

Gastrik ülser iyileşmesini etkileyen prediktif faktörler

Predictive factors affecting gastric ulcer healing

Dr. Ülkü Dağlı, Dr. Ülkü Sarıtaş, Dr. Hülya Över, Dr. Yasemin Koşar, Dr. Burhan Şahin, Dr. Erdoğan Kovalı

Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

ÖZET: Gastrik ülser iyileşmesini antiülser ilaçlar dışında etkileyen birçok faktör (yaş, ülserojenik ilaç kullanımı, sigara, ülserin yeri, büyüklüğü gibi) bildirilmektedir. Bizde kliniğimizde gastrik ülser iyileşmesini etkileyen faktörleri saptamak amacıyla bu çalışmayı planladık. Endoskopi ve biyopsi ile benign gastrik ülser tanısı olan 42 kadın, 80 erkek toplam 122 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek, iyileşmeyi etkileyen faktörler araştırılmıştır. Tedavi sonrası 8 hafta içinde endoskopik olarak iyileşen ve iyileşmeyen olgularda yaş, cinsiyet, sigara, gastrik ülser öyküsü, yandaş kronik hastalık, ülserojenik ilaç kullanımı, endoskopik bulgular ve tedavi protokolü karşılaştırılmıştır. İleri yaş ($p<0.05$), sigara kullanımı ($p<0.001$), birlikte kronik hastalık varlığı ($p<0.05$) ve endoskopik olarak ülserin büyüklüğü ($p<0.001$) iyileşmeyi geciktiren faktörler olarak bulunmuştur. Lojistik multivaryans analiz sonuçlarına göre; ileri yaş ($p: 0.0038$), sigara kullanımı ($p: 0.0008$), ülserojenik ilaç kullanımı ($p: 0.02$), kronik hastalık varlığı ($p: 0.0291$) kötü prognoz belirleyicileri olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Gastrik ülser, ülser iyileşmesi, prognostik faktörler.

GİRİŞ

Aktif antisekretuar ilaçların rutin kullanıma girmelerine rağmen, gastrik ülserli hastaların % 9-25'inin 6-8 hafta tedavi ile iyileşmediği bildirilmiştir (1-6). Gastrik ülser iyileşmesini etkileyen ilaç dışındaki diğer faktörleri araştırılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir (4,7-11). Okada ve arkadaşları (12), 75 gastrik ülserli hastada yaptıkları çalışmada; iyileşmeyi etkileyen risk faktörleri olarak; ileri yaş, alkol kullanımı (60 gr/gün), 3 günden uzun ağrı ve tek sayıda küçük kurvatur ülserlerini bildirmişlerdir. Piper ve arkadaşları (13) ise ileri yaş, ülser büyüklüğü ve analjezik kullanımını ülser relapsında majör faktörler olarak öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmanın amacı, gastrik ülser iyileşmesini etkileyen faktörleri kendi klinik verilerimizle değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Ocak 1993 ile Aralık 1994 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

SUMMARY: Numerous factors effecting gastric ulcer healing (like age, use of ulcerogenic drugs, smoking, localization and diameter of the ulcer) have been reported. The aim of this study was to examine the factors effecting gastric ulcer healing in our clinic. A total of 122 patients (42 female, 80 male) with endoscopic and histological diagnosis of benign gastric ulcer were evaluated retrospectively, and the factors effecting healing of the gastric ulcer were established. Age, sex, smoking, history of the gastric ulcer, accompanying chronic disease, history of ulcerogenic drugs and endoscopic findings were compared in patients with healed ulcers and non-healed ulcers after the 8 week ulcer treatment. Advanced age ($p<0.05$), smoking ($p<0.0001$), accompanying chronic disease ($p<0.05$), and the diameter of the ulcer ($p<0.001$) were found to be delaying factors of gastric ulcer healing. According to regression multivariate analysis data; advanced age ($p: 0.0038$), smoking ($p: 0.0008$) and use of ulcerogenic drugs (0.02) are predictors of poor prognosis.

