



PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

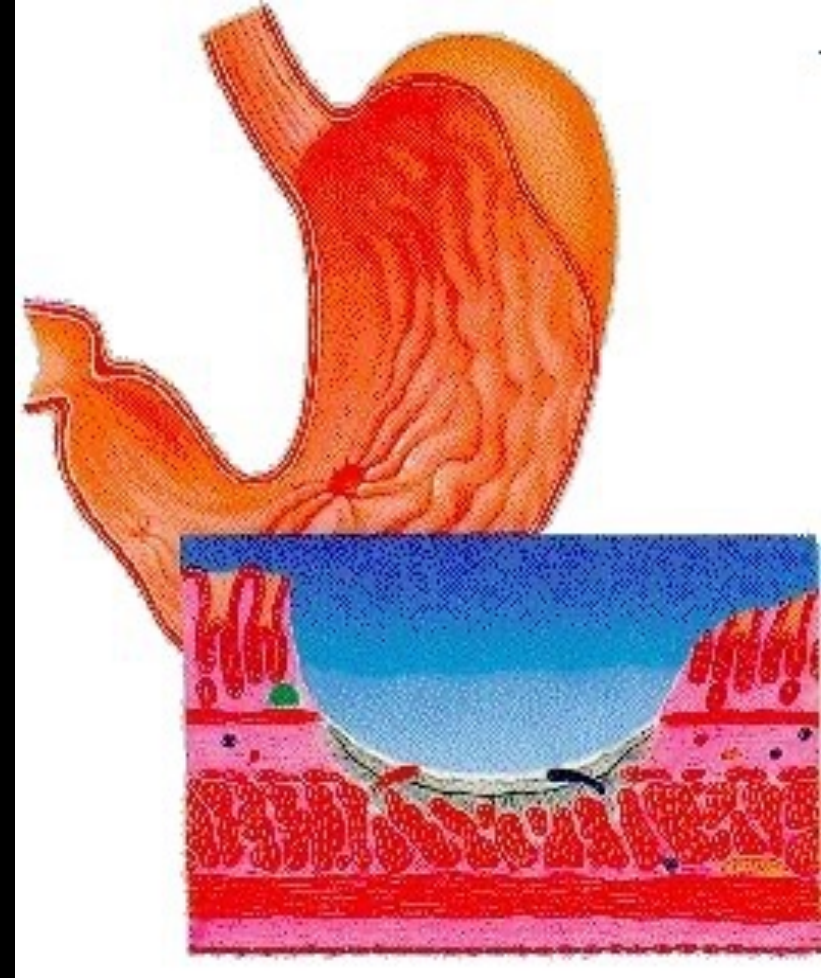
Prof. Dr. Murat KIYICI

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

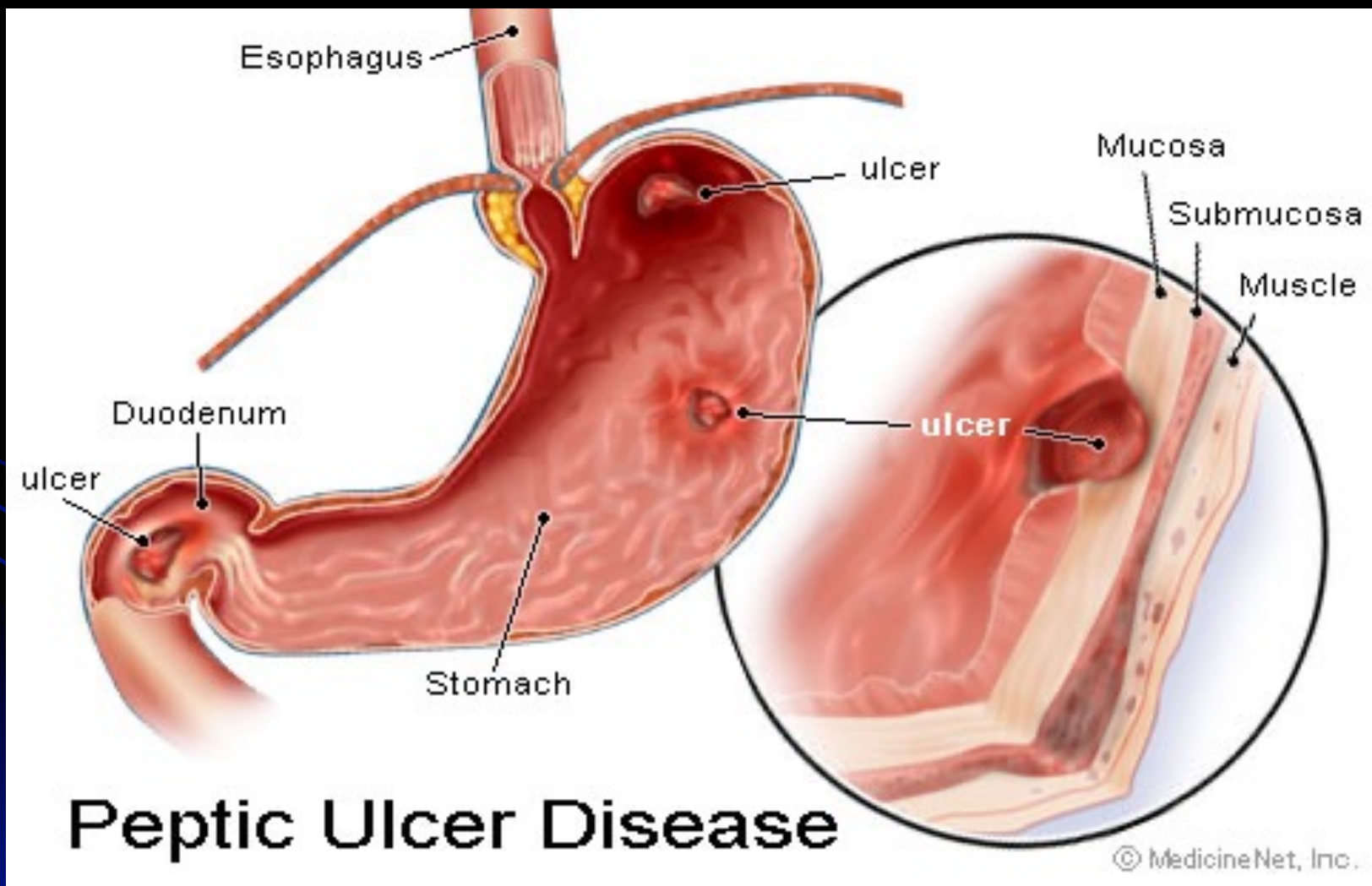
Gastroenteroloji Bilim Dalı

PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

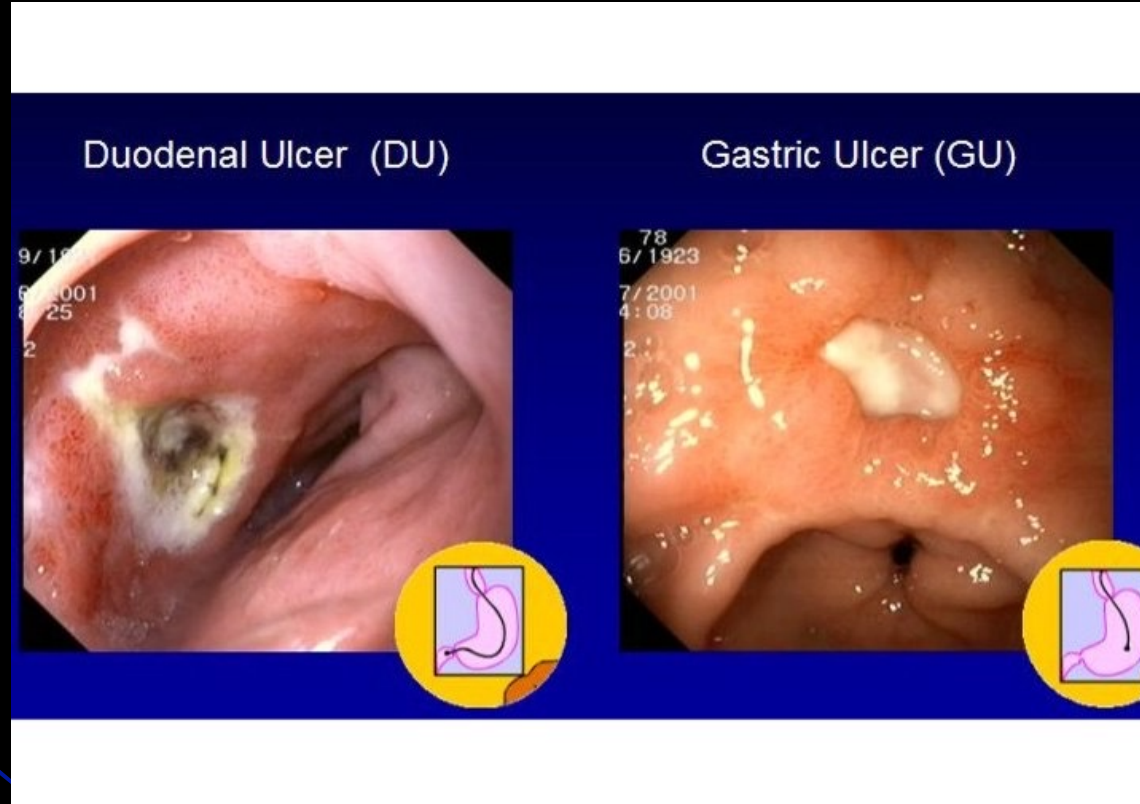
- Histolojik açıdan PÜ; muskularis mukozaya kadar varan yüzey epiteli kaybıdır
- Klinik açıdan; Ülser endoskopik veya radyografik olarak saptanan 5 mm den daha geniş ve derinliği olan mukozal yüzey kayıplarıdır.
- Erozyon < 5 mm ve yüzeysel
- Erozyonlar sızıntı şeklinde kanar, skar ve perforasyona neden olmaz
- Temel ilke: “Asit-peptik aktivite + savunmanın bozulması → Ülser”



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 (özellikle yaşlı, çok ilaçlı, komorbid hastada).

Etiyoloji / Patogenez

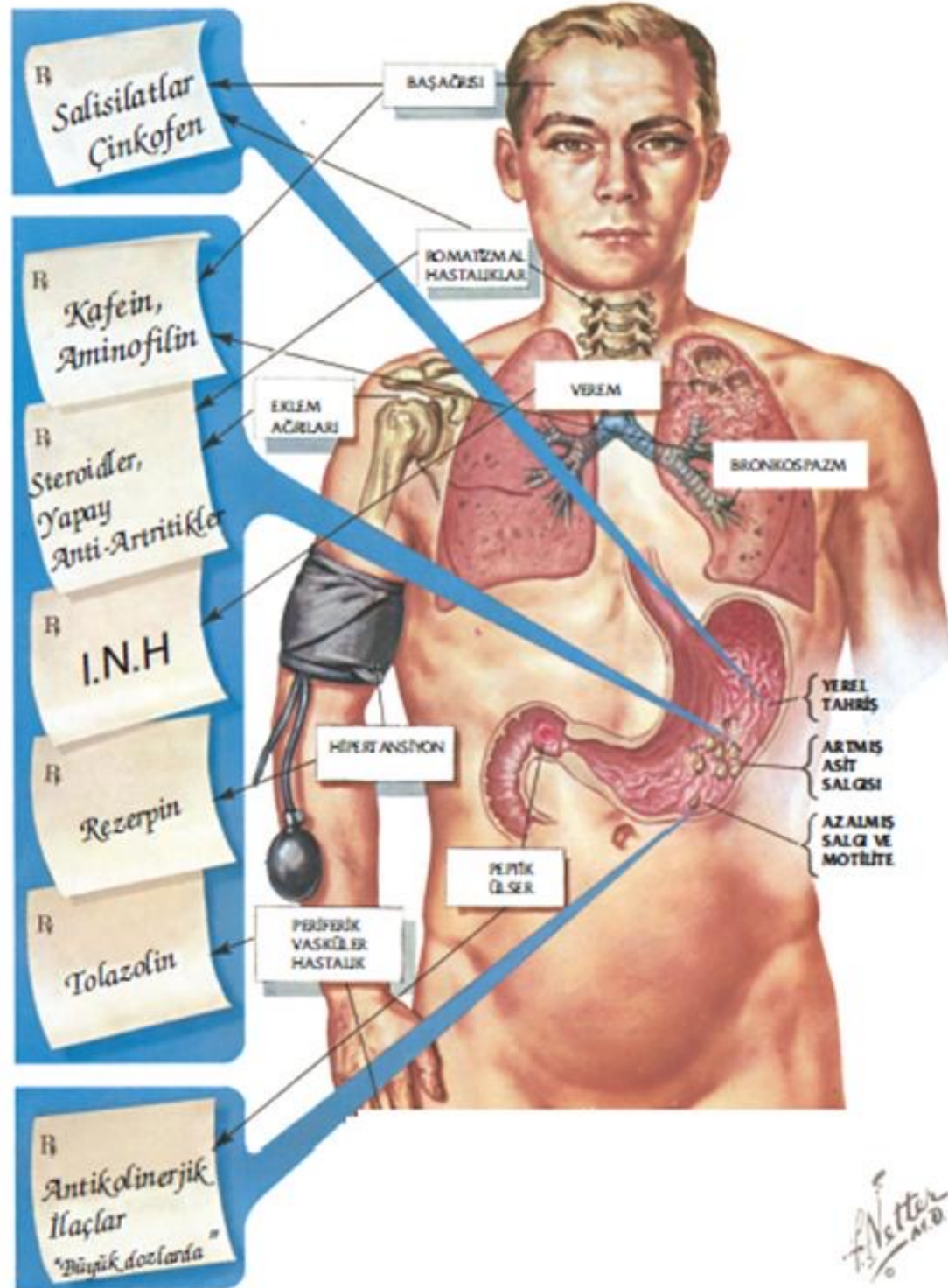
- **Majör 3 grup:**
 - H. pylori ilişkili ülser
 - ilaç (NSAİİ, aspirin, antitrombosit) ilişkili ülser
 - HP (–) / NSAİİ (–) idiopatik ülser → 2020'lerden sonra bildirimi arttı
- **Risk artıranlar:** Sigara, şiddetli stres, kritik hastalık, hipersekretuar durumlar (ZE), Crohn, HSV/CMV ülserleri, steroid + NSAİİ birlikte kullanımı.
- **Güncel ek:** “Gizli NSAİİ” (OTC ağrı kesiciler, kombine soğuk algınlığı ilaçları) mutlaka sorgulanmalı.

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 aldığıında 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→ PPI vermeksizin sadece Ab tedavisi ile HP (+) olgularda ülserler iyileşebiliyor
- PEPTİK ÜLSER BİR ENFEKSİYÖZ HASTALIKTIR???
- Enfeksiyöz hastalık = H. Piloni gastriti
- Ancak bu kronik enfeksiyonun peptik (özellikle duodenal) ülser oluşturduğu açık değildir
- “2020’den sonra HP-negatif, NSAİİ-negatif ülser oranı artıyor → mutlaka başka ilaçlar, iskemik mukoz, kritik hastalık da sorgulanmalı”



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 selektif NSAİİ

Non-selektif NSAİİ

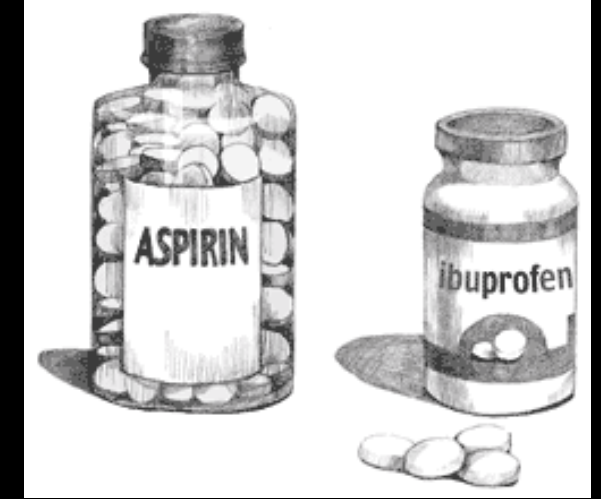
COX-2 fizyolojik koşullarda dokularda bulunmaz ancak, inflamasyon varlığında dokularda indüklenir ve inflamasyona yanıt olarak üretilir. Araşidonik asit yoluyla inflamatuvar mediyatörler prostaglandin E2 (PGE2) ve prostasiklin (PGI2) kaynağıdır

- Gastrointestinal sitoproteksiyon
- Platelet aktivitesi

- İnflamasyon
- Ağrı
- Ateş

ASA ve NSAİİ' LERİN ETKİSİ

- 30-80 mg/gün ASA Trombosit disfonksiyonu → Ülserlerden kanama
- Biraz daha yüksek dozlar akut, yüzeysel gastrik erozyonlara yol açar
- Yüksek dozlar (7-11 gr/hafta) uzun dönemde kronik ülser oluşturur
- Uzun dönem NSAİİ alanların
 - En az %15–30'' unda endoskopide lezyon görülmektedir
 - 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 artırır
 - Mukozal kan akımını artırır
 - Anjiogenezi artırır
- 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



© 2010 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 267: 105–113

NSAİ ilaç kullanımı;
7 ileri **1**'inde
üst gastrointestinal olayla ilişkili
hastaneye yatış ve ölümün
%30'undan sorumludur.¹

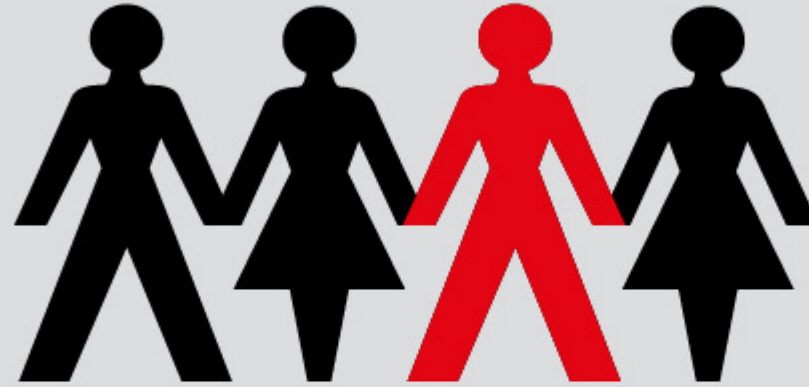
1. Bhatt et al. JACC 2008 Vol. 52, No. 18; 1502–17

**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**

NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaç

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

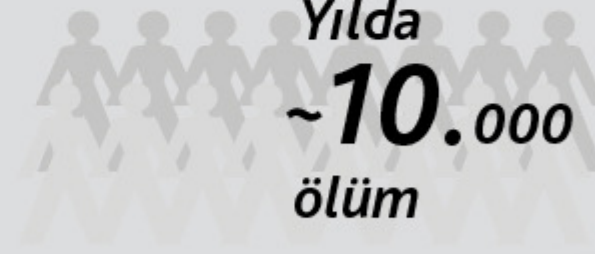
NSAİ ilaçlar, ciddi oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilir.^{1,2*}



4 kişiden **1**'inde
ülser



Yılda
100.000
üzerinde hastane yatışı



Yılda
~10.000
ölüm

*Kronik NSAİ ilaç kullanan hastalarda riskler²

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

Kronik NSAİ 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.

ASA'nın kardiyovasküler yararları

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

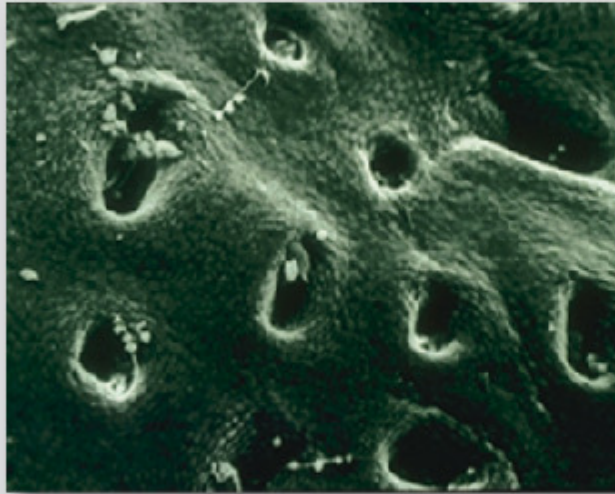
- İnme %20
- MI %30
- Vasküler olaylar %30
- Mortalite %18

Azaltıyor

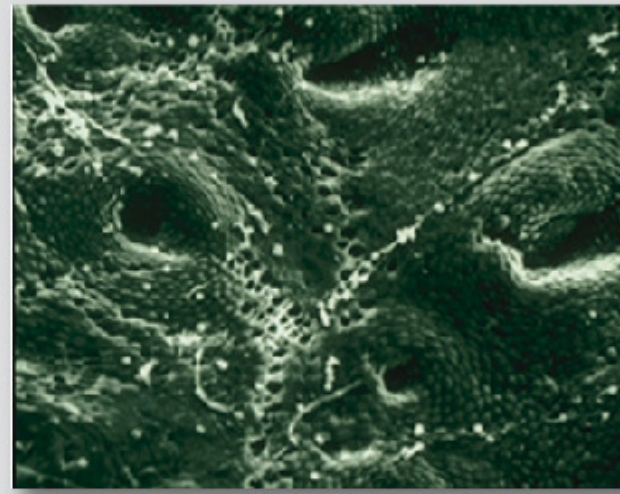
Gastrointestinal kanama 2.5 kat artıyor !

NSAİ ilaç ve ASA kullananlarda çeşitli derecelerde gastrik erozyon izlenmektedir^{1,2}

ASA'nın mide mukozası üzerindeki iritan etkisi¹



Normal mide mukozası



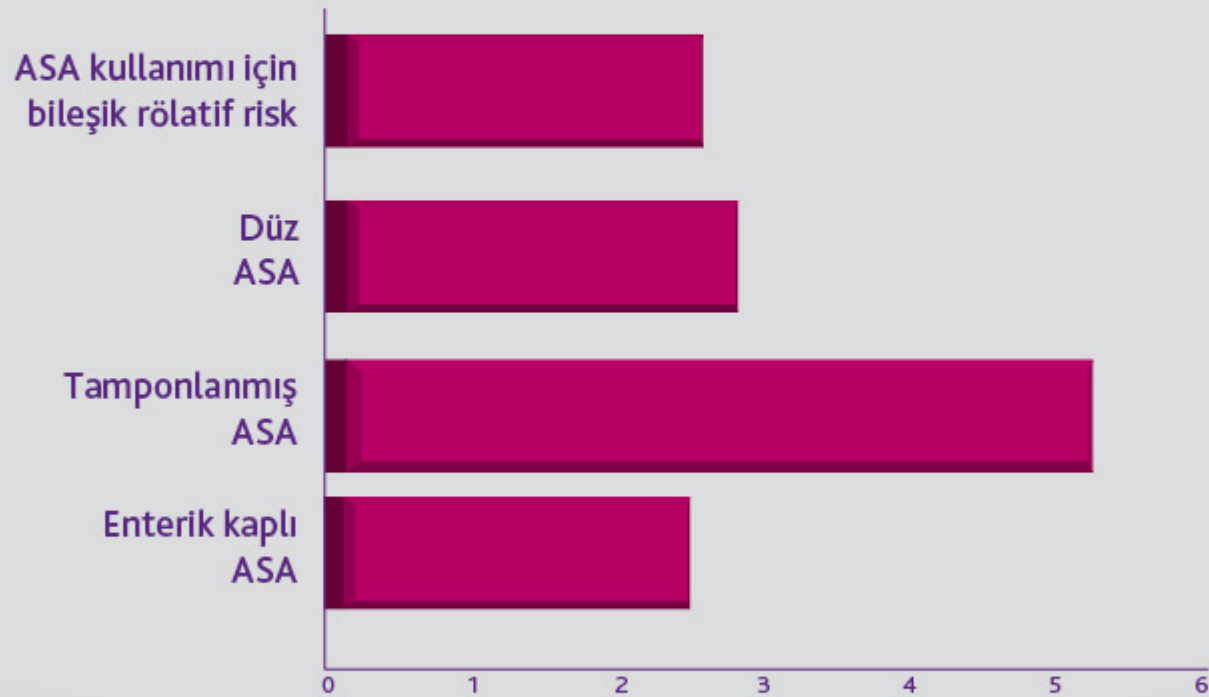
ASA aldıktan 16 dakika sonra
mide mukozası

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.

