

Peptik Ülser Fizyopatoloji ve Etyopatogenezdeki Gelişmeler

*Dr. Mustafa ŞAHİN**

*Prof. Dr. Ahmet BİLGE**

*Dr. Dursun YÜRÜK**

*Dr. Engin OK**

*Dr. Burhan KERKÜKLÜ**

*Yard. Doç. Dr. Erdoğan SÖZÜER**

GİRİŞ

Peptik ülser, mide salgısı ile temasta bulunan sindirim sistemi mukozasının lokalize nekroz ve otosindirimi ile karakterize, kenarları düzgün yaralanmalarıdır (7,19,20,21,26,30).

Peptik ülser genellikle mide, pilor ve duodenum bulbus kısmında gelişir. Duodenumun diğer kısımları, özofagusun alt ucu ve aberran mide mukozası bulunan Meckel divertikülünde de gelişebilmektedir (2,6,7,19,20,26,30).

Gastrointestinal sistemin üst kısmında meydana gelen ülserlere HCL ve Pepsin'in mukoza üzerindeki tahribatının neden olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte bu iki etken ülserin tek nedeni olarak kabul edilmemekte ve değişik patogenetik mekanizmaların da bulunduğu inanılmaktadır (19,26,30).

Üç endojen kimyasal madde midenin asit sekresyonunu uyarmaktadır. Asetilkolin nöral bir araçtır ve vagus siniri tarafından salgılanır. Histamin lamina propria bulunan Mast hücresi benzeri hücreler tarafından intersellüler aralığa salgılanır ve diffüzyon yoluyla paryetal hücrelere ulaşarak asit salgısını uyarır. Gastrin asit salgılanmasından sorumlu olan bir hormondur. Bu endojen kimyasal ajanların paryetal hücreler üzerindeki reseptörler aracılığı ile etki ettiği kabul edilmektedir (3,22,30). Asit salgısını en çok uyarıcı Gastrin-II'dir, ikinci sırada Histamin gelmektedir (11,22).

Mide ve duodenum mukozasını asit, pepsin, safra, pankreas enzimleri ve diğer etkenlerin tahribatından koruyan birtakım mekanizmaları

olduğuna inanılmaktadır. Bu koruyucu mekanizmalar mukus, bikarbonat, mukozanın kan akımı ve hücre yenilenmesidir. Endojen prostaglandinler bu savunma mekanizmalarını düzenleyen önemli bir faktördür (11,22,26,30).

Ülser Etyopatogenezindeki Önemli Faktörler

1727 yılından beri bilinmekte olan peptik ülser, üzerinde çok durulan ve yaygın olarak araştırmalara konu olmuş bir hastalıktır (23). Peptik ülseri oluşturan bazı etkenler kısaca incelenecek ve bu konudaki yeni gelişmeler aktarılacaktır.

Ülserin bazı aile gruplarında çok sık görülmesine dayanılarak hereditenin patogenezde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür ancak bu konudaki genetik faktörler ve mekanizmalar bilinmemektedir. Ülsere ailesel yatkınlık olmasının poligenik bir kalıtımla geçiyor olması muhtemeldir. Çünkü genetik etkinin tek, otozomal, cinse bağlı, dominant veya resesif geçişle izah edilemeyeceğine de inanılmaktadır (29). Multipl Endokrin Adenoplazi ve otozomal dominant geçiş gösterdiği bilinen aşırı pepsinojen-1 salgısı gibi genetik geçişli hastalıkların peptik ülserle sıklıkla birlikte olmaları bu düşünceleri desteklemektedir (6,7,29).