Key words : Gastric ulcer, ulcer healing, prognostic factors.

endoskopi ünitesine 164 (55 kadın, 109 erkek) gastrik ülserli hasta başvurmıştır. Gastrik ülser tanısı endoskopik ve histolojik olarak konmuştur. Bu olgulardan, ülser operasyonu geçiren, genel durumu başka bir hastalık nedeniyle ileri derecede bozuk olan ve düzenli izleme gelmeyen 42 olgu çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya ortalama yaşı 53 (23-82 arasında) olan 122 hasta (42 kadın, 80 erkek) alınmıştır. Olgulara antiülser tedavi endoskopiden en fazla 48 saat sonra başlanmıştır. Ülser tedavisi olarak famotidin (40 mg), omeprazol (20 mg x 2) veya sucralfat (1 gr x 4) ile birlikte antasitler önerilmiştir. Tedavi başladıktan sonra birer ay ara ile endoskopik izlem yapılmıştır. Gastrik biyopsi bütün olgularda başlangıçta gastrik kanseri ayırmak için yapılmıştır. Biyopsiler aktif lezyonun etrafında ortalama 4 (3-7) adet alınmıştır. İyileşen gastrik ülserli olgular 3 ay sonra nüks yönünden değerlendirilmek üzere endoskopik kontrole çağırılmıştır. İyileşmeyen olgularda, gastrik ülser tamamen kapanana dek aylık endoskopik izlem yapılmıştır. Her endoskopide ülser ke-

narında biyopsi tekrarlanmıştır. Ülser büyüklüğü, endoskopide biyopsi forseps açıklığı ölçüt olarak belirlenmiştir. Multipl ülserli olgularda en büyük ülserin çapı ölçülmüştür.

Tedavi sonrası 8 hafta içinde iyileşen ve iyileşmeyen ülserlerde yaş, cinsiyet, semptom süresi, sigara ve alkol bağımlılığı, kronik hastalık varlığı (koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus), gastrik ülser öyküsü, tedavi protokolü ve ülser büyüklüğü, lokalizasyonu, sayısı, birlikte gastrit, duodenal ülser olup olmaması gibi endoskopik bulgular karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizde ilk olarak ki-kare testi ile gruplar karşılaştırıldı. Daha sonra lojistik regresyon multivaryans analiz ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

122 gastrik ülserli olgu 8 haftalık tedavi sonrası değerlendirildi. Olguların 78'i famotidin, 30'u omeprazol, 14'ü sukralfat ile tedavi edilmişlerdir. En uzun izlem süresi 44 ay olup, bu süre sonunda ülseri iyileşmeyen 6 olguya cerrahi tedavi uygulanmıştır. 122 olgunun 83'ü (% 68) 8 hafta içinde iyileşmişlerdir.

Tablo 1. *İyileşen ve iyileşmeyen gastrik ülserli olguların özellikleri.*

	iyileşmiş (83)	iyileşmemiş (39)	p
yaş			
<50	44	11	0.003
≥ 50	39	28	
Cinsiyet			
kadın	29	13	0.8617
erkek	54	26	
semptom süresi, ay	23.6±33.2	30.6±0.22	0.2196
sigara kullanımı	14	28	<0.001
alkol kullanımı	20	10	0.8534
NSAİI kullanımı	10	13	0.2556
birlikte kr.hastalık.	12	13	0.0160
tedavi			
H2RB	53	25	
omeprazol	22	8	0.56
sukralfat	8	6	

