

Farklı tedavilerle iyileşen duodenum ülserlerindeki epitelyal ve subepitelyal değişikliklerin verilen tedavi ile ilişkisi

The relationship of treatment type and epithelial / subepithelial changes in healed duodenal ulcers

Dr. Melih ÖZEL¹, Dr. Levent DEMİRTÜRK¹, Dr. Ahmet Kemal GÜRBÜZ¹, Dr. Ergun UÇMAKLI², Dr. Yusuf YAZGAN¹, Dr. Mehmet DANACI³

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, Patoloji Bölümü², İç Hastalıkları Kliniği³, İstanbul

ÖZET: Bu çalışmada iyileşmiş duodenum ülserlerinde iyileşme sonrası skar dokularındaki histopatolojik değişikliklerin, uygulanan ilaç tedavisi ile ilişkisi araştırılmıştır. 72 hasta dört ayrı tedavi grubuna ayrıldılar (Bizmut, Ranitidin, Omeprazol ve Sukralfat). Her hastada epitel hücrelerinin histolojik matüritesi, bağ dokusunun patterni, inflamasyonun şiddeti ve inflamasyonun aktivitesi ile birlikte tedavi öncesi ve sonrası H. pylori durumları belirlendi. Bizmut ve Omeprazol gruplarında iyileşmenin kalitesi anlamlı olarak daha iyi ve inflamasyonun şiddeti ve aktivitesi de daha hafif idi. Sukralfat ve Ranitidin gruplarında inflamasyon daha şiddetli ancak farklılık anlamlı değil idi. Çalışmanın sonuçları endoskopik ve histopatolojik iyileşme patternlerinin uyumlu olmayabileceğini, endoskopik iyileşmenin gözlenmesinin yeterli olmadığını ve yüksek kaliteli bir histopatolojik iyileşme elde edilene kadar tedavinin sürdürülmesi gerektiğini düşündürmektedir. Kötü histopatolojik iyileşme H.Pylori infeksiyonu ile birlikte görüldüğünden etkin bir iyileşme için bu infeksiyonun da tedavi edilmesi gereklidir. H.pylori pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre duodenumun gastrik metaplazisine daha sık rastlanılmaktadır. H.pylorinin eradike edilmesinin histopatolojik iyileşmenin kalitesini artırıp artırmadığını veya H.pylorinin gastrik metaplaziye neden olup olmadığını belirlemek ve yüksek kaliteli histopatolojik iyileşmenin ülser nüksü üzerindeki etkisini ortaya koyabilmek için uzun süreli kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Duodenal ülser, histopatolojik iyileşme, epitelyal/subepitelyal değişiklikler

SUMMARY: This study investigated the relationship between drug treatment and histopathological changes in the scar tissue of healed duodenal ulcers. Seventy two patients were divided into four treatment groups (Bismuth, Ranitidin, Omeprazole and Sucralfate). The histological maturity of epithelial cells, the pattern of the connective tissue, and severity and activity of inflammation were assessed as well as the pre and posttreatment H.Pylori status of each patient. The quality of healing was significantly better and activity and severity of inflammation were milder in the Bismuth and Omeprazole groups. Inflammation was more severe in the Sucralfate and Ranitidin groups, but the difference was not significant. Results of the study revealed that endoscopic and histopathologic healing patterns may not be in accordance with each other that observation of endoscopic healing insufficient and that treatment should be continued until a high-quality histopathological healing is obtained. The presence of H. pylori is associated with poor histopathological healing and it is therefore necessary to treat this infection to obtain an effective healing. The rate of gastric metaplasia of duodenal mucosa was also higher in patients positive for H.Pylori when compared to those negative for it. Long-term, controlled studies are needed to determine whether eradication of H.Pylori will increase the quality of histopathological healing or H.Pylori leads to gastric metaplasia and to determine high-quality histopathological healing has a role on ulcer recurrence.

Key words: Duodenal ulcer, histopathological healing, epithelial/subepithelial changes

Son 20 yıl içinde duodenal ve gastrik ülserin etyolojilerinin yeni bakış açıları ile araştırılmasına neden olan 3 yeni kavram ortaya çıkmıştır: 1-Duodenal ülser ve gastrik ülser hastalıkları multifaktöriyel nedenleri olan heterojen hastalıklar olarak değerlendirilmelidir. Bu bağlamda peptik ülser hastalığı, çok uzun zamandan beri genetik ve/veya çevresel birden çok nedene bağlı olduğu bilinen diabetes mellitus ya da hipertansiyon gibi

birçok yaygın kronik hastalıkla aynı kategoride değerlendirilmektedir (1-3); 2-H₂-reseptör antagonistleri gibi spesifik antisekretuar ajanların kazandığı büyük başarı gastrik asiditenin peptik ülserin patogenezinde oynadığı rolle ilgili çok eskiden beri bilinen savları desteklemektedir (4-6); 3-Hem duodenal hem de gastrik ülserin mukozal inflamasyon ile özellikle de antral mukozanın inflamasyonu ile ilişkisi ve antral gastritin bir nedeni olarak da H.pylori keşfedilmiş ve peptik ülser ile H.pylori arasındaki ilişki çok çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (7-9).