Duodenum ülserli hastaların yaklaşık %40'ında asit salgısı normal sınırların üzerindedir (6,29). Mide ülserli hastaların çoğunda asit salgısı normal veya normalden düşüktür. Çok az bir kısım hastada asit salgısı normalden yüksektir. Asit salgısı normal sınırlarda ve altında olan kimselerde de ülser oluşması, ülser oluşumunda asit ve pepsinojenden

*Erciyes Üniv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği, KAYSERİ

başka faktörlerin de rol oynadığını akla getirmektedir (29). Bunun yanısıra, asit seviyesi yüksek olan hastaların ülser patogenezinde asit salgısı yüksekliğinin birinci faktör olarak rol oynadığı kabul edilmektedir (6,11,29).

Bazal asit salgısını artıran üç mekanizma bilinmektedir:

1. Gastrin salgılanmasının artması,
2. Asetilkolin uyarımının artması,
3. Histamin uyarımının artması olarak kabul edilen klasik görüşün yanısıra tam olarak aydınlanmamakla birlikte asit salgısını uyaran yeni yeni bazı mekanizmalarda tanımlanmaktadır. Bunlar arasında gastrointestinal hormonlardan bombesin, nörotensin, histamin, 5-hidroksitriptofan, proslaglandinler ve kolesistokinin asit salgısını uyarıcı yönde etki göstermektedir. Bu hormonlardan özellikle bombesinin kuvvetli asit salgılatıcı etkisi mevcuttur. Bu hormon lümendeki asit miktarına veya pH'ya bakmaksızın gastrin salgısını uyarmakta ve yüksek asit salgısına neden olmaktadır. Bombesinin duodenum ülseri ile yakından ilişkili olabileceği düşünülmekte ve halen araştırmalar sürdürülmektedir (1,24,29,30).

Vazoaktif intestinal peplid (VIP), somatostatin, substans P, prostaglandinler, gastrointestinal peptid ve sekretin asit salgılanmasını baskılayıcı yönde etki göstermektedirler. Bu hormonlardan genel inhibitör hormon olarak bilinen somatostatin, pepsin salgılayan esas hücrelere ve asit salgılayan parietal hücrelere non-kompetitif bir mekanizma ile inhibitör etkide bulunmakta, gastrin ve asit salgısını da inhibe etmektedir (3,4,5,14).

Bazı klinik çalışmalarla somatostalinin azalmasıyla inhibitör etkisinin kalkmasına bağlı olarak asit salgısının arttığı ortaya konulmuştur ve peptik ülser ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birtakım klinisyenler somatostalinin peptik ülserin hormonal tedavisinde kullanılabileceğini ileri sürmektedirler ve elde ettikleri ilk sonuçların olumlu olduğunu belirtmektedirler. Gastrin inhibitörü olan bu hormonun peptik ülserin tedavisinde oldukça önemli katkıları olacağına inanılmaktadır (3,4,5,8,27,31).

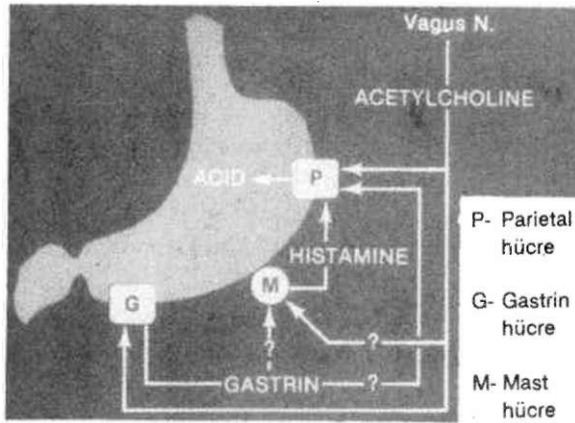
Genel inhibitör etkiye sahip olan VIP'de daha kompleks bir mekanizma ile peptik ülser patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Gastrin hormonunu inhibe ederek asit salgısını azaltmaktadır. Bu hormon aynı şekilde immün sistemi de

baskılamakta ve salgısının arttığı durumlarda ileride açıklandığı şekilde immün sistemi baskılayarak peptik ülser oluşumuna yol açmaktadır. Bu hormonun azalmasıyla gastrin üzerindeki inhibisyon kalkmakta ve asit salgısı arttığı için peptik ülser oluşumunda rol oynamaktadır (18).