İyileşen ve iyileşmeyen gastrik ülserli olguların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. İyileşen 83 olgunun 62'si ülser kapandıktan sonra endoskopik kontrole gelmiştir. İyileşmeyen gastrik ülserlilerin

ise tümü ülser kapanana dek kontrolde kalmıştır. İyileşen gastrik ülserli olguların ortalama takip süreleri 3.41 ± 4.97 ay iken, iyileşmeyen grup 16.63 ± 27.44 ay izlenmiştir ($p < 0.05$). İleri yaş, sigara kullanımı ve birlikte kronik hastalığın varlığı iyileşmeyi geciktiren faktörler olarak bulunmuştur. Endoskopi bulgularına göre karşılaştırıldığında ise sadece ülser büyüklüğü iyileşmeyi geciktirmektedir. Ülserin lokalizasyonu, birlikte gastrit veya duodenal ülserin bulunması, ülserin tek veya çok olmasının iyileşme üzerine etkisi bulunamamıştır (Tablo 2). Tablo 3'te multipl lojistik regresyon analizi sonuçları izlenmektedir. Sigara, alkol kullanımı (60 gm/günde), non-steroid antinflamatuar ilaç (NSAİI) kullanımı, birlikte kronik hastalık varlığı ve ülserin büyüklüğünün iyileşmenin gecikmesi üzerine önemli derecede etkileri vardır. Sigara kullanımı iyileşmeme risk oranını 102 kat artırırken, 2. sıklıkta kronik hastalık varlığı 49 kat artmaktadır.

Tablo 2. *İyileşen ve iyileşmeyen ülserlerin endoskopik özellikleri*

	iyileşmiş (83)	iyileşmemiş (39)	p
Ülser büyüklüğü			
<20 mm	80	29	<0.001
≥ 20 mm	3	10	
Ülser sayısı			
tek	69	34	0.7045
çok	14	5	
Ülser yeri			
antrum	38	9	
angulus	28	12	
küçük kurvatur	6	8	0.06
büyük kurvatur	11	10	
birlikte gastrit var	4	3	0.3970
duodenal ülser var	12	5	0.8075

TARTIŞMA

H2RB'leri ve HK-ATPaz inhibitörleri gibi diğer potent asit sekresyon inhibitörleri peptik ülser tedavisinde efektif ilaçlardır. Bununla birlikte, 8 haftalık tedavi sonrasında hastaların tümünde iyileşme gözlenmemektedir. Ülser iyileşmesini etkileyen faktörler halen tam olarak çözümlenmiş değildir.

Bizim çalışmamızda 122 gastrik ülserli hastanın, 8 haftalık ülser tedavisi sonunda, 83'ü (% 68) iyileşmiştir. Univaryans analize göre değerlendirildiğinde yaş (>50), sigara kullanımı, birlikte kronik hasta-

Tablo 3. Ülser iyileşmesi ile ilişkili etkenlerin multipl lojistik regresyon analizi

Değişken	Wald	p	İyileşmeme risk oranı	kötü prognostik grup
İleri yaş	9.4371	0.0038	10.816	ileri yaş
sigara	11.2088	0.0008	102.6818	sigara kullanmak
NSAİİ	5.3115	0.212	8.0394	NSAİİ kullanmak
rekürrens	4.7613	0.0291	13.6510	rekürrens varlığı
kr. hastalık	9.1734	0.0025	49.0829	kr. hastalık varlığı
alkol	5.2761	0.0213	8.042	alkol kullanımı
büyüklik	0.0963	0.7563	NS	
duodenal ülser	3.2672	0.0707	NS	

lık varlığı ve ülser büyüklüğü (>2 cm) iyileşmeyi etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Ancak gastrik ülser iyileşmesini etkileyen çeşitli faktörler birbirleri ile ilişkili olduklarından böyle bir analiz sonuca varmak için yetersizdir. Bu nedenle, çeşitli faktörlerin etkisi altında iyileşmeyi değerlendirebilmek için multivaryans analiz uygulanmıştır.

