

Peptik Ülser Etyopatogenezi

Hanifi Kılıçarslan, Semih Kalyon, Necati Yenice

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Peptik ülser çoğunlukla duodenum ve midede görülür. Ülkemizde duodenal ülser en sık 20-50 yaş grubunda görülür iken gastrik ülser ise 30-60 yaş grubunda daha siktir. Helikobakter pylori, aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ülser etyopatogenezinde rol oynarlar.

Anahtar kelimeler: Peptik ülser, gastrik ülser

SUMMARY

Etiopathogenesis of Peptic Ulcer

Peptic ulcer is mostly seen at stomach and duodenum. Gastric ulcer is mostly seen between 30-60 year-old age group whereas duodenal ulcer is mostly seen between 20-50 year-old age, in our country. Helicobacter pylori, aspirin and nonsteroid antiinflammatory drugs also have a role in etiopathogenesis of ulcer.

Key words: Peptic ulcer, gastric ulcer

Tanım

Histopatolojik olarak, sadece mukozayı tutan çapı 5 mm'den küçük, derinliği 1 mm'den yüzeysel defektler erozyon olarak tanımlanmakta, defektin muskularis mukozayı aşarak submukoza veya muskularis propria tabakasını da içerecek şekilde ilerlemesiyle ülser oluşmaktadır. Ülser yüzeysel fibrin ve eksuda, fibrinoid nekroz, granülasyon dokusu ve fibrozis olmak üzere dört ayrı bileşeni içermektedir.

Aspirine bağlı veya stres ülserlerinde olduğu gibi sıklıkla akut gelişen ülserlerde inflamasyon ve fibrozis minimal düzeyde veya yoktur.

Peptik ülser tanımı ise, peptik sıvıya maruz kalmış (asit-pepsin) bölgelerde oluşan ülserleri tanımlamaktadır. Tarihsel veriler semptomatik ülserlerin toplumun yaşam boyu % 10'unu etkilediğini göstermiştir ⁽¹⁾. Peptik ülser en sık duodenum ve midede görülür. Ayrıca özofagus alt ucu, jejunum, mide cerrahisi sonrası anastomoz yerinde veya nadiren heterotropik mide mukozası içeren herhangi bir yerde de (ileumda bulunan Meckel divertikülünde olduğu gibi) görülebilir ⁽²⁾. Peptik ülsere

ömür boyunca yakalanma riski erkeklerde % 11-14, kadınlarda ise % 8-11'dir. Aktif ülser sıklığı ise ortalama % 1 civarındadır. Duodenum ülseri mide ülserine göre 3-4 kat daha siktir. Genel olarak yaş ilerledikçe peptik ülser insidansı artmaktadır. Ülkemizde duodenal ülser en sık 20-50 yaş, gastrik ülser ise 30-60 yaş grubunda görülür. Önceki yıllarda duodenal ülserde erkek/kadın oranı 5/1 iken, son yıllarda bu oran 1.3/1'e kadar düşmüştür. Gastrik ülser ise erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür ⁽³⁾.

Helikobakter pylori, aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı ülser oluşumunda etkindir. Başarılı helikobakter eradikasyonu yapılan olgularda peptik ülsere kür sağlanmakta, nüks oranı % 1'in altına inmektedir. Geçen yüzyıl boyunca peptik ülser veya komplikasyonları için çok yaygın kullanılmış cerrahi tedaviler, bugün artık tedaviye dirençli, kanama, perforasyon, ve kronik obstrüksiyon gibi komplikasyonlara sınırlı hale gelmiştir ⁽⁴⁾.

Peptik ülserin çoğu epigastrik yanmaya ve ağrıya neden olur. Ağrı geceleri ve gündüz

Alındığı Tarih: 02.12.2010

Kabul Tarihi: 23.12.2010

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Semih Kalyon, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
e-posta: semihkalyon@hotmail.com

saatlerinde, yemekleri izleyen 1-3 saat içinde daha şiddetli olmaya meyillidir. Klasik olarak, alkaliler ile ya da yiyecekler ile azalır, fakat bu durumun bir çok istisnası vardır. Bulantı, kusma, şişkinlik ve geçirme diğer dispeptik semptomlardır. Dispepsi; epigastrik ağrı da dahil, hazımsızlık, şişkinlik, yanma, kazınma, bulantı, erken doyma gibi üst abdomen semptomlarının bir veya birden fazlasını içeren kronik rahatsızlık hissidir. Ülserli hastalarda çoğunlukla epigastrik ağrı ve/veya dispepsinin diğer semptomları izlenir. Buna karşın, dispepsili hastaların sadece % 20'sinde neden peptik ülserdir, % 50'sinden fazlasında peptik ülser, reflü, kanser gibi organik bir patoloji saptanmaz, buna fonksiyonel-nonülser dispepsi denir.

