

Helicobacter pylori'nin Nonsteroid Antiinflatuar İlaç Kullanımı ile Oluşan Gastropati ve Rezidüel Gastrik Sıvıdaki Prostaglandin E₂ Düzeyi ile Arasındaki İlişki

RELATIONSHIP OF HELICOBACTER PYLORI WITH NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUG INDUCED GASTROPATHY AND PROSTAGLANDIN E₂ LEVELS IN RESIDUAL GASTRIC JUICE

Mesut BAŞAK*, Muammer ÜÖZAYDIN**, Yusuf YAZGAN***, Ramazan ÖZTÜRK****, A. Kemal GÜRBÜZ*****, Zeki ÇANKIR*, Seçkin COŞANSEL*****, Levent DEMİRTÜRK*****, Mehmet DANACI*****

* Yrd.Doç.Dr. üATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği,
** Uzm.Dr..(ATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği.
*** t'zm.ür.,GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,
**** Uzm.Öğr.,GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,
***** Doe.Dr.,GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği,
***** Uzm.Öğr.,GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği.
***** Prof.Dr.,GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

Özet

Bu çalışmada amacımı:; J)lascho, nimcsulid, asemetazin ve na/iroksen Na kullanan hastalarda, hu NSAIİ 'hırın kullanımı İh' oluşun gastropati. rezidüel gastrik sıvıdaki PGE₂ düzeyi ve Helicobacter pylori (IIP) arasındaki ilişkinin incelenmesidir. (alışmuva: Mart ve Haziran 1997 tarihleri çarasında, ilk ctnlosko/tilcri normal ve ortalama yaşları 21.10±1.29 yıl olan, IHI) erkek hasta dahil edilmiştir. Hastalar 25'er kişilik 4 gruba l/lascho İh. 2x1, Nimcsulid KHI mg İh. 2x1. Naproksen Na 550 mg İh. 2x1, Asemelazin 60 mg İh. 2x1 ayrılarak, tedavi öncesi ve ' günlük tedavi sonrasında rezidüel gastrik sıvıdaki PGE₂ değerleri R/A ile çalışıldı. Gastrik mukoza! lezvonlar Lanza skorlamasına göre değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda HP (•) lıgı "4,50 oranında idi. P/asebo, nimcsulid, naproksen Na ve asemetazin gruplarında HP (+) lıgı sırasıyla %4,4< " ,.60. "4,52. "4,40 oranında bulundu. Hasta grupları arasında HP (+) jıgı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoklu. Kullanılan NSAIİ grubunu dikkate almaksızın HP (+) ve HP (-) olan hastalarda tedavi öncesi PGE₂ değerleri sırasıyla '4.93:57.27 pg./İl ve 93.İS±60.00 pg/İl f/r"0.0001), tedavi sonrası PGE₂ değerleri ise sırasıyla 71.17±52.83 pg/ml ve 88.82±57.83 pg/ml (pr'0.0005) idi. Hasla gruplarında HP (+) ve HP (-) obua durumuna göre Lanza skorları arasında an-

Summary

The aim of lıds study is to investigate the patients using iimesidide, naproxen Na and accmetacin when compared with plaeebofor the resultant nonsteroid unliinllainiitorv drug (NSAIİ) gıstropaty, PGE₂ levels in residual gastric/nice, and the relationship with Helicobacter jylori till). 100 male patients with normal first visit endoscopies ami it mean age of 21.10±1.29 years: were enrolled to this study between March and June 1997. Patients were divided into 4 groups consisted of 25 persons (Placebo hid, Nimcsulide 100 mg bid, Naproxen Na 550 mg bid, Accmetacin 60 mg bid), and PGI-N levels were determined by RIA in residual gastric juice before and after 7 days of treatment. Gastric mucosal lesions were evaluated according to Lanza score. Fıfily percent of the patients in the study were HP (+). HP posılvity in placebo, iimesidide, naproxen Na and accmetacin groups were 48" ,. 60%, 52% and 40% , respectively. There was no statistically significant difference between die patient groups and IIP i>osılvity. PGE₂ levels -without taking into consideration which NSAİf) useil- were '4.93±57.27 pg/ml in HP(+) group and 93. İS±dllaH) pg/ml in Hf(-) group (p<0.0001) before treatment, and 71.17±52.83 pg/ml and 88.82±57.83 pg/ml (>--.0.0005) after treatment. There was no statistically significant difference between patient groups for IIP posılvity and Lanza scores (p A).(05). Severity category distribution of gastric mucosal lesions were not different according to HP posılvity -without taking into consideration which NSAİD used-, and also mean Lanza scores were similar in both groups (p A). 05). There was a weak negative correlation between PGIN levels and HP posılvity (r: 0.362).

