

Hiperbarik Oksijenin Helikobakter Piloni ve Duodenal Ülser Üzerine Etkisi

THE EFFECTIVENESS OF HYPERBARIC OXYGEN ON HELICOBACTER PYLORI AND DUODENAL ULCER

Dr.Saadettin HÜLAGÜ*, Dr.Levent DEMİRTÜRK*, Dr.Mehmet ALTIN*,
Dr.M. Emin ELBÜKEN**, Dr.Kadir DÜNDAR*

* GATA H. Paşa Eğt. Hast. Gastroenteroloji Kliniği

** GATA H.Paşa Eğt. Hast. Deniz ve Sualtı Hekimliği

ÖZET

Bu çalışmada bir gruba omeprazol + amoksisilin (O+A), diğer gruba O+A+Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi verilerek HBO'nun ülser iyileşmesi ve Hp üzerine etkisi araştırıldı. Clotest ile Hp (+) tespit edilen 38 duodenal ülserli hasta randomize olarak 2 farklı gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 21 hasta, omeprazol (20 mgr/gün)+amoksisilin (500 mgrx4/gün) tedavisine, diğer gruptaki 17 hasta ise O+A+HBO (2 Atmosfer basıncında 60 dakikalık 2 seans/gün) tedavisine alındı. 7,10,15 günlerde ülser iyileşmesi ve Hp "clearance"i araştırıldı.

O+A alan grupta, 7. günde ülser iyileşmesi ve Hp "clearance"i gözlenmedi. 10. günde 4 hastada (%21.05) ülser iyileşirken, 15. günde toplam 8 hastada (%42) ülserin tamamen iyileştiği görüldü. Hp ise 10. günde 2 hastada (% 10.52), 15 günde ise 4 hastada (%21.05) negatifleşti. Buna karşın O+A+HBO olan hastalarda, 7 günde 8 hastada (%50) ülser iyileşmesi ve Hp negatifleşmesi oluşurken, 10. günde hastaların tümünde ülserlerin tamamen iyileştiği ve Hp'nin tamamen negatifleştiği gözlemlendi. Ülser iyileşmesi ve Hp'nin negatifleşmesinde HBO tedavisinin etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Duodenal ülser, Hiperbarik oksijen,
Helikobakter pilori

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:221-224

Geliş Tarihi: 20.07.1994

Kabul Tarihi: 30.09.1994

Yazışma Adresi: Dr.Saadettin HÜLAGÜ
GATA Haydarpaşa Eğt. Hst.
Loj. C Blok No: 10, İSTANBUL

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5

SUMMARY

In this study, ne group was given omeprazol and amoxycilline (O+A), the other group was given O+A and Hyperbaric oxygen (HBO) therapy, and the effect of HBO on the eradication of ulcer and Helicobacter Pylori (Hp) were studied 38 patients with duodenal ulcers and who were Hp positive by clotest were divided into two separate groups randomly. 21 patients in the first group were treated with omeprazol 20 mg/day+amoxycilline 500 mgx4/day 17 patients in the other group were treated with O+A and HBO 2 hours at 2 atmospheres absolute daily to a total of 10 HBO sessions Remission of ulcer and Hp clearance were investigated on days 7, 10, 15 of treatment.

In the group that received O+A on 7th day no ulcer remission and Hp clearance were observed. On the 10th day ulcer remission occurred in 4 patients (21.05%), in a total of 8 patients (42%) ulcer were eradicated on 15th day. Clearance of Hp was observed in 2 patients (10.52%) on the 10th day and in 4 patients (21.05%) on 15th day. On the other hand in the group that received O+A+HBO, ulcer eradication and Hp clearance occurred in 8 patients (50%) on the 7th day. On the 10th day in all the patients ulcers were completely healed and Hp was negative. When the two groups were compared, on the 7th day in the group that didn't receive HBO no healing In ulcers and Hp clearance were observed. Where as in the group that received HBO ulcer healing up to 50% and HP clearance were observed (p<0.01). In the group that received HBO in all cases ulcer healing and Hp eradication were obtained in 10 days.

