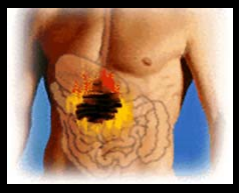
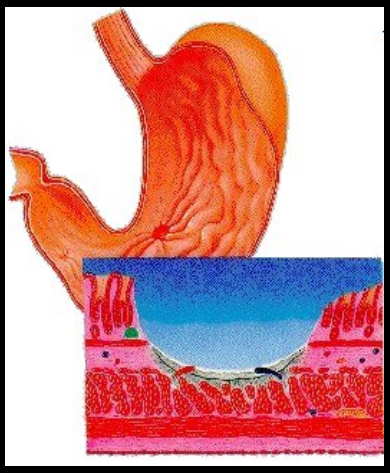


PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

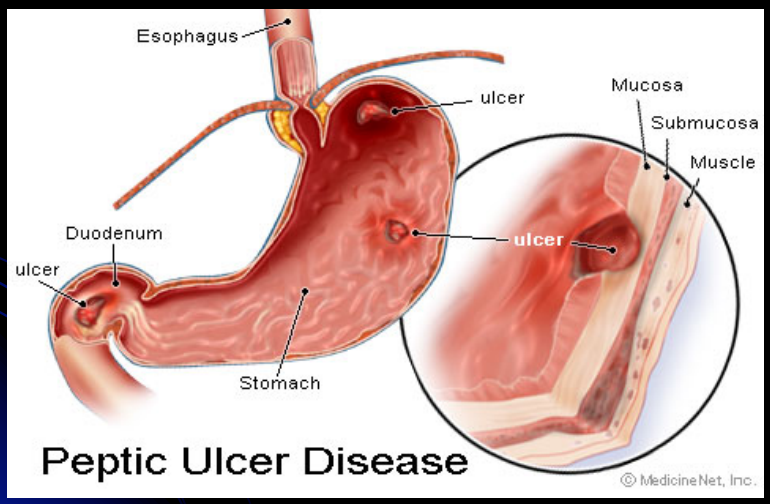
Prof. Dr. Murat KIYICI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

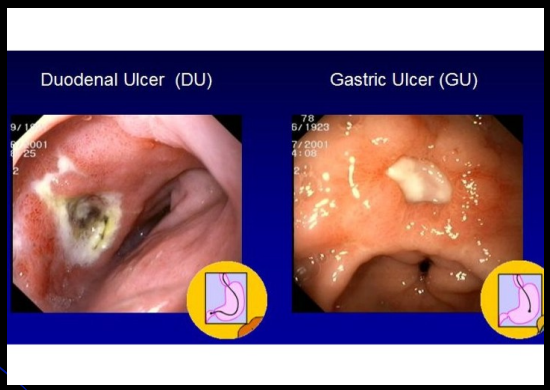
- Histolojik açıdan PÜ; muskularis mukozaya kadar varan yüzey epiteli kaybıdır
- Klinik açıdan; Ülser endoskopik veya radyografik olarak saptanan 5 mm den daha geniş ve derinliği olan mukozal yüzey kayıplarıdır.
- Erozyon < 5 mm ve yüzeyel
- Erozyonlar sızıntı şeklinde kanar, skar ve perforasyona neden olmaz



PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI



PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI



- Peptik ülser hastalığının endoskopik görünümü

PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

- Peptik sıvıya (asit + pepsin) maruz kalan yerlerde olur
  - Duodenum
  - Mide
  - Özefagus
  - İnce barsak
  - Gastroenterik anastomozlar
  - Meckel divertikülü

PATOFİZYOLOJİ - ETYOLOJİ

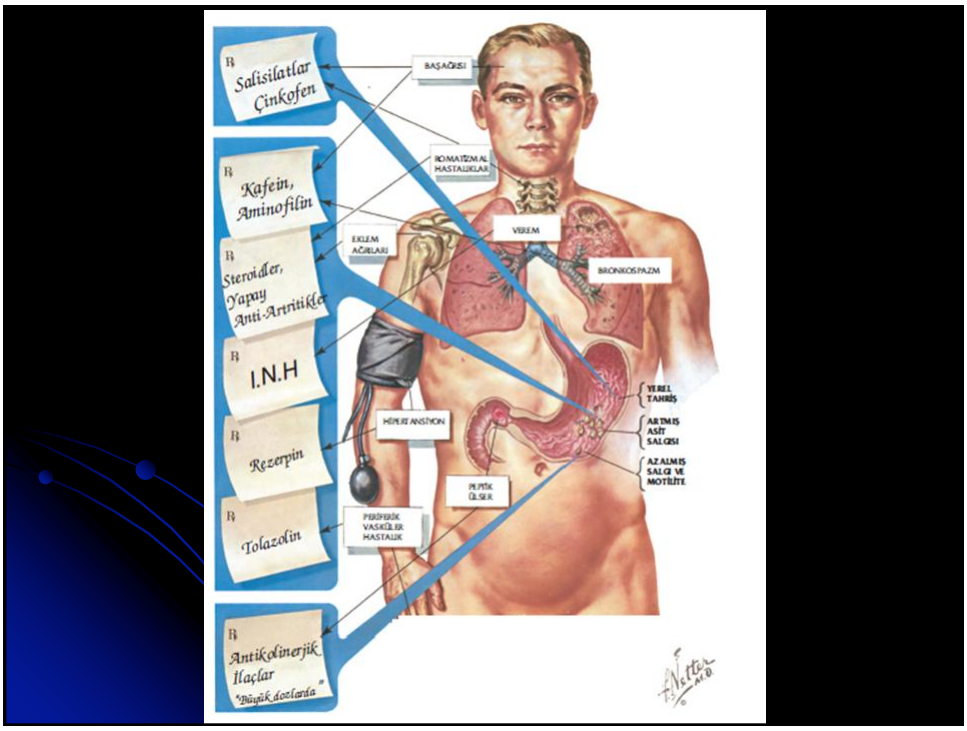
- Multifaktöryel → Saldırgan faktörler = Defansif faktörler
- İki çevresel faktör tanımlandı→ HP ve NSAİİ
- Ailesel PÜ → Aile içi HP bulaşı?
- Sigara → Hem HP, hem de NSAİİ hasarını arttırır
- Duygusal stress
- Hipersekretuar durumlar → ZE sendromu (%1)
- Malign ülserler %3-5
- HSV, CMV, Tbc
- Crohn hastalığı
- Diğer ilaçlar (Steroid vs)
- Hiperparatiroidi
- Sarkoidoz
- Miyeloproliferatif hastalıklar
- Sistemik mastositoz
- Kritik yanık, travma ve YB hastaları
- KOAH ve KBY
- İdiopatik ülser sıklığı artıyor

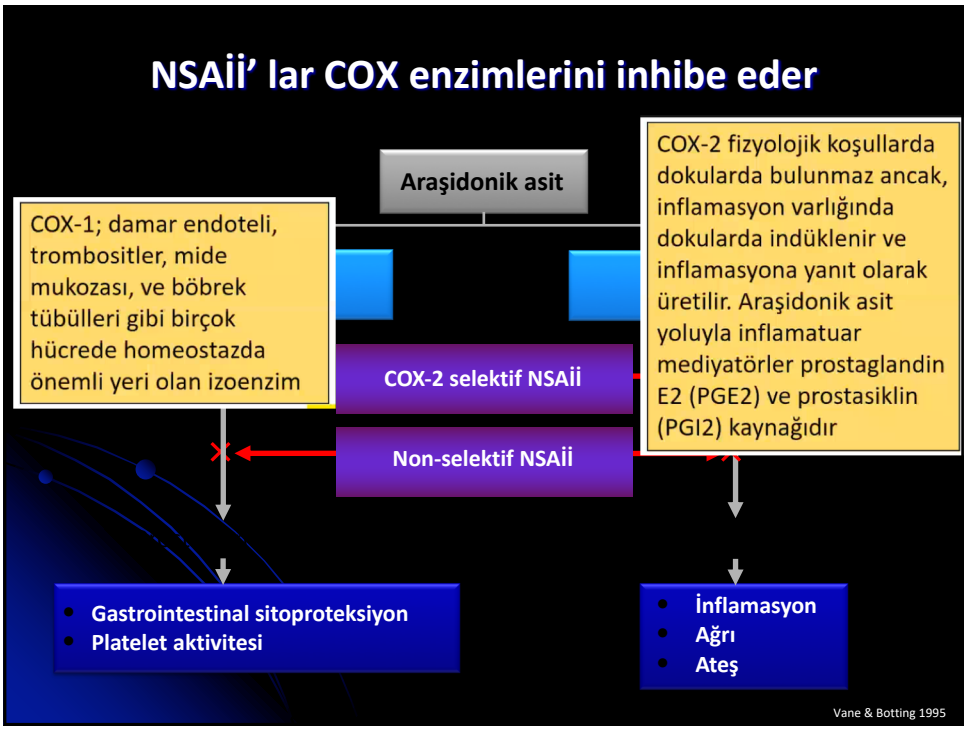
PATOFİZYOLOJİ - ETYOLOJİ

- Non-NSAİİ ilişkili PÜ de HP sıklığı coğrafik dağılım gösterir
- ABD de % 5 - 48 (+) dir
- Türkiye de % 84 (+) dir.
- Gizli NSAİİ kullanımları söz konusu olabilir
- Gastrik staz, doudenal reflü, iskemi diğer sebeplerdir
- Asemptomatik PÜ prevalansı fazladır ve bunlar NSAİİ aldığında semptomatik olurlar
- NSAİİ' ların analjezik etkisi klinikte ülser ağrısını da baskıladığından tanı konamayabilir

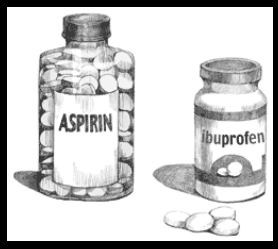
PATOGENEZ

- HP ve NSAİİ önemli, ancak Asit + Pepsin klinik sonuçlardan sorumludur
- Schwartz söylemi—"No acid-peptic activity, no ulcer."
- "No HP – no NSAID, no ulcer"
- Son çalışmalar→ PPİ vermeksizin sadece Ab tedavisi ile HP (+) olgularda ülserler iyileşebiliyor
- PEPTİK ÜLSER BİR ENFEKSİYÖZ HASTALIKTIR???
- Enfeksiyöz hastalık = H. Pilori gastriti
- Ancak bu kronik enfeksiyonun peptik (özellikle duodenal) ülser oluşturduğu açık değildir


Salisilatlar
Çinkofen
Kafein,
Aminofilin
Steroidler,
Yapay
Anti-Artritikler
I.N.H
Rezerpin
Tolazolin
Antikolinerjik
Ilaçlar
Büyük dozlarda
BAŞAĞRISI
ROMATİZMAL HASTALIKLAR
EKLEM AĞRILARI
VEREM
BRONKOSPAZM
YEREL TAHRİŞ
ARTMIŞ ASİT SALGISI
AZALMIŞ SALGI VE MOTİLİTE
HİPERTANSİYON
PEPTİK ÜLSER
PERİFERİK VASKÜLER HASTALIK


NSAİİ' lar COX enzimlerini inhibe eder
Araşidonik asit
COX-1; damar endoteli, trombositler, mide mukozası, ve böbrek tübülleri gibi birçok hücrede homeostazda önemli yeri olan izoenzim
COX-2 fizyolojik koşullarda dokularda bulunmaz ancak, inflamasyon varlığında dokularda indüklenir ve inflamasyona yanıt olarak üretilir. Araşidonik asit yoluyla inflamatuar mediyatörler prostaglandin E2 (PGE2) ve prostasiklin (PGI2) kaynağıdır
COX-2 selektif NSAİİ
Non-selektif NSAİİ
Gastrointestinal sitoproteksiyon
Platelet aktivitesi
İnflamasyon
Ağrı
Ateş
Vane & Botting 1995

ASA ve NSAİİ' LERİN ETKİSİ



- 30-80 mg/gün ASA Trombosit disfonksiyonu → Ülserlerden kanama
- Biraz daha yüksek dozlar akut, yüzeyel gastrik erozyonlara yol açar
- Yüksek dozlar (7-11 gr/hafta) uzun dönemde kronik ülser oluşturur
- Uzun dönem NSAİİ alanların
  - en az 2/3' ünde endoskopide yüzeyel bir lezyon görülmektedir
  - PU görülme sıklığı ise ¼ dür. (GU % 15, DU % 10)
  - Komplikasyon görülme sıklığı ise % 1-2 dir.

- NSAİİ hasarlandırıcı etkisi Pg sentezi inhibisyonu ile olmaktadır.
  - Pg lerin gastrik etkileri→
    - mukus ve HCO3 sekresyonu
    - mukusun hidrofobisitesini arttırır
    - Mukozal kan akımını arttırır
    - Anjiogenezi arttırır

- COX-2 selektif NSAİİ' lar→ rofecoxib, celecoxib, meloxicam, etodolac (Gİ traktusa yan etkileri daha azdır. Gastrik Pg seviyelerini etkilemez..)
  - Ağrı ve inflamasyon Cox-2 ile oluşur, Gİ ve renal yan etkiler Cox-1 ile oluşur

- NSAİİ alan kişilerde PU riskini arttıran durumlar→
  - PU öyküsü olması,
  - NSAİİ dozu,
  - kombine kullanım,
  - antikoagülan alımı,
  - kortikosteroid alımı

NSAİİ tedavisi sırasında oluşan GİS semptomların sıklığı

Araştırmalar 65 yaş ve üzeri insanların; **%70'inin en azından haftada bir ve %34'ünün en az günde bir** NSAİ İlaç kullandığını göstermektedir. En az haftalık ASA kullanım prevelansı %60'dır.[1]

Her **20** NSAİ İlaç kullanıcısından **1** tanesinde üst gastrointestinal olay, semptomatik ya da komplike ülser meydana gelmektedir.[1]

NSAİ İlaç kullanımı;

7 ileri yaşlının **1**'inde üst gastrointestinal olayla ilişkili **hastaneye yatış ve ölümün %30'undan sorumludur.**[1]

ASA: Asetilsalisilik asit
NSAI: Nonsteroid antiinflamatuar

1. Bhatt et al. JACC 2008 Vol. 52, No. 18; 1502–17

Kronik NSAİİ kullanan hastaların
en az **%25'inde** peptik ülser geliştiği;
bu ülserlerin **%2-4'ünde** ise
kanama ya da perforasyon gibi
komplikasyonların geliştiği bilinmektedir.[1]

NSAII: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

1. Lanza FL et al. Am J Gastroenterol 2009; 104:728-38.

NSAİ ilaçlar, ciddi oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilir. [1,2*]

4 *kişiden* ***1*** *'inde ülser*

Yılda ***100.000*** *üzerinde hastane yatışı*

Yılda ***~10.000*** *ölüm*

*Kronik NSAİ ilaç kullanan hastalarda riskler[2]

Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications 2009 (NSAİ İlaç Kaynaklı Ülser Komplikasyonlarını Önleme Kılavuzu 2009)

Kronik NSAİİ kullananların %25'e kadarında ülser gelişirken, %2-4'ünde kanama veya perforasyon görülmektedir. Bu gastrointestinal olaylar Amerika'da yılda 100.000'den fazla hastaneye yatış ve özellikle yüksek risk kategorisinde olanlarda 7.000-10.000 ölüm ile sonuçlanmaktadır.