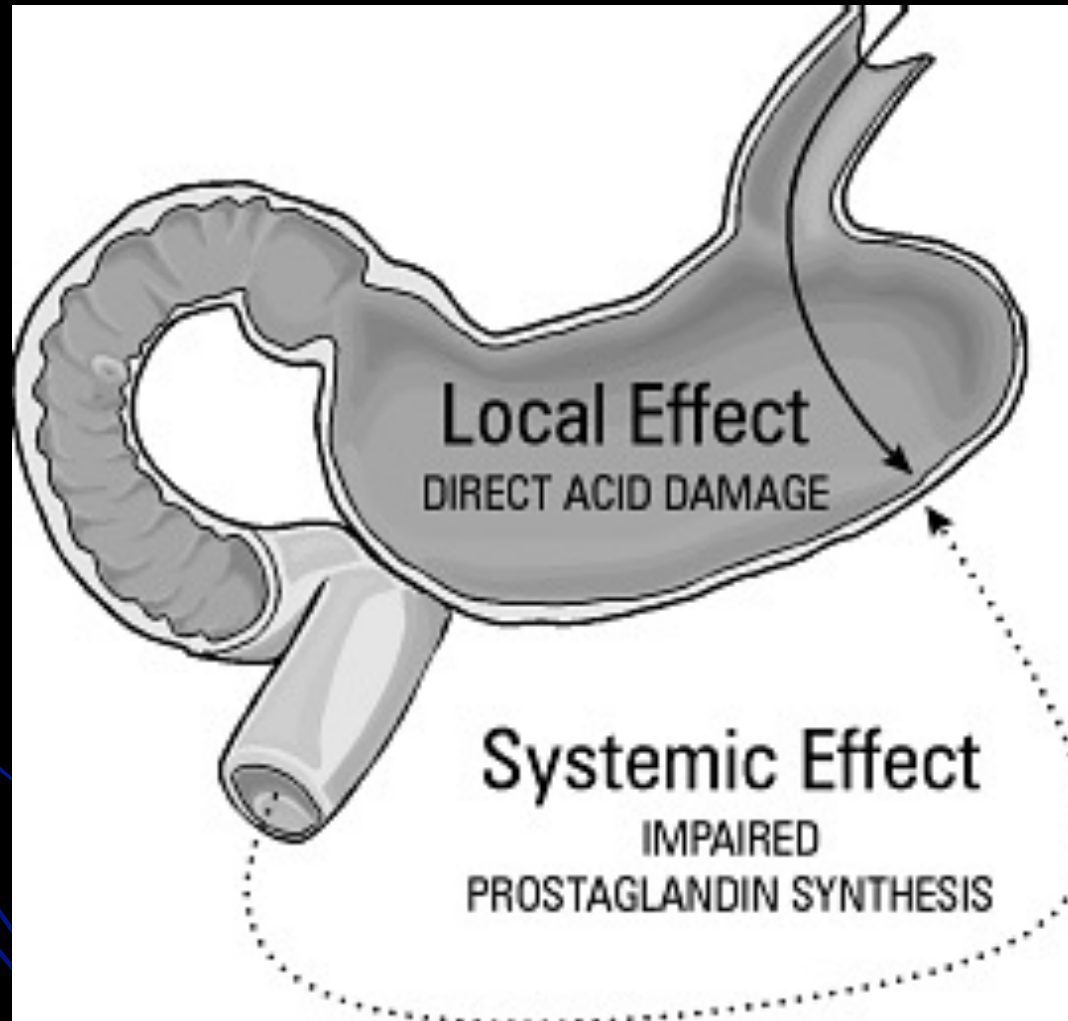
ASA düşük dozda ya da farklı yollarla uygulandığında da GI risk azalmamaktadır

Ciddi üst GI komplikasyon rölatif riski



Grafik referanstan uyarlanmıştır.

NSAİ ilaçlarla oluşan ülser patogenezi



NSAİ 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 GİS kanama öyküsü olanlar
- Birlikte:
 - aspirin
 - kortikosteroid
 - klopidoğrel
 - antikoagülan
 - steroid alanlar
- Yüksek doz veya çoklu NSAİİ kullananlar
- Alkol, sigara kullananlar

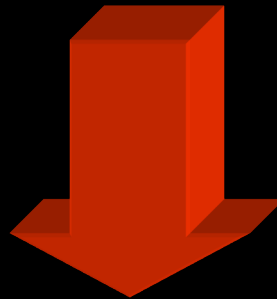
Singh *et al.*, *J Rheumatol* 1999; **26**(Suppl 56): 18-24.
Larkai *et al.*, *J Clin Gastroenterol* 1989; **11**: 158-62.
Graham *et al.*, *Ann Intern Med* 1993; **119**: 257-62.
Hawkey, *Gastroenterol* 2000; **119**: 521-35.

NSAİi-Peptik Ülser

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

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.

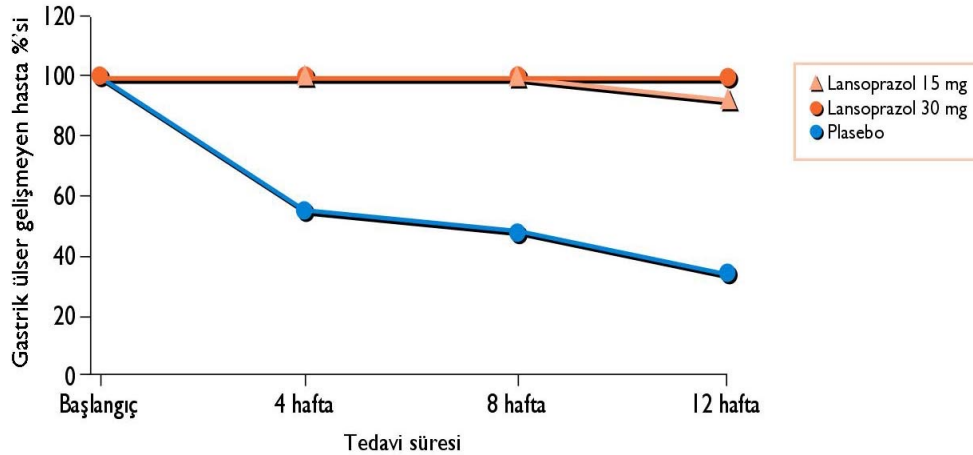
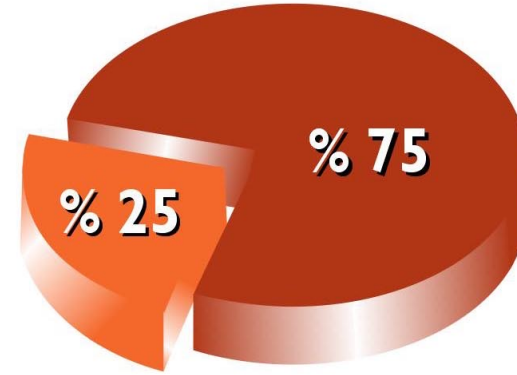
50 yaş üzeri ve miyokard infarktüsü geçirmiş olanlarda bu oran %72'den fazladır.

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 GIS ülser komplikasyon riskini artırır.

DÜŞÜK DOZ ASPİRİN VE PPI KULLANIMI

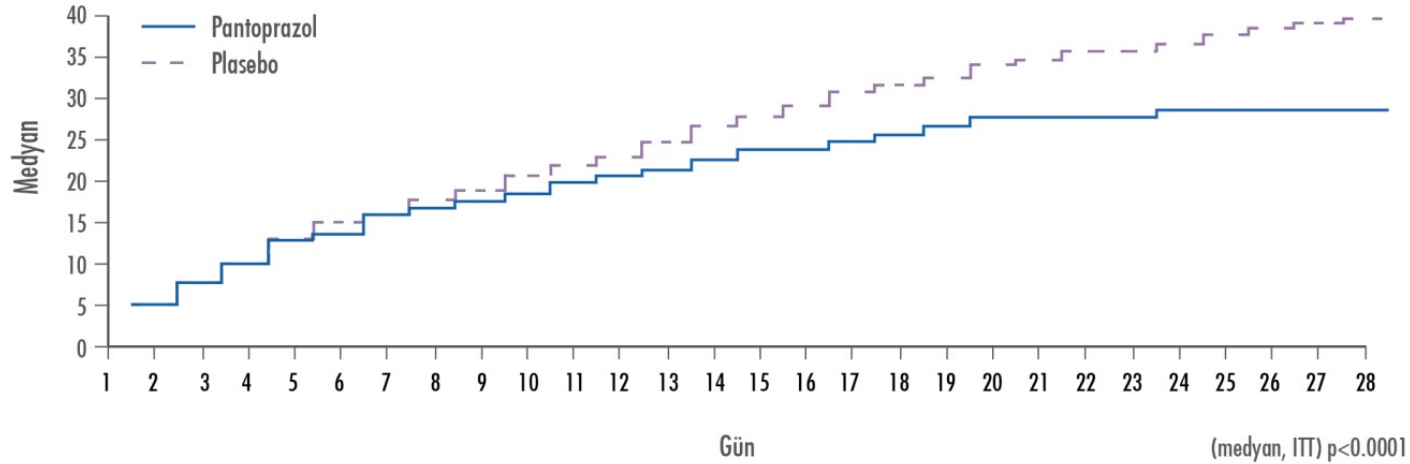
50 yaş üstü yetişkinlerin % 25'i düşük doz ASA kullanıyor.



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

PPI' lar NSAİi tedavisi sırasında oluşan GİS semptomlarını anlamlı olarak iyileştirir.¹

Çalışma süresince kümülatif ortalama semptom yükü

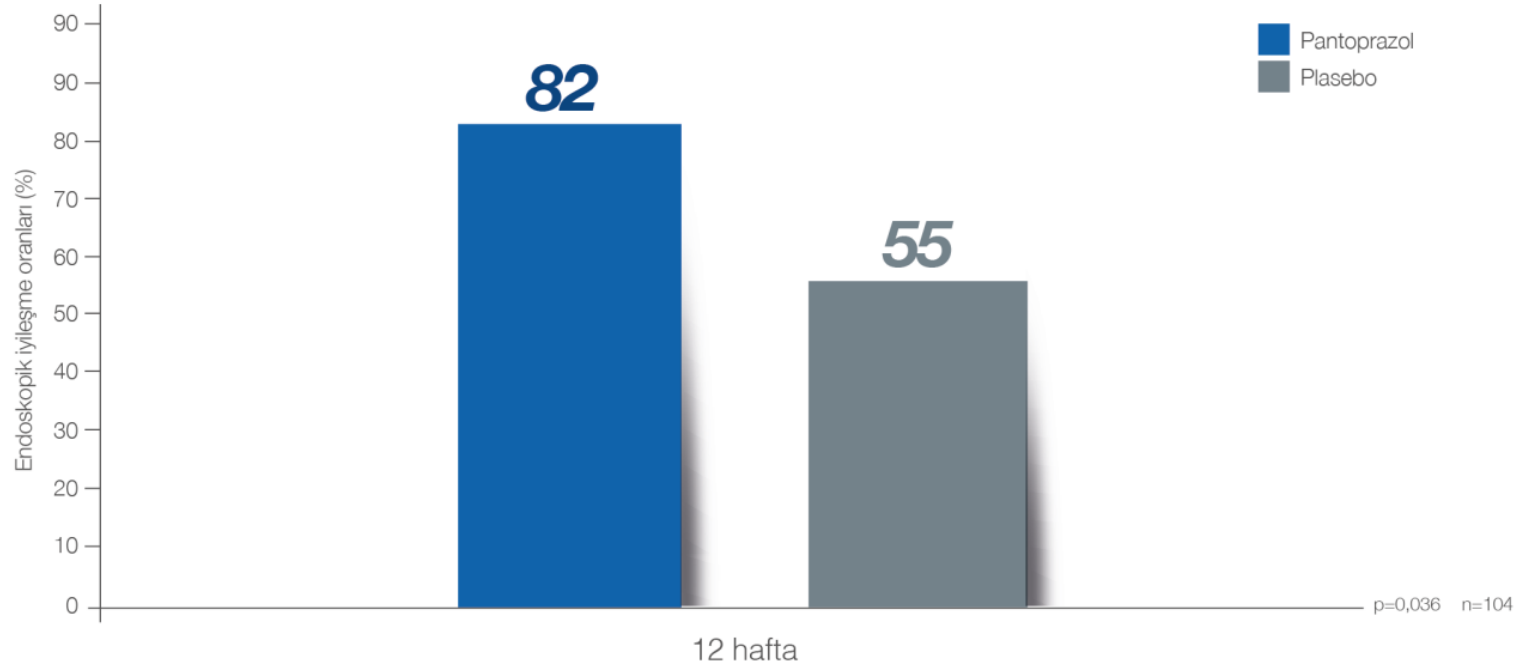


Pantoprazol grubundaki hastalar **tedavi süresinin %54'ünde,** GİS semptomu yaşamadılar.¹

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

NSAİi: Nonsteroid antiinflatuar 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



Prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel grup çalışması

NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

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

NSAİ ilaç kullananlarda gastrointestinal risk faktörleri

Yüksek risk

1. Komplike ülser öyküsü, özellikle son zamanlarda
2. Multipl (>2) risk faktörü

Orta risk

1. Yaş >65
2. Yüksek doz NSAİ ilaç
3. Komplike olmamış ülser öyküsü
4. Birlikte ASA, kortikosteroid veya antikoagülan kullanımı

Düşük risk

1. Risk faktörü yok

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

H.pylori bağımsız bir additive risk faktörüdür. Uzun süre NSAİ ilaç kullanacaklarda kontrol edilmeli, (+) ise tedavi edilmelidir. Tedavi sonrası korunma risk faktörlerine göre olmalıdır.

NSAİ ilaç alanlarda Gİ risk değerlendirme skalası

Kardiyovasküler risk	Gastrointestinal risk*		
	Düşük	Orta	Yüksek
Düşük	NSAİ ilaç	NSAİ ilaç + PPI/Misoprostol	Mümkünse alternatif tedavi veya COX2 inhib + PPI/Misoprostol
Yüksek (Düşük doz ASA gerek)	Naproksen + PPI/Misoprostol	Naproksen + PPI/Misoprostol	NSAİ ilaç veya COX2'den kaçın alternatif kullan

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

* Gİ risk değerlendirilmesi düşük (risk faktörü yok), orta (1-2 risk faktörü), yüksek (multipl risk faktörü veya geçirilmiş ülser komplikasyonu veya steroid veya antikoagülan)

Ülser öyküsü olan tüm hastalar *H.pylori* için taranmalı ve eradike edilmelidir.

H.pylori bağımsız bir additive risk faktörüdür. Uzun süre NSAİ ilaç kullanacaklarda kontrol edilmeli, (+) ise tedavi edilmelidir. Tedavi sonrası korunma risk faktörlerine göre olmalıdır.

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 > GU üstünlüğü eskiye göre azaldı; NSAİİ ülserleri daha çok mide ülseri şeklinde görülüyor.
- 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**.
- Düşük doz **aspirin + NSAİİ + antitrombotik** kullanan yaşlı hasta sayısı arttığı için ülser ve özellikle kanamalı ülser klinik olarak hâlâ önemlidir
- 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 tanımlı 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 sırtta 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 provoke 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

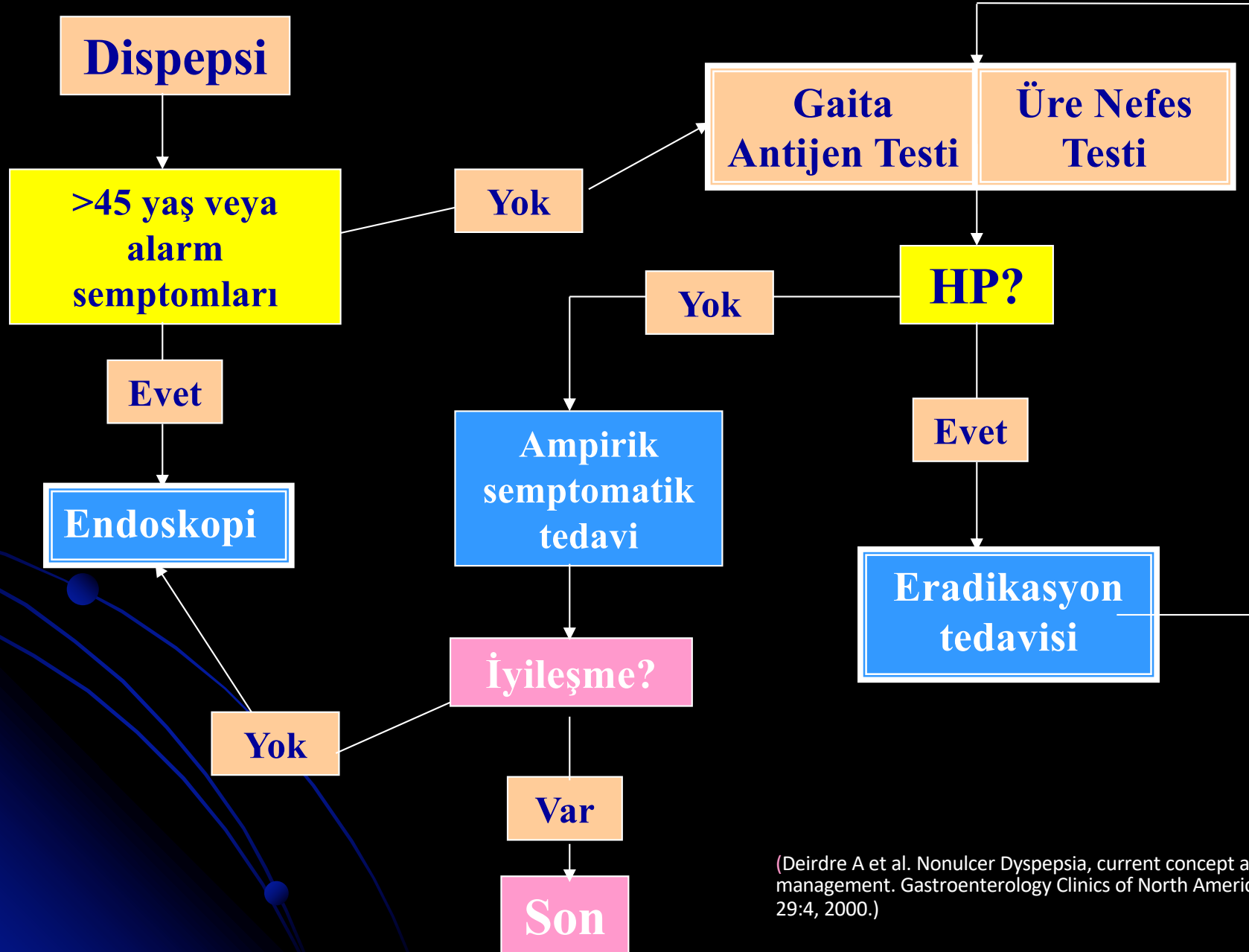
LABORATUAR BULGULAR

- 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 ayırlamaz
- Ortak görüş→ 40-45 yaş altında, klasik – ankomplike ülser semptomları olan, alarm semptomları olmayan hastalar H2RA veya PPI 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

“Test et – tedavi et” stratejisi:



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

«Test and Treat» Güncelleme

- “PPI veya antibiyotik yakın zamanda aldıysa test negatif çıkabilir → 2–4 hafta sonra tekrar test.”
- “HP (+) bulunan her hasta tedaviden sonra «test-of-cure»’a gider.”
- “HP prevalansı < %20 ise doğrudan endoskopi seçeneği düşünülebilir.”

RADYOLOJİK ÇALIŞMALAR

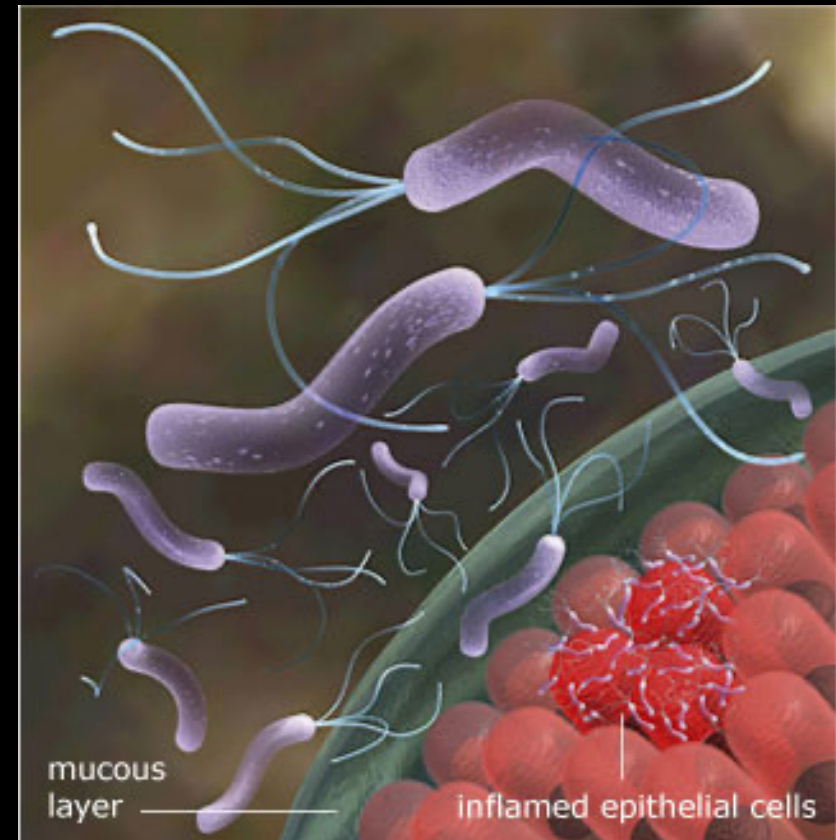
- Düz filmler yararsız, ancak perforasyonda kullanılır
- ÖMD grafisi→
 - Tek veya çift kontrast olabilir
 - Yaygındır
 - Ucuzdur
 - Güvenlidir
 - Kolay tolere edilir
 - Ancak **tanısal yanlışlık oranı yüksektir (% 20-30)**, biyopsi alınamaz, tedavi amaçlı girişim yapılamaz, yüzeysel lezyonları gösteremez
- Bu nedenle ampirik tedaviye yanıtızsız 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 benignidir ve biyopsi alınması gerekmez.
- DU ve GU hastalarında endoskopi sırasında antrumdan HP çalışılmalıdır.
- 40 Yaş üstündeki kişilerde GU kesinlikle Bx $\pm$ 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*)



