

Peptik Ülser Tedavisinde Yeni Gelişmeler

Adnan Giral¹, Rasim Gençosmanoğlu², Nurdan Tözün¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü

Hipokrat okulunun "sindirim işlevini "bir fermentasyon, ısınma, vücutta miskince duran sıvıları harekete geçirerek gıdaları öğütme "olarak kabul ettiği çağlardan 19.yüzyıla ,yani Prout'un "Hidroklorik asit"i tarif ettiği zamana kadar peptik ülser her dönemin vebası,onulmaz hastalığı, başbelası olmaya devam etti.Hatta sonraları da. Tavşanlar, kediler, sincaplar,domuzlar,kartallar, av kuşları hatta Reaumur'un meşhur akbabası dahil birçok canlı, in-vitro ve in-vivo sindirimin sırlarını çözmek uğruna özveride bulundular.Bunların arasına kuşkusuz bir kurşunlanma sonucu oluşan gastrik fistülü ile meraklı ve yetenekli cerrah William Beaumont'a tam 2 yıl boyunca mide fizyolojisini inceleme fırsatı sağlayan "İlk gönüllü insan kobay" kürk tüccarı Alexis St Martin'i de katmak gerekir.Canlı kobay St Martin'de Beaumont sindirimin temel ilkelerini ve mide asidini tanımlamayı başardı.Onun açtığı yoldan ilerleyen bilim adamları daha sonra Schwartztz'ın ifadesi ile yaşam bulan "no acid no ulcer" aforizmasında karar kıldılar.

Diyet ,antasit,bitkisel ilaçlar ve değişik asit gidericilerden randıman alamayan ve daha pragmatik düşünceye yatkın olan cerrahlar ise peptik ülser konusunda daha radikal çözüm aramaktaydı.Bu çözümlerden ilki aynı zamanda müzisyen,şair,öğretmen ve hekim olan Billroth'dan geldi.Midenin rezeksiyonunun başarılı olacağını kanıtlayan bu girişimin popüler hale gelmesinden bir süre sonra teknikler rafine,müdahaleler daha selektif hale gelince asit salgılamından suçlu olan vagus bütünüyle ya da seçici olarak kurban edildi.Bu sıralar 20.yüzyılın ortaları aşılış bulunuyordu.

Uzun yıllar peptik ülser, asid salgısının tetiklediği,genetik,çevresel ve yatrojenik faktörlerin rol oynadığı,diyet,ilaç tedavisi , cerrahi tedavi ve onun getirdiği kabul edilebilir yaşam kalitesi ile tatmin olunan epidemiyolojisi ve davranışı sürekli değişen bir hastalık muamelesi gördü.

Ta ki 1983'de Warren ve Marshall'ın spiral bakterisi "Helicobacter Pylori" yi tanımlamasına ve bu ajan ile peptik ülser hastalığı arasında ilişki kurmasına kadar.Artık peptik ülser tarihinde Hp öncesi ve Hp sonrası dönem başladı.. Yeni slogan "No helicobacter no ulcer " olmuştu.

Günümüzde peptik ülser hastalığı, Hp'ye bağlı, NSAİİ kullanımına bağlı ya da her ikisinin de bulunmadığı grup olarak 3 ayrı başlık altında incelenmektedir.

Helicobacter pylori ve peptik ülser

Peptik ülser (PÜ) hastalığında H. pylori'nin belirleyici rolü olduğunu gösteren inandırıcı kanıtlar:

1. H. pylori enfeksiyonunun doğal seyri,
2. Epidemiyolojik veriler,
3. PÜ hastalarında H. pylori eradikasyonu sonrası ülserin iyileşip nükslerin azalması ve

4. H. pylori ile enfekte Mongol gerbillerde sık gastrik ülser gelişimi ile özetlenebilir. Bu kanıtlar PÜ hastalığının bir enfeksiyon hastalığı olduğunu kuvvetle desteklemektedir ancak PÜ hastalığı H. pylori yokluğunda da oluşabilir,

H. pylorinin akut ve kronik gastrit,peptik ülser, malt lenfoma ve mide kanserine yol açabileceği bilinmektedir.Hp pozitif kişilerde yaşam boyu peptik ülser gelişme riski % 15'tir.Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde Hp enfeksiyonunun mide-de adenokanser riskini 9 misli arttırdığı ortaya konmuştur.Hp Uluslararası Kanser Örgütü tarafından suçu sabit görülerek

grup I karsinojenler arasına dahil edilmiştir..