Tablo 1. Tedavi grupları ve ilaçların kullanım şekli

Hasta Grubu	Kullanılan İlaç	İlacın Kullanım Şekli
Grup 1	Kolloidal bizmut subsitrat	Yemeklerden önce ve yatarken 300 mg (tablet)
Grup 2	Omeprazol	Sabahları yemek sonrası 20 mg (kapsül)
Grup 3	Ranitidin	Gece saat 22:00'de 300 mg (tablet)
Grup 4	Sukralfat	Sabah ve akşam yemek öncesi 1 g (tablet)

Bu saptama, duodenal ülser hastalığının tedavisinde karşılaşılan en önemli zorluklardan birisi olan ülser nüksünde mukozal düzelmenin kalitesi ve mukozal inflamasyonun oynayabileceği önemli rol konusunda yoğun çalışmalar başlamasına neden olmuştur. Tamir işleminin kalitesi, yani iyileşen dokuda skar dokusu ile skarsız iyileşen dokunun karşılıklı oranlarının ülser nükslerinde önemli rol oynayabildiği konusunda yayınlar bulunmaktadır (10-15). İyileşen ülserlerde, gerek mide gerekse duodenumda mukoza tamamen iyileşebildiği gibi, rejenere olan mukozanın imkomplet iyileşmesi ve lamina propriyada değişik miktarda skar dokusu oluşumu söz konusu olabilmekte ve hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların da bunun üzerinde etkileri olduğu ileri sürülmektedir (10-13, 16, 17).

Bütün bu bilgilerin ışığında biz de bu çalışmada aktif duodenum ülseri tespit edilen hastaların değişik tedavi protokolleri ile yapılan tedavilerinde, iyileşme sonrası tam olarak ya da skar dokusu oluşturarak iyileşmiş duodenum mukozalarında oluşan histopatolojik değişikliklerin uygulanan ilaç tedavisi ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı ve gözlenen histopatolojik bulguların, bu hastaların duodenumlarında saptanan gastrik metaplazi ile ve *H.pylori* infeksiyonu ile ilgisini irdelemeyi amaçladık

MATERYAL VE METOD

Hastalar ve çalışma düzeni; Çalışmaya Eylül 1995-Mayıs 1996 tarihleri arasında endoskopik olarak aktif duodenum ülseri tanısı konulan 23'ü kadın, 49'u erkek toplam 72 hasta alınmıştır. Hasta seçimi yapılırken olguların ilk kez tanı konulan ya da komplikasyonsuz relaps olarak değerlendirilenler arasından seçilmesine dikkat edildi. Tanı anında ve dört hafta öncesine kadar olan süre içinde antiülser tedavi ya da antibiyotik kullanan hastalar, eşlik eden başka sistemik hastalığı olanlar, daha önce mide ameliyatı geçir-

miş hastalar ve maligniteli hastalar çalışmaya alınmadılar. Endoskopik inceleme sırasında aktif duodenum ülseri tespit edilen hastalardan çalışmaya alınma kriterlerine uyanların ülserlerinin lokalizasyon ve büyüklükleri not edildikten sonra, pilora 3-4 cm. uzaklıktaki antrum mukozasından bir adet biyopsi alındı ve alınan örnek *H.pylori*'ye yönelik hasta başı hızlı üreaz testi (CLOtest®) için kullanıldı.

Tanı sonrası hastalar dört ayrı tedavi grubuna ayrıldılar (*Bizmut, Ranitidin, Omeprazol ve Sukralfat grupları*). Tüm gruplarda tedavi 4 hafta uygulandı ve sonunda endoskopik inceleme tekrar edildi. Hastalar 4 hafta süresince haftada bir kontrol edilerek ilaca uyum ve yan etkiler araştırıldı. Tedavi süresince özel diyet uygulanmadı ve hastalar kendilerine verilen ilaç dışında başka ilaç kullanmamaları konusunda uyarıldılar. Tedavi grupları ve ilaçların uygulama şekli Tablo 1'de görülmektedir. Dört haftalık tedavi sonrasında duodenal ülseri iyileşmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldılar ve histopatolojik değerlendirmeye alınmadılar. Ülserin skar oluşmadan ve rezidü bırakmadan iyileştiği olgularda, önceki endoskopide ülserin gözlendiği zeminden, skar dokusu oluşturarak iyileşen olgularda ise skar dokusundan iki adet biyopsi örneği alınıp alkol içine konularak histopatolojik inceleme için gönderildi. Tedavi öncesi *H.pylori* saptanan olgulara eradikasyon için tedavi verilmedi. Kontrol endoskopisi sırasında antrum biyopsileri tekrar edilerek ile *H.pylori* varlığı tekrar araştırıldı.

Endoskopik İncelemeler; Üst gastrointestinal endoskopik incelemeler Olympus GIF K20 ve Fujinon UG1-FP7 fiberendoskoplar kullanılarak yapıldı. Endoskoplar ve biyopsi forsepsleri, % 10 süksinik asit ve dimetoksitetrahidrofuran (Gigasept®) içinde 15-30 dakika süre bekletilerek dezenfekte edildi. Endoskopik inceleme öncesinde % 10'luk spray lidokain (Xylocaine®) ile topikal anestezi, ve 2.5-5 mg. midazolam (Dormicum®) ile premedikasyon uygulandı.