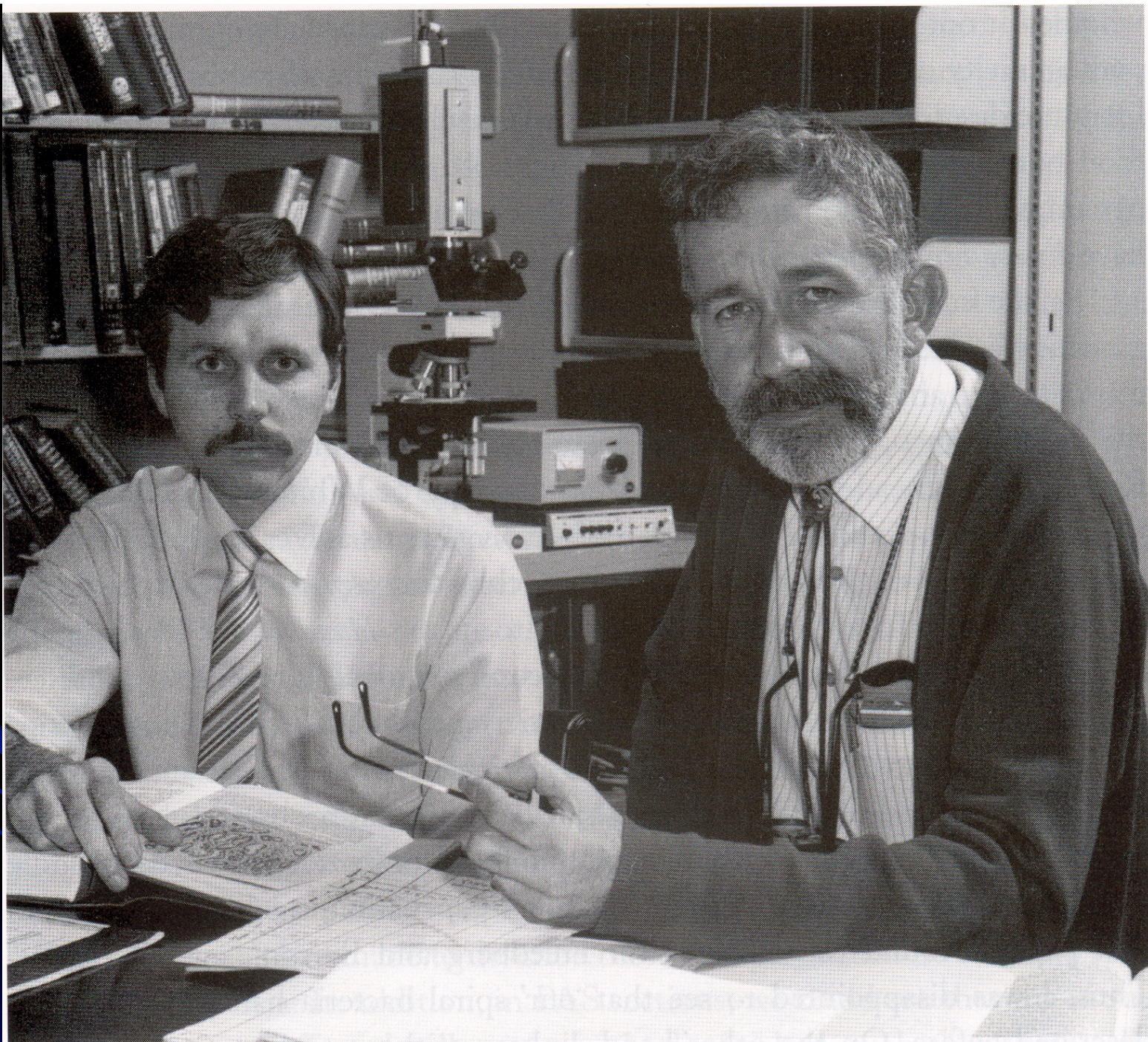
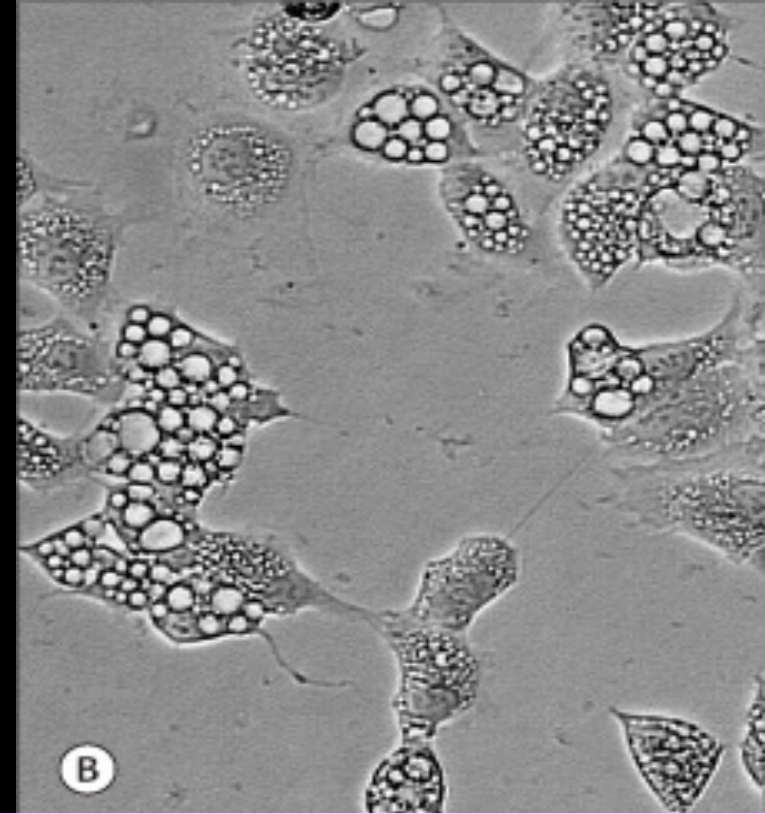
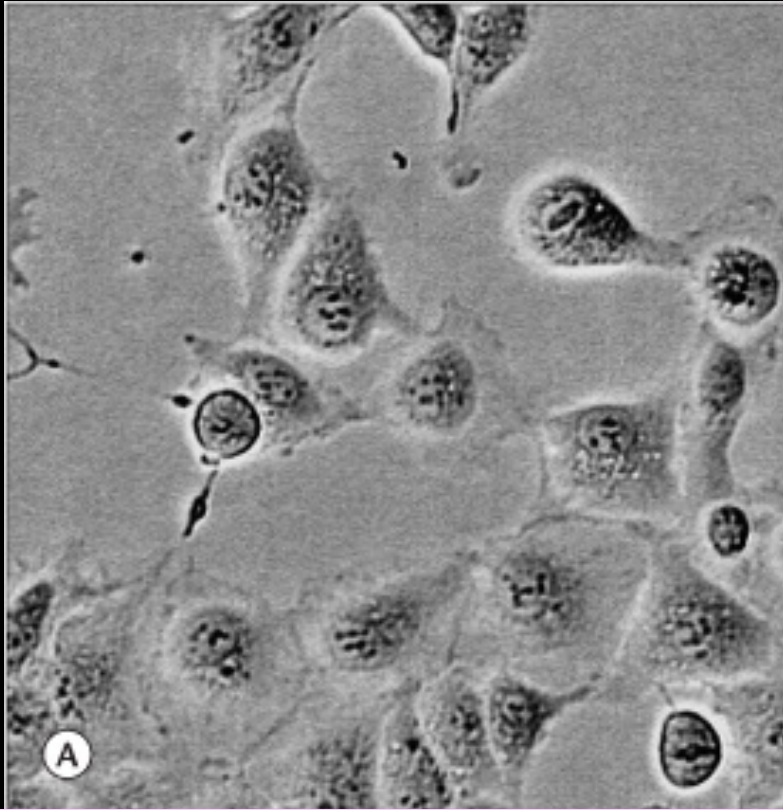


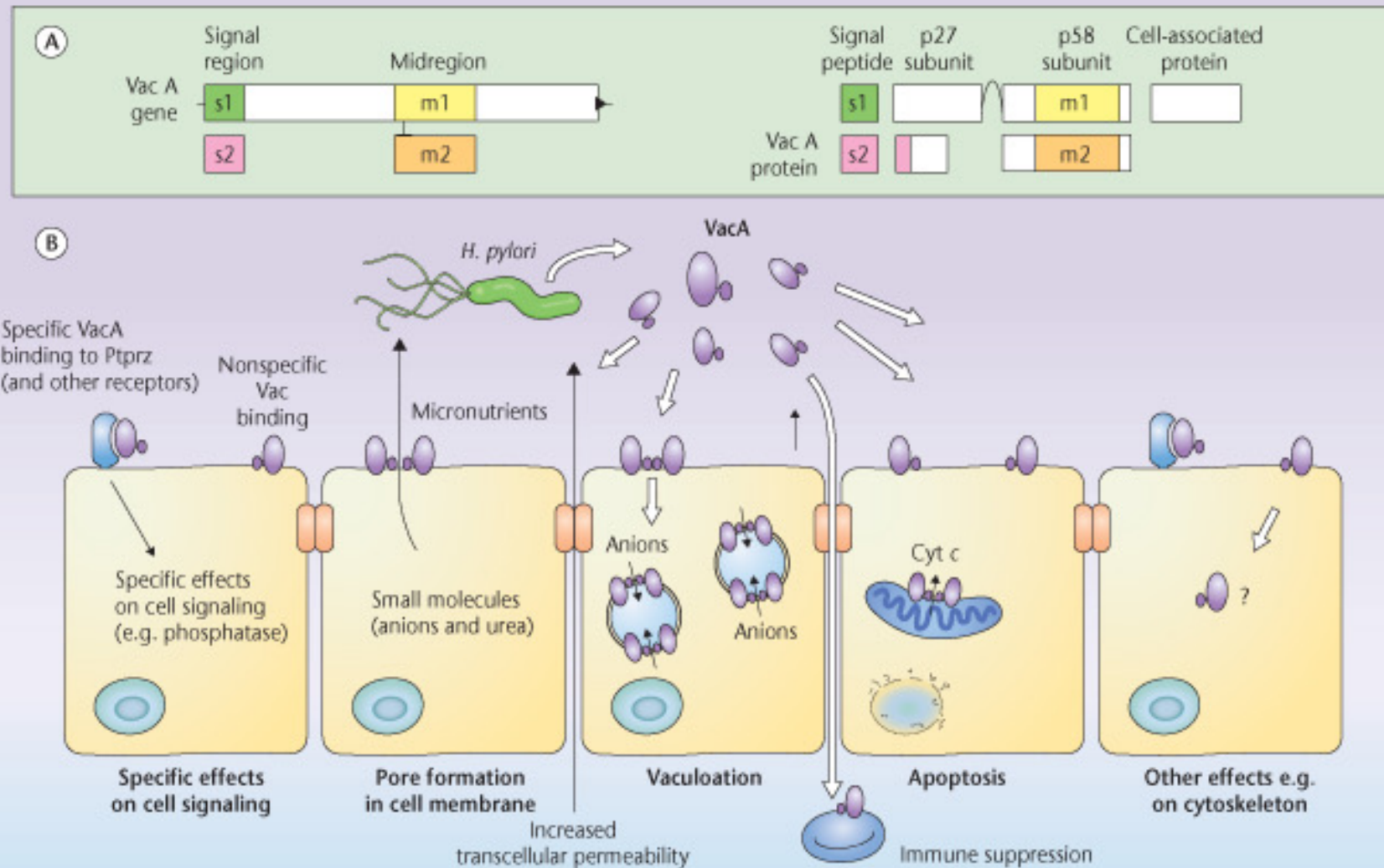
FIGURE I Barry Marshall and Robin Warren in July 1984.



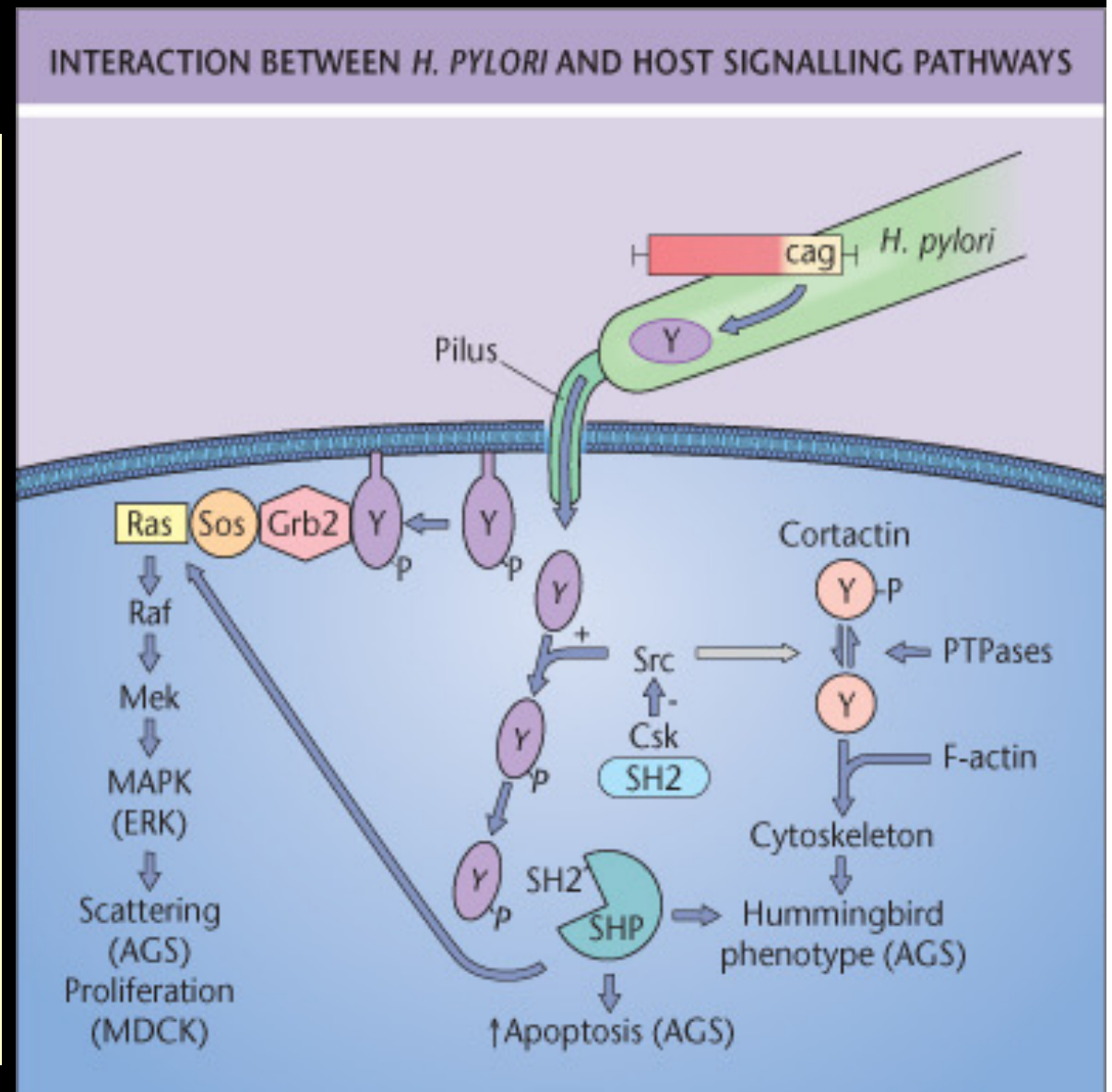
- HP vakuolizasyon toksininin (VacA) gastrik epitel hücrelerinde vakuoller oluşturmaları
 - A → Toksin verilmemiş
 - B → Toksin verilmiş

Vakuoliasyon A (VacA) sitotoksini ile konak ilişkisi

INTERACTION BETWEEN VacA CYTOTOXIN AND HOST

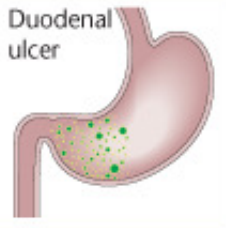


- # HP Tip 4 Sekresyon Sistemi ve CagA (Sitotoksisite A) Proteininin konak sinyal yolları üzerine etkisi

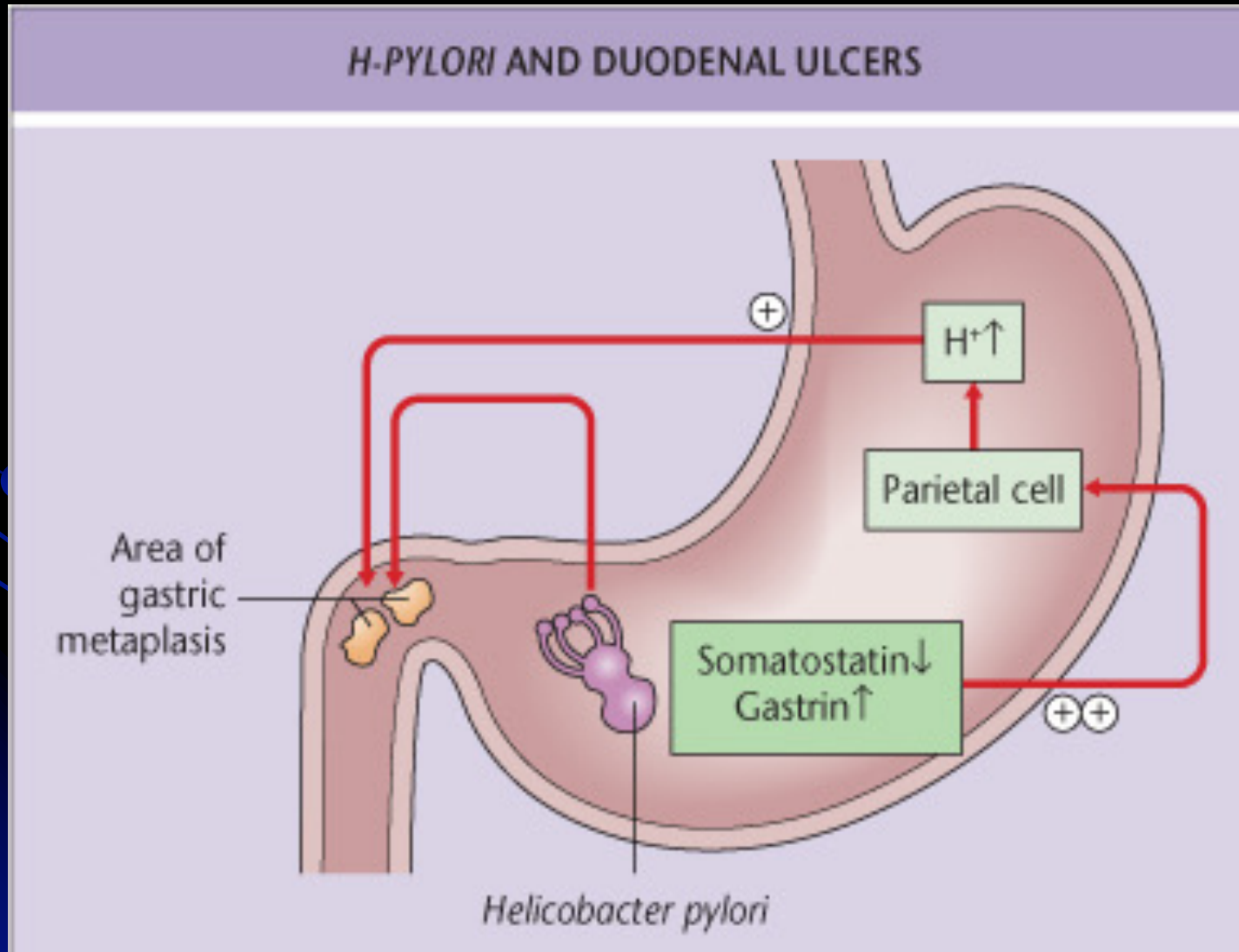


HP ENFEKSİYONU

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

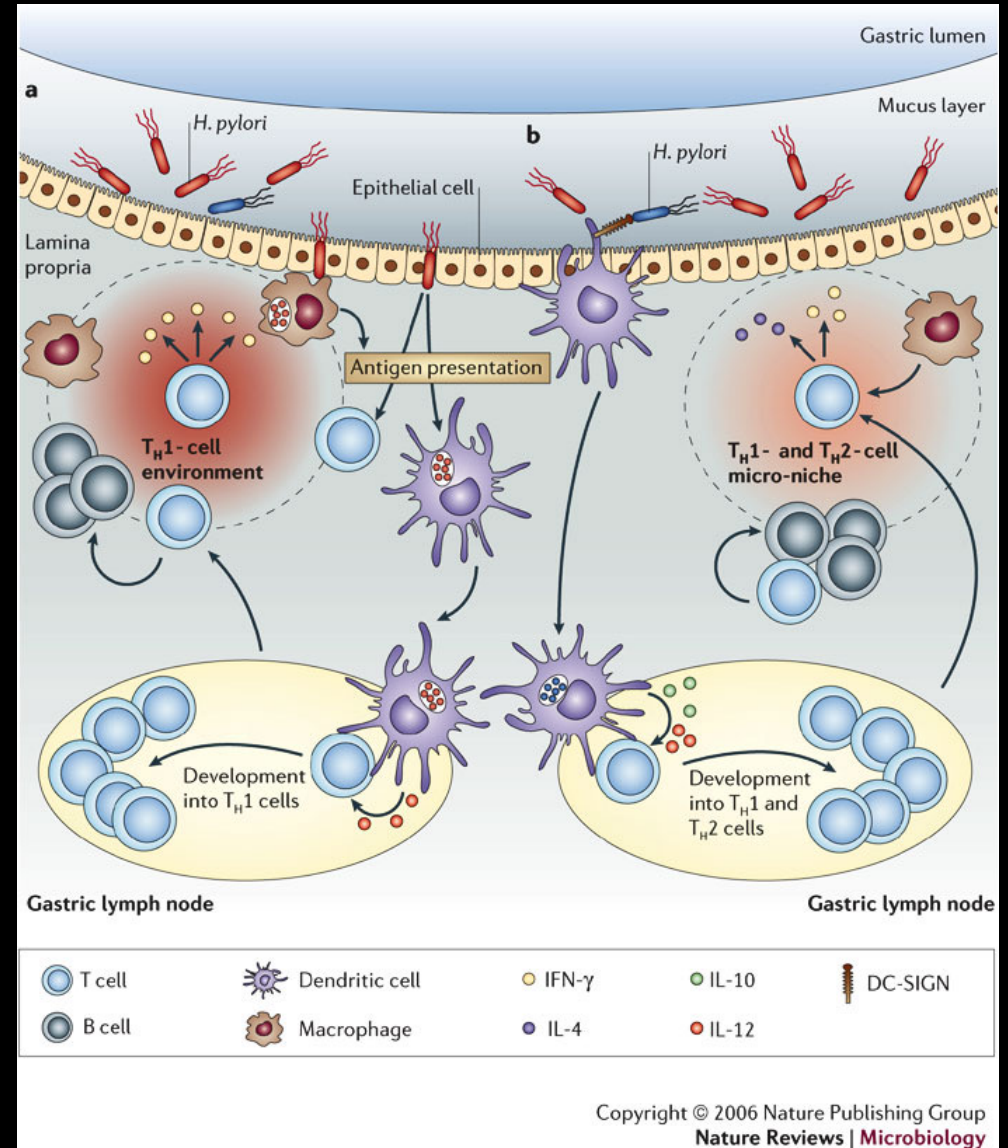
COMMON TOPOGRAPHICAL PATTERNS OF CHRONIC GASTRITIS	
NON-ATROPHIC	ATROPHIC
 Initial infection. Non-atrophic pangastritis	 Gastric ulcer & cancer Multifocal atrophy accompanied by metaplasia
 Duodenal ulcer Antrum predominant, Minimal corpus involvement	 Gastric cancer & ulcer Corpus-predominant gastritis with atrophy. Antrum normal

HP nasıl DÜ oluşturur?



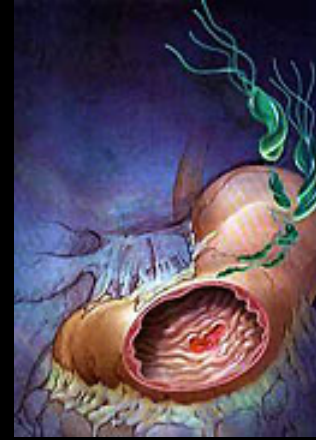
•HP ilişkili **PU hastalığında** mide mukozasında **Th1** efektör hücrelerin kronik bir şekilde çoğunluktadır. Bunlar İFN salgılar.

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



HP' nin SAPTANMASI

- Tek başına % 100 doğru test yok
- Endoskopiye ihtiyaç olup olmasına 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-ENDOSKOPIK 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 CO² ölçülerek tanı konur
- Yakın zamanda (4 hf) Ab, Bizmut veya (1-2 hf) PPI 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) PPI kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir.
- Gaita ile çalışmanın güçlükleri vardır

ENDOSKOPIK 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) PPI 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 görülme 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?

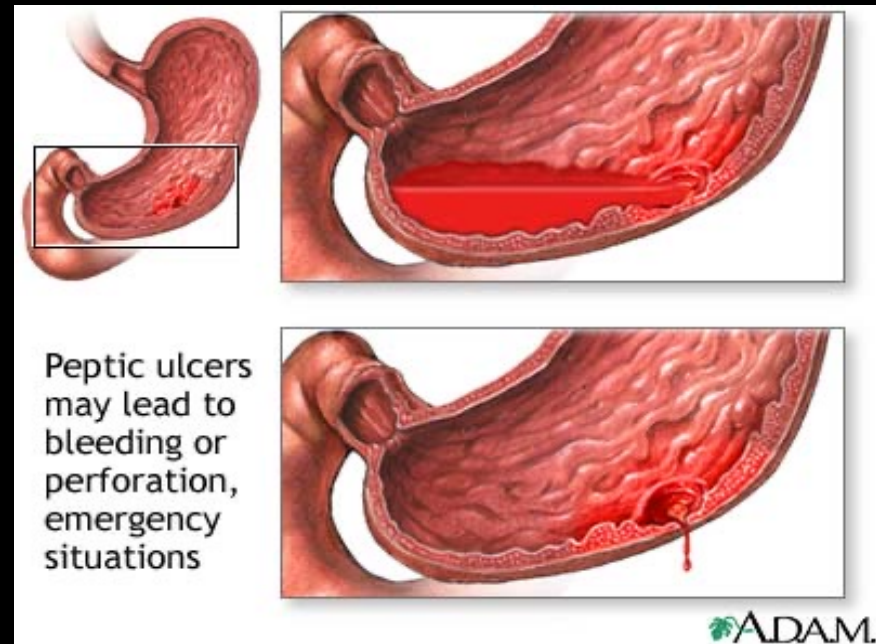
- İnatçı veya komplike ülser varlığında Hp infeksiyonunun eradikasyonunun başarısı test edilmesi önerilmekteydi
- Günümüzde mümkün olan tüm hastalarda bunun değerlendirilmesi tavsiye edilir
- Hastanın isteği de önemlidir.
- Bu nedenle non-invazif testlerle Hp eradikasyonu değerlendirilmelidir.

HP Tanısı Güncelleme

- Testten ≥ 2 hf önce **PPI**, ≥ 4 hf önce **antibiyotik/bizmut** kesilmeli (yanlış negatiften kaçınmak için).
- «**Test and treat**» hâlâ geçerli; ama HP prevalansı %20'nin altına düşen bölgelerde endoskopi eşiği daha aşağı çekiliyor.
- «**Test-of-cure**» artık tüm hastalarda öneriliyor (sadece komplike ülserlerde değil).
- **Tercih edilen test:** ^{13}C üre nefes testi veya monoklonal dışkı antijen testi.