Asemptomatik ve PÜ hastalığı olmadığı bilinen Kuzey Avrupalı bireylerin yaklaşık on yıl boyunca izlendiği bir çalışmada; gastriti olanların %11, gastriti olmayanların ise %1 kadarcığında PÜ hastalığı geliştiği saptanmıştır (1). Ancak H. pylori prevalansının yüksek olduğu bazı Afrika popülasyonlarında PÜ hastalığı insidansı, batı toplumlarından düşük bulunmuştur. Yani H. pylori PÜ hastalığı için yeterli bir sebep değildir. PÜ hastalığının özellikle H. pylori'nin eşlik etmediği durumlarda en sık sebebi aspirin ve Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) lerdir.

Toplumlar arasında ülser prevalansı farklılığının sebebi başta genetik olmak üzere konakçıdan kaynaklanan çeşitli etkenler olabilir. Örneğin dizigotik ikizlerde PÜ hastalığı konkordansı %15 bulunmuş iken bu oran monozigotik ikizlerde %25 olarak bulunmuştur (2). Bu farklı seyirden sorumlu genler bilinmemektedir.

Genel olarak H. pylori enfeksiyonu sıklığı duodenal ülser (DÜ) hastalığında %90, gastrik ülser (GÜ) hastalığında ise %70-90 arasında bulunmaktadır.(3)

PÜ hastalığı ile H. pylori ilişkisinin en güçlü kanıtı, H. pylori eradikasyonunun PÜ hastalığının doğal seyrini değiştirdiğinin gösterilmesi olmuştur. H. pylori eradikasyonundan sonra PÜ nüksü %10'dan daha az olduğu halde, sadece asit süpresyonu ile sağlanan tedavide bu oran %70 kadardır (4-6). Bu ilişki özellikle sigara içen PÜ hastalarında daha çarpıcı bulunmuştur. Sigara tüketim miktarı ile PÜ insidansı arasında belirgin bir ilişki vardır ve sigara içenlerde içmeyenlere göre PÜ gelişme riski 2 kat fazladır. H. pylori eradikasyonu ile sigara içiminin oluşturduğu bu ilave risk ortadan kalkmaktadır (7).

Ülser epidemiyolojisinde değişim: H. pylori negatif Peptik ülser

Bazı çalışmalarda, daha önceden bildirilen %90 oranındaki H. pylori ve PÜ birlikteliğinin %80'den düşük olduğu bulunmuştur (8,9). Laine ve ark. 7 çalışmada DÜ hastalığı rekürrensine H. pylori eradikasyonunun etkisini yeniden gözden geçirmişlerdir (10). Erken dönemde rapor edilenden farklı olarak, H. Pylorinin başarı ile eradike edilmiş olması ve NSAİİ kullanımının olmadığı ifade edilmesine rağmen 6 ayda ülser rekürrensi %20 bulunmuştur. Bu bilgi bize bazı PÜ'lerin sebebinin H. pylori olmadığını göstermektedir. Bunun açıklaması, çalışmaların yapıldığı popülasyonlardaki H. pylori prevalansının yüksek (>%80) olması ve buna bağlı olarak yanlış bir şekilde bütün ülserlerin H. pylori ile ilişkilendirmesi olabilir. (10). Genel olarak H. pylori PÜ için en sık sebeptir, ancak toplumdaki H. pylori prevalansı azaldıkça, H. pylori ile bağlantılı olmayan ülser sıklığı giderek artmaktadır.

H. pylori testinin uygulandığı durumlar

Hp tanısı invazif ve noninvazif testlerle konmaktadır.Bakterinin tanısında en güvenilir yöntemin kültür olmasına rağmen zahmetli ve zaman alıcı olduğundan rutinde uygulanması tavsiye edilmemektedir. Hp tanısında mide biyopsi örneklerinde uygulanan hızlı üreaz testi (CLO) en basit ve en çok kullanılan testtir.

