

Yrd.Doç, Dr. Ali DEMİR*

Dr. Ali Osman ONAT*

Yrd.Doç.Dr. Emir DÖNDER*

Son yıllarda peptik ülserlerin medikal tedavisinde, etki mekanizmaları birbirinden farklı çeşitli ilaçlar kullanıma sunulmuştur, Cimetidin, ranitidin ve famotidin gibi H_2 reseptör blokerleri ile mukozal koruyucu özelliğinin yanında ülser patogenezi içinde rolü olabileceği düşünülen, *Helicobacter pylori* üzerinde bakterisid etkiye sahip olan bizmut bileşiklerimizin de bulunan söz konusu ilaçlardır. Ayrıca hem mukus yapımını artırmak, hem de asit sekresyonunu inhibe etmek suretiyle etkili olan prostaglandinler son yıllarda klinik uygulamaya girmiştir. Benzimidazol türevi olarak bilinen omeprazol ise parietal hücrelerden asit salgılanma mekanizmasının son aşamasındaki etkisi nedeniyle H^+ iyonunun lümenine geçişini bloke eden bir proton pompası (H^+ -K⁺ ATPase) inhibitördür(1,2).

Proton pompası inhibitörü olarak bilinen ilk madde bir antiviral ajan olarak bilinen CMN-132 derivatives idi. Daha sonraki yıllarda ise limporazol ve pikoprazol bulundu. Ancak yan etkilerinin çok fazla olması nedeniyle bu ilaçlardan hiçbiri kullanım alanı bulamamıştır. Nihayet 1979 yılında omeprazol keşfedilmiştir (3).

Gastrik Asit Üretim Fizyolojisi

Mide asit sekresyonu, özellikle fundus ve korpus bölümünde ve az miktar da antrumda bulunan parietal hücreler tarafından sağlanır. Bu hücreler H^+ iyonunun interstisyel sıvıya ve mide lümeni içine salgırlar. Bu iş için gerekli olan enerji ihtiyacı ATP ase (adenozin trifosfaz) enzimi tarafından parçalanmış ATP (adenozin tri'osfal)'dan sağlanır. Gastrik asit sekresyonu çeşitli endojen ve eksojen faktörlere bağlı olarak artıp azalmaktadır. Parietal hücrelerden asit

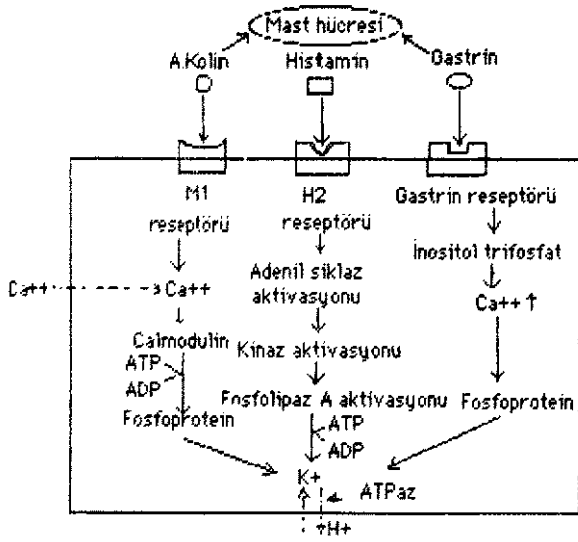
üretim ve sekresyonunu stimüle eden üç majör endojen faktör vardır. Bu faktörler; asetil kolin, histamin ve gasli indir (Şekil 1).

Nöral transmitter bir madde olan asetilkolinin vagal efferent nöronlar tarafından salgılanır. Asetilkolin reseptörlerin uyarılması, hücre içerisinde Ca^{++} iyonlarının geçmesine neden olur. Hücre içindeki Ca^{++} , birtakım intrasellüler fosforilasyon reaksiyonlarını aktive ederek parietal hücre proton pompasının aktivasyonuna yol açar.

Histamin ise parakrin fonksiyon görerek asit sekresyonunu sürüle eder. Histamin ihtiva eden mast hücrelerine benzer hücreler midede lamina propria tabakasında parietal hücrelerin yanında bulunurlar. Bu hücrelerin uyarılması sonucu salgılanan histamin intersellüler alanda parietal hücrelere difüze olur. Bu aşamadan sonra parietal hücre içinde oluşan ve bu hücreler tarafından asit sekresyonu ile sonuçlanan mekanizmalar iyi bilinmemektedir. Ancak histamin reseptörlerinin uyarılmasının, hücre içinde c-AMP düzeyini artırmak suretiyle birtakım fosforilasyon reaksiyonlarına neden olduğu ve neticede parietal hücre proton pompasının aktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir.

