

# DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

## Gastroenteroloji

### Peptik Ülser Patogenezi ve Tedavi Uygulamaları

*Prof.Dr.Mehmet ALTIN\**

*Dr.Melih ÖZEL\*\**

Geçen son bir kaç yılda peptik ülser hastalığının bir çok özelliği ortaya konmuş olmakla birlikte, cevaplandırılan soruların yerini yenileri almıştır. Peptik ülserle predispozisyon yaratan faktörlerin bazılarının belirlenmiş olmasına rağmen, bunların etkilerini nasıl oluşturdukları ve terapötik olarak bunlara nasıl karşı konulabileceği konuları belirsiz kalmıştır. Bu makalede peptik ülser patogenezi ile ilgili halihazırdaki bilgi kısaca gözden geçirilecek ve tedavi stratejileri tartışılacaktır.

#### Aside ve Peptik Hasara Karşı Normal Mukozanın Savunması

Mide sıvısındaki peptik aktiviteye ve asidin oluşturduğu hasara karşı, normal gastroduodenal mukozanın direncini sağlayan dikkat çekici özelliğin altında 3 temel savunma sistemi yatmaktadır. Yüzey epitel hücreleri, midenin asidik lumeni ile hemen hemen nötral olan mukoza yüzeyi arasında bir pH gradyanı oluşturan mukus ve bikarbonat salgırlar. Mide mukozası hücreleri asidin yeniden hücre içerisine geri diffüzyonuna engel olan özelliği bir apikal yüzey membranına sahiptir. Bu in vitro olarak primer kültürlerindeki Canine mide fundusunun bir esas hücre tabakasının bir Ussing adacık içerisine konulması ile gösterilebilir. Hücrelerin apikal yüzeyi asidik ortamla karşılaştığında, tabakanın elektriksel direnci artar ve apikal pH'yı yaklaşık 2'de tutacak bir bütünlük sağlar. Bunun tersine, bazolateral yüzey pH 5.5 un altında bir pH ile karşılaşıncı tabaka hızla harap olur. Asidifikasyonun diğer epitelyal tabakalarda da elektriksel direnci artırdığı sap-

tanmışsa da, diğer hücre tiplerinde olduğu bildirilen değişikliklerin boyutunun esas hücre tabakasında görülenler kadar büyük olmadıkları belirlenmiştir. Diğer epitelyal hücrelerle direkt karşılaştırma yapabilmek ve mide epitel hücrelerinin apikal membranlarına asit çevreye direnme olanağı sağlayan farklılaşmanın natürünü inceleyebilmek için yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır. Ek olarak mukoza hücreleri geri diffüzyona uğramış hidrojen iyonlarının bazolateral taşıyıcılar aracılığı ile (Na-H ya da Na-HCO<sub>3</sub> değişimi) dışarı atılımı gibi intrinsek mekanizmalar aracılığıyla da hasara (injury) karşı koyar. Mukoza bütünlüğünü korumak için hasarın hızla tamir edilmesi zorunludur. Yüzey epitel hücreleri sürekli olarak atılır ve boşluklar, bunları doldurmak için yer değiştiren komşu hücreler ve hala bilinmeyen trofik sinyallere cevap olarak oluşan hücre replikasyonu aracılığıyla doldurulur. Normal mukozanın kan akımı, hasarlanmış mukozadan diffüze olan asidi uzaklaştırır. Prostaglandinler, belli koşullarda belki de mukoza kan akımını destekleyip mukus ve bikarbonat salınımını stimule ederek mukozanın hasara karşı direncini artırır.

#### Asit Salımim ve Peptik Ülser

Peptik ülserin oluşumu mide sıvısı içerisindeki peptik aktivite ve asitin varlığına bağlıdır. Duodenal ülserli hastaların üçte birinde midede fazla asit salınımı söz konusudur (1). Bu hastaların çoğunluğunda bu fazlalık asit salgılayan mukoza kitlesindeki artışa atfedilebilir. Duodenal ülserli has-

\*GATA Haydarpaşa Eğitim Hast. Gastroenteroloji Kliniği,

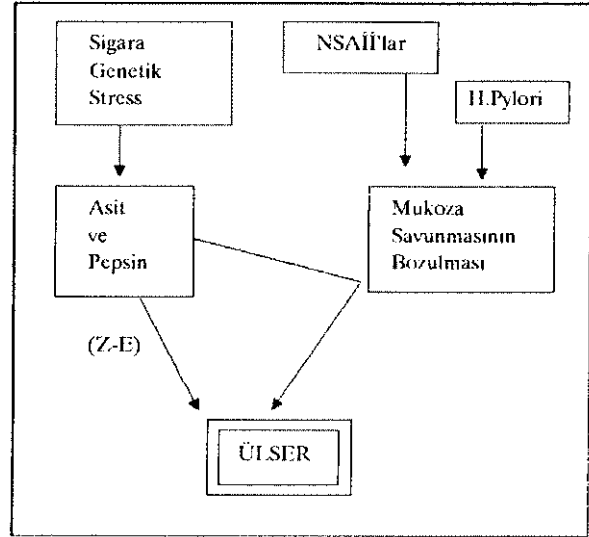
\*\*GATA Haydarpaşa Eğitim Hast. İç Hast. Kliniği, İSTANBUL

tarların az bir kısmında asit hİpcsekresyonu vaginal aktivite artışına bağlı olarak bazal asit salınımındaki artışı gösteriyor olabilir. Asit salınımının regülasyonu ve peptik ülser hastalığındaki şüpheli anormallikler yakın zamanda yeniden gözden geçirilmiştir.

