

Peptik Ülser Etyopatogenezinde Helicobacter Pylori'nin Rolü

ROLE OF H. PYLORI INFECTION ON PEPTIC ULCER

Dr.Kürşad TÜRKDOĞAN

100. Yıl Ün. Tıp Fak. İç Hast. ABD, VAN

Peptik ülser gastrointestinal sistemde başlıca mide ve duodenumda görülen ve mukoza bütünlüğünün değişik faktörlerin etkisiyle bozulması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Yüzyıllar boyunca çeşitli komplikasyonlarla ölüme, iş gücü ve ekonomik kayıba yol açan bu hastalık günümüzde bir toplum sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır.

Peptik ülser etyopatogenezinde bugüne kadar rol oynayan birçok faktörler tanımlanmıştır. Bunlar başlıca stress, asid peptik aktivite artışı, sigara, alkol, kötü beslenme alışkanlığı, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD), aspirin, kalsiyum, gastroduodenal motilite bozukluğu ve genetik faktörlerdir. Bütün bu faktörlerin ortak özelliği mukoza bütünlüğünü bozucu (agressif) etki göstermeleridir. Bunların yanında mukoza bütünlüğünü koruyucu özellikte olan Prostaglandinler, epidermal growth faktör (EGF), büyüme hormonu (GH), mukozanın zengin kan dolaşımı ve süratli rejenerasyon yeteneği, mukus ve bikarbonat salgısı gibi defansif faktörlerde söz konusudur.

Peptik ülser hastalığı agressif faktörlerin defansif faktörlere göre ağırlık kazanması ve mukoza bütünlüğün bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır.

Son 10 yıl içinde gastrik mukoza biopsilerinde boyama ile görülen Helicobacter pylori adlı bir mikroorganizmanın gastrit ve peptik ülser etyopatogenezinde önemli rolü üzerinde durulmaktadır. 20. yüzyılın başlarında hayvan ve insan mide mukozalarında spiroketler ve benzer mikroorganizmalar tesbit edilmiş (1,2), ancak bunların kesinlikle patojen oldukları gösterilememiştir (3).

İlk defa 1983 yılında Helicobacter pylori insan mide mukozası biopsisinde boyama ile gösterilmiş ve histolojik gastrit teşhisi ile yakın ilişkisi ortaya konmuştur (4,5).

Geliş Tarihi: 31.05.1994

Kabul Tarihi: 16.06.1994

Yazışma Adresi: Kürşad TÜRKDOĞAN
100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
VAN