1.Tramer MR et al. Pain 2000, 85:169-182 2. Lanza FL. Am J Gastroenterol 2009; 104:728 – 738;

ASA'nın kardiyovasküler yararları

Meta-analiz (6 çalışma-6300 hasta- Düşük doz)

- İnme %20
- MI %30
- Vasküler olaylar %30
- Mortalite %18

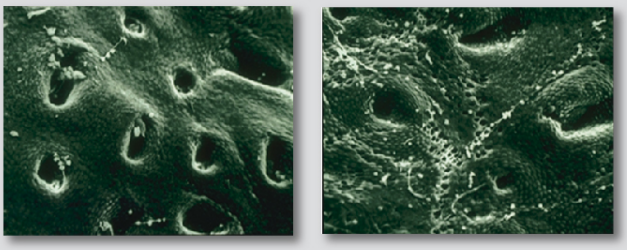
} Azaltıyor

Gastrointestinal kanama 2.5 kat artıyor !

Weisman SM, Graham DY. Arch Intern Med. 2002,162(19):2197-202.

NSAİ ilaç ve ASA kullananlarda çeşitli derecelerde gastrik erozyon izlenmektedir[1,2]

ASA'nın mide mukozası üzerindeki irritan etkisi[1]



Normal mide mukozası

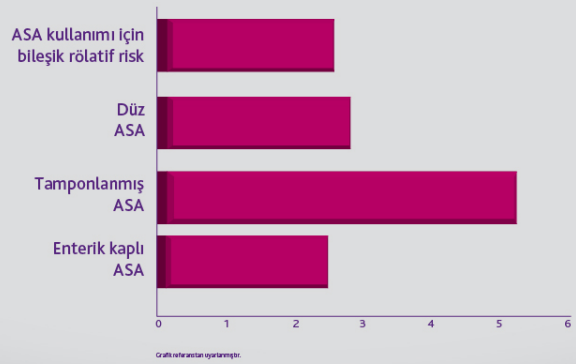
ASA aldıktan 16 dakika sonra mide mukozası

600mg oral ASA sonrası mide mukozasındaki potansiyel ve histolojik değişikliklerin incelendiği çalışma. Rutin ASA dozunun normal insan gastrik mukozasında fokal hasara yol açtığı gösterilmiştir.[1]

Elektron mikroskopik görüntüler referans 1'den alınmıştır.

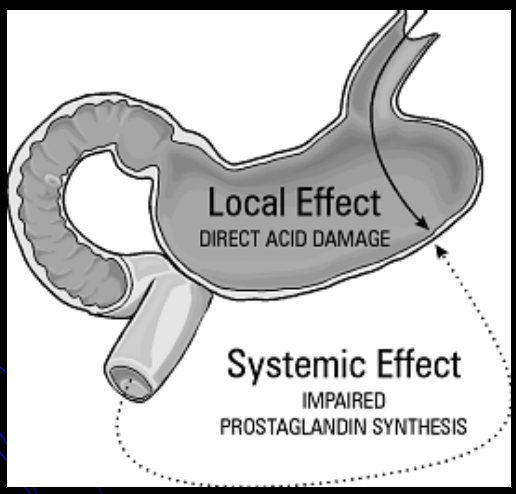
1. Baskin WN. et al. Ann Intern Med 1976;85:299-303. 2. Morgner A, et al. Expert Opin Pharmacother. 2007 May;8(7):975-88.Review.

ASA düşük dozda ya da farklı yollarla uygulandığında da Gİ risk azalmamaktadır



Garcia Rodriguez LA et al. Br J Clin Pharmacol 2001, 52;563-571

NSAİ ilaçlarla oluşan ülser patogenezi



http://elfstrom.com/arthritis/nsaids/ulcers.html

NSAİİ GASTROPATİSİ

- NSAİ ilaçlarla ilişkili Gİ toksisite ilaçlarla oluşan en yaygın toksisite olarak bildirilmiştir.
- Hastaların yaklaşık %15'inde dispepsi oluşur.
- Üst Gİ ülser prevalansı %15-31'dir.
  - **Gastrik ülser prevalansı duodenal ülserden daha fazladır**
- Komplikasyon riski 4 kat artar
  - **Göreceli kanama riski 3**
  - **Göreceli perforasyon riski 6**
  - **Göreceli ölüm riski 8**

1. Sung *et al.*, *J Gastroenterol Hepatol* 2000; **15**: G58–68.
2. Larkai *et al.*, *J Clin Gastroenterol* 1989; **11**: 158–62.
3. Graham *et al.*, *Ann Intern Med* 1993; **119**: 257–62.
4. Hawkey, *Gastroenterol* 2000; **119**: 521–35.

NSAİ ilaçlarla ilişkili Gİ komplikasyon riski olan hastalar

- Yaş >65 olanlar
- Önceki ülser veya Gİ problem öyküsü olanlar
- Birlikte:
  - **aspirin**
  - **kortikosteroid**
  - **antikoagülan alanlar**
- Yüksek doz NSAİİ kullananlar
- Alkol, sigara kullananlar

Singh *et al.*, *J Rheumatol* 1999; **26**(Suppl 56): 18-24.
Larkai *et al.*, *J Clin Gastroenterol* 1989; **11**: 158–62.
Graham *et al.*, *Ann Intern Med* 1993; **119**: 257–62.
Hawkey, *Gastroenterol* 2000; **119**: 521–35.

NSAİİ-Peptik Ülser

NSAİ ilaçlara bağlı gastrointestinal komplikasyonların %80'i kanama ile sonuçlanmaktadır.

Ref: NSAI Drug implications for clinical practice. Goldstein Jay L.DDW 2001, Atlanta

NSAİ ilaçlarla indüklenen peptik ülserin tedavisi

- NSAİ ilaç kullanımının kesilmesi veya daha az toksik ilaçların seçilmesi
- Asit sekresyonunun kesilmesi

Proton pompa inhibitörü

Seager & Hawkey, *BMJ* 2001; **323**: 1236–9.
Silverstein *et al.*, *Ann Intern Med* 1995; **123**: 241–9.
Graham *et al.*, *Ann Intern Med* 1993; **119**: 257–62.
Yeomans *et al.*, *N Engl J Med* 1998; **338**: 719–26.

DÜŞÜK DOZ ASPİRİN VE PPI KULLANIMI

Yüksek riskli hastalarda; strok (inme),myokard infarktüsü ve vasküler ölüm riskinin azaltılması amacıyla koruyucu(profilaktik) olarak düşük doz aspirin yaygın olarak kullanılmaktadır.

Düşük doz aspirin denildiğinde;

>80 mg – ≤325 mg dozlar kastedilmektedir.

DÜŞÜK DOZ ASPİRİN VE PPI KULLANIMI

50 yaş üzeri bireylerin %25'inin düşük doz aspirin kullandığı düşünülmektedir.

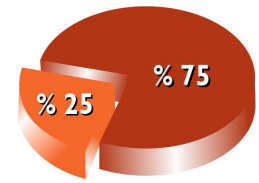
50 yaş üzeri ve miyokard infarktüsü geçirmiş olanlarda bu oran %72'den fazladır.

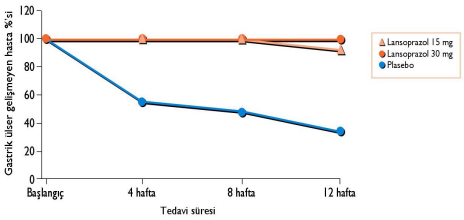
Düşük doz aspirin kullananlarda gastrointestinal olay riski plasebo grubuna göre **1.5-4 kez** daha fazladır.

Düşük doz aspirin+NSAİ ilacın birlikte alımı tek başına NSAİİ alımına göre üst GİS ülser komplikasyon riskini artırır.

DÜŞÜK DOZ ASPİRİN VE PPI KULLANIMI

50 yaş üstü yetişkinlerin % 25'i düşük doz ASA kullanıyor.

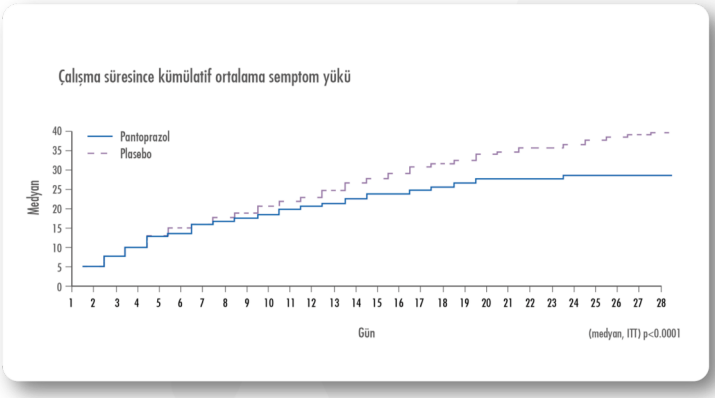




Düşük doz asetilsalisilik asit tedavisine lansoprazol eklenmesi gastrik ülser hikayesi olan kişilerde ülser rekürrensini azaltır.

Goldstein JL.Clin Ther 2004;26:1637-1643.

PPİ' lar NSAİİ tedavisi sırasında oluşan GİS semptomlarını anlamlı olarak iyileştirir.[1]



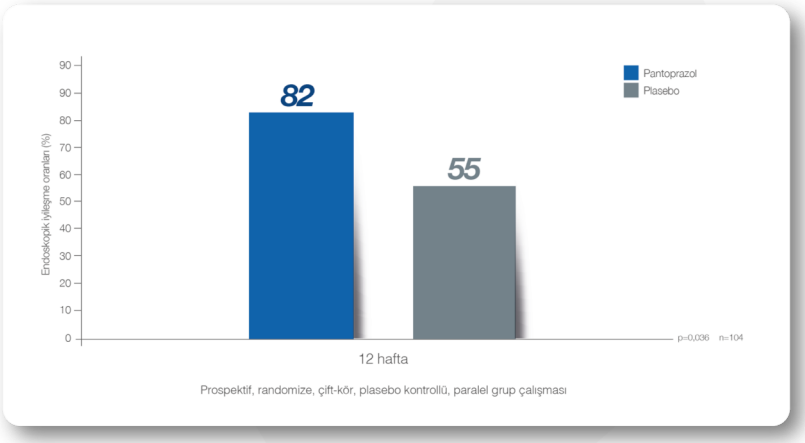
Pantoprazol grubundaki hastalar **tedavi süresinin %54'ünde,** GİS semptomu yaşamadılar.[1]

4. haftada kümülatif ortalama semptom yükü, pantoprazol grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü.
7. günden itibaren fark istatistiksel olarak anlamlıydı.[1]

NSAII: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

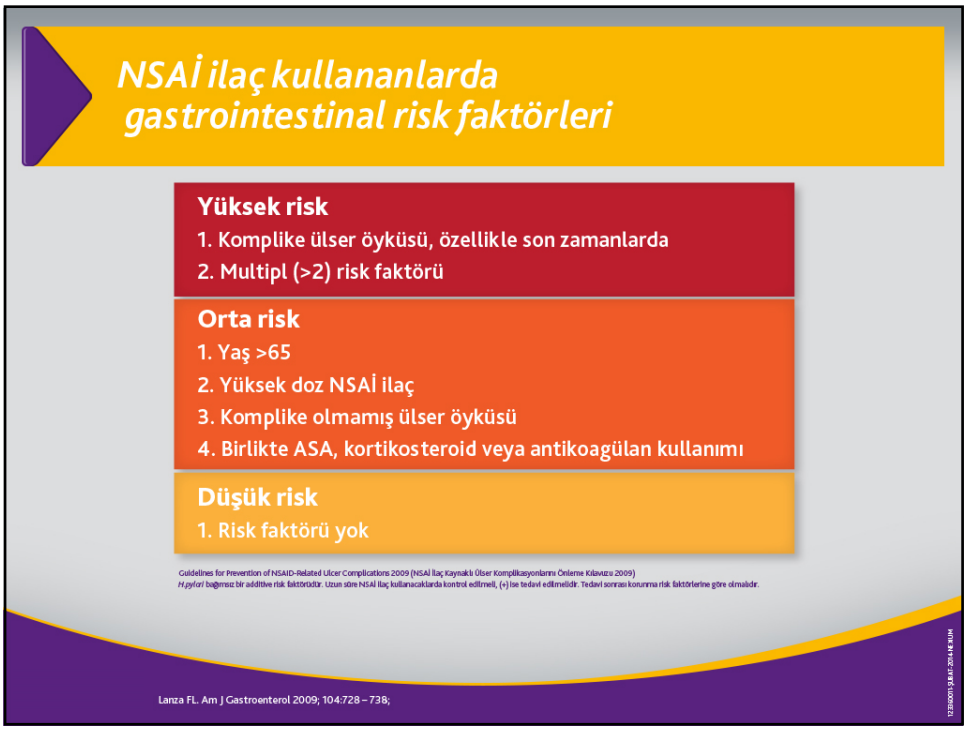
1. Holtmann G, et al. Digestion 2011;84:289-298.

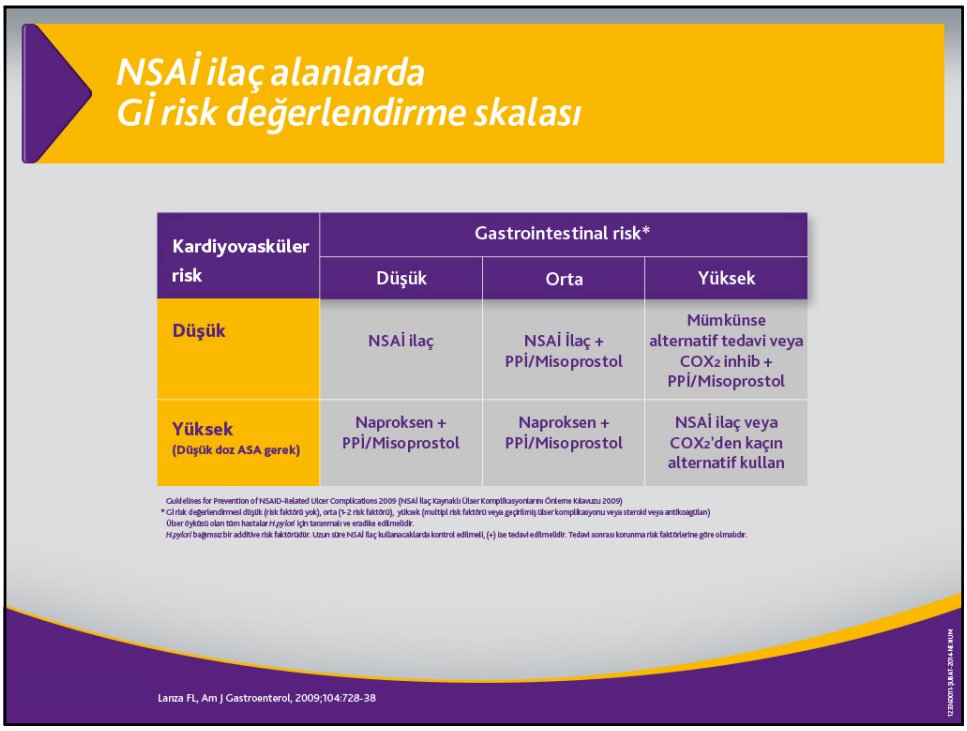
Pantoprazol 40 mg/gün tedavisi ile 12 haftalık tedavi sonunda; uzun süre NSAİ ilaç kullanan ve **gastrik ve duodenal lezyonları olan hastaların %82'sinde remisyon görülmüştür.**[1]



NSAII: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

1. Bianchi Porro G. Et al. Digest Liver Dis 2000;32:201-8





PEPTİK ÜLSER EPİDEMİYOLOJİSİ

- PU sık görülen bir hastalıktır
- Hayat boyu semptomatik PU olma ihtimali % 10-12
- Vakaların en az yarısı asemptomatiktir
- Muhtemelen hayat boyu PU olma ihtimalimiz 1/5 kadardır.
- DU sıklığı > GU sıklığı (eskiden tersi geçerli idi)
- E / K oranı yaklaşık 1' dir. (Eskiden bu oran 10 / 1 idi)

PEPTİK ÜLSER EPİDEMİYOLOJİSİ

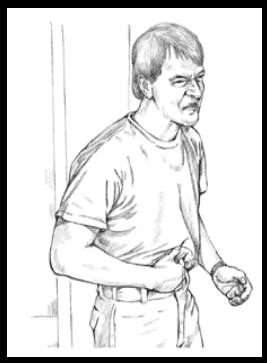
- Gelişmiş ülkelerde hem mide, hem de duodenum ülserlerinin görülme sıklığı 19. yüzyılda hızla arttı ve 20. yüzyılın ilk yarısında zirveye ulaştı.
- Bununla birlikte, 1950'lerden bu yana, her iki tip ülserin insidansı ve prevalansı giderek azalıyor.
- Gelişmiş ülkelerde hijyen ve yaygın antibiyotik kullanımına atfedilen son yıllarda H pylori prevalansında da bir azalma olmuştur.
- Genel ABD popülasyonu için hastaneye yatış oranının 65 yaş ve üstü yetişkinlerde en yüksek olduğunu ve sonraki her yaş grubunda azaldığını göstermiştir.
- Bu eğilimlerin, genç nesiller arasında H pilori insidansında bir azalma ile birlikte altta yatan bir doğum kohortu etkisini yansıttığı düşünülmektedir.