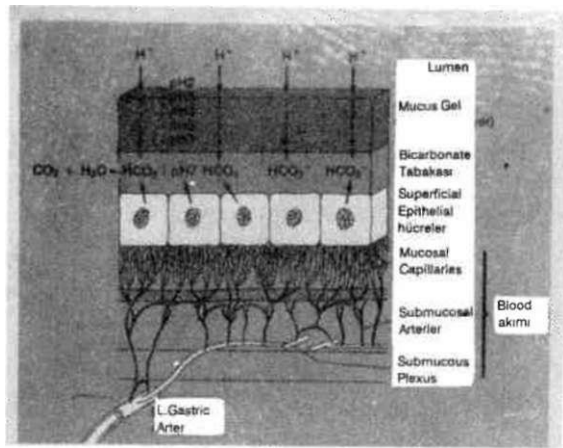
Özellikle mide ülserli hastalar olmak üzere bazı hastalarda safra asitleri, lisesitinin ve pankreas salgılarının ülser yapabilecek agresif faktörler olduğuna inanılmaktadır. Duodenum sıvısının mideye reflüsünün gastrit yaptığı ve tekrarlamalar halinde ülser için predispozisyon oluşturduğuna inanılmaktadır. Mide ülserli bazı hastalarda pilor sfinkterinin yetersiz olduğu ve duodenum sıvısının reflüsüne izin verdiği tespit edilmiştir (2,6,7,9,13,20,22,30,33,34). Kolesistektomi yapılmış hastalarda safra kesesinin depo görevi ortadan kalktığı için mideye safra reflüsü artmakta ve mide pH'sı yükselmektedir. Bu safra reflüsünün bilinen mekanizmalarla peptik ülsera yol açtığı ve çoğu postkolesistektomi sendromu olarak yorumlanan semptomlar vereceği ileri sürülmektedir (25,33,34).

Mukoza koruyuculuğunun azalmasında yetersiz bikarbonat salınmasının etkili olduğu teorik olarak düşünülmektedir. Son çalışmalarla duodenum ülserli hastalarda duodenumdan salınan bikarbonat miktarının azaldığı gösterilmiştir. Pankreas salgısındaki bikarbonat miktarının azalması bulbusa asit bir ortam oluşturmakta ve ülser oluşumuna katkıda bulunmaktadır (29).

Peptik ülser oluşmasında önemli bir rolü olduğuna inanılan stresin ülser hastahındaki etkisi henüz açık olmamakla birlikte bu konuda da birtakım gelişmeler ortaya konulmuştur (29). Travma, operasyon ve organ nakillerinin stres faktörü ve organizmaya yaptığı katabolik etkiye bağlı olarak peptik ülser hastalığına yol açtığı ve peptik ülseri aktive ettiği bilinmektedir. Bu sayılan faktörlere bağlı olarak ülser gelişmesinde organizmanın savunma mekanizmalarının kırılması ve immün yetersizliğin ortaya çıkması da etkili olmaktadır. Mukoza bariyerinin kırılması yanısıra organizmanın maruz kaldığı stres faktörüne bağlı olarak immün sistem de baskılanmaktadır (15,16,18). Operasyonun immün sistemi baskılayıcı etkisi çeşitli yayınlarda belirtilmektedir. Ayrıca peptik ülserli hastalarda immün sistemin baskılanmamış olduğu da gözlenmektedir (15,18).



Şekil 1.



Şekil 2.

Kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada peptik ülserli hastalarda immün sistemin baskılanmış olduğunu belirledik. Peptik ülser nedeniyle vagotomi yapılan hastalarda operasyon öncesi ve operasyon sonrası T lenfosit sayıları kontrol grubuna göre düşük olarak tespit edildi. Bu durumun peptik ülseri hazırlayıcı bir faktör olduğu savunulmakla birlikte peptik ülserin de immün sistemi baskıladığı ileri sürülebilmektedir. Kontrol grubunun T lenfosit sayıları operasyon sonrasında hafif bir azalma göstermiştir. Bu azalmayı operasyonun immün sistemi baskılayıcı etkisine bağlamaktayız (15,16,18,35).

