+Famotidine 20 mg/gün ile idame → Grup B

2.yılın sonunda
Grup A : % 44.8 Hp reenfeksiyon
% 24.1 ülser rekürrensi

Grup B : Hp pozitiflik tamamında
% 6.6 ülser rekürrensi (p>0.05)

"Yüksek endemik bölgelerde Hp eradikasyonu DÜ hastalığı sorununu çözmüyor, H2-RA'leri ile idame tedavi sürdürülebilir..."

Kepekci Y, Kadayifci A. Int J Clin Pract 1999;53:505-8

Hp Eradikasyonu Uzun Süreli Asid Suprese Edici Tedavi Gereksinimini (semptomatik iyileşme) Azaltıyor mu? (-)

60 peptik ülserli olgu → üçlü tedavi ile eradikasyon (6 hafta sonra 13C üre nefes testi ile)
Eradikasyon sağlanan olguların :
1 yıl sonra % 44'ü asid supresyonu tedavisine ihtiyaç gösteriyor
Bu olguların % 61'i 4 yıl sonra asid supresyonu tedavisini sürdürüyor

"...genel pratikte uzun dönem asid supresyonu tedavisi altındaki hastaların 1/3'i peptik ülser hastalığına sahiptir.
...başarılı eradikasyona rağmen bu hastaların yaklaşık yarısı 1 yıl sonra, 1/4'i de 4 yılın sonunda hala asid suprese edici tedaviye gereksinim gösteriyor."

Khan Z,et al.Scand J Gastroenterol 2002;37:144-7

Hp Eradikasyonunun Ülser İyileşmesi ve Relaps Üzerine Etkisi

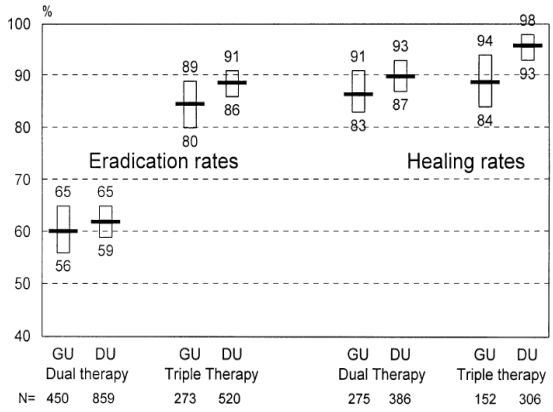
24 çalışmayı kapsayan meta-analiz sonuçları (3996 olgu) :

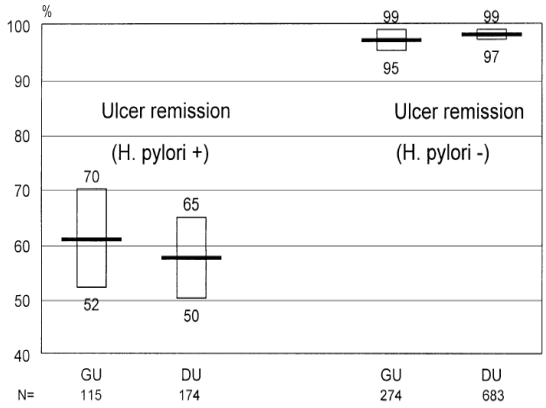
Eradikasyon oranları :
- Gastrik ülser %69.4
- Duodenal ülser %69.3

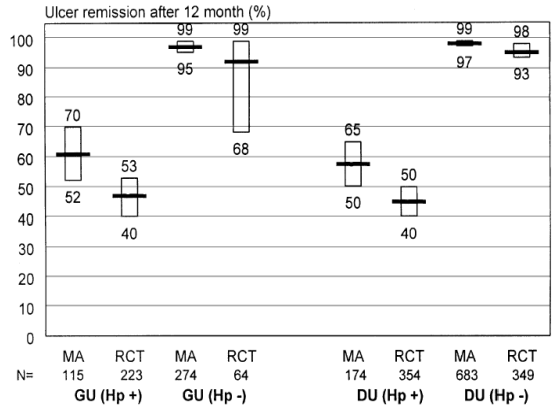
İyileşme oranları:
- Gastrik ülser %87.4
- Duodenal ülser %92.5