BAZI ÖNEMLİ EPİDEMİYOLOJİK VERİLER

- Doktor tanılı peptik ülserler yıllık insidansı %0.10 ile %0.19
- Hastanede yatış sırasında teşhis edilen yıllık insidans %0.03 ile %0.17
- ABD'de 4 milyondan fazla kişi peptik ülserden etkilenmektedir ve her yıl yaklaşık 15.000 kişi ülser komplikasyonundan ölmektedir.
- Ülser hastalarının üçte ikisinden fazlası 25-64 yaşları arasındadır.
- Peptik ülserin yaşam boyu prevalansı erkeklerde %12, kadınlarda %10'dur.
- Peptik ülser hastalığının ABD sağlık bakımı maliyetleri üzerindeki etkisi, yılda yaklaşık 10 milyar dolardır.

KLİNİK BULGULAR

- TİPİK PREZENTASYON
  - Epigastrik ağrı ve dispepsi: kazınma, acıma, açlık benzeri
    - Ağrı ritmiktir
    - Yiyecek süt ve antiasitle geçer, ancak yemekten 1.5-4 saat sonra tekrarlar
    - Gece 01:00 – 03:00 arasında uykudan uyandırır
    - Sağ hipokondriuma ve sırta yayılabilir
    - Persiste sırt ağrısı → penetrasyon?



KLİNİK BULGULAR
Tipik prezentasyon

- Ağrının diğer bir özelliği → Periyodisite (haftalar ve aylar süre peryotlar halinde oluşur ve kaybolur)
- Gastrik ülser ağrısı da peryodik ve ritmiktir, ancak açlıkta azalır, yemekten hemen sonra artar, mide boşalınca azalır → Kilo kaybı olur
- Gece ağrısı GU de daha nadir
- GU ağrısı sırta ve sol üst kadrana yansıyabilir
- FM→ Mide ve duodenum nokta hassasiyeti
- Bulantı-kusma→ Obstrüksiyon belirtisi olabilir. Bunun dışında DU de nadirdir. GU de ise provake kusmalar olabilir.

KLİNİK BULGULAR

- ATİPİK PREZENTASYON

- Her zaman anamnez ve FM ile PU tanısı konamaz, DU-GU ayrılamaz
- Çoğu hastada ağrı yok veya farklı tariflenir
- Bazen sadece hazımsızlık olur

- DU' lerin % 1 i ve post-bulber veya jejunal ülserlerin çoğu HİPERSEKRETUAR HASTALIKLAR ile ilişkilidir → ZE sendromu, sistemik mastositoz, granülositik lösemi, hiperparatiroidi gibi
  - Klinik: diare, kilo kaybı, çok düşük gastrik pH (<=1)
  - Mutlaka serum gastrini ve kalsiyumu ölçülmeli

Ayırıcı Tanı

- Safra taşı hastalığı
- GÖRH
- Kr. Pankreatit
- Mide ve pankreas Ca
- Alkalen reflü gastritis
- Non-ülser dispepsi (en az % 50 hasta)
- MI, aortik disseksiyon, mezenterik infarkt gibi kardiyak ve vasküler sebepler

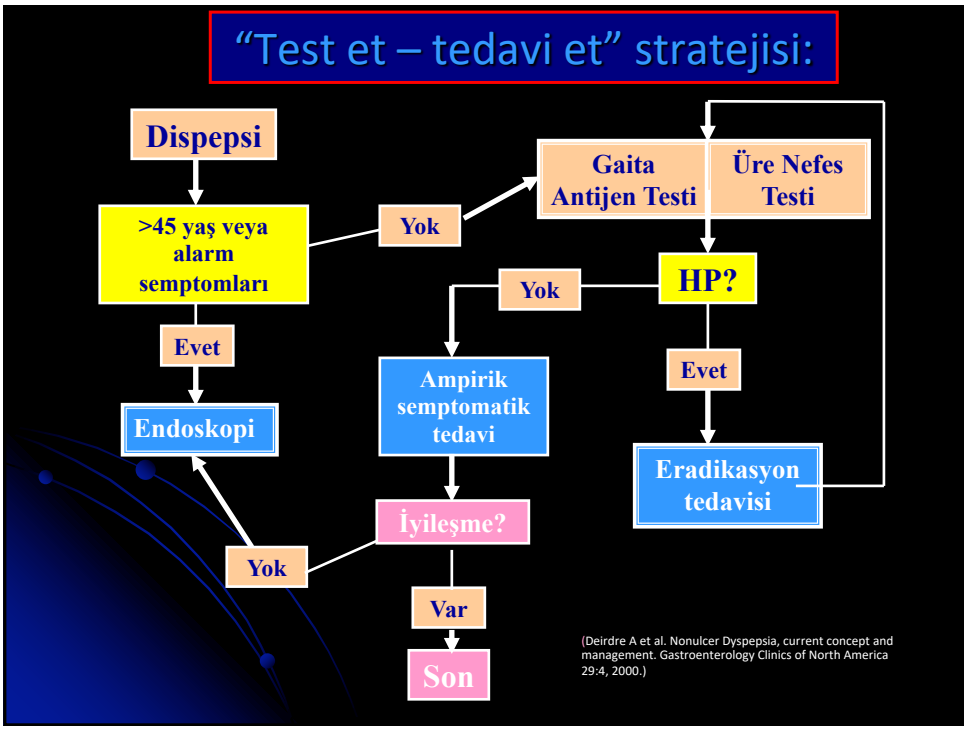
LABORATUAR BULGULAR

- Tanı ve tedavide önemsizdirler
- Ancak altta yatan hastalıkların (ZE send. vb) ve komplikasyonların saptanmasında yararlı olabilir

TANISAL ÇALIŞMALAR

- HP İÇİN AMPİRİK TEDAVİYE KARŞI "TEST-AND-TREAT STRATEJİSİ"

- Dispepsi toplumda çok yaygın
- Sadece klinik ile PU diğer etyolojilerden ayrılamaz
- Ortak görüş→ 40-45 yaş altında, klasik – ankomplike ülser semptomları olan, alarm semptomları olmayan hastalar H2RA veya PPİ ile ampirik olarak tedavi edilirler. Eğer 2-4 hafta içinde cevap alınırsa ileri araştırma yapılmaz.
- Genç dispeptik hastalar için diğer bir öneri→ HP için "test-and-treat stratejisi"dir.
  - Dispepsili hastaya non-invaziv bir HP test yapılır, (+) olanlar eradike edilir
  - Tedaviye cevap vermeyenlere ve HP (-) olanlara endoskopi yapılır
- Alarm semptomları→ kanama, kilo kaybı, kusma, şiddetli veya progresif semptomlar varsa endoskopi yapılır



RADYOLOJİK ÇALIŞMALAR

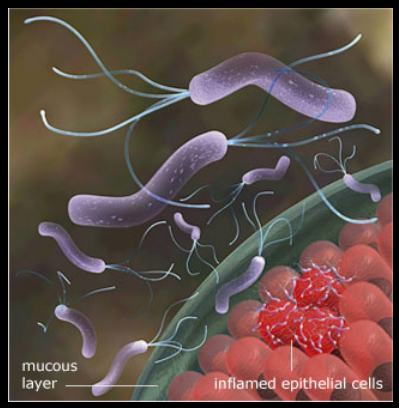
- Düz filmler yararsız, ancak perforasyonda kullanılır
- ÖMD grafisi→
  - Tek veya çift kontrast olabilir
  - Yaygındır
  - Ucuzdur
  - Güvenlidir
  - Kolay tolere edilir
  - Ancak tanısal yanlışlık oranı yüksektir (% 20-30), biyopsi alınamaz, tedavi amaçlı girişim yapılamaz, yüzeyel lezyonları gösteremez
- Bu nedenle ampirik tedaviye yanıtsız hastalarda endoskopi tercih edilmelidir
- ÖMD' de DU saptanırsa endoskopi gereksizdir, ancak GU saptanırsa (ve hasta >40 yaş ise) endoskopi yapılmalıdır
- DU da kontrol endoskopi gerekmez, ancak GU de tedaviden 3 ay sonra kontrol endoskopi yapılmalıdır
- ÖMD normal olsa bile şikayetler geçmiyorsa endoskopi yapılmalıdır → yanlış negatiflik oranı % 40

ENDOSKOPİ

- Tanıda altın standarttır
- Uygun şartlarda yapıldığında lezyonların % 90' ı endoskopide saptanır
- DU' ler çoğunlukla benigndir ve biyopsi alınması gerekmez.
- DU ve GU hastalarında endoskopi sırasında antrumdan HP çalışılmalıdır.
- 40 Yaş üstündeki kişilerde GU kesinlikle Bx ± Sitoloji gerektirir.
- Eğer şüphe kuvvetli ise ilk Bx benign dahi olsa yakın zamanda Bx tekrarlanmalıdır
- Aktif kanamalı ülserden Bx alınmaz

HP

- Gram (-)
- Flajellalı
- Mikro-aerofilik
- Üreaz enzimi üretir
- Vacuolating cytotoxin A (*VacA*)
- Cytotoxin-associated gene A (*CagA*)



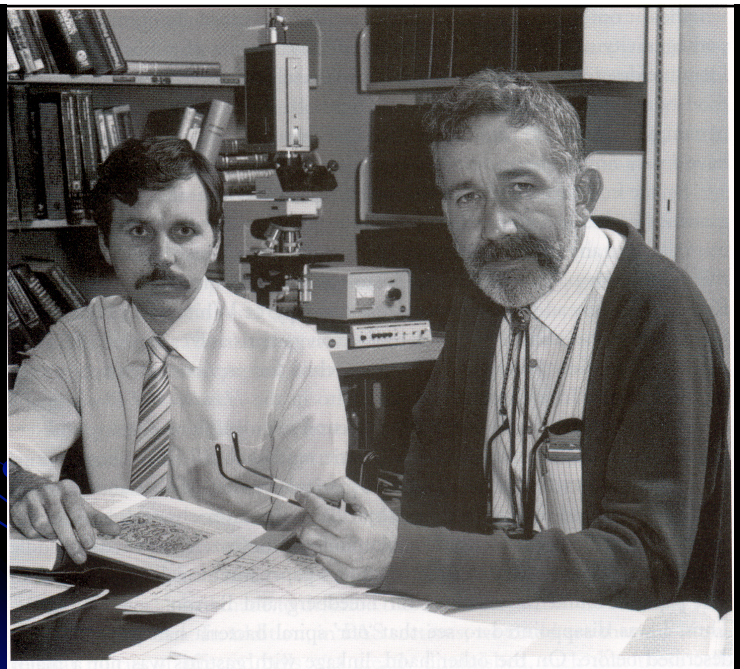
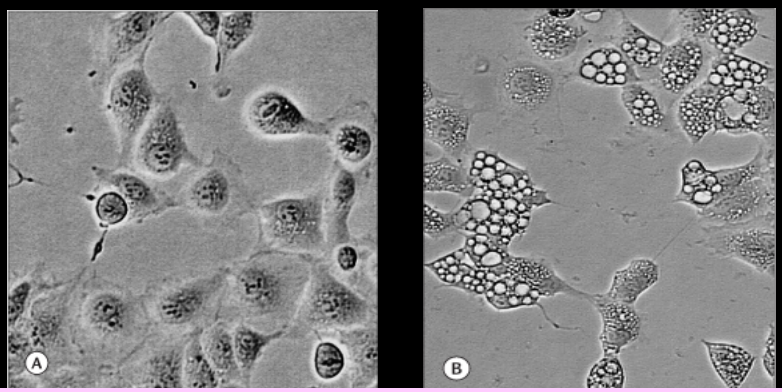
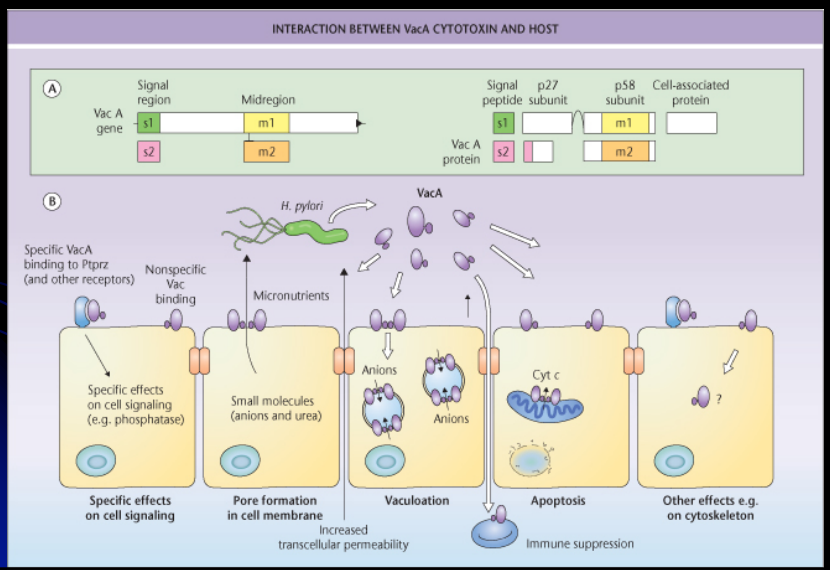


FIGURE 1 Barry Marshall and Robin Warren in July 1984.