VİP seviyelerindeki artış peptik ülserle paralellik göstermektedir. Gastrointestinal hormonların incelendiği kısımda VİP artışının gastrin hormonunu baskılayarak peptik ülser oluşmasını engellediğini

belirtmiştik. VİP T lenfositleri hem sayısal hem de fonksiyonel olarak baskılamaktadır. Peptik ülserli hastalarda VİP'in yüksek olması ve buna bağlı olarak T lenfosit sayısının azaldığı peptik ülser ile immün sistem arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (1,4,5,18).

Uzun zamandan beri mide boşalmasında gecikmenin mide ülseri oluşmasındaki rolü bilinmektedir. Boşalmanın gecikmesi midede yemeklerin birikmesi ile gastrin salgılanmasını ve dolayısı ile asit salgılanmasını artırarak mide ülserine yol açar. Bu gıda retansiyonu özofagus alt kısmında özofajit gelişmesine ve mide ülseri yanı sıra özofagus alt ucu ülserlerinin gelişmesine de neden olmaktadır (6,11,29,30,34).

Peptik ülserle ilgili birtakım dış faktörler de yayılmaktadır. Bunlardan en önemlileri sigara içilmesi ve nonsterooid antiinflatuar ilaç kullanılmasıdır. Ayrıca kortikosteroid tedavisi, infeksiyon ajanları, alkol ve kafeinli içeceklerin ülserle doğrudan ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (2,6,11,12,17,20,21,29,30).

Epidemiyolojik çalışmalar sigara ile ülser arasında bazı ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur. Ülserli hastalarda sigara içilmesi kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gibi içilen sigara miktarı ile ülser görülme sıklığı arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Sigara içen peptik ülserli hastalardaki ölüm oranı sigara içmeyen ülserli hastalardan daha yüksektir. Ayrıca sigara içen duodenum ülserli hastalardaki ülser iyileşmesi sigara içmeyen hastalardan daha uzun sürmekte ve ülser nüksü daha sık olmaktadır. Son yapılan bir araştırmada nikotinin mide asit salgısını artırdığı ve ülser semptomlarını belirginleştirdiği ortaya konulmuştur (17,29,30).

Sigara iki mekanizma ile ülser oluşumuna yol açmaktadır. Birincisi sigara etkisi ile pilor sfinkterinde gevşeme olmakta ve reflüyü kolaylaştırmaktadır. Diğer mekanizma ise pankreas bikarbonat salgısının azalması ve kalitesinin bozulmasıdır (29,30).

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar prostoglandin sentezinin inhibisyonuna, mukus ve bikarbonat salgısının azalmasına, mukozanın kan akımının azalmasına, hücre yenilenmesinin yavaşlamasına neden olmaktadır. Ayrıca immün sistem üzerinde baskılayıcı etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır (18).

Aspirin ve diğer nonstroid antiinflamatuvar ilaçlar mukoza bütünlüğünü sağlayan faktörleri zayıflatarak mideden yüzeysel mukoza erozyonuna neden olmaktadır. Aspirin ve asetik asit gibi zayıf asitler alkali ortamda iyonize olarak hidrojen iyonu açığa çıkarırlar. Bu dissosiasyon mide mukoza epitelinin PH'sını etkilemeksizin çeşitli iyonik değişikliklere yol açar. Asit ortamda ise bu bileşikler iyonize olmazlar, ancak kendi asit etkileri nedeniyle lipid membranı delip geçerler ve epitel hücreleri arasındaki «Tight junction»u bozarlar. Böylece epitel hücrelerinin geçirgenliğini artırır ve mide lümeninden hücre içine H⁺ iyonu diffüzyonunun artmasına neden olurlar ve buna bağlı olarak hücre içi PH'sı düşer. Her iki durumda da normal dengesi bozulan epitel hücresi mukozal bütünlüğü sağlayamaz. Bu etkiler doza bağımlı olarak artış göstermektedir. Yüksek dozda aspirin alan hastalarda kronik mide ülserlerinin kontrol grubuna göre daha sık ortaya çıktığı görülmüştür (10,25,29,30,32).

