



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE PEPTİK ÜLSER VEYA GASTRİTE BAĞLI
DİSPEPSİ NEDENİYLE BAŞVURAN HASTALARDA İNTRAVENÖZ
RANİTİDİN VE PANTOPRAZOLÜN KARŞILAŞTIRILMASI:
RANDOMİZE ÇİFT KÖR KLİNİK ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin ŞENAY

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE PEPTİK ÜLSER VEYA GASTRİTE BAĞLI
DİSPEPSİ NEDENİYLE BAŞVURAN HASTALARDA İNTRAVENÖZ
RANİTİDİN VE PANTOPRAZOLÜN KARŞILAŞTIRILMASI:
RANDOMİZE ÇİFT KÖR KLİNİK ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin ŞENAY

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Cenker EKEN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan Doç.Dr. Cenker EKEN'e ve diğeri tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, acil servis hemşireleri ve sağıık memuru arkadaşlarıma, acil serviste çalışan sağıık personeline ve tıbbi sekreterlere ve şimdiye kadar bana maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme ve eşim Arzu Gurbet şENAY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Dispepsi	2
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patofizyoloji	4
2.1.2.1. Gecikmiş gastrik boşalma	4
2.1.2.2. Gastrik uyumda yetersizlik	4
2.1.2.3. Anormal barsak hareketi	4
2.1.2.4. H.pylori enfeksiyonu	5
2.1.3. Hikaye ve klinik bulgular	5
2.1.4. Laboratuvar bulguları	6
2.1.5. Tanısal testler	6
2.1.5.1. Endoskopi	6
2.1.5.2. Ampirik antisekretuar tedavi	7
2.1.5.3. H.pylori enfeksiyonunun tanı ve tedavisi	8
2.1.6. Ek testler	9
2.1.7. Tedavi ve yönetim	9
2.1.7.1. Farmakoterapi	10
2.1.7.1.1. Anti sekretuar tedavi	10
2.1.7.1.2. Trisiklik antidepresanlar	11
2.1.7.1.3. Prokinetik tedavi	12
2.1.7.1.4. H.pylori tedavisi	12
2.1.7.2. Acil servis tedavisi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Çalışma Tasarımı	14
3.2. Çalışma Hastalarının Seçimi	14
3.3. Girişimler	14
3.4. Ölçüm Yöntemleri	15
3.5. Sonuçlar	15
3.6. İstatistiksel Analiz	15

4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	19
6. SONUÇLAR	21
7. ÖZET	22
8. ABSTRACT	24
9. KAYNAKLAR	26

KISALTMALAR DİZİNİ

GA	Güven Aralığı
H.Pylori	Helicobacter Pylori
Mg (mg)	Miligram
ML(ml)	Mililitre
Mm	Milimetre
NSAİ	Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar
Ort	Ortalama
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
SS	Standart Sapma
VAS	Visüel Analog Skala

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Fonksiyonel dispepsi alt grupları	3
2.2. Dispepsi yönetim stratejilerinin avantajları ve dezavantajları	8
2.3. Proton pompa inhibitörleri	11
4.1. Çalışma gruplarında 30.ve 60. dakikalardaki ağrı sonuçları	16
4.2. İki grup arasında 30. ve 60. dakikalarda ağrıdaki azalmanın karşılaştırılması	16

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hasta akış şeması	17
4.2. Görsel Analog Skala skorunda 30.dakikada azalma	18
4.3. Görsel Analog Skala skorunda 60.dakikada azalma	18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dispepsi acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve acil servis yönetiminde önemli hasta gruplarından birisidir. Dispepsiye sıklıkla peptik ülser ve gastrit neden olur. Peptik ülser mide ve proksimal duodenumun tekrarlayan ülserasyonları ile seyreden kronik bir hastalık iken; gastrit, gastrik mukozanın akut ve kronik inflamasyonları ile seyreden bir hastalıktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 17 yaş ve üstü kişilerin %10'u hayatlarının bir döneminde peptik ülser hastalığına maruz kalırken, bu durum senelik sekiz milyon hekim başvurusuna, 275 000 hastane yatışına ve yıllık 5.65 milyar dolarlık sağlık harcamasına neden olmaktadır (1,2). Peptik ülser ve gastritin toplumu etkileyen önemli bir hastalık olması nedeniyle, beraberinde çok sayıda dispepsi nedeniyle acil servis ya da ayaktan poliklinik başvurusuna neden olmaktadır. Peptik ülser ve gastrit tedavisinde uzun dönem tedavide ve komplikasyonların engellenmesinde birçok tedavi modalitesi tanımlanmıştır. Proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör blokörleri, antasitler ve Helikobakter Pylori eradikasyonu bu yöntemlerden bir kaçı ve en sık kullanılanlarıdır (3,4,5). Acil serviste dispepsi semptomunun giderilmesi konusunda tıbbî literatürde ancak birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar genellikle anti-asitler, oral lidokain ve gastrointestinal sistem kokteyli olarak da adlandırılan ve anti-asit, oral lidokain ve anti-kolinergiklerin farklı kombinasyonlarından oluşan tedavi yöntemlerini kıyaslamışlardır (6). Dispepsi tedavisinde kullanılabilecek tedaviler için Cochrane veritabanında yapılan meta-analizlerde proton pompa inhibitörleri (PPI); H₂ reseptör blokörleri, anti-asitlere ve prokinetiklere üstün bulunmuşlardır (7).

Proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör blokörlerinin uzun dönem peptik ülser ve dispepsi tedavisindeki etkinliklerini çalışan ve kıyaslayan tıbbi literatürde birçok çalışma vardır ve her iki ilacın da etkin olduğu bilinmektedir. Ancak literatürde acil serviste dispepsi şikayetinin giderilmesinde proton pompa inhibitörlerini ve H₂ reseptör blokörlerinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir.

Biz bu çalışmada, acil serviste dispepsi semptomlarının giderilmesinde PPI ve H₂ reseptör blokörlerinin etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dispepsi

Dispepsi, üst abdominal bölgede sürekli veya tekrarlayıcı ağrı veya rahatsızlık hissidir. Bu rahatsızlık; ağrısız subjektif kötü bir his olarak tarif edilir ve üst abdomende doluluk, erken doyma gibi semptomlara eşlik etmektedir. (8). Roma I ve II konsensus komitelerinde rahatsızlık hissi içerisinde yemek sonrası doluluk, erken doygunluk hissi, retrosternal yanma, epigastrik yanma, bulantı, kusma gibi şikayetlerinde bulunduğunu ifade etmişlerdir. Bu şikayetlerin daha çok gastroözefageal bölgeye yönelik olduğu gözlemlenmiş ve Roma III konsensus komitesinde gastroduodenal alana odaklı şikayetlerin dispepside gözlenebileceğine karar verilmiştir. Yemek sonrası doluluk, erken doygunluk hissi, epigastrik ağrı ve epigastrik yanmadan oluşan dört ana şikayetin gastroduodenal bölgeye spesifik olduğuna karar verilmiştir (9).

Yukarıda da bahsedildiği üzere dispepsi bir hastalık değil semptomlar kompleksidir. Bu semptomlarında eşlik edebildiği Gastroözefageal Reflü Hastalığı ve İrritable Barsak Sendromu gibi hastalıklarla tanısal anlamda karışabilmektedir. Bu bağlamda dispepsili hastalarda altta yatan organik nedenin aydınlatılabilmesi amacıyla ek klinik araştırmalar yapılması gereklidir. Rutin klinik değerlendirmeler ve tanısal testler (endoskopi de dahil) sonucunda herhangi organik bir neden bulunamamışsa “fonksiyonel dispepsi” olarak adlandırılmaktadır.

