

## PEPTİK ÜLSER ETİYOLOJİSİNDE HELICOBACTER PYLORI'NİN ROLÜ VE TEDAVİSİ

### HELICOBACTER PYLORI AND ITS ROLE IN PEPTIC ULCER DISEASE AND THERAPY

Haydar KÖKSAL\*

**Özet:** 1984 yılında Warren ve Marshall'ın gastritli hastalarda *Helicobacter pylori* izole etmeleri, peptik ülser etiolojisinde yeni yaklaşımlar getirmiştir. Duodenal ülserli hastaların tamamına yakınında antral *Helicobacter pylori* gastritine rastlanması, bu bakterinin peptik ülser etyopatogenezinde etken olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar, *H. pylori*'nin mide mukozal defans mekanizmalarını bozarak duodenal ülser oluşumunda kolaylaştırıcı rol oynadığını düşündürmektedir. Tedavisinde, yalnız antibiyotikler yerine, antibiyotik ve asit süpresif tedavinin birlikte kullanımının yararlı olduğu kabul edilmektedir.

**Summary:** The isolation of *Helicobacter pylori* from human gastric mucosa by Warren and Marshall in 1984, has given new approaches in etiology of peptic ulceration. Approximately all of duodenal ulcer patients have displayed antral gastritis with *Helicobacter pylori*, made strong suspicion of the bacteria in the etiology of duodenal ulcer. In therapy, combination of antibiotics to acid suppressive therapy should be preferred to antibiotics only.

## G İ R İ Ő

Yoğun araştırmalara rağmen peptik ülser etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik predispozisyona ilave olan çevresel etkenler nedeni ile oluştuğu kabul edilmektedir. Mukozal seviyede peptik ülser, saldırgan etkenlerin, temelde mide asidi ve pepsin ile mukozal savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmasıdır. Duodenal ülserli hastalarda mide asid seviyesi normal kişilerden daha yüksektir. Zollinger-Ellison sendromu olan hastalarda çok yüksek asid seviyesine rağmen bazı hastalarda duodenal ülser görülmeyebilir. Bu nedenle mukozal defans mekanizmalarındaki bozukluklar da dikkate alınmalıdır (1).

---

\* Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı.

Warren ve Marshall'ın (1984), gastritli hastalarda *H. pylori* izole etmeleri ile duodenal ülser etyopatogenezinde bakteriyel faktörler değişik çalışmalarda öne sürülmüştür (2, 3). Duodenal ülserli hastalarda % 94-100 oranında antral *H. pylori* gastriti vardır. Duodenal ülserde bu kadar yüksek oranda *H. pylori* izole edilebilmesi, etiyolojik bir ilişkiyi düşündürmektedir (Tablo 1). Yapılan çalışmalar, *H. pylori*'nin ülser etiyolojisinde direkt etkiden ziyade, mukozal defans mekanizmalarını bozarak kolaylaştırıcı rol oynadığını düşündürmektedir (4, 5, 6).

*H. pylori*, mukozal defans mekanizmalarından mukus üzerinden etkisini göstermektedir. Bakteri mukus yapısını bozduktan sonra, mukozal epitel hücrelerindeki Lactosylceramide sulfat ve GM3 ganglioside yapılarına tutunarak epitel hücrelerini tahrip etmektedir. Böylece zedelenen mukozanın, saldırgan etkenlerle peptik ülserle dönüştüğü öne sürülmüştür (7).

Peptik ülserli hastalarda çok yüksek oranda *H. pylori* izole edilmesi etiyolojik bir ilişkiyi düşündürmektedir. Yapılan birçok çalışmaya rağmen, etiyolojideki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

#### *Peptik Ülser Hastalığında Helicobacter pylori Prevalansı*

Duodenal ülserli hastaların yaklaşık tamamında antrumda *H. pylori* kolonizasyonu vardır. Mide ülserli hastalarda ise bu oran daha düşüktür. Mide ülseri etiyolojisinde ilaç etkisi nedeni ile bu oranın düşük olduğu kabul edilmektedir (8).