İleri yaşta ülser iyileşmesinin gecikmesi daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (11,12). Nakajima (14), multivaryans analiz sonuçlarına göre, ileri yaş gastrik ülser iyileşmesini geciktiren en önemli faktör olarak bildirmiştir. Bizim sonuçlarımıza göre ileri yaş gastrik ülser iyileşmesini 10 kat geciktiriyor. Buna karşılık sigara kullanımı iyileşmeme riskini 102 kat artırıyor. Çalışmamızda en önemli risk faktörü olarak sigara bulunmuştur. Sigaranın duodenal ülserli olgularda ülser iyileşmesini etkileyen en önemli faktör olduğu, hem iyileşmenin yavaşlamasının hem de relapsların yoğun sigara kullanımı ile yakından ilişkili olduğu yayınlanmıştır (15-17). Gastrik ülser üzerine etkileri ise literatürde çelişkilidir. Sigaranın gastrik ülser iyileşmesine etkisi olmadığını bildiren yayınların yanı sıra (7,12,18,19), bizim verilerimizi destekler çalışmalar da vardır (17,20). Battaglia ve arkadaşları (20), sigarayı iyileşmeyi etkileyen en önemli risk faktörü olarak belirlemişlerdir.

NSAİİ kullanımı iyileşmeyi geciktiren faktörler arasındadır. Yapılan bir çalışmanın lojistik regresyon analiz sonuçlarına göre iyileşmeyi etkileyen birbirinden bağımsız iki risk faktörü bildirilmiştir. Bunlardan birisi erken relapsların sıklığı, diğeri NSAİİ kullanımıdır (21). NSAİİ'lerin mukozal hasar oluş-

turmasında iki önemli mekanizma vardır. Gastrik mukozal bariyerin bozulması ve prostaglandin (PG) sentezinin inhibe olmasıdır (22,23). PG'ler dışında somatostatin ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi bazı gastrointestinal hormonlarında hücre koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. EGF'nün absölu alkol, hidroklorik asid ve aspirin gibi nekrotizan ajanlar yoluyla oluşan gastrik mukozal hasarı önlediği ileri sürülmektedir (24). EGF gastrik epitelde mitojen olup (25), müsin yapımını stimüle ettiği (26), PGE yapımını (24) ve gastrik kan akımını artırdığı (26) gösterilmiştir. Hasarlı dokudan salınan büyüme faktörleri yara iyileşmesinde çok önemli rol oynamaktadırlar. Bu büyüme faktörleri yalnızca epitelyal dokulardan değil aynı zamanda monosit, makrofaj ve plateletler gibi inflamatuvar hücrelerden de salınmaktadır (27). Lanas ve arkadaşları (28), aspirinin fibroblastların mitojenik aktivitesini azalttığını, ayrıca birlikte uygulanan PG tedavisinin bu inhibisyonu artırdığını ileri sürmüşlerdir. Buradan da ASA ve NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, PGE2 tedavisinin, iyileşme sürecinde en önemli erken adım olan fibroblast proliferasyonunu etkilediğinden en iyi seçim olmayacağını bildirmişlerdir (28).

Bizim sonuçlarımız; (1) 8 haftalık tedavi sonrasında olgularımızın % 68'nin iyileştiğini, (2) iyileşmeyi etkileyen en önemli faktörün sigara kullanımı olduğunu göstermektedir. İyileşmeyi geciktiren diğer faktörler ise; kronik hastalık varlığı, gastrik ülser öyküsünün olması, ileri yaş ve NSAİİ kullanımıdır. Bu olgular kötü prognostik grubu oluşturmakta olup, daha yakından izlenmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Navert HL, Larase L, Beaudry L, et al. Cimetidine is effective in the treatment of gastric ulcer. *Gastroenterology* 1978; 74: 1072.
2. Gibinsky K, Nowak A, Gabryelewicz A, et al. Multi-

center double-blind clinical trial on ranitidine for gastroduodenal ulcer. *Hepato-gastroenterol* 1981; 21: 216-7.