Fonksiyonel dispepsinin Roma III konsensus komitesine göre tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir.

- Mutlaka bulunması gerekenler
 - Yemek sonrası şişkinlik
 - Erken doygunluk
 - Epigastrik ağrı
 - Epigastrik yanma
- Semptomları açıklayabilecek (üst endoskopi dahil) herhangi bir yapısal hastalık kanıtı olmaması.

Tablo 2.1. Fonksiyonel dispepsi alt grupları (10).

Fonksiyonel Dispepsi Alt Grupları	
1) Postprandial Rahatsızlık Sendromu	* Haftada birkaç kez normal bir yemek sonrası olan dolgunluk hissi * Haftada birkaç kez erken doyma nedeniyle normal bir yemeği bitirememek
2) Epigastrik Ağrı Sendromu	* Haftada en az bir kez en az orta derecede epigastriumda yanma veya ağrı * İntermitan ağrı olması * Göğüs ya da karnın başka yerinde olmaması ve yayılımının olmaması * Defekasyonla veya gaz çıkarmakla geçmemesi * Oddi sfinkteri veya safra kesesi hastalıkları kriterlerine uymaması

Dispeptik semptomların altta yatan en önemli nedenleri; peptik ülser ve gastrittir. Peptik ülser mide ve proksimal duodenumun tekrarlayan ülserasyonları ile seyreden kronik bir hastalıktır. Gastrik mukozanın ve duodenal mukozanın bir nedenden dolayı hasar görmesi sonucunda ortaya çıkar. Gelişen dünyada bunun en önemli sebeplerinden biri *Helicobacter Pylori*'dir. Diğer sebepleri arasında ilaçlar, emosyonel stres ve genetik yer almaktadır.

Peptik ülser oluşumunda birincil mekanizma gastroduodenal mukozal savunmanın endojen (hidroklorik asit, pepsinojen/pepsin, safra tuzları gibi) ve ekzojen zararlı ajanlara (alkol, *H.pylori* gibi) bağlı olarak zarar görmesi rol oynamaktadır (10).

Gastrit, gastrik mukozanın akut ve kronik inflamasyonları ile seyreden bir hastalıktır. Klinisyenler, gastroenterologlar ve patologlar tarafından “gastrit” terimi bazılarına göre mikroskopik inflamasyon (histolojik gastrit) anlamı taşırken; bazılarına göre gastrik semptomlar ve gastroskopik anormallikler anlamı taşımaktadır. Bununla birlikte gastroskopik anormallikler ile mikroskopik inflamasyon varlığı arasında herhangi bir yakın ilişki varlığı bulunmamaktadır (11).

2.1.1. Epidemiyoloji

Dispepsi, genel popülasyonun %20-40'ında gözlenmektedir. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmektedir. Hastaların üçte ikisinde fonksiyonel

dispepsi mevcuttur. İleri kanser hastalarında dispepsi %11-19 oranında rapor edilmiştir (12). Dispepsinin yıllık insidansı %1-6 oranındadır.

Fonksiyonel dispepsinin prevelansı ise %15-20 arasındadır. İlk bakım vizitlerinin %2-5'ini oluşturmaktadır. Dispepsinin yıllık indirekt ve direkt maliyeti; Birleşik Krallık'da 1.46 milyar dolar iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde 730 milyon dolar civarındadır (13).

2.1.2 Patofizyoloji

Dispepsinin patofizyolojisinin oluşmasında birçok mekanizma rol oynamaktadır. Gecikmiş gastrik boşalma, yiyeceklere gastrik uyumda yetersizlik, anormal barsak hareketi, H.pylori infeksiyonu vb...

2.1.2.1. Gecikmiş gastrik boşalma

Gecikmiş gastrik boşalma sıklığı %20-50 arasındadır. Sekiz yüz altmış sekiz dispeptik hasta ve 397 kontrol hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizinde gastrik boşalmada anlamlı gecikme fonksiyonel dispepsili hastaların %40'ında gözlenmiştir.

2.1.2.2. Gastrik uyumda yetersizlik

Midenin distal ve proksimal kısımlarının motor fonksiyonları farklıdır. Distal mide, gastrik boşalmayı içeriklerin öğütülmesi ve karıştırılması ile düzenlenir. Proksimal mide, yemek alımı esnasında veya sonrasında depo işlevi yapmaktadır. Yemeğe midenin uyumu depo görevi gören alanın artışıyla birlikte intragastrik basınç artışı olmadan intragastrik hacim artışıyla sağlanır. Gastrik duvardaki mekanoreseptörlerin aktivasyonu ve intragastrik basınçta artışla birlikte gastrik uyumda yetersizlik ortaya çıkmaktadır.(10)

2.1.2.3. Anormal barsak hareketi

Mide motilitesindeki anormallikler hastaların %60'ında saptanmaktadır. Bu anormallikler gastrik motilite, mide fundusunun yiyeceklere gevşeme-akomodasyon bozukluğu ve miyoelektriksel aktivitedeki bozukluklar olup önemleri tartışmalıdır. Sintigrafi ve ultrasonografi (USG) ile yapılan çalışmalarda;

hastaların %40'ında mide boşalmasında gecikme saptanmıştır. Bununla birlikte terapötik çalışmalar mide boşalmasındaki gecikmenin düzeltilmesiyle semptomların düzelmesi arasında korelasyon bulunmadığını göstermiştir.

USG ve barostat çalışmalarında; yemekten sonra proksimal midenin akomodasyonunun bozulduğu görülmektedir. Gastroduodenal manometre açlık ve post prandiyal "gastrik kontraktıl aktiviteyi", elektrogastrografi (EGG) ise açlık ve post prandiyal "elektriksel aktiviteyi" değerlendirmek için kullanılmaktadır. Dispepsili hastaların %40'ında gastrik disritmi saptanmakta olup, normal popülasyonda %20'dir. Özel bir semptom profili ile veya gastrik boşalmadaki bozuklukla ilişkisi bulunmamaktadır (15,16).

2.1.2.4. H.pylori infeksiyonu

Helicobacter pylori gram negatif spiral bir bakteridir. Bulaş fekal-oral, oral-oral, iyatrojenik veya anneden çocuğa şeklinde olmaktadır. H.pylori infeksiyonu risk faktörleri geografik çeşitlilik gösterir. Düşük sosyoekonomik düzey ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık rastlanmaktadır (14).

Genel olarak H.pylori infeksiyonun dispepsinin patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmesine rağmen dispepsiyle yakın ilişkili olduğuna dair düşük kanıtlar bulunmaktadır. H.pylori pozitif ve negatif olması patofizyolojik mekanizma açısından fark oluşturmamaktadır. Ancak H.pylori eradikasyonunun semptomların tedavisindeki yararı istatistiksel açıdan anlamlıdır (10).

2.1.3. Hikaye ve klinik bulgular

Tam bir klinik öykü ve fizik muayene hastada dispepsi tanısının konulmasında en önemli rolü oynamaktadır. Semptomların doğası-sıklığı, kronikliği, tespit edilip edilmediği, yemek alımıyla ilişkisi, özellikle beslenme faktörleriyle olası ilişkisi-hikayede yer almalıdır. Semptomların başlangıç şekli de önem arz etmektedir. Akut dönemde gastroenterit benzeri şikâyetler ön plandadır, fakat daha çok kronik şikâyetlerle hastalar başvurmaktadırlar. Kilo kaybı semptomlara eşlik ediyorsa, anemi ve malignite açısından inceleme gerekmektedir (10).

Hastalar genellikle epigastrik yanmadan şikâyetçidirler. Bu yangı hissinin retrosternal alana yayılımı dispepsiden çok Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH) açısından araştırılmasını gerektirmektedir.