Epidemiyoloji

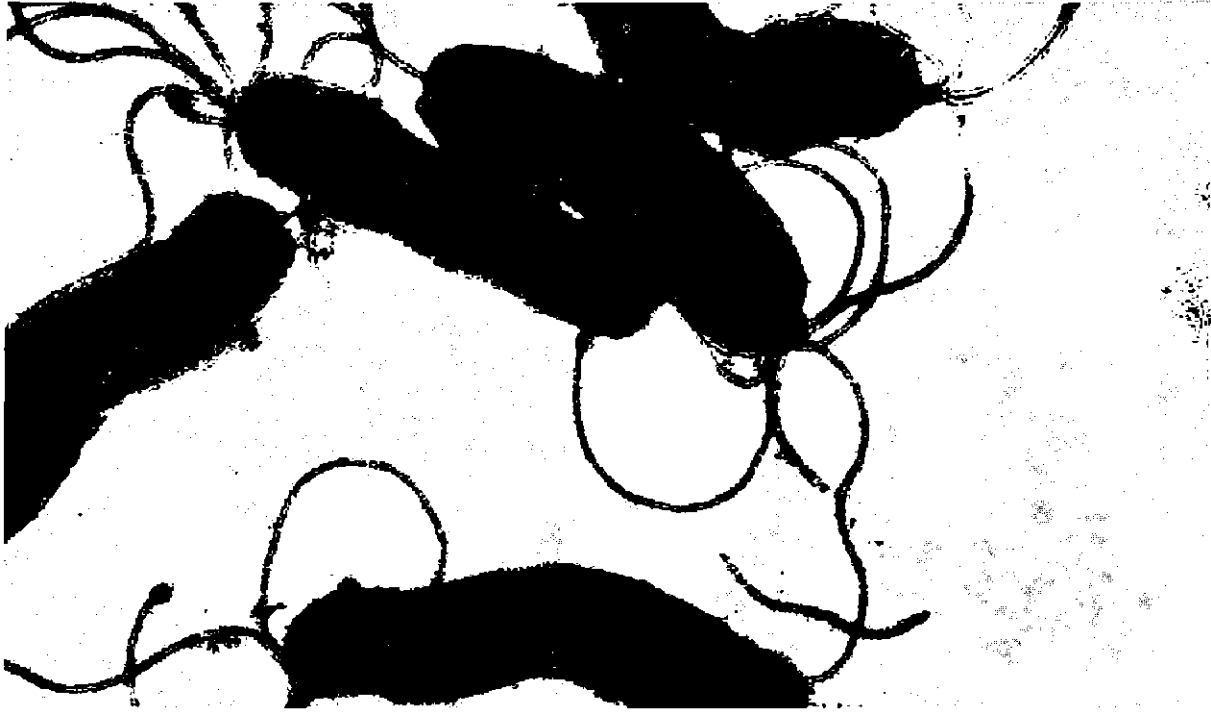
Non spesifik non erozif kronik gastritler toplumda yaygın olarak görülür ve sıklıkla H. pyloriye bağlı geliştiği kabul edilmiştir (6). Yaş, coğrafi bölge, sosyoekonomik düzey ve etnik durumun H. pylori infeksiyonu ve gastrit gelişmesi ile ilişkisi gösterilmiştir (7). H. pylori İnfeksiyonu toplumda 20 yaşlarında %10; 60 yaşlarında ise %47 oranında tesbit edilmiştir (8). Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde H. pylori infeksiyonu 10 yaş civarında ortaya çıkar. Sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü, kalabalık ortamda bir arada yaşama, aynı yatağı paylaşmak ve sıcak su kullanılmaması bu infeksiyonun erken yaşta ortaya çıkmasına neden olmaktadır (9). Orta ve Güney Amerika, Asya ve Afrika bölgelerinde diğer coğrafi bölgelere göre H. pylori infeksiyonu daha sıktır (%60-80) ve siyah ırkta beyaz ırka göre daha yüksek oranda görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise H. pylori infeksiyonu prevalansının %15-35, insidansının ise %0.1-0.4 dolayında olduğu belirtilmekte ve sosyoekonomik düzeyin yükselmesi ile infeksiyonun sıklığının giderek azaldığı öne sürülmektedir (7,9).

Türkiyede ise sağlıklı kişilerde H. pylori prevalansının %60-85 oranında olduğu bildirilmiştir (10-12).

Bakteriyoloji ve bulaşma yolları

H. pylori spiral şeklinde gr (—) boyanan, yaklaşık 0.5x3 um boyutunda, birden fazla kamçılı, motil, gastrik mukozaya sıkıca bağlanan ve özellikle antrumda yerleşen bir mikroorganizmadır (Şekil 1).

37°C de ve mikroaerofilik ortamda 3-5 gün içinde gelişir. H. pylori'nin endoskopi ünitelerinde endoskoplara geçişi gösterilmiş (13) ve gastrokopik geçiş riski %1.1 olarak bildirilmiştir (14), Sosyoekonomik düzeyi düşük kalabalık ve iç içe yaşayan toplumlarda, çocuklukta aynı yatağı kullanan ve yetim çocuk yuvalarında kalanlarda H. pylori infeksiyonu daha sık oranda bildirilmiştir (9,15). Anneden bebeğe aile içi bulaşma söz konusudur (16). Ülkemizde H. pylori pozitif kişilerin eşlerinde H. pylori sıklığı %97 oranında bildirilmiştir (17). Ancak, H. pylori infeksiyonu ile cinsel yolla bulaşma arasında ilişki bulunamamıştır(9). Yeni olarak H. pylori feçeste "polymerase chain reaction" (PCR) meto-



Şekil 1, Helicobacter pylori.

du ile bulunmuştur (18). Hipoklorhidrik hayvanların feçeslerinde Helicobacter mustelae izole edilirken, normoklorhidrik olanların feçeslerinde bulunamamıştır (19). Fekal oral bulaşmada ev içinde ısıtılmamış su kullanımında rolü vardır (20). Direk bulaşmada kirlı eller, indirek bulaşma da ise feçesle kirlı suyun kullanımı söz konusudur ve suyun H. pylorininin transportunda önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (21). Az gelişmiş ülkelerde kirlı su ile H. pylorininin (%30-60) bulaşması öne sürülmüş ve fekal-oral bulaşan viral hepatit A infeksiyonu ile H. pylori infeksiyonu arasında prevalans açısından paralel seyir bulunduğu bildirilmiştir (22). Gelişmiş ülkelerde ise böyle bir bulaşma söz konusu değildir.