Schwartz'ın "no acid-no uleer" deyiimi eğer "no acid and no pepüc activity-no uleer" olarak değiştirilirse, daha doğru olacaktır. Peptik aktivite ülser patogenezinin vazgeçilmez bir komponentidir. Pepsin olmaksızın, asidin sindirme gücü çok azdır. Pepsin, yalnızca asidik ortamda aktive olan pepsinojen halinde salgılanır. Proteolitik aktivitesi pH 3.5 üzerinde azalır ve pH 6.0 üzerinde irreversible olarak inaktive olur. Pepsinojen ve pepsin heterojen bir izozimogen ve izozimler ailesinin üyeleridir. Bu heterojenite, genetik çalışmalar için çekici bir materyal sağlıyor ise de, biyolojik önemi midedeki diğer iki proteaz olan katepsin D ve katepsin E'nin etkileri gibi, belirgin değildir. Peptik ülserin asit ve peptik aktiviteye neredeyse tamamen bağlı olduğu düşüncesi, hidrojen-potasyum ATP az'ı bloke ederek asit sekresyonunu tamamen inhibe eden antisekretuar ilaç omeprazolün terapötik etkileri ile de desteklenmektedir. Omeprazol (40 mg/gün) uzun süreli konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen peptik ülserleri iyileştirir (2). Ancak bu ülserler tedavi durulduğunda hızla yeniden oluşmaktadır. Bu da antisekretuar tedavinin küratif olmadığını ortaya koymaktadır.

### Mukoza Savunmasının Bozulması

Peptik ülserin gelişimi asit ve peptik aktivite ile birlikte mukoza savunmasının bozulmasına da ihtiyaç duyar. Schwartz'ın 1910'da dediği gibi "Peptik ülser, bir kendi kendine sindirme (self-digestion) olayıdır. Gastrik ve intestinal mukozanın savunma gücü üzerinde mide sıvısının aşırı otopeptik etkisi sonucunda oluşur". Peptik ülserin patogenezi sıklıkla asit sekresyonu ile mukoza defansı arasındaki ilişkide oluşan küçük oynamaların eşitliği sağlık ya da ülser yönüne döndürdüğü bir denge olarak tanımlanır. Bazı ülserlerin aşırı asit sekresyonu sonucunda oluşmalarına ve asit ile peptik aktivitenin ülser oluşumu için çok önemli olmalarına karşın, peptik ülser genellikle yalnızca mukoza defansının da bozulduğu koşullarda gelişmektedir.



Şekil 1. Peptik ülser patogenezi için bir model.

Mukozanın hasara karşı direncini iki major faktör bozmaktadır: Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve *Helicobacter pylori* (*H.Pylori*) infeksiyonu.

Ayrıca mukoza defansında spesifik defektler olduğu ileri sürülmüştür. Duodenal ülserli hastalarda bikarbonatın duodenal salınımı azalmıştır, fakat bu defektin primer mi yoksa *H.Pylori*'nin oluşturduğu duodenit ya da gastrik metaplazi gibi diğer faktörlere sekonder mi olduğu belirsizdir. Prostaglandinlerin üretimi peptik ülser hastalarında anormal olabilir. Fakat böyle bir anormalliği saptayacak sağlam kanıtlar elde edilememiştir. Bu kavramların ışığında Şekil 1'de tanımlanan model, eskinin asit/mukoza savunması dengesinin testere\* diği modeline oranla, peptik ülser patogenezi için daha uygun gözükmemektedir (3).

## Peptik Ülser Oluşumu İçin

### Predispozan Faktörler

#### 1. *H.Pylori* infeksiyonu

Antrumun *H.Pylori* infeksiyonu, inflamatuvar bir cevap ile karakterizedir (4,5). Rastlantısal bir bağlantıdan söz edilebilirse de bazıları, başka nedenlere bağlı akut gastritin, hastaları *H.Pylori* kolonizasyonuna predispoze hale insanların neden yalnızca küçük bir yüzdesinde ülser geliştiği sorusunu da getirmektedir. *H.Pylori* infeksiyonlu belirli hastalarda, aralarında asit ve peptik aktivite, konakçının inflamatuvar cevabının doğası ve sigara

içiminin de bulunduğu diğer risk faktörleri de ülser oluşumunu kolaylaştırabilir.

## 2. Non-steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'lar gastroduodenal mukozada hemoraji ve peteşilerden erozyonlar ve ülserlere kadar değişen spektruma sahip hasarlar oluştururlar. Yüzeysel lezyonlar büyük klinik önem taşımazlar. Ancak gizli gastrointestinal kanama evaluasyonu için bir sebep oluşturabilir ve bazen de kronik anemiye neden olabilirler. Birçok NSAİİ, mukoza üzerinde topikal iritasyon etkiye sahiptir ve aspirin bu "bariyer yıkıcıları" en kötüsüdür. NSAİİ'lar aynı zamanda sistemik etkiye de sahiptir. Örneğin parenteral aspirin ülser oluşturur, fakat yüzeysel mukoza hasarı yapma riski çok küçüktür. Benzer şekilde sulindac gibi pro-droglar ve rektal ya da enterik kapsüllü NSAİİ'lar akut yüzeysel gastrik hasar oluşturmazlar ama kronik ülserlere ve hayatı tehdit eden ülser komplikasyonlarına neden olurlar (9).

Her ne kadar NSAİİ'ların başka potansiyel etkilerinden de söz edilebilirse de, ülserojenik etkilerini başlıca prostaglandin üretimini sistemik olarak inhibe etmelerine atfetmek gerekir. Deneysel modellerde prostaglandinlere karşı antikorlar ile dramatik ülserler oluşturabilir. Fakat inaktif prostaglandin analoglarına karşı antikorlar ile ülser oluşturulamamaktadır (10). Dahası yalnızca antisekretuar etkilere sahip ilaçlarla yapılan adjuvan tedavilere (co-therapy) oranla, prostaglandin analoglarının birlikte verilmesiyle, NSAİİ'ların neden olduğu gastrik ülserlerden korunma daha etkili bir şekilde sağlanmaktadır.

