

Helicobacter pylori ve Peptik Ülser Hastalığındaki Rolü

Mehmet Altın

Yoğun araştırmalara rağmen peptik ülser (PÜ) hastalığının nedeni henüz bilinmiyor. Duodenal ülser (DÜ)'li olgularda asid sekresyonu genellikle normalden fazladır. Pariyetal hücre sayısı daha çoktur ve gastrine duyarlılıkları artmıştır. Pepsinojen 1 de DÜ hastalarında artma eğilimindedir (1).

Peptik ülserli olgular aynı aile içinde daha sıktır. Ülser sıklığının aile bireylerindeki benzer patofizyolojik anormallikler veya çevre koşullarının da aynı olması ile açıklanıp açıklanamayacağı araştırmaya açık bir konudur. *Helicobacter pylori* kontaminasyonu ve kolonizasyonu için her iki faktör de önemli olabilir (2).

Aktif kronik gastrit ve duodenit nedeni olarak üst sindirim sistemi mukozasının üzerinde kolonize olan *H.pylori* bütün dünyada büyük ilgi çekmektedir. Bu bakterinin PÜ hastalarının büyük çoğunluğunda bulunması da ciddi spekülasyonlara neden olmaktadır.

Peptik Ülser Hastalığında *Helicobacter pylori* Prevalansı

DÜ hastalığında hemen bütün olgularda antrumda *H.pylori* saptanmıştır. Gastrik ülser (GÜ)'de *H.pylori* prevalansı daha azdır. Ancak tekrarlayan kronik GÜ hastalığına sahip olgularda prevalans biraz daha yüksektir. Tüm PÜ olgularında oran asemptomatik kontrol grubuna göre daha yüksektir (3-11). DÜ olgularında antrumda *H.pylori* kolonizasyonu yoğundur. Bunun nedeni olarak antrum yöresinin biyopsi örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi için uygun yapıya sahip olması gösterilmektedir. Tablo 1'de görülebileceği gibi bizim çalışmamız da benzeri çalışmalara yakın sonuçlar vermiştir (3,5,7,12-16).

Bulbusta *H.pylori* araştırması ile ilgili çalışmalar fazla değildir. Aktif ülserli bulbusta ülserden veya ülser etrafından

biyopsi almak ve değerlendirmek zorluklar içerir. *H.pylori* kolonizasyonu için yapısı bozulmamış epitel hücrelerini tercih eder. Biyopsi örnekleri bulbustan özellikle asid süpre eden tedaviden ve ülser iyileştikten sonra alınrsa *H.pylori* insidansı daha fazla olabilir. *H.pylori* kolonizasyonu yoğunluğu ile mukozadaki inflamasyon arasında paralellik gözlenmektedir (1). Kendi çalışma grubumuzda aktif ülserli bulbusta *H.pylori* pozitifliği % 50, ülserli bulbusta ise yine % 50 olarak saptandı. Ancak histopatolojik inflamasyon yönünden karşılaştırıldığında *H.pylori* oranı % 80'e ulaşmaktadır (17,18).

Peptik Ülser Hastalığında Gastroduodenal İnflamasyonun Önemi

DÜ hastalıklı olgularda ülseri çevreleyen mukozada inflamasyon bulguları vardır. Bu nedenle duodenit ile ülser aynı spektrumda kabul edilebilir ve ülser nüksünde duodenitin önemini göz önünde bulundurmak gerekir (1,19). Son yıllarda yapılan çalışmalar DÜ olgularının bulbusunda "antral mucoid metaplasia" varlığını ve *H.pylori* kolonizasyonu için bunun ortam hazırladığını göstermektedir. Antral metaplazik mukoza aktif DÜ bulunmayan olgularda da sık rastlanılan bir durumdur. Bu olguların bir dönemde DÜ olguları olduğu iddia edilmektedir. Bulbusta antral metaplazinin gelişmesinin aşırı mide asiditesine karşı oluşup oluşmadığı açıklanmaya muhtaç bir durumdur. Yine de asid azaltıcı cerrahi girişimlerden sonra bulbustaki metaplazik gelişmenin gerilediği gözlenmektedir (1,6,20).

