

Peptik Ülser ile Vitaminlerin İlişkisi

Handenaz DERE

Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Peptik ülser, yüksek düzeyde ve sürekli olarak kloride maruz kalan mukozal sindirim kanalı ile karakterizedir. Bu olayın %5-10'u duodenumda gerçekleşirken, midede ya da özofagusta da meydana gelebilmektedir (1). Mukozal tahribatı yaratan faktörler ile mukozal yapıyı koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu bu kronik hastalık oluşmaktadır. Mukozal tahribatı körükleyen faktörler; klorid asit, pepsin ve ülserojenik ilaçlardır. Mukozal koruyucu faktörler ise; mukozal bariyer, prostaglandin sentezi ve mukozal sekresyondur (2).

Peptik ülserin multifaktöriyel bir etiyojisi vardır. Alkol ve nikotin tüketimi gibi çevresel faktörler mukus ve bikarbonat sekresyonunu azaltarak hatta inhibe ederek, asit salınımını artırabilir. Genetik faktörler ülser gelişiminde etkili olabilirler. Ebeveynlerinde duodenal ülser olan kişilerin diğer popülasyona kıyasla ülser olma riski 3 kat fazladır (2). Son yıllarda *Helicobacter pylori*'nin tanımlanması ve anti-inflamatuvar ilaçların ülserle olan ilişkisinin ortaya konulmasından sonra peptik ülser ve mekanizmaları daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (2).

Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2 ve 5 kapsamında, 23.015 kişi ile yapılan çalışmalar sonucunda peptik ülser ile C vitamini, niasin, riboflavin ve tiamin ilişkili bulunmuştur (3).

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (*H. pylori*) enfeksiyonu; gastrik ülser, gastrik kanser ve duodenal ülser hastalıklarının altında yatan temel etmendir. 20. yy'da değişen çevresel faktörler (yetersiz sanitasyon, yaşam standartları, mevsiminde taze sebze-meyve tüketiminde azalma -özellikle kış aylarında-, vitamin eksiklikleri ve çocukluk çağında geçirilen ateşli enfeksiyon sayısındaki artış gibi) *H. pylori* enfeksiyonunda ve atopik gastrit görülme sıklığında artış ile ilişkilendirilmektedir (4). D vitamini yetersizliği *H. pylori* eradikasyonu için risk faktörüdür (5).

VİTAMİNLER

Peptik ülser beslenme tedavisinde temel amaç, mide ve duodenal mukozal tahribatını, ağrıyı ve acıyı azaltmak için peptik klorid sekresyonunu korumaktır. Hasarlı dokunun tamiri için de yine bu doğrultuda ilerlemek gerekmektedir. 20.yy'ın başlarında Sippy bunu sağlamak için antiasitlerle birlikte süt ve süt kreması tüketimini önermiş olsa da günümüzde süt tüketimi gastrik sekresyonu arttırdığı için önerilmemektedir (2).

Peptik sekresyonun korunması, mukozal yaraların iyileşmesi ve kronik hastalık remisyon süresinin uzatılmasında etkili olan vitaminler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Peptik ülserde koruyucu etkisi olan vitaminler

C Vitamini	B12 Vitamini
A Vitamini	B6 Vitamini (Folik asit)
E Vitamini	Koenzim Q10

C Vitamini

H. pylori ile mücadelede en iyi tedavinin antioksidan vitamin kullanımı olduğu birçok otorite tarafından bildirilmektedir (2). Peptik ülserli hastalarda C vitamininin bakteri eradikasyonunda önemli etkileri vardır. Araştırmalar düşük dozlarda ve uzun süreli takviyelerde en iyi sonuçların alındığını göstermiştir. Örneğin, 500 mg/gün ve 3 ay süreyle C vitamini takviyesi yapılmış olan çalışmanın sonuçları oldukça olumludur. Hem de bu doz, C vitamini için, günlük maksimum tüketim miktarı olan 2000 mg/gün'ün altında, tüketimi sürdürülebilir dozlardır (2).

Diyet içeriğinde doğal olarak bulunan ya da zengin C vitamini içerikli bir diyetle beslenen kişilerin, ek vitamin takviyesi yapılmadan, mide mukozası N-nitrozo bileşiklerine karşı korunmaktadır. C vitamini karsinojenik N-nitrozo bileşiklerinin, serbest radikallerin ve *H. pylori* ilişkili inflamasyonun yarattığı oksidatif hasarı azaltmaktadır (6).

C vitamini takviyesi ve farmakolojik dozlarda C vitamini tüketimi sonucunda, peptik ülser yaralarının kanamasının azaldığı ve *H. pylori* eradikasyonun geliştiği bildirilmiştir (6).