NSAİİ kullanan hastalarda ülser oluşumunun dramatik bir şekilde artmakta olduğuna şüphe yoktur. Son zamanlarda, Amerikan FDA kuruluşu, NSAİİ kullanımı ile, klinik olarak tespit edilebilen ülser riskinin yılda tahminen hasta başına %2-4 kadar olduğu konusunda uyandı bulunmuştur. Bu tahmin NSAİİ kullanan hastaların takibi ile yapılmıştır ve ilaca bağlı gastrointestinal yan etkiler konusunda yapılmış muhtemelen en duyarlı tahmindir. Maalesef bu veriler yayınlanmamıştır ve detaylı incelemelere açık değildir. Öte yandan bir çok epidemiyolojik çalışma NSAİİ'ların ülser komplikasyonları olan kanama ve perforasyon riskini de belirgin şekilde artırdığını göstermiştir

(11,12). Romatoid artritli hastalarda NSAİİ tedavisinin üst gastrointestinal ülserler ve komplikasyonları nedeniyle hospitalize edilme riskini 9 kat artırdığı gösterilmiştir. Belirli bir risk faktörünün bir hastalık üzerine olan etkisini ölçmek güçtür. İşlemin kendisi, hastalığı teşhis etme yöntemleri, çalışma ve kontrol gruplarının belirlenmesi ve verilerin kontrolü getirdiğini ileri sürmektedirler.

H.Pylori ile infekte edilen normal gönüllülerde akut, semptomatik gastrit oluşmuştur; biyopsilerde H.Pylorinin varlığı gösterilmişse de, bakteri ile karşılaşmadan önce biyopsi yapılmamış olması, rastlantı olasılığını ortaya koyabilmeyi olanaksızlaştırmaktadır. Tesadüfi bir ilişki, H.Pylori'nin koloidal bizmut, tinidazol veya başka ajanlarla tedavi edilerek eradike edilmesinin akut gastritin gerilemesine neden olduğu ve organizma eradike edilmeden uygulanan tedavilerin polimorfonükleer lökositlerin sayısını azaltmadığına dair bulgularla desteklenmektedir (6,7). Koch'un H.Pylorinin gastriti önlediği yolundaki kuramı, histolojik olarak normal mukozaya sahip kişilere organizmanın verilmesiyle test edilebilir. Ancak H.Pylorinin eradikasyonu çok güç olduğundan böyle bir çalışma gerçekleştirilememiştir. Hayvan deneyleri ile hastalığın mekanizması eninde sonunda anlaşılacaktır, fakat halihazırda H.Pylori ile ülser arasındaki ilişki ancak indirekt olarak ileri sürülebilmektedir.

Gastrik veya duodenal ülserli hastaların neredeyse hepsinde antral gastrit bulunmuştur (4,6,7,8). Duodenal ülserlilerin %95'inden fazlasının, mide ülserlilerin en azından %75'inin antrumlarında H.Pylori saptanmıştır (4,5,7). Ancak dispepsili fakat makroskopik ülseri olmayan (ülser negatif dispepsi) hastaların yaklaşık %50'sinde de H.Pylori infeksiyonu vardır. Sağlıklı gönüllülerin %20'sinde de bakteri mevcuttur. Dahası sağlıklı popülasyonda H.Pylorinin bulunuşu yaşla ilgilidir. Yaşlı hastalarda organizmanın bulunması olasılığı daha yüksektir.

Son zamanlarda ilgi, H.Pylorinin peptik ülseri oluşturma mekanizmaları üzerinde odaklaştırılmıştır. Organizma ile ilgili inflamatuvar yanıt mukozal yapıyı ve savunma mekanizmalarını bozmakta, bu da muhtemelen peptik ülsere predispozisyon yaratmaktadır. Ayrıca H.Pylori mukozayı doğrudan hasara uğratan toksinler salgılamakta veya ülserasyonu başka mekanizmalar-

la oluşturmaktadır. H.Pylorinin belli suşları diğerlerine oranla daha patojen olabilirler. Peptik ülserli hastaların antrumlandakine oranla duodenumlarında bulunan H.Pylori hakkında daha az şey bilinmektedir. Ancak H.Pylorinin yalnızca gastrik metaplazili duodenal mukozada bulunuyor olması dikkat çekicidir. Enfeksiyonun anlaşılabilmesi için, H.Pylorinin duodenumdaki gastrik hücrelere tutunabilmesini açıklayan spesifik faktörlerin anlaşılması gereklidir. Fakat bu faktörler henüz anlaşılabilmiş değildir. H.Pylori muhtemelen gastrikmetaplazili bu alanlarda duodenite yol açmakta ve sonuçta mukozanın yapı ve işlevini bozarak ülser oluşumuna predispozisyon yaratmaktadır.

Her ne kadar H.Pylori enfeksiyonu peptik ülser hastalığının bazı gizlerini açıklayabiliyor ise de, ülser ile H.Pylorinin bu alakası aynı zamanda bu enfeksiyonu taşıyan yöntemlerinin içerdiği kısıtlamalarla sınırlıdır. Ancak deliller NSAİİ'lerin ülser komplikasyonlarının klinik olarak belirlenmiş bir nedeni ve/veya ülseri presipite eden bir faktör olduğu konusunda şüphe bırakmayacak kadar güçlüdür. NSAİİ kullanan hastada eski peptik ülser hikayesi, sigara içimi ve alkole bağlı bir hastalık varlığı gibi bir çok unsurun ülser ve komplikasyonları riskini artırdığı bilinmektedir (9). Her ne kadar gastrointestinal ülser oluşumu NSAİİ'lerin dozuna bağlı olarak artma eğilimindeyse de güvenilir sınırlar belirlenememiştir. Aslında hastane bazında yapılan kontrollü yeni bir çalışma aspirine bağlı gastrointestinal kanamanın doza bağlı olduğunu, ancak riskin belirgin artışının 325 mg/gün dozunda görüldüğünü ortaya koymuştur. NSAİİ tedavisinin başlamasından sonraki bir ay içerisinde gelişmiş, hatta bazı komplikasyonlar ilk haftada ortaya çıkmıştır. Gerçi sağlıklı veriler sınırlıdır, ancak ülser komplikasyonlarının NSAİİ'lerle tedavinin ilk günlerinde veya ilk yıllarında oluşabilmesi mümkündür. NSAİİ'lara mal edilen ülser komplikasyonları ile risk, belki de bu ilaçları en çok kullananlar olduklarından, yaşlılarda ve özellikle yaşlı kadınlarda yüksektir. Ülser komplikasyonları riski de yaşlı hastalarda yüksektir; acil ülser cerrahisi mortalitesi 60 yaş üzerinde belirgin olarak artmaktadır. Mide ülseri ile gelen hastalar üzerindeki ilk çalışmalarda NSAİİ almayan hastaların %90'ında (10 hastanın 9'u) H.Pylori kolonizasyonu ve gastrit tespit edilmiş, fakat NSAİİ kullananların yalnızca