Geliş Tarihi: 02.03.1 WS

Yazışma Adresi: Dr.Zeki ÇANKIR
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği. İSTANBUL

lınuu fark saptanmadı ($p > 0.05$). Kullanılan NSAİİ grubunu dikkate almaksızın HP (+) ve HP (-) olan hastalarda gastrik mukozal lezyonların şiddet kategorilerinin dağılımı birbirinden farklı alımtı. ayrıca her iki grupta ortalama Lanza skorları yine birbirine benzer olarak bulundu ($t > 0.05$). PGI₂ değerleri HP (+) ligi arasında zayıf derecede negatif korelasyon mevcuttu ($r : 0.362$).

Sonuç olarak IIP varlığı NSAİİ'lerle oluşan akut dönem gastrik lezyonları artırılmıyken birlikte, rezidüel gastrik sıvıdaki POEİ değerleri IIP varlığında düşük olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori.
Nonsteroid Antiinflamatuar ilaçlar.
Ciastopati. Prostaglandin LA

T Klin Gastroenterohepatoloji 1998, 9:57-64

Helicobacter pylori (HP) gram negatif, spiral şeklinde, birden fazla kısa flagellaya sahip, mikroaerofilik bir basildir (1). Doku kesitlerinde ve yayma incelemelerinde; gümüş boyası, gram boyası, hemotoksilen-eozin ve giemsa ile görülebilir (1,2). Mide mukozasında kolonize olduğunda geçici olarak paryetal hücrelerden asil salınımını azaltırken, diğer yandan D hücre yoğunluğunda azalma ile birlikte, pik asit output'u artar (3-5). HP'ye bağlı kronik gastritte, özellikle midenin antrum kısmı invaze olur. HP bu bölgedeki G hücrelerini uyarır ve gastrin salgısının artmasına neden olur (6). Nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'ler ile HP arasındaki etkileşim hücresel ve biyokimyasal seviyede olmaktadır. (7,8). NSAİİ kullanımı sonucu oluşan gastrik mukozal lezyonlarda HP'nin rolü değişik çalışmalarda değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (9-13).

Bu çalışmada amacımız; plasebo, nimesülid, asemetazin ve naproksen Na kullanan hastalarda, bu NSAİİ'lerin kullanımı ile oluşan gastropati, rezidüel gastrik sıvıdaki PGI₂ düzeyi ve Helicobacter pylori arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya; Mart-Haziran 1997 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde, kas ve iskelet sistemine ait hastalıkları nedeniyle yatırılarak takip edilen ve özofagogastroduodenoskopi (ÖGD)'yi kabul eden olgular dahil edilmiştir. Kliniğe başvurusunda gastrointestinal semptomları olmayan ve çalışmanın kabul kriterlerine uygun olan toplam 132 olgudan,

In conclusion, the presence of HP does not increase acute gastric lesions due to NSAID usage, but its presence decreases PGI₂ levels in residual gastric juice.

Key Words: Helicobacter pylori.
Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs.
Gastropathy. Prostaglandin I₂

T Klin J (gastroenterohepatol 1998, 9:57-64

ilk ÖGD'sinde tamamen normal endoskopik görünüm saptanan 100 erkek hasta çalışma grubu olarak belirlenmiştir.

Hastaların çalışmaya kabul kriteri; hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi, son bir aydır bizmut bileşiği, omeprazol, H₂ reseptör bloken ve antibiyotik kullanmıyor olması, son 15 gündür kortikosteroid kullanmamış olması, peptik ülser anamnezi olmaması ve gastrit veya ülserle yönelik operasyon geçirmemiş olması, NSAİİ intolerans öyküsü bulunmaması, PGE₂ düzeyini etkileyebilecek diğer bir ilaç kullanma zorunluluğu bulunmaması, kanama diyatezi, kalp yetmezliği, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı, renal yetmezliği, inflammatuar bağırsak hastalığı ve malabsorbsiyon sendromu hikayesi bulunmaması, protrombin zamanının kısa (<50) ve trombosit sayısının <50.000/mm³ olmaması, ilaç kullanımında uyumlu olunması olarak belirlenmiştir. Alkol kullanım hikayesi olan hastalarda en az 48 saatlik boşluk dönemi bırakıldı. Sigara kullanan hastaların çalışma süresince içtikleri sigara sayısında değişiklik yapmamaları önerildi.