Hastaların kullandıkları ilaçlar da dispepsiden şüphelenilmesinde rol oynamaktadır. Özellikle Non-Steroid Antiinflatuar İlaç (NSAİ) kullanımı hikâyede sorulması gereken önemli bir husustur. (10)

Fizik muayenede epigastrik bölgede duyarlılık varlığı dispepsiden şüphelendirebilir ancak kesin tanı koydurucu değildir (17).

2.1.4. Laboratuvar bulguları

Özellikle komplike olmayan dispepsili genç hastalarda rutin laboratuvar testlerinin maliyet etkinliği kanıtlanmamıştır. Bununla beraber çoğu klinisyen 45-55 yaş aralığından daha yaşlı hastalar için rutin testleri (tam kan sayımı, rutin elektrolitler, serum kalsiyum düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri) istemektedirler (10).

2.1.5. Tanısal testler

Birçok vakada hikâye ve fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi ile altta yatan nedenin dispepsi olduğunu ispatlamak güçtür (18). Dispepsi tanısının konulabilmesi adına çeşitli stratejiler geliştirilmiştir.

- Tanısal endoskopi ve endoskopiye takiben hedefe yönelik medikal tedavi
 - Ampirik antisekretuar tedavi
 - H. pylori için noninvaziv testler ve test sonuçlarına göre tedavi yönetimi
- (19)

2.1.5.1. Endoskopi

Endoskopi dispepsi tanısı için altın standarttır. Endoskopi aynı zamanda dispepsinin altında yatan organik patolojinin (peptik ülser, eroziv gastrit, malignite vs...) saptanması açısından da önem arz etmektedir (10). Acil endoskopi açısından hastalarda “alarm bulgularının” varlığı önem arz etmektedir.

Alarm bulguları;

- 55 yaş üzerindeki hastalar
- Açıklanamayan kilo kaybı
- Erken doyumluk
- Persistan kusma
- Disfaji
- Anemi veya gastrointestinal kanama
- Abdominal kitle
- Persistan anoreksi
- Sarılık (23).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği ve Amerikan Gastroenteroloji Birliği tarafından 55 yaş ve üstü daha önceden herhangi bir araştırma yapılmamış dispepsi şikayeti olan veya tedaviye yanıt vermemiş hastalara da uygulanması önerilmektedir. Üst gastrointestinal kanserler 55 yaş üstünde daha sık görülmesinden dolayı bu hastalara daha sık endoskopi gerekmektedir (20).

Endoskopinin bu avantajlarının yanında pahalı olması, invaziv bir işlem olması gibi dezavantajları da mevcuttur. Negatif endoskopi bulguları varlığı ile birlikte dispeptik semptomların varlığı fonksiyonel dispepsi tanısı koydurur ve antisekretuar medikal tedavi ile ampirik tedaviye başlanması gerektiği konusunda yol gösterir (10).

2.1.5.2. Ampirik antisekretuar tedavi

Ampirik antisekretuar tedavi yöntemi genellikle daha önceden araştırılmamış dispepsi hastalarında kullanılmaktadır. Ampirik antisekretuar tedavi hem dispepsinin altında yatan diğer hastalıklara bağlı oluşan semptomların kontrolünü, hem de fonksiyonel dispepsisi mevcut olan hastaların 1/3'ünde de semptomların rahatlamasını sağlar (10).

Proton pompa inhibitörleri ampirik antisekretuar tedavi amacıyla kullanılan tedavi modalitelerinden birisidir. Proton pompa inhibitörlerini hastalar; kısa süreli (iki hafta) kullanırlar. Sonrasında tedavi kesilir. Eğer semptomlar tekrar görülecek olursa tekrar başlanır (21).

Ampirik antisekretuar tedavi diğer iki stratejiye göre daha bedel etkin bir stratejidir (10).

2.1.5.3. H. pylori infeksiyonunun tanı ve tedavisi

H. Pylori dispepsi tanısı ve tedavisi için büyük önem taşımaktadır. H.Pylori'nin peptik ülserde artmış riskle ilişkili olduğu bilinmektedir (22). Gaitada antijen testi ve üre nefes testi H.Pylori infeksiyonu tanısında kullanılan testlerdir. Gaitada antijen testi; üre nefes testine göre daha kullanışlı ve daha ucuzdur (24) Bazı kültürlerde gaitada antijen testi kabul görmemesine rağmen antikor bazlı enzim bağlı immunsorbant assay yöntemiyle yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahiptir (25).

Tablo 2.2. Dispepsi yönetim stratejilerinin avantajları ve dezavantajları (28).

Strateji	Avantajlar	Dezavantajlar
Endoskopi	Gastroduodenal Ülser, Gastrit, Reflü Özefajit, Üst Gastrointestinal Kanseri gibi tanılarının dışlanması "Altın Standart" olarak kullanılır. Dispepsili hastaların %40'ında organik bir neden mevcuttur.	Pahalı, invaziv, alarm semptomları olmayan genç erişkinlerde bedel etkin değildir. Komplikasyon riski mevcuttur.
Asit Baskılama ile Ampirik Tedavi	En ucuz yöntemlerdendir. Semptomlarda hızlı rahatlama, endoskopi oranlarında hızlı düşüş sağlar.	Malign ülser semptomlarını geciktirir ve tanısal süreçte gecikmeye yol açar. Jinekomasti, hematolojik rahatsızlıklar gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır.
Test Pozitifse H.Pylori için Tanı ve Tedavi	Amerikan Gastroenteroloji Birliği'nce önerilmektedir ve endoskopi sayılarında azalma sağlamıştır.	Antibiyotik direnç seviyelerinde artış gözlenir. Kanser ve ülser hastalıkları gibi daha ciddi hastalıklar atlanmaktadır.
H.Pylori'nin Ampirik Eradikasyonu	Endoskopi ve H.Pylori testlerinin bedeli düşer. Endoskopi oranında azalma gözlenir.	Bu uygulamanın kullanımının yararlı olduğunu gösterir yeterli kanıt yoktur. Antibiyotik direncinde artışı sağlamaktadır. Kanser ve ülser gibi hastalıkların atlanmasında rol oynamaktadır.

2.1.6. Ek testler

Çölyak hastalığı ve giardia infeksiyonu için yapılan testler; özellikle kilo kaybının eşlik ettiği geçmeyen semptomların olduğu hastalarda yararlıdır. Ciddi ağrısı olan veya kilo kaybı olan hastalarda abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi görüntülemesi pankreatikobilier hastalıkların dışlanması ve büyük abdominal arterlerin darlığını görüntülemeye kullanılmaktadır (10).

İnatçı bulantı-kusma şikayetleri olan ciddi yemek sonrası doluluk hissi olan hastalarda gastrik boşalma testi, sintigrafi veya nefes testi düşünülmelidir. İnatçı intermittan ağrıları veya epigastrik yanma hissi olan hastalarda empedansla özefageal pH ölçümü; ampirik tedaviye yanıt vermeyen gastroözefageal reflü hastalığının atipik manifestasyonlarının tanısını koymada yararlıdır. Psikolojik veya psikiyatrik değerlendirme inatçı geçmeyen semptomu olan hastalarda önerilmektedir (10).

Elektrogastrografi, barostat testleri kullanılan patofizyolojik çalışmalardır fakat dispeptik hastaların klinik yönetiminde herhangi bir kullanırlılıkları yoktur (10).

2.1.7. Tedavi ve yönetim

Tedavide en önemli husus hasta eğitiminden geçmektedir. Hastaların dispepsiyi tanımları ve dispepsiyi yaratan yiyecek alışkanlıkları gibi kendilerine ait faktörleri değiştirmeleri tedavide önemli bir aşamadır (10).