%42'sinde (12 hastanın 5'i) bu duruma rastlanmıştır. Bu durumda NSAİİ'lar ile ilgili iki tip ülser olduğu spekülasyonu yapılabilir:

— Histolojik olarak normal gastrik mukozada oluşan yeni ülserler ve,

— Altta yatan bir peptik diatezin NSAİİ'larla eksazerbasyonu sonucu gelişen ülserler.

İkinci tipin, birinciden antral gastrit ve H.Pylori kolonizasyonunun varlığı ile ayırt edilebileceği varsayılabilir. Gastriti ya da H.Pylori kolonizasyonu olan hastaların NSAİİ'larla ilgili ülserlerin ciddiyeti ve insidensinin, bu ilaçların kullanımından önce H.Pylorinin eradike edilmesi ile azalıp azalmayacağı konularının açıklanabilmesi yeni çalışmalara muhtaçtır.

NSAİİ'lerle oluşan akut hasarların mide de duodenuma göre daha sık olmalarına rağmen NSAİİ'lar ile ilgili ülser komplikasyonları bu iki bölgede de eşit sıklıkla oluşmaktadır. NSAİİ'lara bağlı olmayan peptik ülserler duodenumda mideye göre daha sık görüldüğüne göre NSAİİ'larla ilgili komplikasyonların çoğunun altta yatan peptik diatezin alevlenmesini gösteriyor olması muhtemeldir. Bu ayırım profektik tedavi düşünüldüğünde önemli olabilir.

### 3. Sigara İçimi

Kontrollü çalışmalar sigara içiminin iyileşmeyi engellediği ve ülserlerin nüksetmesini stimüle ettiği konusunda güçlü deliller sağlamıştır. Aktif tedavi sigaranın etkilerini silmekte ve böylece sigara içiminin en dramatik etkileri plasebo verilen hastalarda görülmektedir (13). Sigara içimi aynı zamanda cerrahi olasılığını ve cerrahi riskini de artırmaktadır. Sigaranın peptik ülser üzerindeki etkilerini açıklamak üzere bir çok mekanizma ileri sürülmüştür (13). Bunlar arasında asit sekresyonunun stimülasyonu, kan akımı veya motilitenin yavaşlaması, safra reflüsünün oluşması ve prostaglandin sentezinin inhibisyonu sayılabilir. Olası mekanizmalara ait bu uzun liste, ya sigaranın etkilerinin multifaktöryel olduğunu ve kişiden kişiye değiştiğini ya da önemli değişkenlerin henüz belirlenemediğini ortaya koymaktadır.

### 4. Diğer Risk Faktörleri

Toplumsal diyet alışkanlığı, kafein ve psikolojik stress peptik ülser patogenezi üzerinde etkilidir,

ancak bu tür faktörlerin üzerinde çalışmak hem zordur hem de destekleyici deliller karmaşa yaratmaktadır (1). İzole olgu bildirileri psikolojik stres ile peptik ülser arasında bir bağ olduğunu ileri sürmekte ve kontrollü çalışmalar bu ilgiyi ortaya koymaktaysa da stressin ölçümünün ve daha da önemlisi strese cevabın belirlenmesinin zorluğu peptik ülserin patogenezindeki rolünün incelenbilmesini engellemektedir. Peptik ülser üzerine alkolün etkisi değişkendir. Alkol tüketiminin iyileşmeyi hem desteklediği hem kısıtladığı yolunda yayımlar vardır. Alkole ya da diğer nedenlere bağlı sirozun peptik ülser insidensini artırdığı düşünülmektedir. Kronik akciğer hastalığı gibi belli hastalıkların da peptik ülser ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Genetik faktörler de önemli olabilir. Duodenal ülserde hiperpepsinojenemi Fin otozomal geçişi yaygındır fakat, ülserin patogenezi ile sebep ilişkisi hala belirlenememiştir. Bir çok genetik sendrom da peptik ülser ile alakalı olabilir (1).