Patogenez

H. pylorinin mide mukozasında patojen olma özelliği spiral şekli, hareketliliği, salgıladığı enzimler ve sitotoksinler ile gastrik mukoza mukus tabakasına sıkıca bağlanma yeteneğine bağlıdır (23). H. pylori pH<3 olduğu asid ortamda barınmaz ve kamçıları ile hareketliliği sayesinde mukus tabakasını geçerek gastrik epitelin hemen yüzeyini örten nötral pH'lı ortama doğru ilerler ve böylelikle asid ortamın zararlarından korunur. H. pylorininin hareket yeteneği ve sitotoksin salgılaması virulansını gösterir. H. pylori yüksek düzeyde üreaz salgılar ve üreaz üreyi amonyak ve suya ayırır. Amonyak gastrik mukusun iyonik bütünlüğünü bozarak ve hücre içi musin sentezini azaltarak mukoza bahyerine zararlı etki gösterir. Üreazın gastrit gelişmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (24). H. pylorininin salgıladığı katalaz

enzimi hidrojen peroksit su ve oksijene ayırır ve böylece reaktif oksijen metabolitlerinin hidrojen peroksitten teşekkülünü önleyerek bakteriyi ölümden korur. H. pylori salgıladığı protein yapısındaki inhibitör madde ile gastrik asid sekresyonunu azaltır, böylelikle asid ortamdan korunur. Akut H. pylori infeksiyonu geçirenlerde geçici hipoklorhidri bulunabilir.

H. pylori salgıladığı adhezinler (hemagglutinin gibi) aracılığı ile gastrik mukus salgılayan hücrelerin reseptörlerine sıkıca bağlanır ve gastrointestinal traktusta sadece gastrik mukoza yapısına bağlanma gösterir (24). H. pylori infeksiyonunda mukozal bütünlüğün bozulması 128-kd ve 82-kd protein yapısındaki toksinlerin salgılanması ve mukozal inflamasyonun gelişmesine bağlıdır. Üreazın dışında kronik H. pylori infeksiyonunda salgılanan müsinaz, mukusun yıkımına ve mukus tabakasının giderek azalmasına neden olur. Böylelikle hidrojen iyonu geri difüzyonu kolaylaşır ve mukoza epitel hücrelerinin hasarına yol açar. Mukus viskozitesinin azalması H. pylorininin mukozaya doğru penetrasyonunu kolaylaştırır ve mukoza bariyerini zayıflatır. Virulansı en fazla olan H. pylori suşu en çok motil olan ve en fazla sitotoksin salgılayandır. Özellikle motilite yeteneği sitotoksin salgısına göre virulans açısından daha önemli kabul edilmiştir. H. pylori pozitif ülserli hastalarda H. pylori pozitif gastritli hastalara göre sitotoksik aktivite daha yüksektir (23).

Laminin mukozanın epitelyal bütünlüğünün devamlılığı için gerekli bir ekstraselüler matris proteindir ve H. pylorininin salgıladığı lipopolisakkarid (LPS) lamininin epitel hücrelerindeki reseptörlerine bağlanmasını inhibe

ederek mukozaya bütünlüğünü olumsuz etkiler. Mukozal lipid ve fosfolipidler gastrik mukusun viskozitesinin devamlılığında önemli rol oynar ve hidrojen iyonunun geri difüzyonunu önlerler. H. pylori'nin lipaz ve fosfolipaz aktivitesi ise gastrik mukusun yıkımına neden olur. Bakterinin sentezlediği lizofosfolipidler, gastrik mukus jelinin koruyucu fonksiyonunu bozabilir; benzer şekilde hemolizin de mukozal bariyere zararlı etki gösterir (23).

H. pylori enfeksiyonunun sebep olduğu inflamasyon mukozal bariyerin bütünlüğünü bozucu niteliktedir. Bazı durumlarda (immün yetmezlik tablosu gibi) H. pylori lamina propriaya'da infiltre edebilir. H. pylori enfeksiyonunda nötrofil, monosit ve makrofaj aktivasyonu söz konusudur. Gastrik mukozada nötrofiller tarafından sentezlenen Lötörien B4 (LTB4) düzeyi anlamlı yüksektir ve gastrit patogeneğinde önemli rolü vardır. H. pylori gastrik mukozada "platelet activating factor" (Paf) sentezini sağlar ve bu güçlü inflamatuvar mediatör ülsera zemin hazırlayabilir.