Ülser remisyonu
- Başarılı eradikasyondan sonra
  - Gastrik ülser %97.1
  - Duodenal ülser %98
- Başarısız eradikasyon veya sadece PPİ verilmesi sonrası
  - Gastrik ülser %60.9
  - Duodenal ülser %57.5

Leodolter A,et al.Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1949-58







Hp Eradikasyonu Peptik Ülser Relapsını Önler

Hp(+) 445 hasta { 88 DÜ / 357 GÜ

Grup A → Konvansiyonel tedavi (H2-RA veya PPİ)
Grup B → Dual - ikili - tedavi (Antibiyotik+Asid suprese edici ilaç)
Grup C → Triple - üçlü – tedavi (PPİ+Amoksisilin+Claritromisin)
6 aylık intervallerle 5 yıl süreyle endoskopik değerlendirme :

		Duodenal Ülser	*Gastrik Ülser*
Eradikasyon :	Grup A	0	0
	Grup B	% 46	% 33
	Grup C	% 80	% 83
Rekürrens : (Eradikasyondan 5 yıl sonra)		0	% 4
Rekürrens : (Eradikasyon yapılmayan)		% 100	% 92

Tomita T,et al.Aliment Pharmacol Ther 2002;16 Suppl 2:204-9

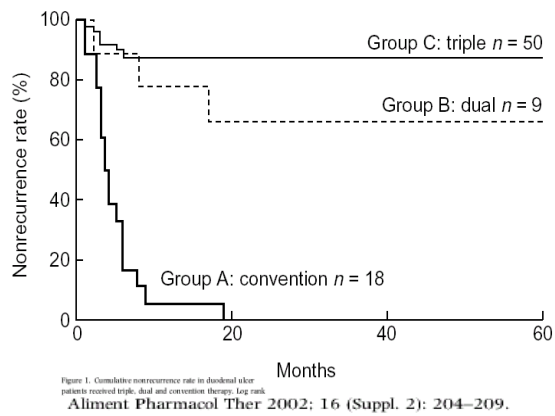


Figure 1. Cumulative nonrecurrence rate in duodenal ulcer patients received triple, dual and convention therapy. Log rank

Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl. 2): 204–209.

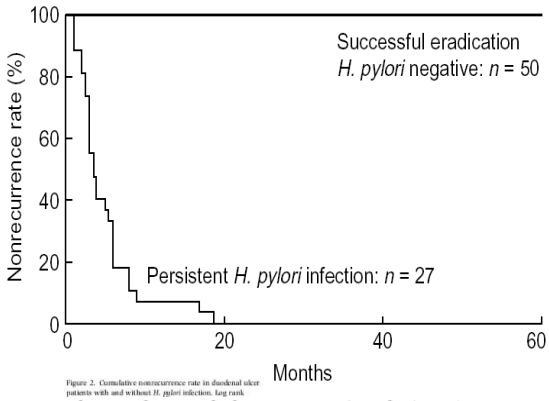


Figure 2. Cumulative nonrecurrence rate in duodenal ulcer patients with and without *H. pylori* infection. Log rank
Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl. 2): 204–209.

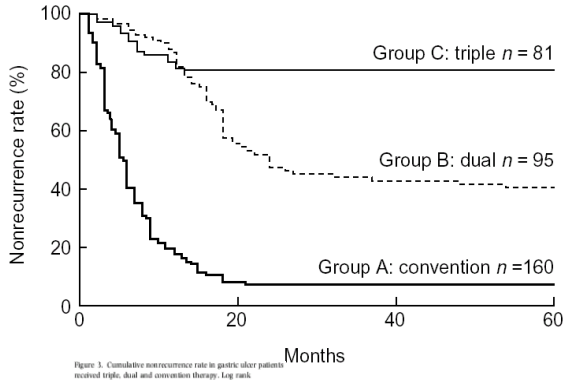


Figure 3. Cumulative nonrecurrence rate in gastric ulcer patients received triple, dual and convention therapy. Log rank
Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl. 2): 204–209.