Başta gelen komplikasyon kanamadır. Hastaların üçte birinde görülür ve hayatı tehdit eden şiddette olabilir. Perforasyon, çok daha az sayıda hastada meydana gelir fakat ABD'de yılda bu hastalık sonucu ölen 3000 hasta da başta gelen ölüm nedenidir. Pilorik kanal tıkanıklığı enderdir. Duodenal ülserlerin malign transformasyonu bilinmemektedir. Gastrik ülserlerde ise malign transformasyon çok ender görülür.

Peptik Ülser Patogenezi

Ülser oluşumunda temel patogenezi, gastroduodenal mukozanın bütünlüğünün, agresif ve koruyucu/onarıcı faktörler arasındaki dengenin değişmesine bağlı olarak bozulmasıdır. En önemli agresif faktörler olan asit ve pepsin, gastroduodenal mukozanın koruyucu/onarıcı mekanizmalarını; genetik, çevresel ve enfeksiyöz kökenli agresif faktörlerin yardımıyla bozmakta ve sonuçta ülser oluşmaktadır. Mide ülserinin oluşmasında koruyucu faktörlerin azalması, duodenal ülser oluşumunda ise agresif faktörlerin artması daha önemlidir. Helikobakter pylori ve NSAİİ gibi yaygın faktörlerin işlevi, diğer agresif faktörlerin (asit-pepsin) arttırmaktan çok, koruyucu ve onarıcı mekanizmaları bozmak yoluyla olmaktadır. Schwartz'ın daha 1910'larda öne sürdüğü 'no acid, no peptic ulcer' aforizması uzun süre peptik ülser hastalığı için ağırlıklı sebep ola-

rak düşünüldü. Yapılan çalışmalarda peptik ülserlerin % 89-95'inin helikobakter ve NSAİİ kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup diğer etkenlerin peptik ülser oluşumunda çok az rolü olduğu belirtilmiştir (5).

A-Koruyucu mekanizmalar

1. Preepitelyal mekanizma: Mide ve duodenumu döşeyen silindirik epitel hücrelerinden salgılanan koruyucu mukus tabakası, asit ve pepsinin lümeninden mukozaya geçmesini engeller. Ülserli hastalarda mukusun heterojen ve zayıf yapıda olduğu gösterilmiştir. NSAİİ'ler mukus sentezini azaltmakta, helikobakter pylori ise proteaz enzimleri ile mukus yıkımına neden olmaktadır. Epitel hücrelerinden salgılanan bikarbonat ise pH gradyenti yaratarak, mukozaya tabakasının lüminal yüzeyinde asidik ve alttaki epitele bakan yüzeyde nötral ortamın oluşmasını sağlar. NSAİİ ve helikobakter, bikarbonat sekresyonunu azaltmaktadır.

2. Epitelyal mekanizma

a. Apikal bariyer: Mide mukozası hücrelerinin özelleşmiş apikal yüzey membranı, asidin geri difüzyonuna dirençlidir. Ayrıca, hücreler sıkı bileşenlerle birbirine tutunarak asit geçişini engellerler. Helikobakterin salgıladığı 'diffusable toksin' bu sıkı bileşenleri yıkmaktadır.

b. Difüzyonla giren H⁺ iyonlarının dışarı atılması: Epitel hücrelerinin bazolateral membranındaki fazla H⁺ iyonlarını artan taşıyıcı sistemler özellikle mukozal kan akımında azalma durumunda bozulmaktadır.

c. Epitelin antioksidan özellikleri: Akut inflamasyonda marjinyasyona uğramış lökositler ve doku makrofajları serbest oksijen radikalleri salgırlar. Epitelin bu maddelere bağlı hasarı önleyici sitoproteksiyon özelliği mevcuttur.

