

Peptik Ülser Ağrısı-Asit İlişkisi Bir Çift Kör Çalışma

Dr. Ali ÖZDEN, Dr. Mustafa SAMUR, Dr. Ömer DÖNDERİCİ, Dr. Şükrü DUMLU,
Dr. Tülay SARIÇAM, Dr. Özden UZUNALIMOĞLU

Özet: Peptik ülser hastalığının patojenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın amacı ülserin direkt asidifikasyonu ile tipik ülser ağrısının oluşup oluşmadığını test etmektir. Hastalara endoskopik olarak peptik ülser tanısı konmuş; premedikasyon yapılmadan endoskop kanalından 0.1 N HCl, 0.1 N NaHCO₃ ve SF, 50-200cc kadar infüze edilmiştir. 47 hastada çalışma çift kör ve kontrollü olarak yapılmıştır. Asit infüze edilen 19 hastanın 9'unda (%47.1) tipik ülser ağrısı oluşurken NaHCO₃ verilen 15 hastanın hiç birinde, SF verilen 13 hastanın ise yalnız birinde (%7.7) tipik ülser ağrısı oluşmuştur ($p<0.0003$). Kontrol grubu olarak seçilen peptik ülserless 9 hastadan hiç birinde 200 ml HCl infüzyonuyla ağrı oluşmamıştır. Bu yüzden asitin ülser ağrısının patojenezinde kesin rolü olduğu sonucuna varılmıştır.

Summary: THE RELATION BETWEEN PEPTIC ULCER PAIN AND ACID SECRETION- A DOUBLE - BLIND TRIAL.

The pathogenesis of peptic ulcer pain is still not clear. The aim of the present study is to determine whether direct acidification of the ulcer crater produces ulcer pain. Patients with endoscopically diagnosed peptic ulcers; were studied without premedication. 0.1 N HCl, 0.1 NaHCO₃ and normal saline were infused 50 to 200 ml via endoscopic canal. Infusions were randomised and double blind. 9 of 19 produced typical ulcer pain with HCl, compared with 0 of 15 with NaHCO₃ and 1 of 13 with NaCl ($p<0.0003$). 9 patients without duodenal ulcer pain did not developed pain when 200 ml of 0.1 N HCl infused into the duodenum. Acid therefore appears to have a definite role in pathogenesis of peptic ulcer pain.

Anahtar Kelimeler: Peptik ülser, ağrı, asit

Key Words: Peptic ulcer, pain, acid

Peptik ülser ağrısının patojenezi üzerinde yapılan onca çalışmaya rağmen hala kesinlikle aydınlatılabilmiş değildir. Asit, gastrointestinal motilite ve spazm en çok suçlanan etkenlerdir. Asidite ve ülser ağrısı arasındaki ilişki Palmer ve Pickering'den beri (1) pek çok çalışmaya konu teşkil etmiş, zaman zaman çelişkili sonuçlar alınmıştır. Kontrollü ve çift kör olarak yaptığımız bu çalışma ile asit-ülser ağrısı arasındaki ilişkiyi yeniden gözden geçirmeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya 1987-1989 yılları arasında AÜTF gastroenteroloji polikliniğine peptik ülser düşündüren yakınmalarla başvurarak endoskopi ile kesin peptik ülser tanısı konan 291'i erkek, 128'i kadın toplam 419 hastadan rastgele seçilen-sembtomlu peptik ülser hastası-47 tanesi katıldı. 32'si erkek 15'i kadın olan çalışma grubunda yaşlar 20-72 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 42.2 idi. Endoskopileri tümüyle normal bulunan 11'i erkek, 14'ü kadın ve yaş ortalaması 34.9 (17-52) olan 25 olgu ise kontrol grubu olarak kullanıldı.

Tablo I: İnfüzyona ağrı duyumu yanıtı.