Hastalar 4 eşit gruba ayrılarak, yemeklerden sonra olmak üzere, 1. grup hastaya Plasebo tablet (tb.) 2x1 peroral (p.o.), 2. grup hastaya Nimesülid 100 mg tb. (Mesulid tb.) 2x1 p.o., 3. grup başlıya Naproksen Na 550 mg tb. (Apranax fort tb.) 2x1 p.o. ve 4. grup hastaya Asemetazin 60 mg tb. (Rantudil fort tb.) 2x1 p.o. olarak, ÖGD'nin yapıldığı gün başlandı.

Hastaların karakteristik özellikleri Tablo Ede gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

Özellikler	Plascho (n: 25)	Nimesulid (n: 25)	Naproxen Na (n: 25)	Acemctazin (n: 25)
Yaş(YılKOrl.'Sİ)	20.68±0.69	21.16±1.10	21.20±1.29	21.34±1.80
IIP (i.)	2/13	15/10	13/12	10/15

0(H). Olympus GIF K20 ve Fujinon UG1-FP7 fiberendoskoplar kullanılarak yapıldı. Endoskoplar ve biyopsi forsepsleri, %10 süksinik asit ve dime-toksiltetrahidrofuran (Gigascpt) içerisinde 15-30 dakika süre bekletilerek dezenfekte edildi.

Endoskopik inceleme öncesinde % 10'lık sprey Lidokain (Xylocain) ile topikal anestezi ve premedikasyon uygulandı.

İlk OGD'si tamamen normal saplanan hastalardan, tedavi (incesi ve sonrası PGE₂ düzeylerinin ölçümü için, standart tip kanü ile 5 ml rezidüel gastrik sıvı, ilk ve kontrol endoskopileri esnasında alındı. Gastrik sıvı örnekleri çalışılncaya kadar -70°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

(iastrik sıvı alınmasını takiben oval cup biyopsi forseps ile antrumdan HP varlığı için biyopsi örnekleri alındı. HP pozitifliğinin değerlendirilmesi patoloji kliniği tarafından histolojik olarak yapıldı.

Bütün endoskopiler ile biyopsilerin ve gastrik sıvıların alınması aynı gastroenteroloji uzmanı tarafından yapıldı,

(iastrik sıvıdaki PGF₂ düzeylerinin ölçümü Sarosick ve ark.Tun (14) tanımladığı şekilde yapıldı. PGE₂ ölçümü için; 'Prostaglandin E₂ (¹²⁵I) assay system with magnetic separation RPA 530 (Amersham International pie)' kiti kullanıldı. CIS kolon olarak, 'Minicolumns for sample purification, AmprepTM CIS, RPN 1900 (Amersham International pie)' kullanıldı. Alman gastrik sıvı örneğinin 0.5 ml içerisine, pH 7.0'da hazırlanmış, ° ml sitrat ve 200 mg aspirin içeren sitral tampondan

0.1 ml konularak asidifikasyon yapıldı. Örnekler çalışılacağı zaman 0.5 ml %A sulu etanol ve 10 pl glasiyal asetik asit ilave edildikten sonra, elde edilen örnek oda ısısında 5 dakika bekletilerek 3800 devirde 2 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi ile elde edilen süpernatant, 2 kolon %10 etanolle yıkanmış Amprep C18 kolonlardan geçirildi. Kolonlar 1 kolon volüm distile su ve 1 kolon volüm hexan ile yıkandı. PGE-, kolonlardan 2x0.75 ml etil asetat geçirilerek ayrıştırıldı. Ayrıştırılan örnekler toplanarak kuru nitrojen gazı altında 30 dakikada cvaporasyon yapıldı. Kuru PGE₂ örnekleri toplanarak üzerine pH 7.0'da hazırlanmış jellatinli fosfat tampondan 100 ul ilave edildi. Sonuç solüsyonu üzerine 100 pl metil oksimat ilave edildi ve 60°C derecede 1 saat inkübe edilerek örnekleri" RİA ile çalışıldı.