Tablo 2. Ülser skar dokusu skrolama skalası

<i>Epitel hücrelerinin histolojik matüritesi</i>	<i>Skor</i>
Normal	1
İyi diferansiye epitel	2
Kötü diferansiye epitel	3
<i>Bağ dokusunun patterni</i>	
Normal	1
Yoğun dağılım, normal çatı	2
Yoğun dağılımı, anormal çatı	3
<i>İnflamasyonun şiddeti</i>	
Yok	1
Orta	2
Ağır	3
<i>İnflamasyonun aktivitesi (Sydney sistemi)</i>	
Hafif	1
Orta	2
Ağır	3

Histopatolojik İncelemeler; Duodenumdaki iyileşmiş ülser zemini ya da oluşan skar dokusundan alınan biyopsi örnekleri derhal % 96'lık alkolde fiksle edildi. Standart yöntemler ile Hematoksilen + Eozin (H+E) ve Masson's Trichrom boyaları ile boyanarak ışık mikroskobu ile Tablo 2'de görülen skalaya göre değerlendirildi. Mikroskopik inceleme sırasında duodenum mukozasında gastrik metaplazinin varlığı ile *H.pylori*'nin olup olmadığı da not edildi.

Hızlı Üreaz Testi; Hızlı üreaz testi için Delta West Ltd. firmasının CLOtest® adlı hazır kiti kullanıldı. Biyopsi yapıldıktan sonra steril bir iğne aracılığı ile biyopsi örneği, biyopsi forsepsinden alınıp CLO-test® jeli içine aktarıldı. Materyal tamamen jel içine batınca slaytın ağzı kapatıldı ve 3 saat süre ile 30-40°C arasında (genellikle endoskopistin göğüs cebinde), daha sonra da oda koşullarında muhafaza edildi. CLOtestin okunması 20. dakikada, 3. saatte ve 24. saatte yapıldı.

İstatistiksel İncelemeler; Elde edilen veriler değerlendirilirken, Mann-Whitney U, Student's T ve X² testleri kullanıldı. X² testleri uygulanan gruplarda da gerektiğinde Fisher's exact test uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 72 hastadan 2'si kontrollere gelmediğinden kontrol endoskopisi 70 hastada yapılabilirdi. Kontrol endoskopisi sırasında ülserlerinin iyileşmediği tespit edilen 6 hasta histopatolojik değerlendirmeye dahil edilmedi ve son değerlendirme 64 hasta ile gerçekleştirildi.

Kontrole gelmeyen ve yeterli ülser iyileşmesi gözlenmeyen hastaların gruplara göre dağılımı ve çalışmayı tamamlayan hastalara ait bilgiler Tablo 3'de görülmektedir.

Hasta gruplarının yaş ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Tüm gruplarda erkeklerin yaş ortalaması daha düşük bulundu. Bu durum erkek hastalarda hastanemizin özelliği nedeniyle 20 yaş grubu hasta sayısının daha fazla olmasından kaynaklanmaktaydı.

Çalışmaya alınan hastalardan endoskopik kontrolü yapılabilen 70 hastanın 64'ünde (% 94.1) ülserin endoskopik olarak iyileştiği saptandı. Bu hastaların gruplara göre dağılımına bakıldığında, Bizmut grubunda 17 hastanın 16'sında, Omeprazol grubunda 17 hastanın 16'sında, Ranitidin grubunda 17 hastanın 16'sında ve Sukralfat grubunda 19 hastanın 16'sında ülserin iyileştiği görüldü. Gruplar tek tek birbirleri ile karşılaştırıldıklarında, aralarında ülser iyileşme oranları açısından istatistiksel anlamlılık taşıyan farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ülseri iyileşen 64 hastanın 42'sinde (% 65.4) ülserin skar dokusu bırakarak, 22'sinde (% 34.4) ise hiçbir iz bırakmadan (residue free) iyileştiği, endoskopik olarak görüldü. Gruplar arasında skar oluşarak iyileşen hasta sayısı ile iz bırakmadan iyileşen hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tedavi öncesinde Bizmut grubunda 11, Omeprazol grubunda 7, Ranitidin grubunda 7 ve Sukralfat grubunda 10 hastada *H.pylori*, hızlı üreaz testi ile pozitif bulundu. Tedavi sonrasında ise bu hastalardan, Bizmut grubunda 2 hastanın (% 18.1), Sukralfat grubunda ise 1 hastanın (% 5.88) CLOtest® sonuçları negatif bulunurken diğer hastalarda *H.pylori* pozitifliğinin devam ettiği gözlemlendi. Bu sonuçlar açısından gruplar tek tek birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta gruplarının tedavi sonrası alınan biyopsilerinin histopatolojik incelemeleri Tablo 3'de belirtilen özellikler dikkate alınarak yapıldı. Hasta gruplarına ait histopatolojik bulguların skorlamaları Tablo 4'de verilmiştir. Gruplar, toplam skorları gözönüne alınarak karşılaştırıldığında Bizmut ve Omeprazol grupları arasında istatistiksel anlamlılık taşıyan farklılık gözlenmezken ($p=0.8645$), bu gruplar ile Ranitidin grubu ve Sukralfat grubu arasındaki farklılığın istatistik-

