

T.C.
GENEL KURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŐKANLIĐI

HELİCOBACTER PYLORİ ERADİKASYON TEDAVİSİNİN
GASTROÖZOFAJİAL REFLÜ HASTALIĞI GELİŞİMİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Murat KANTARCIOĞLU
Dz.Tbp.Yzb.

Ankara - 2001

ÖNSÖZ

Bu tez konusu 2000 Eylül ayında verilmiş olup, Doç. Tbp. Alb. Sait BAĞCI gözetiminde Ocak 2000 tarihinden itibaren GATA Gastroenteroloji Kliniği'nde ve Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Motilite Laboratuvarı'nda çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada *Helicobacter pylori* gastriti olan non-ülser dispepsili hastalarda eradikasyon tedavisi sonrasında, gastroözofajial reflü gelişim mekanizmasının incelenmesi amaçlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince değerli katkıları ile emeği geçen sayın hocalarım, Prof.Tbp.Tuğg. Atilla Yalçın'a, Prof.Tbp.Tuğg İ. Hakkı Koçar'a, Prof.Tbp.Kd.Alb. Fikri Kocabalkan'a, Prof.Tbp.Kd.Alb. Selahattin Erikçi'ye, Doç.Tbp.Kd.Alb. Tahir Ünal'a, Doç.Hv.Tbp.Alb. Yavuz Baykal'a, Doç.Tbp.Yb. Kenan Sağlam'a, Doç.Tbp.Bnb. Bayram Koç'a, Doç.Tbp.Bnb. Refik Mas'a, Doç.Dz.Tbp.Bnb. Fatih Bulucu'ya, Yrd. Doç.Dz.Tbp.Bnb. Çağatay Öktenli'ye, tezimin hazırlanmasında değerli katkıları ile beni yönlendiren kıymetli hocam Doç. Tbp. Alb. Sait BAĞCI'ya, vakaların manometrik ölçümlerinde ellerindeki imkanları seferber eden Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Klinik şefi Sn. Doç. Dr. Burhan ŞAHİN'e, istatistiksel analizlerdeki yardımlarından dolayı Dr. İlker YILMAZ ve Dr. Seda AKINCI'ya, tüm İç Hastalıkları AD öğretim üyelerine ve Dahiliye Kliniği personeline şükranlarımı sunarım.

Beni bugünlere getiren aileme, her zaman sonsuz sabırla destekleyen sevgili eşim Dr. Ebru KANTARCIOĞLU'na, biricik oğlum ve motivasyon kaynağım Doruk'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eylül 2001

Murat KANTARCIOĞLU
Dz.Tbp.Yzb.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. HELİCOBACTER PYLORİ.....	3
B. HELİCOBACTER PYLORİ'NİN ASİT, GASTRİN, PEPSİNOJEN VE SOMATOSTATİNLE OLAN İLİŞKİSİ.....	4
C. HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNA İMMÜNOLOJİK YANIT.....	8
D. HELİCOBACTER PYLORİ'DE TANI YÖNTEMLERİ.....	11
E. HELİCOBACTER PYLORİ TEDAVİSİ.....	16
F. GASTROÖZOFAJİAL REFLÜ HASTALIĞI VE DUODENUM ÜLSERİNDE HELİCOBACTER PYLORİ ERADİKASYONU SONRASINDA REFLÜ ÖZOFAJİT GELİŞİMİ.....	17
G. REFLÜ ÖZOFAJİTTE HELİCOBACTER PYLORİ SIKLIĞI.....	20
III. GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV. BULGULAR.....	25
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	30
VI. ÖZET	37
VII. SUMMARY.....	39
VIII. KAYNAKLAR.....	41

GİRİŞ

Helicobacter pylori isimli mikroorganizmanın, kronik aktif gastritte bir etyolojik ajan, peptik ülser hastalıklı olguların çoğunda esas sorumlu faktör, mide kanseri ve MALT (mucosa associated lymphoid tissue) – primary gastric B – cell lenfomada da ko-faktör olduğu bilinmektedir (70).

Helicobacter pylori eradikasyonu duodenal ve gastrik ülserlerin tekrarlama oranlarını belirgin şekilde düşürmektedir (38). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile reflü özofajit arasındaki ilişki hakkında ise çok az şey bilinmektedir. Batılı ülkelerde son yıllarda peptik ülser ve gastrik kanser gibi *Helicobacter pylori*'yle ilişkili hastalıkların görülme sıklığında belirgin azalma izlenmekte olup, bu azalma *Helicobacter pylori* enfeksiyon prevalansındaki düşüşe eşlik etmektedir (6). Diğer taraftan gastroözofajial reflü hastalığında, reflü özofajitte, ve özofagusla kardiyanın adenokanserlerinde dramatik artışlar gözlenmiştir (59). Son zamanlarda *Helicobacter pylori* eradikasyonu uygulanan duodenal ülserli hastalarda reflü özofajit gelişebileceği bildirilmiştir. (20). Ancak bu fenomenin non-ülser dispepsili hastalarda da oluşup oluşmadığı ve altta yatan mekanizmalar henüz bilinmemektedir.

Yakın zamanlarda *Helicobacter pylori*'nin gastroözofajial reflü hastalığı gelişimi açısından bir risk faktörü olmadığı, hatta bu hastalığa karşı koruyucu bir özellik sergilediği bildirilmiştir (74). Bazı araştırmacılar tarafından, gastroözofajial reflü hastalığı olan hastaların asemptomatik kontrol grubu hastalardan daha az oranda enfekte oldukları ve eğer enfeksiyon mevcutsa daha az oranda gastroözofajial reflü olduğu gösterilmiştir (57). *Helicobacter pylori*'nin sadece gastroözofajial reflü hastalığına karşı değil, aynı zamanda bu hastalığı takip edebilen Barret özofagusu ve özofajial adenokarsinom gibi hastalıklara karşı da koruyucu bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. (28).

Yapılan çalışmaların çoğunda gatrik boşalmanın Helicobacter pylori enfeksiyonundan etkilenmediğı bildirilmiştir (11). Başka bir ifadeyle; Helicobacter pylori enfeksiyonu gatrik motiliteyi anlamlı şekilde etkilememektedir. Bu da bizim dikkatimizin alt özofagus sfinkteri üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Buradan hareketle planladığımız bu çalışmanın amacı, dispeptik yakınması ve Helicobacter pylori pozitif gastriti olan hastalarda Helicobacter pylori eradikasyonu sonrasındaki endoskopik, manometrik ve pHmetrik değışiklikleri araştırarak, eradikasyonun anlamlı ölçüde gastroözofajial reflüye yol açıp açmadığını ve özofagus motilitesinin bu değışimdeki rolünü ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

A – HELICOBACTER PYLORİ

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünyada en sık görülen enfeksiyondur. Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin yarıdan çoğu, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun %90'ından fazlası bu bakteriyle enfekte olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 yaşın altındaki bireylerde *Helicobacter pylori* pozitifliği %5'den azdır. 20 yaşına kadar %10, 50 yaşına kadar %40, 60 yaşın üzerinde %60'dır. Birinci dünya savaşından sonra A.B.D.'de görülen sosyoekonomik gelişmeyle birlikte sanitasyon problemlerinin çözümü ve yaşam kalitesinin yükselmesi enfeksiyonun yeni kuşaklarda azalmasına yol açmıştır. Geçen 25 yılda batılı ülkelerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda yaklaşık %50 oranında azalma olduğu tahmin edilmektedir. Fransa'da 6 yaşından önce *Helicobacter pylori* pozitifliği %1'den az olup, 6 – 12 yaş arası %5, 15 – 18 yaş arasında ise %15 oranındadır. İngiltere'de kan donörlerinde 20 yaşın altında *Helicobacter pylori* pozitifliği %10, 50 yaş üzerindeyse %50 oranlarında izlenmiştir (50). Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmektedir. Gambia'da 5 yaşın altındaki çocuklarda %90 oranında *Helicobacter pylori* pozitifliği mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır. Ekonomik durumu iyi olanlarda ve yüksek eğitim görenlerde *Helicobacter pylori* görülme sıklığı düşüktür. Alkol, sigara, antiinflamatuar ilaç tüketimi ile *Helicobacter pylori* prevalansı arasında ilişki yoktur. Evinde evcil hayvan besleyenlerde *Helicobacter pylori* prevalansı düşüktür ve ekonomik durumlarının iyi olmasından ileri geldiği düşünülmektedir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun seksüel ilişkiyle geçtiğine dair herhangi bir delil yoktur (29). Enfekte kişilerin çoğu asemptomatiktir. Fakat konakçıya, bakterinin kendisine ait özelliklere ve çevresel faktörlerin katkısına bağlı olarak çeşitli gastrointestinal hastalıklar ortaya çıkar (16).

Helicobacter pylori ilk defa 1982 yılında besiyerinde üretilebilmiş, 1986 yılında da massif üreaz salgıladığı keşfedilmiştir. *Helicobacter pylori* in vivo yalnız gastrik epitele yapışabilir. Özofagus ve duodenumda gastrik metaplazi olan yerde yerleşir. İn vitro birçok hücreye tutunabildiği gösterilmiştir. *Helicobacter pylori* doku kesitlerinde ve smearde ; gümüş boyası, gram boyası, HE ve giemza ile görülür. Mukus altında epitel hücre yüzeyinde, lümende görülürler (resim -1). Dokuda kıvrık, kültürde basil şeklinde, kıvrık sirküler şekilde görülebilir. *Helicobacter pylori*nin hücre çeperi düzgündür, kılıflı polar bir demetten oluşan 4 ila 6 flagellası vardır, aksial flamanı yoktur. Optimal hareketlilik gastrik mukus gibi visköz ortamda gözlenir. Üreaz ve katalaz olumlu özellikleri nedeniyle *Helicobacter* olarak adlandırılmıştır. *Helicobacter pylori* mikroaerofildir. 37°C, %10 CO₂, %5 – 70 O₂ varlığında optimal üreme gözlenir. Kanlı zengin besiyerinde düzgün, yarı geçirgen, pigmentsiz koloniler en fazla 0.5 mm çapındadır. Şekerleri etkilemez. Kültür en duyarlı yöntemdir (43).