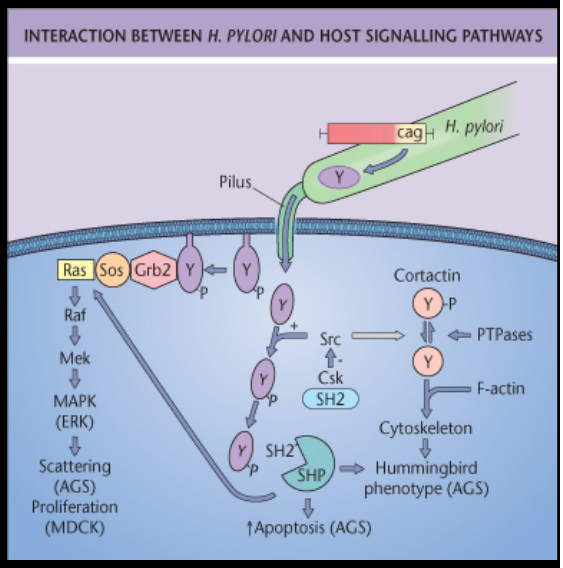


- HP vakuolizasyon toksininin (VacA) gastrik epitel hücrelerinde vakuoller oluşturması
  - A → Toksin verilmemiş
  - B → Toksin verilmiş

Vakuoliasyon A (VacA) sitotoksini ile konak ilişkisi

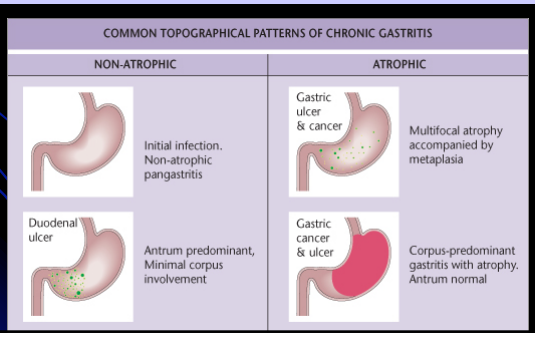


HP **Tip 4 Sekresyon Sistemi** ve **CagA (Sitotoksisite A) Proteini**nin konak sinyal yolakları üzerine etkisi

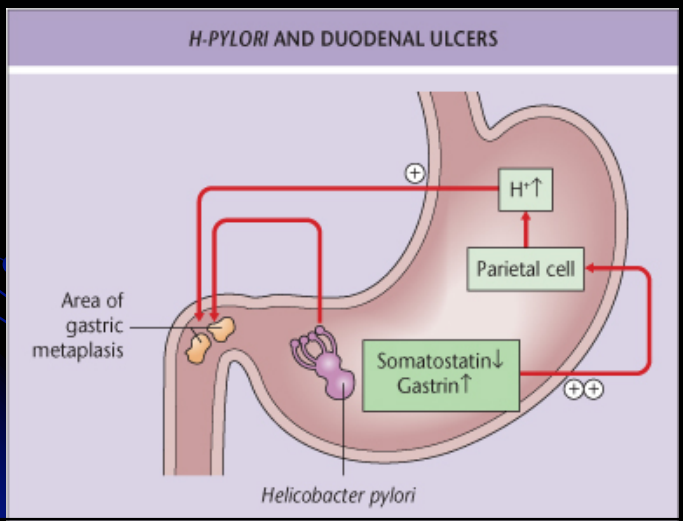


HP ENFEKSİYONU

- Dünyadaki en yaygın enfeksiyon
- Sadece gastrik epitelde kolonize olabilir
- Antral predominant kronik gastrit
- Korpus predominant kronik gastrit (pangastrit)
- % 80 kişide asemptomatik

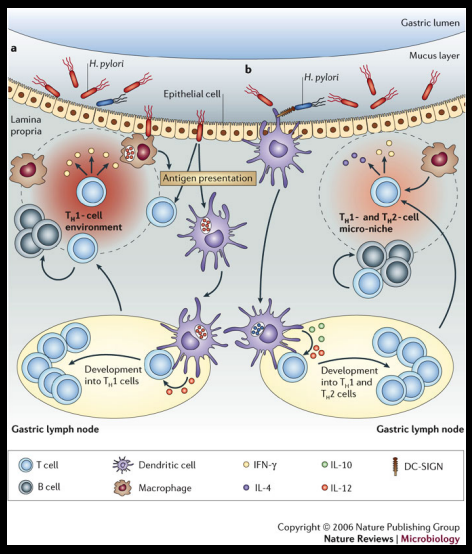


HP nasıl DÜ oluşturur?



•HP ilişkili PU hastalığında mide mukozasında Th1 effektör hücrelerin kronik bir şekilde çoğunluktadır. Bunlar İFN salgılar.

•Asemptomatik kronik gastritte ise Th0 hücreler baskındır. Bu hücreler hem İFN, hem de IL-4 salgılar. (IL-4 ise Th0 cevabı Th2' ye çevirir.)



Bergman *et al. Nature Reviews Microbiology* **4**, 151–159 (February 2006) | doi:10.1038/nrmicro1344

nature REVIEWS MICROBIOLOGY

HP' nin SAPTANMASI

- Tek başına % 100 doğru test yok
- Endoskopiye ihtiyaç olup olmamasına göre ikiye ayrılır

- **NON – ENDOSKOPİK TESTLER:**

- **SEROLOJİ:**
  ELİSA kantitatif bir testtir ve düzey verir (Sensitivite % 85, spesifite % 79)
  Kapiller kandan bakılan kalitatif bir testte vardır (spesifite daha düşük).
  Aktif enfeksiyondan sonra yıllarca seroloji pozitif kalabilir.
  AKTİF ENFEKSİYONU HER ZAMAN GÖSTERMEZLER.

NON-ENDOSKOPİK ÜREAZ TESTLERİ

- **ÜRE NEFES VE KAN TESTİ**

- Noninvaziftirler
- Aktif enfeksiyonu gösterirler
- Örneklem hatası dezavantajı yoktur (Bx de vardır)
- Üreaz enzimi Hp tarafından yapılır ve memelilerde yoktur. Üreyi amonyak ve bikarbonata dönüştürür.
- 14C radyoaktiftir veya 13C non-radyoaktiftir
- Sensitivitesi ve spesifitesi % 90' ların üzerindedir.
- Nefesten veya kandan CO^2 ölçülerek tanı konur
- Yakın zamanda (4 hf) Ab, Bizmut veya (1-2 hf) PPİ kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir.
- Pahalıdır

GAİTA ANTİJEN TESTİ

- Poliklonal anti-HP Ab testidir
- Gaita 2–8° C de 3 gün veya -20° C uzun süre saklanabilir
- Bununda sensitivitesi ve spesifitesi % 90' ların üzerindedir.
- Aktif enfeksiyonu gösterir
- Tedavi sonrası cevabı değerlendirmede kullanılabilir
- Yakın zamanda (4 hf) Ab, Bizmut veya (1-2 hf) PPİ kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir.
- Gaita ile çalışmanın güçlükleri vardır

ENDOSKOPİK TESTLER

- **HIZLI ÜREAZ TESTİ:**
- İçinde üre içeren bir jel matrix ve pH sensitif indikatör içerir
- Korpus ve antrumdan alınan Bx içine konur ve renk değişikliği aranır
- Sensitivite > % 89, spesifite > % 90
- Yakın zamanda (4 hf) Ab, Bizmut veya (1-2 hf) PPİ kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir.
- Ucuzdurlar

- **HİSTOLOJİ:**
- HE boyası ile mukoza üzerinde HP (zorlukla) görülür.
- PNL görülmesi HP ilişkili gastriti gösterir
- NSAİİ almayan bir kişide kronik gastrit görülmesi durumunda histolojide HP görülmese bile ya üre nefes testi yapılmalı, yada ampirik tedavi başlanmalıdır

- **KÜLTÜR:**
- Kültür yavaş, zor ve pahalıdır.
- Sensitivitesi azdır
- Rutinde kullanılmaz
- Metronidazol ve klaritromisin rezistansını değerlendirmede kullanılır.

HP TANISAL TESTLERİ

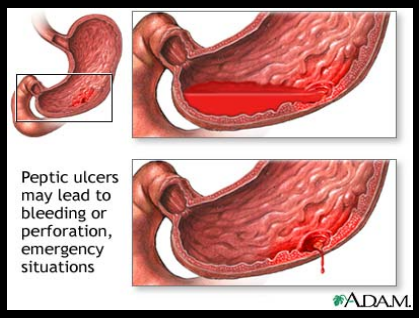
	Sensitivite (%)	Spesivite (%)
İNVAZİV TESTLER		
Histoloji	90-95	95-98
Kültür	80-95	100
Üreaz testi	85-95	95-100
NON-İNVAZİV TESTLER		
Üre nefes testi	85-95	95-97
Gaita antijen testi	85-95	90-95
Serum IgG ELISA	70-90	65-90

ERADİKASYON SONRASI HP TESTİ GEREKLİ Mİ?

- İnatçı veya komplike ülser varlığında Hp infeksiyonunun eradikasyonunun başarısı test edilmesi önerilmekteydi
- Günümüzde mümkün olan tüm hastalarda bunun değerlendirilmesi tavsiye edilir
- Hastanın isteği de önemlidir.
- Bu nedenle non-invazif testlerle Hp eradikasyonu değerlendirilmelidir.

KOMPLİKASYONLAR

- OBSTRÜKSİYON
- KANAMA
- PERFORASYON
- PENETRASYON



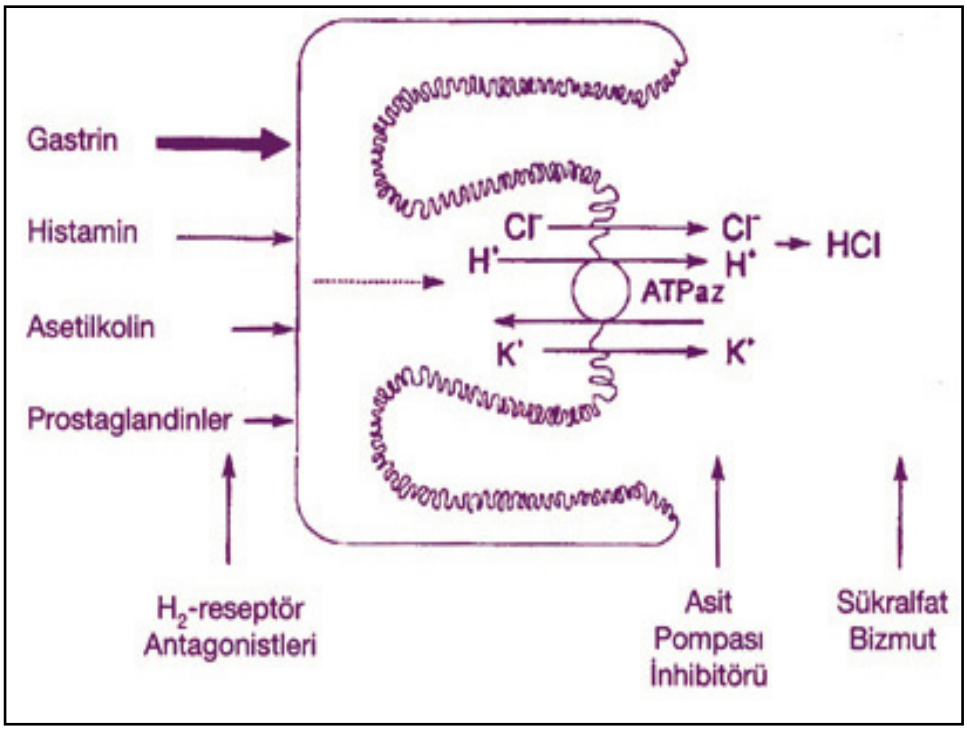
Komplikasyonlar

- En sık komplikasyon kanamadır
- Ancak en sık mortalite sebebi perforasyondur
- Eskiden ülser cerrahisi daha agresifti – Parsiyel gastrik rezeksiyon veya drenaj operasyonları ve vagotomi gibi…
  Artık komplikasyonlar için gastrik fizyolojiyi değiştirmeyen yöntemler tercih edilmektedir
- Mide ülserlerinde hematemez, duodenal ülserde melena daha sıktır
- **Ülser kanamalarının** % 90' ı kendiliğinden durur. Mortalite % 10 dur.
- % 10 -15 hastada kanama ülserin ilk belirtisi olabilir
- NSAİİ kullananlar ve ZE sendromunun ilk belirtisi ülser perforasyonu olabilir
- Bazı hastalarda **perforasyon** bulguları silik olabilir
- Perforasyondan şüpheleniyorsa Baryumlu grafiler çekilmemeli, endoskopi yapılamamalıdır
- Genellikle perforasyonun omental yama ile kapatılması yeterlidir
- Perforasyonda mortalite gençlerde % 5 iken, yaşlılarda % 30 – 50 dir.
- Ritmisitesini kaybeden ülser ağrısı varlığında **penetrasyon** düşünülmelidir
- Penetrasyon genellikle yoğun medikal tedaviye (yüksek doz PPI) yanıt verir
- Ülserlerin % 1-3' ünde 10-20 yıl içinde **mide çıkış yolu obstrüksiyonu** gelişir
- Darlık ödem - inflamasyon veya fibrozis ile olabilir. İkincisine girişim gerekir
- Kronik obstrüksiyonda hipokloremik alkaloz, tetani, kilo kaybı, aspirasyon pnömonisi olabilir
- Mide çıkış yolu obstrüksiyonlarında balon dilatasyonları cerrahi girişim gerekliliğini azaltmaktadır

TEDAVİ

Peptik ülser tedavisinde kullanılan ajanlar

- Asidi nötralize edici tedavi (antasidler)
- Mukoprotektif ajanlarla tedavi (sükralfat, bizmut bileşikleri)
- Asit süprese edici tedavi (H_2 reseptör antagonistleri, PPİ)
- Hp eradikasyon tedavisi (asit süprese edici ajanlar ve antibiyotik tedavisi)



ANTASİDLER

Mide mukozasının salgıladığı hidroklorik asidi nötralize ederek mide sıvısının asiditesini azaltan ve ağız yolundan alınan lokal etkili ilaçlardır.

Antasidler, kimyasal bakımdan HCl ile reaksiyona giren bazik metal tuzları ve hidroksidleridir.

Metalin türüne göre alüminyum, magnezyum, kalsiyum bileşikleri ve sodyum bikarbonat olabilir. Antasidlerin etkisinin kısa süreli olması nedeniyle etkinlikleri kısıtlıdır.

MUKOPROTEKTİFLER

Sükralfat: Ülser üzerindeki proteinli yapılarla birleşerek bariyer oluşturur ve mukozanın pepsin ve asitle temasını önler. Pepsinin enzimatik etkisini inhibe eder. Prostaglandin sentezini artırır.

Bizmut bileşikleri: Etki mekanizması ve etkisi sükralfata benzer. Prostaglandin sentezini uyarır. Ayrıca bakterisidal etkisi vardır.

H_2 RESEPTÖR BLOKERLERİ

Duodenum ve gastrik ülserlerin hem kısa hem de uzun süreli tedavisinde kullanılırlar.

Proton pompası inhibitörlerine göre kısa etkilidirler. Gece yatarken tek doz veya günde iki kez önerilirler.

Asit suprese edici etkilerine tolerans (=taşiflaksi) gelişir.

PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ

Mide asidini suprese edici etkileri H2 reseptör antagonistlerine göre daha güçlüdür.

Uzun süreli etkilidirler. Günde tek doz kullanıma uygundurlar.

Duodenal ülserde 2-4 hafta, gastrik ülserde ise 4-8 haftada yüksek oranda iyileşme sağlarlar.

H.pilori eradikasyonunda antimikrobiyallerle birlikte kullanılırlar.

Kısa ve uzun süreli tedavilerde iyi tolere edilirler

ASİT SUPRESE EDİCİ TEDAVİ

Asit suprese edici tedavi, hem ülser iyileşmesi

hem de idame tedavisinde tüm peptik ülser ve

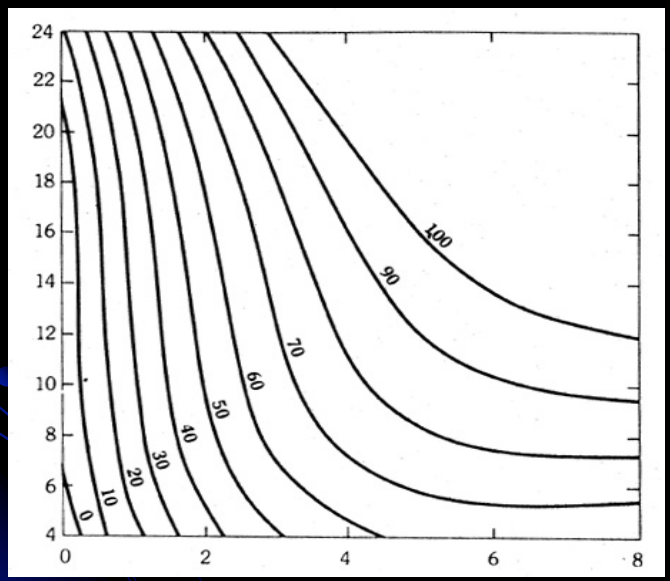
hiperasidite ile ilgili durumlarda tedavinin temelini

oluşturur.