Tablo 3. Çalışmayı tamamlayan hastaların gruplara göre dağılımı

		<i>Çalışmaya alınan HS</i>	<i>Kontrole gelmeyen HS</i>	<i>Ülseri iyileşmeyen HS</i>	<i>Son değerlendirmeye alınan HS</i>
Bizmut Grubu	Kadın	8	1	-	7
	Erkek	10	-	1	9
	Toplam	18	1	1	16
Omeprazol Grubu	Kadın	3	-	-	3
	Erkek	14	-	1 (AB)	13
	Toplam	17	-	1	16
Ranitidin Grubu	Kadın	8	-	1 (NA)	7
	Erkek	10	1 (HE)	-	9
	Toplam	18	1	1	16
Sukralfat Grubu	Kadın	4	-	2 (AU) (SÖ)	2
	Erkek	15	-	1 (KK)	14
	Toplam	19	-	3	16
Genel Toplam	Kadın	23	1	3	19
	Erkek	49	1	3	45
	Toplam	72	2	6	64

HS: Hasta Sayısı

sel anlamlılık taşıdığı gözlemlendi (Bizmut/Ranitidin için $p=0.0045$; Bizmut/ Sukralfat için $p=0.0180$; Omeprazol/Ranitidin için $p=0.0210$; Omeprazol/ Sukralfat için $p=0.0432$). *Ranitidin grubu* ile *Sukralfat grubu* arasında da istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.8788$). Hasta grupları skar dokusundaki epitel hücrelerinin histolojik matüritesi ve bağ dokusunun patterni açısından karşılaştırıldıklarında, bu parametrelere ait skorların Sukralfat grubunda en yüksek, Bizmut grubunda ise en düşük olduğu gözlemlendi. İstatistiksel analiz yapıldığında Bizmut grubu ile Ranitidin ve Sukralfat grupları arasında ve Omeprazol grubu ile Sukralfat grubu arasında anlamlı farklılık saptandı (Bizmut/Ranitidin için $p=0.0345$, Bizmut/Sukralfat için $p=0.0024$, Omeprazol/Sukralfat için $p=0,0209$). İnflamasyonun aktivitesi ve şiddeti yönünden de benzer sonuçlar ile karşılaşıldı. Bu parametrelere ait skorun Bizmut grubu ve Omeprazol grubunda düşük

olduğu saptanırken, Sukralfat grubu ve Ranitidin grubunda sırası ile arttığı gözlemlendi. Ancak bu bulguların istatistiksel analizleri yapıldığında Bizmut grubu ve Omeprazol grubunda skor, Ranitidin grubu ve Sukralfat grubuna daha düşük olmakla birlikte gruplar arasında inflamasyonun aktivitesi ve şiddeti yönünden anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde Bizmut grubunda 9, Omeprazol grubunda 13, Ranitidin grubunda 14 ve Sukralfat grubunda da 14 hastada, rejenere olan mukozada çeşitli seviyelerde skar formasyonu olduğu ve epitel hücre gelişiminin kötü, bağ dokusu yapısının anormal ve yoğun dağılımlı olduğu, bu görünüme ileri derecede aktif bir inflamasyonun eşlik ettiği gözlemlendi (toplam skoru 6 ve üzerinde olan hastalar) (Şekil 1). Histopatolojik olarak iyi bir onarımın gözlemlendiği (toplam skoru 5 ve altında olan) hasta sayıları ise,

Tablo 4. Toplam skorlar

<i>Hasta grubu</i>	<i>Epitel hücrelerinin histolojik matüritesi</i>	<i>Bağ dokusunun patterni</i>	<i>İnflamasyonun şiddeti aktivitesi</i>		<i>Toplam skor</i>
Bizmut	24	25	28	26	103
Omeprazol	27	26	28	26	107
Ranitidin	31	32	34	32	129
Sukralfat	36	32	29	28	125

Tablo 5. Gastrik metaplazi saptanan hastalar

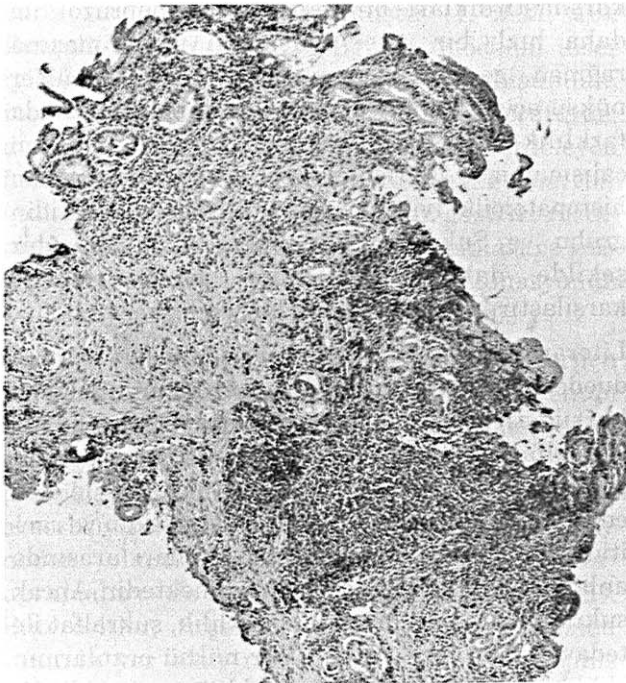
Tedavi grubu	<i>H.pylori</i> -pozitif	<i>H.pylori</i> -negatif	Toplam
Bizmut grubu	8	2	10
Omeprazol grubu	4	2	6
Ranitidin grubu	3	1	4
Sukralfat grubu	3	2	5