PÜ GRUBU:	Olgu (E/K)	Ağrı Duyumu	Anlam
HCl	19(13/6)	10 (%52.6)	p<0.0003
NaHCO ₃	15(11/4)	0(%0)	p>0.5
SF	13(8/5)	1(%7.4)	p>0.5
Toplam	47(32/15)	10(%21.2)	
KONTROL:			
HCl	9(6/3)	0(%0.0)	p<0.0003
NaHCO ₃	9(4/5)	0(%0.0)	p<0.0003
SF	7(1/6)	0(%0.0)	p<0.0003
Toplam	25(11/14)	0(%0.0)	

Endoskopi premedikasyon yapılmaksızın boğazın lokal anesteziinden sonra Olympus GIF Q ile yapıldı ve olabildiğince az hava verilmeye özen gösterildi. Hastalara ve kontrollerine endoskopist tarafından, A,B,C olarak etiketlenmiş ve içeriğini hasta ve kontrolün de, endoskopistin de bilmediği 0.1 N HCl, 0.1 N NaHCO₃ ve %0.9 NaCl solüsyonlarından biri rastgele endoskop kanalından bir yıkama tüpü ile ülser kraterine infüze edildi. Tipik peptik ülser ağrısı oluşup oluşmadığı sorulan hastalara infüzyona 50cc ile başlanıp ağrı oluşana dek ve/veya 200 cc'ye kadar devam edildi. Sonuçların döküm ve değerlendirmesi çalışma ekibi dışında gerçekleştirildi.

BULGULAR

Asit (0.1 N HCl) infüze edilen 19 hastanın 9 tanesinde (%47.4) 50-100 cc arasındaki infüzyonlarla tipik peptik ülser ağrısı oluşurken NaHCO₃ infüze edilen hastalardan hiç birinde (%0.0) ağrı oluşmadı. Serum fizyolojik verilen hastalardan ise yalnız birinde (%7.7) ve 200 cc infüzyondan sonra ağrı ortaya çıktı. Kontrol grubu olarak seçilen ve endoskopileri tümüyle normal olan 25 hastadan hiç birinde 200 ml 0.1 N HCl/0.1 N NaHCO₃/%0.9 NaCl solüsyonlarından birinin duodenuma infüzyonuyla ağrı oluşmadı (Bk: Tablo I).

TARTIŞMA

Peptik ülser ağrısı ile ilgili en eski gözlemler ağrının genellikle yemekle, antiasitle ve

kusma ile geçmesi; buna karşılık açlıkta artmasıdır. Bu gözlemler asitin ağrının nedeni olabileceğini gündeme getirmiştir. İlk çalışmalar Palmar ve Pickering'e aittir (1): Palmar son 24 saatte tipik ülser ağrısı olan hastaların mide ve duodenumlarına asit infüze ederek 324 hastasından 314'ünde infüzyon sırasında ağrı oluştuğunu saptadı. Ancak bu çalışmada 0.135 N HCl'in 600 cc'ye varan miktarları, üstelik te bir saate ulaşabilen sürelerde kullanıldı. 1946'da peptik ülserli hastalara 300 cc'ye kadar HCl infüze eden Bonney ve Pickering 9 hastadan 8'inde tipik ülser ağrısını oluşturdular; oysa benzer miktarlarda NaCl ile ağrı oluşmadı (2). Aynı araştırmacılar daha sonra yaptıkları çalışmalarla mide pH'sı düşüken daha çok ağrı oluştuğunu; ağrı sırasında gastrik içeriğin boşaltılmasının ağrıyı geçirdiğini, bu içeriğin yeniden infüzyonuyla da ağrının yeniden oluştuğunu gösterdiler.

Ağrı-asit ilişkisinin böylelikle ilgi çekmeye başlamasından sonra asit perfüzyonu-ağrı çalışmalarında Ruffin 100 hastadan 37'sinde (3), Texter ve ark. 155 olgudan 54'ünde (4) korelasyon belirlerken Smith daha yüksek bir korelasyon saptamakla birlikte spontan ağrı ile pH arasında ilişki bulamadı (5).

Şimdiye değin sözü edilen çalışmaların tümü de endoskopi öncesi ve kontrolsüz yapılan çalışmalardı. Endoskopi yardımı ve NaCl, NaHCO₃ kontrollü çalışmalarda Harrison 13 hastadan yalnız birinde ağrı bulurken (6), Joffe ağrı ile asit arasında daha anlamlı bir ilişki elde etti (7). Bu çelişki 5 dakika içinde infüze edilen asit miktarının Harrison'da 5, Joffe'da 10 mmol olmasıyla ilgili olabilir. Belki de ağrı oluşumu için fizyolojik miktarları aşan asit miktarları gerekmektedir.