AIDS hastalarındaki gastritlerde *H. pylori* insidansı normal popülasyondan daha düşük bulunmuştur. Bu hastalarda yoğun antibiyotik kullanımı ve immün yetmezlik *H. pylori* kolonizasyonunu engellemektedir (9). Duodenal bulbusta *H. pylori* insidansına ait fazla çalışma yoktur. Aktif ülserli, ödemli duodenal bulbustan kaliteli biyopsi almak teknik olarak zordur. Ülser kraterinden alınan biyopsilerde *H. pylori* üretmek çok zordur. Zira, *H. pylori* kolonizasyonu için sağlam, mukus sekrete eden epitel hücrelerine gerek vardır (10).

Duodenal ülserli hastalarda, duodenal bulbusta "antral mucoid metaplasia" dikkat çekici bir bulgu olarak görülmektedir (11). *H. pylori* kolonizasyon için mide mukozasına bağımlıdır ve kolonizasyon bu metaplazik adacıklar civarında olmaktadır. Duodenal bulbustan *H. pylori* izolasyonu, bu adacıklardan biyopsi alınarak mümkündür (12).

*Helicobacter* ile birlikte olmayan gastritte, asid fazlalığına cevap olarak duodenumdaki gastrik metaplazinin koruyucu bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Eğer kişi, *H. pylori* ile enfekte olursa, duodenumdaki gastrik metaplazi adacıkları da kolonize olup, enfekte olacaktır. Duodenumdaki bu inflamasyon ya direkt olarak ülserasyona gidecek veya üserojenik etkenlere karşı duodenal mukozayı daha hassas hale getirerek sonuçta duodenal ülser gelişebilecektir (13). Tablo 1'de duodenal ülserli hastalarda *H. pylori* prevalansına ait değişik çalışmalar görülmektedir.

Tablo 1

**Duodenal Ülserli Hastalarda H. pylori Prevalansına Ait Değişik Çalışmalar**

	<u>% H. pylori Pozitliliği</u>
Marchall et al. (14) (1985)	90
Booth et al. (15) (1986)	78
Altın ve ark. (16) (1987)	79.4
Rauws et al. (17) (1988)	100
Goodwin et al. (18) (1988)	100
Borody, TJ et al. (19) (1992)	94

Mide ülserli hastalarda H. pylori prevalansı, duodenal ülserli hastalardan daha düşüktür. Mide ülserinde H. pylori oranının ortalama % 70 olduğu kabul edilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2

**Mide Ülserli Hastalarda H. pylori Prevalansına Ait Değişik Çalışmalar**

	<u>% H. pylori Pozitliliği</u>
Marchall ve Warren (2) (1984)	77
Mc Nutt ve Watson (20) (1984)	63
Niemala et al. (21) (1987)	58
Jiang et al. (22) (1987)	86
Ludtke PE, et al. (23) (1991)	70

*Helicobakter pylori Gastritinde Tedavi*

H. pylori gastritinde bakterinin eradikasyonu hastaların büyük çoğunluğunda gastrit bulgularının düzelmesine yol açar. Bismuth bileşikleri ile yapılan tedavide, midedeki inflamasyonla birlikte duodenal inflamasyon bulguları da gerilemektedir (24).

Catalano ve arkadaşları, tek başına omeprazol tedavisi ile peptik ülserde % 90 iyileşme sağlarken, H. pylori eradikasyonunun % 95 olduğunu bildirmişlerdir. Tek başına ranitidine ise % 5 hastada H. pylori eradikasyonu sağlarken, peptik ülserde % 80 oranında iyileşme sağlamıştır (25).