Bizmut grubunda 7, Omeprazol grubunda 3, Ranitidin grubunda 2 ve Sukralfat grubunda 2 idi. Bu bulgular karşılaştırıldığında Bizmut grubu ile Ranitidin ($p=0.048$) ve Sukralfat grubu ($p=0.048$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında ise istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

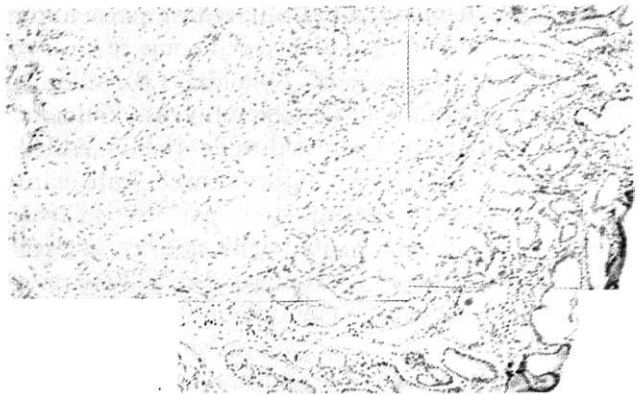
Bizmut grubunda endoskopik ve histopatolojik olarak onarımın iyi bulunduğu hasta sayıları aynı iken (7/7), diğer gruplarda endoskopik olarak iyileştiği gözlenen ülserlerden bazılarının histopatolojik bulgularının kaliteli bir iyileşme göstermediği gözlemlendi (Omeprazol grubunda 5/3, Ranitidin

grubunda 6/2, Sukralfat grubunda 4/2). Endoskopik olarak iyileştiği gözlenen hasta sayıları ile histopatolojik olarak iyi bir onarımın gözlemlendiği hasta sayıları karşılaştırıldığında Bizmut grubu ile Ranitidin ve Sukralfat grupları arasında anlamlı farklılık olduğu ($p=0.0094$ ve $p=0.0386$), diğer gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). *H.pylori*'nin pozitif bulunduğu hastalar tüm gruplarda histopatolojik iyileşmenin zayıf ya da kötü olduğu hastalardı.

Tedavi sonrası biyopsi alınan duodenum mukozasındaki gastrik metaplazinin gözlenme sıklığı değerlendirildiğinde bizmut grubunda 10, omeprazol grubunda 6, ranitidin grubunda 4 ve sukralfat grubunda 5 hastada gastrik metaplazi saptandı (Şekil 2). Metaplazi saptanan hasta sayısı ve *H.pylori* durumları Tablo 5'de görülmektedir. Grupların metaplazi oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Gruplar kendi içlerinde incelendiğinde bizmut grubunda *H.pylori* (+) olan hastalarda gastrik metaplazi anlamlı olarak daha sık iken ($p=0.013$), diğer gru-



Resim 1. Gastrik metaplazi gösteren duodenum mukozasında yoğun skar dokusu ve yoğun inflamasyon; arada skar dokusu tarafından sıkışmış metaplazik glandüler yapılar görülmektedir (Hematoksilen-Eozin).



Resim 2. Tedavi sonrası, minimal inflamasyonun gözlemlendiği iyileşmiş duodenuma ait biyopsi örneği görülmektedir.

plarda *H.pylori* pozitifliği ile metaplazi oranları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Duodenal ülser hastalarında tedaviyi takiben beklenen iyileşme genellikle endoskopik olarak gözlenmekte ve tanımlanmaktadır. Ancak histopatolojik iyileşme endoskopik iyileşmeye paralel gitmeyebilir ve ülserin tam olmayan iyileşmesi o ülserin aynı bölgede nüksetmesine neden olabilir (1, 3). Ülser iyileşmesi sırasında duodenum mukozasında gerçekleşen onarım işleminin kalitesi ile ülser nüksleri arasındaki ilişki her zaman dikkati çekmiş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır (1-3, 5, 11, 12, 14, 15). Ülser tedavisinde kullanılan ilaçların kaliteli bir onarım sağlanmasında etkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (4, 11, 19). Ancak literatürde ülser tedavisinde kullanılan ilaçların, histopatolojik iyileşme üzerine olan etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleyen az sayıda çalışmaya rastlayabildik (4, 11, 18, 20).

Bode ve arkadaşları, antasitler ya da ranitidin ile tedavi edilen hastalarda skar oluşarak veya iz bırakmaksızın iyileşme oranları arasında fark bulunmadığını, fakat dört haftalık tedavinin ardından, ultrastrüktürel onarım işleminin her iki grupta da yetersiz olduğunu bildirmişlerdir (11). Chiverton, duodenal ülser nüksü ile, verilen tedavinin ilişkili olabildiğini ve H2-blokerleri ile sağlanan endoskopik ülser iyileşmesinin, bizmut ile sağlanan iyileşmeye göre daha sık nükse neden olduğunu gözlemiştir (20). Gorbach da, bizmut ile sağlanan histopatolojik iyileşmenin H2-blokerlerine göre daha kaliteli olduğunu ve nükslerin daha ender görüldüğünü bildirmektedir (4).