### Semptomatik ve Sessiz Ülserler

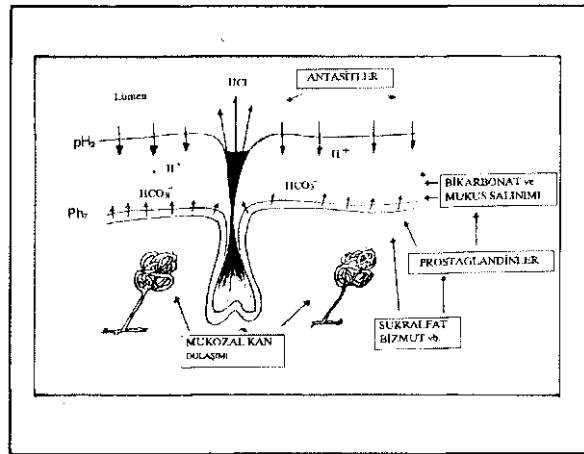
Semptomlar ve ülserler sıklıkla birbirinden alakasızdır. Akut sessiz ülserler, kronik ülser hikayesi ve belirli semptomları olmayan kişilerde komplikasyonlar oluşturabilirler. Bir çalışmada NSAİİ kullanımı ile ilgili olmayan peptik ülserlere bağlı ciddi komplikasyonların %25'i bu şekilde görülmüştür. NSAİİ kullananlarda komplikasyonlu sessiz ülser daha da sık görülmektedir. Sessiz ülserler peptik ülser hikayesi olmayan yaşlı hastalarda da sık görülmektedir. Bu sıklığın NSAİİ kullanımına mı yoksa bu hastalarda yaşlanmaya bağlı ağrı ya da duyarlılık azalmasına mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Ülser hikayesi olan ve anti-ülser tedavi görmeyen hastalar da sessiz ülserlere sahip olabilirler. Bu ülserler sonuçta semptomlar ve komplikasyonlar oluşturmaktadır (1). Son olarak, sessiz ani ülserler, idame tedavisi gören hastalarda da sık olarak görülmektedir (15). Bu tip ülserler idame tedavisine karşı tolerans eksikliği sonucu oluşabildikleri gibi, toleransın iyi olduğu durumlarda da görülmektedir. Bu durumda, bu ülserler genellikle klinik olarak selimdir ve nadiren semptom ya da komplikasyon oluştururlar (15). Bu nedenle semptom ya da komplikasyon olmadığında böyle ülserleri tespit etmek üzere önlemler almak çok zordur.

## Peptik Ülselde Tedavi Yaklaşımları

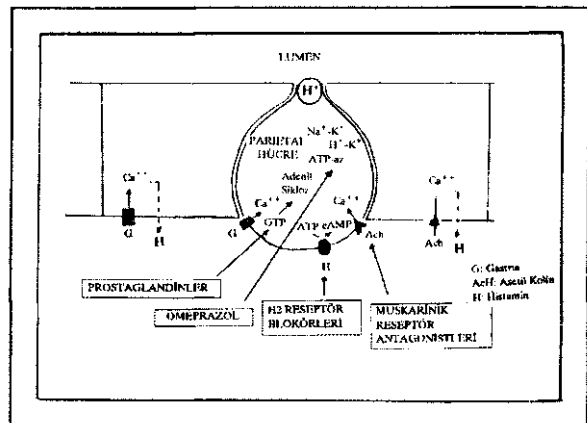
### 1. İlk İyileşme

Geçen on yılda, bir çok tedavinin peptik, ülserin iyileşmesinin artırdığı gösterilmiştir. Bunlar arasında, asit sekresyonunun inhibisyonu, asidin nötralizasyonu ve sukralfat ve bizmut ile alakalı sitoprotektif etkiler gibi asitten bağımsız etkiler sayılabilir (Şekil 2) (16). Üç tür ajan, doğrudan parietal hücreleri etkileyerek asit sekresyonunu inhibe ederler (Şekil 3) (17):

- Histamin H<sub>2</sub> ve muskarinik reseptör antagonistleri,
- Adenilat siklazın bağlayıcı proteini olan inhibitör guanezin trifosfata bağlı reseptörler aracılığı ile adenilat siklazı inhibe eden prostaglandinler,



Şekil 2 Mukoza savunma mekanizmaları ve bu yolla etkili olan başlıca ajanlar.



Şekil 3 Peptik ülser tedavisinde kullanılan ve parietal hücre seviyesinde etkili olan başlıca ajanlar

— Asit sekresyonunu yöneten enzim olan H - K ATPase 'ı inhibe eden omeprazole gibi bileşikler.

Bu inhibitörlerin etki mekanizmaları yakın zamanda yeniden gözden geçirilmiştir.

Ülserlerin iyileşmeleri tüm bu tedavilerle benzer şekilde artmaktadır. İyileşmenin hızı ve etkinliği bir aşamaya kadar antisekretuar etkinlik ile ilgilidir. Omeprazole özellikle 20 mg/gün üzerindeki dozlarda ülser iyileşmesinin erken fazını hızlandırmaktadır ve bunu belirgin antisekretuar etkisine borçludur.

## 2. H.Pylori İnfeksiyonunun Tedavisi

Yıllardır peptik hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan bizmut bileşiklerinin H.Pylori kolonizasyonu ve infeksiyonunu etkilediği yakın zamanda tespit edilmiştir (18). H.Pylorinin peptik ülser haslalığındaki önemini belirlenmesini birçok faktör güçleştirmektedir. Birincisi, organizmanın in vitro olarak öldürülmesi in vivo ilaç etkinliğini belirlemede yetersizdir. İkincisi, H.Pylorinin eradikasyonu çok güçtür (7). Rekürren infeksiyonlar sık görülür ve genellikle bir kaç haftada ortaya çıkar. Yeni oluşan susun orijinal suşla aynı olmasına bakılarak rekürrenslerin reenfeksiyondan çok, ilk enfeksiyonun tam eradike edilemeyeşine bağlı olduğu sonucu çıkarılmıştır. Tedavinin tamamlanmasından sonra 6 hafta süre ile organizma yeniden ortaya çıkmıyorsa bu bir yıl sonraki kültürlerin negtaif olacağına bir belirtisidir (6). Eradikasyonun etkin bir şekilde yapılabilmesi için kombine antibiyotik tedavisine gerek olduğu anlaşılmaktadır. İlk veriler kolloidal bizmut ile bir antibiyotik kombinasyonunun en etkili yol olduğu göstermektedir. Yalnız başına bizmut 6 haftalık bir tedavi sonunda H.Pylorinin %20'sini, yalnız başına tinidazol ise organizmaların %5'ini eradike edebilirken, kombinasyon tedavisi ile yaklaşık %70 eradikasyon sağlanabilmektedir (18,19,20). Birçok başka kombinasyon ve antibiyotik denenmektedir, fakat relatif etkinlikleri henüz belirlenmemiştir. Sıklıkla antibiyotiklere direnç gelişmekte ve antibiyotik uygulamaları ile psödomembranöz enterokolit dahil, istenmeyen etkiler de sık görülmektedir. Tedavi sonrasında idrarda bizmut seviyesi haftalarca yüksek kalmaktadır. Gerçi, standart 6 hafta süreli tedavi sırasında toksisite bildirilmemiştir, ama uzun süreli ya da tekrarlayan bizmut bileşikleri H.Pyloriyi etkiledikleri gibi, prostaglandin sentezinin