C vitamininin biyoyarlanımı *H. pylori* enfekte kişilerde azalmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunda gastrik atrofi olduğunda intra-gastrik pH'da artış meydana gelmektedir. Bu artış sonucunda askorbik asidin aktif formuna (dehidroaskorbik asit) dönüşümü azalır (7). İntragastrik pH C vitamininin emilimi açısından anahtar faktördür ki, *H. pylori* enfekte kişilerin %20'sinin plazma C vitamini seviyeleri düşük saptanmıştır (8).

C vitamini, mukozal antioksidan kapasite ile ilişkilendirilmektedir. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve lipid peroksidasyon süreçlerini inhibe ederek ve nitrik oksit (NO) içeriğini ve süperoksit dismutaz aktivitesini azaltarak yıkıcı etkileri baskılamaktadır. Serum C vitamini ve L-arjinin değerleri yükseldikçe, gastrik mukozadaki lezyonlarda, endotelial izoform (eNOS) aktivitesinde ve (özellikle L-arjinin düzeyi arttıkça) mukozal NO içeriğinde azalma görülmüştür (9). Ya-

pılan bir çalışmada, 36 peptik ülserli hastada C vitamini ve tiamin eksikliği saptanmıştır. Çalışmacılar, bu eksikliği 'Supradyn' multivitamin takviyesiyle gidererek ağrıda azalma ve iyileşmeyi hızlandırdıklarını bildirmişlerdir (10).

E Vitamini

Gastrik mukozal hasarlanma patogenezindeki mekanizmalar oksidatif stres, endojen gastroprotektif faktörlerin azalması ve inflamasyondur. Gastrik mukozada oksidatif stres yaratan ajanlar; süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikaldır. Bu radikallere karşı savunma mekanizmasında rol alan bileşenler süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri ile E vitamindir. A-tokoferolün radikalleri süpürücü etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11).

Endojen detoksifikasyon mekanizmalarından bir diğeri glutatyon proteindir. Gastrik mukozal hasarlanmada gastrik glutatyon konsantrasyonlarında azalma görülmüştür. Bu azalmanın görüldüğü modellere tokoferol ve/veya tokotrienol takviyesi yapıldığında, E vitamini türevlerinin serbest radikallere karşı glutatyonun önce savunmaya geçerek, glutatyon rezervini koruduğu gösterilmiştir. Ek olarak, diğer endojen detoksifiye enzimlerin (katalaz, glutatyon peroksidaz) düşük olan konsantrasyonları da korunmuştur (12).

Endojen gastroprotektif faktörler; gastrik mukus salgısı, gastrik asidite ve prostoglandinler olarak sıranabilir. Yapılan çalışmalarda E vitamini türevlerinin gastrik mukus sekresyonunu arttırdığına dair bir kanıt bulunamamıştır. Gastrik hasarlanmada strese bağlı olarak, ilk olarak, mide asiditesinde artış görülmektedir. Devamında ülserleşme, gastrik asit sekrete eden hücrelerde hasarlanma ve hücreyel disfonksiyon oluşmaktadır. Vitaminlerin yararlı etkileri bu aşamada etkilidir ve sekresyon yapan hücre hasarını bloke ederler. E vitamini türevlerinin takviyesinin mukozal stresi ve asit sekresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca gastrik mukozanın endojen restorasyonunda etkindir (13). E vitamini takviyesinin midede siklooksijenaz (COX)-2 enzim yolunu inhibe ederek, COX-1 yolunu redüklediği ve prostoglandin (Pg) E2 seviyesinde artış sağladığı görülmüştür. PGE2 mukozal bütünlüğü koruyucu bir faktördür (13).

Gastrik lezyonların oluşumu patogenezinde yer alan proinflamatuvar ajanlar interferon- γ (IFN- γ) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)'dır. Özellikle *H. pylori* enfeksiyonunda bu sitokinlerin salınımında artış görülmektedir. E vitamini tü-

revleri takviyesi yapıldığında, gastrik mukozal lipid peroksidasyonu ve gastrik lezyon indeksi azalmış olmasına rağmen, sitokin seviyelerinde anlamlı bir değişim görülmemiştir (14).

E vitamini biyolojik membranların suda çözünebilir antioksidan bileşenidir. *H. pylori* ile enfekte olmuş kişilerde antrum ve duodenumdaki mukozal konsantrasyonu düşüktür. Bu yargı, yaygın gastrik inflamasyonda mobilize bir antioksidan savunma sistemi olduğu olgusunu desteklemektedir. Ek olarak, intestinal metaplazi ve gastrik atrofi a-tokoferolün mukozal konsantrasyonundaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (7).