Non- invazif 13C ya da 14C le işaretli Üre nefes testi (UBT)

Tablo 1. Dirençli Hp enfeksiyonunda tedavi seçenekleri (12)

İlk Tedavi	İkinci Seçenek Tedavi
Bizmut+metronidazol+tetrasiklin veya Bizmut+metronidazol+amoksisilin	PPI+ klaritromisin+amoksisilin
PPI+amoksisilin	PPI+klaritromisin+metronidazol ya da PPI+klaritromisin + amoksisilin
PPI+klaritromisin	PPI+bizmut+metronidazol+tetrasiklin ^a ya da PPI + amoksisilin + metronidazol
PPI+klaritromisin+metronidazol	PPI+bizmut+metronidazol+tetrasiklin ^a ya da PPI+ klaritromisin+amoksisilin PPI+ yüksek dozda amoksisilin ^b
PPI+ klaritromisin+amoksisilin PPI + amoksisilin + metronidazol	PPI+bizmut+metronidazol+tetrasiklin ^a PPI+klaritromisin + amoksisilin

^a Dozlar:7 gün boyunca 2x1 PPI,4x1 600 mg Bizmut subsalisilat ,3x 500 mg metronidazol,4x500 mg tetrasiklin

^b Dozlar :14 gün boyunca g.de 3 kez standart dozun 2 katı PPI, 4x750 mg amoksisilin
PPI:Proton pompası inhibitörü

expirum havasında 13C ya da 14C le işaretli CO2 in Hp'nin üreaz aktivitesi sonucu saptanması esasına dayanmaktadır.

Diğer non invazif test olan serolojik inceleme hastanın serumunda Hp'ye karşı IgG antikorlarının saptanmasına dayanır ve prevalans çalışmalarında ya da eradikasyon tedavisi sonrasında monitorizasyon amacıyla kullanılır.Ancak aradan en az 6 ay geçmelidir.

Son yıllarda dışkı örneklerinde Hp antijeninin varlığını saptayan Enzimatik immünassay testi (HpSA) non invazif tanı yöntemlerinde çığır açmıştır.

Aktif peptik ülser hastalığında Hp'nin tanısı konmalıdır.Ülser prevalansındaki değişme ve önemli orandaki Hp negatif peptik ülserlerin varlığı günümüzde kesin tanı olmadan Hp tedavisi verilmesini gündemden kaldırmıştır.Ülseri bulunduğu halde Hp saptanmayan bir hastaya birden çok antibiyotik (Ab) içeren rejimler verilmesi toplumda antibiyotik direncinin oluşmasına ve Ab 'e bağlı diyare ya da diğer komplikasyonların gelişmesine yol açar.

Tanı yönteminin seçimi klinik tabloya ve amaca göre belirlenir.

Örn. Peptik ülserde hızlı üreaz testi ve /veya antikor testi, peptik ülser öyküsü olanlarda Üre soluk testi (UBT) ya da Dışkıda Hp antijen testi (HpSA) gibi non endoskopik, duyarlılığı yüksek tanı yöntemleri, eradikasyon sonrası kontrol için de UBT, dışkıda HpSA ya da geç dönemde seroloji kullanılabilir

PÜ mevcudiyetinde H. pylori testi uygulanmalıdır. Çünkü toplumdaki H. pylori prevalansının daha önce kabul edilen oranların (%90) altında olduğunu destekleyen güçlü kanıtlar birikmeye başlamıştır. Kanama komplikasyonu olan ülser durumunda H. pylori tayini önemlidir. Serolojik testler diğerlerine göre daha az duyarlı buldukları için konfirme edici bir başka test de kullanılmalıdır. Biopsi esaslı testler (-) gelse de, yama tarzı tutulum özelliği nedeni ile güvenilirlikleri az olabileceği için, daha duyarlı bir test olan üre nefes testi (UBT) kullanılabilir. Kanamalı PÜ'de H. pylori saptanmış ise eradikasyon tedavisi yeterlidir. Ancak H. pylori (-) ise idamede antisekretuar tedavi gerekecektir.