Peptik ülserde iyileşme oranları mide asiditesinin supresyon derecesi ile yakından ilgilidir. Bu ilişki duodenal ülserde gastrik ülsere göre daha güçlüdür.

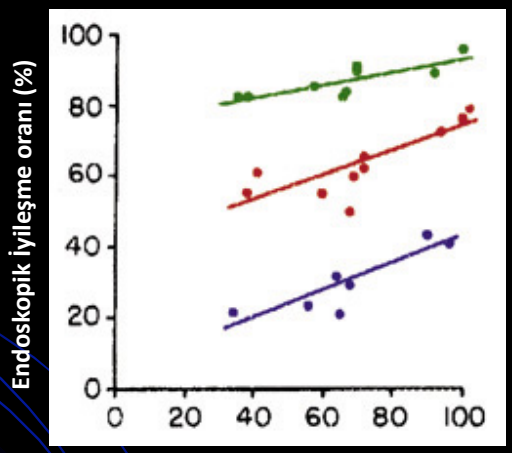
Optimal asit supresyon tedavisinde mide içi pH, gün içinde 18-20 saat boyunca 3'ün üzerinde olmalı ve bu durum 3-4 hafta sürdürülmelidir.

Asit supresyonu ile peptik ülser iyileşmesi arasındaki ilişki



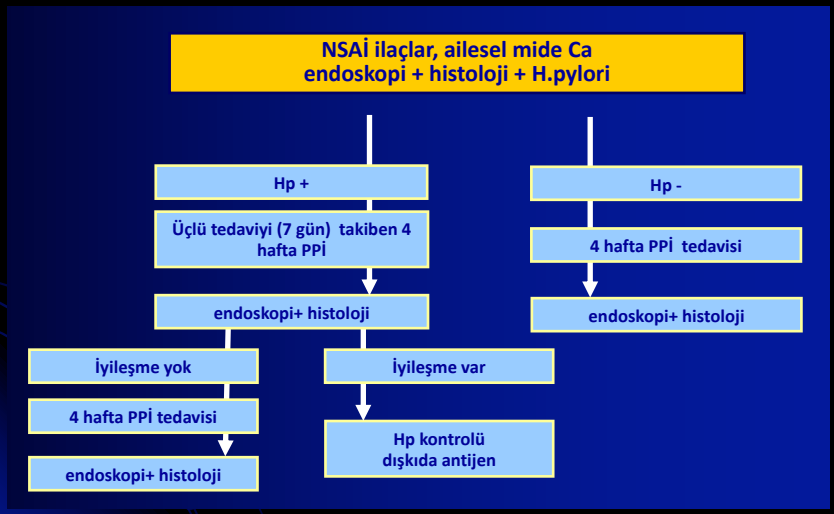
Burget ve ark.,1990

Asit supresyonu ile peptik ülser iyileşmesi arasındaki ilişki



Howden ve ark.,1990

PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİ



Malfertheiner; 2000

Peptik ülserde idame tedavisine

- Nükse meyilli kişilerde,
- Yaşlı hastalarda (birlikte ciddi hastalığı olanlarda),
- Ciddi peptik ülser komplikasyon öyküsü olanlarda,
- Düzensiz NSAİ ya da antikoagülan kullananlarda

devam edilmelidir.

PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ KULLANIMINDA GÜVENLİK

PROF. DR. MURAT KIYICI
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

PPİ' lar güvenilir midir?

- PPİ kullanımında yan etki sıklığı %1-3
- PPİ' lar arasında belirgin yan etki farkı yok
- Çoğu minor yan etkiler
  - Başağrısı
  - Diare
  - Bulantı
  - Kusma
  - Döküntü
  - Baş dönmesi

Ciddi yan etkiler

- Nadirdir.
- Olgu sunumları
  - Omeprazol → İntersitisyel nefrit
  - Omeprazol + Lansoprazol → Hepatit
  - Omeprazol + Lansoprazol → Görme bozukluğu

Gastrik Histolojiyi Değiştirmez

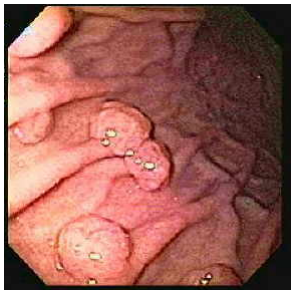
- HP negatif ise
  - PPİ kullanımı gastriti arttırmaz
  - Atrofik gastrit yapmazlar
- HP pozitif hastalarda
  - Akut – kronik gastrit
  - Atrofi
  - İntestinal metaplazi yapabilir
  - Antrum-ağırlıklı gastriti → korpus-ağırlıklı gastrite dönüştürür (=gastrik atrofi)
    - **Uemura** *Aliment Pharmacol Ther* 2000

Hipergastrinemi

- PPİ' leri serum gastrin seviyesini orta derecede arttırır
- PPİ ' leri gastrik veya özofageal kanser sıklığını **arttırmaz**
  - **Bateman** *Gut* 2003
- Uzun dönem PPİ kullanımının ECL hücre hiperplazisi ve karsinoid tümör meydana getirdiği gösterilmemiştir
- ZES ve MEN-1' de bile gastrik karsinoid nadirdir.

Fundik Gland Polipleri

- PPİ' ler parietal hücre hiperplazisi yapar
- Fundik gland polipleri sıklığını 4 kat arttırır
  - HP eradikasyonu
  - PPİ kesilmesi ile gerilerler
- Nadiren (FAP hastalarında) displazi gelişir
  - **Bertoni** *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999



Gastrik Kanser Semptomları

- PPİ' lar semptomları baskılayabilir
- Malign ülserleri iyileştirebillir
- Surviyi azaltabilir

- Erken mide Ca → PPİ' lar semptomları baskılayabilir, lezyonu iyileştirebilir, surviye etkisi belirsiz

Başka İlaçların Etkinliği

- İntragastrik asidite azalır
  - Ketokonazol
  - İtrakonazol
  - İndinipur
  - Sukralfat etkilenir
- Sitokrom p450 üzerinden etkileri

Fe - B12 eksikliği

- Yüksek dozda ve uzun süre PPİ kullanımı organik-non-organik demirin duodenumdan emilimini azaltır
  - Ancak Fe eksikliği anemisi nadir
- B12 içeren besinlerden B12' nin ayrılabilmesi için Pepsinojenin → Pepsine dönüşmesi gereklidir
  - Yaşlılarda atrofik gastrit varlığında B12 eksikliği yapabilir
  - Gençlerde B12 eksikliği yaptığı gösterilmemiş

Kemik Metabolizması

- Aslında PPİ' leri osteoklastik aktiviteyi baskılar
  - Osteoporoz riskini azaltır
- Ancak kalsiyum emilimi üzerine etkisi değişkendir
  - Pernisiyöz anemisi olan aklorhidrik hastalarda Ca++ emilimi azalmış veya normaldir
- 5 yıldan uzun süre PPİ kullanımı osteoporotik kırık riskini 1.62 kat arttırır
  - **Targownik** *CMAJ* 2008
- 7 yıldan uzun süre PPİ kullanımı osteoporotik kalça kırığı riskini 4.55 kat arttırır
  - **Laine L**. *Am J Gastroenterol* 2009
- Ancak bu ilişki birçok faktöre bağlıdır.

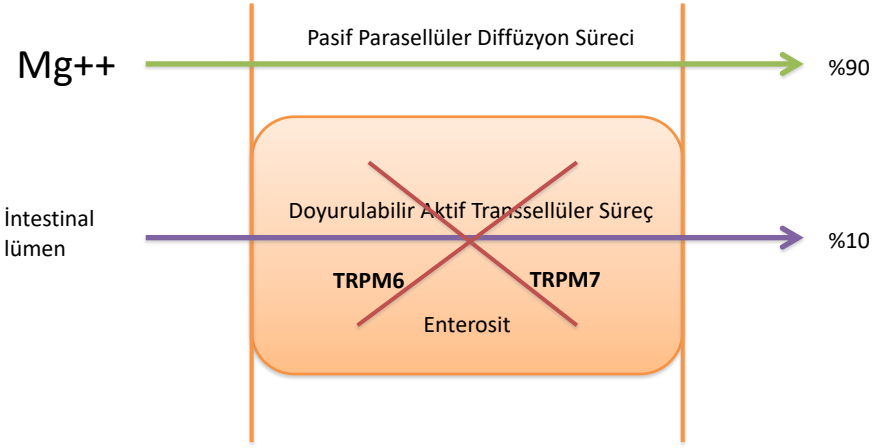
Kemik Metabolizması

- Meta-analiz →
  - 6 olgu-kontrollü çalışma
  - 4 kohort çalışma
  - n=223.210 fraktür hastası
  - Sadece zayıf bir ilişki var
    - Kalça kırığı OR 1.25, %95CI 1.14-1.37
    - Verebra kırığı OR 1.50 %95CI 1.32-1.72
    - Doz veya süre etkisi gözlenmemiş.
      - Ngamruengphong. Am J Gastroen. 2011

Hipomagnezemi

- 2006 Epstein → 2 olgu sunumu
  - Omeprazol kullanımı sonrası hipomagnezemi → Karpopedal spazm → PPİ kesilince düzelmiş.
- Mart 2011 FDA → Uzun süreli (>1 yıl) PPİ kullanımı serum magnezyum seviyesini düşürebilir!

Patofizyoloji



TRPM → Transient reseptor potential melastatin family of cation transporters

Hipomagnezemi Kliniği

- Karpopedal spazm
- Kas spazmları
- Hissizlik
- Kramplar
- Kuvvetsizlik
- Letarji
- Konfüzyon
- Nöbet
- QT uzaması

- 1 yıldan uzun süre PPİ alanlarda Mg++ bakılmalı
- Hipomagnezemi varsa
  - PPİ kesin endike değilse kesilir
  - PPİ zorunlu ise oral Mg++ desteği verilir

Toplum Kaynaklı ve Nozokomial Pnömoni

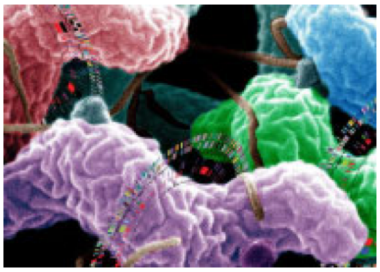
- PPİ kullanımı ile intragastrik aerobik bakteri artışı olur
- Pulmoner mikro-aspirasyonlar ile akciğerde kolonizasyon olur
- Normalde toplum kaynaklı pnömoni riski 0.6 / 100 hasta yılı iken
- PPİ kullananlarda TKP riski 1.89 / 100 hasta yılıdır
- Ancak bu risk 14 günden kısa kullananlar içindir
  - Uzun süreli PPİ kullananlarda risk artmamıştır
- PPİ kullanımı ile Nozokomial Pnömoni riski artmaz!
- NG tüp + PPİ ile de NP riski artmaz!
- Ventilatöre bağlı pediatrik hastalarda da PPİ' lar NP riskini arttırmaz?

Clostridium Difficile-İlişkili Diare

- Risk faktörleri →
  - Ab kullanımı
  - Yaş
  - Enfekte hasta ile temas
  - Sağlık çalışanı ile temas
  - Kalabalık ortam
  - Hijyen bozukluğu
  - Post-pilorik tüple beslenme
  - İmmunosupresyon
- KRY hastalarında PPİ kullanımı ile CDİD sıklığı risk 5.7 kat artar
  - » **Aseeri** *AJG* 2008
- Meta-analizler PPİ kullanımının CDİD sıklığını 1.96 kat arttırdığını gösterdi
  - » **Dial** *JAMA* 2005

Enterik Enfeksiyonlar

- PPİ' leri intestinal florayı etkilemez.
- Etkilese bile klinik sonuç yaratmaz!



Asit-Rebound

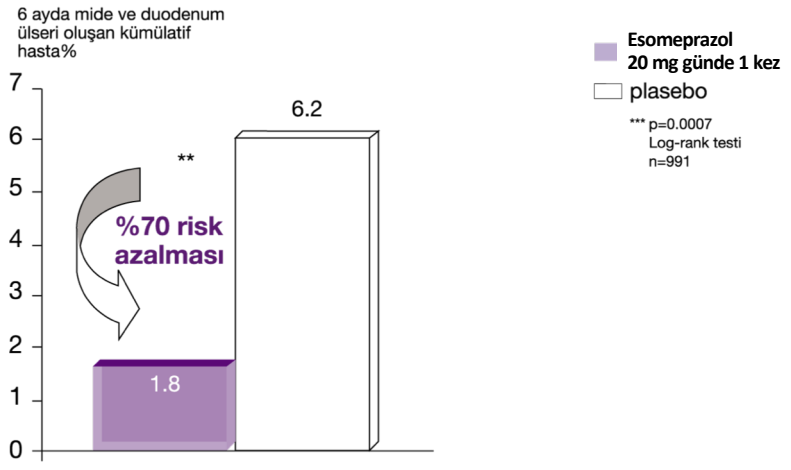
- PPİ kesilmesi sonrasındaki asit-rebound' u ilk baştaki semptomlar kadar şiddetli olabilir.
- Bu nedenle PPİ kullanmaya devam etmek gerekebilir.
- Bu nedenle PPİ kesin endikasyon varsa kullanılmalıdır.
- Uzun dönem kullanımı gerekli ise tekrar değerlendirilmelidir.

Düşük doz aspirin kullanan bir stentli koroner arter hastası üst GİS kanama geçirdi!

- Hasta taburcu olduktan sonraki önerileriniz?

1. Hiç bir şey vermem!
2. Sadece PPİ veririm
3. Ülser iyileştikten sonra aspirin kullanabilir
4. Klopidogrel kullanabilir
5. Aspirin + PPİ kullanmalıdır
6. Klopidogrel + PPİ kullanmalıdır

Düşük Doz ASA Kullanan Hastalarda Esomeprazol ile Ülser Profilaksisi



Asterix study, manuscript in preparation

Klopidogrel

- Aslında klopidogrel ülserojenik değil
- Ancak varolan ülser-erozyonları kanatabilir
  - Sıklıkla üst GİS kanama
  - Risk 1-2 / 100 hasta yılı
  - Genel popülasyona göre kanama riskini 2 kat arttırır
  - Düşük doz aspirinden daha az sıklıkla kanatır
  - Aspirin + Klopidogrel, aspirinden 2 kat fazla kanatır.