KOMPLİKASYONLAR

- OBSTRÜKSİYON
- KANAMA
- PERFORASYON
- PENETRASYON



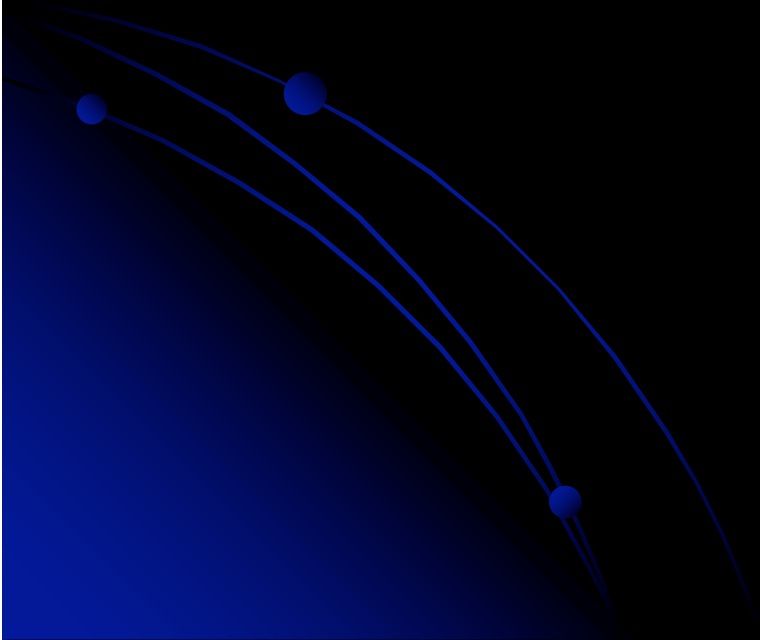
Komplikasyonlar

- 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

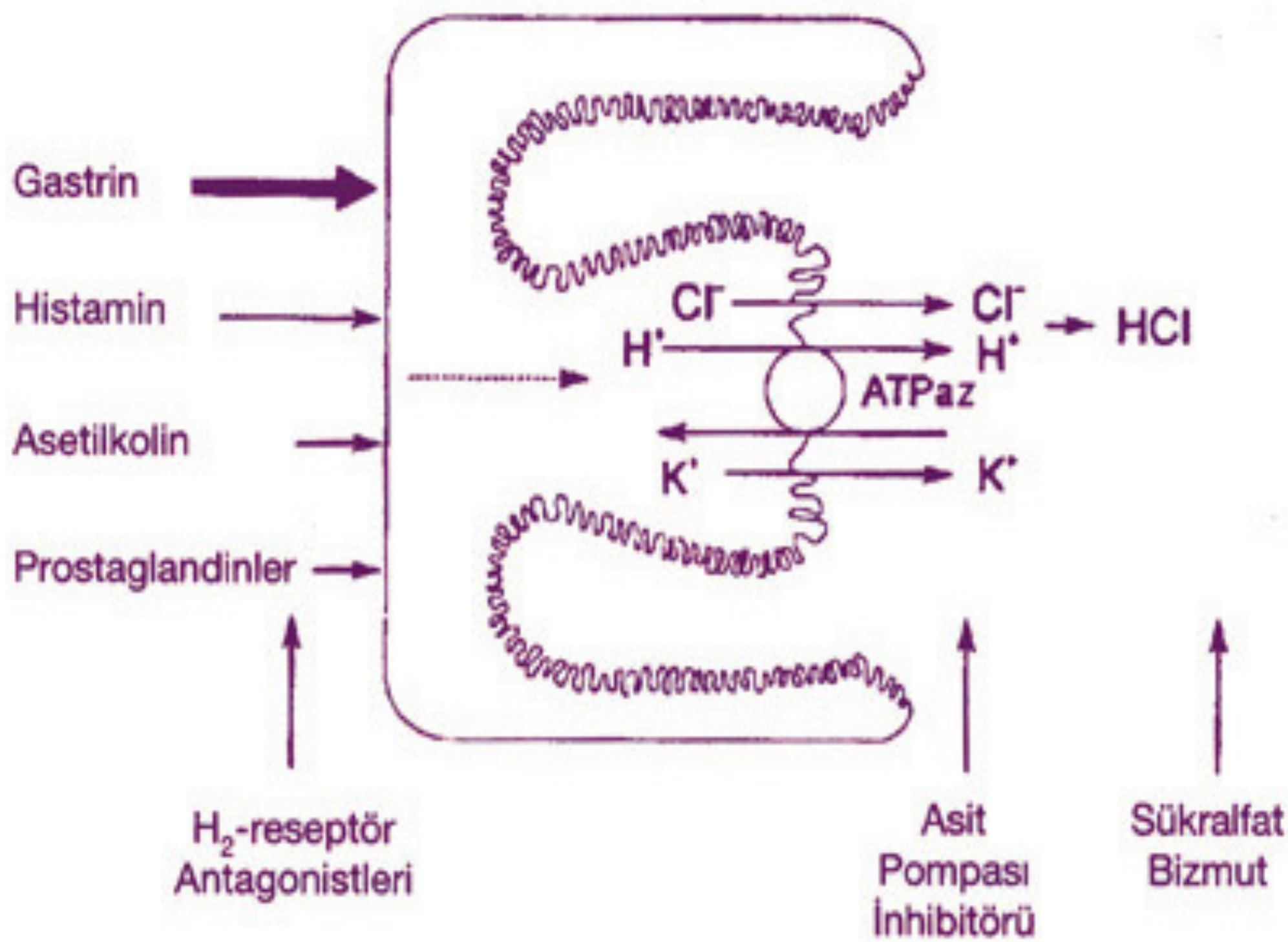
- Mide ülserlerinde hematemez, duodenal ülserde melena daha sıktır
- **Ülser kanamalarının** % 90' ı kendiliğinden durur. Mortalite % 10 dur.
- % 10 -15 hastada kanama ülserin ilk belirtisi olabilir
- NSAİİ kullananlar ve ZE sendromunun ilk belirtisi ülser perforasyonu olabilir
- Bazı hastalarda **perforasyon** 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 (**H₂ reseptör antagonistleri, PPI**)
- ▶ 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.

H₂ 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 (=taşıflaksi)** 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.

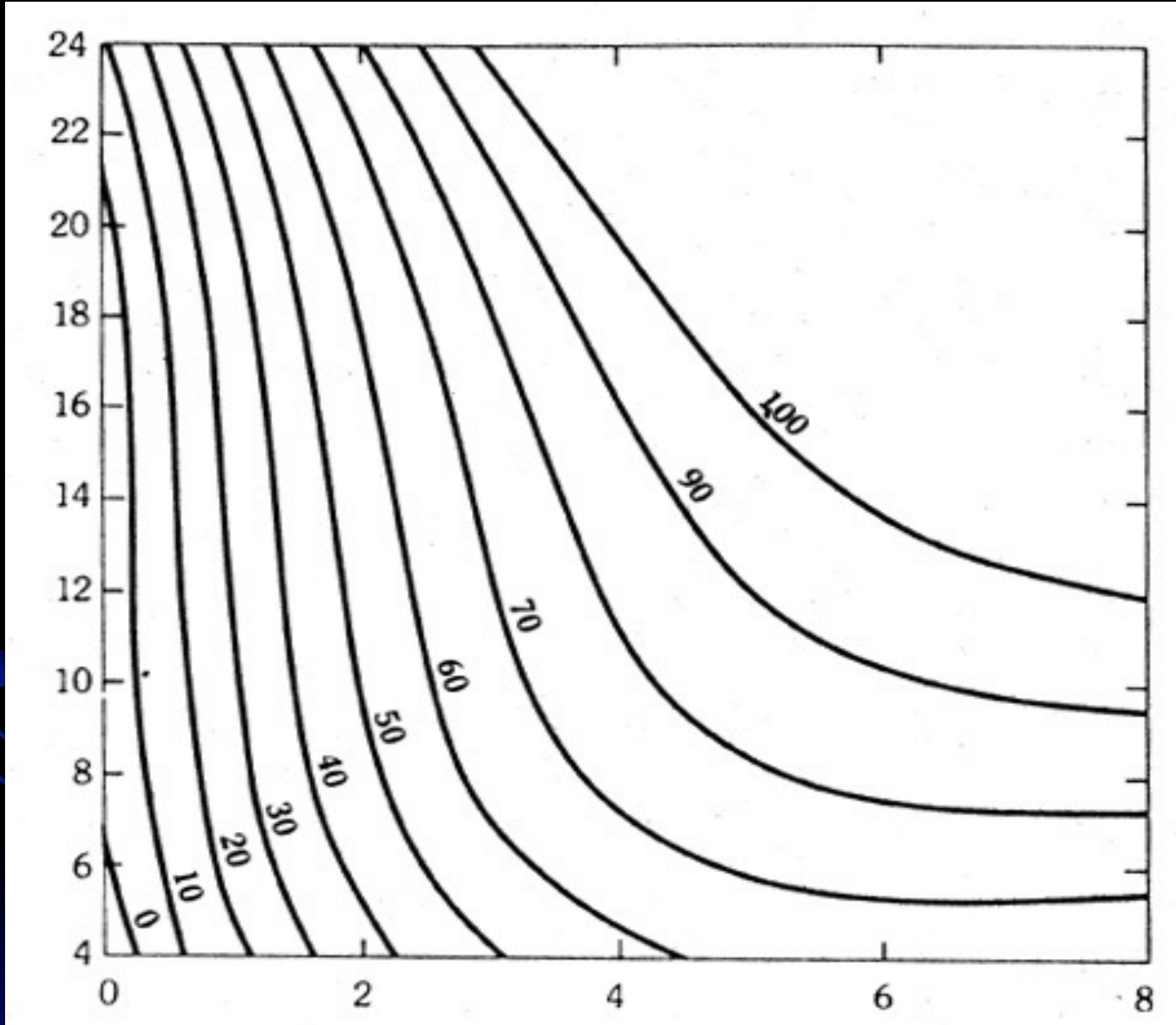


Peptik ülserde iyileşme oranları mide asiditesinin supresyon derecesi ile yakından ilgilidir. Bu ilişki duodenal ülserde gastrik ülsere göre daha güçlüdür.

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

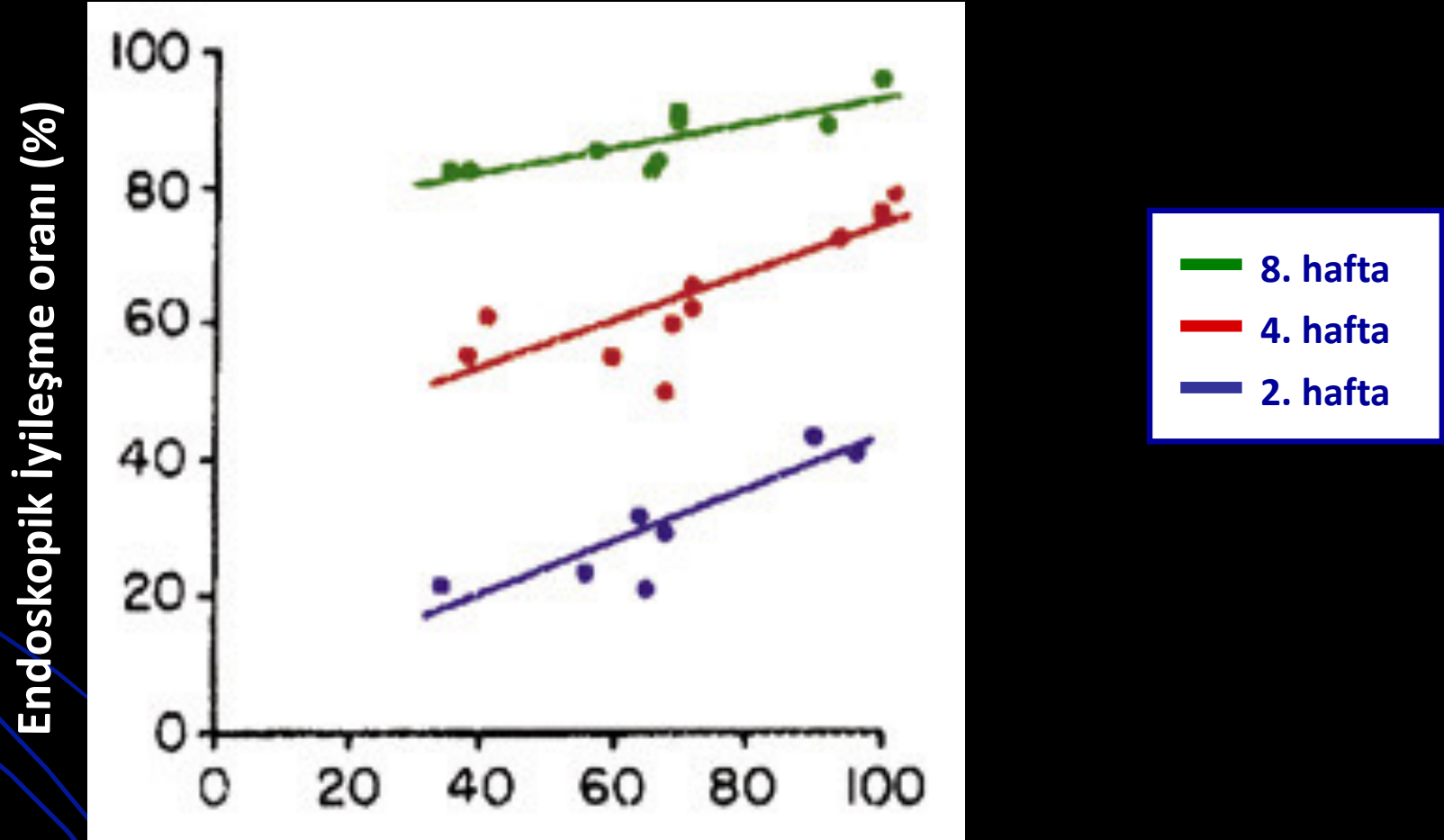
Asit supresyonu (saatler)



Haftalar

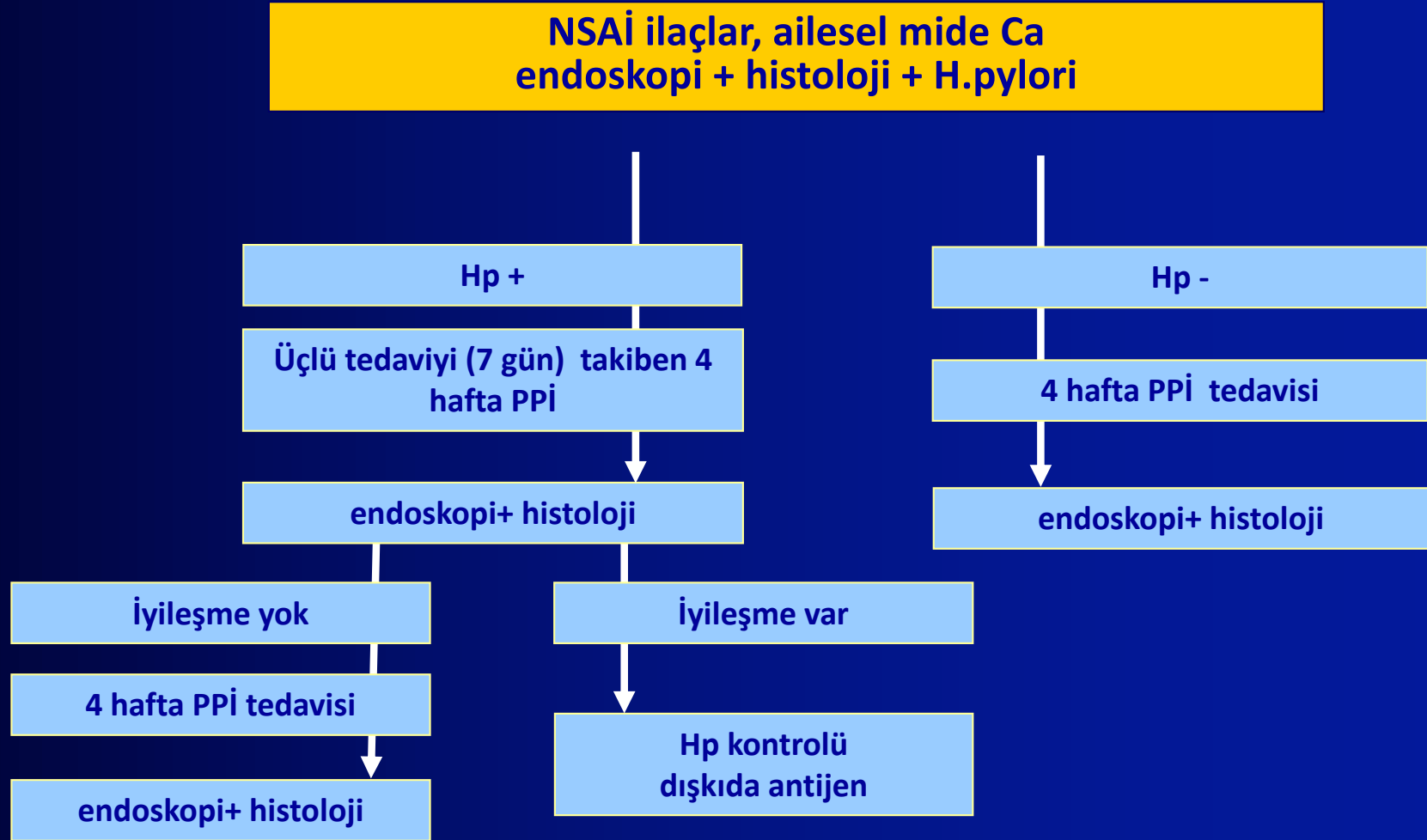
Burget ve ark.,1990

Asit supresyonu ile peptik ülser iyileşmesi arasındaki ilişki



24 saatlik asit supresyonu (%)
(plasebodan sapma)

PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİ



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.

Kontrol Endoskopisi

- **Duodenal ülser** iyileşme sonrası rutin kontrol endoskopisi **gerektirmez** (şüpheli durum yoksa).
- **Gastrik ülser** → biyopsi alınmış olsa bile **3 ay** sonra kontrol endoskopi
- **HP pozitif ülserde** → eradikasyon ve endoskopi şeması birlikte yazılmalı.

H. pylori (+) Ülser Yönetim Şeması

- **Endoskopi (EGD)**
 - Ülser yeri: **Mide mi? Duodenum mu?**
 - **Mide ülseri** ise → mutlaka **biyopsi** (malignite dışlansın)
 - HP için biyopsi / hızlı üreaz / histoloji
- **Eradikasyon Tedavisi Başla (14 gün)**
 - **1. tercih (ampirik):** Bismutlu dörtlü (PPI + bismut + tetrasiklin + metronidazol) 14 gün
 - Klaritromisin direnci düşükse: konkomitant (PPI + amok + klaritro + metronidazol) 10–14 gün
 - **Aynı anda** ülser için PPI tedavisi de başlat
- **Ülser İçin Asit Baskılama**
 - **Duodenal ülser:** PPI total 4 hafta
 - **Gastrik ülser:** PPI total 8 hafta
 - NSAİİ kullanıyorsa → mümkünse kes + PPI'yı uzat
- **Eradikasyonun Doğrulanması (test-of-cure)**
 - Tedavi bitiminden **en az 4 hafta sonra**
 - PPI/bismut/antibiyotik 2 hafta önce kesilmiş olacak
 - Tercih: **13C üre nefes testi** veya **monoklonal dışkı antijen testi**
- **Kontrol Endoskopi Kararı**
 - **Duodenal ülser + HP eradike edildi + semptom yok** → rutin kontrol EGD gerekmez
 - **Gastrik ülser** → çoğu rehber: **8–12. haftada kontrol EGD**
 - Ülser kaybolmuşsa → tamam
 - Devam ediyorsa → yeniden biyopsi / başka etken ara
 - **Komplike ülser (kanama, perforasyon, dev ülser, şüpheli ülser)** → kontrol EGD yap
- **Başarısızlıkta**
 - Test-of-cure (+) ise → **farklı rejimle 2. basamak eradikasyon**
 - Ardından yine **4+ hafta sonra test-of-cure**

PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ KULLANIMINDA GÜVENLİK

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

PPI' lar güvenilir midir?

- PPI kullanımında yan etki sıklığı %1-3
- PPI' lar arasında belirgin yan etki farkı yok
- Çoğu minor yan etkiler
 - Baş ağrısı
 - 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
 - PPI 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

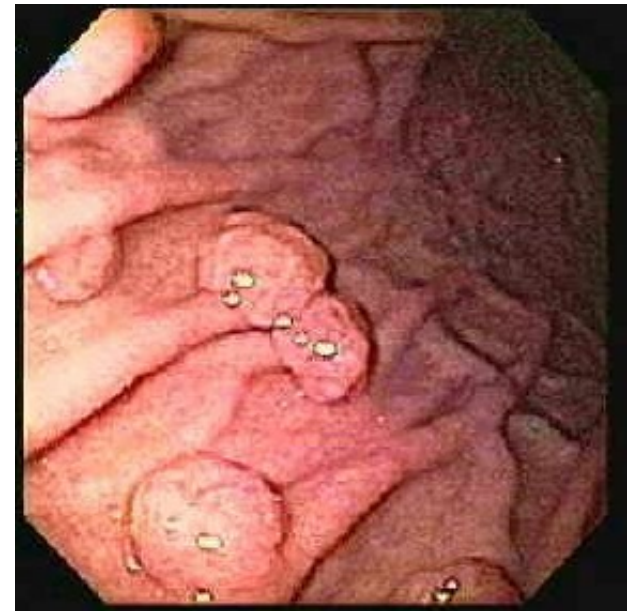
Hipergastrinemi

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

Fundik Gland Polipleri

- PPI' ler parietal hücre hiperplazisi yapar
- Fundik gland polipleri sıklığını 4 kat arttırır
 - HP eradikasyonu
 - PPI kesilmesi ile gerilerler
- Nadiren (FAP hastalarında)
displazi gelişir

- **Bertoni** *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999



Gastrik Kanser Semptomları

- PPI' lar semptomları baskılayabilir
- Malign ülserleri iyileştirebilir
- Surviyi azaltabilir
- Erken mide Ca → PPI' 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 PPI 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 PPI' 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 PPI kullanımı osteoporotik kırık riskini 1.62 kat arttırır
 - Targownik *CMAJ* 2008
- 7 yıldan uzun süre PPI kullanımı osteoporotik kalça kırığı riskini 4.55 kat arttırır
 - Laine L. *Am J Gastroenterol* 2009
- Ancak bu ilişki birçok faktöre bağlıdır.