Rat ve insan çalışmalarında, mukozal alandaki lipid peroksidasyonları incelendiğinde, ülser patogenezinde etkili olduğu görülmüştür. α -tokoferol ve araşidin, çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşan preparasyonun lipid peroksidasyonunu önleyerek ülser oluşum vakalarını %75 azalttığı bildirilmiştir (15).

β -Karoten

β -karoten A vitamininin en yaygın formudur. En önemli görevlerinden biri reaktif oksijen türlerinin nötralizasyonunu sağlamaktadır. β -karotenin biyoyararlanımını etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar; yiyecek hazırlama ve pişirme esnasında oluşan değişimler, nutrisyonel matriksin kompozisyonu ve gastrointestinal kanalın sağlığı olarak sıralabilir. *H. pylori* varlığında mide paryetal hücre hasarı sonucunda oluşan hipo/aklorhidri durumu β -karotenin biyoyararlanımını azaltmaktadır (7). Gastrik atrofi ve/veya intestinal metaplazili hastalarda β -karotenin mukozal konsantrasyonu düşük saptanmıştır (16).

β -karotenin ratlardaki gastrik mukozal lezyonlar üzerindeki koruyucu etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada, denekler mukozal tahribat yaratılmadan 5 gün önce β -karoten (günlük 15, 30 veya 60 mg/kg) veya placebo almışlardır. İnterlökin-1 (IL-1), TNF-a ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) alfanın mRNA ekspresyonları incelenmiştir. β -karoten müdahalesi sonucunda IL-1 ve TNF-a'nın doza bağlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Anti-inflamatuvar sitokin olan TGF- β 'nın gen ekspresyonu ve plazma seviyeleri, kontrol ile karşılaştırıldığında β -karoten ile müdahalede bulunan gruplarda önemli ölçüde artmıştır (17). Ratlarla yapılan bir diğer çalışmada günlük 10.000 IU A vitamini takviyesi sonucunda gastrik sekresyonda lizozomal aktivitede artış saptanmıştır (18). Bu bulgular A vitamininin gastrik mukozada koruyucu bir rolü olduğunu göstermektedir.

A ve E vitaminlerinin eksikliklerinin peptik ülser patogenezindeki rolü kanıtlanmıştır. Gençlerde diğer yaş gruplarına göre E vitamini eksikliği daha yüksek bildirilmiş, A vitaminiyle ilgili bir yetersizlik bildirilmemiştir (19). Peptik ülserde A vitamini takviye olarak belki kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalarda çok yüksek dozlarda A vitamini ile çalışıldığından, vitaminin etkinliğine şüphe ile yaklaşılmalıdır. Çok yüksek dozlarda A vitamini takviyesi toksik olabilmektedir (2).

B12 Vitamini

Peptik ülserli hastaların uzun süreli antiasit kullanımları sonucu gastrik pH'da azalmaya bağlı olarak B12 vitaminin biyoyararlanımı azalmakta ve eksikliği görülmektedir (20). B12 vitamini kolonda sentezlenebilmekte ancak bu sentez metabolizma tarafından kullanılamamaktadır. Hastaların yaklaşık %80-90'ında B12 eksikliği görülmektedir (2). Buna bağlı olarak, hastaların %57.1'inde makrositik anemi ve %76'sında pernisiyöz anemi bildirilmiştir (7).

Folik Asit

Peptik ülserli hastalarda alüminyum bazlı antiasit kullanımı sonucu jejunumun pH'ında artış olmakta, ortam bazikleşmektedir. Bazık ortamlı jejunumda folik asit emilimi bozulmaktadır (2). *H. pylori* enfekte kişilerde görülen gastrik pH'daki yükselme de folik asit emilimini olumsuz etkilemektedir (7).

Koenzim Q10

Ratlarla yapılan bir çalışmada, gastrik ülser modelinde uygulanan Koenzim Q10 takviyesi sonucunda gastrik hasarda önemli bir azalma gözlenmiştir (21).

H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili gastrit oluşumunda mide mukozasındaki oksidatif stres boyutu önem kazanmaktadır. Randomize olarak ikiye ayrılan popülasyonda diyetine ek olarak Koenzim Q10 eklenen grubun antioksidan kapasite biyomarkerlerinde artış görülmüştür (22).