Key Words: Hyperbaric oxygen, Duodenal ulcer,
Helicobacter pylori

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5:221-224

Tıpta basınç odaları ilk kez 1662 yılında Henshaw tarafından kullanılmıştır. Daha sonra 1775 yılında Priestley tarafından oksijenin keşfedilmesiyle tıpta tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (1-3).

Tablo 1. O+A grubu ile O+A+HBO grubunun ülser iyileşmesi ve Helikobakter pilori "clearance"i yönünden karşılaştırılması.

Tedavi	Ülser iyileşmesi %			Hp "Clearance"i %		
	7. Gün	10. Gün	15. Gün	7. Gün	10. Gün	15. Gün
O+A	–	4/19 (%21.05)	8/19 (%42)	–	2/19 (%10.52)	4/19 (%21.05)
O+A+HBO	8/16 (%50)	16/16 (%100)	16/16 (%100)	8/16 (%50)	16/16 (%100)	16/16 (%100)
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01

Son 30 yıldan beri dünyanın bir çok merkezinde değişik hastalıkların tedavisinde HBO tedavisi kullanılmaktadır. Teknolojinin gelişmesine paralel olarak saf oksijen maske, solunum başlığı, oksijen çadırı veya endotrakeal tüple basınçlı odalarda solutulmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin fizyolojik etkileri tüm dokularda oksijenin parsiyel basıncının ve konsantrasyonunun artmasıyla ortaya çıkar. Buna bağlı olarak dekompresyon hastalığı, dolaşım bozuklukları, serebral ödem, crush sendromu, çeşitli yara iyileşme problemleri (diabetes mellitus, venöz staz ülserleri, dekubitis vs.) gazlı gangren, myopi, deri greftleri ve fleplerin tutmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (1,3-6).

HBO'nun gastrointestinal hastalıklarda da (peptik ülser, intestinal obstrüksiyon, ülseratif kolit, nekrotizan enterokolit, radyasyon enterokoliti, barsakların iskemik hastalıkları, akut pankreatit ve kronik karaciğer hastalıkları vs.) kullanımı bildirilmiştir (3).

İlk kez 1977 yılında, gastrik ülser tedavisinde HBO'nun etkinliği bildirilmiştir (3). Daha sonra Lukich ve ark. (1981) (7), Koloskov ve ark. (1986) (8) tarafından yapılan araştırmalar yayınlanmıştır. Yapılan bu çalışmalarda peptik ülser tesbit edilip HBO tedavisine alınan olguların %70-95'inde ülser iyileşmesi olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda aktif duodenal ülserde kullanılan Haç tedavisine HBO'nun eklenmesiyle ülserin iyileşme süresi ve helikobakter pilori "clearance"i araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız 1992-1994 yılları arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde endoskopi yapılarak aktif duodenum ülseri tespit edilmiş 38 hastada planlanmıştır. Çalışma 5 mm. ve üzerinde ülseri bulunan herhangi bir tedavi almayan gastrointestinal malignitesi mide duodenum ameliyatı olmayan hastalara uygulanmıştır.

Ülserli hastalar randomize olarak iki farklı gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 21 hasta (17 erkek, 4 kadın), Omeprazol 20 mgr/gün+Amoxycilline 500 mgrx4/gün tedavisine, diğer gruptaki 17 hasta ise (14 erkek, 3 ka-

dın), Omeprazol 20 mgr/gün+Amoxycilline 500 mgrx4/gün+HBO (2 atmosfer basıncında 45 dakikalık 2 seans/gün) tedavisine alındı. HBO tedavileri hastanemiz Deniz ve Su Altı Hekimliği kliniğinde basınç odaları ve Çubuklu'daki ileri dalış eğitim tesisi çok bölmeli Drager marka basınç odasında altı atmosfer basıncına dayanıklı ETC marka tek bölmeli basınç odasında uygulandı. Tedavi süresi günde iki kez uygulanan 2 atmosfer basınçta 45'er dakikalık 2 seans halinde planlandı. Tedavi öncesi 7, 10, 15 gün kontrol endoskopileri (Olimpus GIF, K. 20) yapılarak ülserin çapındaki küçülmeler veya iyileşme, H. pylori "clearance"i (endoskopik biyopsi ile alınan materyalin hızlı üreaz testi CLOTEST "Deltavest" ile kontrolü) araştırıldı. İstatistiksel değerlendirmede Ki-kare testi kullanıldı.