3. Postepitelyal mekanizma: Yüzey epitelinin altında yer alan kapiller ağ, epiteli aşan maddeleri hızla ortamdaki uzaklaştırırken, aynı zamanda dokulara oksijen ve besin maddeleri sağlar. Mukozal kan akımında azalma kronikleşme sürecine katkıda bulunur.

B-Onarıcı mekanizmalar

a. Epitel hücre göçü: Epitel hücre hasarı oluştuğunda devreye giren onarıcı mekanizmaların ilk aşaması epitel hücre göçüdür (restitüsyon). Çevredeki sağlam epitel hücreleri dakikalar içinde bazal membran üzerinden kayarak, boşluk olan bölgeye göç ederler ve birbirleriyle sıkı bileşkeler oluşturarak epitel bütünlüğünü sağlarlar.

b. Hücre replikasyonu: Restitüsyondan sonra hücrelerin yerine yeni epitel hücreleri hızla yeniden olurlar (2-4 gün).

c. Yara iyileşmesi: Restitüsyon ve epitel hücre replikasyonu için sağlam bir bazal membran gereklidir. Koruyucu mekanizmalar hücre yıkımıyla baş edemeyince, bazal membranda da yıkım oluşur. Bu tür lezyonlar sık olarak gelişir ve hızla yenilenir. Mukozal yara iyileşmesi klasik yara iyileşmesine benzer ve 'fibrinoid nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hücresel debrisin rezorpsiyonu, yeni damar oluşumu, ekstrasellüler matris rejenerasyonu, epitel hücre göçü ve doku remodeling'i aşamalarını içerir. Mukozal lezyonların, kronik ülsera dönüşmesi ancak bu aşamalar bozulursa gerçekleşir ^(6,7).

Bugünkü bilgilerimize göre mukozayı duyarlı hale getiren ve peptik ülser etyolojisinde rol oynayan üç ana faktör vardır.

1-Helikobakter pylori

2-Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

3-Aşırı asit sekresyonuna yol açan durumlar

Helikobakter pylori ile enfekte olanların tamamında kronik gastritis varken, % 15-20'sinde peptik ülser, % 1-3'ünde mide kanseri, % 0.1'inde mide lenfoması gelişme riski vardır. Bu süreçte bir kısım olguda peptik ülser gelişirken bazı olgularda atrofik gastritis evresinde gelişen intestinal metaplaziyi takiben distal tip mide kanseri gelişir.

Duodenum ülseri, prepiloric kanal ülseri ve gastrik ülserin duodenum ülseri ile birlikte olduğu durumlarda, aşırı asit salgılanması peptik ülser oluşmasında önemli bir rol oynar. Bu hastalıkların % 40'ında normalden fazla asit

salgılanır. Duodenum ülserinde bazal serum gastrin seviyesi, normal olmakla birlikte yemekten sonra salgılanması artmıştır. Parietal hücrelerin gastrine duyarlılığı da artmıştır. Parietal hücre kitlesindeki artış muhtemelen gastrinin trofik etkisinden ileri gelmektedir. Pepsinojen salgılanması genellikle asit salgılanmasına paralel gittiğinden asit salgılanmasının arttığı durumlarda pepsinojen salgısı da artmıştır. Mide ülserli kişiler normal ya da normalden daha az asit salgırlar. Hiposekresyonun parietal hücre kitlesinin azlığına veya parietal hücrenin fonksiyon bozukluğuna ya da salgılanan asidin mukoza içine geriye difüzyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Mide ülseri oluşumunda mukoza savunma sistemindeki bozuklukların ön planda rol oynadığı kabul edilmektedir.

Gastrik mukozanın sindirilmesini engelleyen mekanizmalar

- Yüzeysel epitel hücrelerinden mukus salgılanması,
- Dengelenmiş bir yüzeysel mikroçevresi yaratmak amacıyla, yüzeysel mukus içerisine bikarbonat salgılanması,
- Gastrik yarıklardan salgılanan asit ve pepsin içeren sıvının yüzeysel mukus tabakasından geçerken yüzeysel epitel hücreleri ile direkt kontakt halinde olmaması,
- Gastrik epitelin hızlı rejenerasyonu,
- Lümenin mukoza içine geriye difüze olan hidrojen iyonlarını bölgeden uzaklaştıran ve yüksek hücresel metabolik ve rejeneratif aktivitenin devamını sağlayan güçlü kan akımı,
- Mukozal kan akımının devamına yardımcı olan prostaglandinlerin mukozadaki varlığı ^(8,9,10).