Kemik Metabolizması

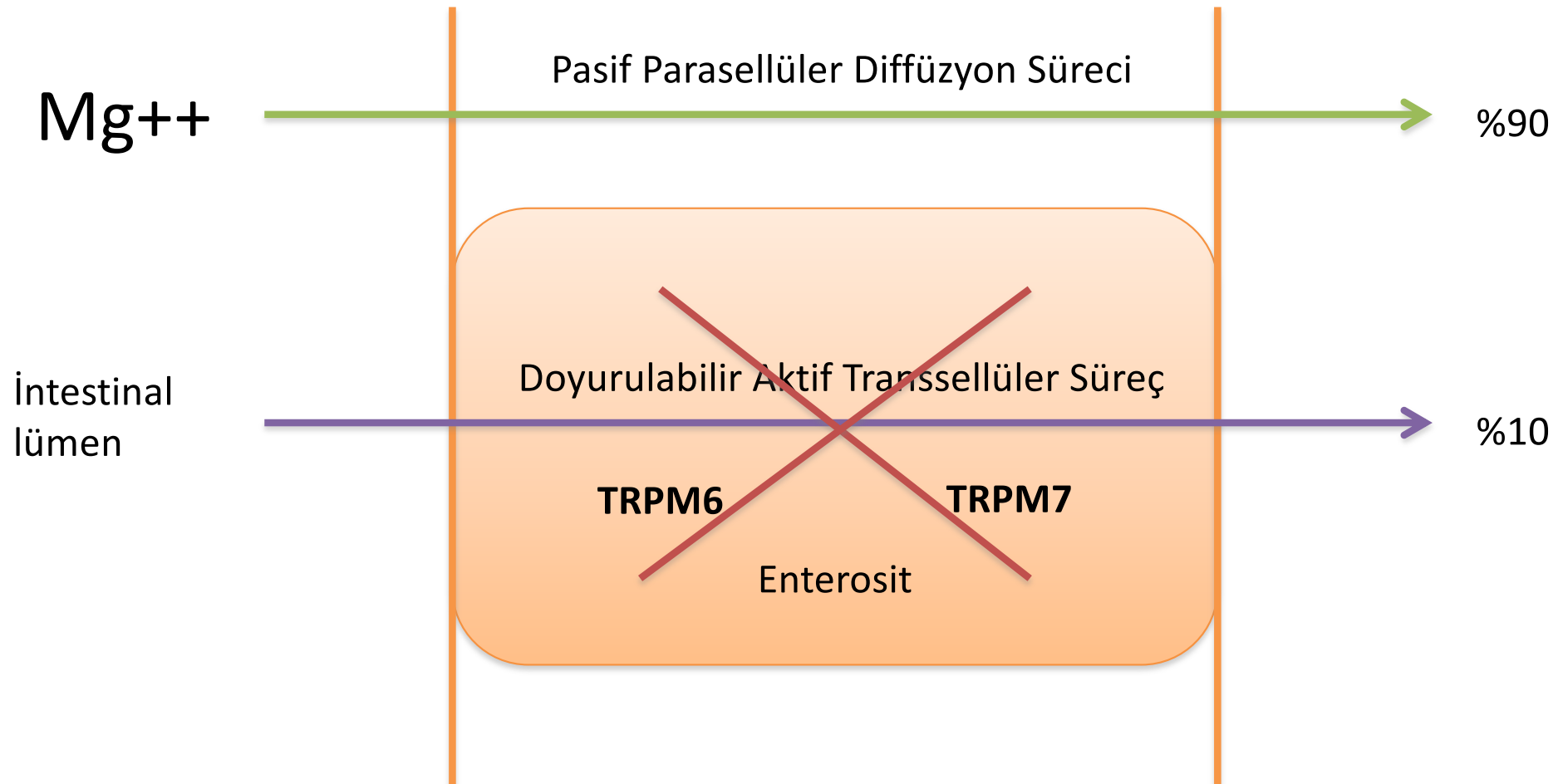
- Meta-analiz →
 - 6 olgu-kontrollü çalışma
 - 4 kohort çalışma
 - n=223.210 fraktür hastası
 - Sadece zayıf bir ilişki var
 - Kalça kırığı OR 1.25, %95CI 1.14-1.37
 - Verebra kırığı OR 1.50 %95CI 1.32-1.72
 - Doz veya süre etkisi gözlenmemiş.
- Ngamruengphong. Am J Gastroen. 2011

Hipomagnezemi

- 2006 Epstein → 2 olgu sunumu
 - Omeprazol kullanımı sonrası hipomagnezemi → Karpopedal spazm → PPI kesilince düzelmiş.
- Mart 2011 FDA → Uzun süreli (>1 yıl) PPI 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 PPI alanlarda Mg^{++} bakılmalı
- Hipomagnezemi varsa
 - PPI kesin endike değilse kesilir
 - PPI zorunlu ise oral Mg^{++} desteği verilir

Toplum Kaynaklı ve Nozokomial Pnömoni

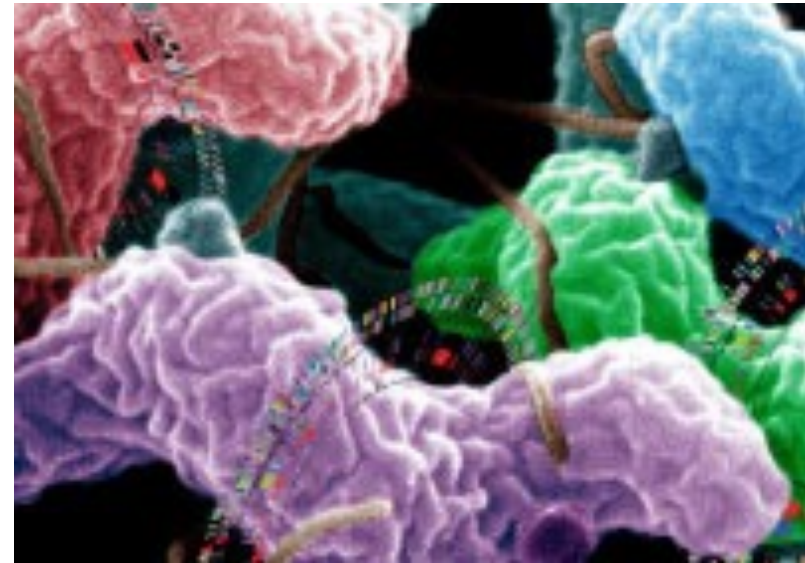
- PPI kullanımı ile intragastrik aerobik bakteri artışı olur
- Pulmoner mikro-aspirasyonlar ile akciğerde kolonizasyon olur
- Normalde toplum kaynaklı pnömoni riski 0.6 / 100 hasta yılı iken
- PPI kullananlarda TKP riski 1.89 / 100 hasta yılıdır
- Ancak bu risk 14 günden kısa kullananlar içindir
 - Uzun süreli PPI kullananlarda risk artmamıştır
- PPI kullanımı ile Nozokomial Pnömoni riski artmaz!
- NG tüp + PPI ile de NP riski artmaz!
- Ventilatöre bağlı pediatrik hastalarda da PPI' 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 PPI kullanımı ile CDİD sıklığı risk 5.7 kat artar
 - » Aseeri *AJG* 2008
- Meta-analizler PPI kullanımının CDİD sıklığını 1.96 kat arttırdığını gösterdi
 - » Dial *JAMA* 2005

Enterik Enfeksiyonlar

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



Asit-Rebound

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

PPI Güvenliği Güncelleme

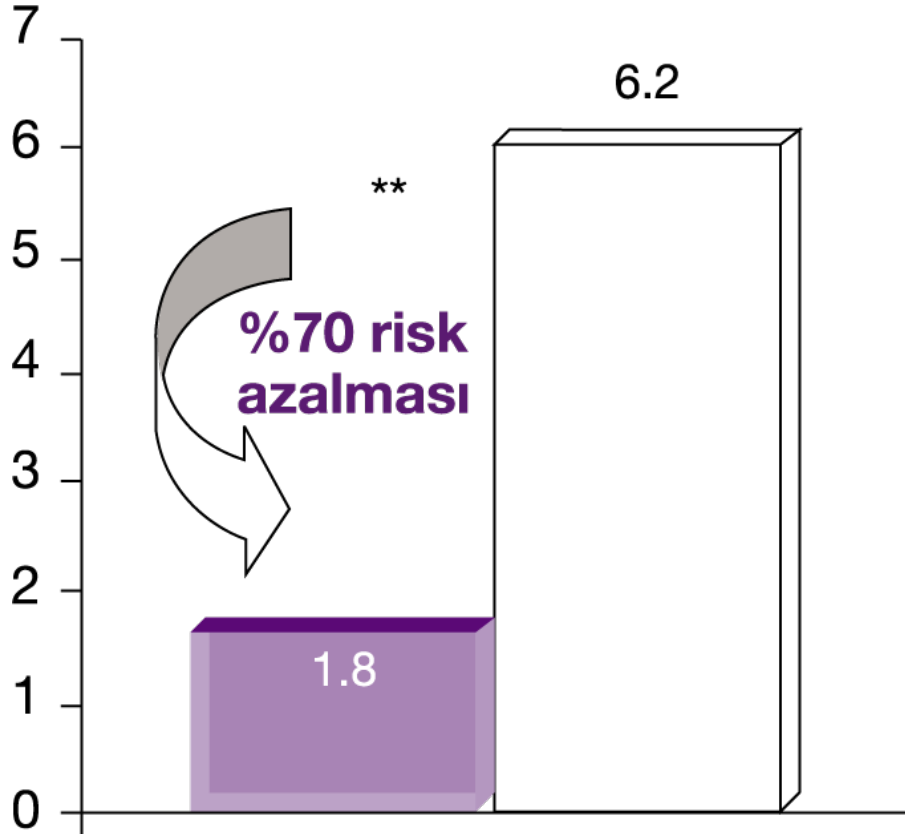
- Dernekler (ACG, ESGE) diyor ki:
- KBY, demans, COVID, tümör... ile **nedensellik kanıtlı değil**, çoğu ilişki gözlemsel
- Ama **hipomagnezemi, B12 düşüklüğü, uzun süreli yüksek doz + diğer riskler varsa kırık** → izlenmeli
- C. difficile ve toplum kökenli pnömonide **hafif artış** bildirildi, ama yarar-riskte PPI çoğu GI hastasında **baskın**
- “Endikasyon varsa sürdür, yoksa kes” prensibi vurgulanmalı.

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 PPI veririm
 3. Ülser iyileştikten sonra aspirin kullanabilir
 4. Klopidoğrel kullanabilir
 5. Aspirin + PPI kullanmalıdır
 6. Klopidoğrel + PPI kullanmalıdır

Düşük Doz ASA Kullanan Hastalarda Esomeprazol ile Ülser Profilaksisi

6 ayda mide ve duodenum
ülseri oluşan kümülatif
hasta%



 Esomeprazol
20 mg günde 1 kez
 plasebo

*** p=0.0007
Log-rank testi
n=991

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.

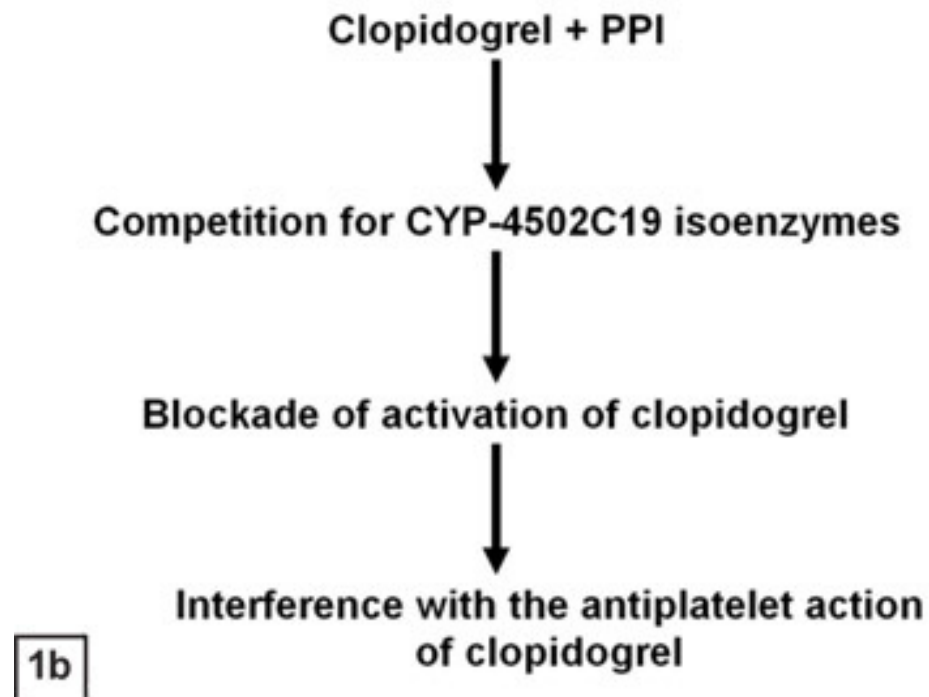
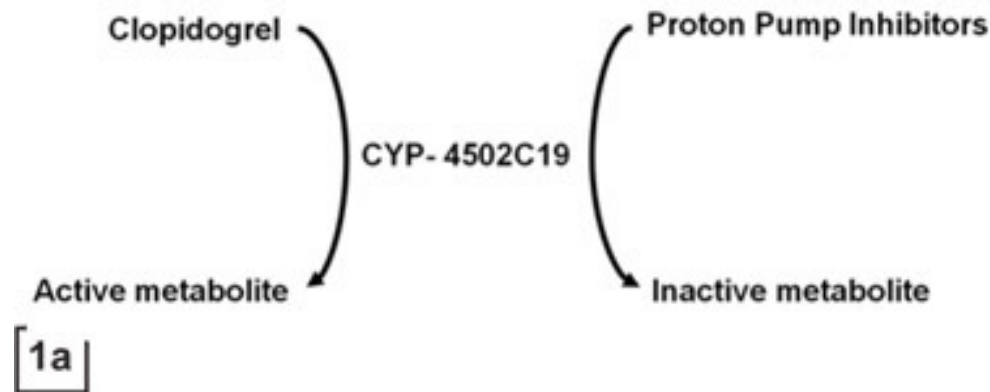
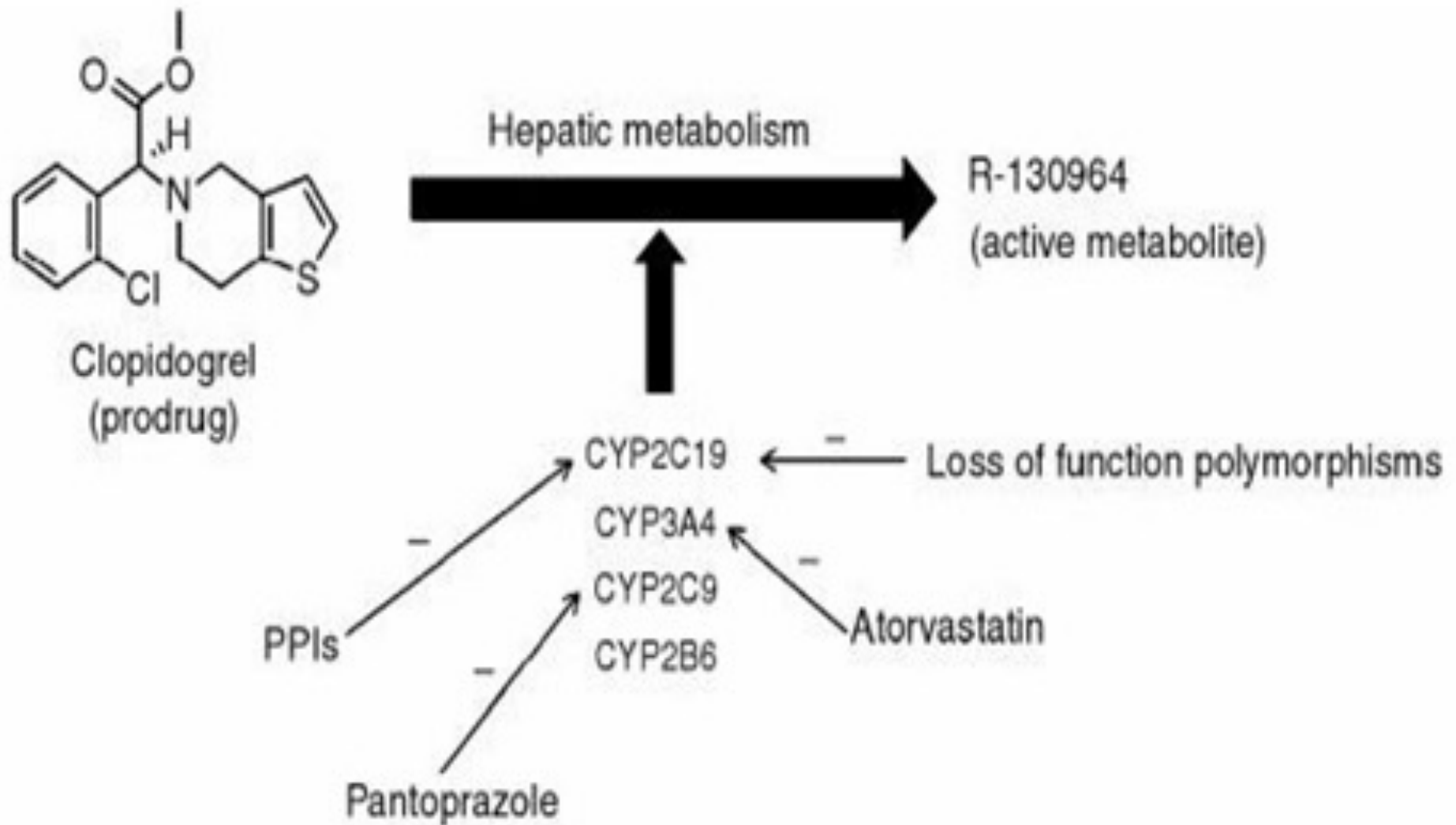
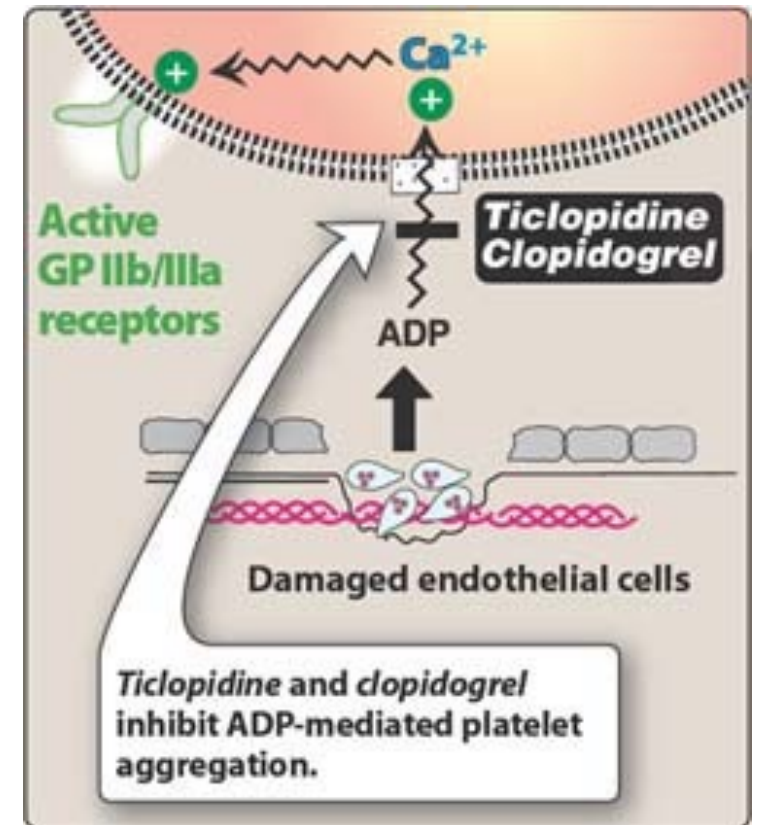


Figure 1: a) Clopidogrel and PPIs are metabolized the same hepatic cytP-450 isoenzymes. b) Competition of clopidogrel and PPIs for the same cytP-450 isoenzymes leads to blockade of the activation of clopidogrel and hence a decrease in its antiplatelet activity.



PPI – Klopidoğrel Etkileşimi

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

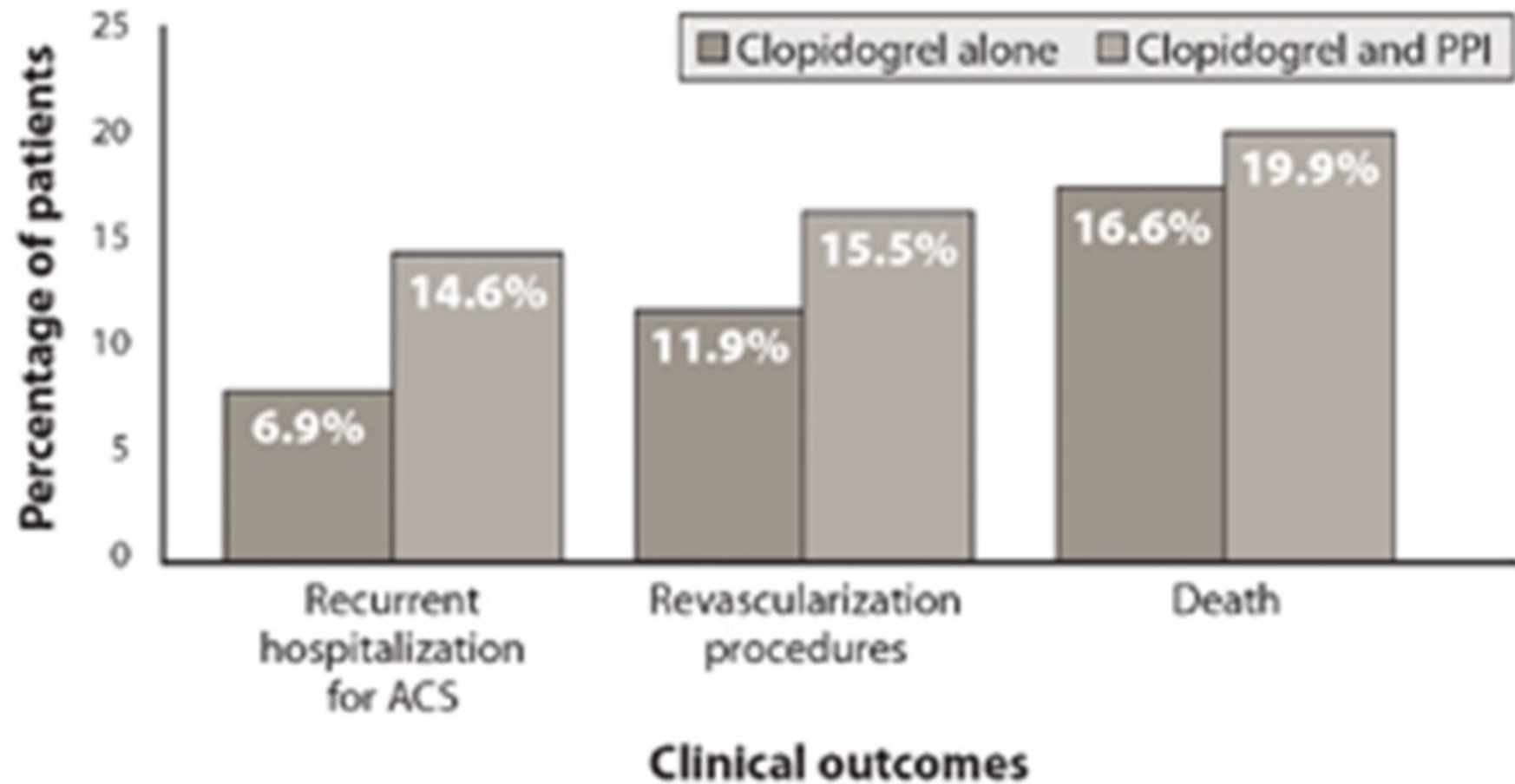


PPI – Klopidoğrel Etkileşimi

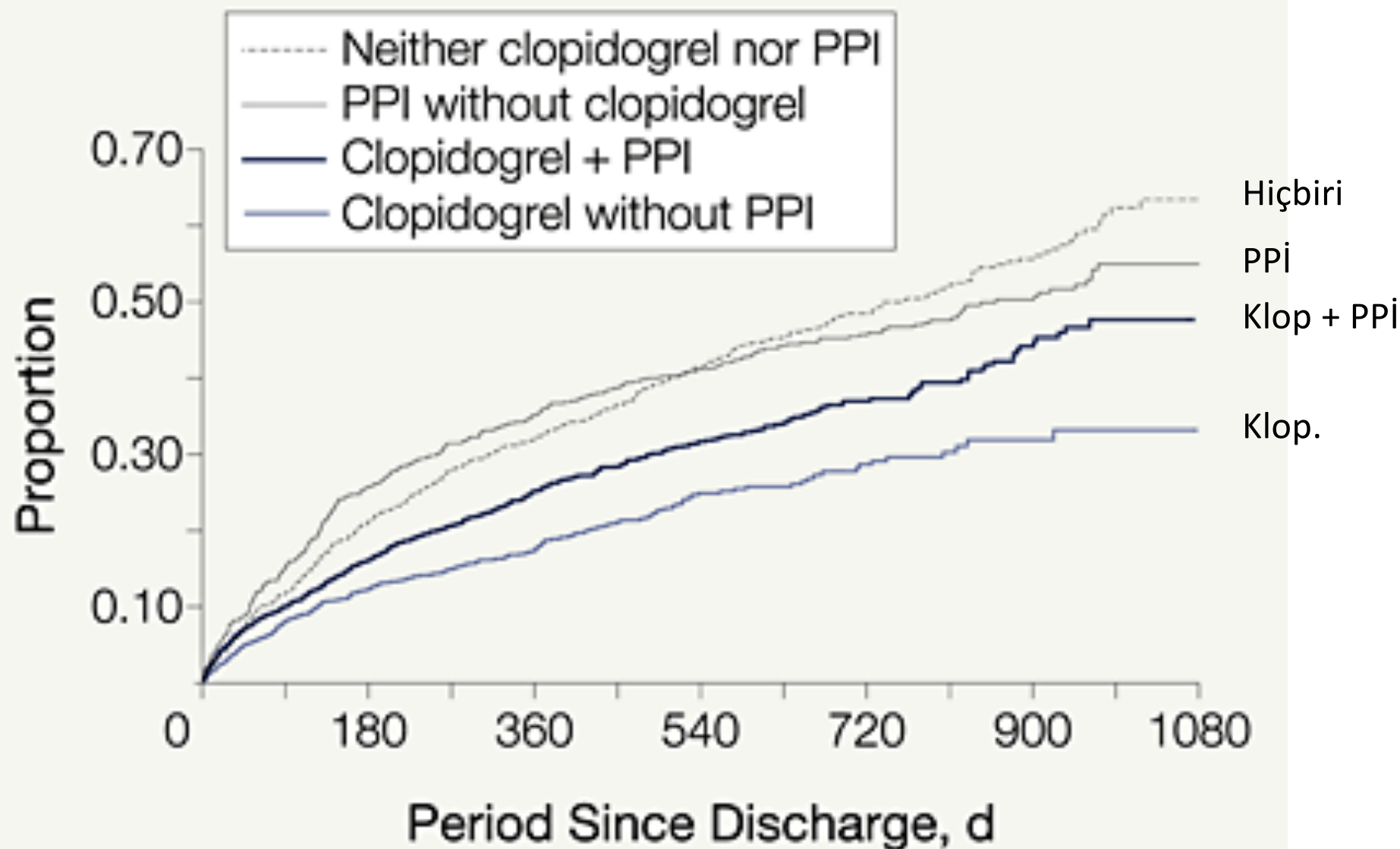
Event	Clopidogrel + PPI (N = 1,033)	Clopidogrel Alone (N = 1,033)	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Hospitalization for MI (No. events/100 person-yrs)	9.7	4.1	1.92 (1.12–3.28)	0.02
Hospitalization for MI or coronary stent (No. events/100 person-yrs)	27.6	14.3	1.53 (1.13–2.08)	0.007