H. pylori enfeksiyonu, stress durumlarında (sıcak, İnflamasyon, anoksi vs. gibi) antral mukozaya hücreleri tarafından sentez edilen protein yapısındaki antijenlere karşı otoimmün cevabın gelişmesini uyarır. H. pylori pozitif antral gastritli kişilerin mukozaya epitelinde artmış sayıda T lenfositleri bulunmuştur (23).

H. pyloriye bağlı antral gastritlerde diğer gastritlere (H. pylori negatif kr. gastrit, Menetrier hastalığı) ve kontrol grubuna göre belirgin eozinofilik infiltrasyon artışı bulunmuş ve kronik gastritin ağırlığının eozinofilik infiltrasyon ile orantılı olduğu öne sürülmüştür. H. pylori pozitif kişilerin çoğunda serumda ve bazofillere bağlı IgE artışı bulunmuştur ve bazofillerden histamin salınması söz konusudur.

H. pylori ve hipergastrinemi

Duodenal ülserli ve H. pylori pozitif kişilerde H. pylori negatif duodenal ülserli kişilere göre anlamlı derecede yüksek bazal ve yemek uyarılı plazma gastrin düzeyleri ile daha yüksek maksimal asid düzeyi tesbit edilmiş, ancak bazal asid düzeyleri farklı bulunmamıştır. H. pylorinin antral gastrin salgısını artırdığı öne sürülmektedir. Gastrine bağlı hipoteze göre üreazın etkisi ile açığa çıkan amonyağın gastrik epitelin orten mukus tabakasının pH'nı yükselttiği, böylece lümen içi asidin gastrin salgısını feedback inhibisyonunun ortadan kalktığı ve gastrin salgısının arttığı öne sürülmüştür. Bunun sonucu direk asid salgısı uyarılır veya trofik etki ile parietal hücre kitlesi artar ve indirek asid salgısı uyarılır, böylece duodenal ülser gelişmesine zemin hazırlanır, böylece duodenal ülser gelişmesine zemin hazırlanır. Genç, sağlıklı ve asemptomatik H. pylori pozitif kişilerde 24 saat boyunca anormal yüksek gastrinemi düzeyleri tesbit edilmiş ve eradikasyon tedavisi ile düzelme olmuştur (25).

H. pylori pozitif kişilerde bazal ve maksimum asid düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık kaydedilmemiştir. Eradikasyon tedavisi bazal ve yemek uyarılı gastrin dü-

zeylerini azaltmış fakat bazal veya maksimum asid düzeylerini değiştirmemiştir (26).

Teşhis yöntemleri

a) Histoloji: Gastrik mukozaya biopsi materyalinin Giemsa veya Hematoksilen-eozin boyası ile incelenmesi H. pylori enfeksiyonunun teşhisinde duyarlılık ve spesifitesi %93-99 olan ve ucuz, erken sonuç veren bir yöntemdir (27).

b) Kültür: Histolojik boyamaya göre daha geç, daha az duyarlı ve pahalı bir yöntem olduğu ve uygun mikrobiyolojik teknik gerektirdiği için günümüzde ön planda tercih edilmemektedir.

c) Üreaz testi: Endoskopik biopsi materyali üre ve fenol kırmızısı ihtiva eden solüsyon veya jel ortamına konur, üreaz varlığında amonyak açığa çıkar, pH yükselir ve ortamda renk pembeleşir. Bu test ile pozitif sonuç 2-3 saat içinde alınır. CLO test günümüzde kullanılmaktadır ve %89-98 duyarlılığı ve spesifitesi vardır. Düşük oranda yalancı pozitiflik söz konusudur, hastaların en az üçte ikisinde 30 dakikadan kısa bir süre içinde pozitiflik ortaya çıkar.

d) Seroloji: H. pylorinin epidemiyolojik araştırmasında ve rutin teşhisinde önemlidir. ELİSA yöntemi ile H. pylori antijenine karşı gelişen IgA ve IgG tipi antikorlar tespit edilir. Bu testin duyarlılığı ve spesifikliğı %86-99 arasında kaydedilmiştir. Başarılı tedavi sonrası serum IgG düzeyi tedricen azalır fakat genellikle normal değerlerin üzerindedir ve nüks halinde yeniden yükselir.