DÜ'in antral gastrit ile beraber bulunduğu yıllardan beri bilinir. Tip B gastritlerin çoğunlukla nedeni *H.pylori* olduğuna göre DÜ'ülerde *H.pylori* sıklığı kaçınılmazdır. Tip A gastritlerde *H.pylori* seyrek olarak bulunur.

Yıllardır bilinen diğer bir husus GÜ'in yüzeysel aktif kronik veya kronik aktif gastrit zemininde geliştiğinin bilinmesidir. GÜ yerleşme yeri gastritin yaygınlığını yansıtır (1,9).

PÜ hastalığı mide ve duodenumda erozif lezyonlarla beraberdir. Özellikle DÜ'de prepilorik lezyonların sıklığı iyi bilinen bir olgudur. Prepilorik pli katmanlarına neden olur ki bu durum kuvvetli asidi durdurma amacı taşıyabilir. Doğrudan epitel hücrelerini atake etmeyen *H.pylori*'nin nasıl olup da inflamasyona neden olduğu konusunda müküsün özelliğinin kaybolması, hidrojen iyonu difüzyonunun kolaylaşması, *H.pylori*'nin üreaz aktivitesi sırasında ortaya çıkan amonyağın toksik etkisi, bakterinin salgıladığı toksin ve kemotaktik maddeler ya da flagellumları ile epitele tutunması, antijen-antikor reaksiyonunun oluşması gibi hipotezler ileri sürülmektedir (1,2,9,13,21-24).

Tablo 1. GÜ ve DÜ Olgularının Antrumunda *H.pylori* Pozitiflik Oranları

	Gastrik Ülser		Duodenal Ülser	
	Olgu Sayısı	% Hp (+)	Olgu Sayısı	% Hp (+)
Marshall ve Warren (10)	18	77	13	100
Langenberg <i>et al.</i> (12)	3	67	9	100
Petross ve Cohen (5)	28	54	25	60
Booth <i>et al.</i> (13)	12	57	25	78
Fiocca <i>et al.</i> (7)	27	90	30	88
Humphries ve Dooley (14)	20	84	64	93
Altın <i>et al.</i> (15)	-	-	41	79.4

Hp: *Helicobacter pylori*

Tablo 2. Peptik Ülserde *H.pylori* Eradikasyonu ve Tedavi Sonuçları

	Olgu Sayısı	Süre (hafta)	Tedavi	% İyileşme
Bayerdörffer <i>et al.</i> (24)	31	6	Bizmut tuzu Ofloksasin	100
Bayerdörffer <i>et al.</i> (25)	50	6	Ranitidin Ofloksasin	100
Hirschl <i>et al.</i> (8)	13	4	Ranitidin Siprofloksasin	92
Türkkan <i>et al.</i> (26)	20	4	Bizmut tuzu	90

Antibiyotik Tedavisi ile Ülserin İyileşmesi

Yalnız antibiyotik tedavisi ile, yalnız asid süprese eden tedavi ile veya her iki tedavinin kombinasyonu ile ülserin iyileştiği gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki sonuçlar üzerinde antibiyotik tedavisinin antibakteriyel etkisinin mi yoksa antibiyotiklere bağlı başka etkilerin mi rolü olduğu açıklanmış değildir (Tablo 2).

Mikroorganizmanın Eradikasyonunun Gastroduodenal Morfolojiye Etkisi

H.pylori tedavisinden sonra gastrik mukozadaki inflamasyonun iyileştiği hatta tamamen geçtiği gösterilmiştir (8,25,26). Bulbusta ise benzer değişiklikler bizmut tuzu teda-

visinden sonra gösterilmiştir. Aynı iyileşmenin asid süprese eden veya nötralize eden tedaviden sonra gözlenmediği bildirilmektedir. H2 antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri asidi süprese eder ve ülserin iyileşmesini hızlandırır. Ancak ülseri tedavi etmezler. İlk bir yılda % 80, ikinci bir yılda % 100 nüks görülür. İdame tedavisinde olsa bile nüks oranı % 48'in altına düşmez. Bu grup ilaçların gastroduodenal inflamasyona ve *H.pylori* kolonizasyonuna etkisi yoktur. Yine de son yıl-

larda tedavide kullanılan proton pompası inhibitörünün *H.pylori*'yi eradike ettiği yönünde yayınlar vardır. Omeprazol'un midedeki fizyolojik ortamı tamamen ortadan kaldırdığı ve böylece kolonizasyon ortamını kaybeden *H.pylori*'nin kendiliğinden yok olabileceği ileri sürülmektedir (1,8,24-31).