uyarılması, mukusun değişikliğe uğratılması ve immün yanıt modülasyonu gibi diğer mekanizmalar aracılığıyla ülserlerin iyileşmesine de katkıda bulunmaktadır.

Ülserin seyri üzerine hastanın H.Pylori infeksiyonunun durumunun etkisi kontrollü randomize çalışmalar ile açıklanmayı beklemektedir. İki çalışma H.Pylorinin eradikasyonunun peptik ülser hastalığının doğal seyri üzerine faydalı etkiler göstereceği şeklindeki olasılıkları desteklemektedir (6). Ancak bu çalışmaların sonuçları, yetersiz körleme ve randomizasyon, yetersiz H.Pylori örnekleri, hasta sayısının azlığı, total ilk iyileşme miktarının yetersizliği ve ülserasyonun dökümanite edilmediği semptomatik rekürrensler gibi problemlerin varlığı nedeniyle yanıltıcı olabilir. Hastalar tinidazol, bizmut ve simetidini ile tek tek ya da kombine uygulamalar yapılarak tedavi edilmişler; persistan H.Pylori infeksiyonları olanlarda H.Pylorinin elimine edildiği olgulara göre ülser iyileşmesinin daha düşük oranda, rekürrens ise daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir.

Başka bazı çalışmalarda ülser rekürrens oranlarının H.Pylorinin varlığı ya da yokluğundan etkilenmediği bulunmuştur. Bu belirsizliğin ışığında, organizmanın eradikasyonun ülser tedavisinde halihazırda uygun bir yaklaşım olup olmadığı konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır. Ancak yürütülmekte olan kolloidal bizmut, antibiyotikler ve antisekretuar ajanların değişik kombinasyonlarının test edildiği kontrollü klinik çalışmaların sonuçları, ülser hastalığına gelecekteki yaklaşımımızı belirleyecek önemli bir unsur olarak gözükmektedir.

## 3. Prostaglandinler

Misoprostol gibi sentetik prostaglandinler basit peptik ülserin iyileşmesini hızlandırmaktadır. Fakat etkinliği antisekretuar etkilerinden umulandan daha fazla değildir. Yani prostaglandinlerin mukoza defansını oluşturduğu düşünülen mekanizmaları (örneğin mukus sekresyonu, bikarbonat salınımı, kan dolaşımı) desteklemelerine rağmen, bu etkilerin olağan peptik ülserin iyileşmesine çok yararlı oldukları sanılmamaktadır. Kronik peptik ülserlerin çevresinde normal mukozayı yıkıp onun yerini alan yoğun bir inflamasyon halkası bulunur. Prostaglandinlerin, ülserin iyileşmesine olan etkilerinin dramatik olmaması mukoza defansını artırmak için etkiledikleri hedefin (yani epitelial hücreler ve nor-

mal mukozal kan damarlarının) ülser bölgesinde parçalanmış olmasına bağlıdır. Prostaglandinlerle destek tedavisinin, peptik ülserin iyileşmesine antisekretuar etkilerinin ötesinde etkili olamaması prostaglandin yetersizliğinin bu hastalığın patogenezinde primer patogenetik önem taşımadığı tartışmasını ortaya çıkarmaktadır.

#### 4. Peptik Ülserin Rekürrensi

Peptik ülser, tedavinin kesilmesinden sonra hızla nükseder. Rekürrens H-2 reseptör blokörleri ile idame tedavisi yapılarak baskılanır (1). Bulgular, rekürrens oranının farklı tedavilerle, farklı olduğunu ve bu oranın sukralfat ve bizmut tedavisinden sonra en düşük olduğunu ortaya koymaktadır (21,22,23). Yukarıda da belirtildiği gibi rekürrens oranındaki bu azlık bizmutun H.Pylori infeksiyonu üzerindeki etkisini yansıtıyor olabilir, fakat bu noktayı belirlemek için kontrollü çalışmalara gerek duyulacaktır.

#### 5. Refrakter Ülserler

Tedavi şekliinden bağımsız olarak, ülserlerin iyileşmesi zamana bağlıdır. Tedavi 12 hafta sürdürülecek olursa ülserlerin %90-95'i iyileşmektedir. Bundan sonrasında ülser ve/veya semptomlar sürüyorsa, tedaviye refrakterlikten söz edilebilir. Devam eden semptomlar persistan ülserlere bağlı olabileceğinden, refrakter ülser tanısı için endoskopi şarttır. Eğer endoskopide devam eden ülserasyon bulunursa bir kaç olasılık araştırılmalıdır. Hasta kompliansının kötülüğü refrakter ülserlerin yaygın bir nedenidir. NSAİİ kullanımı ve sigara içimi, katkıda bulunan unsurlar olabilir. Ayrıca iyileşme ülserin büyüklüğüne de bağlıdır; geniş ülserler iyileşmek için daha uzun zamana gerek duyarlar (24). Asit salınımının artmış olmasının tedaviye refrakter ülserler oluşturduğu gastrinomali hastalar istisnai olgulardır. Bazı refrakter ülserler konvansiyonel tedavinin asit sekresyonunu yeterince inhibe edememesi sonucu oluşurlar. Refrakter ülser oluşumunda da H.Pylori infeksiyonunun rolü belirsizdir. Bir çalışmada 4 haftalık simetidin tedavisi sonrasında iyileşmeyen ülserlerin idame simetidin yerine bizmuta daha iyi yanıt verdikleri ileri sürülmektedir.