Pan ve arkadaşları da bizmut ve simetidin ile yaptıkları çalışmada, 4 haftalık tedavi sonrasında iki ilacın sağladığı ülser iyileşme oranları arasında (sırası ile % 85.7 ve % 71.8) anlamlı farklılık olmadığını gözlemişler, ayrıca kolloidal bizmut subsitrat ve simetidin ile tedavi edilen hastalarda histolojik iyileşmenin kalitesini karşılaştırmış ve bizmut tedavisi ile iyileşen ülserlerin % 60'ında iyi histolojik pattern gözlenmişken, simetidinle iyileşenlerin ise % 30.9'unda histolojik iyileşmenin iyi olduğu bulunmuştur (18). Aynı çalışmada, her iki grupta da nükseden ülserlerin, iyileşmenin zayıf ya da kötü olduğu saptanan hastalarda gözlenmesi ilgi çekicidir (18).

Bizim çalışmamızda endoskopik olarak gözlenen

ülser iyileşme oranları açısından gruplar arasında farklılık bulunmadığı, tüm gruplarda, endoskopik incelemede skar oluşarak iyileştiği gözlenen hasta sayısının, iz bırakmadan iyileştiği saptanan hastaların sayısından fazla olmakla birlikte, aralarında anlamlı farklılık olmadığını gözledik ($p>0.05$). Endoskopik bulgularla histopatolojik bulgular karşılaştırıldığında, Bizmut grubunda endoskopik olarak iz bırakmadan iyileştiği gözlenen hastalarda histopatolojik onarımın da iyi olduğu (toplam skor <5) gözlemlendi. Endoskopik olarak iz bırakmadan iyileştiği gözlenen, Omeprazol grubundaki 5 hastanın 2'sinde (% 40), Ranitidin grubundaki 6 hastanın 4'ünde (% 66) ve Sukralfat grubundaki 4 hastanın 2'sinde (% 50), histopatolojik olarak skar dokusu oluşumu ve aktif inflamasyonun var olduğu gözlemlendi. Bu bulgu Bizmut grubunda endoskopik olarak gözlenen iyileşmenin, histopatolojik iyileşme ile daha uyumlu olduğunu düşündürmektedir. Tablo 2'de belirtilen skora esas alınarak yapılan histopatolojik değerlendirmede de Bizmut grubunda ve Omeprazol grubunda gözlenen histopatolojik iyileşmenin Ranitidin grubunda ve Sukralfat grubunda gözlenen iyileşmelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi olduğunu saptadık ($p<0.05$).

Gorbach ve arkadaşları, omeprazol ile ranitidini karşılaştırdıkları bir çalışmada omeprazol ile daha hızlı bir ülser iyileşmesi sağlanmasına rağmen, gerek onarımın kalitesi gerekse ülser nüksü açısından ranitidin ile omeprazol arasında farklılık olmadığını bulmuşlardır (21). Bizim çalışmamızda ise, Omeprazol grubunda gözlenen histopatolojik iyileşmenin kalitesinin, Ranitidin grubu ve Sukralfat grubuna göre anlamlı bir şekilde daha iyi, Bizmut grubu ile de karşılaştırılabilir olduğunu gözledik.

Literatürde sukralfat tedavisi ile iyileşmekte olan duodenal ülserin histolojik matüritesini irdeleyen karşılaştırmalı çalışmaya rastlamadık. Fakat sukralfatın H2-blokerleri ile karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda (1, 2, 6, 14) sukralfat ile elde edilen ülser iyileşme oranları ile, simetidin ve ranitidin ile elde edilen iyileşme oranları arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmektedir. Ancak sukralfat ile ilgili en önemli farklılık, sukralfat ile tedavi edilen hastalarda ülser nüksü oranlarının H2-blokerlerine göre daha az olduğu gerçeğidir (1, 3, 20).

Bizim bulgularımız, Sukralfat grubunda histopatolojik onarımın Bizmut grubu ve Omeprazol

grubuna göre daha zayıf olduğunu, buna karşılık Ranitidin grubu ile arasında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte toplam skorun daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgumuz, yukarıdaki çalışmalarda ortaya konan, sukralfat tedavisi sonrasında, H2-blokleri tedavisine göre daha az ülser nüksü görülmesinin bir açıklaması olabilir.

Hastaların antrum mukozalarından alınan biyopsilerin, hasta başı hızlı üreaz testi ile yapılan değerlendirmelerinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası *H.pylori* enfeksiyonu durumlarında istatistiksel anlamlılık taşıyan farklılık gözlemedik. *H.pylori* için tedavi verilmemiş olması nedeniyle bu, beklenen bir sonuçtur. Her ne kadar gruplar arasında tedavi sonrası *H.pylori* durumları arasında farklılık bulunmadı ise de Bizmut grubundaki olguların % 17.6'sında *H.pylori*'nin negatifleştiğini gözledik. Bu bulgu bizmut bileşiklerinin bilinen antibakteriyel etkilerinin bir yansıması olarak değerlendirilebilir (2-4, 8).