Hastaların sekizinci gün ilaç tedavilerinin son dozları verildikten 2 saat sonra kontrol endoskopileri yapıldı. Kontrol endoskopisinde endoskopik görüntü değerlendirilmesi ile gastrik mukozal lezyonların mevcut olup olmadığı araştırıldı, (iastrik mukozal lezyonların şiddeti Lanza skoruna göre değerlendirildi (15). Lanza skorlaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bütün değerler ortalama+standart sapma olarak belirtildi. Gruplar arasında değerlerin farklılığın göstermede, bağımsız iki grup ortalaması için 'student t testi' kullanıldı. İki grup arasında başlangıç ve bitiş değerleri arasındaki farklılığı göstermede tek yönlü varyans analizi ve ki-kare testi uygulandı. Değerlerin birbiriyle ilişkileri korelasyon katsayısı ile belirlendi (16). İstatistik

Tablo 2. Lanza Skorlaması

Skor şiddeti	(iastrik Muko/al Endoskopik Ciörünim
0	Görünür ic/yon odağı yok Bir hemoraji ve erozyon odağı (1 cm'den kısa aralıklı iki ayrı lezyonun birlikte varlığı tek lezyon olarak değerlendirilebilir)
2-10	arası hemoraji veya erozyon odağı i i-25 arası hemoraji veya erozyon odağı
4	25'den fazla hemoraji veya erozyon odağı, herhangi büyüklükteki bir ülser

hesaplamaları Microstat istatistik programı ve Microsoft Excel for Windows version 7.0 ile yapıldı.

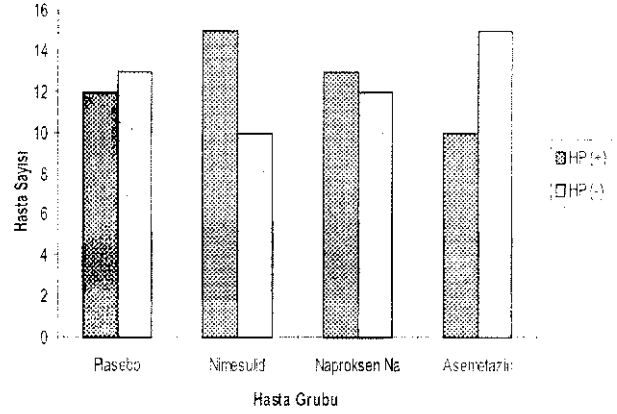
Bulgular

Çalışmamıza ortalama yaşları 21.10±1.29 yıl (20-27 yaş arası) olan 100 erkek hasta dahil edildi. Hastalar çalışmada kullandıkları ilaca bağlı olarak 4 gruba ayrıldı. Plasebo, nimesulid, naproksen Na ve asetmetazin gruplarında ortalama yaş sırasıyla 20.68±0.69 yıl, 21.16±1.10 yıl, 21.20±1.29 yıl ve 21.34±1.80 yıl idi. Hasta gruplarında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ değerleri plasebo grubunda 79.59±34.36 pg/ml ve 79.34±4.72 pg/ml (p>0.05), nimesulid grubunda 93.03±46.84 pg/ml ve 75.13±39.71 pg/ml (p<0.005), naproksen Na grubunda 96.24±57.71 pg/ml ve 57.37±46.59 pg/ml (p<0.0001), asetmetazin grubunda ise 103.86±50.53 pg/ml ve 75.38±47.29 pg/ml (p<0.0005) olarak bulundu. Nimesulid ve naproksen Na, nimesulid ve asetmetazin, asetmetazin ve naproksen Na gruplarının tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ değerleri arasındaki farklar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.0005, p<0.05, p<0.01). Lanza skorlaması ile PGE₂ değerleri arasında ise ters yönde zayıf korelasyon mevcuttu (r : 0.215).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda HP (i)Tiği %50 oranında idi. Plasebo, nimesulid, naproksen Na ve asetmetazin gruplarında HP (<Eliği sırasıyla %48, %60, %52, %40 oranında bulundu. Hasta grupları arasında HP (i)Tiği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hasta gruplarının HP varlığına göre dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. HP (+) ve HP (-) olgularının gruplara göre dağılımı

Kullanılan NSAİİ grubunu dikkate almaksızın HP (i) ve HP (-) olan hastalarda tedavi öncesi PGE₂ değerleri sırasıyla 74.93±57.27 pg/ml ve 93.18±60.00 pg/ml (p<0.0001), tedavi sonrası PGE₂ değerleri ise sırasıyla 71.17±52.83 pg/ml ve 88.82±57.83 pg/ml (p<0.0005) idi.

HP (i) ve HP (-) olma durumuna göre tedavi öncesi PGE₂ değerleri arasında asetmetazin grubunda anlamlı fark yokken, plasebo, nimesulid ve naproksen Na gruplarında anlamlı fark saptandı (p<0.01, p<0.002, p<0.002).