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

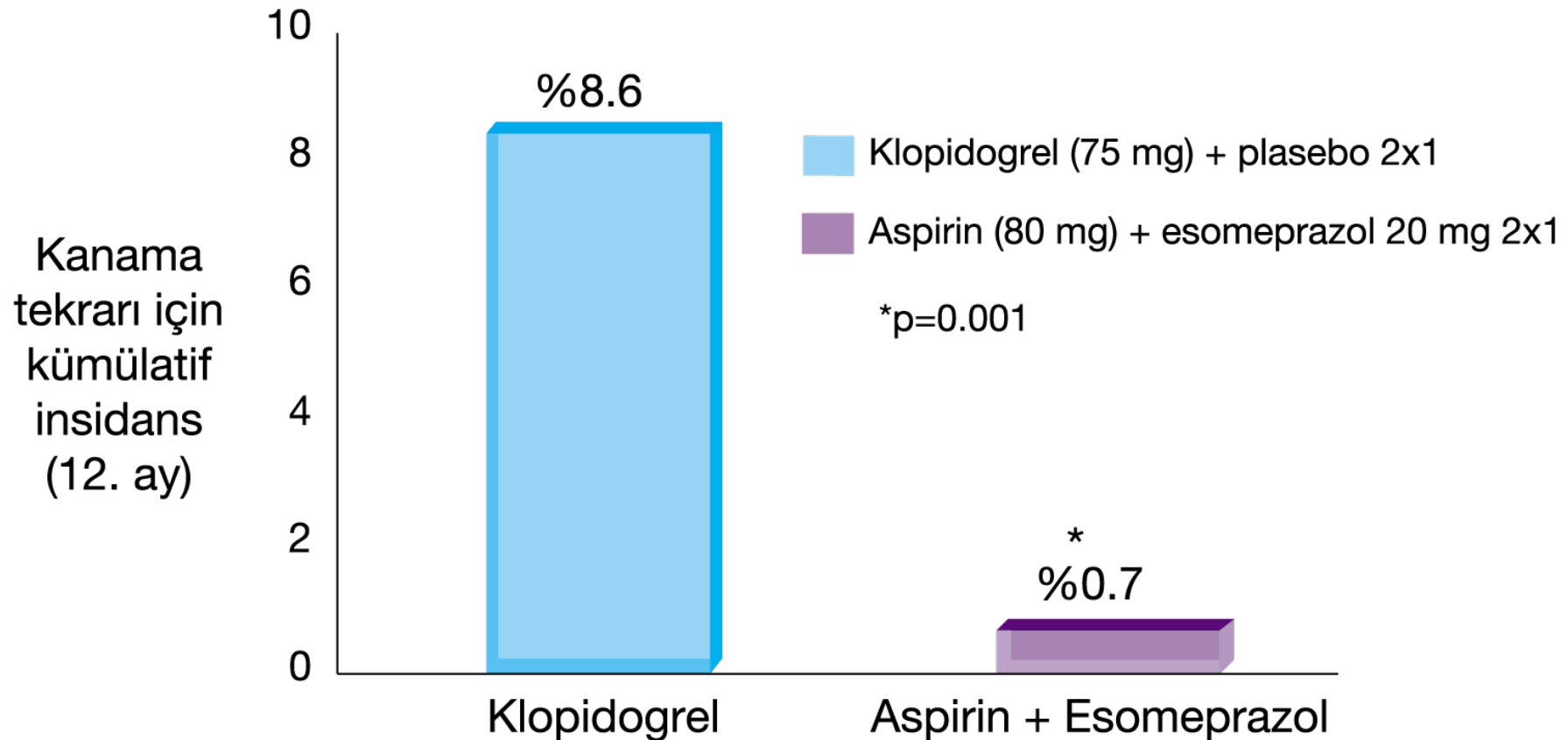
Klopidogrel + PPI beraber kullanılırsa



All-Cause Mortality and Recurrent Acute Coronary Syndrome



Tekrarlayan Ülser Kanamasından Korunmada Klopidogrel vs Aspirin + Esomeprazol



Genetik Polimorfizm

- ABD' de beyazların %40' ı, zencilerin %45' i, Asyalıların %5' inden azı, hızlı metabolizma ve **CYP2C19*17** alleleline sahip oldukları için, Klopidoğrel ve PPI' ın birlikte kullanılmalarından kaynaklanan etkilerinden korunmuştur.
- Başka bir yandan **CYP2C19*1*2** alleleline 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 PPI kullanımı önemli
 - GIS kanama sıklığını azaltıyor
- H2RA' leri aspirin kullananlarda ülser sıklığını azaltır, ancak aspirin + klopidoğrel kullananlarda etkisiz
 - Yaşlılarda kolinerjik yan etkiler
- PPI günde tek doz sabah kullanılmalı (Akşam Klopidoğ?)
- FDA ya göre omeprazol/esomeprazol **kullanılmamalı**
- Güvenli olduğu ileri sürülen PPI' 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 P2Y₁₂ 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).

Profilaksi Güncelleme

- NSAİİ'yi kes → mümkünse **COX-2 selektif + PPI**
- Kesilemiyorsa → **standart NSAİİ + günlük PPI**
- Aspirin mutlaka gerekiyorsa → **aspirin + PPI**;
klopidogrel tek başına PPI kadar korumaz
- Stentli, kanama geçirmiş hastada: **aspirin kesilmez, PPI eklenir**
- PPI–klopidogrel etkileşimi varsa: **pantoprazol / rabeprazol** tercih edilir
(omeprazol/esomeprazolden kaçınılır).

H.PYLORİ ERADİKASYON TEDAVİSİ

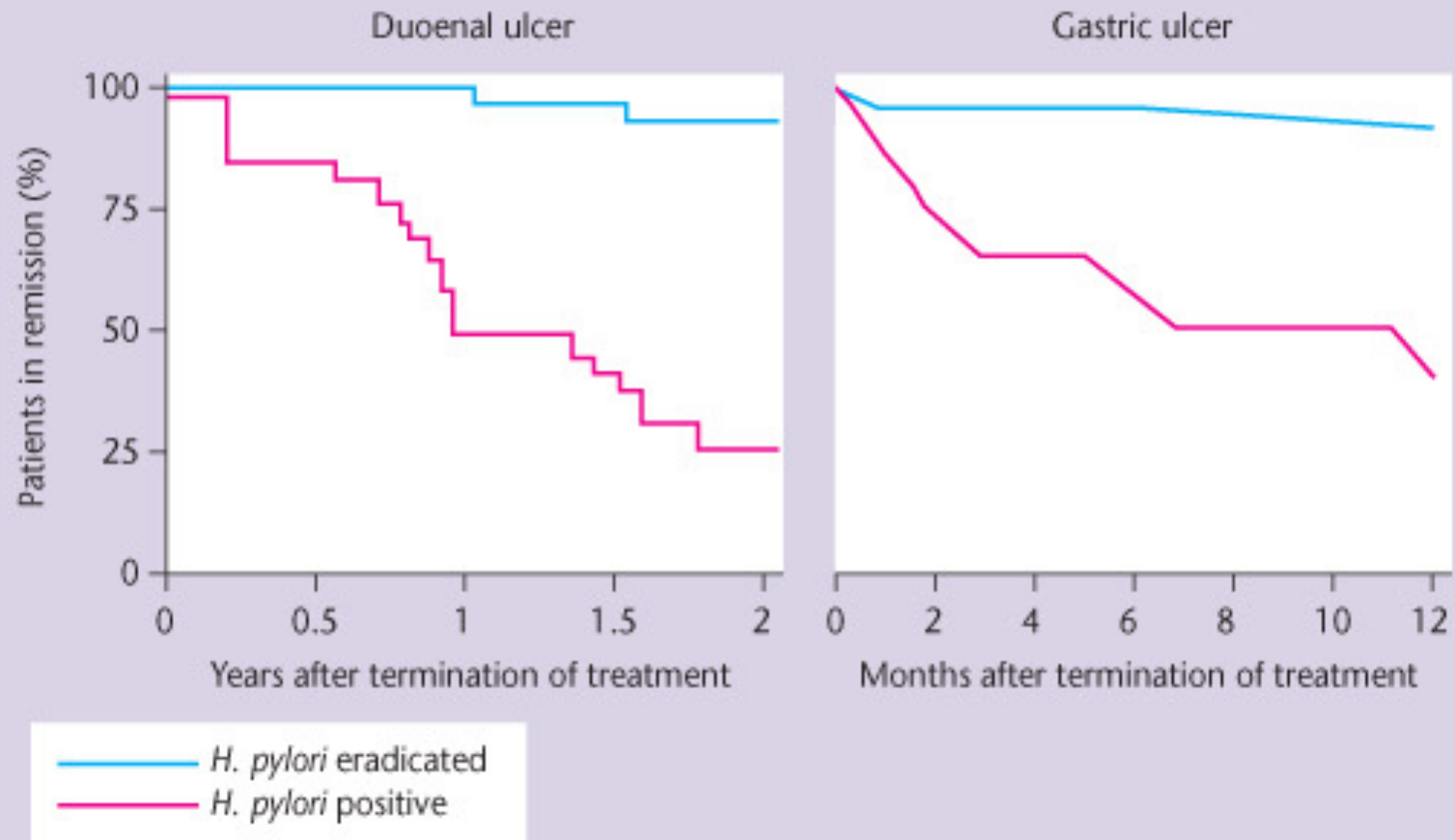
Tedavi bittikten bir ay sonra Hp' nin testlerde hala negatif olması *eradikasyon* olarak adlandırılır.

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

ERADICATION OF *H. PYLORI* RESULTS IN LONG-TERM
REMISSION OF PEPTIC ULCER DISEASE



Eradiasyonun değerlendirilmesi

H Pilon eradiasyonunun başarı 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



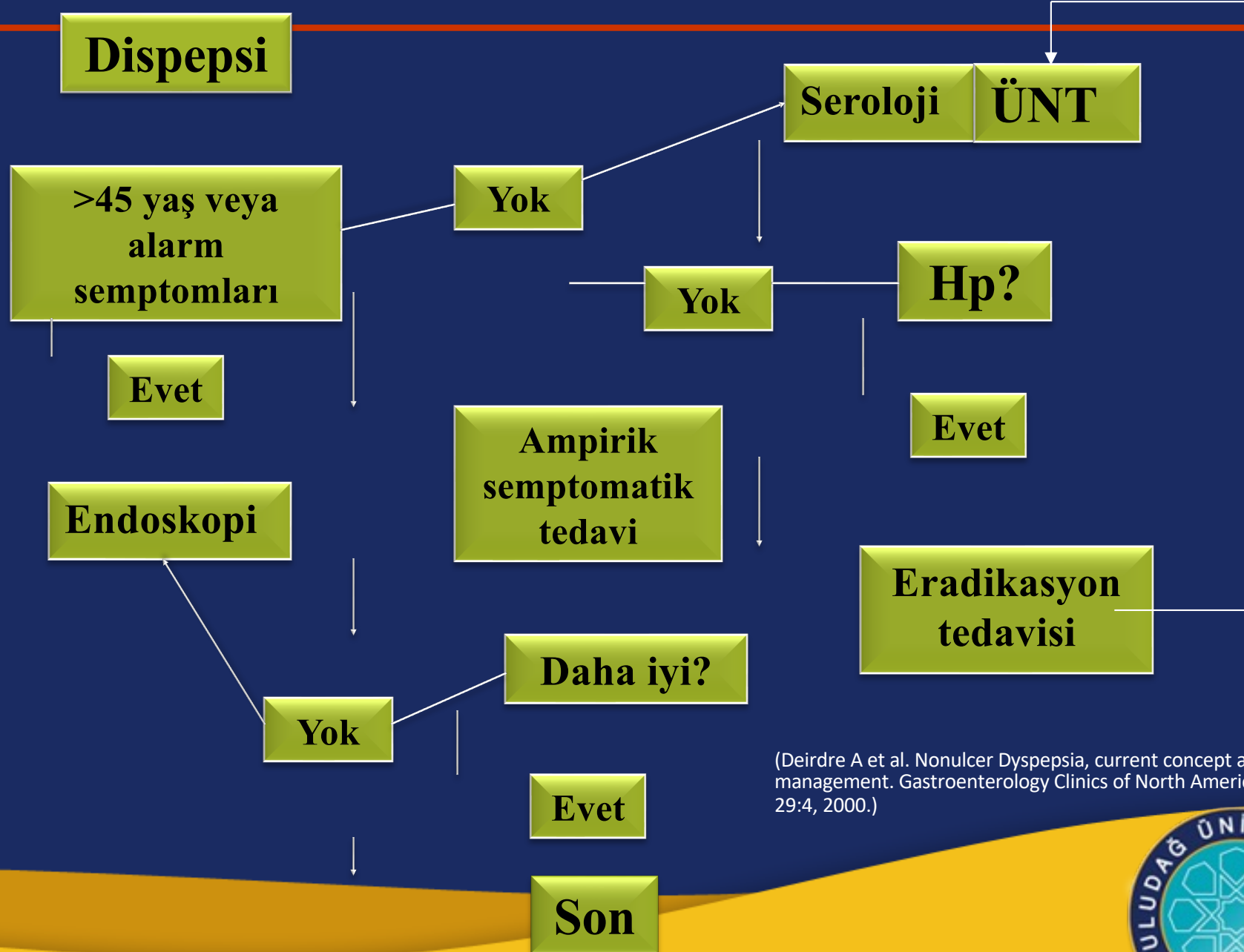
Eradikasyon endikasyonları

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.)



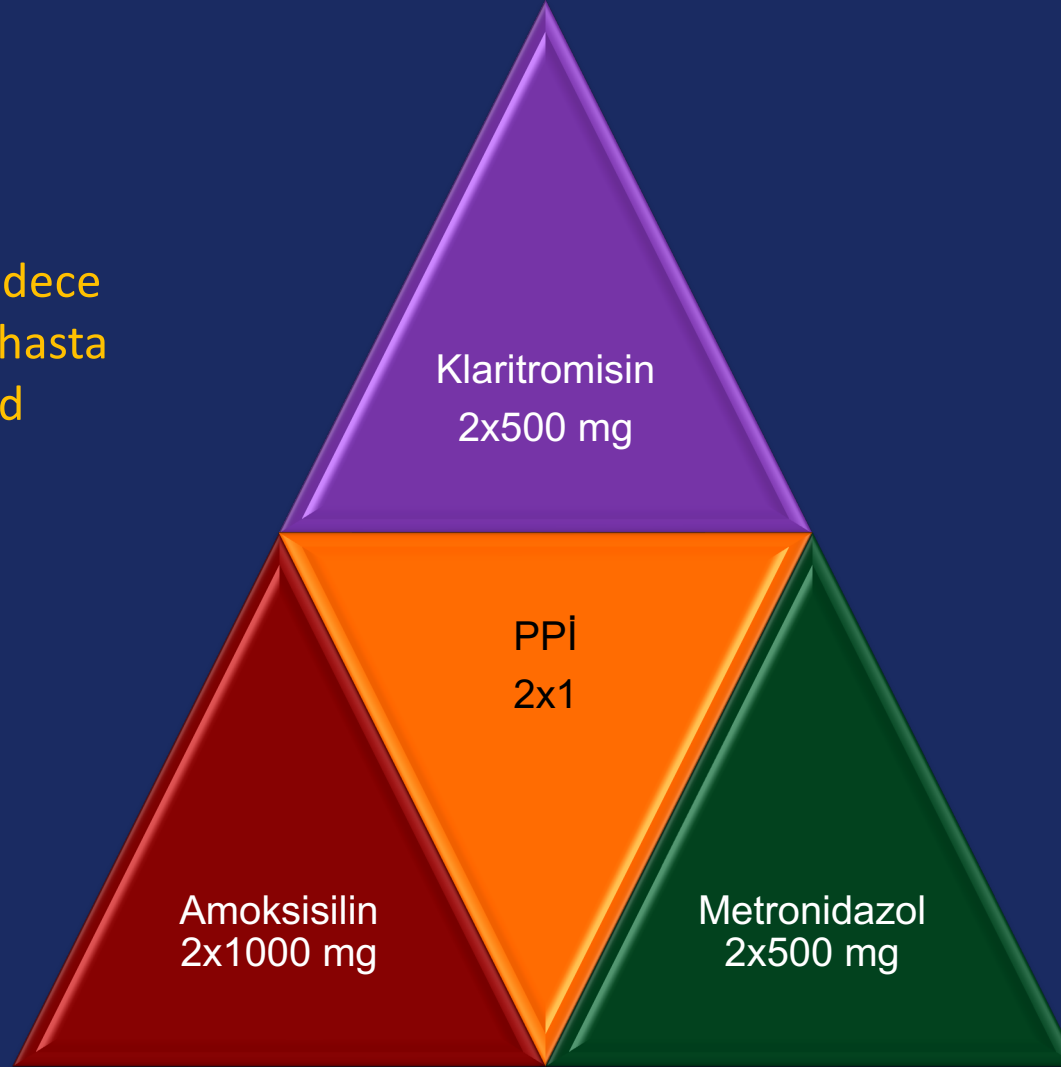
Olgu

- 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 günlük üçlü tedavi → “artık sadece direnç düşükse ve hasta daha önce makrolid almamışsa”



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 günlük üçlü tedavi** → “artık sadece direnç düşükse ve hasta daha önce makrolid almamışsa”



H. Pilon 'ye karşı PPI'lerin bakteriyostatik etkisi

Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC)

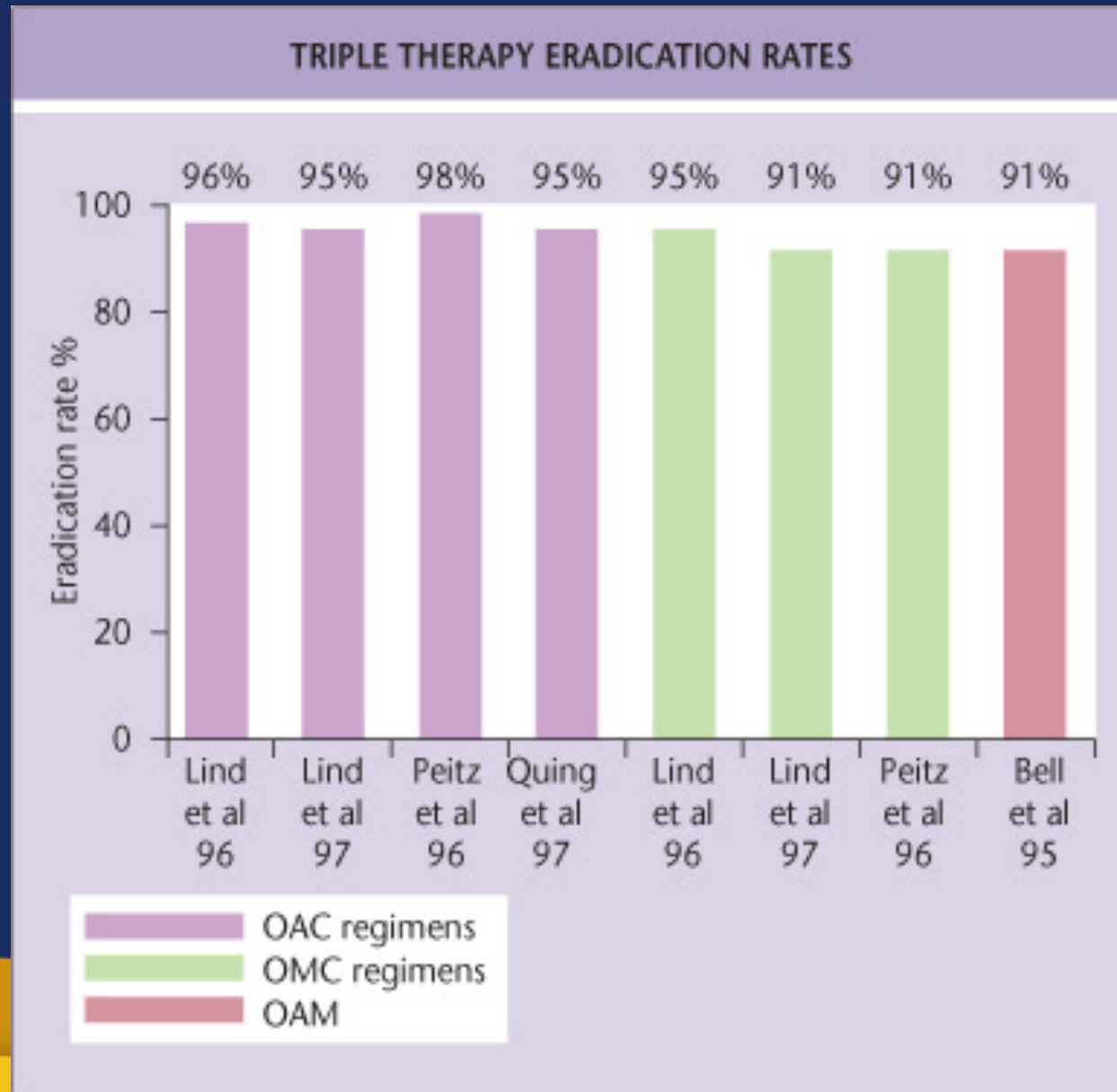
	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
Lansoprazol	1.56	6.25
Omeprazol	12.50	25.00
Pantoprazol	50.00	100.00

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

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



Üçlü tedavi eradikasyon oranları



Maastricht III uzlaşısı

- *“Bir Helikobakter Piloni tedavisinin etkin olarak değerlendirilebilmesi için ITT analizinde eradikasyon oranının % 80’ i geçmesi gereklidir”*

Malfertheiner P. 2007

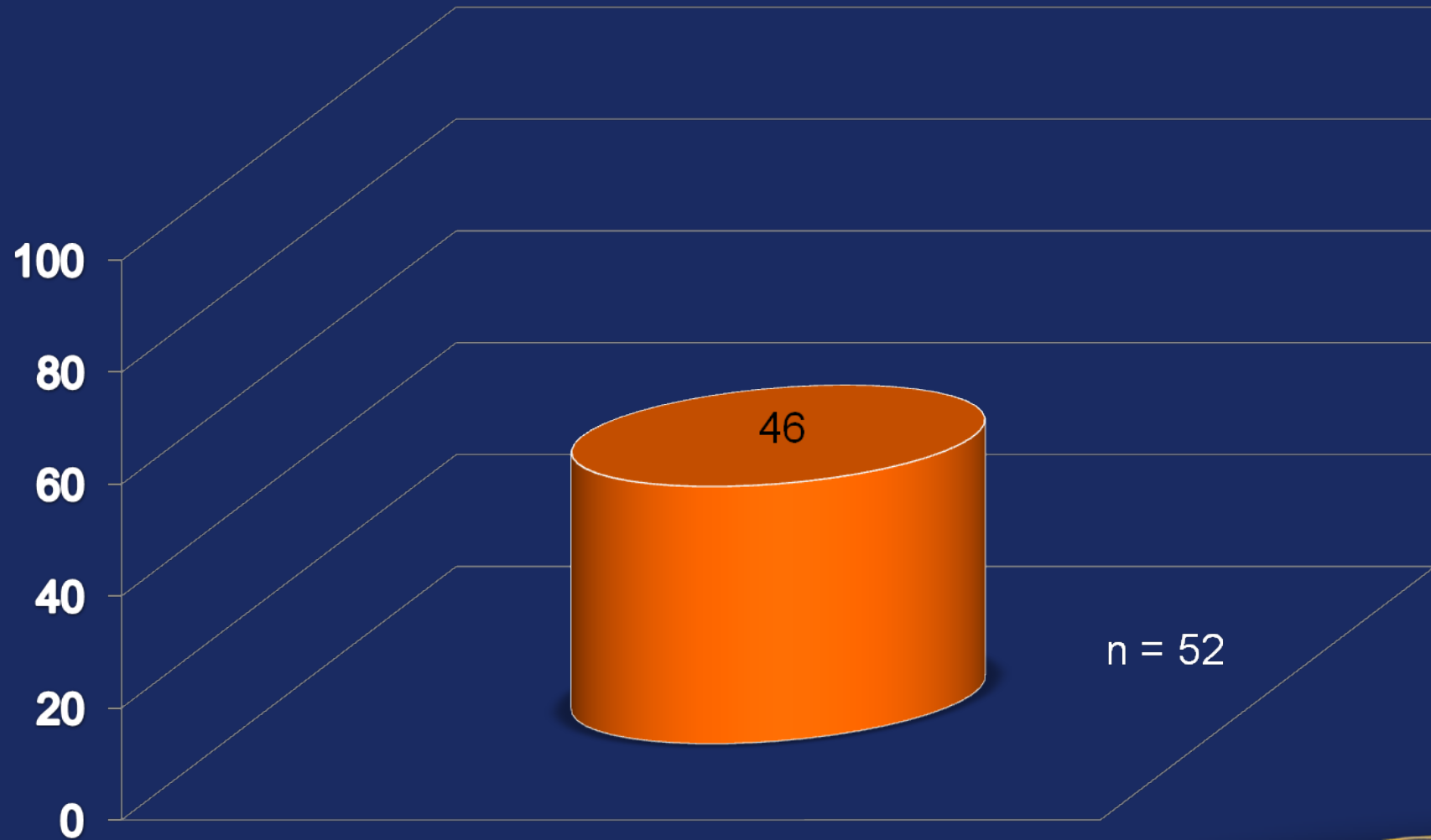


Türkiye'de klasik 3'lü tedavide eradikasyon oranları (2004)