Glukokortikoid tedavisi (özellikle prednizolon) ve peptik ülser hastalığı arasında bir ilişki olduğu hem savunulmuş hem de reddedilmiştir. Bu konu halen tartışılmaktadır (29).

İnfeksiyon ajanlarının ülser etyolojisinde rol oynadığını düşündüren gözlemler vardır. İmmün

süpressif tedavi alan bazı hastaların mide sıvısından Cytomegalovirus, infeksiyöz mononükleozis ajanı üretilmiştir. Keza Candida albicans mide ülserli bazı hastaların mide sıvısında tesbit edilmiştir. Herpes virüsünün mide ve duodenum ülserli hastalarda henüz izole edilememesine rağmen bir çalışmada Herpes Tip I antikörlerinin ülserli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek titrelerde tespit edildiği bildirilmiştir (29).

Midede bulunan campilobacter benzeri organizmaların akut ve kronik gastritlerle ilgili olabileceği gösterilmiştir (29).

Alkol ve kafein içeren içecekler midenin asit sekresyonunu artırmalarına rağmen mide ve duodenum ülserine neden olduklarına dair herhangi bir delil yoktur (6,7,24,29,30).

Bütün bunlara ek olarak romatoid artrit, kronik bronşit, amfizem, kronik pankreatit ve portakaval şant yapılan sirozlu hastalarda peptik ülser sıklığının normal kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu belirtilmektedir (6,7,30). Mevcut iddiaların aksine herhangi bir kişilik yapısı ile peptik ülser arasında bir ilişki kurulamamıştır (29).

1. Bossa N, Giri S, Isoche E: Effect of secretin, glukagon and duodenal acidification on bombesin hypergastrinemia in man, Am.J.Gast. 1976, 66:448-451.
2. Berkow R: Peptic ulcer, The merck manuel of diagnosis and therapy, 724-730, by merck sharp and dohme research laboratories, 1987.
3. Bilge A: Gastrointestinal hormonlar ve klinikteki yeri, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 4(4), 331-338, 1984.
4. Bloom SR, Polak JM: Alimentary endocrine system, Scientific foundation of gastroenterology, Ed: Sircus, W., Smith, AW: William heinemann medical books ltd., Loldon, 1980.
5. Bloom SR; Polak JM: The new peptide hormones of the gut and their cilincal significance, Acta Gastroenterologica, Belg 1978,47:371-393.
6. Bumin O: Peptik ülser, Sindirim sistemi cerrahisi (I), 128-147, İlsan matbaası ltd. Şti., Ankara, 1987.
7. Bumin O: Peptik ülser hastalığı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel cerrahi ders kitabı, Yargıçpğlu Matbaası, Ankara, 1981,329-332.
8. Coraggio F, Scarpato P, Spina M; Lombardi S: Somatostatin and rartitidin in the control of iatrogenic haemorrhage of the upper gastrointestinal tract, British Medical Journal (289), 224, 1984.
9. Csendes A, Braghctto H, Smok G: Type IV gsatric Ülcer: A new hypothesis, Surgery, 1987, 111: 361-366.
10. Davenport HW: Salicylate damage to the gastric mucozal barrier, New England JM (276), 1307-1312,1967.
11. Göksen Y: Peptik ülser, Cerrahi Gastroenteroloji, Ed: Değerli, Ü., Fatih gençlik vakfı matbaa işletmesi, İstanbul, 128-147,1984.
12. Hallenbeck GA: The naturel history of duodenal ulcer disease, The surgical clinics of north Am. 1976, 56: 1235-1248.
13. Harmen, JW, Doong T, Gadacz TR: Bile acids are not equally dameging to the gastric mucosa, Surgery, 1978, 84: 79-86.
14. Holle GE, Buck E, et all: Behavior of 'somatostatin immunreactive cells in the gastric mucoza before and after selective proximal vagotomy and pyloroplasty in treatment of gastric and duodenal ulcers, Gastroenterology 1985, 736-745.
15. Hugo W, et all: Gastrointestinal complications after human transplantation and mechanical heart replacement, The AmJ.Surgery 1989,168-171.
16. Jehn AW, Robert GK: Complications of negative laparotomy for trauma, The Am. J. Surgery 1988, 544-547.