4. Peptik Ülser Patogenezinde Etkili Faktörler

a. Helicobacter Pylori: ABD'de duodenal ülserlerin % 80'i, gastrik ülserlerin % 60'dan fazlası bu organizma ile enfekte bulunmuştur. Helikobakter ile kronik enfekte bireylerin % 20'den azında peptik ülser gelişir. Helikobakter pylori bazı hastalarda asit hipersekresyonu ve duodenal ülserasyona sebep olurken, diğerlerinde gastrik atrofi, intestinal metaplazi veya

kansere yol açması paradoks bir durum olarak gözükmektedir. Helikobakter pylori dokuları invaze etmediği halde, şiddetli bir inflamatuar ve immün yanıtı neden olur. Üreyi parçalayarak amonyum klorür ve monokloramin gibi toksik maddelerin ortaya çıkmasına neden olan üreaz enzimini salgılar. Ayrıca yüzey epitel hücrelerine hasar veren fosfolipazları da artırır. Bakteriyel proteazlar ve fosfolipazlar gastrik mukus içindeki glikoprotein-lipid komplekslerini parçalarlar ve böylece mukozal savunma sistemini zayıflatmada ilk aşamayı geçerler. Vakuolizan toksin de (VacA) epitel hasarına neden olur. Helikobakter pylori, gastrik asit salgısını artırır ve duodenumda bikarbonat üretimini azaltır ^(11,12,13).

b.Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİD): Helikobakter pylori enfeksiyonu olmayan hastalardaki gastrik ülserasyonun ana nedeni NSAİİ'lardır. NSAİİ'nin kullanımına bağlı peptik ülserasyon tipik olarak genelde semptomuzdur. Kronik olarak NSAİİ tüketen bireylerin yaklaşık yarısında peteşi ve erozyon gibi süperfisiyal gastrik lezyonlar bulunur ve bunların % 15-45'inde endoskopik olarak gösterilebilen asemptomatik ülserasyonlar saptanır. Bununla birlikte bir yıl boyunca NSAİİ kullanan hastaların % 1-4'ünde ciddi gastrointestinal komplikasyonlar gelişecektir ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

c.Sigara içimi: Peptik ülser sigara içenlerde içmeyenlerden iki kat daha sık görülmektedir. İçilen sigara miktarı ve içme süresiyle orantılı olarak özellikle gastrik ülser riski artmaktadır. Sigara içenlerde ülser boyutu daha büyük, iyileşme hızı daha yavaş ve relapsı daha sıktır. Nikotin duodenumda mukozal kan akımını azaltmaktadır ve prostaglandin E sentezini inhibe etmektedir. Sigara içenlerde gündüz mide pH'sı içmeyenlerden daha düşüktür. Sigara pankreatik bikarbonat sekresyonunu azaltmakta ve duodenogastrik reflüyü arttırmaktadır. Duodenal ülserli hastalarda antisekretuar ilaçların etkisi baskılanmakta, bulbusta asidite süresi uzamaktadır. Nikotinin ile pepsin sekresyonu, mide motilitesi, duodenogastrik reflü, serbest radikaller, Platelet activated faktör, endotelin, vasopressin düzeyi artar, prostaglandin sentezi, mide mukozal kan akımı, mukus ve endotelin growth faktör azalır.

d. Alkol: Alkolün peptik ülser oluşumuna direkt etkisi kanıtlanmamıştır, fakat alkolik siroz, peptik ülser insidansı artışı ile yakından ilişkilidir. Alkolün akut gastrik mukozal hasar yaptığı gösterilmiştir. Bira ve şarabın midede potent sekretuar etkisi vardır ve şarap gastrin düzeyinde belirgin artışa neden olmaktadır.

e. Stres ve Yaşam tarzı: Peptik ülser, kişilik bozukluğu, hipokondriak özellikler, pessimist ve aşırı bağımlı kişilerde daha sık görülmektedir. Emosyonel faktörler mide sekresyonu ve mide motor fonksiyonlarını etkilemektedir, mide asit salgısı artmaktadır, serum gastrin ve pepsinojen düzeylerinde de belirgin artış görülmektedir.