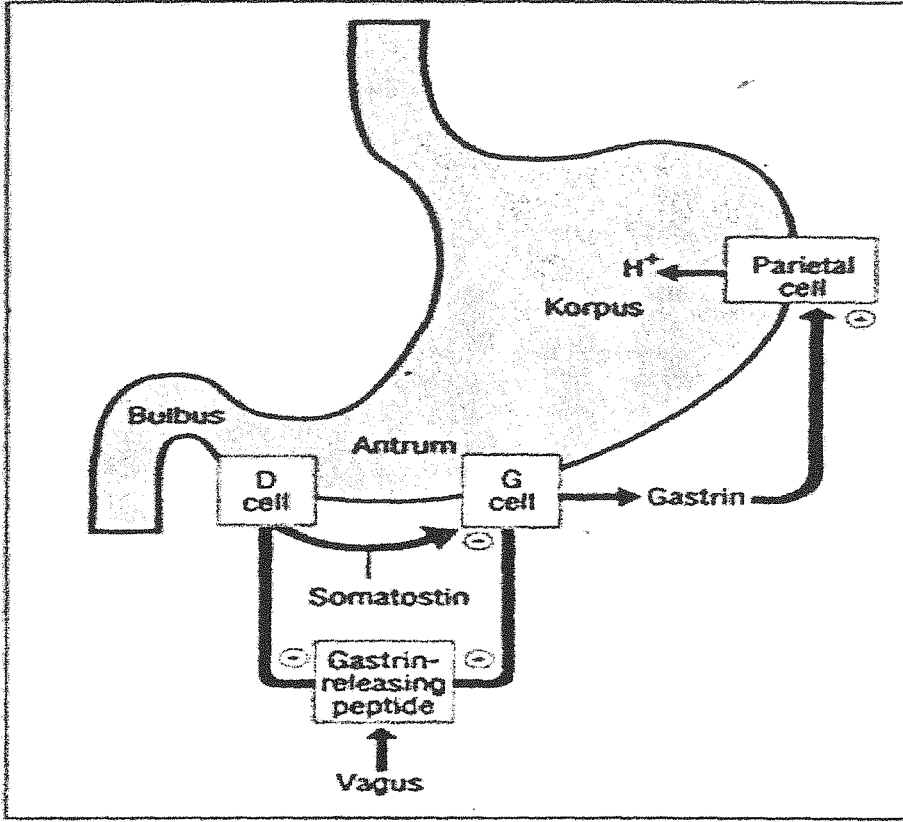
Biyopsi forsepsine glutaraldehid bulaşması veya antibiyotik alımı, yutulan lokal anestezi, simetikon, bizmut bileşiklerinin alınmış olması, ayrıca kontaminasyon, transport hatası ve yetersiz laboratuvar koşulları nedeniyle kültürde olumsuz sonuç alınabilir. *Helicobacter pylori* oral girişten sonra mukus içinde artan hareketi ile kendisine uygun ortama ulaşmakta, adezinleri ile tutunup, etrafındaki asidi üreaz enzimiyle nötralize ederek, mikroaerofil olması nedeniyle üreyebilmekte ve konağın verdiği yanıt nedeniyle klinik oluşmaktadır (43).

B – HELICOBACTER PYLORI’NİN ASİT, GASTRİN, PEPSİNOJEN VE SOMATOSTATİNLE OLAN İLİŞKİSİ

Gastrin ve asit :

*Helicobacter pylori*nin keşfinden önce peptik ülserin bilinen nedenleri arasında en önemlisinin yüksek asit sekresyonu olduğu düşünülürdü. Duodenal ülserli hastalarda, ülser

hastalığı olmayan kontrollerden daha fazla sayı ve hacimde parietal hücre mevcuttur. Ülserli hastalarda bulunduğu ileri sürülen 2 milyar civarında parietal hücreye karşılık, kontrollerde 1 milyar parietal hücrenin bulunduğu kabul edilmiştir. Bu yüzden pentagastrin veya histaminle stimüle edilmiş duodenal ülserli hastalarda ortalama maksimal asit outputunun, normal seviyenin yaklaşık iki katı civarında bulunduğu varsayımı yapılmıştır (66). Asidin stimüle edilmesinin yanında lümen boş yada asidikken, asit sekresyonunun nasıl kontrol edilip de aşırı sekresyonun bastırılabilmesine dair çok çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Daha sonra asit miktarında, farklı doğal ve fizyolojik ortamlarda gözlenen değişikliklerin gastrin salınısındaki artış ve buna karşı gelişen hormonal düzenlemelere bağlı olduğu, gastrik mukozada yerleşim gösteren peptid hormonlardan başta somatostatin olmak üzere çok çeşitli etkenlerin rol oynadığı ve gözlenen değişikliklerin belli biyolojik kurallara bağlı olduğu belirlenmiştir (49). Son dönemde ise somatostatin gibi faktörlerin bile asit sekresyonunu yeterli ölçüde bastıramamasının, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun gastrin düzeylerini arttırmasının sonucu olduğu gösterilmiş ve kabul edilmiştir (68). *Helicobacter pylori* bakteriyel enfeksiyonu genellikle midenin antrum bölümünü invaze etmektedir. Midenin bu bölümünde ise gastrin sekrete eden G hücrelerinin, somatostatin salgılayan D hücrelerinin ve diğer hormonları salgılayan hücrelerin yoğun olarak bulunduğu bilinmektedir. Antrumda lokalize olan bakterinin stimulan etkisiyle G hücrelerinden gastrin sekresyonu artmakta ve hipergastrinemi oluşmaktadır (şekil 1) (37). *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda gastrin seviyesinin yükselmesinde rol oynadığı ileri sürülen bir diğer mekanizma da bakterinin mide lümeninde amonyak üretimine yol açtığı ve oluşan bu alkali ortamın mide mukus tabakasında permeabiliteyi arttırdığıdır. Bakterinin salgıladığı üreaz enzimi de lümende pH'yı yükseltmekte ve yükselen pH'ya cevap olarak asit sekresyonunu stimüle etmek amacıyla gastrin düzeyi artmaktadır(68). Diğer bir görüş ise gastrin seviyesinin artmasına, antrumda yerleşmiş olan bakterinin salgıladığı toksinlerin neden



Şekil 1: Midede paryetal hücre ve gastrin – somatostatin arasındaki ilişki.

olmasıdır. Antrum bölgesinde oluşan inflamasyon çeşitli biyolojik mekanizmaları devreye koymakta ve gastrin sekresyonu artmaktadır (9). *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda dispepsi nedeniyle fazla miktarda anti sekretuar ilaç kullanılmakta ve oluşan alkali ortam nedeniyle gastrin düzeyi artmaktadır (51). *Helicobacter pylori*'nin pozitif olduğu hastalarda oruçta, yemeklerden sonra, ve gastrin salgılayan peptidin veya bombesinin etkisiyle stimüle edilmesinden sonra gastrin seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu artış özellikle gastrin-17'nin artmasıyla ortaya çıkmaktadır (51). Bu bulgu fazla gastrin salımının özellikle gastrik antrumdan olduğunu veya bu enfeksiyonun gastrinin daha küçük formlara dönüşmesini arttırdığını işaret ediyor olabilir (8). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra gastrinin hem bazal, hem de yemekle stimüle edilmiş düzeylerinde önemli ölçüde düşme gözlemlendiği rapor edilmiştir (10). Kronik karaciğer hastalığı olan

hastalarda gastrinin metabolize edilme gücü azalmıştır. Bu nedenle yükselen serum gastrin düzeyi, beraberinde somatostatini de yükseltmekte ve bu iki hormonun sitoprotektif etkileri nedeniyle *Helicobacter pylori* prevalansının kronik karaciğer hastalığında azaldığı ileri sürülmektedir(66).

Pepsinojen :

Pepsin midenin fundus bezlerinden ve duodenum Brunner bezlerinden salgılanan güçlü bir sindirim enzimidir. Pepsin, sentez edildiği hücrelerdeki sitoplazmada zimojen granüller içerisinde pepsinojen halinde depo edilir. Özellikle protein sindiriminde etkili olmak üzere lümene sekrete edilir. Aynı zamanda seruma da geçer ve kanda Pepsinojen I ve Pepsinojen II şeklinde bulunur. Pepsinojen I (PGI), sadece fundus ve korpus esas hücrelerinden, Pepsinojen II (PGC) ise, kardiya, pilor ve diğer Brunner bezlerinden salgılanır (2). Mide mukozasında gözlenen histopatolojik değişikliklerde, hem iyileşme hem de kötüleşmeye paralel olarak, serum pepsinojen I ve II düzeylerinde değişimler olduğu gözlenmiştir. Serolojik ve histopatolojik sonuçların bu duruma büyük oranda uyum gösterdiği bildirilmiştir (56). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve duodenal ülseri olan hastalarda serum Pepsinojen I ve II düzeyleriyle, Pepsinojen I/Pepsinojen II oranı *H. pylori* açısından bir belirteç olarak kabul edilmektedir. *Helicobacter pylori*'nin başarılı tedavisiyle sağlanabilmiş bir eradikasyon sonrasında Pepsinojen I ve II düzeyleri azalmaktayken, Pepsinojen I/Pepsinojen II oranı yükselmektedir. Çünkü *Helicobacter pylori* gastritine bağlı serum pepsinojen yükselmesinde Pepsinojen I düzeyi Pepsinojen II'den daha fazla değişikliğe uğramaktadır. Bu enzimlerin serum düzeylerinde izlenen değişiklikler *Helicobacter pylori* ve diğer nedenlere bağlı olarak gelişmiş gastritlerin klinik takibinde yararlı olabilir (2).

Somatostatin :

Somatostatin , gastrointestinal sistemin majör inhibitör peptididir. Gastrik antrumdaki D hücreleri, somatostatin salgılamak üzere lümendeki asit tarafından uyarılırlar. Bu uyarıya

cevap olarak salgılanan hormon da G hücrelerinin gastrin sekresyonunu inhibe eder. Duodenal ülserli hastalarda kontrollere oranla daha az sayıda somatostatin hücrelerinin olduğu ileri sürülmüştür.