Yüksek yağ içeriğine sahip yiyeceklerden, kapsaisin ve diğer iritanları içeren baharatlı yiyeceklerden, kahveden, alkol ve sigara tüketiminden ve aspirin ve NSAİ'lerden (non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) kaçınılması önem arz etmektedir. Aynı zamanda psikososyal destek ile stresle başa çıkma dispepsiyi önlemede etkindir (10).

2.1.7.1. Farmakoterapi

Farmakoterapi;

- * H_2 reseptör antagonistleri
- * Proton Pompa İnhibitörleri
- * Trisiklik Antidepresanları
- * Antiasitleri
- * Sukralfat ve Bizmut bileşiklerini
- * Prokinetikleri

içermektedir (27).

2.1.7.1.1. Anti sekretuar tedavi

H_2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörlerini içeren bir tedavi biçimidir. Histamin bilindiği üzere gastrik mukozadan asit sekresyonunda parietal hücrelerin uyarılmasındaki en önemli faktördür. Tip 2 histamin reseptörleri (H_2) midenin parietal hücrelerinde lokalize halde bulunmaktadır. H_2 reseptör blokörlerinin gastrik asit üretimini azalttığı keşfi, antiülser tedavisinde büyük bir adım atılmasına neden olmuştur çünkü asit yokluğunda ülser meydana gelmemektedir. Bu ilaçlar parietal hücrelerdeki H_2 reseptörlerinde bulunan histaminle yüksek oranda yarışmalı inhibisyona girer ve mide sıvısı hacminde ve hidrojen iyon konsantrasyonunda azalmaya yol açarlar (29).

H_2 reseptör blokörleri oral alımdan sonra hızla emilirler ve kanda pik seviyeye 1-2 saatte ulaşırlar. Yarı ömürleri yaklaşık 2-3 saattir ve etki süresi yaklaşık altı saattir. Dispepsi semptomlarını geçirmenin yanı sıra epizodik retrosternal yanmaların da tedavisinde kullanılır. Genellikle karaciğer ve böbrekten elimine olurlar (29).

Parietal hücrelerin apikal kısmında lokalize H^+/K^+ ATPaz (Proton Pompası) mide asidindeki hidrojen iyonları üretiminden sorumludur. Proton pompa inhibitörleri uyarılmış proton pompasını geri dönüşümsüz olarak bağlanarak hidrojen iyonu üretimini bloke eder. Böylelikle %95 oranında asit üretiminde azalma meydana gelir (29).

Karaciğerden metabolize edilir ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltılır. Kahvaltıdan hemen önce alınmalıdır. Gastrit, aktif duodenal ülser ve ciddi eroziv özefajitin kısa süreli tedavisinde endikedir. Yan etkileri minimaldir (29).

Tablo 2.3. Proton pompa inhibitörleri (28).

Proton pompa inhibitörleri	Dozları (mg)
Omeprazol	10 20
Prilosec	10 20 40
Lansoprazol (Lansor)	15(kapsül) 30(kapsül)
Rabeprazol	20
Esomeprazol (Nexium)	20 40
Pantoprazol (Pantpas)	20 40

Kısaltmalar: mg: miligram

2.1.7.1.2. Trisiklik antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar veya trazadon düşük dozlarda visceral hipersensitiviteyi hedef alarak fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıklarda faydalı olabilirler. Bunun yanı sıra beraberinde insomnia rahatsızlığı bulunan genç hastalarda sedatize edici yan etkisinden dolayı yararı daha fazladır (27).

Amitriptilin 10-25 mg, trazodon ise 25-50 mg şeklinde olacak şekilde başlanır ve bu dozlarla başlanan ilaçların pozitif klinik etkisi 4-6 hafta içinde ortaya çıkar (27).

Desipramin ve nortriptilin gibi sekonder aminlerin yan etkileri amitriptilin, imipramin gibi tersiyer aminlere göre daha azdır. Bu nedenle yaşlı hastalarda daha kullanışlı ajanlardır. Yaşlı hastalar sekonder aminlerin 25 mg gece dozlarını daha iyi tolere ederler (27).

Sertralin ve selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan venlafaksin gibi diğer antidepresan ajanların randomize kontrollü çalışmalarda plaseboya üstün oldukları kanıtlanamamıştır (27).

2.1.7.1.3. Prokinetik tedavi

Gecikmiş mide boşalmasıyla birlikte dispepsiye sahip olan hastalarda prokinetik tedavinin rolü sınırlıdır. Bu hastalar postprandial distress sendromunun alt grubunu oluşturlar (27).

Metoklopramid, dopaminerjik ve serotonerjik reseptör antagonisti olarak görev yapar ve üst gastrointestinal hareketi uyarıcı özelliğe sahiptir. Dispepsili hastalarda metoklopramid ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Rutin mide boşalma testi önerilmemektedir çünkü boşalmadaki düzelme ile semptomlardaki düzelme arasında iyi bir korelasyon yoktur (27).

Metoklopramid QT intervalini uzatabilir ve serum prolaktin düzeyini arttırabilir. Santral sinir sistem yan etkileri metoklopramid ile tedavi edilen dispepsili hastaların %20'sinde görülebilmektedir.

Santral sinir sistem yan etkileri;

- * Ajitasyon
- * Anksiyete
- * İnsomnia v.b. (27)

Proton pompa inhibitörleri ve prokinetikler dispepsinin ilk ampirik tedavisinde kombine olarak kullanılabilirler. Kombine tedavi additif etkilerden faydalanmak amacıyla tercih edilir (27).

2.1.7.1.4. H. pylori tedavisi

H. Pylori eradikasyonun dispepsili hastalar üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Araştırılmamış dispepsi hastalarında tanısal değerlendirmenin bir parçası olarak görülmektedir. Eğer H.Pylori infeksiyonun tanısı konursa tedavi edilmelidir (27).

Bir Cochrane meta-analizinde, 12 aylık takipte dispepsili hastalarda H.Pylori infeksiyonunun eradikasyonunun plaseboyla karşılaştırılmasında rölatif riskte %10'luk bir azalma ile hastaların çok az bir kısmında semptomatik rahatlama sağladığı saptanmıştır (30).

2.1.7.2. Acil servis tedavisi

Bilindiği üzere dispepsi hastalarının çoğu acil servise epigastrik ağrı-yanma gibi şikâyetlerle başvurmakta ve tedavi edilmektedir.

Acil serviste akut ağrı yönetimi için oral visköz lidokain ile oral sıvı antiasit kombinasyonu başlangıç tedavisini oluşturur. H₂ reseptör blokörleri de ilk aşamada verilen diğer bir tedavi tercihidir. Parenteral narkotik analjezikler de oral yolla ağrı kontrolü sağlanamayan veya perforasyondan ve hemorajiden şüphelenilen hastalarda kullanılabilirler (31).

Hemodinamik olarak stabil semptomları yeterince ciddi olmayan ve NSAİ'lere (Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar) bağlı olmayan dispepsili hastaların yönetiminde üç seçenek mevcuttur. İlk seçenek tektir ve PPI (proton pompa inhibitörleri) ile ampirik antiülser tedaviyi içerir. Sükralfat süspansiyonu gibi sitoprotektif ajanlar gastrik mokuza hasarını engeller ve semptomların hızlı rahatlamasını sağlar. İkinci seçenek öyküsünden, fizik muayenesinden ve laboratuvar bulguları nedeniyle alarm semptomları varlığı söz konusu olan hastaların kesin endoskopik değerlendirmesidir. Üçüncü seçenek H.Pylori infeksiyonu için noninvaziv testlerin yapılması sonrasında pozitif sonuç çıkan hastalara semptomatik PPI ve H.Pylori eradikasyonu için antibiyoterapisinin başlanıp ayaktan aile hekimine takip amaçlı yönlendirilmesidir (31).