Ülser diyatezi olan olgularda *H.pylori* eradikasyonu sağlandığında mide/duodenum ülser nüksünde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu eradikasyondan sonra mukozanın normale dönmesi, normale dönen mukozanın agresif faktörlere daha dirençli olması ile izah edilebilir. Bakterinin eradikasyonu için özellikle üçlü kombinasyonun (bizmut tuzu, amoksisilin, metronidazol) daha etkili olduğu ve bu grupta bir yıl boyunca nüks görülmediği bildirilmektedir (8,24,25,28,29).

Bu olumlu bulgular dolaylı da olsa, *H.pylori* ve devam eden inflamasyonun ülserogeneze yeri olduğunu vurgular.

Sonuç olarak, özellikle antrumdaki aktif kronik inflamasyonun başlıca nedeni *H.pylori*'dir. Antral inflamasyon ve *H.pylori* kolonizasyonu DÜ, GÜ ve non-ülser dispepsili olgularda yüksek oranda birlikte bulunurlar. Ancak *H.pylori*'nin ülserogeneze yeri olabileceğini düşündürdüren ve yukarıda değindiğimiz bulgulara karşın, karşıt görüşler de vardır (Tablo 3 ve 4).

Tüm veriler *H.pylori*'nin PÜ hastalığı patogenezinde önemli yeri olduğunu ve *H.pylori* kolonizasyonu varsa ülserin nüksüne ve ülserle predispozisyona neden olduğunu ve klinisyenlerin ülser tedavisine yaklaşımlarını bu gerçeklerin ışığı altında belirlemeleri gerektiğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Tytgat GNJ, Rauws EAJ. Campylobacter pyloridis and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 183-95.
2. Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Helicobacter pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Berlin: Springer, 1990.
3. Warren JR. Unidentified curved bacille on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273.
4. Langenberg W, Rauws EA, *et al.* Identification of Campylobacter pyloridis isolates by restriction endonuclease DNA analysis. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 414-7.
5. Petross CW, Cohen H. Campylobacter pyloridis: relationship to peptic disease, gastric inflammation and other conditions. *Gastroenterology* 1986; 90: 1585A-9A.
6. Carrick J, Daskolopoulos G, Hazell S, *et al.* The role of Campylobacter pylori and gastric metaplasia in duodenal ulceration. *Aust NZ J Med* 1988; 18 (Suppl): 191-4.
7. Fiocca R, Villani L, Turpini F, *et al.* High incidence of Campylobacter-like organisms in endoscopic biopsies from patients with gastritis with or without peptic ulcer. *Digestion* 1987; 38: 234-44.

Tablo 3. Duodenal Ülserde *H.pylori*'nin Patogenetik Rolü

1. Duodenal ülserli olgularda *H.pylori* prevalansı % 85-100 arasındadır.
2. Antibiyotikler de asid süprese eden ilaçlar kadar ülseri iyileştirir.
3. Duodenal ülser nüksü klasik tedaviye göre antibakteriyel tedavide daha azdır.
4. Ülser hemen her zaman *H.pylori* eradikasyonu yetersizliği ve infeksiyonun yenilenmesi ile beraberdir.

Tablo 4. *H.pylori*'nin Duodenal Ülser Patogenezinde Rolü Olmayacağını Düşündürdüren Bulgular

1. Duodenal ülser erkeklerde daha sıktır; *H.pylori* değildir.
2. *H.pylori* prevalansı yaşa paralel olarak artar; duodenal ülserde artmaz.
3. Bakteri mevcudiyeti devam etmesine rağmen ülser krateri iyileşir.
4. İnfekte kişilerin çoğunda peptik ülser gelişmez.
5. *H.pylori* kolonizasyonu olmadan da ülser oluşabilir (Zollinger-Ellison sendromu vs).