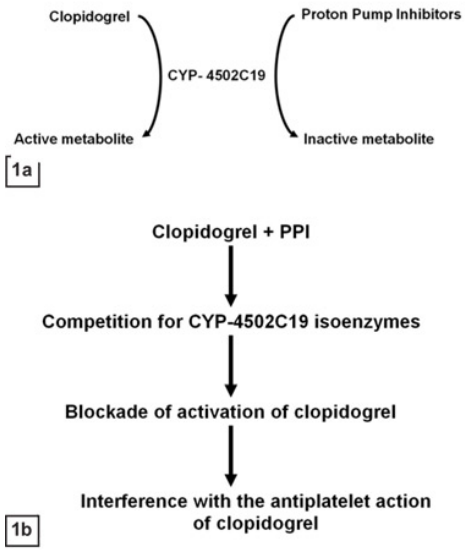
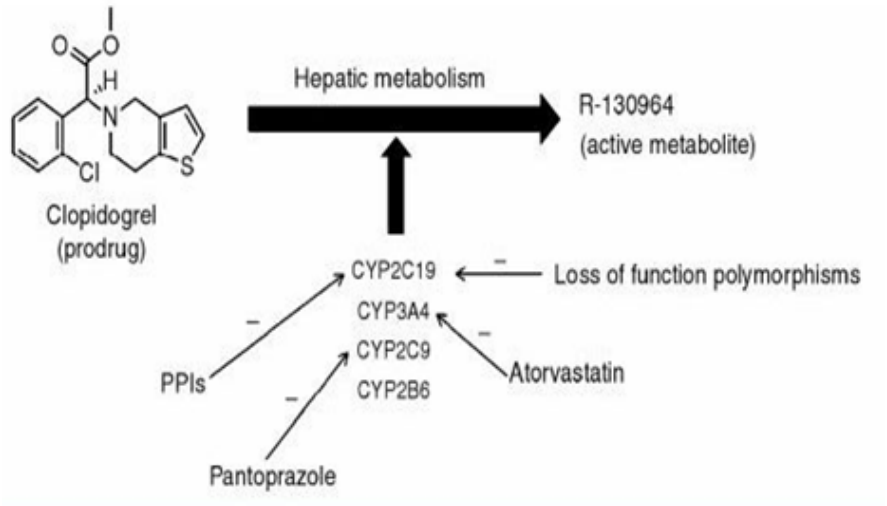


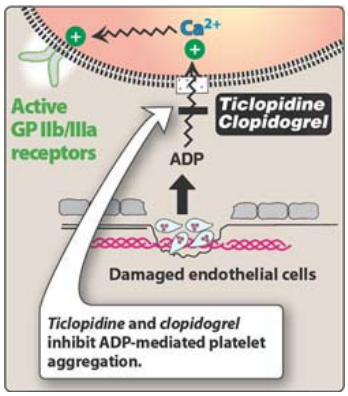
Figure 1: a) Clopidogrel and PPIs are metabolized the same hepatic cytP-450 isoenzymes. b) Competition of clopidogrel and PPIs for the same cytP-450 isoenzymes leads to blockade of the activation of clopidogrel and hence a decrease in its antiplatelet activity.



Aliment Pharm Ther. 2011

PPİ – Klopidogrel Etkileşimi

- Pantoprazol hariç hepsinde vardır?
- Klopidogrelin etkinliğini azaltarak %40 koroner stent oklüzyonu yapar.
- Thienopyridine ön-ilaçlar
  - Ticlopidine → Sitokrom p450
  - Clopidogrel → Sitokrom p450
  - Prasugrel → İntestinal CYP3A

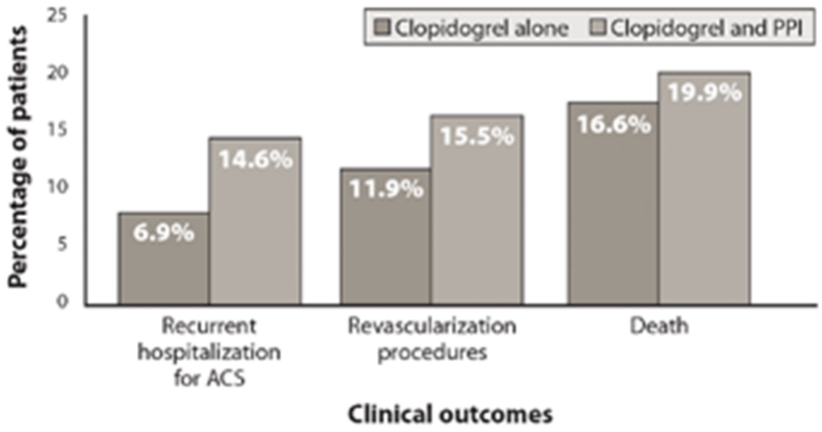


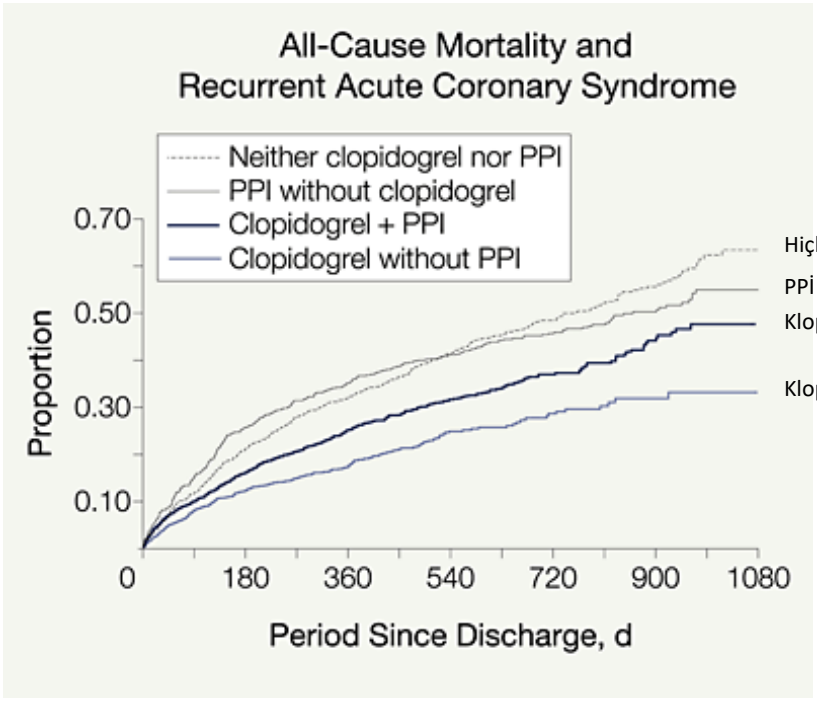
PPİ – Klopidogrel Etkileşimi

Event	Clopidogrel + PPI (N = 1,033)	Clopidogrel Alone (N = 1,033)	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Hospitalization for MI (No. events/100 person-yrs)	9.7	4.1	1.92 (1.12–3.28)	0.02
Hospitalization for MI or coronary stent (No. events/100 person-yrs)	27.6	14.3	1.53 (1.13–2.08)	0.007

Event	Clopidogrel + Pantoprazole (Subset) (N = 659)	Clopidogrel Alone (Subset) (N = 659)	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Hospitalization for MI (No. events/100 person-yrs)	11.0	4.5	1.70 (0.87–3.32)*	0.12
Hospitalization for MI or coronary stent (No. events/100 person-yrs)	33.8	14.1	1.70 (1.16–2.50)*	0.007

Klopidogrel + PPİ beraber kullanılırsa





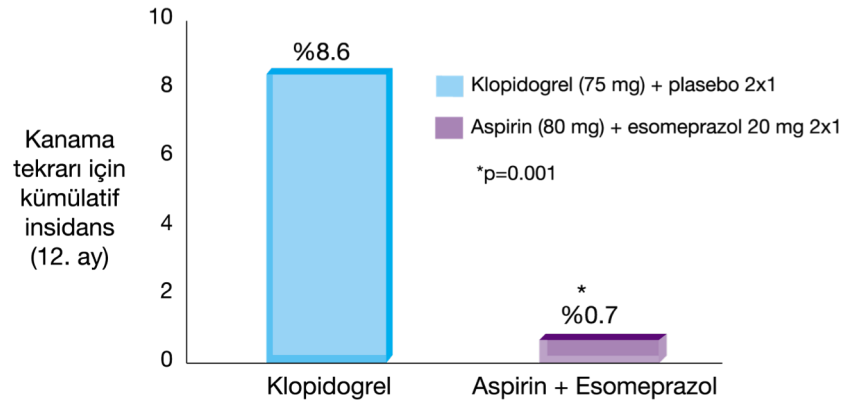
Hiçbiri

PPİ

Klop + PPİ

Klop.

Tekrarlayan Ülser Kanamasından Korunmada Klopidogrel vs Aspirin + Esomeprazol



Chan et al. N Engl J Med. 2005;352:238.

Genetik Polimorfizm

- ABD' de beyazların %40' ı, zencilerin %45' i, Asyalıların %5' inden azı, hızlı metabolizma ve **CYP2C19*17** alleline sahip oldukları için, Klopidogrel ve PPİ' ın birlikte kullanılmalarından kaynaklanan etkilerinden korunmuştur.
- Başka bir yandan **CYP2C19*1*2** alleline sahip olan hastalarda bu iki ilacın etkisi daha fazladır. Çünkü bu iki ilacın aktifleşme süreci için yeterince metabolik rezervi yoktur.

Ne yapmalı?

- Abartılıyor mu?
- KAH da PPİ kullanımı önemli
  - GİS kanama sıklığını azaltıyor
- H2RA' leri aspirin kullananlarda ülser sıklığını azaltır, ancak aspirin + klopidogrel kullananlarda etkisiz
  - Yaşlılarda kolinerjik yan etkiler
- PPİ günde tek doz sabah kullanılmalı (Akşam Klopidog?)
- FDA ya göre omeprazol/esomeprazol **kullanılmamalı**
- Güvenli olduğu ileri sürülen PPİ' ler:
  - Pantoprazol
  - Rabeprazol (CYP ile etkileşmez)

UpToDate

- **Proton pump inhibitors** – In most patients, we believe that PPIs and clopidogrel can be used together. We agree with the 2009 US Food and Drug Administration notice that suggests that patients who take clopidogrel and a PPI should consult with their clinician if they are taking or considering a PPI [20,21]. Despite the known pharmacodynamic interaction between PPIs and clopidogrel, which decreases the antiplatelet effect of clopidogrel, the available evidence suggests that PPIs do not decrease the clinical efficacy of clopidogrel [22-26].

  Examples of studies supporting this approach include the following:

  - In a systematic review of published data, simultaneous use of a $P2Y_{12}$ inhibitor and a PPI did not significantly increase the risk of major adverse cardiovascular events (4.5 versus 4.7 percent in the PPI group; relative risk [RR] 0.99, 95% CI 0.76-1.28) [26].

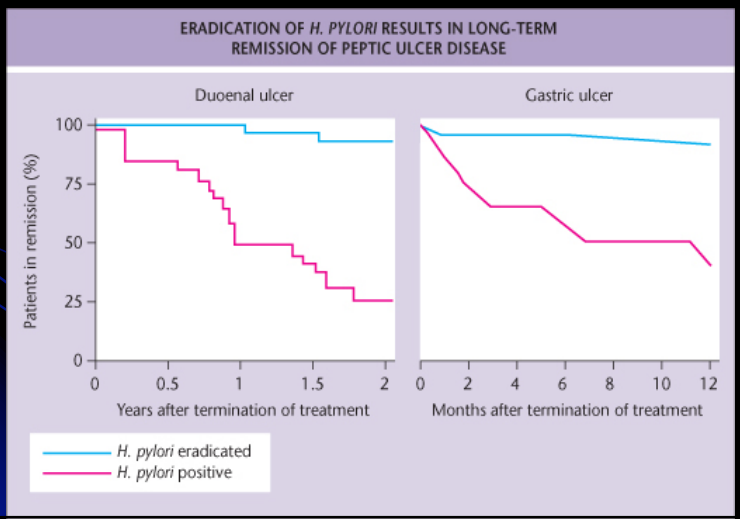
  - In one of the largest trials in the meta-analysis, 3761 patients treated with clopidogrel were randomly assigned to either omeprazole or placebo [24]. There was no significant difference in cardiovascular events (4.9 versus 5.7 percent with placebo; hazard ratio [HR] 0.99, 95% CI 0.68-1.44) and a lower rate of gastrointestinal bleeding in patients assigned to omeprazole (1.1 versus 2.9 percent with placebo; HR 0.34, 95% CI 0.18-0.63).

H.PYLORİ ERADİKASYON TEDAVİSİ

Tedavi bittikten bir ay sonra Hp' nin testlerde hala negatif olması *eradikasyon* olarak adlandırılır.

Klasik ülser tedavilerinden sonra ilk 2 yılda nüks oranı % 80 - 85 iken, Hp eradikasyonu ile nüks oranı aynı süre içinde % 0 - 20' lere inmektedir.

HP ERADİKASYONUNUN PÜ REMİSYONUNA ETKİSİ



Eradikasyonun değerlendirilmesi

H Pilori eradikasyonunun başarısı tedaviden en az 4 hafta sonra teyit edilmelidir.

1. Üre nefes testi varsa önerilir.
2. Yoksa, gaita antijen testi (tercihen monoklonal antikorla) kullanılabilir.

HELİKOBAKTER PİLORİ TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

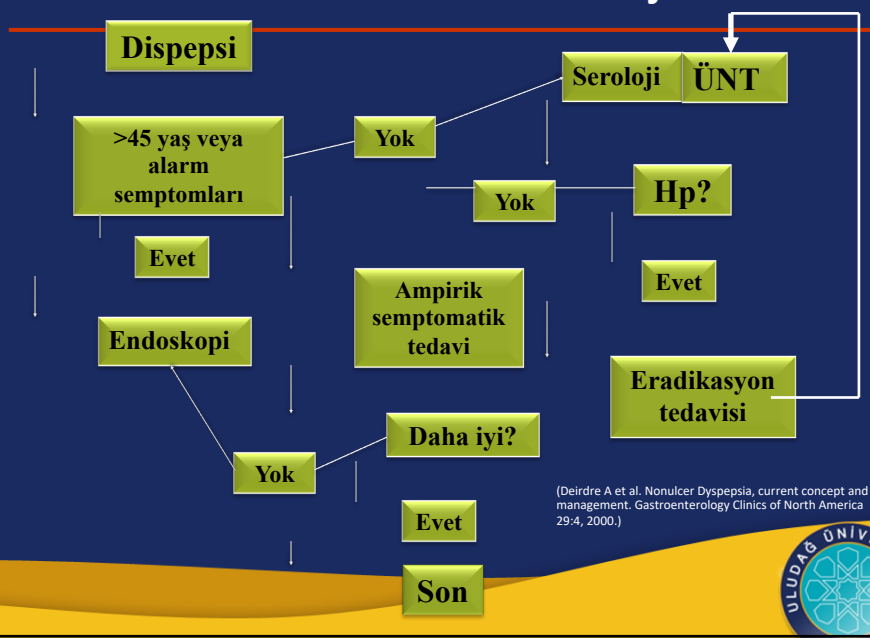
DOÇ. DR. MURAT KIYICI
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

Eradikasyon endikasyonları

1. Nonülser dispepsi
2. Duodenal ve gastrik ülser
3. Atrofik gastrit
4. Gastrik MALT lenfoma
5. Araştırılmamış dispepsi (Toplumda HP sıklığı > % 20 ise)
6. Gastrik kanser rezeksiyonu sonrası
7. Gastrik kanser hastasının birinci derecede yakınları
8. Açıklanamamış Fe eksikliği anemisi ve İTP
9. Uzun süreli NSAİİ kullanan ve GİS kanama – PU gelişen hastalar
10. Hastanın isteği

Maastricht III 2007

"Test and treat" stratejisi:

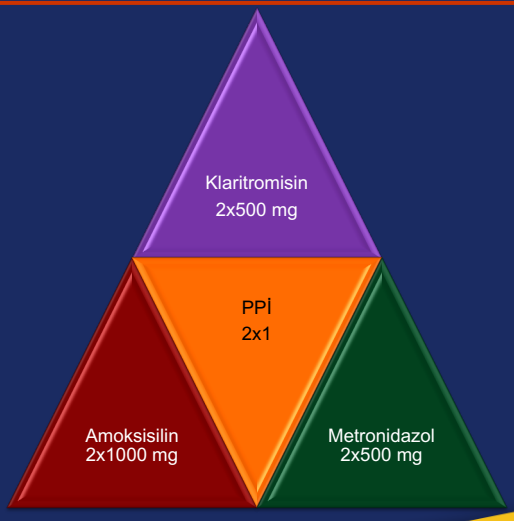


(Deirdre A et al. Nonulcer Dyspepsia, current concept and management. Gastroenterology Clinics of North America 29:4, 2000.)