Klinik

H. pylori midede başlıca antrumda ve daha az sıklıkla fundus ve korpusta bulunur. Klinikte nonerozif nonspesifik kronik gastritin başlıca etkeni olduğu belirtilmektedir (6). H. pylorinin histolojik normal mide mukozası olanlarda %0-10, aktif kronik gastriti olanlarda %70-95, inaktif kronik gastriti olanlarda ise %15-90 oranında bulunduğu ileri sürülmüştür (7). H. pylori enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Gönüllü infekte kişilerde kısa süreli bulantı, kusma, üst abdomen ağrısı, geçici hipoklorhidri, ileri derece antral ve fundal gastrit ortaya çıkabilir. H. pylori pozitif kr. gastritli kişilerde H. pylori negatif kr. gastriti olanlara göre belirgin bir semptom farkı kaydedilmemiştir. Intestinal metaplazili atrofik gastritli mukozada H. pylori seyrek bulunur. Perisinyöz anemili hastalarda H. pylori pozitifliği %3-21 oranındadır. Crohn hastalığının spesifik gastritinde H. pylori sıklığı azalmıştır. Gastroduodenostomi operasyonları sonrası duodenogastrik reflü nedeniyle H. pylori mide mukozasında düşük orandadır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİD) alan gastrik ülserlilerde H. pylori pozitifliği %50, ilaca bağlı olmayan ülserlilerde ise bu oran %80'nin üzerindedir.

H. pylori ve histolojik gastritin p. ülser ile anlamlı bir beraberliği vardır. Duodenal ülserlerin %85-

100'ünde, gastrik ülserlerin ise %70-90'ında H. pylori pozitifdir (28-30). Ülkemizde yapılan çalışmalarda H. pylori prevalansı duodenal ülserli hastalarda %85-95, gastrik ülserlilerde %40-60, kr. antral gastriti olanlarda ise %60-75 oranında bulunmuştur (10,31,32). Asid hipersekresyonu ile olan Zollinger Ellison sendromu (ZES) vakalarında H. pylori pozitifliği daha azalmıştır. H. pylori negatif ve ZES'lu veya NSAİD, aspirin alanlarda ülser gelişmesi H. pylorinin ülser etyolojisinde tek başına rol oynamadığını ortaya koymaktadır. Bununla beraber, H. pylorinin eradikasyonu ile peptik ülserin iyileşmesi ve H. pylorinin pozitifliği ile peptik ülserin tekrar ortaya çıkması H. pylorinin peptik ülser etyopatogenezindeki temel rolünü ortaya koymaktadır.

Duodenal ülserli vakaların çoğunda aktif duodenit bulunur ve bunların önemli bir kısmında H. pylori pozitifliği vardır. H. pylori duodenumda sadece gastrik mukozaya epiteli üzerinde bulunur. Duodenumda gelişen multifokal gastrik metaplazi sağlıklı kişilerde %22-64 dolayındadır ve aktif duodenit veya duodenal ülserli kişilerde gastrik metaplazi gelişimi daha sık ve yaygındır (7). Gastrik pH<2.5 olması halinde metaplazi daha belirgindir ve aktif duodeniti olan hastaların %18-55'de H. pylori pozitifliği bulunmuştur.