Hasla gruplarında HP (+) ve HP (-) olma durumuna göre Lanza skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Kullanılan NSAİİ grubunu dikkate almaksızın HP (+) ve HP (-) olan hastalarda gastrik mukozal lezyonların şiddet kategorilerinin dağılımı birbirinden Eirklı olmayıp, ayrıca her iki grupta ortalama Lanza skorları yine birbirine benzer olarak bulundu (p>0.05).

Hasta gruplarının HP (+) ve HP (-) olma durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ değerleri ve ortalama Lanza skorları Tablo 3 ve Tablo 4'de ve kullanılan NSAİİ grubunu dikkate almaksızın

Tablo 3. HP (+) hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ değerleri ile ortalama Lanza skorları

Hasta Grubu	Tedavi öncesi PGE ₂	Tedavi sonrası PGE ₂	Lanza skoru	P *
Plasebo	78.08±34.36	76.79±19.27	0	-
Nimesulid	93.04±46.84	84.08±43.91	0.64±0.82	-
Naproksen Na	96.24±57.71	76.80±46.59	2.53±1.23	<0.0005
Asetmetazin	103.86±50.53	89.62±47.29	1.64±1.26	<0.0005

* Tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ değerleri arasındaki istatistiksel fark

Tablo 4. HP (-) hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ değerleri ile ortalama Lanza skorları

Hasta (irııııı	"tedavi öncesi PGE-	Tedavi sonrası PGE-	Lanza skoru	
Plasbo	94.07+39.72	91.17+40.04	0	
Nimesulid	130.94+47.2S	95.84+46.38	0.70±0.82	0.0005
Naproksen Na	113.86+56.41	89.52+45.23	2.83+1.35	0.0005
Asetmetazin	111.51±59.59	96.94+48.78	1.4611.55	• 0.001

* Tedavi öncesi ve sonrası PGE₂ değerleri arasındaki istatistiksel fark

Tablo 5. NSAİİ grubunu dikkate almaksızın HP (+) ve HP (-) olan hastalarda ortalama Lanza skorları

Ortalama Lanza Skoru	HP (+) Hastalar	HP (-) Hastalar
	[.24+1 -33	.23 ±1.38

HP (+) ve HP (-) olan hastalarda ortalama Lanza skorları Tablo 5'de gösterilmiştir.

PGE₂ değerleri HP (-) 'lığı arasında zayıf derecede negatif korelasyon mevcuttu (r: 0.362).

Çalışmaya alınan hastalarda NSAİİ kullanımı sonrasında önemli gastrointestinal semptomlar (gastrointestinal kanama ve ağrı gibi) gözlenmedi. Nimesulid grubunda 2 hastada, naproksen Na grubunda 5 hastada ve asetmetazin grubunda 3 hastada, hafif gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve şişkinlik gibi) gözlemlendi.

Tartışma

HP gram negatif, spiral şeklinde, birden fazla kısa ilagellaya sahip, mikroaerofilik bir basildir (1). Doku kesitlerinde ve yayma incelemelerinde; gümüş boyası, gram boyası, hemotoksilen-cozın ve giemsa ile görülebilir (1,2). Mide mukozasında kolonize olduğunda geçici olarak paryetal hücrelerden asit salgılamasını azaltmaktadır (3). LTP'ye bağlı kronik gastritte, özellikle midenin antrum kısmı invaziv olur. HP bu bölgedeki G hücrelerini uyarır ve gastrin salgısının artışına neden olur (6). D hücre yoğunluğunda azalma, buna paralel olarak somatostatın salgınımında azalma oluşur (4). Pik asit output'u artar (5). Mide sıvısında pepsinojen 1 düzeyi artmış, askorbik asit düzeyleri ise azalmıştır. Bakterinin eradikasyonu ile bu iki parametre normale döner (17). HP mast hücrelerinden histamin salgınımını artırır (18).

NSAİİ'ler ile HP arasındaki etkileşim hücre ve biyokimyasal seviyede olmaktadır. Burada iki