Wagner S. ve arkadaşları ise, tek başına omeprazol tedavisi ile % 15 vakada H. pylori eradikasyonu sağladıklarını bildirmektedir (15). En iyi sonucu üçlü tedavi (Bismuth bileşikleri, Metronidazole, Amoxicilline) ile elde etmişlerdir (% 83). Tek başına Bismuth bileşikleri ise % 50 oranında H. pylori eradikasyonu

sağlamıştır (26). Tytgat C., kendi serisinde üçlü tedavi sonrası iyileşen ve *H. pylori* eradikasyonu yapılan hiçbir vakasında rekürrens olmadığını bildirmiştir (8). *H. pylori*, direkt olarak peptik ülser etiolojisinde rol oynamamaktadır. Mukozal defans mekanizmalarını bozarak peptik ülser oluşumunu kolaylaştırdığı kabul edilmektedir (4, 7). Bu nedenle, *H. pylori* eradike edilemeyen birçok vakada asid süpresyon tedavisi ile ülser iyileşmesi gösterilmiştir. Bu vakalarda gastrit aynen devam etmekte, peptik ülser ise iyileşmektedir. Fakat bu vakalarda, rekürrens oranı daha yüksek, rekürrens aralığının da daha kısa olduğu gözlenmektedir (4).

Lai KH ve arkadaşları, peptik ülser tedavisinde esas hedefin *H. pylori* değil, mide asiditesi olduğunu öne sürmüştür (27). Oysa yapılan diğer çalışmalar, asid süpresyonu ile birlikte *H. pylori*'nin de tedavi edilmesini gerektiğini göstermiştir. Zira *H. pylori* eradike edilemeyen vakalarda ülser rekürrenslerinin büyük çoğunlukla bakterinin eradike edilemediği gruplarda olduğu bilinmektedir (4, 8, 28).

Peptik ülser tedavisinde tek başına ya da asid süpresif tedaviye ilave olarak antibiyotik kullanımına ait değişik çalışmalar yayınlanmıştır. Ek olarak verilerin antibiyotiklerin, ülser iyileşmesini hızlandırdığı kabul edilmektedir. Bismuth bileşiklerinin, antibakteriyel etkisi yanında etki de gösterdiği bilinmektedir. En iyi sonuçlar, Bismuth bileşikleri ile kombine olarak kullanılan ikili antibiyotiklerle -üçlü tedavi- alınmıştır (26, 29, 30).

Antibiyotiklerin mide sıvısına sekrete edilebilmeleri de dikkate alınmalıdır. Metronidazole ve eritromisin mide mukozasından sekrete edilirken, ampisilin'in sekrete edilemediği gösterilmiştir (31).

Peptik ülserli hastalarda çok yüksek oranda *H. pylori* izole edilmesi etiyolojik bir ilişkiyi düşündürmektedir. Peptik ülser tedavisinde hedef yalnızca mide asiditesi olmamalı, *H. pylori*'nin eradikasyonu da gözönünde bulundurulmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Freston WC: Overview of Medical Therapy of Peptic Ulcer Disease. *Gastroenterology Clinics of North Am*, Vol 19, No (1): 121-140, 1990.
2. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 2: 1311-1315, 1984.
3. Megraud F, Lomanliatte H: *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. Evidence suggesting causation. *Dig Dis Sci*, 37 (5): 769-72, 1992.
4. Bransom CJ, Boxer ME, Palmer KR, et al: Mucosal cell proliferation in duodenal ulcer and duodenitis. *Fut*, 22: 277-282, 1981.
5. Lee A: *Helicobacter pylori*: causal agent in peptic ulcer. Microbiological aspects. *J Gastroenterol Hepatol*, 6 (2): 115-20, 1991.
6. Heatley RV: The treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 6 (3): 291-303, Jun 1992.
7. Slomiany BL, Slomiany A: Mechanism of *Helicobacter pylori* pathogenesis: focus on mucus. *J Clin Gastroenterol*, 4 Supp 1: 114-121, 1992.
8. Tytgat GNJ, Rauws EAJ: *Campylobacter pylori* and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterology Clinics of North Am*, Vol: 19, No: 1, March 1990.