SONUÇLAR

O+A alan birinci grupta 21 hastanın 2'si kontrollere gelmedikleri için çalışma 19 hasta ile, O+A+HBO alan grupta bir hastanın tedavinin 3. gününde kulaklarında uğultu ve çınlama şikayetlerinin ortaya çıkması nedeniyle HBO tedavisinden çıkarılarak 16 hasta ile tamamlandı.

Gruptaki hastalar yaş, cins, sigara kullanımı yönünden birbirleriyle kıyaslanabilir orandaydı.

Birinci grupta (O+A); 7. günde hastaların hiçbirinde ülser iyileşmesi ve Hp "clearance"i gözlenmedi, 10. günde 4 hastada (%21.05) ülser iyileşirken, 15. günde toplam 8 hastada (%42) ülserin tamamen iyileştiği gözlemlendi. Hp'nin ise 10. günde 2 hastada (%10.52), 15. günde 4 hastada (%21.05) negatifleştiği saptandı (Tablo 1).

Buna karşın O+A+HBO tedavisi alan hastalarda; 7. günde 8 hastada (%50) ülser iyileşmesi ve Hp negatifliği, 10. günde hastaların tümünde ülser zeminindeki eksüdanın kaybolduğu ve Hp'nin negatifleştiği, 15. günde ise ülser etrafındaki granülasyon dokusunun ve hipereminin kaybolduğu gözlemlendi (Tablo 1).

O+A+HBO tedavisi alan hastalarda, O+A tedavisi olan hastalara göre (7,10,15. günlerdeki ülser iyileşmesi ve Hp "clearance"i) istatistik olarak oldukça anlamlı idi (P<0.01) (Tablo 1).

O+A ile O+A+HBO tedavisi alan gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında 7. günde HBO almayan grupta ülser iyileşmesi ve Hp'nin negatifleşmemesine karşın HBO tedavisi ilave edilenlerde %50 ülser iyileşmesi ve Hp'nin negatifleşmesi gözlenmiştir ($p<0.01$).

O+A+HBO tedavisi alan hasta grubunda, O+A tedavisi alan hasta grubuna göre 10. ve 15. günlerdeki ülser iyileşmesi ve Hp negatifleşmesi istatistiki anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Peptik ülser tedavisinde halen birçok yöntem denenmekte ve bunların da uzun dönem sonuçlarının birbirleriyle benzerlik gösterdiği bilinmektedir. Ülser nüksünün yüksek oranda görülmesiyle Hp arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ve bu bakterinin eradikasyonu ile nüks oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir (9-13).

Bu sebeplerden dolayı ülser tedavisinde antibiyotik ve uzun süreli mide asidini baskılayıcı ilaç tedavisi kullanılmaktadır.

Koloskov ve Dumorovv (8), 1976 yılında asetik asit verilerek midelerinde gastrik ülser oluşturulan sıçanlarda hiperbarik oksijenin etkisini araştırmışlardır. Oluşturulan ülserlerin insanlardaki kronik gastrik ülserlere morfolojik olarak benzediği görülmüştür. Hiperbarik oksijen ile (2ATA, 45dk/gün) 15 günlük tedavi sonrasında ülser zeminindeki nekrotik materyal ve fibrinoid zeminin kaybolduğu, %60 vakada ülserin iyileştiği, tüm ratlarda ise ülser etrafındaki granülasyon dokusunda regenerasyonun arttığı tesbit edilmiştir.

Lukich ve ark. (7), 1981'de 92 peptik ülserli hastada 12 seans HBO tedavisini takiben 65 (%70) hastada ülserlerin tamamen iyileştiğini gözlemişlerdir.