SONUÇ

H. pylori'nin tanımlanması ve anti-inflamatuvar ilaçların peptik ülserle olan ilişkisinin ortaya konulmasından sonra peptik ülser mekanizmaları ile vitaminlerin ilişkileri incelenmeye başlamıştır. Peptik sekresyonun korunması, mukozal yaralının iyileşmesi ve kronik hastalık remisyon süresinin uzatılması için C, A, E, B12 vitaminleri, koenzim Q10 ve folik asit

etkili bulunmuştur. Bu vitaminlerin çalışma dozları çok yüksek olduğundan dolayı takviye dozu önerileri net olmamakla

beraber; A vitamini takviyesi toksik doz tüketime neden olabileceğinden dolayı tehlikelidir.

KAYNAKLAR

1. Toneto MG, Helena M, Lopes I. Evolução histórica da úlcera péptica : da etiologia ao tratamento History of peptic ulcer : from etiology to treatment. *Sci Med* 2011;21:23-30.
2. Vomero ND, Colpo E. Nutritional care in peptic ulcer. *Arq Bras Cir Dig* 2014;27:298-302.
3. Lee BJ, Kim J, Kim KH. Association of gastric and duodenal ulcers with anthropometry and nutrients: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES II-IV) 2001-2009. *PLoS One* 2018;13:e0207373.
4. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:5191-204.
5. Yildirim O, Yildirim T, Seckin Y, et al. The influence of vitamin D deficiency on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:1377-81.
6. Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci* 2012;57:2504-15.
7. Franceschi F, Annalisa T, Teresa DR, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. *World J Gastroenterol* 2014;20:12809-17.
8. Waring AJ, Drake IM, Schorah CJ, et al. Ascorbic acid and total vitamin C concentrations in plasma, gastric juice, and gastrointestinal mucosa: effects of gastritis and oral supplementation. *Gut* 1996;38:171-6.
9. Zhuroms'kyi VS, Skliarov OIa. Effect of vitamin C on the condition of NO-synthase system in experimental stomach ulcer. *Fiziol Zh* 2011;57:90-8.
10. Novoderzhkina IuG, Cherentsov AM. The use of the multivitamin preparation Supradin in treating patients with chronic gastritis and peptic ulcer. *Lik Sprava* 1992;74-5.
11. Ohta Y, Nishida K. Protective effect of coadministered superoxide dismutase and catalase against stress-induced gastric mucosal lesions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:545-50.
12. Nur Azlina MF, Runaizah K, Siti Muliana M, Nafeeza MI. Modulation of restraint induced gastric oxidative changes in rats by tocotrienol and tocopherol. *Int J Pharmacol* 2009;5:58-64.
13. Kamisah YI, Qodriyah HM, Chua KH, Nur Azlina MF. Vitamin E : A potential therapy for gastric mucosal injury. *Pharm Biol* 2014;52:1591-7.
14. Senol A, Isler M, Karahan AG, et al. Preventive effect of probiotics and alpha-tocopherol on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *J Med Food* 2011;14:173-9.
15. Morenkova SA, Tabutsadze TU, Fedorova LM, Miagkova GI, Evstigneveva RP. Effect of vagotomy, alpha-tocopherol and arachidene on lipid peroxidation in various areas of the gastroduodenal zone in rats with experimental peptic ulcer. *Biull Eksp Biol Med* 1987;103:532-4.
16. Sanderson MJ, White KL, Drake IM, Schorah CJ. Vitamin E and carotenoids in gastric biopsies: the relation to plasma concentrations in patients with and without *Helicobacter pylori* gastritis. *Am J Clin Nutr* 1997;65:101-6.
17. Seyyed Ali M, Neisi N, Darbor M, et al. β -carotene protects the gastric mucosa against ischemia-reperfusion injury in rats. *Eur Cytokine Netw* 2012;23:173-8.
18. Wedell J, Grobe R, Nagel B. Prophylactic effects of a long-term therapy with vitamin A in stress ulcer? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1976;101:243-5.
19. Kolomoets MIu, Kuz'menko IV, Chernukhina LA, Klimenko EP. Role of alpha-tocopherol and retinol in the antiradical protection of the body in peptic ulcer. *Ukr Biokhim Zh* (1978). 1992;64:79-84.
20. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, et al. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Adv Ther* 2017;34:1070-86.
21. Karakaya K, Barut F, Hanci V, et al. Gastroprotective effects of CoQ 10 on ethanol-induced acute gastric lesions. *Bratisl Lek Listy* 2015;116:51-6.
22. Rahmani A, Abangah G, Moradkhani A, et al. Coenzyme Q10 in combination with triple therapy regimens ameliorates oxidative stress and lipid peroxidation in chronic gastritis associated with *H. pylori* infection. *J Clin Pharmacol* 2015;55:842-7.



FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)
(1694-1778)

Okumak ruhu yüceltir.