Lam'in duodenal pH'ın bölgeden bölgeye değiştiği (8) bulgusunun ışığında, belki de ağrı oluşturmak için kritik konsantrasyonu ülser üzerinde oluşturmak gerektiği söylenebilir. Normal koşullarda bu kritik konsantrasyon

intermittan olarak oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda ise kullanılan asit miktarı fazla ise bu kritik konsantrasyona daha sık ve çabuk ulaşılmakta; Harrison'un çalışmasında olduğu gibi düşük, fizyolojik miktarlara yakın asit konsantrasyonları ağrı oluşturmamaktadır.

James ve Konefick doğrudan ülser krateri üzerine asit infüze ettikleri halde ağrı oluşmadığını saptadılar. Ancak premedikasyon olarak atropin kullanılmıştı ve ülserin aktif olup olmadığı belirtilmemiştir (9,10).

Kang, Yap, Guan, Htay yaptıkları çalışmada 5 dakika içinde 10mmol asit infüze ederek hastaların %33'ünde ağrı oluşturdular. Ancak ağrı oluşmayan grubun %21'inde ikinci bir 10 mmol'lük asit infüzyonuyla ağrı elde edildi ve süre ile miktar artırılarak oranın daha da yükseltilebileceği, ne var ki, hastaların deney koşullarını daha fazla tolere edemedikleri belirtildi (11).

Bizim çalışmamız kontrollü ve çift kör bir deneydi. 19 hastaya 0.1 N HCl infüze edilmiş ve 9'unda (%47.4) tipik ülser ağrısı elde edilmiş; buna karşılık NaHCO₃ infüze edilenlerin hiç birinde, NaCl ile yalnız bir hastada ağrı oluşmuştur. Asit ile diğerleri arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Öte yandan endoskopileri normal olan kontrol grubunda ise ne asit ne de alkali ve serum fizyolojikle ağrı oluşmaması olaya bir başka boyut getirmektedir: Asitin ağrıya neden olması için ülser gibi endoskopik bir patolojinin varlığı gerekmektedir.

Asitin ülser ağrısı üzerine birinci derecede rol oynadığı bir çok deneyle desteklenmiştir. Ancak bazı çalışmalarda %40'a varan aside duyarsız ülserlerin saptanması başka etkenlerin de varlığını düşündürmektedir. Bizim bir hastamızda olduğu gibi bazı çalışmalarda da, seyrek te olsa serum fizyolojikle ağrı elde edilebilmiş olması bu görüşü desteklemektedir.

Antiasit ve plasebonun ülser ağrısı üzerindeki karşılaştırmalı etkinlik araştırmalarında antiasitleri üstün bulan Rune (12) ve Lorber (13)'a karşı Sturdeven (14)'in anlamlı bir fark olmadığını ileri sürmesi tartışmaları daha da alevlendirdi. Non-ülser dispepsili hastalara pankreatikobilyer sekresyon otologları ve asit infüze eden Alister ve ark. yaptıkları çift kör çalışmayla bu hasta grubunun semptomlarının patogeneğinde ne asit salgısının, ne de duodenogastrik reflüksün payının olmadığını ileri sürdüler (15).

Wilson'ın 1928'lerde yaptığı duodenal bulbusun sabit kontraksiyonu ile ağrı arasındaki ilişki bulan gözlemine (16) dayanarak gastroentestinal motilite ve spazmın ülser ağrısını oluşturan faktörlerden biri olduğu öne sürüldü. Ruffin ülser ağrısının ülser bölgesindeki spazm ve gecikmiş gastrik boşalma ile korelasyon gösterdiğini ortaya koydu (3). Texter de benzer biçimde artmış intraluminal basıncın ülser ağrısını provoke ettiği sonucuna vardı (4). Asit infüzyon çalışmalarında antispazmodik (Buscopan) ile premedikasyon yapılanlarda %35, yapılmayanlarda %38 ağrı elde eden Kang ve Guan (17) motilite ve spazm ile ağrı ilişkisinin karşısında yer aldılar. Bu çalışmada hastaların asemptomatik dönemlerinde de asit infüzyonu ağrı oluşturmadi.