mekanizma suçlanmaktadır (7,8); HP enfeksiyonunun varlığında uygulanacak NSAİİ tedavisi mevcut inflamasyonun daha da ağırlaşmasına neden olabilir. İnflamatuar hücreler ile NSAİİ'ler arasında gelişen metabolik etkileşimler, hücrelerin toksisitesi ve doku hasarı kapasitesini değiştirir. NSAİİ'lerin COX'i inhibe ederek gastroprotektif etkili maddeleri azalttıkları bilinmektedir. Özellikle prostaglandinler üzerindeki etkisi ile gastrik defansif mekanizmaların bozulması mukozada yüzeysel ülserasyonu artırarak, HP gibi bakterilerin inflamasyonuna ve bunu takiben nötrofil lökositlerin aktivasyonuna, toksinler, otakoidler, silokinler ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin serbestleşmesine neden olabilirler. Sonuçta inflamasyon büyük ölçüde artar (7,8,19-22). LTB₄, LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ serbestleşmesi, HP enfeksiyonuna karşı oluşan inflamatuvar yanıtın önemli derecede artmasına katkıda bulunur (23-25). Diğer yandan; NSAİİ'ler reaktif oksijen derivelerinin ve serbest radikallerin oluşumunu sağlayarak doku hasarına neden olurlar (26,27). Bu ilaçlar oksidatif fosforilasyonu inhibe ederler, ksantin oksidaz yolunu aktive eden cAMP oluşumuna yol açarak, serbest oksijen radikallerinin meydana gelmesini sağlarlar. NSAİİ'ler lipooksijenaz yolunda da serbest oksijen radikallerini üretirler (8,24,27). Ayrıca radikallerin temizlenmesinde prostaglandinlere bağlı olarak oluşan mukozal mukus yapımını azaltırlar. Bu kötü etki HP'nin mukoza tarafından sentezlenen müküsü degrade etmesiyle daha da güçlenir. Böylece müküsün degradasyonu da mukozal korunmayı anlamlı derecede bozar (28). HP'nin müküs tabakasını yıkmaya ve H₂ difüzyonunu etkilemesi.

NSAİİ'lanıı etkisinin dolaylı olarak artmasına neden olmaktadır (28,29). HP varlığında PGE₂ sentezi azalmaktadır (30).

NSAİİ kullanımını sonucu oluşan gastrik mukozal lezyonlarda HP'nin rolü değişik çalışmalarda değerlendirilmiştir (9-13). Lanza ve ark.'nın çalışmalarında 7 günlük naproksen ve aspirin tedavisinden sonra, HP (+) ve HP (-) gruplarda saptanan gastrik mukozal İczyonların şiddetleri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (11). Peterson ve ark.'nın indometazin ve plasebo ile karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada kısa süreli NSAİİ kullanımlarında ilaca bağlı gelişen aktif antral gastritin HP varlığından etkilenmediği gösterilmiştir (13). Bağcı ve ark.; 1 aylık tenoksikam tedavisinden sonra, HP (+) ve HP (-) gruplarda saptanan gastrik mukozal İczyonların şiddetleri arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (9). Sayan çalışmasında; 7 günlük naproksen tedavisinden sonra, HP (+) ve HP (-) gruplarda saptanan gastrik mukozal İczyonların şiddetleri arasında anlamlı fark olmadığını bildirmiştir (12). Kim ve ark. ise 15 günlük naproksen tedavisi sonrasında HP (+) grupta saptanan gastrik mukozal İczyonların, HP (-) gruba oranla anlamlı oranda yüksek olduğunu bildirmişlerdir (10).

Bizim çalışmamızda HP bağımsız bir risk faktörü olarak incelendi. Hasta grupları arasında HP (••)'liğı yönünden istatistiksel fark saptanmadı. Hasta gruplarında HP (—) ve HP (-) olma durumuna göre Lanza skorları arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo3, Tablo 4). Kullanılan NSAİİ grubunu dikkate almaksızın HP (+) ve HP (-) olan hastalarda da gastrik mukozal İczyonların şiddet kategorilerinin dağılımı birbirinden farklı olmayıp, ayrıca her iki grupta ortalama Lanza skorları yine birbirine benzer olarak bulundu (p>0.05) (Tablo 5). Bu sonuçlar Lanza ve ark. (11), Peterson ve ark. (13), Bağcı ve ark. (9) ile Sayan'nın (12) çalışmalarındaki sonuçlarla uyumludur.

Çalışmamızda 3 ayrı NSAİİ kullanılmıştır. Her 3 NSAİİ'ta da HP pozitifliğı gastrik mukozal İczyonların sayı ve şiddetini etkilememiştir. Bu üç grup ilacın I ve II. grup NSAİİ'lara birer örnek olması nedeniyle, HP ile NSAİİ gastropatisi arasında ilişki olmadığı iddia edilebilir.