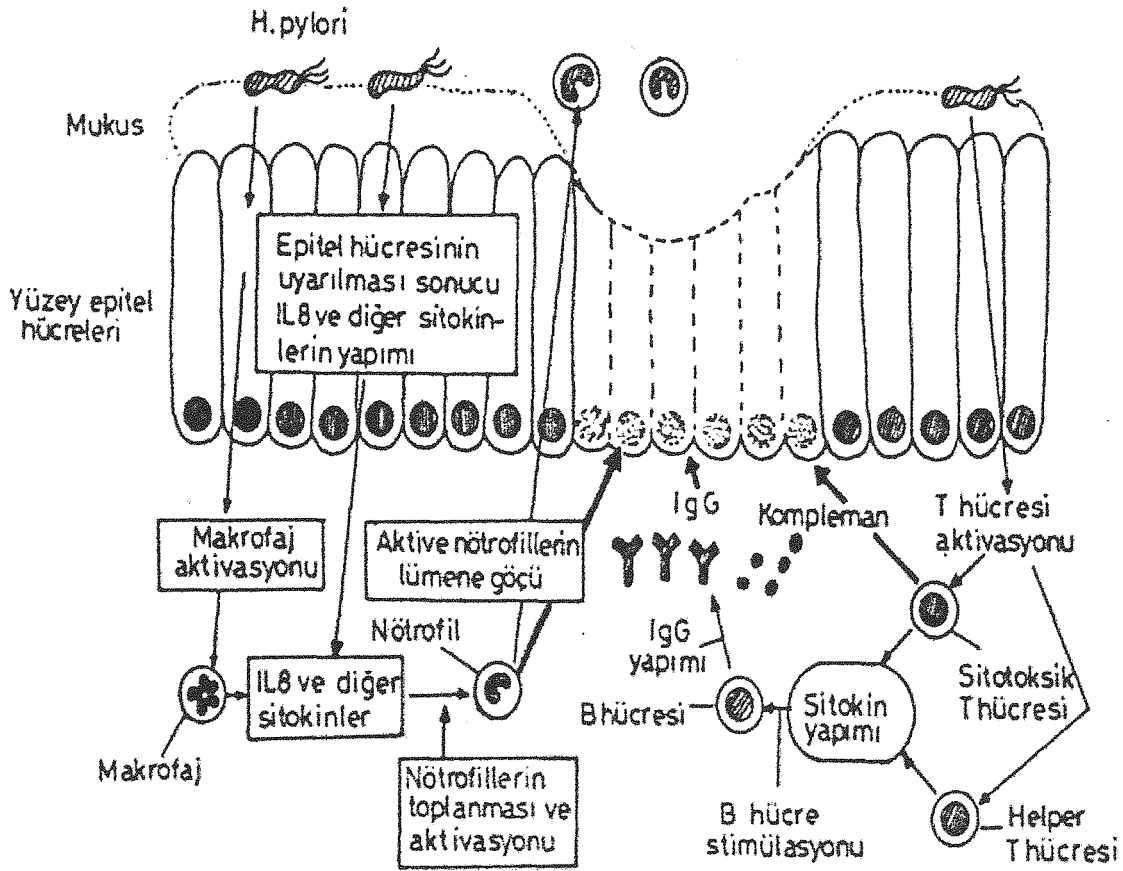
Duodenal ülserli hastaların kontrollere göre neden yaklaşık olarak iki kat fazla parietal hücreye sahip olduğu halen yeterince açıklanabilmiş değildir. Bu konuda genetik yatkınlık, gastrinin gastrik mukoza üzerine olan belirgin trofik etkisi gibi mekanizmalar ileri sürülmektedir (44).

C- HELICOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNA İMMUNOLOJİK YANIT

Helicobacter pylori'nin izole edilmesinden kısa bir süre sonra, bununla kolonize kişilerde sistemik bir immün yanıt olduğu gösterilmiştir (48). Mikroorganizmanın histolojik olarak gösterildiği olguların %95'inden fazlasında mikroorganizmaya ait tüm hücre sonikatlari kullanılarak yapılan ELISA testleriyle serumda anti – Helicobacter pylori antikorları müsbet bulunmuştur (18). Hümmoral immün yanıt kendisini hem dolaşan hem de lokal antikorların varlığıyla gösterir. Helicobacter pylori ile enfekte kişilerde serumun yanı sıra tükürük, mide sıvısı ve idrarda da Helicobacter pylori'ye spesifik antikorlar gösterilmiştir (69). Genellikle sistemik ve lokal immün yanıtlar paralel seyretmektedirler. Ancak immün yanıtın delilleri hastalığın tanısında kullanılmaktaysa da, bunların aktif hastalığı ne ölçüde gösterdikleri ve şikayetlerin ne kadarının kesinlikle Helicobacter pylori'ye bağlanabilir olduğu belli değildir.

Sistemik antikorlar başlıca IgG ve daha az olmak üzere IgA, lokal immün yanıt ise (gastrik mukozal yanıt) başlıca IgA ve nisbeten daha az olmak üzere IgG şeklindedir (69). Hem serumda, hem gastrik sıvı ve gastrik biyopsi örneklerinde başlıca IgA, IgAI dir. Bu antikorlar mikroorganizmanın yüzey yapılarına yöneliktir. Helicobacter pylori ile enfekte kişilerin gastrik sıvılarındaki Helicobacter pylori hücrelerinin sekretuar IgA ile kaplı olduğu gösterilmiştir (76). IgA antikorlar mikroorganizmanın gastrik epitele adheransını engellerler. Gerek sistemik, gerek lokal IgG cevabında başlıca IgG alt sınıfı IgG1'dir. IgG2 ve IgG4

cevabı nispeten kısa ömürlüdür. IgG3 nadiren yükselir. *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif kişilerde IgM düzeyleri benzer bulunmuştur (60). Bu, hastalığın kronik tabiatı ile açıklanabilir. Muhtemelen enfeksiyonun erken safhalarındaki serokonversiyonun hızla geçtiğini ve farkedilmeyecek düzeyde olduğunu gösterir. Bu da bir mukozal yüzeyin kronik bakteriyel enfeksiyonunda gözlenen immün cevap ile uyumlu bir tablodur. Kronik bakteriyel enfeksiyonlar uzun süreli antikor cevabına yol açmaya meyillidirler. Bazı çalışmalarda serum antikor düzeyleri (özellikle de IgG) ile antral gastrit histolojik aktivitesi ve antral *Helicobacter pylori* kolonizasyon yoğunluğu arasında paralellik olduğu bildirilmektedir (60).



Şekil II : *Helicobacter pylori*'nin oluşturduğu inflamatuvar – immünolojik mukoza harabiyeti

Helicobacter pylori enfeksiyonu olan hastalarda mukozadan birçok sitokinlerin salgılandığı gösterilmiştir (şekil 2). Bunların arasında interleukin, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interferon ve platelet aktive edici faktör (PAF) bulunmaktadır (12). Primer kültürde interferon gamma yoluyla gastrin salınımında belirgin artış görülmüştür. Bir çok araştırmacı endokrin hücre fonksiyonundaki değişimlere inflamatuvar etkenlerin neden olduğunu düşünmektedir. (12). İnflamatuvar etkenlerin somatostatin salgılayan hücrelere etkisi konusunda ise henüz yeterli bilgi yoktur.

Helicobacter pylori'ye karşı mukozal hücresel immün yanıt hakkında çok az şey bilinmektedir. Organizmanın hücresel immün yanıtı nasıl başlattığı bilinmemektedir. *Helicobacter pylori*'nin doku invazyonu yapmadığı bilinmektedir. Fakat *Helicobacter pylori* ürünleri mide mukozasına taşınıyor olabilir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda midede adeta Peyer plaklarını andıran organize lenfoid agregatlar görülebilir. *Helicobacter pylori* ile enfekte kişilerin gastrik mukoza epitel hücre yüzeyinde class II majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijenleri kuvvetle eksprese olur (19). Gerek CD4 gerekse CD8 taşıyan T lenfositler sayıca artmıştır. Artış gösteren T lenfositler, lamina propriada daha ziyade CD4, epitelde ise CD8 karakterindedir. Antijen sunan hücreler artmıştır. *Helicobacter pylori* ile enfekte kişilerin mide mukozasında Ig salgılayan B lenfositlerinin varlığı immünohistolojik tekniklerle gösterilmiştir. *Helicobacter pylori* pozitif kişilerin mide ve duodenum mukoza biyopsilerinin kültüre edilmesiyle elde edilen süpernatantlarda başlıca IgA olmak üzere IgG1, ve çok az IgG2 ile IgG4 yapısında, spesifik anti-*Helicobacter pylori* antikorlar saptanmıştır (19). Dokuda yüksek düzeyde spesifik Ig bulunmasının koruyucu etkileri *Helicobacter pylori*'nin doku invazyonu yapmaması ile uygunluk gösteren bir bulgudur. Bütün bu bulgular, bakterinin immün sistem tarafından tanındığına, *Helicobacter pylori*'nin lokal immün yanıt başlatabileceğine ve gastrik mukozanın lokal immün yanıt verebilmek açısından immünokompetan bir yüzey olduğuna işaret eder.

D – HELICOBACTER PYLORİ'DE TANI YÖNTEMLERİ

Günümüzde *Helicobacter pylori* tanısında bir çok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler aşağıda sıralanmıştır.

1. Kültür
2. Histolojik tetkik
3. Gram boyama
4. Üre nefes testi
5. Üreaz testi
6. Serolojik testler
7. İ.F. (İmmun Floresan)
8. E.M. (Elektron Mikroskopisi)
9. P.C.R. (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Kültür en iyi tanı yöntemlerinden biridir. Üreme olmuşsa tanı kesindir. Üreme yoksa sonuç negatif demek değildir. Spesifitesi (özelliliği) %100, sensitivitesi (duyarlılık) %68'dir. Ancak biyopsi örneğinde *Helicobacter pylori* bulunmaması diğer önemli bir dezavantajdır. En az 2 yerden, gerekirse korpustan biyopsi alınmalıdır. Kültür yöntemi, özellikle kültür olanaklarının iyi olduğu merkezlerde çok başarılı ve güvenilir bir yöntemdir. Bu nedenle bir çok araştırmacı tarafından "Altın Standart" olarak ileri sürülmüştür.