8. Hiresli AM, Stonek G, Rotter M, *et al.* Campylobacter pylori gastritis and ulcus pepticum. *Wien Klin Wochenschr* 1987; 99: 493-7.
9. Hui WM, Lam SK, Chau PY, *et al.* Pathogenetic role of Campylobacter pyloridis in gastric ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 1987; 2: 309-16.
10. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
11. Yeomans ND. Bacteria in ulcer pathogenesis. *Clin Gastroenterol* 1988; 2: 573-9.
12. Langenberg MC, Tytgat GNJ, Schipper MEI. Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* 1984; 1: 1348-52.
13. Booth L, Holdstock G, MacBride H, *et al.* Clinical importance of Campylobacter pyloridis and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 1986; 39: 215-9.
14. Humphries H, Dooley D. Effect of therapy on Campylobacter pyloridis: a randomised trial. *Gut* 1987; 27: 611-7.
15. Altın M, Finci R, Onaylı M, Yılmaz İ. Endoskopik antrum biyopsilerinde Campylobacter pyloridis inflamasyon ve duodenum ülseri ile ilişkisi. *GATA Bül* 1987; 29: 451-9.
16. Altın M, Finci R, Onaylı M, Yılmaz İ. Endoskopik olarak normal ve duodenum ülserli bulbus mukozasında CP ve inflamasyon ile ilişkisi. *GATA Bül* 1988; 30: 787-92.
17. Altın M, Finci R, Alper A, *et al.* Endoskopi antrum bulbus fundus biyopsilerinde Campylobacter pylori inflamasyon, duodenal ülser ile ilişkisi, anti ülser tedavisinin etkinliği. *Turk J Res Med Sci* 1989; 57: 210-8.
18. Hui WM, Lam SK, Chau PY, *et al.* Persistence of Campylobacter pylori despite healing duodenal ulcer and improvement of accompanying duodenitis and gastritis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1255-60.
19. Wyatt JJ, Rathbone BJ, Dixon MF, Heatley RV. Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987; 40: 841-8.
20. McNulty CA, Watson DM. Spiral bacteria of gastric antrum. [letter] *Lancet* 1984; 1: 1068-9.
21. Rauws EAJ, Langerberg W, Tytgat GNJ, *et al.* Campylobacter pyloridis associated chronic antral gastritis. *Gastroenterology* 1988; 94: 33-40.
22. Slomiany BL, Bilski J, Sarosiek J, *et al.* Campylobacter pyloridis degrades mucin and undetermines gastric mucosal integrity. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 144: 307-14.
23. Thomsen L, Tasman-Jones C, *et al.* The effect of Campylobacter pylori on H diffusion through human gastric mucus. In: Peterson FL, ed. *Campylobacter pylori: A Multidisciplinary Workshop*. New York: Springer, 1988.
24. Bayerdörffer E, Pirlot T, Sommer A, *et al.* Ofloxacin in der therapie Campylobacter pyloridis-positiver ulsera duodeni. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 1407-10.
25. Bayerdörffer E, Pirlot T, Sommer A, *et al.* Ofloxacin in der therapie resistenten ulsera duodeni. *Z Gastroenterol* 1988; 26: 155-8.
26. Türkkän M, Altın M, Yılmaz İ. Aktif duodenal ülserin sağlığında koloidal tri-potassium di citratobismuthate. *GATA Bül* 1985; 27: 553-8.
27. Altın M, Finci R, Onaylı M, Alper A, Gözdaşoğlu R, Yılmaz İ. Endoskopik biyopsilerde CP saptanan olgularda, ranitidin, sucralfate, tripotasyum di citrato bismuthate tedavisinin etkinliği. *GATA Bül* 1988; 30: 95-100.
28. Coghlan JG, Gilligan D, Humphries, *et al.* Campylobacter pylori and recurrence of duodenal ulcer a 12 month follow-up study. *Lancet* 1987; 2: 1109-11.
29. Diaz MQ, Escobar AS. Metronidazole versus cimetidine in treatment of gastroduodenal ulcer. *Lancet* 1987; 1: 907-11.
30. Lee FI, Samloff IM, Hardman M. Comparison of tri-potassium di citrato bismuthate tablets with ranitidine in healing and relapse of duodenal ulcer. *Lancet* 1985; 1: 1299-302.
31. Malferteiner P, Stenescu A. Chronic erosive gastritis: a therapeutic approach with bismuth. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (Suppl 142): 87-92.