Eğer hastada H. Pylori varlığı biliniyorsa başlanacak tedavi rejimleri; bizmut-metronidazol-tetrasiklin kombinasyonuna PPI eklenmesi veya PPI ile birlikte klaritromisin ve metronidazol veya amoksisilindir. Eğer H.Pylori düşünülüyorsa endoskopi antibiyotik devamsızlığı olmadan 4-8 haftaya kadar ertelenebilir çünkü infeksiyon durumu biopsinin güvenli bir şekilde değerlendirilmesini etkilemektedir (31).

Ampirik H.Pylori tedavisine başlanan hastanın primer bakımını yapan klinisyenle irtibata geçilmeli ayaktan hastanın takibinin devamı sağlanmalıdır. Ek olarak hastanın tedavi planını, tanının ciddiyetini bilmesi sağlanmalı ve yaşam tarzında değişiklikler yapması anlatılmalı ki iyileşmeye katkı sağlanabilsin. Özellikle hastalar sigaranın olumsuz etkilerinden, alkol kullanımından kaçınılması gerektiğinden haberdar edilmelidir. Aynı zamanda hastalara NSAİ kullanmaması gerektiği anlatılmalıdır (31).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu prospektif randomize kontrollü çift kör klinik çalışma yıllık yaklaşık 90.000 hasta bakılan Akdeniz Üniversitesi Acil Servisi'nde Ekim 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında (clinicaltrials.gov kayıt numarası: NCT01737840) yapıldı. Çalışmaya alınacak tüm hastalardan yazılı onam alındı.

3.2. Çalışma Hastalarının Seçimi

Çalışmaya 18 yaş ve üstü epigastrik ağrı şikayetiyle başvuran ve Visüel Analog Skala (VAS) skoru 20 mm'den daha büyük olan hastalar dahil edildi. Hastalar çalışmaya yedi gün 24 saat boyunca dâhil edildi. Çalışmaya almak için uygun olan hasta seçimine 08.00 : 24.00 saatleri arasında uzmanlar diğer saatlerde ise kıdemli asistanlar karar verdi.

Acil serviste kaldığı süre sonunda akut kolesistit, pankreatit, miyokard infarktüsü gibi dispepsi dışında tanı alan hastalar, acil servisten ayrıldıktan sonra 24. saatte aranan ve yukarıda belirtilen tanılardan birisi veya epigastrik ağrıya neden olacak dispepsi dışında bir tanı konulan hastalar, gebeler, vital bulguları stabil olmayan hastalar, son bir saat içinde antasit, H₂ reseptör blokörü veya proton pompa inhibitörü alanlar, H₂ reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörlerinden birisine bilinen alerjisi olanlar, yazılı onam vermeyen hastalar ve okuma yazma bilmeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Girişimler

Çalışma grupları 50 mg ranitidin (Ulcuran®) 100 cc serum fizyolojiğe, 40 mg pantaprozol da (Pantpas®) 100 ml serum fizyolojiğe konularak 2-4 dakikada gidecek şekilde intravenöz yoldan hızlı infüzyon şeklinde verildi. Çalışma için uygun bir hasta acil servise başvurduğunda çalışmadan sorumlu bir hemşire tarafından daha önce katlanmış kağıtlara yazılarak içini göstermeyen bir torbaya koyulmuş olan çalışma grupları, torbadan çekilerek belirlendi. Torbaya konulan her bir kâğıtta bir numara olup, çalışma hemşiresi bu numarayı çalışma formuna

kaydetti. Her bir numaranın hangi ilacı temsil ettiği çalışma öncesinde, çalışma ile ilgili olmayan bir kişi tarafından random olarak belirlendi. Çalışma hemşiresi tarafından hazırlanan ilaç çalışma ilacına kr başka bir hemşire tarafından hastaya uygulandı. Her iki çalışma ilacı şeffaf ve görüntü olarak birbirini ile aynıydı. Hasta, hekim ve ilacı uygulayan hemşire de dâhil olmak üzere tüm taraflar çalışmaya krd.

3.4. lm Yöntemleri

Ağrının şiddeti 100 mm’lik VAS (0=hi ağrı yok; 100 mm=en ciddi ağrı) ile ölçüldü. Ölçümler uygulama ncesi (0. Dakika), 30 ve 60 dakikalarda yapıldı. Hastalar daha nceki VAS skorlarına krdler. Çalışma sonunda bulantı, kusma alerjik reaksiyon gibi yan etkiler kaydedildi. Acil serviste yada 24 saat sonunda telefon ile arandığında dispepsi dışında farklı bir tanı alan hastalarda çalışma formuna kaydedildi.

3.5. Sonuçlar

Çalışmanın birincil sonucu 30 ve 60. dakikalardaki VAS skorundaki azalmaydı. İkincil sonuçlar ise 60 dakika sonunda ek ilaç ihtiyacı ve acil servisten taburcu olduktan sonraki 24 saatte ağrının tekrarıydı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri MedCalc 12 and SPSS 16.0 programında analiz edildi. Numerik veriler normal dağıldığı için ortalama $\pm$ standart sapma olarak, kategorik veriler ise yüzde olarak verildi. Tüm veriler %95 güven aralığı (GA) kullanılarak tanımlandı. Normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak yapıldı. Dispepsili hastalarda standart sapmanın 25 mm olarak kabul edildiği takdirde (33), 20 mm’lik klinik anlamlılık için %90 g koşulu ile her bir gruba en az 33 hasta gerekmektedir. Tüm istatistiksel analizler ‘intention to treat’ ilkesi gözetilerek gerçekleştirildi. Tüm hipotezler çift yönlü kuruldu ve alfa kritik değer 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma için toplam 72 uygun hasta saptandı. Hastalardan 2 tanesi GAS skoru 20 mm'nin altında olduğun için çalışmadan dışlandı. Dört hasta da dispepsi dışında tanı aldığı için çalışmadan dışlandı (Şekil 4.1). Otuz üç hasta pantoprazol ve 33 hasta da ranitidin grubunda çalışmaya alındıktan sonra, çalışma sonunda her iki grupta 33'er hasta istatistiksel analize dahil edildi.

Çalışmadaki ortalama yaş 36.6 ± 15 ' idi ve hastaların %39.4 (n=26)'sı erkekti.

Pantoprazol grubunda ağrıdaki azalma 30.dakikada 27.6 ± 28 (%95 GA: 18-37) iken ranitidin grubunda 28.3 ± 23 (%95 GA: 20-37) idi. Altmışıncı dakikada ise pantoprazol grubunda 39.6 ± 39 (26-53) ve ranitidin grubunda 42.3 ± 25 (33-51) olarak saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarında 30.ve 60. dakikalardaki ağrı sonuçları.

Değişken	Pantoprazol ort $\pm$ SS (95% GA)	Ranitidin ort $\pm$ SS(95% GA)
Görsel Analog Skala		
Uygulama Öncesi	69 ± 23 (61 - 77)	60.9 ± 19 (54 - 68)
30. dakika	41.4 ± 27 (32 - 51)	32.6 ± 21 (25 - 40)
60. dakika	29.4 ± 32 (18 - 41)	18.6 ± 19 (12 - 25)
Görsel Analog Skala değerinde uygulama öncesine göre değişiklikler		
30.dakika	27.6 ± 28 (18 - 37)	28.3 ± 23 (20 - 37)
60.dakika	39.6 ± 39 (26 - 53)	42.3 ± 25 (33 - 51)

Kısaltmalar : SS: Standart Sapma; ort: Ortalam; GA: Güven aralığı

İki grup arasında ağrı azaltma açısından 30 [fark: 0.76 (%95 GA: -12 ile 13)] ve 60. [fark: 2.7 (%95 GA: -13 ile 19)] dakikalarda fark saptanmadı (Tablo 4.2).