Gastrinin parietal hücrelerden asit salgılanma mekanizması üzerine olan etki mekanizması ise bugün için iyi bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalar gaslinin spesifik reseptörüne bağlanarak membran fosfolipitlerinden olan inositol-trisfosfaun oluşumunu stimüle ettiğini ve bu maddenin de endoplazmik retikulumda Ca^{++} iyonunun salgılanmasına yol açmak suretiyle proton pompasını aktive ettiğini göstermiştir.

"Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği.
ELAZIĞ



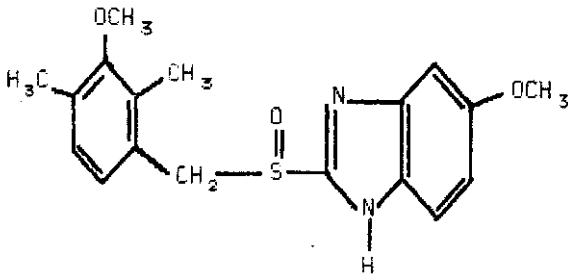
Şekil 1. Parietal hücrelerden asit sekresyonunun şematik görünümü.

Antrumdaki D-hücreleri denem endokrin hücreleri ve mukoza arasındaki ince sinir liflerinde bulunan somatostatin parietal hücrelerin sekresyonunu azaltır. Ayrıca gastrin salgısını da güçlü şekilde inhibe eder.

Omeprazol

1. Farmakokinetiği

Kimyasal formülü 5 metoksi 2-[(4-ketoksi-3,5, dimetil 2 pridinil) metil isulfonil] 1-H Benzimidazol olan Omeprazol (Şekil 2), asit ortamda instabil olduğundan, jelatin bir kapsül içinde barsakta çözünen enterik kaplı granulier halinde piyasaya verilmektedir. Barsaklardan absorbe olarak sistemik sirkülasyona karışan miktarın %95'i plazma proteinlerine bağlanır. İlaç, büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilerek safra ve idrarla atılır. Hidroksi Omeprazol, Omeprazol sülfid ve Omeprazol sülfon olmak üzere başlıca üç metaboliti vardır (3,4).



Şekil 2. Omeprazolün kimyasal formülü.

Omeprazolün plazma klirensi böbrek fonksiyon bozukluğunda dahi normal düzeydedir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmadan kullanılabilir. Karaciğer sirozlu hastalarda ise klirens azalmıştır. Ancak birikici etki gösterilemediğinden doz ayarlamasına gerek duyulmadan kullanılabilir (4,5).

2. Etki Mekanizması

Bir benzimidazol türevi olan omeprazol plazmadan parietal hücre sitoplazması içine diffüzyonla geçer. Başka hiçbir dokuda birikmeyen ve dokuya özgü bir ilaç olarak bilinen omeprazol, zayıf bir baz özelliği gösterdiğinden parietal hücrelerin asidik ortamında birikir. Sekretuar kanallüküllerde birikerek pH:3'den düşük olduğunda kolayca aktive olur ve H⁺-ATP ase enzim sisteminin sülfidril grupları ile kovalent bağlar yapar. Böylece bu enzimi inaktive ederek H⁺ iyonunun gastrik lümen içine verilmesine engel olur (2,6).

3. Aktivitesi

Mide asit sekresyonunun supresyonu ilaç alındıktan 15 dakika sonra başlar ve 2 saatte maksimal düzeye ulaşır. Pik etkinin yaklaşık %50 kadarı 24 saat sonra da devam eder ve bazen bu etki üç günü aşar. 1-2 haftalık kullanımında gözlenen 24 saatlik gastrik asit düzeyindeki azalış, günlük 20 mg'lık doz için %90, 30 mg'lık doz için ise %97 bulunmuştur. İlaç kesildikten sonra 3-5 gün içerisinde asit sekresyonu kısmen normale döner. Omeprazolün etkisini bu kadar uzun süre devam etmesinin nedeni H⁺-K⁺ ATP ase enzim sisteminin irreversibl olarak inaktive edilmesidir. İlaç kesildikten sonra zamanla bu etki ortadan kalkacağından asit sekresyonu normale dönmeye başlar (2,7,8). Ancak tamamen eski halini alması haftalar sürebilir.