Histolojik yöntemler, yine çok değerli tanı yöntemleridir. Bu yöntemin en büyük avantajı hem gastritisin hem de *Helicobacter pylori*'nin histolojik tespitinde yararlı olmasıdır. Bu nedenle bazı araştırmacılar bu yönteme de "Altın Standart" demişlerdir. Histolojik tanı, kültürle iyi korelasyon gösterir, patoloji hakkında bilgi verir. (resim 1) Ancak biyopsinin uygun yerden alınması gereklidir. Histolojik yöntemlerin

spesifisitesi %98, sensitivitesi %95'tir. Warthin-Starry ve Akridin Oranj boyası az bakteri tespitinde avantajlıdır. H.E (Hematoksilen Eosin): En klasik boyama yöntemidir. Giemsa boyamada Giemsa (+) bakteriler görülür.

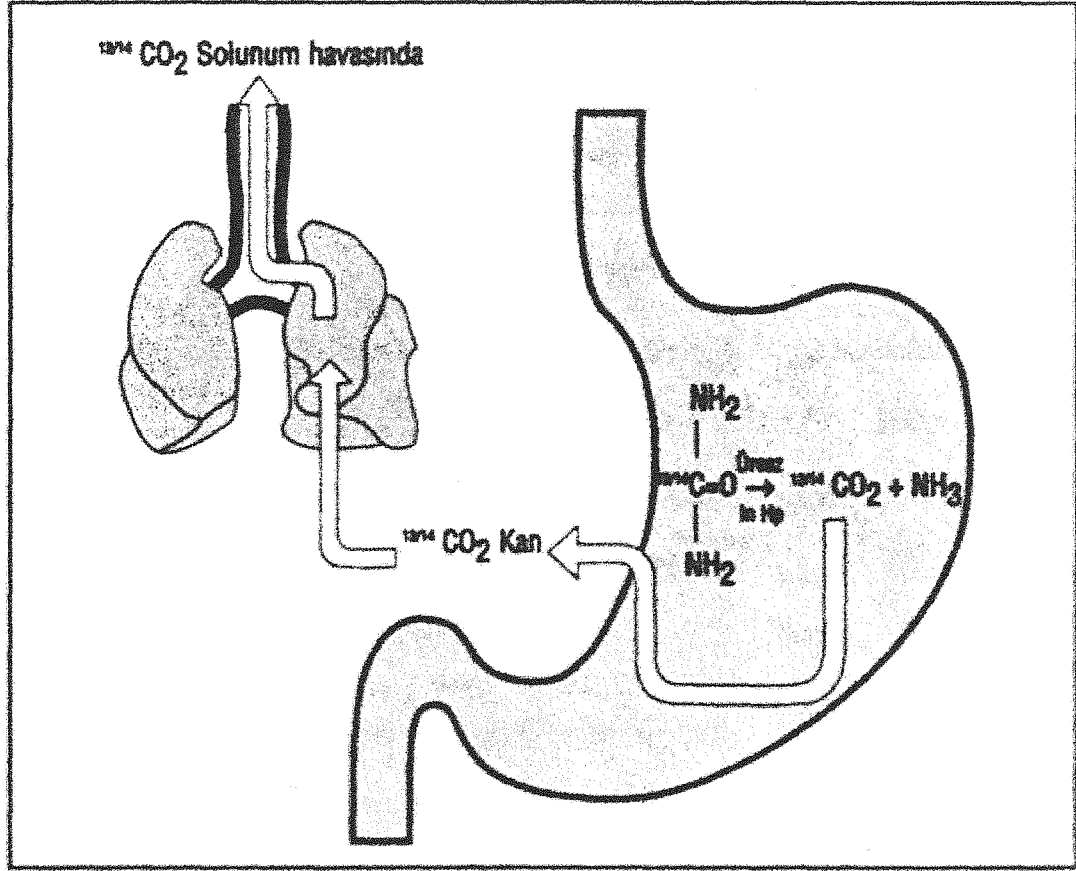


Resim I: Luminal mukozanın genel görünümü. Luminal mukozaya hemen tümüyle hakim olan müköz hücrelerin apikal membranları üzerinde ve müköz salgı içinde yanyana dizili oval ve/veya küresel bakterilerin bazıları interselüler aralıklarla yakın ilişkili olarak izlenmekte.

Gram boyama ise, alınan biyopsi materyalinin endoskopi odasında lam üzerinde ezilmesi, yayılması ve boyanması ile yapılır. Çok kolay, pratik ve başarılı bir yöntemdir. Bu yöntem *Helicobacter pylori*'nin pratik tanısında tavsiye edilen basit bir tanı metodudur.

Üre nefes testi, daha çok araştırma amaçlı, her yerde uygulama olanağı olmayan ancak hassas bir testtir. Test uygulanırken ^{13}C ve ^{14}C işaretli üre ağızdan verilir, 1 saat

içinde nefesle atılan işaretlenmiş CO₂ tespit edilir. *Helicobacter pylori*'nin yaptığı üreazın, üreyi parçalaması ve CO₂ oluşması esasına dayanır. Non-invaziv, hızlı ve kolay bir testtir. Spesifisite ve sensitivite %70-80'dir (şekil 3).



Şekil III : Üre nefes testinin mekanizması

Üreaz testi, biyopsi materyalinin üreli bir ortama konması, *Helicobacter pylori*'nin yaptığı üreazın üreyi parçalaması sonucu oluşan NH₃ ve bikarbonatın ortamdaki pH'yı yükseltmesi ve bunun bir renk indikatörü ile gösterilmesi esasına dayanır. Biyopsi, Christensen besi yeri, Stuart üreaz testi solüsyonu veya basitçe %10 üre+ %1 Fenol kırmızısı solüsyonuna konabilir. *Helicobacter pylori* müspetse pH yükselir, renk kırmızıya döner. Üreaz testinin dezavantajı üreaz yapan başka bakterilerin varlığıdır (Y. Enterokolitika ve P.Vulgaris gibi). Pratikte sıkça kullanılan CLO test

(Campylobacter Like Organism Test), üreaz testi esasına dayanır. Endoskopi odasında alınan biyopsi materyalinin hazır solüsyonlu özel yere konması ile yapılır. 37°C de bekletilir, %75 20dk-1saatte, %90 6-24 saatte pozitif sonuç alınır. CLO test, hızlı, kolay ve ucuz bir testtir. Pratikte Helicobacter pylori tanısında tavsiye edilen yöntemlerden biridir. Spesifitesi %100, sensitivitesi %80-100'dür.

Serolojik yöntemler, Helicobacter pylori'ye karşı oluşan antikor cevabının tespiti esasına dayanır. IgA yüksekliği, lokal mukoza hasarını yansıtan bir bulgudur. IgM, erken dönemde yükselir ve düşer. (18-60gün). IgG cevabı ise Helicobacter pylori enfeksiyonu geçiren kişilerde kanda devamlı tespit edilir. Antikora rağmen, Helicobacter pylori mukozada varlığını sürdürür. Antikor koruyucu değildir. Serolojik yöntemler non-invaziv, güvenilir yöntemlerdir. Özellikle prevalans çalışmaları için uygundur. Ayrıca tedavinin takip ve kontrolünde yararlıdır. Başarılı tedavi ile IgG cevabı azalır, nüks ile tekrar yükselir. ELİSA, hemaglutinasyon, Bakteriyel aglutinasyon, Western Blotting yöntemleri uygulanabilir. Ancak özellikle ELİSA yöntemi tercih edilir. Sensitivitesi %85-95, spesifitesi %95'dir.

İF (İmmun Floresan) ve EM (Elektron Mikroskopisi) yöntemleri daha çok araştırma amaçlı tanı yöntemleridir. Özel ekip ve alt yapı gerektirirler.

PCR(Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi, son zamanlarda daha sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Acil durumda kesin tanı koydurucudur. Retrospektif doku örneklerinde çalışma imkanı vermesi en önemli avantajıdır. Kolay uygulanabilir, pratik bir yöntem değildir (73). Helicobacter pylori'de tanı yöntemleri tablo 1 de karşılaştırılmıştır.

Tablo I: Helicobacter Pylori’de tanı yöntemlerinin karşılaştırılması

Yöntem	Sensitivite	Spesifite
Kültür	%68	%100
Histoloji	%98	%95
Seroloji	%85-95	%95
Nefes testi	%70-80	%70-80
Üreaz(CLO)	%80-100	%95

Sonuç olarak, Helicobacter pylori’nin tanı yöntemleri için aşağıdaki yorumlar ileri sürülmüştür.

1. En güvenilir tanı yöntemi kültürdür. Ancak sensitivitesi düşüktür.
2. Histolojik yöntem, hem Helicobacter pylori, hem de gastritisin aynı zamanda tanısında çok değerlidir. “Altın Standart”dır. Ancak zaman alıcıdır.
3. Serolojik yöntemler toplu taramalar ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır.
4. Biyopsi örneğinde gram boyama ve üreaz testi (CLO-Test) en pratik, kolay ve ucuz yöntemdir. Pratik çalışmalar için bu iki yöntem beraberce uygulanabilir, tavsiye edilmelidir (21), (36).

E – HELICOBACTER PYLORİ TEDAVİSİ

Günümüzde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu kronik atrofik gastritin en önemli etkeni olarak kabul edilmektedir. Bu enfeksiyonun ortadan kaldırılması ile kronik atrofik gastritte klinik ve histopatolojik iyileşme gözlenmektedir. Duodenal ülserlilerde iyileşme süresi kısaltmakta ve nüks oranı azalmaktadır. Klasik ülser tedavilerinden sonra ilk 2 senede %85 oranında görülen nüks, *Helicobacter pylori* eradikasyonu ile %0 - %20'lere inmektedir. Tedavi ile benzer etkinin mide ülserinde de görüldüğü, non-ülser dispepside semptomların kaybolduğu, hatta lenfomalı olgularda remisyon sağlandığı iddia edilmektedir.