Olgu

- 58 y erkek hasta
- Dispeptik yakınmalar
- Gastroskopi → Atrofik gastrit. HP üreaz testi (+)
- LAK 14 gün → Kontrol ÜNT (+)
- LBMT 14 gün → Kontrol ÜNT şüpheli (+) → (+)
- LAL 10 gün → Kontrol ÜNT şüpheli (+)
- Bx: HP görülmedi, Kültür: Bakteri üremedi

İlk basamak tedavi



7 gün – 14 gün

- Klaritromisin direnci < % 15 – 20
- Metronidazol direnci < % 40 ise
  7 gün tedavi yeterli…
- Avrupa Maastricht konsensusu → 7 gün
- Asya Pasifik konsensusu → 7 gün
- Amerika Gastroenteroloji Koleji → 14 gün

- 7 gün tedavi yetersiz olan ülkelerde 14 gün kullanılmalıdır

H. Pilori 'ye karşı PPİ'lerin bakteriyostatik etkisi

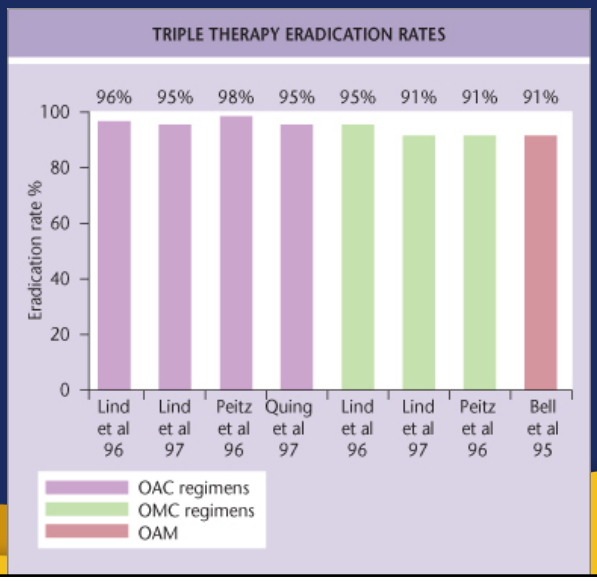
Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC)

	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Lansoprazol	1.56	6.25
Omeprazol	12.50	25.00
Pantoprazol	50.00	100.00

Lansoprazol omeprazolden 4 kat ve pantoprazolden 16 kat daha güçlüdür ($p<0.01$).

Nakao M*et al*., *Helicobacter* 1998; **3**: 21–7.

Üçlü tedavi eradikasyon oranları



Maastricht III uzlaşısı

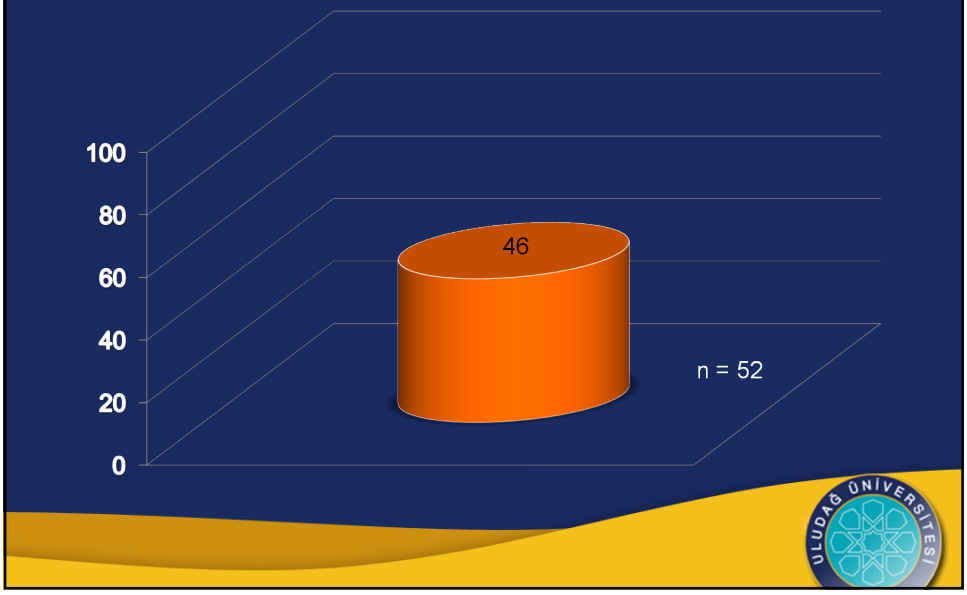
- *"Bir Helikobakter Pilori tedavisinin etkin olarak değerlendirilebilmesi için ITT analizinde eradikasyon oranının % 80' i geçmesi gereklidir"*

Malfertheiner P. 2007

Türkiye'de klasik 3'lü tedavide eradikasyon oranları (2004)

Merkez	Tedavi Protokolü		
	7 günlük	10 günlük	14 günlük
Ankara-YİH 107 hasta		PP: %71,4 ITT: %66,1	PP: %75 ITT: %68
Çok merkezli 279 hasta			PP: %63,6 ITT: %62,3
GATA 92 hasta	%40,2		%54,2
AÜTF 45 hasta	PP: %55,8 ITT: %53,3		PP: %75,6 ITT: %70,8
Başkent-Adana 53/59 hasta	%24,5		%40,7

UÜTF deneyimi
Birinci basamak LAK eradikasyon oranı



Eradikasyon başarısızlığının sebepleri

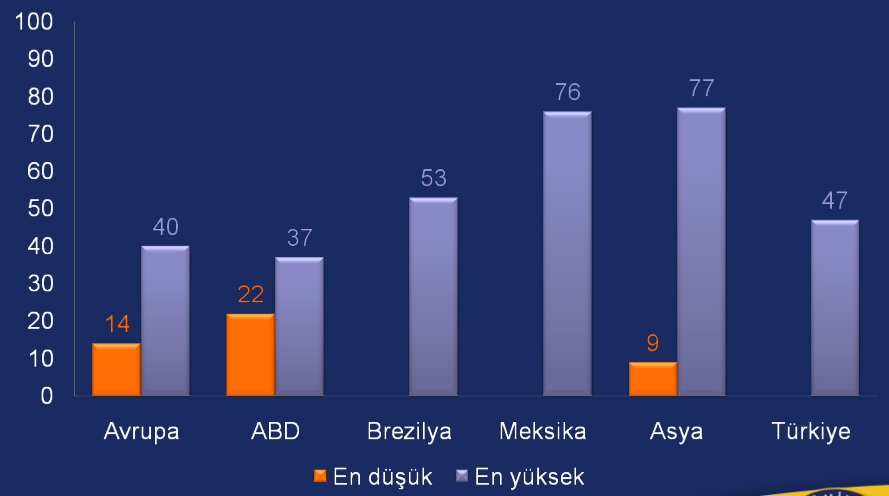
- Antibiyotik direnci (özellikle klaritromisin)
- PPİ metabolizmasının değişimi (sitokrom p450)
- İlaca uyum
  - İlaçların % 60' ından azını alanlarda başarı % 69
  - İlaçların % 60' ından fazlasını alanlarda başarı % 96

Graham *et al.* 1992

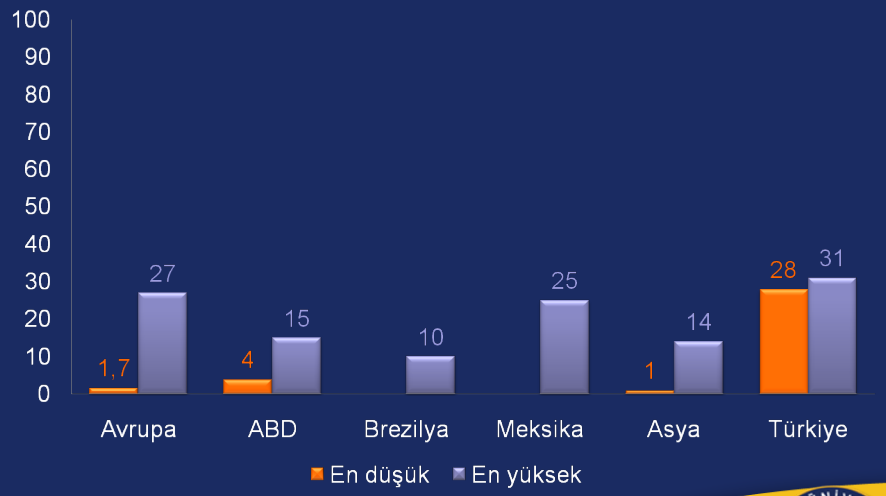
- Tedavi süresi
- Sigara içimi

Suzuki T. 2006

Toplumda metronidazol direnci oranı



Toplumda klaritromisin direnci oranı



AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ, 2005; 4 (2): 83-87

Klaritromisin dirençli *Helicobacter pylori*'nin saptanmasında, E-Test ve Agar Dilüsyon metodlarının karşılaştırılması

Comparision of the E-Test and the Agar Dilution Method to detect clarithromycin resistant *Helicobacter pylori*

Peren H. BAĞLAN[1], Gülendam BOZDAYI[2], Muhip ÖZKAN[3], Ali ÖZDEN[4]

Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü[1], Ziraat Fakültesi Biyometri ve Genetik Anabilim Dalı[3], Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı[4], Ankara

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı[2], Ankara

test yöntemleri yapılmıştır. MIC değeri ≥1 µg/ml olan suşlar klaritromisine dirençli kabul edilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 77 hastanın, agar dilüsyon yöntemi ile 43'ünde (%55.8), E-Test yöntemi ile de 42'sinde (%54.5) klaritromisine direnç saptanmıştır. E-Test yöntemi ile yapılan MIC değerleri ile agar dilüsyon yöntemi ile yapılan MIC değer-

Klaritromisin direncinin tedaviye etkisi

H.Pilori enfeksiyonu tedavisinde güncel yaklaşımlar
Maastricht 2-2000 Konsensus Raporu

Birinci basamak tedavisi

PPİ (RBS) standart doz BID + Klaritromisin 500 mg BID (K)
+ Amoksisilin 1000 mg BID (A) veya Metronidazol 500 mg BID (M)
minimum 7 gün

*İkinci basamak 4 lü PPİ tedavisinde en iyi sonucu vereceğinden, KA tedavisi KM tedavisine tercih edilmelidir

Tedavinin başarısız olduğu durumlarda

İkinci basamak tedavisi

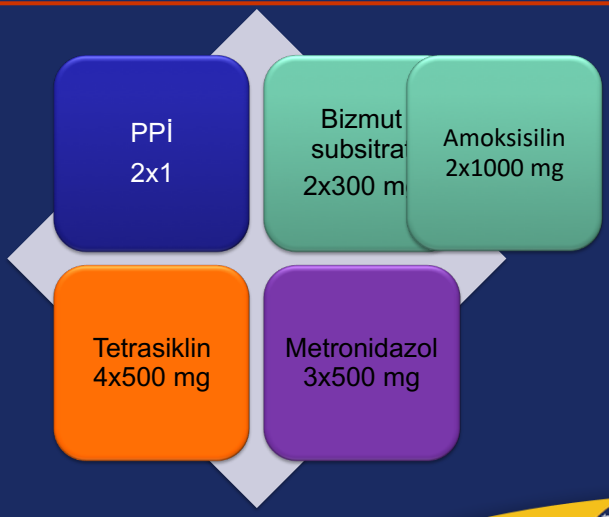
PPİ standart doz BID + Bizmut subsalisilat/subsitrat 120 mg qid
+ Metronidazol 500 mg tid + Tetrasiklin 500 mg qid
minimum 7 gün

Eğer Bizmut kullanılmaz ise PPİ bazlı 3 lü tedavi uygulanmalıdır

Tedavinin başarısız olması durumunda her olgu kendi içinde değerlendirilmelidir

Malfertheiner et al., 2000

İkinci basamak tedavi



İkinci basamakta dörtlü tedavi

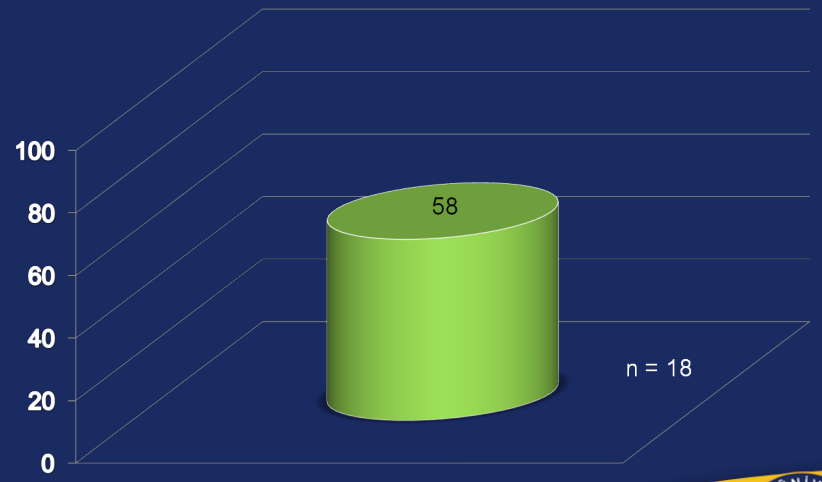
- LBMT ikinci basamakta etkinliği % 76

  Hojo M. 2001
- 10 yada 14 gün uygulanabilir
- 4793 hastada ciddi yan etki görülmemiştir

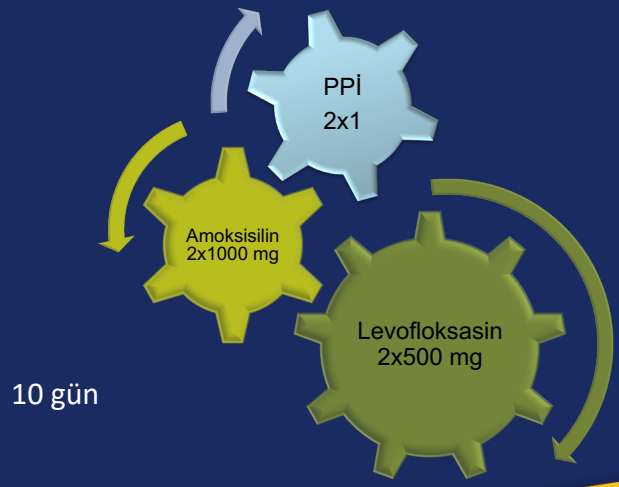
  Ford AC. 2008
- Uygulama şeması karışıktır
- Hasta toleransı düşüktür
- Dörtlü tedavi halen en iyi ikinci basamak tedavidir

  Maastricht III 2007

UÜTF deneyimi
İkinci basamakta LBMT eradikasyon oranı

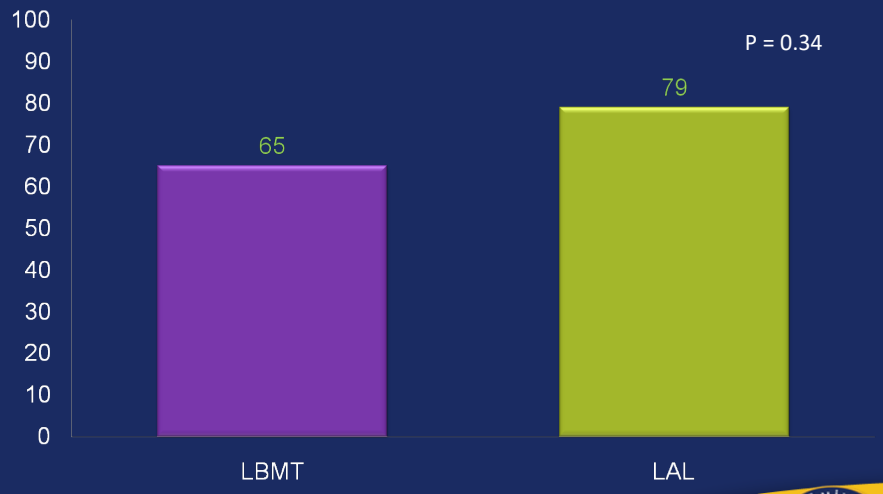


İkinci basamakta levofloksasin' li tedavi



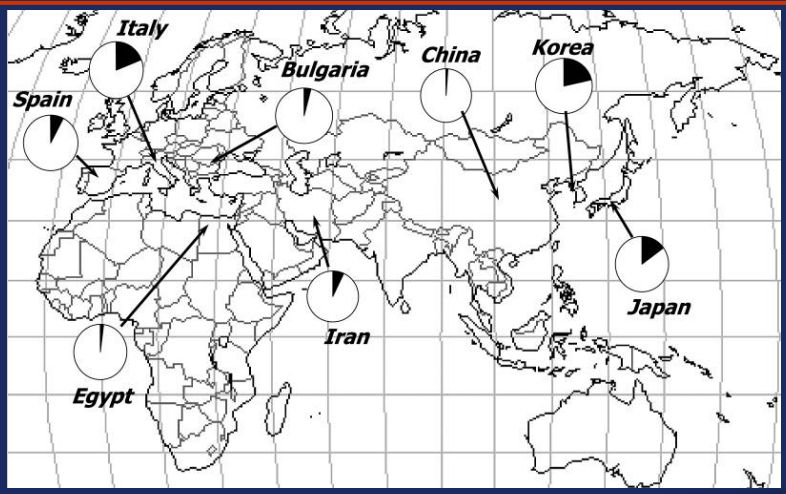
10 gün

İkinci basamakta levofloksasin' li tedavi



M.Aliment PharmWong Wacol Ther 2006;Feb 1;23(3):421-427.