Refrakter ülserler için çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Fakat hiçbirisi kontrollü çalışmalarla test edilmemiştir. Antisekretuar bir etkinlik ve etki süresinde bir artışın, refrakter ülserli bir çok hastada

iyileşmeyi stimüle etmesi muhtemeldir. Mevcut H2 reseptör blokörlerini standart dozlarında yer değiştirerek kullanma uygulamalarından bir yarar sağlanamamıştır. Gece tek doz uygulamanın, basit peptik ülser tedavisinde günde iki kez uygulama kadar etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen (21,22), refrakter ülserlerde günde iki kez uygulama ile asit salınımının 24 saat baskılanması yararlı olabilir. Refrakter ülserlerin tedavisinde Amerika'da Ekim 1989'da klinik kullanıma giren omeprazolün günde 40 mg. kullanılması en ümit verici tedaviyi oluşturmaktadır. Tam doz antisekretuar tedavi, refrakter ülserde iyileşmeyi idame ettirebilmek için sürdürülmelidir. Zira bu uygulama ülser hastalığının doğal gidişini etkilemez. Konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen olgularda, bizmut tedavisi ve/veya H.Pylorinin eradikasyonu, (bu tedavinin ve optimal antibiyotik uygulamasının direkt çalışmalara gerek duymasına rağmen), gözönünde bulundurmaya değer. Refrakter ülserlerde kombinasyon tedavisinin (H2 blokörleri + sukralfat veya H2 blokörleri + antikolinergik ilaçlar) yararı gösterilmemiştir.

#### 6. NSAİİ'lann Oluşturduğu Ülserlerden Korunma ve Tedavi

NSAİİ'lara bağlı ülserler genellikle ilaç kesildikten sonra hızla iyileşmektedir. Sınırlı çalışmalar H2 blokörleri, prostaglandinler ve omeprazolün plasebo ile karşılaştırıldıklarında iyileşmeyi hızlandırdıklarını ileri sürmüştür (24). Ancak H2 blokörleri büyük gastrik ülserleri, küçük olanlara göre daha az etkilerler (25). Ayrıca kontrollü bir çalışmada omeprazolün NSAİİ alımının sürmesi durumunda gastrik ülserlerin iyileşmesinde ranitidinden daha üstün olabileceğini ortaya konmuştur. Bu çalışmada NSAİİ kullanımına devam edilmesi ranitidin alan hastalarda iyileşmeyi önlemiş, fakat omeprazol (40 mg/gün) kullananlarda iyileşme sürmüştür. NSAİİ alan hasta sayısı azdır ve ek çalışmalara gerek duyulmaktadır, ancak kesilemeyecekse en ümit verici ajan olarak ortaya çıkmaktadır.

NSAİİ'lann oluşturduğu ülserlerin profilaktik tedavisi için bir kaç çalışma yapılmıştır. Üç aylık bir çalışma, misoprostol'ün NSAİİ ile ilgili gastrik ülseri önlediğini göstermiştir; fakat NSAİİ ile ilgili duodenal ülserleri iyileştirmede prostaglandinlerin etkinliği üzerine veri toplanamamıştır. Kısa süreli bir

çalışma (1 haftalık NSAİİ tedavisi) NSAİİ'lerin neden olduğu akut gastrik hasarın önlenmesinde prostaglandinlerin H2 blokörlerine göre daha etkin olduğunu, duodenal hasardaysa iki ajanın etkinliklerinin birbirlerine eşit olduğunu ortaya koymuştur. NSAİİ'lerin neden olduğu yüzeysel hasarı sukralfat kısmen azaltıyorsa da, ülserin önlendiğini gösteren çalışmalar vardır. Profilaktik tedaviler ile ilgili tüm çalışmalar karmaşıklıklar içerir. Örneğin endoskopik olarak lezyonlar büyüklüklerine göre derecelendirilmiş ve böylece submukozaya penetre olanlarla yüzeysel olanların ayırımını yapmayı güçleştirmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda kronik ülserler çalışma dışı bırakıldığından incelenen lezyonlar akutur ve çevredeki inflamasyon ve fibrosis de daha azdır. Hem, ülserin doğal seyri ve tedaviye yanıt da muhtemelen kronik ülserlerden farklı olacaktır. Endoskopik takip tedavi etkinliğini değerlendirmede gerekli olabilir. Eğer bir ajan NSAİİ ile ilgili lezyonları önleyemiyorsa, NSAİİ'lerle ilgili komplikasyonları önleyebilmesi de şüphelidir. Öte yandan eğer bir ajan akut lezyonları ve özellikle çapı 5 mm.den büyük olanları etkin bir şekilde önleyebiliyorsa ise klinik ülserleri ve komplikasyonlarını da önlemesi kuvvetle muhtemeldir. Ancak aday çalışmaların hepsi üç aydan daha uzun süreli ve iyi düzenlenmiş,

uygun klinik son noktalar içeren (kanama, perforasyon, hospitalizasyon vb.) çalışmalar ile test edilebilir. Aynı zamanda etkileşimin NSAİİ'lerin neden olduğu ülserleri olduğu kadar altta yatan peptik ülserin alevlenmesini de önleyip önleyemeyeceğinin belirlenmesi önemlidir. Komplikasyonların azalmasının yararının uzun tedavinin maliyeti ve potansiyel risklerine değip değmeyeceğinin anlaşılması için bu verilere gerek vardır. Risk altındaki kişilerin üzerinde koruyucu tedavinin odaklaştırılabilmesi için NSAİİ ile ilgili risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Ancak herhangi bir risk faktörünün belirleyici değeri bu gün için spekülatif olmaktan öteye gidememiştir. Dolayısı ile NSAİİ ile ilgili olarak hekimler, yetersiz bilgi ile karar verme problemi ile karşı karşıyadırlar. Yeni çalışmaların bu çözümlenmemiş problemler üzerine ışık tutacağı umulmaktadır.

