

Peptik Ülser Hastalığı

Prof. Dr. Ömer Şentürk

Giriş ve Tanım

Peptik ülser ifadesi mükölaris mukozayı da içine alan doku kaybını tanımlamada kullanılır. “Peptik Ülser Hastalığı” ise özofagus, mide ve duodenumda bulunan ülserlere verilen genel bir addır. Yaşam koşullarının düzelmesi, erken tanı ve tedavi olanaklarının artması nedeniyle peptik ülser hastalığından (PÜH) ölüm oranları son 50 yıl içerisinde anlamlı derecede azalmıştır. Ancak özellikle yaşlı hastalarda steroid dışı ağrı kesici ilaçların sık olarak kullanılmasına bağlı olarak PÜH ve ona ait komplikasyonlar (gastrointestinal kanama ve ölüm dahil) artmıştır.

Etiyoloji ve Patofizyoloji

Peptik ülser, gastrik yahut duodenal mukozadan mükölaris mukozaya kadar uzanım gösteren defektlere (hasarlanma) verilen addır. *H.pylori* enfeksiyonu, steroid dışı anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve stres bu hasarlanmanın en sık nedenlerini oluşturur.

Normal şartlar altında peptik asid sekresyonu ile gastroduodenal mukozal defans sistemleri arasında bir denge vardır. Defansta rol oynayan faktörler; hücreler arası sıkı bağlantılar, müküs, mukozal kan akımı, hücresel tamir ve epitelin yenilenmesi olarak sayılabilir. Agresif faktörleri ise NSAİİ, *H.pylori*, alkol, safra tuzları, asid ve pepsin oluşturur. Mukozal hasar ve peptik ülser, agresif ve defansif faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur.

Sıklık

ABD’de PÜH yıllık 4,5 milyon kişiyi etkilemektedir. Yine bu ülkede 1 yıllık nokta prevalans %1,8, yaşam boyu prevalans ise yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir. PÜH’nin diğer ülkelerdeki sıklığı tamamen o ülkedeki *H.pylori* sıklığı ve NSAİİ kullanımına bağlı olarak değişkenlik göstermekle beraber, yıllık ortalamasının %1–2, yaşam boyu ise %10–20 olduğu bilinmektedir.

Mortalite/Morbidite

Hastalık nedeniyle hastaneye yatma oranı 30/100 000, ölüm oranı ise yaklaşık olarak 1/100 000’dir. Hastalığa bağlı olarak görülen mortalite 2 grupta toplanabilir;

1. Kanamaya bağlı olarak görülen mortalite
2. Kanama dışı mortalite nedenleri
 - a. Kardiyak nedenler
 - b. Pulmoner nedenler
 - c. Serebrovasküler nedenler
 - d. Multiorgan yetmezliği
 - e. Son dönem kansere bağlı ölümler

Kanamaya dışı nedenlerle ölüm daha sık olarak görülür (%80’e %20 gibi).

Yaş ve Cinsiyet

Duodenal ülser gastrik ülsere göre daha genç yaşlarda görülür. Bununla beraber hastalığın görüldüğü yerdeki *H pylori* sıklığı ve NSAİİ kullanımına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Erkek ve kadın cinsiyeti açısından sıklıkla bir farklılık görülmez. Bununla beraber duodenal ülsere erkek cinsiyette bir miktar daha fazla sıklıkta rastlanır. Yaşam boyu görülme sıklığı erkeklerde yaklaşık olarak %11–14, kadınlarda ise %8–11 civarındadır.

Klinik

Öykü

- En sık yakınmayı epigastrik ağrı oluşturur.

Yanma şeklinde hissedilir, sırtta yayılım gösterebilir. Yemekten 2–3 saat sonra oluşur, geceleyin uykudan hastayı uyandırabilir. Hasta antasid ve gıda alımı ile rahatlar.

- Bulantı
- Kusma

Kusma, kısmi veya tam olan bir gastrik çıkış obstrüksiyonuna bağlı olarak oluşabilir.

- Dispepsi

Bazı gıdalara karşı entolerans, şişkinlik ve yanma yakınmaları olabilir.

- Göğüste yanma ve rahatsızlık hissi
- İştahsızlık
- Kilo kaybı
- Kanama

Kanama hematemez ve/veya melena şeklinde görülebilir.