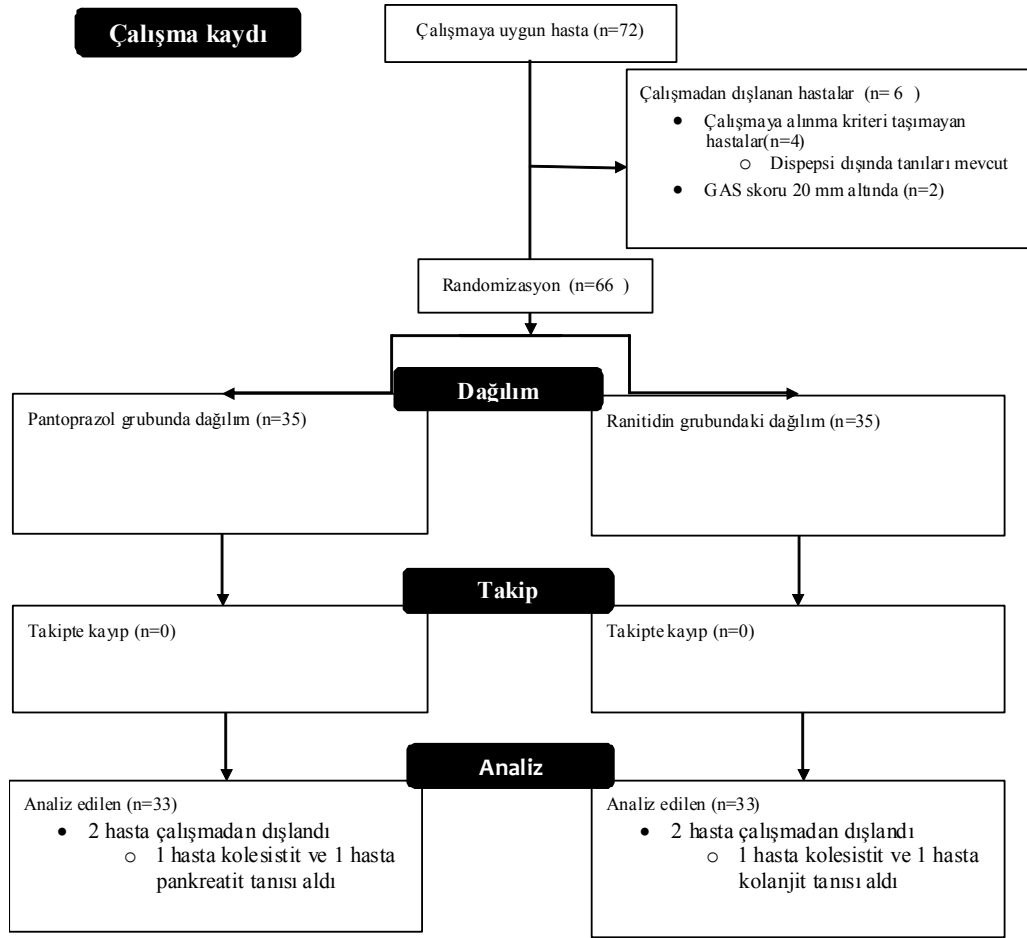
Tablo 4.2. İki grup arasında 30. ve 60. dakikalarda ağrıdaki azalmanın karşılaştırılması.

Değişken	Pantoprazol/ Ranitidin ort (95% GA)
30.dakikada azalma	0.76 (-12 - 13)
60.dakikada azalma	2.7 (-13 - 19)

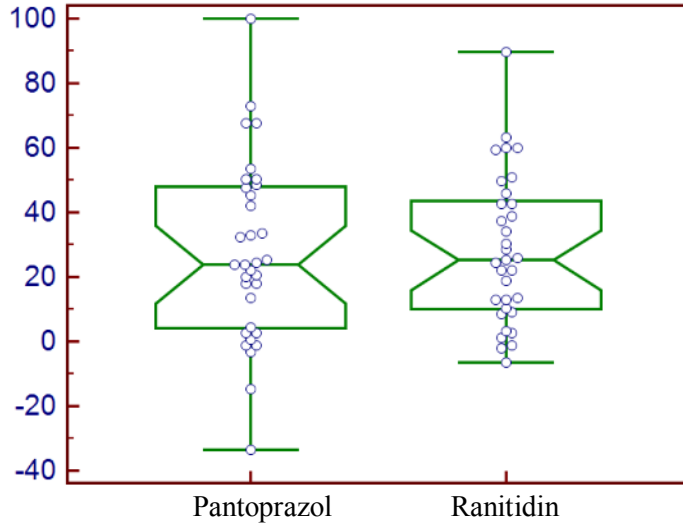
Kısaltmalar: ort: Ortalama; GA: Güven Aralığı

Pantoprazol grubunda 13 hasta (%39.4) ve ranitidin grubundaki 8 hasta (%24.2) çalışma sonunda ek ilaç ihtiyacı duydu (p=0.186).

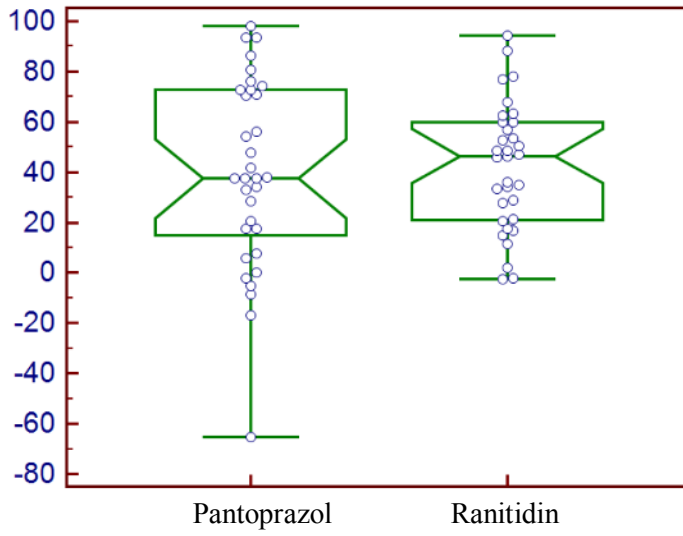
Pantoprazol grubundaki 4 hasta ve ranitidin grubundaki 3 hastaya 24 saat sonraki takibinde telefonla ulaşılamadı. Pantoprazol grubundaki 9 hasta (%30) ve ranitidin grubundaki 12 hasta (%41.4) 24 saat sonraki takibinde ağrılarının tekrarladığını belirtti ($p=0.361$). Yirmi dört saat sonundaki takibinde pantoprazol grubunda 4 hasta (%13.3) ve ranitidin grubunda 5 hasta (%17.2)'nın tekrar tıbbi başvuru yapmış olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3.)



Şekil 4.1. Hasta akış şeması.



Şekil 4.2. Görsel Analog Skala skorunda 30.dakikada azalma.



Şekil 4.3. Görsel Analog Skala skorunda 60.dakikada azalma.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma göstermiştir ki hem pantoprazol, hem de ranitidin acil serviste dispepsi semptomlarının giderilmesinde etkindir ve birbirlerine üstünlükleri yoktur.