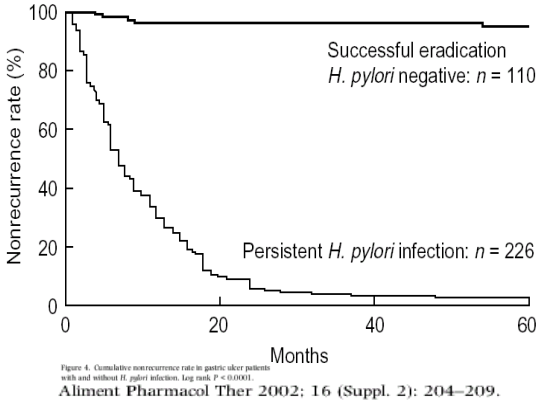


Figure 4. Cumulative nonrecurrence rate in gastric ulcer patients with and without *H. pylori* infection. Log rank $P < 0.0001$.
Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl. 2): 204–209.

Trial	Drugs (mg)*	Cure rate (and 95% CI)
Lind[42]†	Ome 20 + Amo 1000 + Cla 500	91% (72–87%)
	Ome 20 + Met 400 + Cla 250	90% (84-95%)
Lind[43]†	Ome 20 + Amo 1000 + Cla 500	94% (88–97%)
	Omp 20 + Met 400 + Cla 250	87% (79-92%)
Sung[44]‡	RBC 400 + Amo 1000 + Cla 500	86% (79–93%)
	RBC 400 + Met 400 + Cla 500	90% (84–96%)
Misiewicz[45]‡	Lan 30 + Amo 1000 + Cla 250	86% (82–94%)
	Lan 30 + Cla 250 + Met 400	87% (83–95%)
Frevel[46]†	Pan 40 + Cla 500 + Met 500	90% (84–94%)
	Pan 40 + Amo 1000 + Cla 500	90% (84–94%)

ITT=intention to treat; Ome=omeprazole; Lan=lansoprazole; Pan=pantoprazole; RBC, ranitidine bismuth subcitrate; Amo=amoxicillin; Cla=clarithromycin; Met=metronidazole. *Twice daily dose. †Duodenal ulcer. ‡Ulcer or gastritis.

Table 1: **Summary of major trials on the efficacy of 7-day PPI-triple therapies and RBC-triple therapies**

Panel 1: **Maastricht-2 2000 consensus report 51; recommended treatments for *H pylori* infection**

First-line treatment	**Duration**
PPI twice daily or RBC 400 mg twice daily plus Clarithromycin 500 mg twice daily plus Amoxicillin 1000 mg twice daily or Metronidazole 500 mg twice daily	Minimum of 7 days
Second-line treatment	
• Repeat PPI-triple therapy (switching between clarithromycin and metronidazole), or	Minimum of 7 days
• Quadruple therapy (PPI twice daily, bismuth subsalicylate/subcitrate 120 mg four times daily, metronidazole 500 mg thrice daily, tetracycline 500 mg four times daily)	Minimum of 7 days

PPI (omeprazole 20 mg, esomeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg).

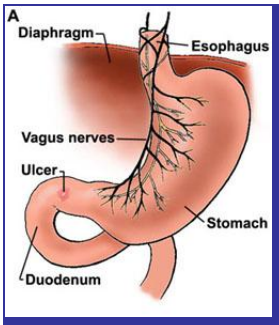
Helicobacter pylori-Peptik ülser SONUÇ

- ☑ Başarılı bir Hp eradikasyonu (ülserin yerine bakmaksızın) sadece ülser rekürrensini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda yüksek oranda (%90'ların üzerinde) iyileşme de sağlar
- ☑ Başlangıç eradikasyon tedavisinden sonra asid inhibisyonun sürdürülmesi eradikasyon tedavisi başarısız olanlarda fayda sağlar
- ☑ Yine başlangıç eradikasyon sonrası-başarılı- asid inhibisyonun sürdürülmesi büyük veya komplike ülserlerde (örn.kanama gibi) veya GORH varsa faydalıdır
- ☑ Başarılın bir eradikasyon sağlanmışsa bunların dışındaki olgularda asid inhibisyonu tedavisine devam edilmesi ülser iyileşmesi üzerine ilave katkı sağlamaz
- ☑ Eradikasyon (idame tedaviye göre) cost-effektiftir
- ☑ Uzun süreli idamede PPİ'leri (pantoprazol dahil) güvenilir ve H2-RA'lerine üstündür

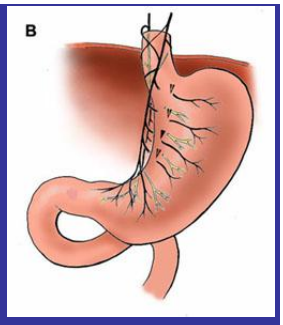
Asid Süpresyon Tedavisine Rezistan Ülserler