- PÜH'ni düşündüren dispeptik semptomlar bu hastalığa spesifik değildir. Hatta ve hatta peptik ülsere ait olduğu düşünülen semptomlara sahip hastaların sadece %20-25'inde bu hastalık bulunur.

Muayene Bulguları

Komplike olmamış bir PÜH'da klinik bulgular oldukça az ve nonspesifiktir. Bunlar;

- Epigastrik bölgede hassasiyet,
- Gaitada gizli kan pozitifliği yahut melenanın saptanması ve
- Mide çıkış yolu obstrüksiyonuna ait bulgular sayılabilir.

Nedenler

1. *H pylori* enfeksiyonu

H pylori enfeksiyonu ve NSAİİ, PÜH'nın en sık 2 nedenini oluşturur. Batı ülkelerinde NSAİİ kullanımı dışlandıktan sonra duodenal ülserli olguların %61, gastrik ülserli olguların ise %63'ünde *H pylori* pozitifliği saptanmıştır.

2. Steroid dışı antiinflamatuvar ilaç kullanımı (NSAİİ)

NSAİİ'lerin aksine kortikosteroidler tek başına PÜH riskini artırmazlar. Bununla beraber NSAİİ ile birlikte kullanımı onun ülser yapıcı etkisini potansiyalize eder.

3. Şiddetli fizyolojik stres

Fizyolojik strese örnek olarak; yanıklar, santral sinir sistemi travmaları, cerrahi ve ciddi hastalıklar örnek olarak verilebilir.

4. Hipersekretuar durumlar

Bunlar; gastrinoma (Zollinger-Ellison sendromu) veya multiple endokrine neoplazi (MEN-I), antral G hücre hiperplazisi, sistemik mastositozis ve bazofilik lösemi olarak sayılabilir.

5. Siroz, kronik obstruktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve organ transplantasyonu olanlarda PÜH daha sık olarak görülmektedir.

6. Nadir durumlar olarak da radyasyon veya kemoterapiye bağlı ülserler, vasküler yetersizlikler ve duodenal obstrüksiyon sayılabilir.

Ayırıcı Tanı

Fonksiyonel dispepsi, ilaç kullanımına bağlı dispepsi, akut ve kronik gastrit, gastroözofageal reflü hastalığı, duodenit, gastrik enfeksiyonlar, midenin infiltratif hastalıkları, miyokardiyal iskemi, gastrik veya duodenal tutulum gösteren Crohn hastalığı, biliyer kolik, kolesistit, kolelitiazis, mezenterik arter iskemisi, akut ve kronik pankreatit ve pankreas kanseri ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Tanısal İşlemler

Laboratuvar Testleri

Komplike olmamış PÜH'da rutin laboratuvar testleri hemen daima normal olarak bulunur. Eğer komplikasyon gelişiminden şüphe ediliyorsa tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, amilaz ve lipaz faydalı olabilir.

Radyolojik Görüntülemeler

Günümüzde PÜH'nın tanısında aynen laboratuvar testlerinde olduğu gibi radyolojik yöntemlere de sıklıkla başvurulmaz. Bununla beraber çift kontrast grafi deneyimli radyologlar tarafından değerlendirildiğinde endoskopi kadar doğru bilgi verebilir (5mm'nin üzerindeki ülserlerde). Yine de radyografik incelemelere daha çok komplikasyonların

gelişiminde başvurur. Ayrıca bilindiği gibi radyolojik incelemelerle biyopsi yapma olanağı da yoktur (malignitenin dışlanması, *H pylorinin* saptanması gibi).

Diğer Testler

A. *H pylori* enfeksiyonu PÜH’da saptanmalıdır. Bu iki yolla olabilir:

1. Endoskopik veya invaziv testler;
 - a. Hızlı üreaz testleri,
 - b. Histopatolojik inceleme,
 - c. Kültür.
2. Endoskopik olmayan veya invaziv olmayan testler
 - a. Serumda *H pylori* antikoru saptanması,
 - b. Dışkıda antijen,
 - c. Üre nefes testi.