17. John RH, et all: Nicotine vs Placebo Gum in general medical practice, *Jama* 1989, 261: 300-1305.
18. Krco GJ, Gores A, Go VL V: Gastrointestinal regulatory peptides modulate in vitro immun reactions of mouse lymphoid cells, *Clinical Immunology and immunopathology* 1986, 39:308-318.
19. Lawrance WW, Torun N: Mide ve duodenum hastalıkları, Çağdaş Cerrahi, Ed: Akgül H, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1988, (I): 492-532.
20. Moody FG: Stomach and Duodenum-Peptic Ulcer, Principles of Surgery, Ed: Schwartz, SI, 1113-1133, Mc Graw-Hill book Company Singapore, 1985.
21. Mulholland MW, Debas HT: Chronic duodenal and gastric ulcer, *The surgical clinics of North America*, 1987, 67: 489-504.
22. Noyan A: Mide fizyolojisi, Fizyoloji ders kitabı, 563-574, Meteksan ltd., Ankara, 1980.
23. Paul HJ, Charles M: Perforated peptic ulcer, *The surgical clinics of north America*, 1988, 68:315-329.
24. Paykoç Z: Peptik ülser, Temel tedavi Ko: Kınıkoğlu M, Semih ofset matbaacılık, Ankara, 1983, 257-263.
25. Portell RL, Silverstein FE, Gilbert DA, Feld AD: Severe 'P P' gastrointestinal bleeding, *Gastrointestinal Emergencies*, 1981,10:17-26.
26. Richardson CT: Pathogenesis of peptic ulcer, *Cacil Textbook of Medicine*, 1988,1: 692-696,
27. Seymour R: Somatostatin-part one, *The new England JM*, 1983, (309), 1495-1501.
28. Seymour R; Somatostain-part two, *The new England JM* 1983, (309), 1556-1563.
29. Schiller LR: Epidemiology of peptic Ulcer, *Cecil textbook of medicine*, 1988, 696-700.
30. Sodeman WA: Pathophysiology of peptic ulcer, *Sodeman's pathologic physiology*, 801-805, W.B. Saunders Company, 1985.
31. Stalder GA, Kayassech LK: Somatostatin in der gastroenterologischen therapie, *Schweiz. Med. Wschr* 1985,(115), 30-36.
32. Stanley WA, David IS, Diane M, Uurance YC: Effects of aspirin and acetic acid onintracellüler pH in necturus gastric mucosa, *The Am.J. surgery*, 1989,157:66-73.
33. Timothy HB, Gregory W, William, GC, Gerald ML: The alkaline shift in gastric pH after cholecystectomy, *The Am.J.Surgery* 1989, 157: 58-61.
34. Werner S, Ronald AH, Tom RD: Does delayed gastric emptying contribute to gastroesophageal reflux disease, *The Am.J.Surgery* 1989, 157: 74-81.
35. Yılmaz V: Peptik ülserli hastalarda immünolojik değişiklikler. Uzmanlık Tezi: Erciyes Ü.T.F. Merkez kütüphanesi Kayıt No: 89/15, 1989.