Peptik ülser ve gastrit tedavisinde uzun dönem tedavide ve komplikasyonların engellenmesinde birçok tedavi modalitesi tanımlanmıştır. Proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör blokörleri, antasitler ve Helikobakter Plori eradikasyonu bu yöntemlerden bir kaçı ve en sık kullanılanlarıdır (3,4,5). Ayrıca dispepsi tedavisinde kullanılabilecek tedaviler için Cochrane veritabanında yapılan bir meta-analizde PPI'lar H₂ reseptör blokörleri, anti-asitlere ve prokinetiklere üstün bulunmuşlardır (7).

Acil serviste dispeptik semptomların giderilmesinde kullanılabilecek tedavi modaliteleri ile ilgili çok fazla çalışma yoktur. Bu konu ile ilgili son ve en güncel yayın Muskatavorn ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmadır (32). Muskatavorn ve ark. acil serviste dispepsili hastalarda pantoprazole (80 mg IV) ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmada, çalışma ilaçlarının yanında her iki gruba anti-asit ve anti-spazmotik verilmiştir. Çalışma sonunda toplam 87 hasta analiz edilmiş ve 60. Dakikada dispeptik ağrının azalmasında GAS skorları arasında pantoprazole ($GAS_0=64\pm13$, $GAS_{60}=17\pm24$) ve plasebo ($GAS_0=64\pm16$, $GAS_{60}=19\pm23$) grupları arasında fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlar, son beş günde PPI ve NSAID alanlar çalışmadan dışlanmış, ek semptomlar için metoklopromid gibi ilaçlar verildiği belirtilmiş ancak bununla alakalı istatistiksel bilgi verilmemiş, çalışmadan dışlanan 150 hastanın detayları verilmemiş. Ancak bu çalışmanın sonucunda her ne kadar pantoprazol ile plasebo arasında fark olmasa da, klinik olarak anlamlı biçimde her ikisi de dispeptik semptomları azalmıştır. Plasebo ve pantoprazole arasında ek ilaç ihtiyacı açısından fark yokken (%25 vs %20.9), bizim çalışmamızda da iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmasa da pantoprazole grubunda ek ilaç ihtiyaç ihtiyacı %39 iken, ranitidin grubunda %24 olarak saptandı. Ayrıca bizim çalışmamızda hastalarda yan etki saptanmazken, Muskatavorn ve ark.'larının yaptığı çalışmada

ise pantoprozale grubunda bulanık görme, dizziness, baş ağrısı, ağız kuruluğu gibi minör semptomlar %20 oranında bildirilmiştir.

Welling ve ark.'ları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise oral anti-asit (n=34) ile oral anti-asit ve oral visköz lidokain kombinasyonu (n=39) karşılaştırılmıştır. On bir cm'lik lineer analog skala ile başlangıç ve 30. dakika ağrı ölçümleri yapılmış ve oral anti-asit grubunda ağrıdaki azalma 9 ± 29 mm iken, kombinasyon grubunda 40 ± 34 mm olarak saptanmıştır ($p<0.0001$) (33).

Berman ve ark.'ları acil servise dispepsi ile başvuran hastalarda anti-asit, anti-asit+spazmolitik ve anti-asit+spazmolitik+oral lidokain kombinasyonlarını karşılaştırmışlardır (34). Her üç grupta ağrıyı etkin biçimde azaltmışlar ancak üç grup arasında ağrıyı azaltmada anlamlı bir fark saptamamıştır (semptomlardaki azalma: 25 mm vs 23 mm vs 24 mm; $p=0.9$). Ancak bu çalışmada hastaların "convenience sampling" şeklinde örneklendiği belirtilmesine rağmen "convenience sampling" in detaylarından bahsedilmemiştir. Ayrıca çalışma 30. dakikada sonlandırılmış, bizim çalışmamızda olduğu gibi 60. dakika sonuçları bu çalışmada mevcut değildir.

Vilke ve ark.'ları acil servise dispepsi ile başvuran hastalarda iki farklı oral lokal anestezik kombinasyonu (benzokain (n=44) vs lidokain (n=38)) karşılaştırmışlardır. Tüm hastalara çalışma ilacı ile beraber oral antasit ve oral antikolinergik verilmiş. Otuz dakika sonunda her iki grupta da ağrının anlamlı biçimde azaldığı ve iki grup arasında fark olmadığı saptanmış (27 mm vs 31 mm) (35).

Bu çalışmanın sonuçlarının sonuçlarına göre her iki ilaç dispeptik semptomları etkin biçimde azaltmakta olup ve belirgin bir yan etki görülmemiştir. Ayrıca tekrarlayan başvurular açısından birbirleri arasında bir fark saptanmamıştır. Bu durumda ilaç tercihinde daha ucuz olan tercih edilebilir ki, bedel etkin olan yaklaşım da budur. Pantoprazol fiyat olarak ranitidin'in on katından daha fazla fiyata sahiptir.

6. SONUÇ

Pantoprazol ve ranitidin acil servise dispepsi ile başvuran hastalarda 30 ve 60. dakikalarda ağrıyla etkin biçimde azaltmakta olup, birbirlerine üstünlükleri yoktur.

7. ÖZET

ACİL SERVİSE PEPTİK ÜLSER VEYA GASTRİTE BAĞLI DİSPEPSİ NEDENİYLE BAŞVURAN HASTALARDA İNTRAVENÖZ RANİTİDİN VE PANTOPRAZOLÜN KARŞILAŞTIRILMASI: RANDOMİZE ÇİFT KÖR KLİNİK ÇALIŞMA

Dispepsi acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve acil servis yönetiminde önemli hasta gruplarından birisidir. Acil serviste dispepsi semptomunun giderilmesi konusunda tıbbî literatürde ancak birkaç çalışma bulunmaktadır. Ancak literatürde acil serviste dispepsi şikâyetinin giderilmesinde proton pompa inhibitörlerini ve H₂ reseptör blokörlerinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir.

Biz bu çalışmada, acil serviste dispepsi semptomlarının giderilmesinde PPI ve H₂ reseptör blokörlerinin etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Bu prospektif randomize kontrollü çift kör klinik çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'nde Ekim 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma grupları 50 mg ranitidin (Ulcuran®) 100 cc serum fizyolojiğe, 40 mg pantaprazol da (Pantpas®) 100 ml serum fizyolojiğe konularak 2-4 dakikada gidecek şekilde intravenöz yoldan hızlı infüzyon şeklinde verildi. Ağrının şiddeti 100 mm'lik VAS (0=hiç ağrı yok; 100 mm=en ciddi ağrı) ile ölçüldü. Ölçümler uygulama öncesi (0. dakika), 30 ve 60. dakikalarda yapıldı. Hastalar daha önceki VAS skorlarına kördüler. Çalışma sonunda bulantı, kusma alerjik reaksiyon gibi yan etkiler kaydedildi.

Çalışma için toplam 72 uygun hasta saptandı. Hastalardan 2 tanesi GAS skoru 20 mm'nin altında olduğun için çalışmadan dışlandı. Dört hasta da dispepsi dışında tanı aldığı için çalışmadan dışlandı. Otuz üç hasta pantoprazol ve 33 hasta da ranitidin grubunda çalışmaya alındıktan sonra, çalışma sonunda her iki grupta 33'er hasta istatistiksel analize dâhil edildi.

Çalışmadaki ortalama yaş 36.6±15 idi ve hastaların %39.4 (n=26)'sı erkekti.