B. Spesifik testler

Açlık serum gastrin düzeyi ölçülmesi bazı hastalarda faydalı olabilir. Bunlar: multiple ülseri olanlar, duodenal bulbusun distalinde ülseri olanlar, peptik ülser için aile öyküsü olanlar, peptik ülserle birlikte ishal, steatore veya kilo kaybı olanlar, *H pylori* enfeksiyonu veya NSAİİ öyküsü bulunmayan peptik ülser hastaları, peptik ülserle birlikte hiperkalsemi veya börek taşı olan hastalar, tıbbi tedaviye dirençli olan hastalar veya operasyon sonrası ülserleri tekrarlayan hastalar olarak sayılabilir. Bu grup hastalarda Zollinger-Ellison sendromu düşünülmelidir.

Gastrin düzeyi ile Zollinger-Ellison sendromu tanısı koyulamıyorsa sekretin stimülasyon testi yapılabilir.

PÜH’nın rutin incelemelerinde asid sekresyonunun ölçümü faydalı değildir.

Endoskopik İşlemler

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi PÜH şüphelenen bireylere –özellikle de alarm semptomu olanlara- yapılmalıdır. Oldukça duyarlı bir tanı yöntemidir. Aynı zamanda biyopsi yapma olanağı da verir. Alınan biyopsi örneği ile *H pylori* enfeksiyonu tanısı konabileceği gibi, benign ve malign ülser ayırımı da yapılabilir.

Tedavi Yaklaşımı

Peptik ülser hastalığının tedavisinde amaç; semptomların ortadan kaldırılması, peptik ülserin iyileştirilmesi ve bunun sürdürülmesi ve de komplikasyonların önlenmesidir. Bu amaçlara ulaşmak için tedaviye (iyileşmeye) etki eden faktörlerin bilinmesi gerekir. Sigara, NSAİİ, ülserin çapı, yaş, cinsiyet, alkol vb içecekler, diyet ve psikososyal faktörler burada tedaviyi etkileyen faktörler arasında sayılabilir.

Sigara içenlerde ülserin iyileşmesi bozulmuş, tekrarlama, komplikasyon, cerrahi gereksinim ve ülserle ilgili ölüm oranı daha sık olarak görülmektedir. Bu nedenle PÜH’na sahip bireylerde tedavi başlangıcında mutlaka sigara bırakılmalıdır.

NSAİİ'ler uzun süreli kullanımda dispepsiden, ciddi ülser komplikasyonlarına (örn. kanama, perforasyon gibi) kadar değişebilen yan etkiler oluşturabilir. Burada önemli bir nokta da bazı durumlarda bu ilaçları kullananlarda riskin yüksek olduğunun (kesin risk faktörü) bilinmesi gerekliliğidir. Bunlar:

1. Yaşın 65'in üzerinde olması,
2. Eski ülser veya komplikasyon öyküsü,
3. Yüksek doz veya birden fazla NSAİİ alımı,
4. Birlikte kortikosteroid alımı,
5. Birlikte antikoagülan alımı,
6. Komorbid hastalığın bulunması,
7. Sigara ve alkol tüketimi.

NSAİİ alan hastalarda tedavi yaklaşımı hastanın risk faktörü taşıyıp taşıyamamasına göre düzenlenir:

- Yukarıda belirtilen kesin **risk faktörünü taşıyan** hastalara spesifik olmayan NSAİİ yerine siklooksijenaz-2 (COX-2) (COXİB) tercih edilmesi (birlikte PG analogu-misoprostol- veya proton pompa inhibitörü-PPI- verilebilir)(eğer *H.pylori* pozitif ise onun da eradike edilmesi), COXİB veril(e)miyorsa profilaktik tedavinin verilmesi önerilmektedir.
- **Risk faktörü taşımayan** hastalara spesifik olmayan NSAİİ veya COXİB koruyucu tedavi olmaksızın verilebilir.

Düşük doz aspirin verilen hastalardaki yaklaşım da buna benzer şekilde yapılır; eğer hasta risk taşıyorsa koruyucu tedavi ve / veya *H.pylori* eradikasyonu yapılır.

Küçük ve büyük ülserler aynı hızda iyileştiklerinden (3mm/hafta) büyük ülserlerin iyileşmesi için daha fazla zamana ihtiyaç duyulur. Yaşlılarda ve bayanlarda ülserin iyileşmesi daha yavaştır.