- H.pylori enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımı en önemli iki faktör
- Bu faktörler olmaksızın dirençli ülserler olabilir (%15)
- H.pylori (-) PÜ sıklığı giderek artıyor
- Bu olguların yarıya yakınında komplikasyon (kanama, stenoz, perforasyon) gelişiyor
- Sigara kullanımı olguların çoğunda var
- Asid hipersekresyonu (gastrinoma) ?
- Spesifik tedavi girişimlerine rağmen ülserli olguların 1/5'de ülser problemleri devam ediyor
  - Öncelikli Hp eradikasyonu (Hp +'lere)
  - Gizli aspirin kullanımı mutlaka ekarte edilmeli (kan salisilat düzeyi?)
  - Sigara ve diğer risk faktörleri ortadan kaldırılmalı
  - Potent full-doz antisekretuvar tedavi ?

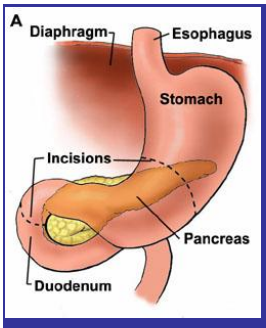
Soll AH,et al.JAMA 1996;275:622-29
Lanas A,et al.Am J Gastroenterol 2000;95:513-19



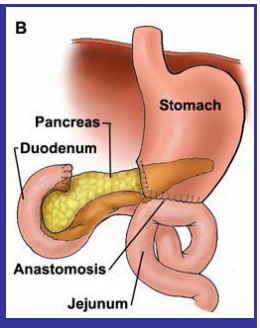
Selective Vagotomy. The anterior and posterior vagus nerves are seen lying on the stomach.



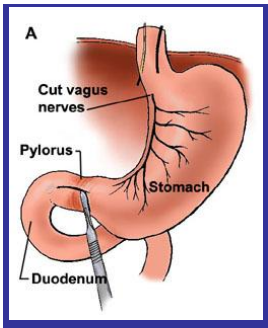
The branches of the vagus nerves going to the stomach are cut to give the selective vagotomy.



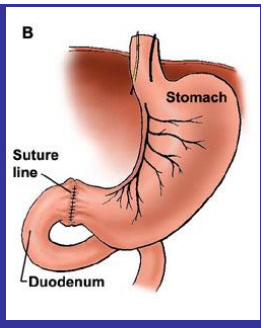
Vagotomy and Antrectomy. The lines of incision to remove the lower portion of the stomach (antrum), pylorus, and a small amount of duodenum. The vagus nerves are also cut (truncal vagotomy).



The bowel is reconstructed by closing the end of the duodenum and bringing up a loop of jejunum to anastomose to the stomach. This is called a Billroth II reconstruction.



Vagotomy and pyloroplasty. Along with a truncal vagotomy the pylorus is incised in the direction of the bowel



The incision in the pylorus is closed perpendicular to the line of incision thus widening the pylorus

Panel 3: **Unresolved issues about peptic ulcer**

H pylori
- Why do only a few patients with *H pylori* antral gastritis develop duodenal ulcer?
- What are the factors governing the pattern of *H pylori* colonisation?
- What is the significance of CagA tyrosine phosphorylation?
- Is pretreatment antimicrobial sensitivity testing necessary?

NSAIDs
- Will PPIs and the new anti-inflammatory agents reduce hospital admissions for ulcer complications?
- Do COX-2 inhibitors retard ulcer healing in human beings?
- Can COX-2 inhibitors substitute anti-ulcer agents for high-risk patients?
- Prevention of aspirin-related ulcer complications: prophylactic therapy, NO-aspirin, other anti-platelet agents, or eradication of *H pylori*?

***H pylori*-NSAID interaction**
- Is *H pylori* infection relevant in the era of COX-2 inhibitors?
- Will the eradication of *H pylori* confer long-term protection against aspirin-related ulcer complications in *H pylori*-infected individuals?

Acid-related disorders
- What effect will the widespread eradication of *H pylori* have on the incidence of gastro-oesophageal reflux disease?
- Is the incidence of non-NSAID, non-*H pylori* ulcers increasing?