Pantoprazol grubunda ağrıdaki azalma 30.dakikada 27.6±28 (%95 GA: 18-37) iken ranitidin grubunda 28.3±23 (%95 GA: 20-37)'idi. Altmışıncı dakikada ise pantoprazol grubunda 39.6±39 (26-53) ve ranitidin grubunda 42.3±25 (33-51)

olarak saptandı. Pantoprazol grubunda 13 hasta (%39.4) ve ranitidin grubundaki 8 hasta (%24.2) çalışma sonunda ek ilaç ihtiyacı duydu ($p=0.186$). Pantoprazol grubundaki 9 hasta (%30) ve ranitidin grubundaki 12 hasta (%41.4) 24 saat sonraki takibinde ağrılarının tekrarladığını belirtti ($p=0.361$). Yirmi dört saat sonundaki takibinde pantoprazol grubunda 4 hasta (%13.3) ve ranitidin grubunda 5 hasta (%17.2)'nin tekrar tıbbi başvuru yapmış olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; pantoprazol ve ranitidin acil servise dispepsi ile başvuran hastalarda 30 ve 60. dakikalarda ağrıyı etkin biçimde azaltmakta olup, birbirlerine üstünlükleri yoktur.

Anahtar kelimeler: Dispepsi, pantoprozol, ranitidin, acil servis.

8. ABSTRACT

THE COMPARISON OF INTRAVENOUS PANTOPRAZOLE AND RANITIDINE IN THE PATIENTS WHO ADMITTED TO EMERGENCY DEPARTMENT WITH DYSPEPSIA DEPENDING PEPTIC ULCER OR GASTRITIS: RANDOMIZED, DOUBLE BLINDED, CLINICAL TRIAL

Dyspepsia is a common reason for admissions to emergency department and it is more important patient group in the management of emergency department. There are a few studies in the medical literature researching treatment options for dyspepsia in emergency department. Furthermore there is no study compared the efficacy of proton pump inhibitors and H₂ receptor blockers for treating dyspepsia in emergency department.

We aimed to compare the efficacy of proton pump inhibitors and H₂ receptor blockers for treating dyspepsia in the emergency department.

This prospective, randomized, controlled double blinded study was conducted in the Akdeniz University Emergency Department between October 2012 – January 2013. Study groups were as follows: 50 mg ranitidine (Ulcuran®) in 100 ml normal saline and 40 mg pantoprazole (Pantpas®) in 100 ml normal saline, given by intravenous rapid infusion in the 2-4 minutes. The intensity of the pain was measured by VAS (Visual Analogue Scale 0mm: no pain 100 mm: more serious pain). Measurements were performed before administering the study drugs, 30th minutes and 60th minutes after the administration. Patients were blinded with all measurements. At the end of the study every side effects- nausea, vomiting, allergic reactions- was reported.

A total of 72 patients were eligible for the study. Two of them were excluded from the study because the initial VAS scores were under 20-mm. Four of them were excluded from the statistical analysis because of being diagnosed as the other causes of epigastric pain despite being allocated to one of the study groups. Thirty three patients in pantoprazole group and 33 patients in ranitidine group were analyzed ultimately.

The mean age of the study subjects was 36.6 ± 15 and 39.4% (n=26) of them were male. Both groups reduced pain effectively at 30th (27.6 ± 28 (18 to 37) vs 28.3 ± 23 (20 to 37), respectively) and 60th minutes (39.6 ± 39 (26 to 53) vs 42.3 ± 25 (33 to 51), respectively).

There were 13 (39.4%) patients in pantoprazole group and 8 patients (24.2%) in ranitidine group who required additional drug at the end of the study (p=0.186). Nine patients (30%) in pantoprazole group and 12 patients (41.4%) ranitidine group declared to repeat of the pain (p=0.361). There was also no difference between two groups (4 (13.3%) vs 5 (17.2%), respectively, p=0.676) seeking for medical aid at 24th hours.

As a conclusion, pantoprazole and ranitidine are both effective in ceasing dyspeptic symptom in emergency department at 30th and 60th minutes but none of them are superior to each other.

Key words: Dispepsia, pantoprazole, ranitidine, emergency department.

9. KAYNAKLAR

1. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 614.
2. NIH Consensus Development Panel: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65.
3. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F. *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2:CD004062.
4. Ford AC, Delaney B, Forman D. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2: CD003840.
5. Haruma K, Kamada T, Manabe N. Are proton pump inhibitors really superior to famotidine in Japanese ulcer patients? *Hepatogastroenterology* 2009; 56(93): 1059-63.
6. Vilke GM, Jin A, Davis DP, Chan TC. *The Journal of Emergency Medicine* 2004; 27(1): 7–9.
7. Delaney B, Ford AC, Moayyedi P. Initial management strategies for dyspepsia. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 19.
8. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology* 2005 by Am Coll of Gastroenterology.
9. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). Featuring the complete contents of *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e.
10. Feldman. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 9th edition Chapter 13 Dyspepsia.
11. Feldman. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 9th edition Chapter 51 Gastritis and Gastropathies.
12. Walsh. *Palliative Medicine*, 1st ed Chapter 165 Indigestion Bassam Estfan

13. McMahon. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th ed Chapter 50 A Clinical Perspective on Abdominal Pain Heng Yu Wong & Emeran A. Mayer.
14. Najm WI. MSED Prim Care Clin Office Pract 2011; 38; 383–94.
15. Stanghellini V, Coriualdesi R, Tosetti C. Relevance of gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia. Baillieres Clin Gastroenterol 1998; 12: 533.
16. Tack J. Role of impaired accommodation to a meal in functional dyspepsia. Gastroenterology 1998; 115: 1346.
17. Goldman's Cecil Medicine 24th edition chapter 139.
18. The Danish Dyspepsia Study Group. Value of the unaided clinical diagnosis in dyspeptic patients in primary care. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1417–21.
19. Delaney BC, Innes MA, Deeks J. Initial management strategies for dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2001; 3: CD001961.
20. Talley N, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review: Evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 2005; 129: 1756.
21. Numans ME, Lau J, de Wit NJ. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. Ann Intern Med 2004; 140: 518–27.
22. Vaira D, Menegatti M, Miglioli M. What is the role of Helicobacter pylori in complicated ulcer disease? Gastroenterology 1997; 113(6 Suppl): 78–84.
23. Tintinalli's Emergency Medicine Section 9. Gastrointestinal Emergencies 7th edition.
24. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of Helicobacter pylori infection by stool antigen determination: A systematic review. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2829–38.
25. Helicobacter Pylori “Test-and-Treat” Strategy for Management of Dyspepsia: A Comprehensive Review Clinical and Translational Gastroenterology 2013; 4: 32.
26. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuthbased quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 488–96.

27. Baber JR. Gastroenterology Fellow, Wright State University, Boonshoft School of Medicine, Dayton, OH Ramesh K. Gandhi, MD, FACP, Clinical Associate Professor of Medicine, Wright State University, Boonshoft School of Medicine, Dayton, OH Primary Care Reports Volume 19/ Number 3 / March 2013.
28. Conroy RT, Siddiqi B. Prim Care Clin Office Pract 2007; 34: 99–108 Dyspepsia.
29. Rosen Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice 5th edition Section 5.
30. Moayyedi P, Soo S, Deeks J. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2):CD002096.
31. Adam's Emergency Medicine Chapter 32 Diseases of The Stomach 2nd edition.
32. Musikatavorn K, Tansangnam P, Lumlertgul S. A randomized controlled trial of adding intravenous pantoprazole to conventional treatment for the immediate relief of dyspeptic pain. Am J Emerg Med. 2012;30(9):1737-42.
33. Welling LR, Watson WA. The emergency department treatment of dyspepsia with antacids and oral lidocaine. Ann Emerg Med 1990; 19(7): 785-8.
34. Berman DA, Porter RS, Graber M. The GI Cocktail is no more effective than plain liquid antacid: a randomized, double blind clinical trial. J Emerg Med 2003; 25(3): 239-44.
35. Vilke GM, Jin A, Davis DP. Prospective randomised study of viscous lidocaine vs benzocaine in a GI cocktail for dyspepsia.