Aşırı alkol alımı hastanın uyumunu ve tedavisini güçleştirmenin yanı sıra, üst gastrointestinal sistem kanaması gibi komplikasyonları da arttırır (17,18).

Tedaviye diyetin etkisine bakıldığında, bazı gıdaların dispepsiye yol açtığı bilinmesine karşın ülser iyileşmesi veya tekrarlamasına yol açan gıdaların ne olduğu açık değildir. Süt asid sekresyonunda stimülasyon yapmak suretiyle tedavide önerilmemektedir.

Psikososyal faktörler; belirli kişilik tipleri ülser hastalığına predispoze olmakla birlikte psikoterapinin hastalığın primer tedavide yeri yoktur. Bununla beraber refrakter ülserlerde ülserle yönelik tedaviye (asid inhibisyonuna) ilaveten psikofarmakolojiden yararlanılabilir.

Asid inhibisyonu peptik ülser hastalığının tedavisinde en önemli noktayı oluşturur. 24 saatlik asid inhibisyonunun derecesi ülser iyileşmesi ile paralellik gösterir. Bu iki faktöre ilaveten (asid supresyonun derecesi ve asid supresyonun 24 saat içerisindeki süresi) tedavi süresi gastrik ve duodenal ülserin tedavisinde bir diğer önemli noktayı oluşturur.

Bu parametreler ışığında 4 hafta süre ile günlük 18-20 saat mide pH'sının 3'ün üzerinde sağlanması duodenal ülserde yeterli iyileşmeyi sağlarken, benzer iyileşme oranına gastrik ülserde ancak 6-8 haftada ulaşılabilir. Bu iyileşmeye kullanılan ilaçlar cephesinden bakıldığında proton pompa inhibitörleri (PPI)(omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) ile %95'ler düzeyinde iyileşme sağlanırken, H-2 reseptör

antagonistleri (H-2RA) ile sağlanan iyileşme oranı %80'ler civarındadır. Antasidler %50-60 oranında tek başlarını iyileşme sağlarlarken, ilaç kullanılmayanlarda iyileşme %40'ın altındadır.

Başlangıç tedavisini takiben sağlanan iyilik halinden sonra bunun sürdürülmesi (idame tedavi) bir sonraki aşamadaki amacı oluşturur. İdame tedavide hangi ilacın ne kadar süre ile kullanılacağı hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda H-2RA'leri ile yeterli idame tedavisi sağlandığı bildirilirken, bazılarında bunun ancak PPI'leri ile sağlanabileceği ileri sürülmektedir. İdame tedavisi hastalar risk gruplarına ayrılarak yapılabilir. Yüksek riskli gruptaki hastalara (sık tekrarlar, sigara, NSAİİ kullanımı, komplikasyon bulunması, refrakter ülser, dev ülser, deformite, skar, ileri yaş, komorbit hastalık, gastrik ve duodenal ülser birlikteliği, asid hipersekresyonu varlığı) idame tedavisi verilirken, düşük risk grubundaki hastalara (aralıklarla semptom gösterenler, sigara içmeme, NSAİİ kullanmama, komplikasyon geliştirmemiş olanlar, kolay iyileşme gösterenler) aralıklarla tedavi vermek yetebilir.

Tedavide önemli olan bir diğer nokta *H.pylori* eradikasyonudur. *H.pylori* sıklığı ülkelere ve yaş gruplarına göre değişir. Toplumumuzda yaş gruplarına göre pozitifliği değişmekle beraber ortalama %70'ler civarında kabul edilebilirken, peptik ülserli olguların çoğu *H.pylori* ile enfektedir. *H.pylori* enfeksiyonunun tedavisi peptik ülserde tekrarlar oranını azaltır (*H.pylori* pozitiflerde ülser tekrarlama %60-85, negatiflerde %5-10).