Helicobacter pylori tedavisinde kullanılan çoğu ilaç bakteriyi geçici olarak baskılamakta, uzun süreli bir etki (eradikasyon) sağlayamamaktadır. Tedavi bittikten 1 ay sonra en az 3 yöntemle enfeksiyonun yokluğunun kesinleşmesi durumunda reenfeksiyon riski senelerce çok az (%1) olmaktadır. İn vitro çalışmalarda klasik ülser tedavisinde kullanılan antiasit ve antisekretuar ilaçların *Helicobacter pylori*'ye etkisi bulunmamakta, in vivo kullanımlarında ise plaseboya benzer supresyon yapmakta ve eradikasyon gerçekleşmemektedir. Sadece Omeprazol ve Lansoprazol in vitro ve in vivo olarak bakteriyi geçici şekilde suprese etmektedirler. Bu etki antibakteriyel özellikten ziyade asit inhibisyonu ve kombine ajanın anasit ortamda stabilitesinin artması ile açıklanmaktadır. Gönüllü *Helicobacter pylori*-pozitif bireylerde ve *Helicobacter pylori*-pozitif duodenal ülserli hastalarda yapılan eradikasyon çalışmaları göstermiştir ki: Omeprazolün pH yükseltici etkisi *Helicobacter pylori*'ye bağlıdır (41). Günde 20 mg. Omeprazolle *Helicobacter pylori* tedavisine başlandığında, tedavi boyunca ortalama intragastrik pH 5 – 5.5 değerinde seyretmiş, ancak tedavi devam ederken 1. ay sonunda 3 – 3.5 değerleri izlenmiştir (40). Nitekim, antibiyotiklerin Omeprazolle birlikte verilmesi durumunda eradikasyon oranı daha yüksek bulunmaktadır. Günümüzde *Helicobacter pylori* tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar proton pompa inhibitörlerinin yanı sıra bizmut tuzları ve antibiyotiklerdir.

Bizmut tuzları, Metranidazol, Amoksilin, Tetrasiklin, Klaritromisin ve Eritromisin gibi potent ilaçların tek olarak kullanımlarında eradikasyon oranı %30'lar civarında olmaktadır. Özellikle bizmut tuzları ve Omeprazolün etkin antibiyotiklerle kombine edildiği ikili tedavilerde ise oran %40 – 80 arasında değişmektedir. Omeprazolün Klaritromisin veya Tetrasiklinle kombinasyonu Amoksiline oranla daha etkili görülmektedir. İkili tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda "3 lü", seyrek olarak da "4 lü" kürler uygulanmaktadır (17).

F – GASTROÖZOFAJİAL REFLÜ HASTALIĞI VE DUODENUM ÜLSERİNDE HELICOBACTER PYLORİ ERADİKASYONU SONRASINDA REFLÜ ÖZOFAJİT GELİŞİMİ

Gastroözofajial reflü, mide içeriğinin kardiya'dan geçerek özofagusa doğru pasajına verilen isimdir. Ağız içine ekşi tatlı mide sıvısının gelmesi, sternum arkasında ağrı, yanma hissi gibi semptomlara yol açabilir, veya hiçbir belirti vermeksizin oluşabilir. Gastrik materyalin özofagusa doğru geri akımı alt özofajial sfinkterin tonusuna ve intra abdominal basınca bağlıdır. Normal olarak sfinkter kapalıdır ve reflü oluşmasını engeller. Her yutma işlemiyle birlikte lokma geçişi için açılır. Bazen sağlıklı kişilerde de yutma işlemi olmaksızın açılabilir ve fizyolojik reflü oluşur. Fizyolojik reflü de semptom oluşturabilir. 24 saat içinde 50'den fazla reflü olması ve 24 saat içinde özofagus pH'sının 1 saatten daha fazla süre 4.0'ın altında seyretmesi patolojik reflü olarak isimlendirilir.

Yakın dönemde duodenal ülserli hastalarda Helicobacter pylori eradikasyonundan sonra, çoğunlukla "hafif düzeyde (Savory – Miller grade I veya II) olmak üzere, %9 ila %63 oranında reflü özofajit geliştiği bildirilmiştir. Hua-Xiang Xia isimli yazar tarafından bir makalede, rapor edildiğinden çok daha fazla reflü özofajitin mevcut olduğu ve bunların endoskopist tarafından fark edilememiş olabileceği belirtilmiştir (30). Bu bulguların eradikasyon sonrası anti-sekretuar ilaçların kesilmesi nedeniyle oluştuğu ileri sürülmüştür. Aynı zamanda enfeksiyonun tedavisi ve duodenal ülserin iyileşmesi neticesinde, yeme ve

içme alışkanlıklarının değişmesi ve kilo artışı da reflü riskini arttırabilmektedir (40). *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra reflü özofajit gelişiminde farklı ve çeşitli mekanizmaların da rol oynayabileceği tahmin edilmektedir. İleri sürülen mekanizmaların başlıcaları şu şekilde sıralanabilir:

1. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu mide duvarında ve fundusda var olan inflamasyonu iyileştirir ve buna bağlı olarak fundusda yer alan bezlerin fonksiyonlarının normalleşmesini sağlar (64).
2. *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna kardiya bölgesinde de antrum bölgesinde olduğu kadar sık rastlandığı rapor edilmiştir (23). Belki de bu bölgedeki *Helicobacter pylori* enfeksiyonu kardit tablosuna yol açmakta ve özofajial fonksiyonu, alt özofagus sfinkter basıncını arttırarak veya alt özofajial sfinkterde oluşan spontan geçici gevşemeleri azaltarak değiştirmektedir. Kronik enfeksiyon tarafından, bu fonksiyonel değişiklikler ya direkt (*Helicobacter pylori* tarafından üretilen enzimler veya sitotoksinler gibi spesifik moleküllerle), yada indirekt (gastrointestinal hormonlardaki değişiklikler) yollarla meydana getiriliyor olabilir. *Helicobacter pylori* eradike edildiğinde belki de enfeksiyonun koruyucu etkileri yok olmakta ve asidin gastroözofajial reflüsü gerçekleşmektedir.
3. *Helicobacter pylori* tarafından üretilen amonyağın alkali edici gücü nedeniyle, özofagusun gastrik asidin zararına karşı korunduğu ileri sürülmüştür.
4. Diğer taraftan *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra antral somatostatin üreten D-hücrelerinin yüksek oranda varlıklarını devam ettirmeleri neticesinde G hücrelerinin defektif şekilde inhibe oldukları iddia edilmiştir (53). Gastrinin alt özofagus sfinkter basınç artışını indüklediği bilinmektedir. Böylece *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra gastrin seviyesinin azalması nedeniyle gastroözofajial reflü artışının görüldüğü düşünülmüştür (2). (Şekil-1)

5. İleri sürülen bir diğer potansiyel mekanizma da *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun gastrik korpustaki inflamasyonu indükleyerek, bu bölgede yer aldığı bilinen parietal hücrelerde harabiyete yol açması ve böylece asit sekresyonunu azaltarak, gastroözofajial reflü hastalığını engellemesidir (22). *Helicobacter pylori* eradike edildikten sonra parietal hücreler yeniden asit salgılamaya başlayarak gastroözofajial reflü hastalığı gelişimine potansiyel zemin hazırlayabilirler. Bu teoriye paralel bir araştırma sonucu da Keiko ve ark. tarafından açıklanmış olup, *Helicobacter pylori* eradikasyonu sonrasında reflü özofajit gelişen hastalarda asit sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (32). Ancak bu teori de tartışmalıdır. Çünkü *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan bir çok duodenal ülserli hastada antral gastrit olduğu ve yüksek oranda asit salgılandığı gösterilmiştir (20).

Helicobacter pylori'nin bilinmediği dönemlerde yapılan çalışmalarda, gastroözofajial reflüsü olan hastaların %40'ında aynı zamanda mide boşalmasında gecikme izlenmiş ve gastrik boşalmadaki anormallik gastroözofajial reflü hastalığının fizyopatolojisinde yer alan mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmiştir (4). Şimdiye kadar gerçekleştirilen , *Helicobacter pylori*'nin gastrik motilite üzerine olan etkisini incelemeye yönelik çalışmalar birbirleriyle çelişen sonuçlar vermektedir (11). Az sayıda çalışmada, negatif olanlarla kıyaslandığında *Helicobacter pylori* pozitif bireylerde gastrik boşalmanın, belirgin şekilde yavaşladığı gözlenmiştir. Bu hastalardan *Helicobacter pylori* enfeksiyonu eradike edilen ve dispeptik semptomları kaybolanlarda, gastrik boşalma işleminde belirgin düzelme izlenmiştir (52). Bu az sayıdaki çalışmanın dışında kalan diğer bazı çalışmalarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonuyla gecikmiş gastrik motilite arasında ters orantılı bir birliktelik gözlenmiştir (72). Çalışmaların çoğunda ise gastrik boşalmanın *Helicobacter pylori* enfeksiyonundan etkilenmediği bildirilmiştir (11). Ancak bununla beraber bu

çalışmaların hepsi non -ülser dispepsi tanısı konan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olup gastroözofajial reflü hastalığı tanısı konmuş hastalar üzerinde çalışma yapılmamıştır.