Jain tarafından belirtildiğine göre, 1977 yılında gastrik ülserli bir hastada 2 ATA basınçta 1 saat/gün HBO uygulamasıyla ülserin tamamen iyileştiği, 1985'de peptik ülser tesbit edilip, HBO (2ATA 45 dak/gün) tedavisine alınan 172 hastada endoskopik kontrollerle, Duodenal ülserinin ortalama 20.2±0.7 gün, gastrik ülserin de 21.7±1.1 günde tamamen iyileştiği gözlenmiştir. Bu çalışmada 10-15 seans uygulamaların ülser iyileşmesinde yeterli olmadığı hatta bazı vakalarda 30 seansa ihtiyaç olabileceği tespit edilmiştir (3).

Jefuni ve ark. (14), 1986'da 217 vakalık peptik ülserli hastada HBO verilmesiyle (2ATA 45 dk/gün) gastrik ülserin 19.3±7 gün, Duodenal ülserin 19.3±7 günde iyileştiğini görmüşlerdir. Hastalara ilaç olarak sadece antiasit alınmasına müsaade edilmiştir. Gastrik ülserin %89.2, Duodenal ülserin %95.8'nin iyileştiği, klinik semptomların (ağrı vs) ülser iyileşmesi ile paralel olarak düzeldiği gözlenmiştir.

Duodenal ülserin H2 reseptör antagonistleriyle tedavisinde 4-8 haftada (%70-94) (15,16), Omeprazol ile tedavisiyle 2-4 haftada (%63-100) ülser iyileşmesi olduğu tesbit edilmiştir (17,18). Çalışmamızda ise hastaların tümünde 10. günde ülserin tamamen iyileştiği görüldü.

Peptik ülser tedavisinde H. pilori'nin eradikasyonu-na yönelik antibiyotik tedavisi klasik ülser tedavisine eklenmiş olup, yapılan değişik antibiyotik kombinasyonlarıyla 4 haftalık tedavilerde %56-95 dolayında H. pilori "clearance"i sağlanmıştır (9,10,19). Çalışmamızda ise, omeprazol (20 mgr/gün)+Amoksisilin (500 mgr x 4/gün)+HBO tedavisiyle %100 H. pilori "clearance"i gözlenmiş, HBO'nun ülser iyileşme, süresini ve H. pilori'nin "clearance"ini diğer gruplara oranla anlamlı şekilde etkilediği tesbit edilmiştir.

Helikobakter pilori tarafından salgılanan üreazın üreyi parçalamasıyla oluşan amonyağın mukus sentezini azalttığı ve/veya parçalanmasına neden olduğu, bunun sonunda Hp'nin çoğalmasının ve ülser oluşumunun kolaylaştığı belirtilmektedir (20). Ayrıca Hp'nin prostaglandin sentezini inhibe ettiği de düşünülmektedir (21). HBO tedavisi esnasında doku oksijen basıncının artmasıyla hem direkt, hem de indirekt yolla bakteriyostatik ve bakterisitik etki olduğu, bakteri toksin yapımının inhibe olduğu, kollagen üretimi ve fibroblastik aktivitenin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (3,6). Ayrıca HBO tedavisi, bozulmuş olan doku hipoksisini ve mukozal kan akımını düzeltmekte hücre regenerasyonunu artırarak dokunun normal yapıya dönmesini kolaylaştırmakta, belkide antibiyotiklerin etkinliğini arttırmaktadır.

Bunun yanında 10 günde ülser zemininde eksüdanın kaybolmasına rağmen ülser etrafındaki granülasyon dokusunun devam ettiği ve 15. seansa tamamlandığında ülser etrafındaki hiperemik erezyone granülasyon dokusunun normal görünümü mukozaya dönüştüğü görülmüştür. Bu nedenle HBO tedavisinin 15. seansa tamamlanmasının daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

HBO uygulanan hastalarda otik barotravma, sinüs ağrısı, myopi, pulmoner barotravma, oksijen zehirlenmesi, dekompresyon hastalığı vs. çok az oranda görülebilmektedir (1).

Çalışmamızda bir hasta tedavinin 3. gününde otik barotravma nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Bunun yanında tedaviyi engelleyecek önemli bir yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak bir çok hastalıkların tedavisinde kullanıma giren HBO'nun klasik peptik ülser tedavisine eklenmesiyle ülserin daha kısa sürede iyileştiği ve Helikobakter pilorinin tamamen negatifleştiği göz önüne alındığında, HBO'nun peptik ülser tedavisini kısaltarak hastaların daha az süreli ilaç alımına ve normal yaşantısına daha kısa sürede dönmesine yardımcı olabileceği görülmüştür. Uzun dönemde HBO'nun peptik ülser nüksü ve Hp eradikasyonuna etkisiyle ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Braun E, Fisher B, Jain KK, Lehl S, Springer C. Handbook of hyperbaric medicine printed in Germany 1988:86-105.