f. Diyetel faktörler: Kahve içimi dispepsiye neden olur. Kahve, kafein içeriğinden bağımsız mide asit sekresyonu ve gastrin salgısını arttırmaktadır. Bu ülser neden olmamakta ancak ülser semptomlarını arttırmaktadır. Kepeğin gastrik ülserli kişilerde mide asit konsantrasyonunu azalttığı, pepsin konsantrasyonunu düşürdüğü saptanmıştır. Kırmızı biberde capsaicin bulunur, bu madde ince afferent nöronları uyarmakta ve gastrik mukozal kan akımını arttırmaktadır. Bu etkinin sitoprotektif olduğu gösterilmiştir. Kortikosteroidler yüksek dozda kullanıldıklarında ülser oluşumuna neden olurlar ⁽¹⁹⁾.

KAYNAKLAR

1. Scott L Freidman, Keneth R McQuaid. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. Güneş kitabevi, Gönen, 2. baskı, 2007:323-25.
2. Spehler SJ. Peptic Ulcer Disease and Its Complications. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Ed by: Feldman M, Freidman LS, Sleisenger MH. 7th ed. Saunders Company, Philadelphia 2002;1:747-781.
3. Chan FKL, Leung WK. Peptic Ulcer disease. Lancet 2002; 360:933-41. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11030-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11030-0)
4. Shiotani A, Graham DY. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. Med Clin N Am 2002; 1447-46.
5. Schwartz K. Über penetrierende magenud jejunalgeschwure. Beitr Klin Chirurgie 1910:96.
6. Tözün N, Şimşek H. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medical&Nobel Tıp Kitabevi, Birinci baskı, 2007:91-96.
7. Friedman, Marvin H. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. 2006; Volume1; Chapter 50:1091-94.
8. Robbins, Cotaran, Kumar. Bacis Patology. 8th ed. 2007; Chapter 15:591-97.

9. Özden A. Mikrop ve Mide Hastalıkları. 1.baskı, Ankara 2004:142-143.
10. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2950-61.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07068.x>
PMid:12492176
11. Özkan H. GÖRH ve Gasrit-Peptik Ülser hastalığı. 2006:160-161.
12. Khan KH, Begum M, Saleh M, Khasru MR. Correlation between *Helicobacter pylori* and gastric diseases: a study in King Fahad Hospital at Al-Baha of Saudi Arabia. *Mymensingh Med J* 2009; 18(1 Suppl):113-118.
PMid:19182763
13. Popovic D, Stankovic-Popovic V, Milosavljevic T, Jovanovic I, Pesko P, Simic A, Micev M, Milicic B, Kristic M. The influence of *Helicobacter pylori* eradication on appearance of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Chir Jugosl* 2006;53(3):41-8.
<http://dx.doi.org/10.2298/ACI0603041P>
PMid:17338199
14. Sokic-Milutinovic A, Krstic M, Popovic D, Mijalkovic N, Djuranovic S, Culafic Dj. Role of *Helicobacter pylori* infection and use of NSAIDs in the etiopathogenesis of upper gastrointestinal bleeding. *Acta Chir Jugosl* 2007;54(1):51-62.
<http://dx.doi.org/10.2298/ACI0701051S>
PMid:17633863
15. Whittle BJ. Gastrointestinal effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:301.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1472-8206.2003.00135.x>
16. Darling RL, Romero JJ, Dial EJ, et al. The effect of aspirin on gastric mucosal integrity, surface hydrophobicity, and prostaglandin metabolism in cyclooxygenase knockout mice. *Gastroenterology* 2004;127:94.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.003>
PMid:15236176
17. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric-versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother* 2002;36:163.
<http://dx.doi.org/10.1345/aph.18325>
PMid:11816246
18. Levine RA, Nandi J, King RL. Nonsalicylate nonsteroidal anti-inflammatory drugs augment pre-stimulated acid secretion in rabbit parietal cells: investigation of the mechanisms of action. *Gastroenterology* 1991;101:756.
PMid:1860639
19. Bures J. Gastric and duodenal ulcers--etiopathogenesis, diagnosis and therapy at the milestone of the 20th century. *Vnitr Lek* 2004;(Suppl 1):91-3.
PMid:15077580