Cryer ve ark.'nın çalışmasında mide antrumunda total PGE₂ ve PGF_{2,3}, değerleri HP (-) ve

HP (-) hastalarda sırasıyla 1121.5±364.0 pg/ml ve 1373.1±142.9 pg/mg, mide korpusunda 671.5±108.7 pg/mg ve 864.7±96.5 pg/mg olarak bulunmuştur (31). Prostaglandin değerleri HP pozitif olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşüktür (31). Gören ve ark.'nın çalışmasında gastrik mukozal prostaglandin düzeyleri ile histolojik olarak gastrit oluşumu ve HP pozitifliğı arasında korelasyon olduğu gösterilmiş ve prostaglandin değerlerinin düştüğü bildirilmiştir (32). İlk endoskopileri normal olan 52 olgulu bir çalışmada, bazal prostaglandin değerleri HP (-) grupta 2398±400 pg/mg, HP (+) grupta 1064±255 pg/mg olarak bulunmuştur (p<0.05) (33).

Bode ve ark.; çalışmalarında HP'nin prostaglandin sentezi üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir (34). Preclik ve ark. da benzer şekilde çalışmalarında antral gastritli hastalar ile kontrol grubu arasında prostaglandin düzeyleri için anlamlı fark bulmamıştır (35). İnflamasyonlu alanlardaki HP pozitifliğı ile prostaglandin düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.

Bu çalışmaların aksine; Hudson ve ark.'nın 65 hastalık çalışmasında ise kontrol grubunda ortalama gastrik mukozadaki prostaglandin E₂ düzeyleri HP pozitif grupta 61 pg/mg iken, HP negatif grupta ise 46.5 mg/kg olarak bulunmuştur. Ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada NSAİİ kullananlarda ise HP pozitif grupta prostaglandin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (37.5 pg/mg'a 12.6 pg/mg, p<0.001) (36). Taha ve ark.; ciddi gastriti olan olgularda, hafif gastriti olan olgulara oranla prostaglandin değerlerini yüksek bulmakla birlikte, HP (+) ve HP (-) olgular arasında prostaglandin değerleri yönünden anlamlı fark bulmamışlardır (37).