H. pylori eradikasyonunun başarılı olduğunu gösterilmesi Anglosakson ekolüne göre komplikasyonsuz bir peptik ülserde gerekli değildir. Çünkü H. pylori büyük olasılıkla eradike olacaktır, eradike olmasa bile, ülser nüks edecek ise çok büyük olasılıkla komplike olmadan nüks edecektir.Böylece semptomlar tam olarak kaybolduğunda tedavi sonrası değerlendirme yapılmayabilir. Ancak kanamalı PÜ'de durum farklıdır. Bu hastalara H. pylori eradikasyonu veya antisekretuar idame tedavisi verilmez ise takip eden yıl içinde bu hastaların üçtebi-

ri tekrar kanayacaktır. Bu hastalarda H. pylori eradikasyonu sağlandığında, idame antisekretuar tedavi verilmesi dahi PÜ nüksü son derece düşüktür. Bu nedenle bu hastalarda H. pylori eradikasyonun sağlandığı gösterilmelidir.Bir diğer görüşe göre (ABD) Hp eradikasyonunu doğrulanması peptik ülser tedavisinden sonra gereklidir.Çünkü ABD'de en iyi tedaviyle şifa oranları % 90'dan düşüktür ve dirençli Hp bulunanlarda bu oran daha da düşüktür.Ülser komplikasyonları ülser hastalığı bulunanların yaklaşık % 2'sinde ,kısa süre önce komplikasyon geçirmiş olanların yılda % 10-12'sinde beklenir.Bu nedenle PÜ hastalığında tedaviden sonra eradikasyonu doğrulayıcı test yapma kararı hastaya her yönü ile anlatılmalıdır.

Doğrulama testleri eradikasyon tedavisi bitiminden en az 4 hafta sonra yapılmalıdır. İyileşip iyileşmediği kontrol edilecek bir gastrik ülser yok ise endoskopik test gerekmez, UBT uygundur. Ayrıca dışkı testleri de yeterli bulunmuştur (11).

Peptik Ülser tedavisinde Hp eradikasyonunun önemi

Dokümanite peptik ülseri olan hastada Hp eradikasyonu yapılmalıdır.Hp tedavisinde ana engel ilaçlara uyumun kötü olması ve dirençli Hp'nin varlığıdır.Yüksek şifa oranı olan ve iyi tolere edilen ideal bir tedavi henüz yoktur.

Hp tedavisinde 3 lü ilaç kombinasyonları :proton pompası inhibitörü (PPI) ya da ranitidin bismut sitrat (2x1) ile kullanılan amoksisilin 1 g (2X1) ve klaritromisin 500 mg (2x1) ya da metronidazol 1.5 g. yaygın olarak kullanılmaktadır.Diğer bir tedavi rejimi de : bismut sitrat ya da subsalisilat ile birlikte tetrasiklin + metronidazol+ klaritromisin kullanımındır.Tedavi süresi 7-14 gündür. ABD'de 14 günlük uygulama 7 ya da 10 günlük uygulamalardan üstün bulunmuştur. Avrupa çalışmalarında ve Maastricht konsensüsünde ise 7 günlük tedavinin yeterli olacağı bildirilmektedir.

Dirençli Hp enfeksiyonu

Tedavi sonrası Hp pozitif olan hastada önce testin güvenilirliği sınanmalı sonra da dirençli Hp'ye yol açacak nedenler aranmalıdır.Bunlar ikili tedavi uygulanması,süre, PPI dozunun yetersiz oluşu,bakteriye ilişkin özellikler, Ab direnci, konak faktörleri (ilaçlara uyum, sigara,yaş ve cinsiyet) gibi değişkenler olabilir.

Dirençli Hp enfeksiyonunda direncin saptanması için yapılan mikrobiyolojik testler her yerde yapılmadığından tedavi genelde empirik olarak verilmektedir (Tablo 1).

Tekrarlanan tedavide bizmut bileşikleri furazolidon ,rifabutın, ya da fluorokinonlar gibi nitroimidazol ya da makrolidlere çapraz direnci olmayan yeni ilaçlar değerlendirilmektedir

Peptik ülser hastalığında cerrahinin yeri

Cerrahi tedavi gerektiren komplike peptik ülserde mortalite özellikle yaşlı hastalarda yüksektir. Masif kanama veya perforasyonda hızlı tanı konulup cerrahi tedavide gecikmemesi iyi prognoz için gereklidir. Cerrahi tedavide amaç hızlı bir şekilde kanama veya perforasyonu tedavi etmek (kanayan yere dikiş, perforasyonun kapatılması gibi) ve hastanın durumuna göre anti-ülser cerrahi işlem yapılmasıdır. Bu son işlem yerine H. pylori eradikasyonun bir alternatif olup olmadığı konusunda bilgi yetersizdir. Bir Tayvan çalışmasında acil cerrahiye gidenlerde H. pylori oranı %56 iken, duodenal ülser veya gastrik ülser nedeni ile medikal tedavi uygulananlarda bu oran sırası ile %87 ve %76 bulunmuştur (13). İlginç olarak acil cerrahiye gidenlerde, elektif cerrahiye gidenlere oranla H. pylori (+)'lik oranı daha düşük bulunmuştur (%56.4 vs. 88.9).