G – REFLÜ ÖZOFAJİTTE HELİCOBACTER PYLORİ SIKLIĞI

Üst gastrointestinal sistem yakınmalarının önemli bir nedeni reflü özofajitin eşlik ettiği veya etmediği gastroözofajial reflü hastalığıdır (26,47). Dispepsi şikayeti bulunan 2253 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada endoskopik olarak %38 hastada reflü semptomlarına, %5 hastada ise reflü özofajite rastlanmıştır (47). Diğer çalışmalarda ise dispepsi varlığında özofajit sıklığı %2 ila %15 arasında değişen sıklıklarda rapor edilmiştir (46). Reflü özofajite yol açan en önemli mekanizma alt özofajial sfinkterin bazal tonusundaki azalma ve daha da önemlisi, alt özofajial sfinkterdeki spontan geçici gevşemelerdir (1,14,15,35). Mukozal harabiyet ve semptomların oluşabilmesi için gastrik asidin varlığı da şarttır (31). Çalışmalarda, reflü özofajiti olan hastalarda eşlik eden H. Pylori enfeksiyonu çocuklarda %8–14 oranında (63), erişkinlerde ise %30–90 oranında (13,22,24,25,54,55,57,65,74) izlenmiştir. Sadece çok az sayıdaki bazı çalışmalarda Helicobacter pylori enfeksiyonunun reflü özofajitle direkt birlikteliği incelenmiştir. Befrits ve ark. Helicobacter pylori enfeksiyonunu değerlendirmek amacıyla artarda gerçekleştirdikleri 205 endoskopik inceleme sonucunda en düşük Helicobacter pylori prevalansını reflü özofajitte (%33), en yüksek oranı ise duodenal ülserde (%79) izlemişlerdir (3). İspanya’da yapılan bir diğer çalışmada ise Helicobacter pylori prevalansı reflü özofajiti olan hastalarda %75 , normal endoskopik bulguları olan semptomatik hastalarda ise %76 oranında bulunmuştur (7). Newton ve ark. Helicobacter pylori enfeksiyon prevalansı açısından reflü özofajitli hastalarla kontrol grubu arasında belirgin bir fark olmadığını göstermişlerdir (%36’ya karşılık %36). Ancak bu araştırmacıların kontrol grupları, anemili hastalardan oluşmaktadır ve makalelerinde atrofiyi de içeren gastrik histolojik bulguları hakkında herhangi bir bulgu verilmemiştir (54). Liston ve arkadaşları İngiltere’de 70 yaşlı hastayı

incelemişler ve reflü özofajiti olan hastaların %76 sında, kontrol grubunun ise %82 sinde *Helicobacter pylori* varlığını tespit etmişlerdir. Kontrol gruplarında dispepsi şikayeti veya demir eksikliği anemisi olan hastalar yer almaktadır(45). Ancak bu sonuçların tersine Japonya’da yapılan bir çalışmada ise reflü özofajiti, peptik ülseri ve gastrik kanseri olmayan yaşlı hastalarda *Helicobacter pylori* görülme sıklığı %63 oranında, reflü özofajiti olanlarda ise %39 oranında izlenmiştir (57). Werdmuller ve Loffeld tarafından da normal özofagus, mide ve duodenumu olan hastalara oranla, reflü özofajiti olan hastalarda *Helicobacter pylori* prevalansının belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (%51’e karşılık %34) (75). Bu bulgular Haruma ve arkadaşlarının çalışma sonuçları tarafından da desteklenmiş olup, reflü özofajiti olan hastalarda *Helicobacter pylori* prevalansı %37, normal endoskopik bulguları olan kontrol grubu hastalarda ise %67 oranında izlenmiştir (27). Mevcut veriler en azından bazı grup insanlarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun, reflü özofajitle ters orantılı bir birliktelik sergilediğini düşündürmektedir. Farklı bir ifadeyle *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun bazı insanları reflü özofajitten koruduğu söylenebilir. Ancak bununla beraber yukarıda bahsedilen çalışmalar kısa dönem sonuçları içermekte olup, daha iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu eradike etmekle reflü özofajitin iyileşip iyileşmediği henüz bilinmemektedir. Son zamanlarda yayınlanan bir makalede etkili anti-helicobacter tedaviyle birlikte uygulanan anti reflü tedavi sonucunda semptomların %78 hastada gerilediği bildirilmiştir (22).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2000 ve Ağustos 2001 tarihleri arasında GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde ve Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Motilite Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Hastalar :

Bu prospektif non-randomize çalışmaya, Eylül 2000 - Ağustos 2001 tarihleri arasında dispeptik şikayetlerle GATA Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran ve yapılan endoskopik inceleme ve histopatolojik değerlendirme sonucunda *H. pylori* pozitif gastrit saptanan, endoskopik olarak reflü özofajiti ve hiatus hernisi olmayan 25 hasta dahil edildi. Hasta grubunda 12 kadın ve 13 erkek vardı. Yaşları 21 ile 57 arasında yer alıyordu (ortalama 41.0 ± 11.33 yıl). Hastaların hepsinden çalışma için yazılı izin alındı.

Eradikasyon öncesi yapılan tanısal işlemler :

Dispeptik şikayetlerle gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve Olympos GIF Q 20 marka endoskopi ile üst gastrointestinal incelemeleri yapılarak gastrit tanısı konulan hastalardan, aynı seans içinde histopatolojik tanı için 2 adet korpustan, 2 adet antrumdan ve 1 adet de CLO test için olmak üzere 5 adet forceps biyopsi alındı. Hem histopatolojik inceleme, hem de CLO test ile *Helicobacter pylori* gastriti olduğu kanıtlanan hastalar çalışma grubuna alındı. Hastaların motilite çalışmaları 8 lümenli Dent kateteri ve beraberindeki sabit basınçlı su sistemiyle gerçekleştirilip özofagus alt sfinkter basınçları mm Hg cinsinden kaydedildi. Ayrıca alt sfinkterin dişlere uzaklığı ölçüldü. Bu işlemin bitiminde, EsopHogram Reflux Analysis cihazına bağlı, ucunda pH sensörü bulunan kateter alt özofagus sfinkterinin 5 cm proksimaline yerleştirilerek, 24 saatlik pH ölçümüne başlandı. Daha sonra hastalara 24 saat boyunca uzak durulması gereken asitli içecekler hakkında yazılı bilgi verildi ve hastalar günlük aktivitelerine sevk edildi. 24 saat sonra pH ölçüm işlemine son verildi. Daha sonra hastalara eradikasyon tedavisi uygulandı.

Eradikasyon tedavisi : Helicobacter pylori eradikasyonu için hastalara aşağıda yer alan üçlü tedavi protokolü uygulandı:

- 1- Amoksisilin 1gr. tab. 2 x 1 (10 gün)
- 2- Klaritromisin 500 mg. tab. 2 x 1 (10 gün)
- 3- Lansoprazol 30 mg. kap. 2 x 1 (14 gün)

bu tedavi protokolüne rağmen eradikasyon sağlanamayan hastalar ise çalışma grubundan çıkarıldı.

Eradikasyon sonrası yapılan tanısal işlemler : Tedavi bitiminden 1 ay sonra hastalara nefeste üreaz testi uygulandı ve üst gastrointestinal endoskopi yapılarak histopatolojik tanı için antrum ve korpustan biyopsiler alındı. CLO test uygulandı.

Nefeste Üreaz Testi, Histopatolojik sonuçlar ve CLO test sonuçları ile başarılı eradikasyon uygulandığı anlaşılan hastalarda meydana gelen özofagus alt sfinkter basınç ve reflü değişikliklerinin anlaşılabilmesi maksadıyla manometri ve özofagus 24 saatlik pH monitörizasyon çalışmaları tekrarlandı.

Hastalarda tedavi sonrası oluşan patolojik reflü kriterleri olarak ; 24 saat içinde 50'den fazla reflü eyleminin gerçekleşmesi, özofagus pH'sının 24 saat içinde, 1 saatten daha uzun bir süre boyunca 4.0'ın altında seyretmesi ve alt özofagus sfinkter istirahat basıncının 6mm Hg'dan düşük olması kabul edildi (66).

Tedavi sonrası sonuçlar, tedavi öncesi elde edilen değerlerle karşılaştırılarak istatistiksel analizler uygulandı.

İstatistiksel Analiz :

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde mikro işlemci yardımı ile hazır istatistik paket programı SPSS (SPSS for Windows, VER. 9.0, SPSS Inc., US) kullanıldı. Hastaların normal dağılım göstermeyen, eradikasyon öncesi ve sonrası 24 saatlik asit reflü sayısı, en uzun asit reflü zamanı, 24 saat içinde $pH < 4.00$ seyreden toplam zaman (dakika), alt özefajial sfinkter dinlenme basıncı (mmHg) sonuçları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Reflü gelişen hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri ayrıca Mann-Whitney-U testi ile araştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar, ortalama ve standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

25 kişilik hasta grubuyla başlanan çalışmada ilk endoskopik muayene, 24 saatlik özofagus pH monitörizasyonu, özofagus alt uç sfinkter basınç ölçümü ve eradikasyon tedavisi sonrasında 7 hasta kendi istekleriyle çalışmayı terk etti. 4 hastada ise *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için verilen tedavi protokolüne yanıt alınmadı ve hastalarda var olan *Helicobacter pylori* eradikasyonu gerçekleşmedi. Bu sebeple sözü edilen 4 hasta da çalışma grubundan çıkarıldı. Çalışma, yaşları 23 ile 55 arasında değişen (ortalama 41.8 ± 10.5 yıl), 5'i kadın, 9'u erkek toplam 14 hasta ile tamamlandı.

Helicobacter pylori eradikasyonu öncesi ve sonrasında ; 24 saatte oluşan asit reflü sayısı, en uzun asit reflü zamanı, pH değerinin 4'ün altında seyrettiği toplam zaman ve özofagus alt sfinkter istirahat basıncı değerlerini içeren veriler Tablo II'de sunulmuştur.

Tedavi öncesinde yapılan muayene ve ölçümler sonucunda hastaların hiç birinde patolojik reflü, reflü özofajit ve hiatus hernisi bulunmadığı gözlenmiştir. Gerek özofagus alt sfinkter istirahat basınç değerlerinin, gerekse 24 saatlik özofagus pH monitörizasyon değerlerinin fizyolojik sınırlarda olduğu izlenmiştir.