Sonuç olarak peptik ülser tedavisinde kullanılan tüm ilaçların tedavi etkinlikleri mukayese edilebilir niteliktedir. O halde hekim tedaviye başlarken yazacağı ilacın yan etkilerine, diğer ilaçlarla etkileşimlerine, sistemik etkisinin olup olmamasına, alım kolaylığına, maliyetine ve nihayet nüks ülser oluşmasına etkiyi göz önünde bulundurmak durumundadır.

## KAYNAKLAR

1. Soil Ali: Duodenal ulcer and drug therapy. In: Sleisenger Mil, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, diagnosis, management*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989, 814-79.
2. Tytgat GNJ, Lamers CRHW, Hameeteman W, Jansen JMBJ, Wilson JA: Omeprazole in peptic ulcers resistant to histamine H2 reseptör antagonists. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1987, 1: 31-8.
3. Soil AII: Pathogenesis of peptic ulcer and implications therapy. *N.Eng. J.Med.* 1990, 322: 909-16.
4. Blaser MJ: Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987, 93: 371-83.
5. Dooley CP, Cohen II: The clinical significance of Campylobacter pylori. *Ann. Intern. Med.* 1988, 108: 70-9.
6. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al: Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. *Lancet* 1988, 2: 1437-42.
7. Rauws EA, Langenberg W, Houthoff IJ, Zanen IJ, Tytgat GN: Campylobacter pyloridis associated chronic antral gastritis: A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988, 94: 3340.
8. Altın M, Alper A, Find R, Onaylı M, Yılmaz İ: Endoskopik olarak normal ve duodenum ülserli bulbus mukozasında campylobakter ve infalamasyon ile ilişkisi. *GATA Bülteni* 1989, 31: 563-8.
9. Carson JL, Strom BE, Morse ML, et al: The relative gastrointestinal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch. Intern. Med.* 1987, 147: 1054-9.
10. Redfern JS, Feldman M: Role of endogeneous prostaglandins in preventing gastrointestinal ulceration: Induction of ulcers by antibodies to prostaglandins. *Gastroenterology* 1989, 96: Suppl: 596-605.
11. Griffin MR, Ray WA, Schaffner W: Nonsteroid antiinflammatory drug use and death from peptic ulcer diseases in elderly persons. *Ann.Intern.Med.* 1988, 109: 359-63.
12. Levy M, Miller DR, Kaufman DW, et al: Major upper gastrointestinal tract bleeding: Relation to the use of aspirin and other nonnarcotic analgesics. *Arch. Intern Med.* 1988, 148: 281-5.
13. Sontag S, Graham DY, Belsito A, et al: Cimetidine, cigarette smoking and recurrence of duodenal ulcer. *N.Eng. J.Med.* 1984, 311: 689-93.



14. Eastwood GL: The role of smoking in peptic ulcer disease. J.Clin.Gastroenterol. 1988,10: Suppl 1: S19-S23.
15. Boyd EJS, Penston JG, Johnston JA, Wormsley KG: Does maintenance therapy keep duodenal ulcers healed? Lancet 1988,1:1324-7.
16. Malinowska D, Sachs G: Cellular mechanisms of acid secretion. In: Isenberg J, Johanson C, eds. Peptic ulcer disease. Clinics in gastroenterology. 1984,13: 327-54.
17. Flemstrom G, Turnberg L: Gastroduodenal defence mechanisms. In: Isenberg J, Johanson C, eds. Peptic ulcer disease. Clinics in gastroenterology. 1984,13: 327-54.
18. Altın M, Onaylı M, Gözdaşoğlu R, Finci R, Alper A, Yılmaz I: Endoskopik biyopsilerde "Campylobacter Pyloridis" saptanan olgularda, ranitidin, sukralfat, tripotasyum di-citrato bizmutat tedavisinin etkinliği. GATA Bülteni. 1988,30: 95-100.
19. Altın M, Alper A, Finci R, Onaylı M, Gün H, Yılmaz I: Endoskopik antrum, bulbus, fundus biyopsilerinde "Camylobacter Pyloridis": İnflamasyon, duodenal ülser ile ilişkisi ve anti-ülser tedavinin etkinliği.
20. Türkkan MT, Altın M, Karaeren N, San T, Gözdaşoğlu R, Alper A, Dağalp K, Yılmaz I: Aktif duodenal ülserin sağıtımında kolloidal tri-potasyum di-citrato bizmutat. GATA Bülteni. 1985, 27: 553-8.
21. Altın M, Dağalp K, Sarp A, Yılmaz I: Gece alınan tek doz H-2 reseptör antagonistinin duodenum ülser tedavisindeki etkinliği. GATA Bülteni. 1987, 29: 277-82.
22. Palabıykoğlu E, Gözdaşoğlu R, Altın M: Duodenum ülserli hastalarda cimetidinin mide asit salgısı ve ülser iyileşmesi üzerine etkisi. GATA Bülteni. 1982, 24: 763-71.
23. Lee FI, Samloff IM, Hardman M: Comparison of tri-potasyum di-citrato bizmutat tablets with ranitidine in healing and relapse of duodenal ulcers. Lancet 1985, 1: 1299-302.
24. Walan A, bader JP, Classen M, et al: Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. N.Eng. J.Med. 1989. 320: 69-75.
25. McCarthy DM: Nonsteroid anti-inflammatory drug-induced ulcers: Management by traditional therapies. Gastroenterology. 1989, 96: Suppl, 662-74.