Cryer ve ark. (31) ve Laine ve ark.'nın (33) çalışmalarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da HP (+) hastaların PGE₂ değerleri, HP (-) hastalara oranla düşük olarak bulunmuştur (74.93x57.27 pg/ml ve 93.18x60.00 pg/ml, p<().0001). PG₂; değerleri ile HP (')'liğı arasında zayıf derecede negatif korelasyon mevcuttu (r : 0.362). Bu Gören ve ark.'nın (32) çalışmasındaki sonuçlarla uyum gösteriyordu. Ancak bu konudaki çalışma sayısının yetersiz olması nedeniyle, daha geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological Aspects of Helicobacter Pylori. *Microbiol Infect Dis* 1090; 9: 1-13.
2. I:rans DG, Burns D.I, Moulds JJ. N-acetylneuraminyl-lactose-Binding fibrillar Hemagglutinin of Campylobacter Pylori: A Putative Colonization factor Antigen. *Infect. Immun* 1988; 56: 2890-906.
3. Bell W. Inhibition of H7KT ATPase by Fatty Acids Produced by Helicobacter Pylori. *Gastroenterology* 1993; 104: A41.
4. Qemroz DMM, Memlos BN', Roeha GA, Monro SB, Resencle LM, Barbosa A.I. Effect of Helicobacter Pylori Eradication on Antral Gastrin and Somatostatin-Immunoreactive Cell Density and Gastrin and Somatostatin Concentrations. *Scand J Gastrenterol* 1993; 28: 858-64.
5. El-Omar E, Penman I, Dorman CA, Ardill JE, McCoil CE. Eradicating Helicobacter Pylori Infection Lowers Gastrin Mediated Acid Secretion by Two Thirds in Patients with Duodenal Ulcer. *Gut* 1993; 54: 1060-5.
6. Mulboland G, Ardill JUS, I'llmore DE, Chiflajalln RS, Fularion GVL, McCoil KE. Helicobacter Related Ilypergastrinemia is the Result of a Selective Increase in Gastrin 17. *Gut* 1993; 34: 757-01.
7. Fromm D. Mechanism Involved in Gastric Mucosal Resistance to Injury. *Ann Rev Med* 1987; 38: I 19-28.
8. Whittl BJR. Ulcerogenic Eicosanoids and Related Lipid Mediators in Gastric Mucosal Damage In: Garner A, Whittle BJR, eds. *Advances in Drug Therapy of Gastrointestinal Ulceration*. Newyork: John Wilev and Sons. 1989; 165: 188.
9. Bağcı S, Çakırbay II, Demiriz M, Gülsen M, Karalar M, Arpaioğlı O, Alper A. Helikobakter Pylori Enfeksiyonu ile Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlara Bağlı Gastroduodenal Mukoza] Hasar ilişkisi. *Türk J Gastroenterol* 1995; 6: 242-7.
10. Kim JG, Dong SH, Kim HJ, Kim Bil, Lee .il, Chang YW, Chang R. Effect of Helicobacter Pylori Infection on the Acute Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy. *Gastroenterology* 1993; 104 (Suppl 41: A15).
11. Lanza LL, Evans DG, Graham, DY. Effect of Helicobacter Pylori Infection on The Severity of Gasiroduodenal Mucosal Injury After the Acute Administration of Naproxen and Aspirin to Normal Volunteers. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(6): 735-7.
12. Sayan Ö. Helikobakter Pylorinin Kısa Süreli Non-Steroid Antiinflatnauar İlaç Kullanımına Bağlı Oluşan (iasiropatideki Etkisi. G.A.T.A. Haydarpaşa Eğitim Hastanesi. İç Hastalıkları Servis Şefliği Uzmanlık Tezi, İstanbul. 1996.
13. Peterson XL, Lee FL, Feldman M. Relationships Between Campylobacter Pylon and Gastritis in Healthy Humans after Adinisiirralion of Placebo or Iridomelhaein. *Gastroenterology* 1988;95: 1185-197.
17. Sarosiek J, Marcinkiewicz M, Parolisi S, Peura DA. Prostaglandin E, Content in Residual Gastric Juice Re-Beets Endoscopic Damage to the Gastric Mucosa After Naproxen Sodium Administration. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (5): 873-8.
18. Lanza LL, Aspinall RL, Swabb EA, Davis RE, Rack MF, Rubin A. Double-Blind, Placebo-Controlled Endoscopic Comparison of the Mucosal Protective Effects of Misoprostol Versus Cimetidine on Tolnietin-Indueed Mucosal Injury to the Stomach and Duodenum. *Gastroenterology* 1988; 95:289-94.
19. Sümbüloęlu K, Sümbüloęlu V. Biyoistatistik, 4. Baskı. Ankara: Özdemir Yayıncılık, 1993.
20. Chen TS, Tsay SH, Chang FY, Lee SI). Effect of Eradication of Helicobacter Pylori on Serum Pepsinogen 1, Gastrin and Insulin in Duodenal Ulcer Patients: a 12 Month Follow-up. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1511 -4.
21. Mulholand G, Ardill JES, Fillmore DE, Chiflajalln RS, Fularton GM, McCoil KE. Helicobacter Related Hypergastrinemia is the Result of a Selective Increase in Gastrin 17. *Gut* 1993; 34: 757-61.
22. Eliakim R, Oplir M, Rachmilewitz D. Duodenal Mucosal Injury with Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs. *J. Clin. Gastroenterol* 1987; 9: 395-7.
23. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric Ulceration Induced by Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs is a Neutrophil Dependent Process. *Am J Physiol* 1990; 259: (GI/Liver Physial 22): G 467.
24. Wallace JL. Lipoid Mediators of Inflammation in Gastric Ulcer *Am J Physiol* 1990; 258: (GI/Liver Physial 21): G462.
25. Wallace JL. Prostaglandins Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and Cytoprotection. *Gastroenterology Clinics of North America* 1992; 3: 631-43.
26. Hudson N, Everitt S, Edwards T, Filipowicz B. Elevation of Gastric Mucosal Leukotriene B4 Levels in Patients on Longstanding NSAID Thcraphy *Gastroenterology* 1991; 100: A 86.
27. Kayaalp O, Türker K. Siklooksijenaz Ürün' ri: Prostaglandinler, Prostaglandinler ve Tromboksanlar Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı. Sıhhiye, Ankara 1993; 93 (3): 2989-91.
28. Vaananen PM, Grisham MB. Leukotriene 1)4 Plays an Important Role in the Pathogenesis of Experimental Non-steroidal Antiinflammatory Drugs Gastropathy. *Gastroenterology* 1991; 100: 846.
29. Granger DN. Reactive Oxygen Metabolues: Mediators of Cell Injury in the Digestive System. *Viewpoints Dig Dis* 1986; 18: 13-0.
30. Parks DA. Oxygen Radicals: Mediators of Cell Injury in the Digestive System *Gut* 1989; 30: 293-8,
31. Slomiany BL, Bilski J, Sarosiek J. Campylobacter Pyloridis Degrades Mucin and Undermines Gastric Mucosal Integrity, Bioeheni Biophys Res Comm 19X7: 144: 307-14.