Çalışmamızın bir sonucu da, *H.pylori*'nin pozitif olduğu hastalarda histopatolojik iyileşmenin zayıf ya da kötü olduğunun gözlenmiş olmasıdır. Çeşitli çalışmalarda, *H.pylori* pozitif hastalarda duodenal ülser iyileşmesinin geciktiği, *H.pylori*'nin kötü histolojik onarım ile birlikte olduğu ve eradikasyonun sağlanamadığı koşullarda ülser nükslerinin daha sık olduğu bildirilmiştir (1, 9-11, 16). Bulgularımız *H.pylori* varlığında duodenal ülser iyileşmesinin "kaliteli" olmadığı konusundaki mevcut bilgileri desteklemektedir. Literatürde, duodenal ülser ile *H.pylori* ilişkisini irdeleyen hemen hemen tüm çalışmalarda ortak olan bir gözlem *H.pylori*'nin duodenumun gastrik metaplazi zemininde yerleşim gösteriyor olması ve gastrik metaplaziye yoğun duodenal inflamasyonun eşlik ediyor olmasıdır (1, 3, 9, 10, 11, 16).

Bode ve arkadaşlarının çalışmasında (11) verilen tedaviden bağımsız olarak, iyileşmiş duodenum mukozasında belirgin gastrik metaplazi tespit edildiği bildirilmektedir. Duodenumdaki metaplastik gastrik hücrelerin, duodenum hücrelerinin absorpsiyon fonksiyonlarını da kaybetmelerine de neden olacak şekilde "de-diferansiyasyona" uğramaları ile olduğu sanılmaktadır (11). Enterositler, fırçamsı kenar ve bunun hemen yanında yer alan mitokondriler gibi özelleşmiş yapılarını kaybederek, mukus granülleri ile dolu gastrik hücreler haline dönüşmektedir. Khulusi ve arkadaşları, *H.pylori* eradikasyonunun gastrik metaplaziyi en azından kısmen azaltabildiğini

gözlemişler ve belki de *H.pylori*'nin kendisinin gastrik metaplaziden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (9).

Çalışmamızda toplam 25 hastada gastrik metaplazi saptandı. Verilen ilaç ile gastrik metaplazi arasında ilişki olmadığını gözledik ($p>0,05$). Gastrik metaplazi olsun olmasın tüm duodenum biyopsilerinde ışık mikroskopu ile aranmış olmasına rağmen hiçbir olguda duodenumda kolonize olmuş *H.pylori* varlığını gösteremedik. Ancak Bizmut grubu dışında istatistiksel anlamlılık gözlenmemesine rağmen gastrik metaplazi saptanan hastaların çoğunluğunda antral mukoza biyopsilerinde *H.pylori* varlığı gösterilmiştir. Bunun dışında, gastrik metaplazinin saptandığı tüm olgularda, *H.pylori* pozitif olan olgulardakine benzer şekilde duodenum mukozasındaki iyileşmenin yetersiz (zayıf ya da kötü) olduğunu gözledik.

Çalışmamızda dört haftalık bir tedaviyi izleyen dönemde yapılan incelemelerde farklı tedavilerle histopatolojik iyileşmelerin farklı olup olmadığını araştırdık. Çalışma süresinin yetersizliği nedeniyle, gözlediğimiz sonuçlar ile ülser nüksü üzerinde yorum yapamıyoruz. Ancak literatürde tam olarak iyileşmemiş ülserler ile kaliteli bir onarımın sağlandığı ülserler arasında nüks gelişme oranları açısından belirgin farklılık olduğuna dair yayınlar vardır (3, 5, 11, 18). Çalışmamızda farklı tedavilerin histolojik onarımın kalitesi üzerine farklı etkileri olduğunu ortaya koyduk. Bulgularımız ışığında duodenal ülser hastalarında, duodenum mukozasında inflamasyonun gerilemesine ve kaliteli bir histolojik yapının restorasyonunun sağlanmasına olanak tanıyan tedavi seçeneklerinin gözönünde tutulması gerektiği kanısındayız.

Çalışmamızda iki önemli sonuç daha elde edilmiştir. Bunların birincisi, 4 haftalık tedavi sonunda bizmut ve omeprazol ile tedavi edilen hastalarda gözlenen histolojik iyileşme oranı, ranitidin ve sukralfat ile elde edilene göre biraz daha iyi olmaktadır. İkincisi ise, kötü histolojik onarım, *H.pylori* ve duodenumun gastrik metaplazisi ile birlikte görülmektedir. Bu gözlem dikkate alındığında *H.pylori*'nin tespit edilemediği olgularda bile gastrik metaplazinin görülmesi halinde *H.pylori* varmış gibi davranılmasına dayanak oluşturabilir. *H.pylori*'nin eradike edilmesi ile duodenumun gastrik metaplazisinin gerilediğine dair literatürde mevcut olan bulgular bu düşüncüyü desteklemektedir (9, 16). Bu iki bulguya dayanarak, duodenum ülserlerinin

tedavisinde kaliteli histolojik iyileşme saptanana kadar tedavinin sürdürülmesi ve *H.pylori*ye yönelik tedavinin mutlaka verilmesi gerektiği sonuçlarına ulaşılabilir kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, duodenal ülserli hastalara uygulanan farklı tedavilerin sağladığı ve endoskopik olarak gözlenen iyileşme oranları arasında istatistiksel farklılık olmamasına karşın endoskopik ve histopatolojik olarak gözlenen iyileşme patternleri birbiriyle uyumlu değildir. Bu nedenle endoskopik iyileşmenin gözlenmesi ile yetinilmemeli ve histopatolojik olarak kaliteli bir iyileşme gözlenene kadar tedavi sürdürülmeli ya da bunu sağlayan tedavi modalitelerine geçilmelidir. Dört haftalık bir tedavi dönemi sonunda, koloidal bizmut subsitrat ve omeprazol ile tedavi edilen hastalarda gözlenen histopatolojik onarımın kalitesi daha yüksek ve inflamasyonun şiddeti de daha az olmakta; ranitidin ve sukralfat ile bu süre sonunda elde edilen histopatolojik düzelme ise