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)
- PPI metabolizmasının değişimi (sitokrom p450)
- İlaça uyum
 - İlaçların % 60' ından azını alanlarda başarı % 69
 - İlaçların % 60' ından fazlasını alanlarda başarı % 96

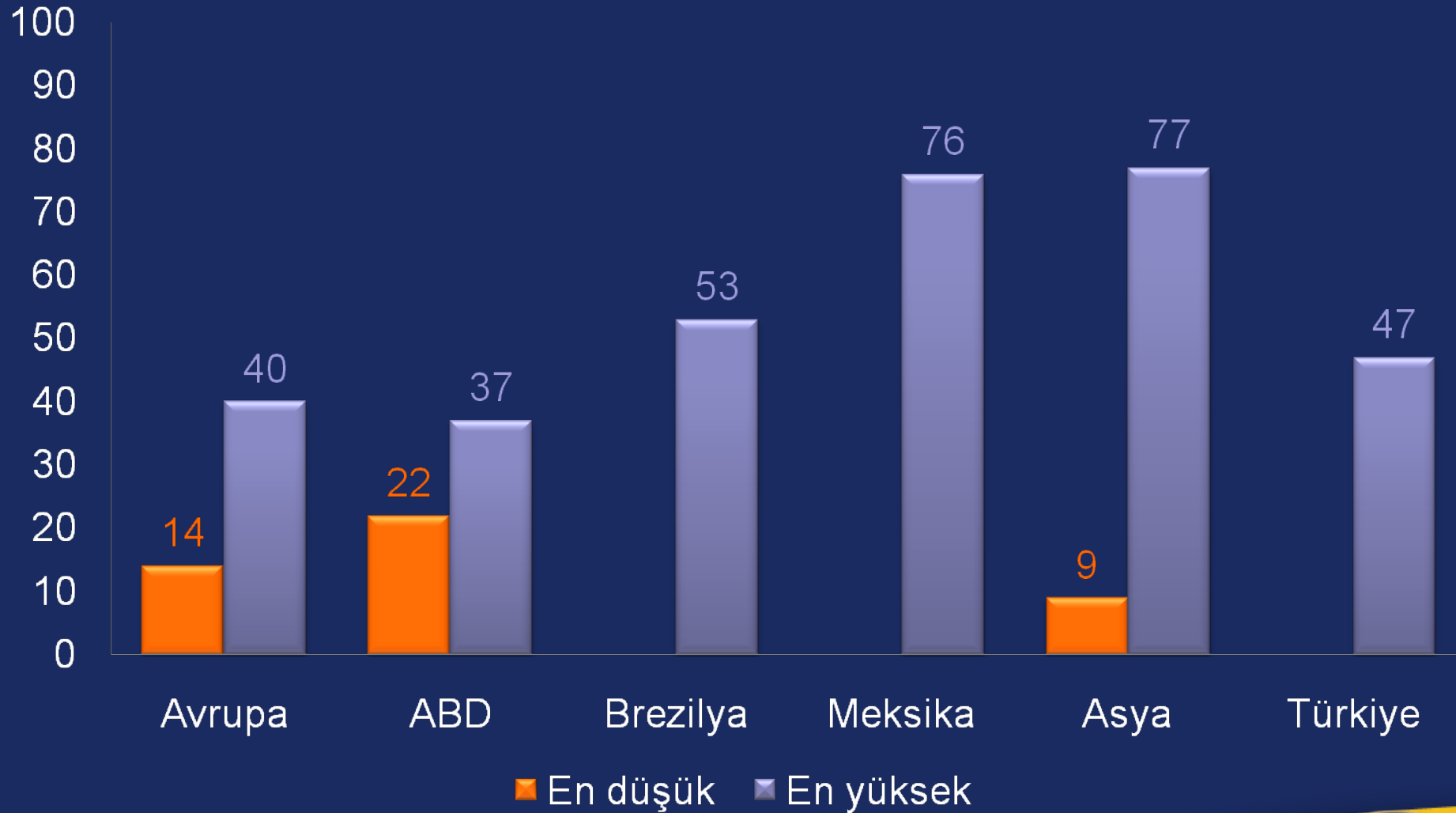
Graham *et al.* 1992

- Tedavi süresi
- Sigara içimi

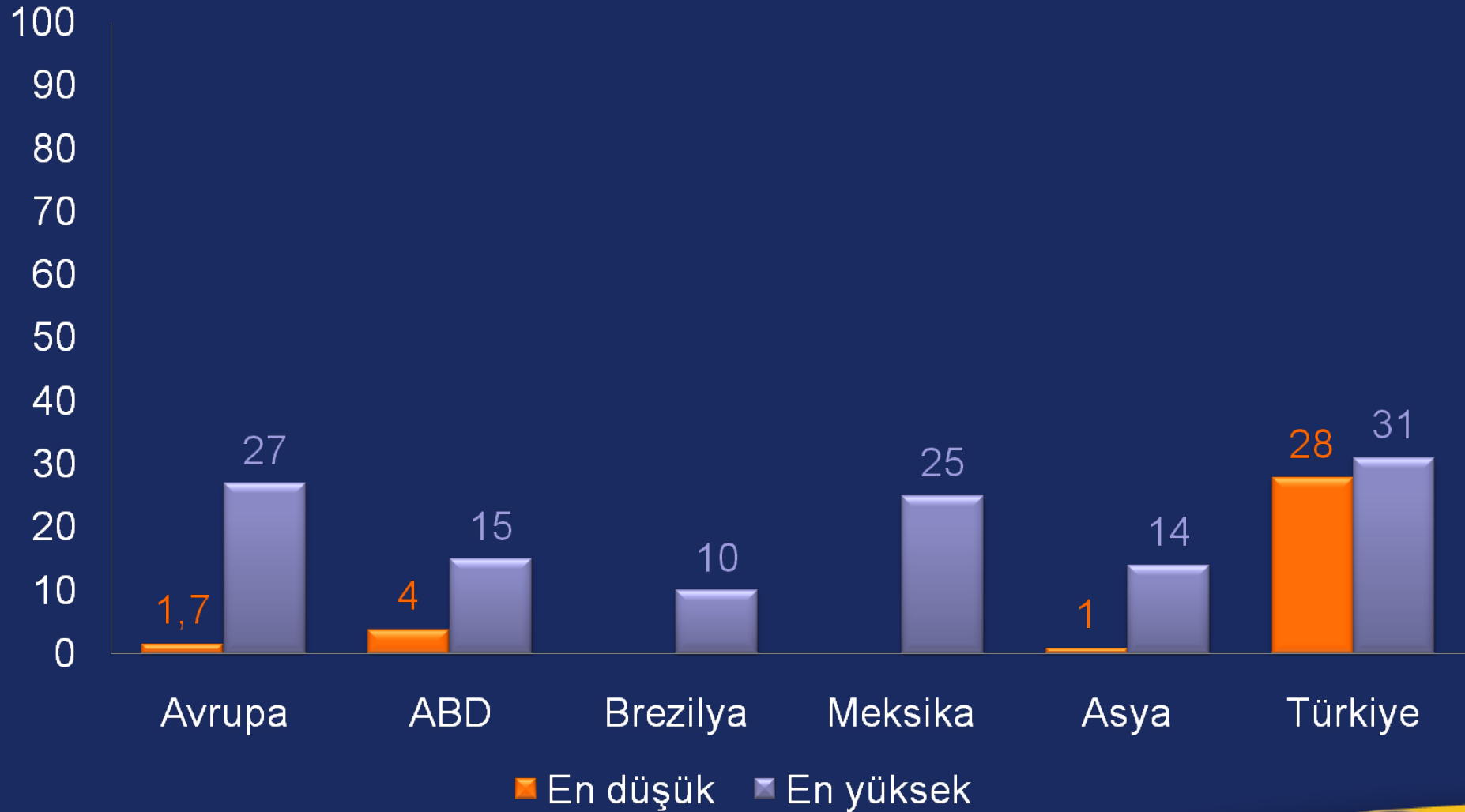
Suzuki T. 2006



Toplumda metronidazol direnci oranı



Toplumda klaritromisin direnci oranı



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. BAĞLAN¹, Gülendam BOZDAYI², Muhip ÖZKAN³, Ali ÖZDEN⁴

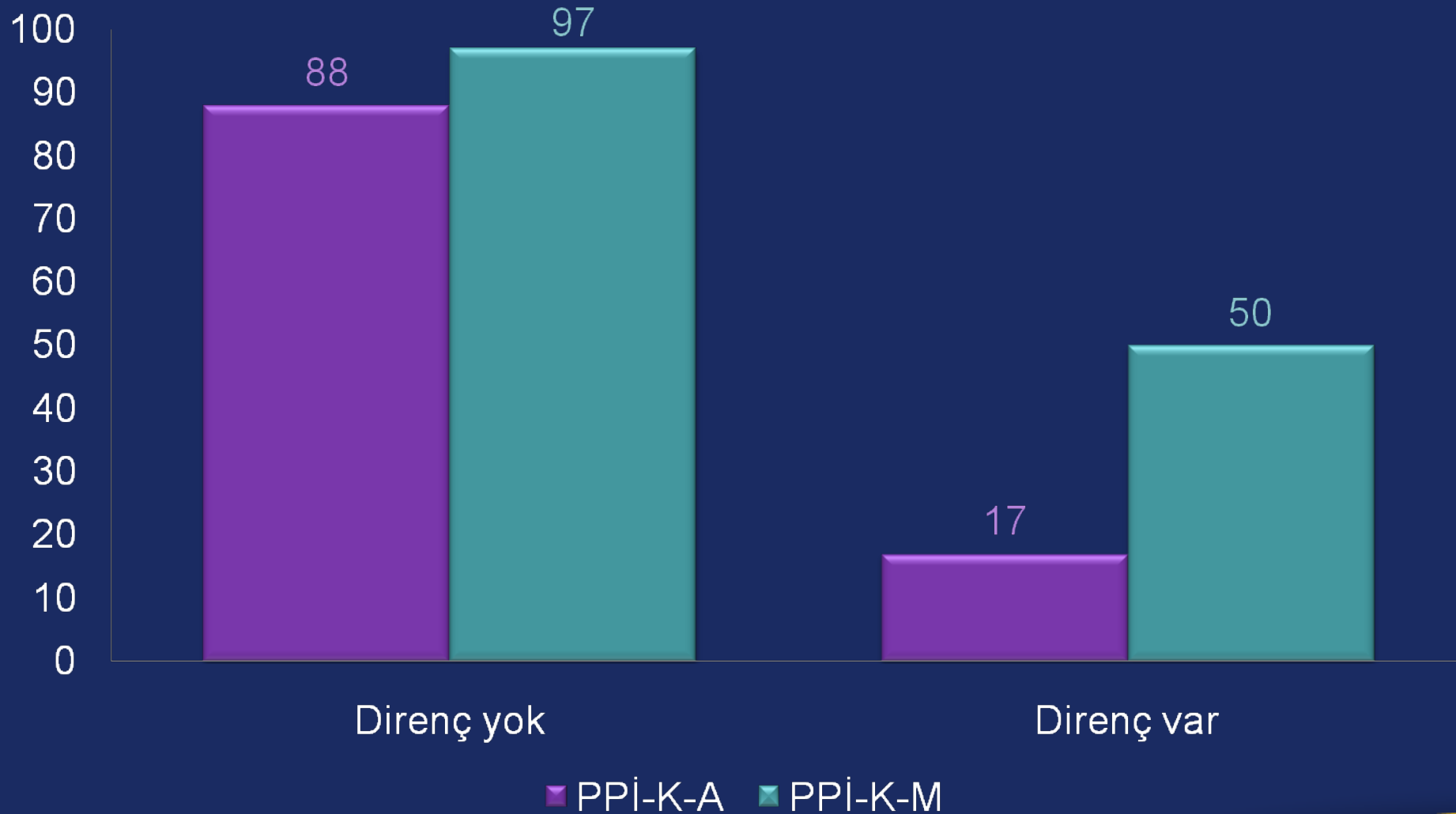
Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü¹, Ziraat Fakültesi Biyometri ve Genetik Anabilim Dalı³, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı⁴, Ankara

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı², Ankara

test yöntemleri yapılmıştır. MIC değeri ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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

PPI (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 PPI tedavisinde en iyi sonucu vereceğinden, KA
tedavisi KM tedavisine tercih edilmelidir

Tedavinin başarısız olduğu durumlarda

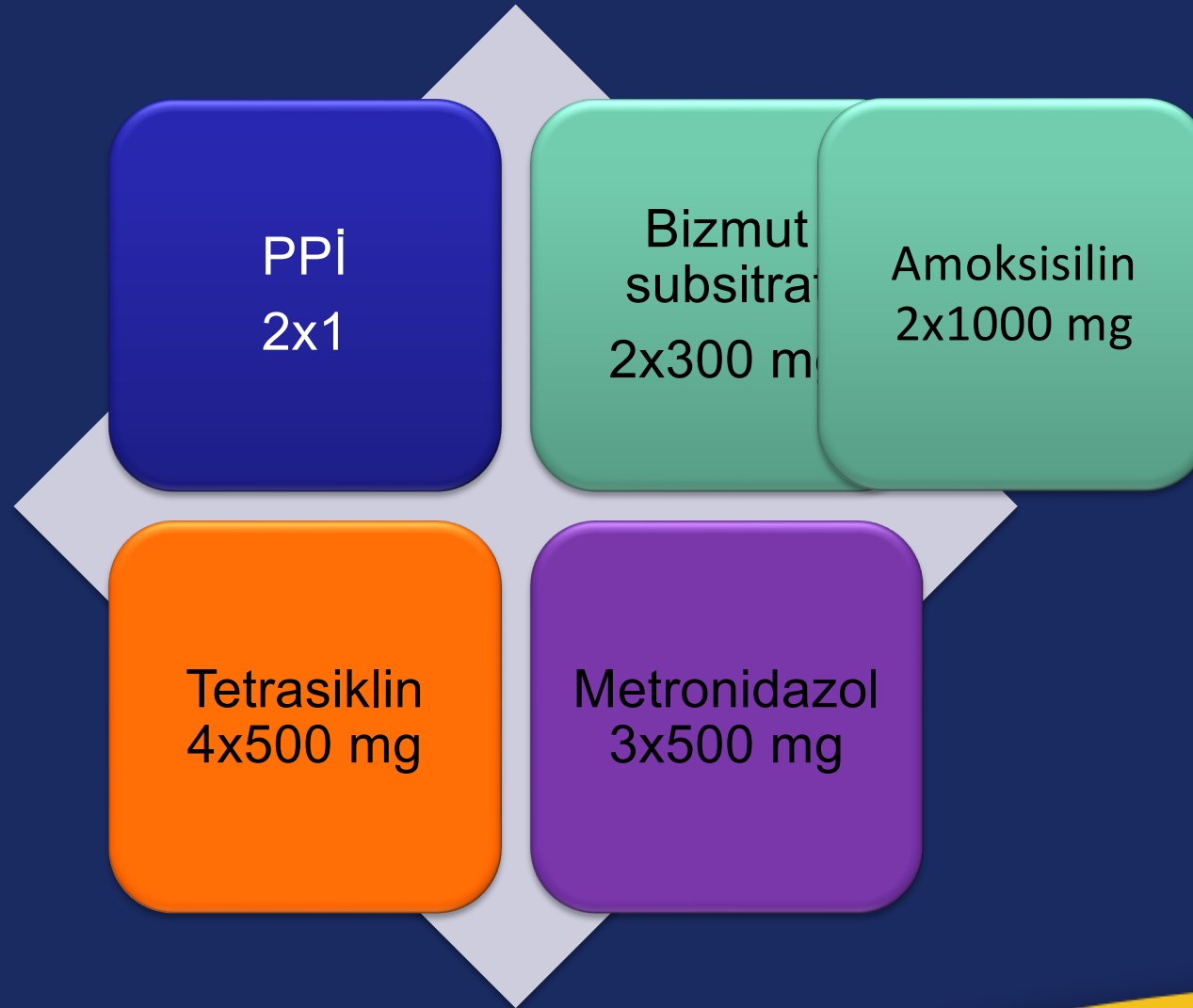
İkinci basamak tedavisi

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

Eğer Bizmut kullanılmaz ise PPI bazlı 3 lü tedavi uygulanmalıdır

Tedavinin başarısız olması durumunda her olgu kendi içinde değerlendirilmelidir

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

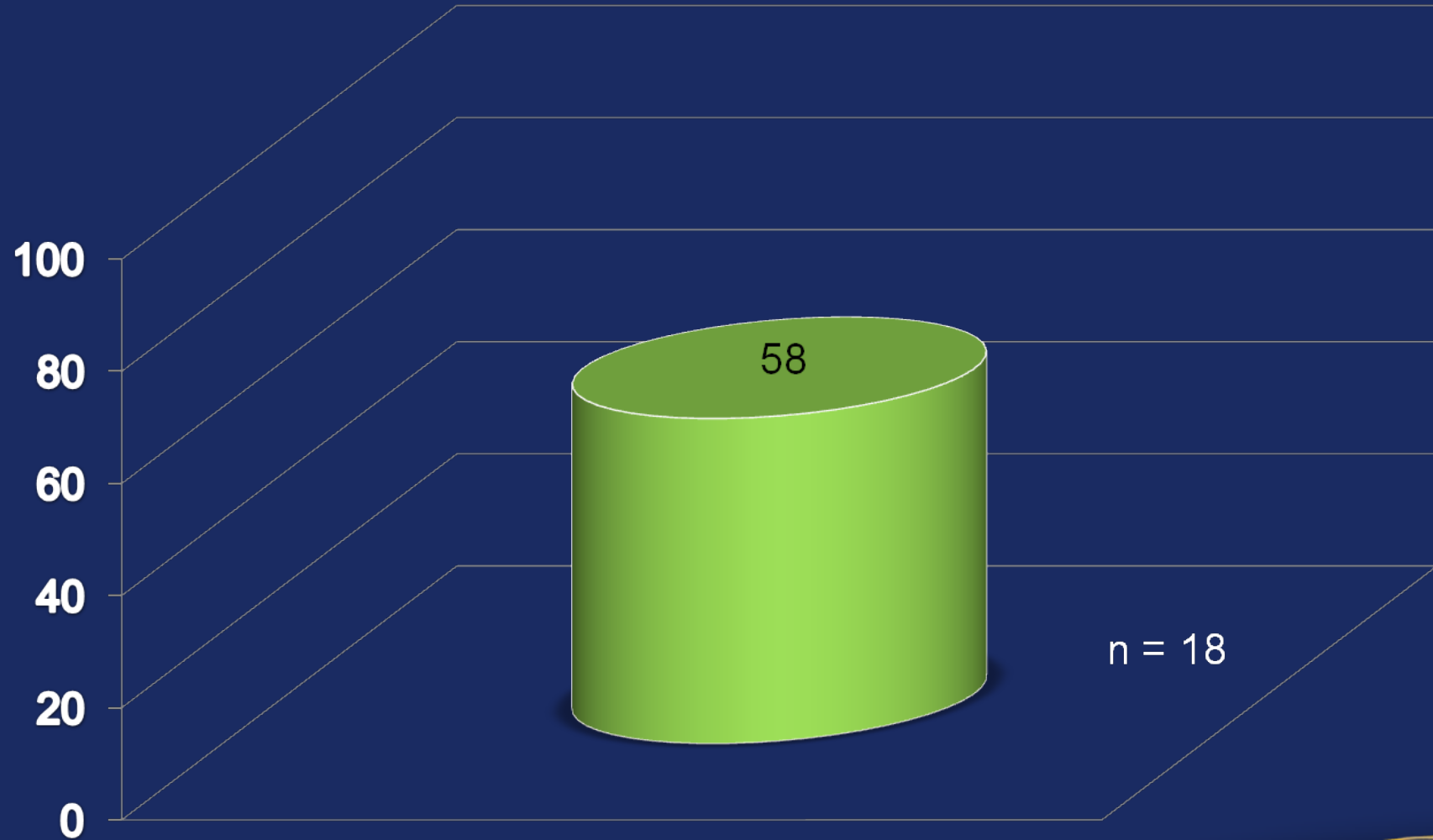
- Uygulama şeması karışıktır
- Hasta toleransı düşüktür
- Dörtlü tedavi halen en iyi ikinci basamak tedavidir