2. Hyperbaric Medicine proceedings of the eighth international congress on hyperbaric medicine by publishing company printed and in the USA 1987:21-35.
3. Jain KK. Textbook of hyperbaric medicine with contributions by R Naubamer JGEM Caporesi-Toronto. Lewiston Hogrefe and Huber publishers 1990:309-31.
4. Cimsit M. Hiperbarik oksijen kullanım alanları. Tıbbi ekoloji Hktr-klimatoloji dergisi, Hiperbarik oksijenizasyon simpozyumu özel sayısı 1984; 2:1
5. Davis JC, Hunt TK. Hyperbaric oxygen therapy by thee undersea medical society in USA 1977:78-86.
6. Inamoto Y, Okuno F, Salto K, Tanaka Y. Effect of yperbaric oxygenation or macrofage function in mice. Biochemical and biophysical research com m İcat ion s 1991; 170:2
7. Lukich VL, Shirokava Kİ, Matrinfstskaya NA. The results of the use of hyperbaric oxygen in the treatment of peptic ulser. In: Yefuny SN (ed) Proceedings of the 7th international congress on hyperbaric medicine. USRR Academy of Sciences 1981:357.
8. Koloskow JB, Dumorow JA. The influence of hyperbaric oxygen in the treatment of gastric end duodenal ulcers. In: Schmutz J (ed) Proceedings of the 1st Swiss Symposium on yperbaric medicine. Foundation for Hyperbaric Medicine 1986:212-21.
9. Hirschl AM, Hentschel E, Berger J, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection with amoxycilline plus metronidazole, bacteriological, serological and histological results. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; 3:3-7.
10. Lebez J, Gyenes E, et al. Efficiacy of omeprazole and amoxycilline to eradicate Hp. Am J Gastroenterol 1992; 87:1271-76.
11. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradicaion of Campylobacter pylori. Lancet 1988; i:1437-41.
12. Rauws EAJ, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of helicobacter pylori. Lancet 1990; 335:1233-35.
13. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EACJ, et al. Helicobacter Pylori infection Gastroent. Clin of North Am 1993; 22:127-39.
14. Jefuni SN, Popromow AP, Jeoporow AP. 1. Swiss Symposium or Hyperbaric Medicine October 1986 13-14 Basel :224-33.
15. BÜRGET DW, Chiveraton SG and Hunt RH. Is there an optimal degree of acid supression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship an acid supression. Gastroenteology 1990; 99:345.
16. Poynard T, and Pipnon JP. Acute treatment of Duodenal ulcer. Analysis of 293 randomized clinical trials. Paris John Ubbey Eurotext 1989.
17. Gustavsson S, Adami H, O Loof L, Nyberg A and Nyren O. Rapid healing of duodenal ulcers with omeprazole. Double blind dose comparative trial. Lancet 1984; 2:124.
18. Londong W, Bart H, Damman HG, Hengelsk J, Kleinst R, Müller P, Rhode H and Simon B. Dose-related healing of duodenal ulcer with theproton pomp inhibitor lansoprazole. Aliment Pharma col therap 1991; 5(3):245.
19. Treatment strategies for Helicobacter pylori infection. Barry J, Marshall MD, MBBS, FRACP, FACG, Gastroent Clin of North 1 Am 1993; 22(1):183-98.
20. Sidebotham RL, Baron JH. Hypothesis Helicobacter pylori, urease, mucus and gastric ulcer. The lancet 1990; 335:193-5.
21. Therapeutic Applications of prostaglandins. Vane JR, O Grendy J Prostaglandins in the management of gastroduodenal ulceration. Hawkey CJ, Whittle BJR, Edward Arnold A, Division 8 Stoughtoten London Boston Melbourne, Auckland 9th section 1993:122-40.