Tedavi sonrasında hastaların hiç birinde endoskopik olarak reflü özofajit saptanmamıştır. Eradikasyon tedavisi sonrasındaki pH ölçümlerine göre 4 hastada patolojik reflü gelişimi gözlemlendi (%28.5). Bu 4 hastada 24 saatlik süre içinde meydana gelen asit reflü sayısındaki artış (ted.öncesi: 5.50 ± 3.00 , ted. sonrası: 51.25 ± 7.84 , $P=0.019$), özofagus pH'sının 24 saat içinde 1 saatten daha uzun bir süre boyunca 4.0'ın altında seyrettiği süredeki artış (ted.öncesi: 3.00 ± 1.08 ted. sonrası: 72.00 ± 27.91 , $P=0.020$), dakika cinsinden oluşan en uzun asit reflü zamanındaki artış (ted.öncesi: 1.50 ± 0.57 , ted. sonrası: 6.00 ± 0.81 , $P=0.029$), tedavi öncesi değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Ancak bütün çalışma grubu (14 hasta) göz önüne alındığında, 24 saatlik süre içinde meydana gelen asit reflü sayısındaki artış (20.21 ± 20.75), eradikasyon tedavisi uygulanmadan önceki sayı (6.07 ± 2.67) ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($P=0.004$) (tablo III). Yine özofagus pH'sının 24 saat içinde 4.0'ın altında seyrettiği süredeki artış, tedavi öncesine göre kıyaslandığında (3.57 ± 1.15), tedavi sonrasında (26.50 ± 32.91) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($P<0.001$) (tablo III).

Tedavi öncesinde dakika cinsinden oluşan en uzun asit reflü zamanındaki ve mm Hg cinsinden alt özofajial sfinkter dinlenme basıncındaki veriler ise tedavi sonrası değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamışlardır (sırasıyla, $P= 0.285$ ve $P=0.734$), (Tablo III).

Gerek bütün hastaların, gerekse patolojik reflü geliştiği saptanan 4 hastanın tedavi öncesi alt özofajial sfinkter dinlenme basıncı verileri, tedavi sonrası değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamışlardır (ted.öncesi: 18.5 ± 5.00 , ted. sonrası: 16.75 ± 5.05 , $P=0.686$), (Tablo IV).

TABLO II : Hastalarda tedavi öncesi ve sonrasına ait pH monitörizasyon ve manometrik inceleme sonuçları

Hasta No	Asit reflü sayısı (24 saatte)		En uzun asit reflü zamanı (dakika)		24 saat içinde (pH<4. 00) olarak kaydedilen toplam süre (dakika)		Alt özofajial sfinkter dinlenme basıncı (mmHg)	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
1	4	6	1	3	2	9	29	29
2	12	8	3	5	4	5	22	17
3	8	7	1	1	5	6	14	14
4	7	9	1	1	2	12	13	11
5	4	45	1	6	2	110	21	21
6	5	7	5	4	4	6	20	20
7	8	57	2	6	2	70	21	14
8	7	9	1	2	4	8	14	17
9	5	5	2	2	5	18	16	16
10	8	44	1	5	4	65	11	11
11	2	8	4	5	4	8	19	21
12	2	59	2	7	4	43	21	21
13	6	10	2	2	3	7	26	24
14	7	9	5	3	5	4	27	27

TABLO III: çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin ortalamaları ve karşılaştırmaları.

	Tedavi öncesi (n=14)	Tedavi sonrası (n=14)	p
Asit reflü sayısı (24 saatlik)	6.07±2.67	20.21±20.75	0.004
En uzun asit reflü zamanı (dakika)	1.14±0.94	2.64±2.01	0.285
24 saat içinde pH<4. 00 olarak kaydedilen toplam süre (dakika)	3.57±1.15	26.50±32.91	<0.001
Alt özofajial sfinkter dinlenme basıncı (mmHg)	19.57±5.47	18.78±5.52	0.734

TABLO IV: Tedavi sonrasında patolojik reflü gelişen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin ortalamaları ve karşılaştırmaları.

	Tedavi öncesi (n=4)	Tedavi sonrası (n=4)	p
Asit reflü sayısı (24 saatte)	5.50±3.00	51.25±7.84	0.019
En uzun asit reflü zamanı (dakika)	1.50±0.57	6.00±0.81	0.029
24 saat içinde pH<4.00 olarak kaydedilen toplam süre (dakika)	3.00±1.08	72.00±27.91	0.020
Alt özofajial sfinkter dinlenme basıncı (mmHg)	18.5±5.00	16.75±5.05	0.686

TARTIŞMA VE SONUÇ

Helicobacter pylori'nin gastrit ve gastrik ülser patogeneğinde rol oynayan en önemli etken olduğu bu gün kesin olarak kabul edilmiştir (40). Bunun yanında *Helicobacter pylori*'nin mide kanseri ve MALT (mucosa associated lymphoid tissue) – primary gastric B – cell lenfomada da ko-faktör olduğu bilinmektedir (70). Ayrıca bazı çalışmalarda, yalnızca proton pompa inhibitörleri veya diğer anti-sekretuar ilaçların verilmesiyle *Helicobacter pylori* gastritinin duodenal ülser fenotipinden gastrik kanser fenotipine dönüştüğü gösterilmiştir (71). *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun mevcut olduğu non – ülser dispepsili hastalarda ve duodenal ve/veya gastrik ülserli hastalarda *Helicobacter pylori* eradikasyonu, semptomlarda düzelme sağlayabilmekte ve ülserlerin tekrarlama oranlarını belirgin şekilde düşürmektedir (38). Dolayısıyla bu tür hastalar için hem mevcut hastalığın radikal tedavisini sağlamak, hem de tekrarlama şansını ve eşlik eden semptomları azaltmak maksadıyla, primer olarak sorumlu görülen *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisi ön planda tavsiye edilmektedir.

Gastroözofajial reflü hastalığı, bir çok faktörün rol oynadığı ve etyolojisinde yer alan en önemli reflü mekanizmasının, alt özofajial sfinkter basıncındaki geçici gevşeme olduğu bir hastalıktır (1,14,15,35). Gastroözofajial reflü hastalığı üst gastrointestinal yola atfedilen sindirim semptomlarından yüksek oranda sorumludur (47). Gastroözofajial reflü hastalığı olan bireylerin çoğunda normal sınırlarda asit outputu olmasına karşın, semptomların ve özofajial lezyonların oluşması önemli ölçüde asit içeriğinin özofagus ile temas sıklığına ve süresine bağlıdır (33). Reflü özofajit tablosunu meydana getiren en önemli etkenin patolojik reflü olması nedeniyle çalışmamızda hastalara eradikasyon tedavisinin bitiminden 1 ay sonra patolojik reflü gelişiminin varlığını saptamaya yönelik tanısal işlemleri uyguladık. Başka bir ifadeyle mukozal değişikliklerin meydana gelip özofajit tablosunun oluşmasını takip etmek yerine bu patolojik olaya yol açan patolojik reflü gelişimini erken dönemde tespit etmeyi

hedefledik. Konuyla ilgili literatürdeki çalışmalarda zamanlama konusunda benzer bir yaklaşıma rastlamadık.

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda duodenal ülserli hastalarda *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra, çoğunlukla hafif düzeyde olmak üzere, %9 ila %63 oranında reflü özofajit geliştiği bildirilmiştir (30). Örneğin; Labenz ve arkadaşları başarılı *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi uyguladıkları duodenal ülserli hastalarda, tedavi bitiminden 1 yıl sonra yaptıkları endoskopik inceleme sonucunda %9 oranında reflü özofajit geliştiğini belirtmişlerdir (40). Fallone ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise başarılı *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi uygulanan 63 duodenal ülserli hastada, tedavi sonrası birinci yılda endoskopik gözlem sonuçlarına göre %29 oranında gastroözofajial reflü hastalığı geliştiği bildirilmiştir (20). Daha yeni ve benzer bir çalışma da Rokkas ve arkadaşları tarafından 2001 yılı içinde yayınlanmış olup, başarılı *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi uygulanan duodenal ülserli veya non-ülser dispepsili 35 hastanın, tedavi bitiminden sonraki bir yıl içinde, 10'unda (%28.5) reflü semptomlarının geliştiği ve bunların da 6'sında (%17.1) endoskopik incelemeyle reflü özofajit olduğu belirtilmiştir (62).

Sözü edilen çalışmalardan da anlaşılabileceği gibi, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan ve duodenal ülser veya non-ülser dispepsi nedeniyle eradikasyon tedavisi verilen bireylerin bir kısmında, rapor edilen oranlar değişebilmekle beraber, gastroözofajial reflü hastalığı gelişmektedir. Literatürde bu konuda yer alan yayınların neredeyse tamamında eradikasyon tedavisinden sonra reflü özofajit gelişimi araştırılırken, tanı endoskopik inceleme sonucunda konulmuştur (20,30,40,62). Bir çok makalede sonuçların sadece endoskopik incelemeye dayandırılması eleştiri konusu olmuş, endoskopist tarafından fark edilememiş reflü özofajit tablolarının olabileceği ve özofajite yol açan patolojik reflüler ile bunların oluşum mekanizmalarının objektif laboratuvar verileriyle inceleneceği çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (20,30,33,38,40,46,55,57).

Yürüttüğümüz bu çalışmada *Helicobacter pylori* enfeksiyonu mevcut, hem endoskopik inceleme, hem de 24 saatlik pH monitörizasyonu ve manometrik çalışmalarla gastroözofajial reflü hastalığı olmadığı kanıtlanan gönüllü nonülser dispepsili hastalarda *Helicobacter pylori* eradikasyonunun gastroözofajial reflü hastalığı gelişimine olan etkisini incelemeye çalıştık. Bu konu hakkında daha önceden yayınlanmış bazı makalelerde (20,30,33,38,40,46,55,57) sık olarak eleştiri konusu olan "sadece endoskopik gözlem" gibi subjektif değerlendirmelerden kaçınmak maksadıyla, daha önceki çalışmalarda benzerine rastlamadığımız şekilde, patolojik reflü gelişimini objektif laboratuvar değerleriyle belgelemeye çalıştık. Patolojik reflü gelişimini, hastaların ifade ettikleri semptomlardan çok, özofagus pH monitörizasyon ve istirahat özofagus alt sfinkter basınç ölçüm sonuçlarının klasik patolojik reflü kriterlerine (67) uyum göstermeleri ile tespit ettik.