3. Singh P, Duncan G. Modern management of peptic ulceration. *Br J Hospital Med* 1992; 47: 44-50.

4. Petersen H, Kristensen P, Johannessen T, et al. The natural course of peptic ulcer disease and its predictors. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 17-24.
5. Barbara L, Corinaldesi R, Dobrilla G, et al. Ranitidine vs cimetidine: short time treatment of gastric ulcer. *Hepato-Gastroenterol* 1983; 30: 151-3.
6. Dawson J, Jain S, Cockel R. Effect of ranitidine and cimetidine on gastric ulcer healing and recurrence. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 665-8.
7. The Belgian Peptic Ulcer Study Group. Single blind comparative of ranitidine and cimetidine in patients with gastric ulcer. *Gut* 1984; 25: 999-1002.
8. Arakawa T, Higuchi K, Fukuda T, et al. H₂-Receptors antagonist-refractory ulcer: Its pathophysiology and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 (Suppl 1): 129-33.
9. Hermann RP, Piper DW. Factors influencing the healing rate of chronic gastric ulcer. *Am J Dig Dis* 1973; 18: 1-6.
10. Sutton DR. Gastric ulcer healing with tripotassium dicitrato bismuthate and subsequent relapse. *Gut* 1982; 23: 621-4.
11. Piper DW, Hunt J, Heap TR. The healing rate of chronic gastric ulcer in patients admitted to hospital. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 113-7.
12. Okada M, Yao T, Fuchigami T, et al. Factors influencing the healing rate of gastric ulcer in hospitalized patients. *Gut* 1984; 25: 8881-5.
13. Piper DW, Shinnors J, Greig M, et al. Effect of ulcer healing on the prognosis of chronic gastric ulcer. *Gut* 1978; 19: 419-24.
14. Nakajima T. Studies on factors affecting healing of gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1976; 66: 150-4.
15. Gugler R, Rohmer HG, Kratochi P, et al. Effect of smoking on duodenal ulcer healing with cimetidine and ranitidine. *Gut* 1982; 23: 866-71.
16. Korman HG, Hansky J, Merrett AC, et al. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 871-4.
17. Doll J, Jones AF, Pygott F. Effect of smoking on the production and maintenance of gastric and duodenal ulcers. *Lancet* 1985; I: 657-66.
18. Gwyn MA, Adam WAF, Pacsoo C, Darnborough A. Comparison between cimetidine and caved S in the treatment of gastric ulceration, and subsequent maintenance therapy. *Gut* 1982; 545-51.
19. Kellow E, Barr GD, Cowen AE, et al. Comparison between cimetidine and ranitidine in the treatment of chronic gastric ulcer. *Digestion* 1983; 27: 105-10.
20. Battaglia G, Di Mario F, Piccoli A, et al. Clinical markers of slow healing and relapsing gastric ulcer. *Gut* 1987; 28: 210-15.
21. Massarat S. Risk factors in patients with refractory peptic ulcer. *Gastroenterology* 1996; 111: 28-36.
22. Hawkey CJ. Gastroduodenal problems associated with non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Scand J Gastroenterol* 1993; 28 suppl 200: 94-95.
23. Yeomans ND, Skeljo MV, Giraud AS. The role of acid regulation in the treatment of NSAID-induced mucosal damage. *Digestion* 1992; 51 (suppl 1): 3-10.
24. Konturek SJ, Radecki T, Bizozowski T, et al. Gastric cytoprotection by epidermal growth factor. Role of endogenous prostoglandins and DNA synthesis. *Gastroenterology* 1981; 81: 438-43.
25. Konturek SJ, Dembinski A, Warzecha Z, et al. Role of epidermal growth factor in healing of chronic gastroduodenal ulcers in rats. *Gastroenterology* 1988; 94: 1300-7.
26. Kelly SM, Hunter O. Epidermal growth factor stimulates synthesis and secretion of mucus glycoproteins in human gastric mucosa. *Clin Sci* 1990; 79: 425-27.
27. Hui MW, Chen BW, Kung AWC, et al. Effect of epidermal growth on gastric blood flow in rats. Possible role in mucosal protection. *Gastroenterology* 1993; 104: 1605-10.
28. Lanas A, Haggerty P, Hirschowitz. Ingestion of aspirin prevents platelet-induced human fibroblast growth. Implications for peptic ulcer healing. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 17-22.