HP primer kinolon direnci



J Clin Biochem Nutr. 2009 March; 44(2): 119–124.

3. basamakta kinolon bazlı tedaviler

Quinolone-based regimens for third-line therapy

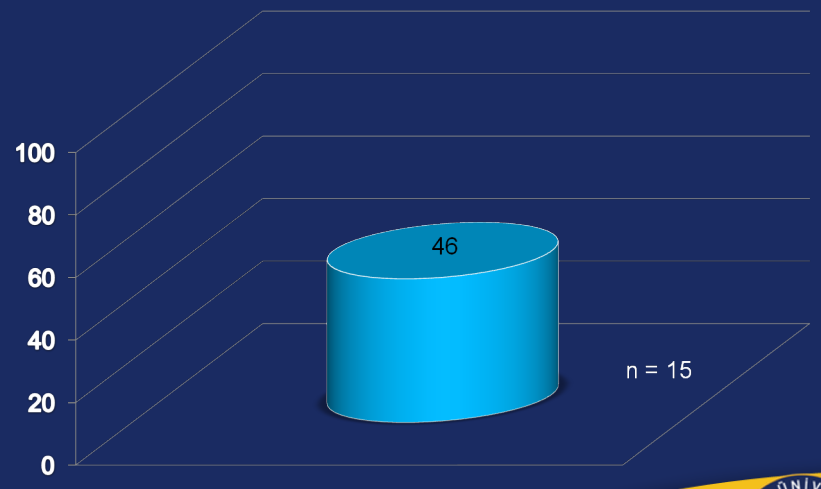
Author, year	No. of patients	Third-line therapy	Duration of therapy days	Adverse effect (%)	Eradication rate (%)	
					ITT	PP
Zullo *et al.*, 2003	36	Rabeprazole 20 mg b.i.d. Levofloxacin 250 mg b.i.d. Amoxicillin 1 g b.i.d.	10	20.1	83.3 (30/36)	88.2 (30/34)
Gisbert *et al.*, 2006	100	Omeprazole 20 mg b.i.d. Levofloxacin 500 mg b.i.d. Amoxicillin 1 g b.i.d.	10	25	60 (60/100)	66 (60/91)
Hsu *et al.*, 2008	37	Rabeprazole 20 mg b.i.d. Levofloxacin 500 mg o.d. Bismuth subcitrate 300 mg q.d.s. Amoxicillin 500 mg q.d.s.	10	19	84 (31/37)	84 (31/37)
Nishizawa *et al.*, 2008	11	Rabeprazole 10 mg q.d.s. Gatifloxacin 400 mg o.d. Amoxicillin 500 mg q.d.s.	7	27.2	63.6 (7/11)	63.6 (7/11)

J Clin Biochem Nutr. 2009 March; 44(2): 119–124.
Published online 2009 February 28. doi: 10.3164/jcbn.08-220R.

Copyright © 2009 JCBN

J Clin Biochem Nutr. 2009 March; 44(2): 119–124.

UÜTF deneyimi
İkinci basamakta LAL eradikasyon oranı



Üçüncü basamakta rifabutin' li tedavi

- Anti-tüberküloz ilaçtır
- PPİ + Rifabutin + Amoksisilin şeklinde uygulanır
- 2. basamakta → % 95
- 3. basamakta → % 68 eradikasyon sağlar

  Van der Poorten. 2007
- Stoklar sınırlıdır
- Çoklu ilaç rezistansı olan tüberküloz basili?
- Miyelotoksisite, oküler toksisite

Üçüncü basamakta furazolidon' lu tedavi

- PPİ + Furazolidon + Amoksisilin
- 10 gün
- Eradikasyon oranı % 60

  Qasim A. 2005
- Eradikasyon oranı % 65

  Buzas GM. 2007

Üçüncü basamakta kültür - antibiyogram

- Tüberküloz ve sifilis gibi diğer latent enfeksiyonlarda kültür – antibiyogram rutin olarak yapılmaktadır
- *İn vitro* rezistans *in vivo* rezistansı yansıtmayabilir
- Ancak ileri merkezlerde yapılabilmektedir

Kültür - Antibiyogram

ÖRNEK GRUBU: YARA-PÜ-DOKU
ÖRNEK: GASTRIK BIYOPSI

İŞLEM : DİREK,BOYALI,MİKROSKOPİK İNCELEME İşlem Tarihi : 07/03/2013

SONUÇ : DIREKT PREPERATTA Helicobacter pylori GORULDU

Uludağ Üniversitesi
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Yrd.Doç.Dr. HARUN AĞCA
Dip. Tescil No:104701

İŞLEM : HELİCOBAKTER PYLORİ KÜLTÜRÜ İşlem Tarihi : 07/03/2013

SONUÇ : E TEST İLE MIK
KLARITROMISIN.....16.....R
METRANIDAZOL.....256.....R
AMOKSISILIN.....0.064..S
TETRASIKLIN .....0.0125...S

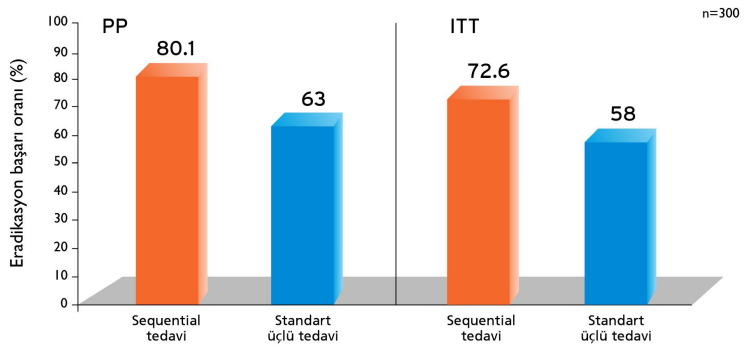
Ureyen Organizma : 1) HELICOBACTER PYLORI

Ardışık tedavi

İlk 5 gün	
PPİ 2x1	Amoksisilin 2x1000 mg

İkinci 5 gün		
PPİ 2x1	Klaritromisin 2x500 mg	Metronidazol 2x500 mg

Ardışık tedavi birinci basamakta klasik üçlü tedaviden üstündür

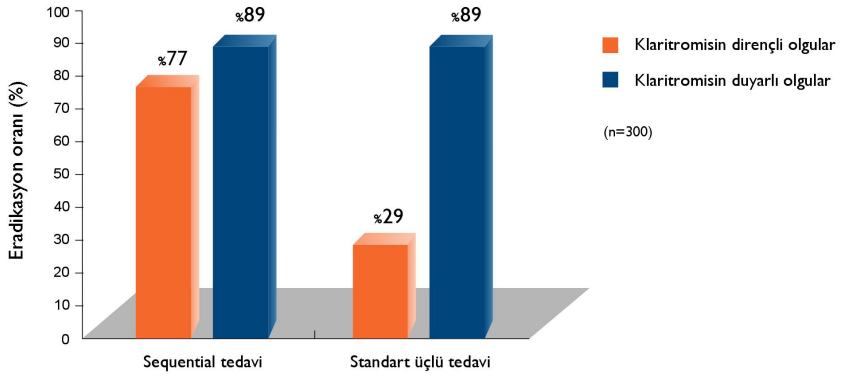


Sequential tedavi:
İlk 7 gün PPI+amoksisilin
İkinci 7 gün PPI+tetrasiklin+metronidazol

Standart üçlü tedavi:
PPI+amoksisilin+klaritromisin;14 gün

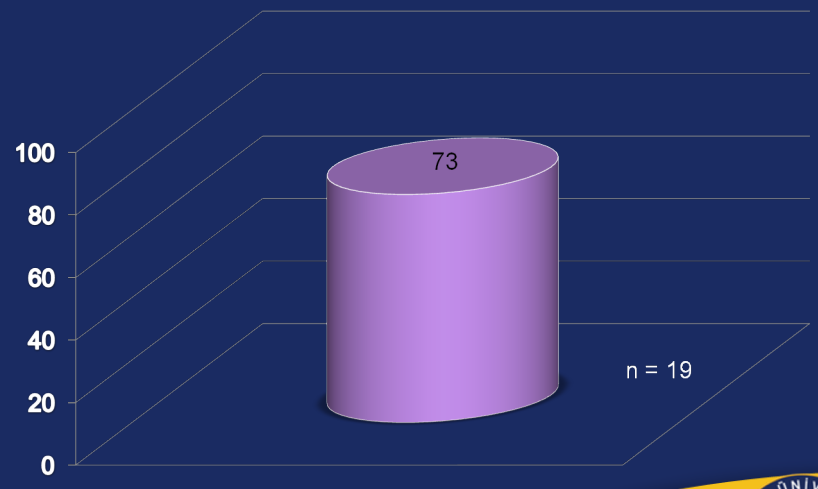
Uygun A.Clin Ther 2008;30(3):528-534.

Ardışık tedavi klaritromisine dirençli olgularda üçlü tedaviden üstündür



Zullo A. Gut 2007;56:1353-1357.
Vaira D. EBM 2007; Oct(12):146.

UÜTF deneyimi
İkinci basamakta ardışık tedavi eradikasyon oranı

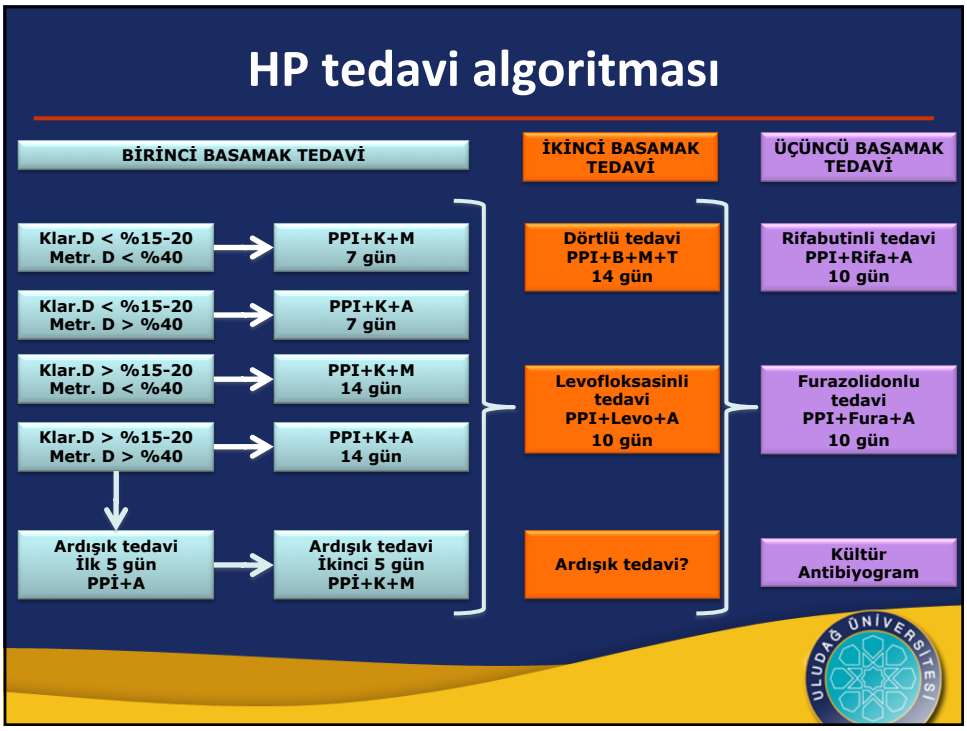


Ardışık tedavi
Kılavuzların görüşü

- İtalyan çalışma grubu → *"ilk basamakta 7 – 14 gün üçlü tedavi veya ardışık tedavi önerilir"*
  Caselli M. 2007
- Amerikan Gastroenteroloji Koleji → *"ardışık tedavi klaritromisin temelli üçlü tedaviye bir alternatif olabilir, ancak ABD de ilk basamakta kullanımının önerilebilmesi için onaylanması gereklidir"*
  Chey WD. 2007
- Avrupa Maastricht III uzlaşısı → *"ardışık tedavi değişik bölgelerde de değerlendirilmeyi hak etmektedir"*
  Malfertheiner P. 2007

Yardımcı tedaviler

- Probiyotikler →
  - Yan etkisi yoktur ama eradikasyon oranlarını arttırmaktadır
    Kim MN. 2008
  - Ne eradikasyon ne de ilaca uyum oranlarını arttırmamaktadır
    Cremonini F. 2002
- Aşı →
  - İlk kez 2004 de gönüllü kişilerde denendi
  - Halen faz I çalışmaları yürümektedir
  - Üretici firma güvenli ve immunojenik olduğunu ileri sürmektedir


HP tedavi algoritması
BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ
İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ
ÜÇÜNCÜ BASAMAK TEDAVİ
Klar.D < %15-20
Metr. D < %40
PPI+K+M
7 gün
Klar.D < %15-20
Metr. D > %40
PPI+K+A
7 gün
Klar.D > %15-20
Metr. D < %40
PPI+K+M
14 gün
Klar.D > %15-20
Metr. D > %40
PPI+K+A
14 gün
Ardışık tedavi
İlk 5 gün
PPİ+A
Ardışık tedavi
İkinci 5 gün
PPİ+K+M
Dörtlü tedavi
PPI+B+M+T
14 gün
Levofloksasinli tedavi
PPI+Levo+A
10 gün
Ardışık tedavi?
Rifabutinli tedavi
PPI+Rifa+A
10 gün
Furazolidonlu tedavi
PPI+Fura+A
10 gün
Kültür
Antibiyogram
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