SONUÇ

Mide asitliği ile ülser ağrısı arasındaki ilişki ülser patojenezi ile ilgili ilk çalışmalardan bu yana hep gündemde kalmış ve konuyla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Zaman zaman çelişik sonuçlar alınmışsa da asidin ağrı oluşturu bir etken olduğu, ancak ağrı oluşumu için asitin belli bir eşik değerin üzerine çıkması gerektiği en öne çıkan bulgular olarak göze çarpmaktadır. Bizim yaptığımız kontrollü ve çift kör çalışma ile de endoskopisi normal kontrol grubunun aksine peptik ülserlilerde asit ve ağrı duyumu arasında oldukça anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

Ancak gerek bizim çalışmamızda (%47.4), gerekse daha önce yapılan çalışmalarda (yaklaşık %40) asite duyarsız ülserlilerin oranı hiç te az değildir. Bu da konuyla ilgilenenleri başka nedenler aramaya itmiştir. Gastrointestinal motilite ve spazm asitten sonra en çok suçlanan nedendir.

Sonuç olarak asit-ülser ağrısı arasında güçlü bir ilişki vardır. Ancak bir yanda asite duyur-

suz hastaların varlığı, öbür yanda tipik ülser ağrısı yakınmalarına rağmen endoskopik olarak ülser belirlenemeyen ya da tam tersine ülseri olduğu halde ağrısı olmayan hastaların bulunması konuyu aydınlatacak yeni çalışmaların gerekliliğini ortaya koyuyor. Belki de ülseri 'lokalize bir yara' olarak görmekten çok ona yerleşim ve işlevsel boyutlarıyla daha geniş bir bakış açısıyla yaklaşmamız gerekiyor.

KAYNAKLAR

1. Palmer WL: The mechanism of pain in gastric and duodenal ulcer. The production of pain by means of chemical irritants. Arch Intern Med 1926; 38: 684-707.
2. Bonney GCW, Pickering GW: Observation on the mechanism of pain in ulcer of the stomach or the duodenum. Clin Sci 1946; 6:65-89.
3. Ruffin JM: Mechanism of ulcer pain, the significance of pain patterns. Am J Dig Dis 1959; 4: 871-4.
4. Texter EC: Further observations on the mechanism of ulcer pain. Ann Intern Med 1959; 51: 1275-94.
5. Smith AWM: The pain of peptic ulceration. QJ Med 1955; 24: 392-407.
6. Harrison A, Isenberg JJ: Most patients with active symptomatic duodenal ulcer fails to develop ulcer type pain in response to gastroduodenal acidification. J Clin Gastroenterol 1982; 4: 105-8.
7. Joffe SN: Pain provocation test in peptic duodenitis. Gastrointest Endosc 1983; 29:282-4.
8. Lam SK: Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. Clin Gastroenterol 1984; 13: 447-72.
9. James O, Kenefick JS: Pain in gastric ulcer. Lancet 1974; 1: 562.
10. James O, Kenefick JS: Pain in gastric ulcer. Proc R Soc Med 1975; 68: 286-7.
11. Kang Y, Yap I, Guan R, Htay H: Acid perfusion of duodenal ulcer craters and ulcer pain, a controlled double blind study. Gut 1986; 27: 942-5.
12. Rune ST, Zocheslossen A: Relief of epigastric pain by antacids in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol 1979; 15: 41-5.
13. Lorber S, Stelzer FA, Mayer EM: Effect of antacid and placebo on pain of duodenal ulcer. Gastroenterology 1978; 74: 1058.
14. Sturdeven RAL, Isenberg JJ: Antacids and placebo produced similar pain relief in duodenal ulcer patients. Gastroenterology 1977; 72: 1-5.
15. Alister AG, Mark T, Cornelius PD: Sensitivity of the gastric mucosa to acid and duodenal contents in patients with nonulcer dyspepsia. Gastroenterology 1991; 101:3-6.
16. Wilson MT: Duodenal ulcer. Observations on the behavior of stomach and duodenum in the presence of pain. Arch Intern Med 1928;41:633-41.
17. Kang Y, Guan R, Htay H, Yap I: Further studies on the pathogenesis of acid induced pain in the duodenal ulcer. The British Society of Gastroenterology 1990; 1245-55.