Omeprazolün intravenöz formu da kullanılmaktadır. İntravenöz verilince birkaç dakika içinde etki başlamakta ve 6 saatte maksimum düzeye erişmektedir (9).

4. Klinik Çalışmalar

Eroziv reflü özefajitli hastalarda 8 hafta süreyle günlük 20 mg omeprazolün %73 vakada tam iyileşme sağladığı gösterilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise reflü özofajitli hastalarda günlük 40 mg omeprazol ile dört haftalık tedavi sonucunda elde edilen iyileşme oranı %73 iken, sekizinci hafta sonunda bu oran %91 bulunmuştur (11). Keza reflü özefajitli hastalarda yapılan diğer çalışmalarda, lezyonların makroskopik iyileşmesi açısından omepra-

zolün H₂ reseptör antagonistlerine nazaran daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (12-14).

Duodenal ülserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, günlük 20 veya 40 mg omeprazol'un sabah ve akşam 150 mg verilen ranitidin'e kıyasla dört haftalık periyotta daha etkili olduğu, ancak sekiz haftalık periyotta ise iki grup arasında ilaçların etkinliği açısından anlamlı fark bulunmadığı bildirilmektedir (15). Daha sonra yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (16-20). Benzer şekilde gastrik ülserli hastalarda yapılan bazı çalışmalar sonucunda da, dört haftalık tedavide elde edilen cevap açısından omeprazol ranitidine nazaran üstün bulunmuş, ancak sekiz haftalık tedaviye alınan cevap açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür (17,21,22). Diğer taraftan H₂ reseptör antagonistleriyle iyileşmeyen bazı peptik ülserli vakaların omeprazol ile tamamen iyileştiği bildirilmektedir (16,17). Aspirin ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlara bağlı olarak gelişen gastrik lezyonların tedavisinde de omeprazol ile oldukça iyi sonuçlar alındığı belirtilmektedir (23).

Omeprazol Zollinger-Ellison sendromunda da etkili bir ilaçtır. Tedavide gereken doz miktarı 20-360 mgr (ortalama 60 mgr) olup, bu miktar bazal asit output'unu 10 mEq/h'm altında tutmak için yeterlidir (24-27).

Omeprazol ülser iyileşmesinde diğer antisekretuar ve mukozal koruyucu ajanlara kıyasla daha etkili bulunmasına rağmen, ilaç kesildikten sonra gözlenen nüks oranı açısından bu gruba ilaçlara kıyasla belirgin bir üstünlüğü görülmemiştir. Tedaviden sonraki bir yıl içerisinde gözlenen ülser nüksü cimetidin ve ranitidin için %70 iken omeprazol alan hastalarda bu oranın belirgin bir farklılık ar/etmediği görülmüştür (28-30).

5. Yan Etkiler

Omeprazolün yan etkileri nadir görülür. Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve ishal vakaların %10'undan daha azında görülür. Bu yan etkiler çok hafif olup geçicidir ve doz ayarlamasına gerek yoktur. H₂ reseptör antagonistleri (özellikle cimetidin) alan hastalarda görülebilen glaktore ve jinekoma gibi yan etkiler omeprazol alan hastalarda mutad

değildir. Phenytoin, diazepam ve karaciğerde metabolize edilen diğer ilaçların oksidatif metabolizmasını inhibe eder. Nitekim bir çalışmada omeprazolün diazepamın klirensini azalttığı gösterilmiştir (7,31,32).

Uzun süreli kullanımında serum gastrin düzeyinde artışa neden olur. Artan gastrin düzeyi mide mukozasında enterokromafin benzeri hücrelerde trofik etkiye yol açar. Ancak bu etki ilaç kesildiğinde tamamen normale döner. Uzun süre yüksek doz omeprazol verilen farelerde gastrik karsinoid tümörler gözlenmiştir. Omeprazolün farelerdeki karsinojenik etkisinden, artan gastrin düzeyinin mide mukozasında oluşturduğu trofik etki ve anasidite sorumlu tutulmuştur (32-35). Anasidite sonucu bakterilerin aşırı miktarda üremesi çeşitli enfeksiyonlara yol açabilir. Anasidite ayrıca karsinojenik nitrosamin bileşiklerinin konsantrasyonunun artmasına da neden olabilir. Bir çalışma sonucunda omeprazolün DNA hasarına yol açarak karsinojenik etkiye neden olabileceği öne sürülmüş, ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu fikri doğrulamamıştır. Ayrıca Zollinger-Ellison sendromu tanısıyla omeprazol tedavisi gören birkaç hasta da mide kanserine rastlanmıştır. Ancak bu vakalarda mide kanserleri omeprazol almayan hastalarda da görülmektedir. Dolayısıyla Zollinger-Ellison sendromu tanısı konan bu vakalarda gelişen mide kanserinden omeprazolün sorumlu olduğu yolundaki görüşler kuşku bulmuştur. Nitekim, bu birkaç vaka dışında yapılan çeşitli çalışmalarda omeprazolün insanlardaki karsinojenik etkisine rastlanmamıştır (36,37).