Cerrahi Tedavi

Günümüzde PÜH tedavisinde oldukça etkili ilaçların bulunması nedeniyle cerrahi tedavi neredeyse sadece hastalığın komplikasyonlarına yapılı hale gelmiştir. Cerrahi endikasyonları şu şekilde sıralayabiliriz;

- Refrakter, semptomatik peptik ülserler (nadir endikasyon)
- Perforasyon
- Obstrüksiyon (Bu olgular bazen balon dilatasyonundan yararlanabilir)
- Penetrasyon
- Kanama (Bu olgularda bazen endoskopik olarak tedavi edilebilirler)

Yapılacak olan cerrahi işlem peptik ülserin bulunduğu yere göre değişebilir (Örn. vagotomi ve piloroplasti, vagotomi ve antrektomi -gastroduodenal rekonstrüksiyonla beraber (Billroth I) veya gastrojejunal rekonstrüksiyonla beraber (Billroth II)).

Özet Olarak;

1. Peptik ülser hastalığı dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır.
2. Her iki cinste yaklaşık eşit sıklıkta bulunur, her yaş grubunda görülebilir.
3. Olguların çoğundan *H.pylori* ve NSAİİ kullanımı sorumludur.
4. Sıklığı giderek azalıyor gibi kabul edilse de hastalığa bağlı komplikasyon oranları artmaktadır.
5. Ülserin görüldüğü yere bakmaksızın başarılı bir *H.pylori* eradikasyonu sadece ülser rekürrensini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda yüksek oranda iyileşme de sağlar.
6. *H.pylori* eradikasyonu verilen ve fakat **başarısız** olunanlarda asid inhibisyonun sürdürülmesi fayda sağlar.

7. *H.pylori* eradikasyonu verilen ve **başarılı** olunanlarda asid inhibisyonun sürdürülmesi büyük veya komplike ülserlerde faydalıdır.
8. Başarılı bir eradikasyon sağlanmışsa bunların dışındaki olgularda asid inhibisyonu tedavisine devam edilmesi ülser iyileşmesi üzerine ilave katkı sağlamaz.
9. Eradikasyon eğer başarılı olmuşsa idame tedaviye göre daha ekonomiktir.
10. Uzun süreli idamede PPI'leri güvenilir ve H2-RA'lerine üstündür.

Kaynaklar

1. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009;374:1449–1461.
2. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:728–738.
3. Spechler SJ. Peptic Ulcer Disease and Its Complications. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds): Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/diagnosis/ management. Philadelphia; WB Saunders, 2002, S: 747-782
4. Baron JH, Sonnenberg A. Hospital admissions for peptic ulcer and indigestion in London and New York in the 19th and early 20th centuries. *Gut* 2001;50:568-570
5. Katz J. Acid secretion and Suppression. *Med Clin North Am* 1991;75:877-887
6. Chan FK, Sung JJ, Lee YT, Leung WK et al. Does smoking predispose to peptic ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1997;92:442-5
7. Tseng CC, Wolfe MM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Med Clin North Am* 2000 ; 84 (5): 1329-44
8. Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002;360(9337): 933-41
9. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med*. 1998 ;338(11):727-34
10. Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002 Feb; 7 (1):1-8
11. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and NSAIDs in peptic-ulcer disease: meta-analysis. *Lancet* 2002 ; 359 (9300):14-22
12. Marotta RB, Floch MH. Diet and nutrition in ulcer disease. *Med Clin North Am* 1991;75:967-79
13. Schindler BA, Ramchandani D. Psychologic factors associated with peptic-ulcer disease. *Med Clin North Am* 1991;75:865-76
14. Hunt RH, Cederberg C, Dent J, Halter F, et al. Optimizing acid suppression for treatment of acid-related diseases. *Dig Dis Sci* 1995 ;40(2):24-49
15. Kaneko E, Hoshihara Y, Sakaki N, Harasawa S, et al. Peptic ulcer recurrence during maintenance therapy with H2-receptor antagonist following first-line therapy with proton pump inhibitor. *J Gastroenterol* 2000;35:824-31
16. Bardhan KD, Cherian P, Bishop AE, Polak JM, et al. Pantoprazole therapy in the long-term management of severe acid peptic disease: clinical efficacy, safety, serum gastrin, gastric histology, and endocrine cell studies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1767-76
17. Martino G, Paoletti M, Marcheggiano A, D'Ambra G, et al. Duodenal ulcer relapse is not always associated with recurrence of *H. pylori* infection: a prospective three-year follow-up study. *Helicobacter* 1999;4:213-7
18. Dzieniszewski J, Jarosz M. Guidelines in the medical treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(suppl 3):143–154.
19. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808–1825.