Maastricht III 2007

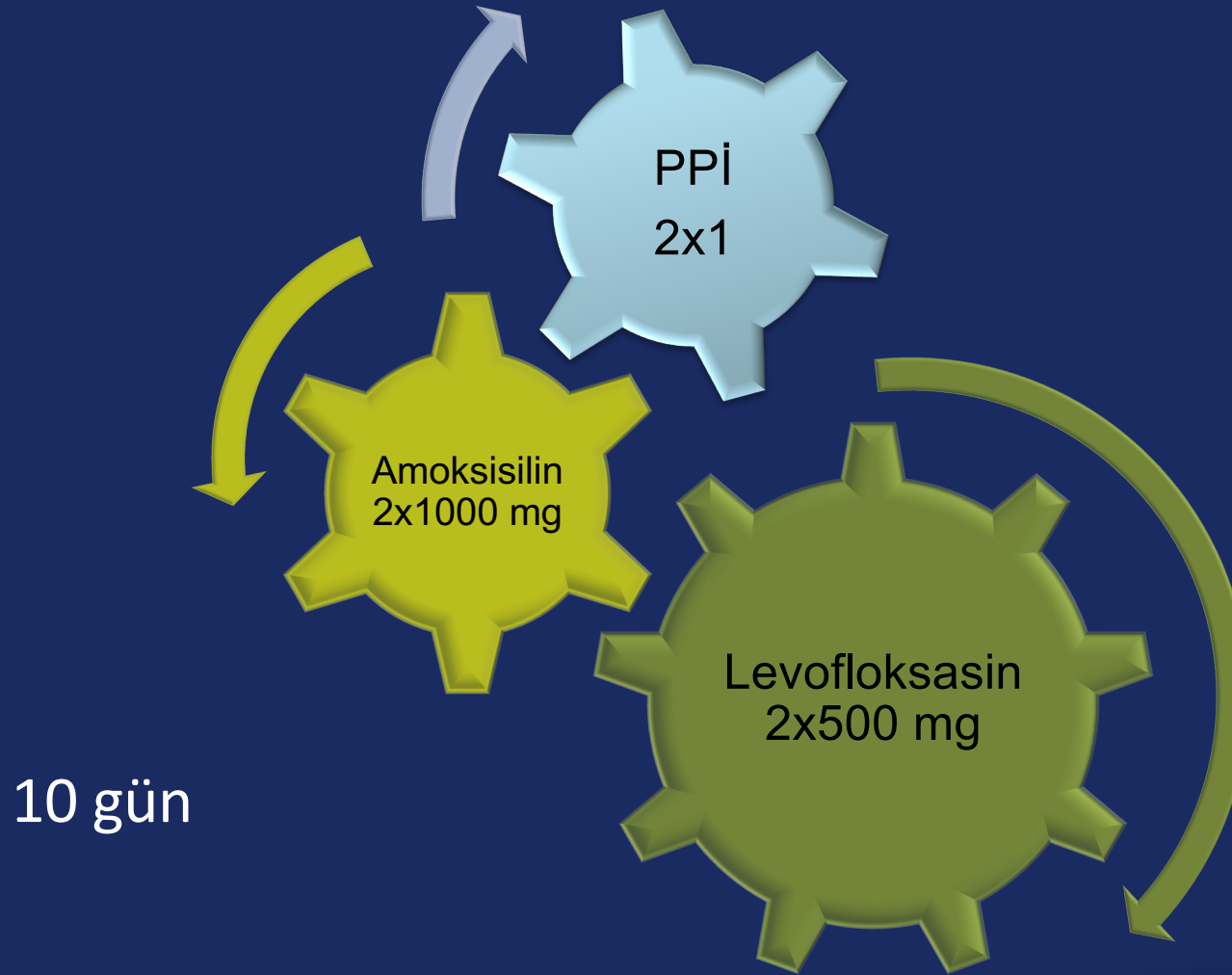


UÜTF deneyimi

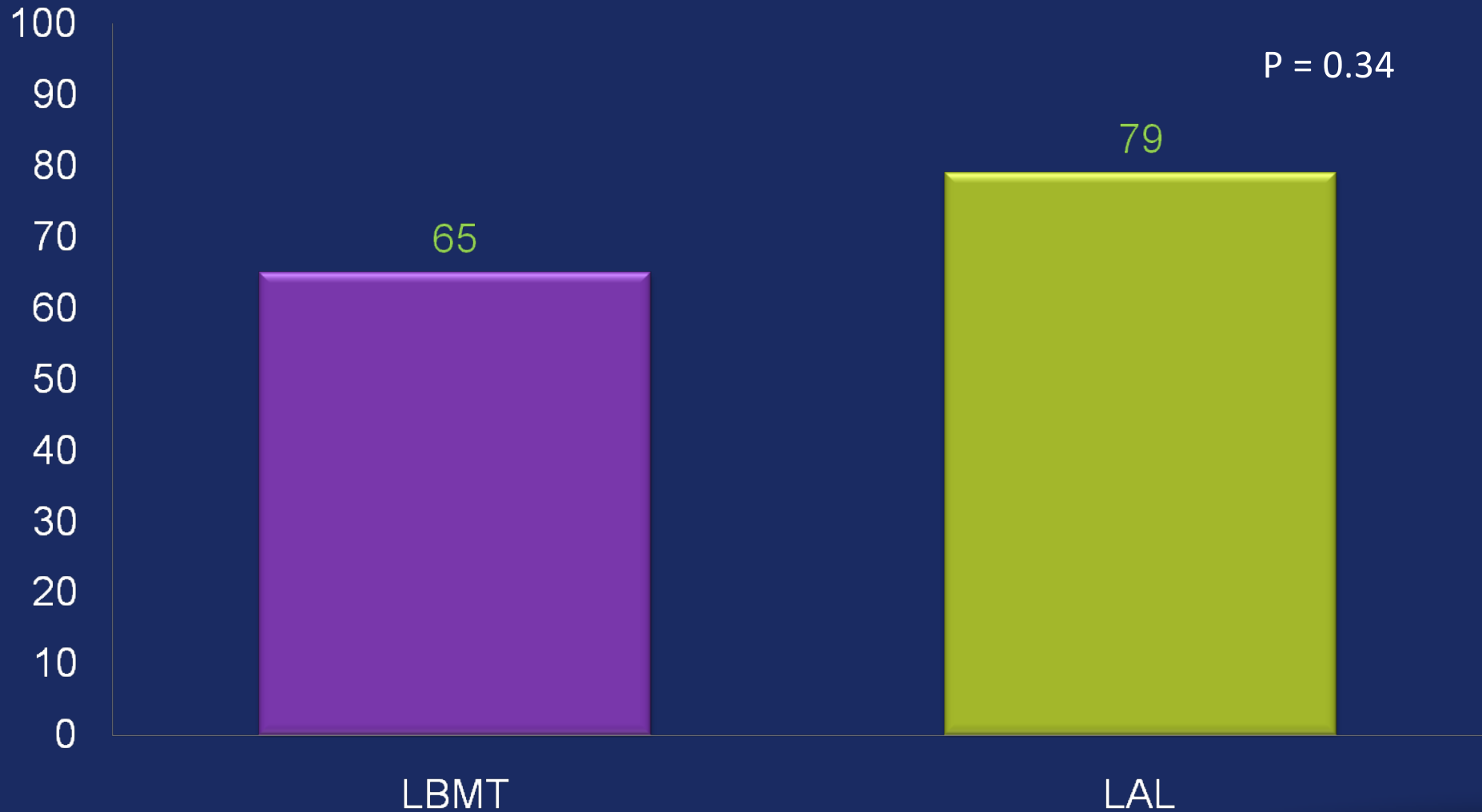
İkinci basamakta LBMT eradikasyon oranı



İkinci basamakta levofloksasin' li tedavi



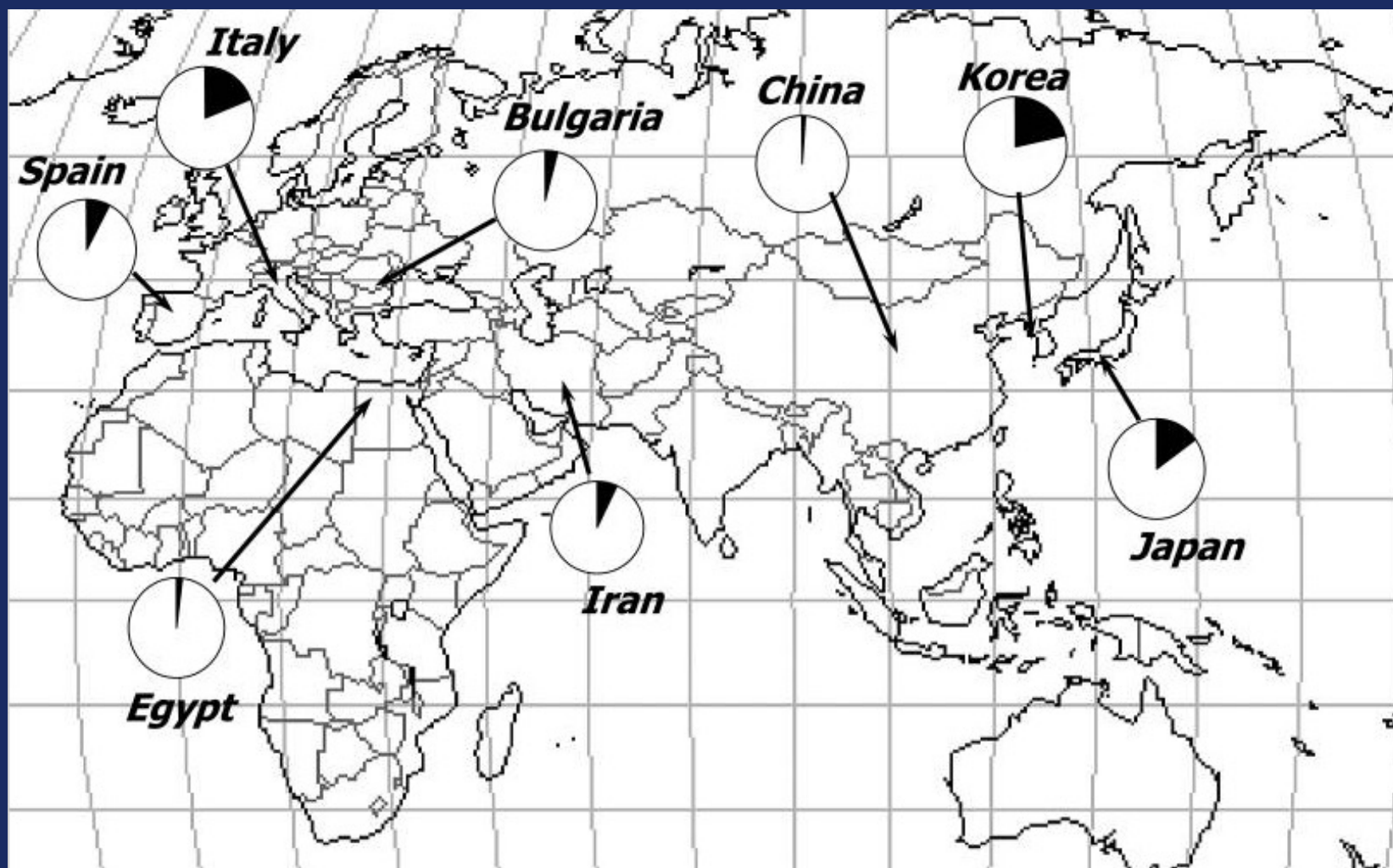
İkinci basamakta levofloksasin' li tedavi



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



HP primer kinolon direnci



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 <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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)

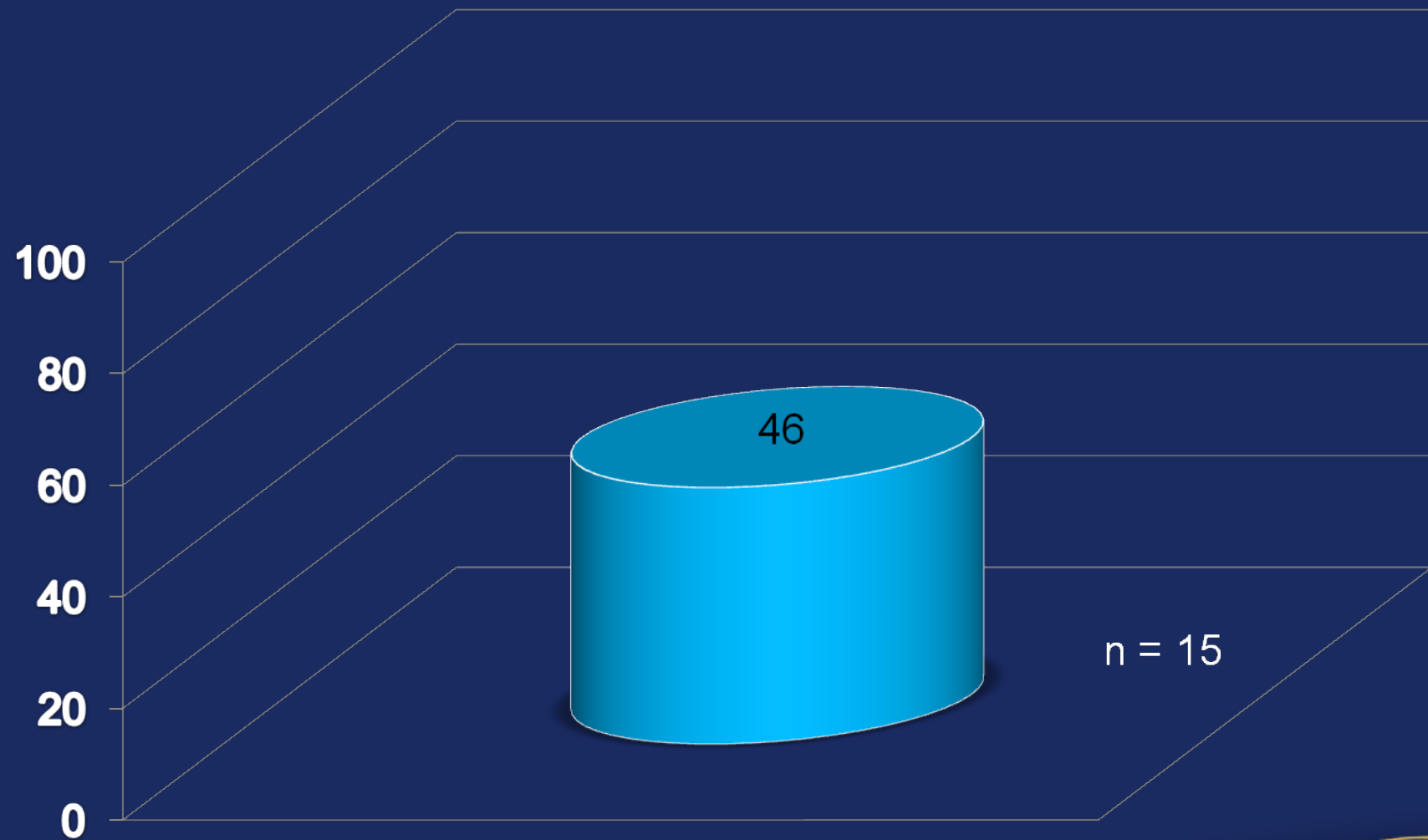
J Clin Biochem Nutr. 2009 March; 44(2): 119–124.
Published online 2009 February 28. doi: 10.3164/jcbn.08-220R.

Copyright © 2009 JCBN



UÜTF deneyimi

İkinci basamakta LAL eradikasyon oranı



Üçüncü basamakta rifabutin' li tedavi

- Anti-tüberküloz ilaçtır
- PPI + 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

- PPI + 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
- *In vitro* rezistans *in vivo* rezistansı yansıtmayabilir
- Ancak ileri merkezlerde yapılabilmektedir



Kültür - Antibiyogram

ÖRNEK GRUBU: YARA-PÜ-DOKU
ÖRNEK: GASTRİK BİYOPSİ

İŞLEM : DİREK,BOYALI,MİKROSKOPİK İNCELEME

İşlem Tarihi : 07/03/2013

SONUÇ : DİREKT 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 MİK
KLARİTROMİSİN.....16.....R
METRANİDAZOL.....256.....R
AMOKSİSİLİN.....0.064...S
TETRASİKLİN0.0125...S

Ureyen Organizma : 1) HELICOBACTER PYLORI



Ardışık tedavi

İlk 5 gün

PPI
2x1

Amoksisilin
2x1000 mg



İkinci 5 gün

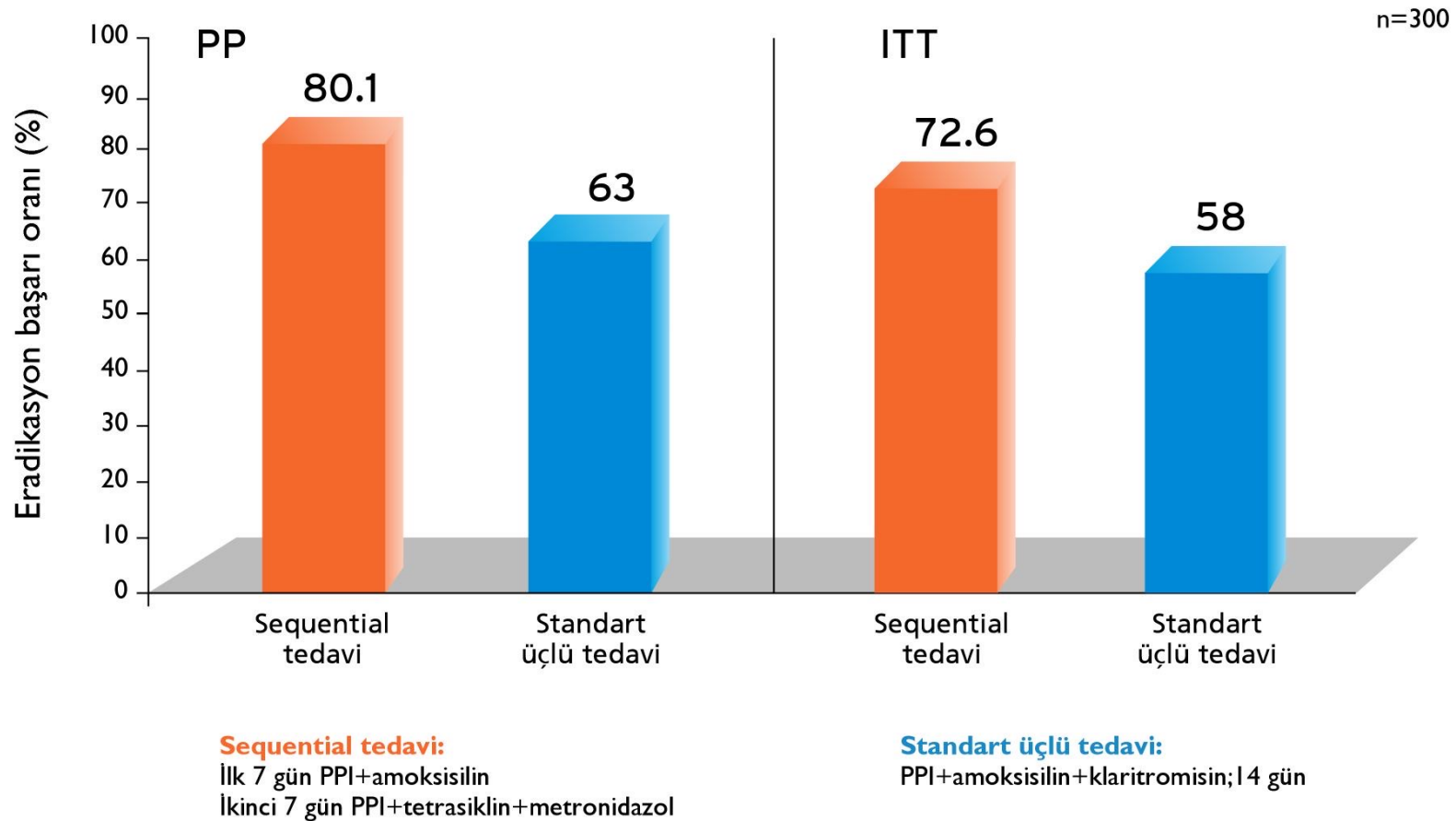
PPI
2x1

Klaritromisin
2x500 mg

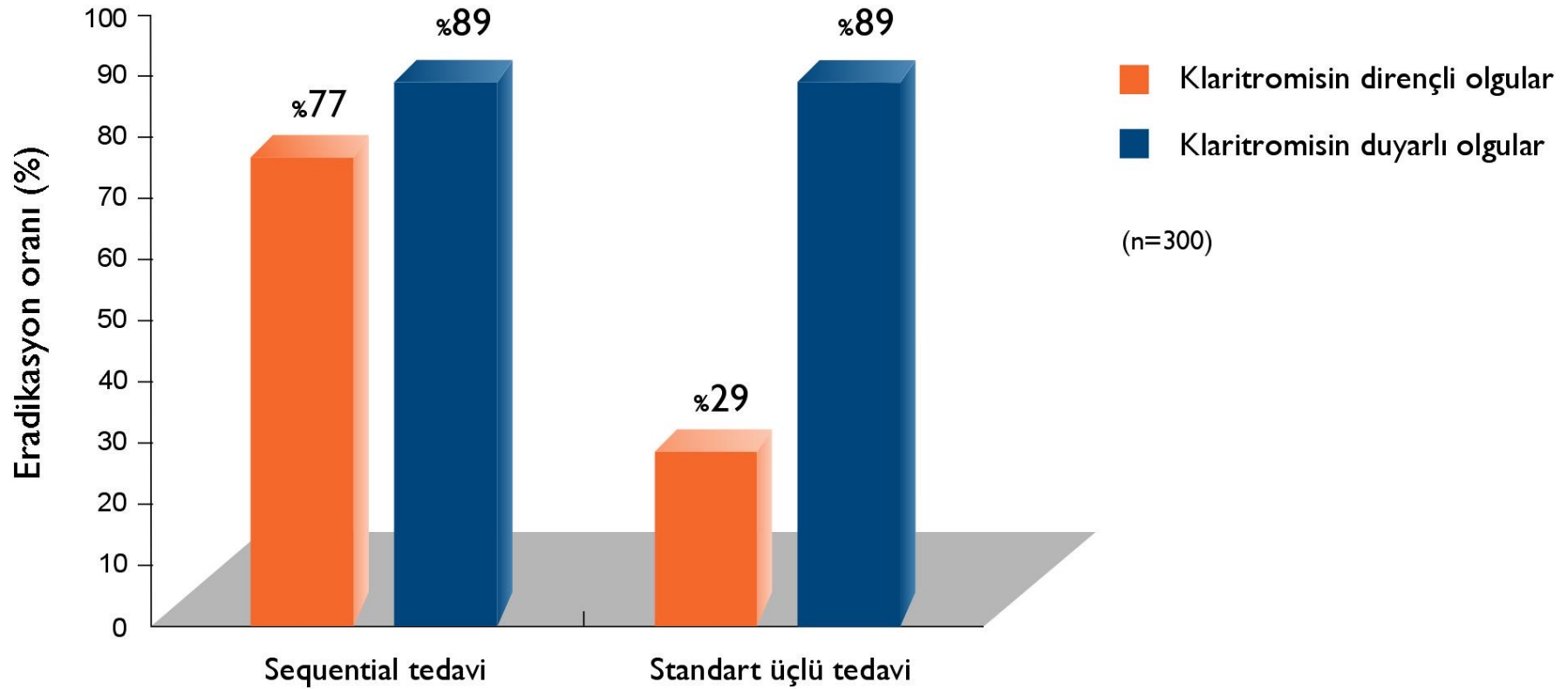
Metronidazol
2x500 mg



Ardışık tedavi birinci basamakta klasik üçlü tedaviden üstündür

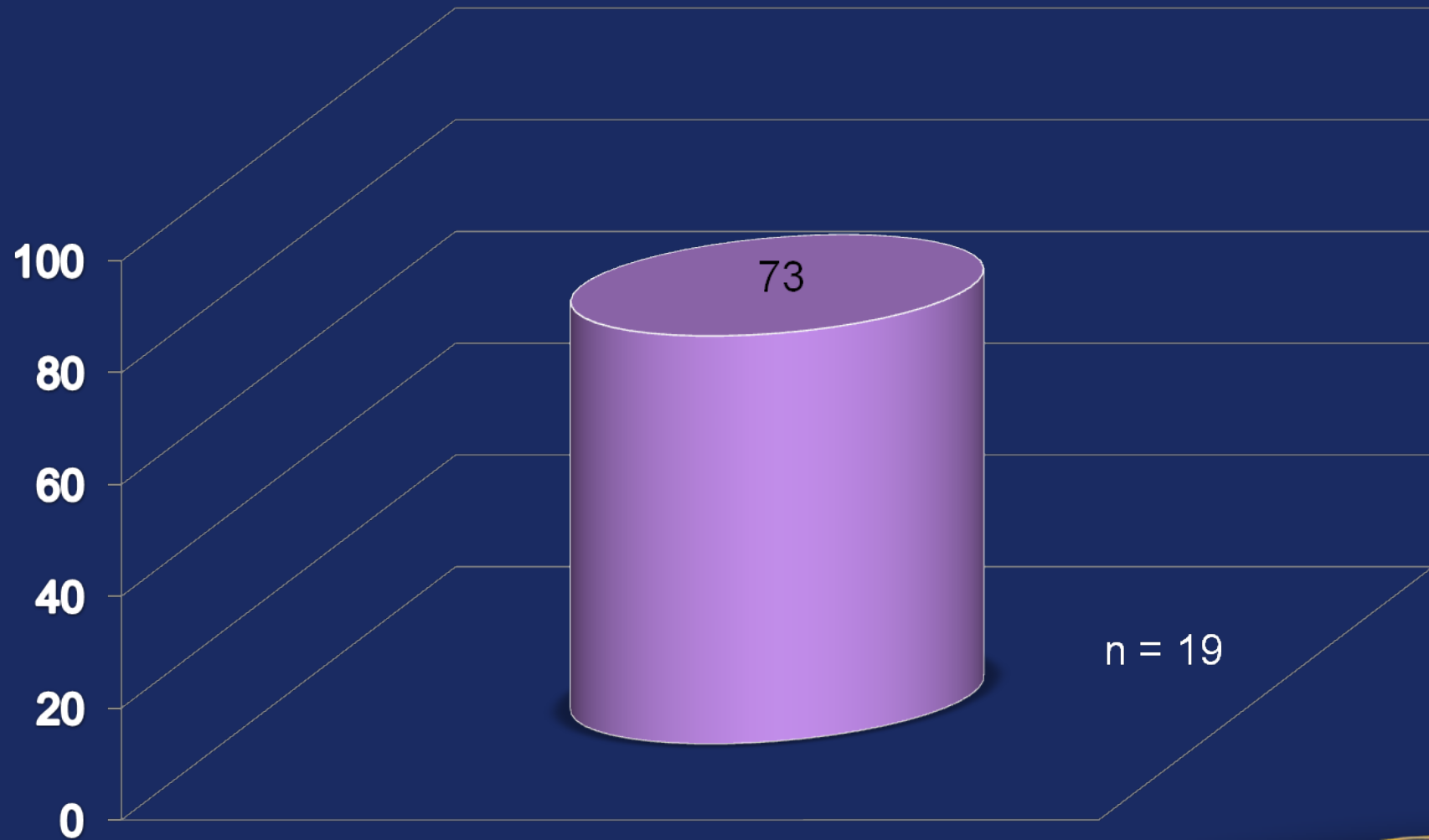


Ardışık tedavi klaritromisine dirençli olgularda üçlü tedaviden üstündür



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



Maastricht VI / ACG 2024 Güncellemesi

- **Bismutlu dörtlü tedavi (14 gün)**
 - PPI (standart veya yüksek doz) BID
 - Bizmut subsalisilat/subsitrat QID
 - Tetrasiklin 4 × 500 mg
 - Metronidazol 3–4 × 500 mg
 - “Duyarlılık bilinmiyorsa birinci seçenek, ampirik”
- **Konkomitant (non-bismuth) tedavi (10–14 gün)**
 - PPI + amoksisilin + klaritromisin + metronidazol
 - Bölgesel klaritromisin direnci düşüktür diyebildiğiniz yerlerde.
- **Vonoprazan-bazlı rejimler (varsa/erişilebiliyorsa)**
 - Vonoprazan + amoksisilin ± klaritromisin
 - PPI’ye üstünlük ve daha az ilaçla yüksek eradikasyon.
- **Kurtarma (salvage) / 2. basamak**
 - Daha önce klaritro aldıysa → **bismutlu 14 gün**
 - Daha önce bismut aldıysa → **levofloksasinli veya rifabutinli 10–14 gün**
 - Mümkünse kültüre dayalı tedavi
- “Eradikasyon **4+ hafta sonra** üre nefes veya gaitada antijen testi ile doğrulanmalıdır. PPI/bizmut/antibiyotik kesilmeden test yapılmaz.”

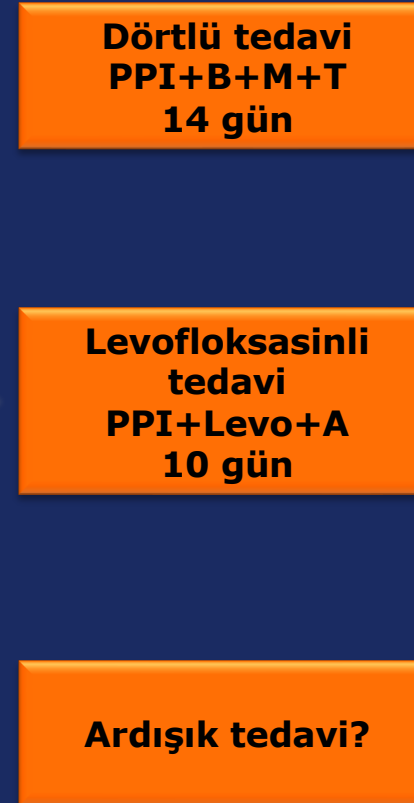


HP tedavi algoritması

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ



İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ



ÜÇÜNCÜ BASAMAK TEDAVİ