Bazı çalışmalarda kan SGOT, SGPT ve alkalin fosfataz düzeylerinde yükselmeler tespit edilmiştir. Ancak karaciğer enzimlerindeki bu yükselmelerin reversibl olduğu gösterilmiştir (38).

Sonuç olarak peptik ülserlerin tedavisinde H₂ reseptör antagonistlerine ilave olarak omeprazol da kullanılacak bir ilaçtır. Özellikle reflü özofajitlerde, peptik orijinli özofagus striktür ve ülserlerinde, H₂ reseptör antagonistlerine cevap vermeyen inatçı ülserlerde ve Zollinger-Ellison sendromunda seçilecek ilaçtır. Ancak ilacın uzun süreli kullanıldığı farelerde gözlenen yan etkiler nedeniyle, 2-4 haftalık tedaviden sonra endoskopik iyileşmeyi takiben idame tedavisine uzun süre etkili bir H₂ reseptör blokörü ile devam edilmesi tavsiye edilmektedir. Günlük mutad doz 20 mg olup, sabah aç karnına alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Howden CW, Forrest JAH, Reid JL: Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in men. *Gut* 1984, 25: 707-10.
2. Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L: Effect of omeprazole, a gastric proton pump inhibitor, on pentagastrin stimulated acid secretion in men. *Gut* 1983, 24: 270-6.
3. Ganser AL, Forte JG: K⁺ stimulated ATP-ase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells. *Biochim Biophys Acta* 1973, 307: 169-180.
4. Lind T, Andersson T, Skanberg I, Olbe L: Biliary excretion of intravenous [14 C] omeprazole in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987, 42: 504-8.
5. Nasedal I, Andersson T, Bodemar G, Larsson R, Regard CG, Skanberg I, Walan A: Pharmacokinetics of [14 C] omeprazole in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1986, 40: 344-51.
6. Brandslrom A, Lindberg P, Jungrenn U: Structure activity relationship of substituted benzimidazoles. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1985, 15-22.
7. Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P, Bozel K: Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer: a double blind comparative trial. *N Engl J Med* 1985, 312: 958-61.
8. Cederberg C, Ekenved G, Lind T: Acid inhibitory characteristics of omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol* 1982, (Suppl 108): 105-112.
9. Burunner G, Chang J: Intravenous therapy with high doses of ranitidine and omeprazole in critically ill patients with bleeding peptic ulcerations of the upper intestinal tract: An open randomised controlled trial. *Digestion* 1990, 45: 217-225.
10. Bate CM, Keeling PW, Morion C, Wilkinson SP, Foster Dn, Mountford RA, Temperley JM, Harvey RF, Thompson DG et al: Comparison of omeprazole and cimetidine in reflux oesophagitis: symptomatic, endoscopic, and histological evaluations. *Gut* 1990, 31: 968-72.
11. Bardhan KD, Morris P, Thompson M, Dhande DS, Hinchcliffe RFC, Jones RB, Daly MJ, Carrol NJH: Omeprazole in the treatment of erosive oesophagitis refractory to high dose cimetidine and ranitidine 1990, 31: 745-9.
12. Klinkenberg EC, Jansen JMBJ, Festen JPM, Meuwissen SGM, Lamers CBIW: Double blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Lancet* 1987, 14: 349-51.
13. Zeitoun P: Comparison of omeprazole with ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989, 166: 83-7.
14. Sandmark S, Carlsson R, Faure O, Lundell L: Omeprazole or ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. Results of a double blind, randomized, Scandinavian multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1988, 23: 625-32.
15. Bardhan KD, Bianchi PG, Bosc K et al: A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1986, 8: 408-13.
16. Delchier JC, Isal JP, Eriksson S, Soule JC: Double blind comparison of omeprazole 20 mg once daily versus ranitidine 150 mg twice daily in the treatment of cimetidine or ranitidine resistant duodenal ulcers. *Gut* 1989, 30: 1173-8.
17. Lee FI, Colin DG, Jones DG, Golding PL, Khawaja IFT, Snook J et al: Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or Ulcer: A multicentre trial. *Gut* 1990, 653-656.
18. Nilmin AB, Mahachai V: Pharmacological management of patients with peptic ulcer disease: Prospect for the late 1980s. *Clin Invest Med* 1987, 10: 152-70.
19. Ilaga K, Asona K, Ousuga K, Maruyama Y: Effect of an H⁺ K⁺ ATPase inhibitor, omeprazole, on gastric acid secretion and gastric or duodenal lesion. Comparison with an H₂ receptor antagonist, famotidine. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1988, 92: 39-47.
20. Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH: Acid suppression in duodenal ulcer: A meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut* 1987, 28:1120-7.
21. Walan A, Bader JP, Classen M, Lamers CBIW, Piper DW, Rutgersson K, Eriksson S: Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989, 320: 69-75.
22. Barbara L, Saggioro A, Olsson J, Cislerinino M, Franceschi M: Omeprazole 20 mg and ranitidine 150 mg bd in the healing of benign gastric ulcers-an Italian multicentre study. *Gut* 1987, 28:A 1341-6.
23. Naschmend TK, Stein AG, Bhaskar NK, Hawkey CJ: Abolition by omeprazole of aspirin induced gastric mucosal injury in man: *Gut* 1990, 31: 514-7.
24. Timmers CB: Present experiences with omeprazole in the Zollinger-Ellison syndrome. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1986, 118: 123-8.
25. Vlnayek R, Frucht H, London JF, Miller LS, Stark HA, Norton JA et al: Intravenous omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome undergoing surgery. *Gastroenterology* 1990, 10-16.
26. Meijeril, Jansen JB, Lamers CB: Omeprazole in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome and histamine H₂ antagonist refractory ulcers. *Digestion (suppl)* 1989, 44: 31-9.
27. Limberg CB, Lind T, Moberg S, Jansen JB, Olbe L: Omeprazole in the Zollinger-Ellison syndrome. Effect of a low dose and of long term treatment in patients resistant to histamine H₂ receptor antagonists. *N Engl J Med* 1984, 310: 758-761.