Günümüzde peptik ülser hastalığının etyopatogenezinde H. pylorinin rolü son on yıl içinde yapılan araştırmalarla giderek önem kazanmıştır. Özellikle Bizmut bileşiği ve antibakteryel tedavi ile H. pylorinin eradikasyonu sonucu peptik ülser hastalığının yüksek oranda iyileşmesi ve tedavi kesildikten sonra H. pylori enfeksiyonunun tekrarlaması ile peptik ülserin yeniden alevlenme göstermesi toplum içinde H. pylori enfeksiyonunun bulaşma ve yayılmasından korunmanın önemini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Dooley CP, Cohen H. The clinical significance of Campylobacter pylori Ann Intern Med 1988; 108:70.
- Doenges JL. Spirochetes in the gastric glands of Macacus Rhesus and humans without definite history of related disease. Proc. Soc Exp Med Biol 1938; 38:536.
- Palmer ED. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human Gastroenterology 1954; 27:218.
- Warren JR. Letter: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis Lancet 1983; 1:273.
- Marshall B. Letter: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1:273.
- Robert ME, Weinstein WM. Helicobacter pylori associated gastric pathology, in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology Clinics of North America 1993; 22(1):59-72.
- isenberg JI, McQuaid KR, Laine L, Rubin W. Acid-peptic disorders. In Yamada T (ed). Textbook of Gastroenterology 1991;1:1241-50.
- Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL et al. Prevalence of H. pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Engl J Med 1989; 321:1562.
- Megraud F. Epidemiology of H. pylori infection. In Helicobacter pylori infection. Gastroenterology Clinics of North America 1993; 22(1):73-84.
- Gülten M, Memik F, Nak SG, Öztürk M. Üst Gastrointestinal sistemin endoskopik incelemelerinde H. pylori sıklığının araştırılması. X. Türk gastroenteroloji kongresi 1993:84.
- Durademir A, Tözün N, Avşar E, Kalaycı C. ve ark. Endoskop! ünitesinde çalışanlarda H. pylori prevalansı. X. Türk gastroenteroloji kongresi 1993:75.
- Avşar E, Kalaycı C, Avcı GŞ ve ark. Türkiyede H. pylori epidemiyolojisiX. Türk gastroenteroloji kongresi 1993:73.
- Mitchell HM, Lee A, Carnick J. Increased incidence of Campylobacter pylori infection in gastroenterologists. Further evidence to support person to person transmission of C. pylori. Scand J Gastroenterol 1989; 24:396.
- Langenberg W, Rauws EAJ, Oudbier JH et al. Patient to patient transmission of Campylobacter pylori infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. J Infect Dis 1990; 161:507.
- Galpin OP, Whitaker CJ, Dubiel AJ. Helicobacter pylori infection and crowding in childhood Lancet 1992; 339:619.
- Drumm B, Perez G, Blaser MJ et al. Intrafamilial clustering of H. pylori infection N Engl J Med 1990; 322:359.
- Gürbüz AK, Gülsen M, Dağalp K ve ark. Gastrointestinal yakınmalarla müracaat eden H. pylori pozitif ve negatif hastaların eşlerinde H. pylori sıklığı X. Türk gastroenteroloji kongresi, s. 87.
- Mapstone NP, Lynch DAF; Axon ATR, et al. The detection of H. pylori in faeces by the polymerase chain reaction, ir J Med Sei 1992; 161(10):29.
- Fox JG, Blanco M, Polidoro D, et al. isolation of Helicobacter mustelae from faeces of hypochlorhydric fuerrts. Role of gastric pH in the epidemiology of helicobacter infetcion Gastroenterology 1992; 102(A):623.
- Mendall MA, Goggin PM, Moineaux N, et al. Childhood living conditions and H. pylori seropositivity in aault life. Lancet 1992; 339:896.
- Klein PD. Gastrointestinal physiology working group, Graham DY et al. Water source as a risk factor for H. pylori infection in Peruvian children. Lancet 1991; 1:1503.
- Perez-Perez Gi, Taylar DN, Bodhitta L, et al. seroprevalence of H. pylori infections in Thailand. J infect Dis 1990; 161:1237.
- Dunn BE. Pathogenic mechanisms of H. pylori. In H. pylori infection Gastroenterology Clinicsof North America 1993; 22(1):43-7.
- Vavio D, Holton D, Miglioli M, Barbara L. Pathogenetic mechanisms of acid related diseases. Helicobacter and other spiral organisms. In Curretn opinion in Gastroenterology 1991;7(6):881-7.

25. Smith JTL, Pounder RE, Nwokolo CU et al. Inappropriate hypergastrinaemia in asymptomatic healthy subjects infected with *H. pylori* Gut 1990; 31:522.
26. Graham DY, Opekun A, Lew GM et al. Ablation of exaggerated meal stimulated gastrin release in duodenal ulcer patients after clearance of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1990; 85:394.
27. Brown K, Peura D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. In *Helicobacter pylori* infection Gastroenterology Clinics of North America 1993; 22(1):43-57.
28. Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, et al. *Campylobacter pyloridis* associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. Gastroenterology 1988; 94:33.
29. Laine L. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer and agents noxious to the gastric mucosa. In *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology Clinics of North America 1993; 22(1):117-25.
30. Tytgat GN, Noach LA, Rauws EA. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. In *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology Clinics of North America 1993;22(1): 127-39.
31. Demirtürk L, Alper A, Dağalp K, ve ark. "Non ulcer dyspepsia" ve ülserli hastalarda *H. pylori* prevalansı X. Türk gastroenteroloji kongresi 1993:82.
32. Sarıçam T, Aladağ A, Şahintürk V, ve ark. Üst gastrointestinal sistem endoskopik bulguları ve *Helicobacter pylori* infeksiyonu. X. Türk gastroenteroloji kongresi 1993:83.