Genel olarak, kan transfüzyonu ihtiyacı oluşturan peptik ülser kanamalarının %5 kadarında acil cerrahi tedavi gerekmektedir (14). Kanama komplikasyonunda uygun resüsitasyon ve endoskopik tedavi yaklaşımı çok önemlidir. Endoskopik yaklaşım hem kanama yerinin belirlenmesinde önemlidir hem de kanamanın durdurulması için bir şans sağlar. Kanama

yeri endoskop ile saptanamaz ise cerrahi yaklaşımda hem longitudinal gastrotomi hem de pyloroduodenal insizyonlar gerekecektir. Endoskopik bipolar koagülasyon, heat prob uygulaması, laser ve injeksiyon tedavilerinin devam etmekte olan kanamanın durdurulmasında ve yeniden kanama riskinin azaltılmasında etkili olduğu bilinmektedir. Bu yöntemler acil abdominal cerrahi gerekmesi olasılığını azaltmaktadır (15-18). Cerrahi ihtiyacının azalması mortalitenin de azalmasına yol açabilir. Ancak endoskopik tedavilerin mortalite üzerine etkisi konusunda bilgi azdır. Varis dışı kanamalarda endoskopik tedavilerin kullanıldığı 30 randomize çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir meta analizde her tedavi yönteminin cerrahi ihtiyacını azalttığı ancak sadece çok sık kullanılmayan laser koagülasyonun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (17).

Devam etmekte olan kanama eğer endoskopik tedavi ile durdurulamaz ise acil cerrahi gerekir. Başarılı endoskopik tedaviden sonra %10-40 yeniden kanama riski söz konusudur. Gastrik ülserler 3 kat fazla yeniden kanama riskine sahiptir (18). Bir veya 2 başarısız endoskopik tedavi denemesinden sonra cerrahi tedavi seçimi en uygun strateji gibi görünmektedir. Ancak cerrahi tedavide gecikilmemelidir, devam eden kanamada ve yeniden kanamada uygulanan cerrahi tedaviye eşlik eden ölüm riski %30'dur. Yani endoskopik yaklaşım sonrasında kanama durumunu izleyebilmek çok önemli görünmektedir.

Perfore peptik ülser diğer bir cerrahi endikasyonudur. Acil abdominal eksplorasyon ve tamir standart tedavidir. Perforasyon süresinin 24 saati geçmesi mortaliteyi arttıran bir etkindir (19).

Gastrik çıkış obstrüksiyonu, kronik skar, akut ödem ve spazm sonucu gelişen bir peptik ülser komplikasyonudur. Hastalar genellikle kilo kaybı, erken doyma, bulantı ve kusma şikayeti ile baş vururlar. Endoskopik olarak obstrüksiyon değerlendirilir, gerekir ise biopsi alınarak maliniteler ekarte edilir. Cerrahi tedaviden önce medikal olarak NG dekompresyonu, antisekretuar tedavi ve TPN ile tedavi denenir. Başarısız durumda cerrahi tedavi uygulanır.

Sonuç olarak peptik ülser tedavisi Hp'nin gündeme gelmesiyle birlikte yeni bir konuma ve yeni bir çehreye bürünmüştür. Son yıllarda Hp negatif ülser sıklığında artma, NSAİİ'ye bağlı ya da nedeni bilinmeyen peptik ülserlerin dikkate alınmasını zorunlu kılmış ve Hp tedavisi öncesi ve sonrası testler ülser tedavisinde önem kazanmıştır. Bu gerek ekonomik gerekse terapötik açıdan önemlidir çünkü antibiyotik direnci artmaktadır ve Hp tedavisi doktor ne kadar sevilse de kolay katlanılır bir tedavi değildir.

Ülser tedavisinde iki önemli nokta artık neredeyse geçmişe malolan ülser cerrahisi ile gelecekte parlayan ve hem koruyucu hem de tedavi edici olması beklenen Hp aşısıdır.