9. Edwards PD, Carriks J, Turner J, et al: Helicobacter pylori associated gastritis is rare in AIDS: antibiotic effect or a consequence of immunodeficiency? *Am J Gastroenterol*, 86 (12): 1761-4, Dec 1991.
10. Good Win CS, Armstrong JA, Marshall BJ: Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol*, 39: 353-365, 1986.
11. Wyatt JJ, Rathbone BJ, Dixon MF, et al: Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol*, 40: 841-848, 1987.
12. Bode G, Malfertheiner P, Ditschuneit H: Invasion of Campylobacter like organisms in the duodenal mucosa in patients with active duodenal ulcer. *Klin Wochenschr*, 65: 144-146, 1987.
13. Wyatt JJ: Campylobacter pylori duodenitis and duodenal ulceration. Blackwell Scientific Publications, 117-124, 1989.
14. Marshall BJ, Mc Geachie DB, Rogers PA, et al: Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Australia*, 142: 439-444, 1985.
15. Booth L, Holdstock G, Mac Bride 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*, 39: 215-219, 1986.
16. Altın M, Finci R, Onaylı M, et al: Endoskopik antrum biyopsilerinde Campylobacter pyloridis inflamasyon ve duodenum ülseri ile ilişkisi. *GATA Bül*, 29: 451-9, 1987.
17. Rauws EAJ, Langenber W, Houthoff HJ, et al: Campylobacter pyloridis associated chronic active antral gastritis; a prospective study of its prevalence and the effect of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology*, 94: 33-40, 1988.
18. Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, et al: Prevention of nitroimidazole resistance in Campylobacter pyloridis by co-administration of colloidal bismuth subcitrate. Clinical and invitro studies. *J Clin Pathol*, 41: 207-210, 1988.
19. Borody TJ, George LL, Brandl S, et al: Helicobacter pylori negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol*, 86 (9): 1154-7, Sep 1991.
20. Mc Nulty CAW, Watso DM: Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet*, 1068-1069, -İ. 1984.
21. Niemala S, Karttunen T, Lehtola J, et al: Campylobacter-Like organisms in patients with gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol*, 22: 487-490, 1987.
22. Jiang SJ, Lui WZ, Zhang DZ, et al: Campylobacter like organisms in chronic gastritis, peptic ulcer, and gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol*, 22: 553-558, 1987.
23. Ludtke FE, Mairhof S: Helicobacter pylori colonization in surgical patients. *Chirurg*, 62 (10): 732-8, Oct 1991.
24. Lambert JR, Borromeo M, Korman MC, et al: Effect of colloidal bismuth on healing and relapse of duodenal ulcers: role of Campylobacter pyloridis. *Gastroenterolog*, 92:1489 A, 1987.
25. Catalano F, Mangiameli A, Inserra G, et al: Omeprazole usranitidine in the short term treatment of Helicobacter pylori positive duodenal ulcer. *Ital J Gastroenterol*, 23 (1): 9-11, Jan 1991.
26. Wagner S, Varrentrapp M, Haruma K, et al: The role of omeprazole (40 mg) in the treatment of gastric Helicobacter pylori infection. *Z Gastroenterol*, 29 (1): 595-8, 1991.
27. Lai KH, Chang FY, Tsay SH, et al: Medical treatment of duodenal ulcer: acid inhibition or Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol*, 6 (2): 141-4, 1991.
28. Patchett S, Beattie S, Leen E, et al: Helicobacter pylori and duodenal ulcer recurrence. *Am J Gastroenterol*, 87 (1): 24-7, Jan 1992.
29. Rautelin H, Kosunen TU: Helicobacter pylori and associated gastroduodenal diseases. *APMIS-99* (8): 677-95, 1991.
30. Bologna E, Stroppiana M, Peyre S, et al: Helicobacter pylori infection: comparison among four different therapeutic regimens. *Panmineura Med*, 34 (1): 13-18, 1992.
31. Van Zanten SJ, Goldie J, Hollingsworth J: Secretion of intravenously administered antibiotics in gastric juice: implications for management of Helicobacter pylori. *J Clin Pathol*, 45 (3): 225-7, 1992.