daha zayıf/kötü olmakta ve inflamasyon da devam etmektedir. Dikkat çekici olarak histopatolojik iyileşmenin zayıf ya da kötü olduğu hastalarda *H.pylori* pozitif bulunmaktadır. Kötü histopatolojik onarımın gözlemlendiği ve *H.pylori*'nin pozitif olduğu hastalarda, duodenum mukozasında gastrik metaplazi görülme sıklığı da *H.pylori*'nin negatif olduğu hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. *H.pylori*'nin eradike edilmesinin histopatolojik iyileşmenin kalitesini artırıp artırmayacağına, *H.pylori*'nin gastrik metaplaziye neden olup olmadığının ve histopatolojik olarak kaliteli iyileşmenin ülser nüksünde etkili olup olmadığının saptanabilmesi için uzun süreli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte, hastalarımızın çoğunluğunda kötü histopatolojik onarıma *H.pylori*'nin eşlik ettiğinin saptanması, etkin bir tedavi için bu bakteriye yönelik tedavi verilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lam SK, Hui WM, Ching CK. Peptic ulcer disease: Epidemiology, pathogenesis and etiology. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus Gastroenterology. 5th Edition. WB Saunders Co. Philadelphia. 1995; 700-748.
2. Pounder RE, Eraser, AG. Peptic ulcer disease: Diagnosis, medical management and complications. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus Gastroenterology. 5th Edition. WB Saunders Co. Philadelphia. 1995; 749-789.
3. Soll AH. Gastric, duodenal and stress ulcer. In: Sleisenger, MH, Fordtran, JS, eds. Gastrointestinal Diseases. Pathophysiology, diagnosis, management. 5th Edition. WB Saunders Co. Philadelphia. 1993; 580-679.
4. Gorbach SL: Bismuth therapy in gastrointestinal disease. Gastroenterology. 1990; 99: 863-875.
5. Jonsson K, Bodemar, G Norrby, K Walan, A Tysk, C. Are endoscopic and/or histologic findings in gastroduodenal mucosa a predictor of clinical outcome in peptic ulcer disease? Scand. J.Gastroent. 1988; 23:199-205.
6. Takemoto T, Namiki M, Ishikawa T et al. Ranitidine and sucralfat as maintenance therapy for gastric ulcer disease: endoscopic control and assesment of scarring. Gut 1989; 30: 1692-1695;
7. Brenes F, Ruiz B, Correa P, et al. *H.Pylori* causes hyperproliferation of the gastric epithelium: pre-and post-eradication in the case of proliferating cell nuclear antigen. Am. J. Gastroenterology. 1993; 88:1870-75.
8. FraserAG, Sim R, Sankey EA et al: Effect of eradication of *H.Pylori* on gastric epithelial cell proliferation. Aliment Pharmacol Ther. 1994; 8: 167-73.
9. Khulusi, S, Mendal, MA., Badve, S, et al: Effect of *H.pylori* eradication of gastric metaplasia of the duodenum. Gut 1995; 36: 187-93.
10. Armstrong D, Arnold R, Clasen M, et all. The RUDER study group: Prospective multicenter study of risk factors associated with delayed healing of recurrent duodenal ulcers (RUDER). Gut 1993; 34; 1319-26.
11. Bode G, Malfertheiner P, Mader U, Stanescu A, Ditschuneit H: Fine structure of active and healed duodenal ulcer. Am J Gastroenterol. 1991; 86: 179-86.
12. Paoluzi P, Ricotta G, Ripoli F, Proietti F, et al: Incompletely and completely healed duodenal ulcers'outcome in maintenance treatment. A double-blind controlled study. Gut. 1985; 26: 1080-83.
13. Steer, HW. Surface morfology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. Gut 1984; 25:1203-10.
14. Tarnawski A, Douglass TG, Stachura J, Krause WJ: Quality of gastric ulcer healing: histological and ultrastructural assessment. Aliment Pharmacol Ther 1991;5 (Suppl 1): 79-90.
15. Tarnawski, A, Stachura J, Krause WJ, et al. Quality of gastric ulcer healing: a new, emerging concept. J Clin.Gastroenterol 1991; 13 (Suppl 1): S42-7.
16. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz, JE. Rationale for eradication of *H.Pylori* infection in duodenal ulcer disease (abstract). Clin. Ther. 1993;15 Suppl B; 37-8.
17. Hui P K., Chan W Y, Cheung P S, Chan, J K., et al: Pathologic changes of gastric mucosa colonized by *H.Pylori*. Hum Pathol. 1992; 23; 548-56.
18. Pan S, Liao CH, Lien GH, Chen SH: Histological maturity of healed duodenal ulcers and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cimetidine. Gastroenterology. 1991; 101: 1187-91.
19. Miller JP: Relapse of duodenal ulcer: Does it matter which drug is used in initial treatment? Br.Med.J. 1986; 293: 11-7.
20. Chiverton S G, Hunt R H: Initial therapy and relapse of duodenal ulcer: Possible acid secretory mechanisms. Gastroenterology. 1988; 96: 632.