28. Yerdcl MA, Akyürek N, Önbayrak A: Peptik ülserlerin antisekreuar tedavisinde yeni boyutlar. Türkiye Klinikleri 1989, 9: 71-6.
29. Bardhan KD, Bianchi PG, Bosc K, Daly M, Hinchliffe RCF, Jonsson Ii, Lazzaroni M et al: A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. J Clin Gastroenterol 1986, 8: 408-13.
30. Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P, Kelback H, Jensen KG, Rask-Madsen R et al: Effect of omeprazole and Cimetidine on duodenal ulcer. A double-blind comparative trial. N. Engl J Med 312 (April 11): 958.
31. Hery DA, Somerville KW, Kilchingam G et al: Omeprazole: Effects of hepatic oxidase drug metabolism. J Clin Pharmacol 1984, 18: 195-200.
32. Nelis GF: Safety profile of omeprazole. Adverse events with short-term treatment. Digestion 1989, 44: 68-76.
33. Crobackh LFSJ, Jansen JBMJ, Lamers CBHW: Effect of intermittent weekend therapy with omeprazole on basal and postprandial serum gastrin concentrations in patients with duodenal ulcer. Clin Pharmacol Ther 1988, 43: 643-7.
34. Crobackh LFSJ, Jansen JB, Ijimers CB: Effect of intermittent weekend with omeprazole on basal and bombesin and pentagastrin-stimulated gastric acid end serum gastrin. Scand J Gastroenterol 1988, 23: 407-12.
35. Coupe M, Reep H, Springer CJ, Bishop AE, Morris JA, Polak JM, Calam J: Gastric enterocromaffin-like cells in hypergastrinaemic duodenal ulcer disease. Gut 1990, 31: 144-7.
36. Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM et al: Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinemia. Lancet 1985, 1: 9514.
37. Londong W, Iondong Y, Cederberg C, Steffen H: Dose response study of omeprazole on meal stimulated gastric acid secretion and gastric release. Gastroenterology 1985, 85: 1373-8.
38. Guler R, Jensen JC: Omeprazole inhibits elimination of diazepam. Lancet 1984, 1: 969-71.