Çalışmamızda başarılı *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinin bitiminden 1 ay sonra yaptığımız kontrollerde, 14 hastadan 4'ünde patolojik reflü geliştiğini (%28) saptadık. Ancak, kronik patolojik reflünün her zaman özofajite yol açmaması (67) nedeniyle bu hastalarda takip eden dönemlerde endoskopik olarak belirlenebilen, özofajit gelişip gelişmeyeceğinin incelenmesi faydalı olacaktır inancındayız. Rokkas ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tedavi bitiminden sonraki bir yıl içinde 35 hastanın 10'unda (%28.5) reflü semptomlarının geliştiği bildirilmiştir (62). Bizim patolojik reflü gelişim oranını belirten sonucumuzla bu sonuç rakamsal uyumluluk göstermekle birlikte Rokkas ve arkadaşları hastaların semptomlarını esas almışlar ve bunların da 6'sında (%17.1) endoskopik incelemeyle reflü özofajit oluştuğunu bildirmişlerdir (62). Fallone ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise başarılı *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi uygulanan 63 duodenal ülserli hastada, tedavi sonrası birinci yılda endoskopik gözlem sonuçlarına göre %29 oranında gastroözofajial reflü hastalığı geliştiği bildirilmiştir (20). Bizim patolojik reflü gelişim oranını belirten sonucumuzla bu sonuç da rakamsal uyumluluk göstermektedir. Ancak Fallone ve

arkadaşlarının bu sonucu da endoskopik gözleme dayanmaktadır. Aynı araştırmada hastalardan alınan *Helicobacter pylori* kültürlerinden genotiplendirme çalışması da gerçekleştirilmiş olup, gastroözofajial reflü hastalığı gelişiminde eradike edilen *Helicobacter pylori* genotiplerinin rol oynamadığı, ayrıca kilo almanın, sigara, kafein ve alkol tüketmenin etkisi olmadığı belirtilmiştir.

Helicobacter pylori enfeksiyonunun reflü özofajite karşı koruyucu bir etken olup olmadığı da bazı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Örneğin; Befrits ve arkadaşları 205 endoskopik inceleme sonucunda en düşük *Helicobacter pylori* prevalansını reflü özofajitte (%33), en yüksek oranı ise duodenal ülserde (%79) izlemişlerdir (3). Werdmuller ve Loffeld tarafından da normal özofagus, mide ve duodenumu olan hastalara oranla, reflü özofajiti olan hastalarda *Helicobacter pylori* prevalansının belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (%51'e karşılık %34) (75). Japonya'da O'hara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise reflü özofajiti, peptik ülseri ve gastrik kanseri olmayan yaşlı hastalarda *Helicobacter pylori* görülme sıklığı %63 oranında, reflü özofajiti olanlarda ise %39 oranında izlenmiştir (57). Bu bulgular Haruma ve arkadaşlarının çalışma sonuçları tarafından da desteklenmiş olup, reflü özofajiti olan hastalarda *Helicobacter pylori* prevalansı %37, normal endoskopik bulguları olan kontrol grubu hastalarda ise %67 oranında izlenmiştir (27). Bu bulgular bize *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun reflü özofajite karşı direkt ya da indirekt bir yolla koruyucu bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Biz de çalışmamızda başarılı eradikasyon tedavisi uygulanıp *Helicobacter pylori* varlığı ortadan kaldırıldıktan sonra hastaların %28'inde patolojik reflü geliştiğini ortaya koyduk. Ancak bu bilgilerin aksi yönünde sonuçların elde edildiği bazı araştırmalar da mevcuttur. Örneğin; Newton ve ark. H. *pylori* enfeksiyon prevalansı açısından reflü özofajitli hastalarla kontrol grubu arasında belirgin bir fark olmadığını göstermişlerdir (%36'ya karşılık %36). Ancak bu araştırmacıların kontrol grupları, anemili hastalardan oluşmaktadır ve makalelerinde hastaların gastrik

histolojik bulguları hakkında herhangi bir bulgu verilmemiştir (54). Liston ve arkadaşları İngiltere’de 70 adet yaşlı hastayı incelemişler ve reflü özofajiti olan hastaların %76 sında, kontrol grubunun ise %82 sinde *Helicobacter pylori* varlığını tespit etmişlerdir. Kontrol gruplarında dispepsi şikayeti veya demir eksikliği anemisi olan hastalar yer almaktadır(45).

Bell ve arkadaşları, gerçekleştirdikleri bir çalışmaya dayanarak reflü özofajitin iyileşebilmesi veya muhtemelen remisyonda kalabilmesi için ihtiyaç duyulan iyileşme zamanı boyunca anti-sekretuar ilaçlarla gastrik pH’nın 4’ün üzerinde seyretmesi gerektiğini belirtmişlerdir (5). Labenz ve arkadaşları ise gerçekleştirdikleri bir çalışmada oluşmuş reflü özofajitin iyileşmesi için ihtiyaç duyulan zamanın eradikasyon sonrasında, öncesine göre 2 kat arttığını göstermişlerdir (42). Bu sebeple aynı makalede Labenz tarafından gastroözofajial reflü hastalığında *Helicobacter pylori*’nin proton pompa inhibitörlerinin etkisini arttırdığı spekülasyonu yapılmıştır (42). Kuipers ve arkadaşları, ciddi gastroözofajial reflü hastalığı olan, proton pompa inhibitörleriyle uzun dönem tedavi görmesi planlanan ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisi uygulamanın faydalı olacağını, çünkü bu tip ilaçların, *Helicobacter pylori*’nin gastrik antrumdan korpus ve fundusa migrasyonunu arttırdığını ve sonuçta atrofik gastrit gelişimine yol açarak, gastrik adenokarsinom oluşumu açısından potansiyel risk oluşturduğunu bildirmişlerdir (39).

Çalışmamızda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu tedavi etmek için; Amoksisilin tab.1gr. 2x1 (10 gün), Klaritromisin tab. 500 mg 2x1 (10 gün), Lansoprazol kap. 30 mg. 2x1 (14 gün)’den oluşan üçlü tedavi protokolünü kullandık. Bu tedavi protokolüyle eradikasyon sağlanmayan hastaları diğer protokollerle tedavi edilmek üzere araştırma kapsamından çıkardık. Çünkü literatürde farklı anti – *helicobacter pylori* tedavi protokollerinin özofagus alt uç sfinkter basıncı ve motilitesi üzerine olan etkileri hakkında yapılmış çalışma mevcut değildi. Bu konuda yapılabilecek spekülasyonlardan kaçınmayı hedefledik. Farklı anti –

helicobacter pylori tedavi protokolleriyle yapılan karşılaştırmalı çalışma gruplarıyla tasarlanmış reflü araştırmalarının bu konuya ışık tutabileceği inancı içindeyiz.

Çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde Helicobacter pylori eradikasyonundan sonra erken dönemde patolojik reflü gelişimine yol açan değişikliğin, alt özofajial sfinkter bazal tonusundaki azalmadan çok sfinkterin spontan relaksasyonlarındaki sayı ve süre artışına bağlı olduğu izlenmiştir. Şu halde ya Helicobacter pylori'ye ya da Helicobacter pylori varlığında hastaya ait, bilemediğimiz bir mekanizma alt özofajial sfinkter relaksasyonlarının sayısını ve süresini azaltmaktadır. Helicobacter pylori ortadan kalkınca bazı hastalarda bu mekanizma da değişmekte ve alt özofajial sfinkterin spontan relaksasyonlarındaki sayı ve süre artmaktadır.

Son dönemde somatostatin gibi faktörlerin bile asit sekresyonunu yeterli ölçüde baskılayamamasının, Helicobacter pylori enfeksiyonunun gastrin düzeylerini arttırmasının sonucu olarak gösterilmiş ve kabul edilmiştir (68). Gastrinin alt özofagus sfinkter basınç artışını indüklediği klasik bir bilgidir (67). Asaka ve arkadaşları Helicobacter pylori eradikasyonundan sonra serum gastrin seviyesinin azaldığını gözlemlemişler ve bu nedenle gastroözofajial reflüde artış görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (2). Bizim çalışmamızda Helicobacter pylori eradikasyonundan sonra patolojik reflü gelişimi gözlenen hastalarda, özofagus alt sfinkter istirahat tonusunda eradikasyon öncesine göre anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, spontan relaksasyonların sayı ve süresindeki artışlar anlamlı bulundu. Hastalarımızın serum gastrin seviyelerinin ölçümü, araştırmamız kapsamında yer almamakla birlikte, özofagus alt sfinkter istirahat basınçlarında eradikasyon öncesi ve sonrasında anlamlı bir değişikliğin gözlenmemesi bize patolojik reflü gelişiminde gastrinin baskın bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Belki de bazı mediatörler tarafından enfeksiyon varlığında sfinkter fonksiyonları değiştirilebilmektedir. Eradikasyon sonrası ortaya çıkan ve bazı hastalarda görülen patolojik reflü bu hastalardaki bazı konstitüsyonel şartlarla da ilişkili olabilir. Ancak bu konu hakkında hala aydınlatılmayı bekleyen sorular mevcuttur.

Sonuç olarak bu çalışmada *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra tedavi bitiminin 1 ay sonrası gibi erken bir dönemde, %28 oranında patolojik reflü geliştiği saptanmıştır. *Helicobacter pylori* eradikasyonu sonrasında patolojik reflü gelişiminde özofagus alt sfinkterinde meydana gelen spontan relaksasyonların sayı ve süresindeki artışların rol oynadığı düşünülmüştür. Özofagus alt sfinkter istirahat basınç değerleri ve motilitelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

ÖZET

Son zamanlarda *Helicobacter pylori* (Hp) eradikasyonu sonrasında hastalarda, değişen oranlarda reflü özofajit geliştiği bildirilmiştir. Eradikasyonun erken dönemde anlamlı ölçüde gastroözofajial reflüye yol açıp açmadığını ve özofagus motilitesinin bu değişimdeki rolünü ortaya koymak maksadıyla, bu prospektif non-randomize çalışmaya dispeptik şikayetlerle başvuran ve yapılan nefeste üreaz testi, endoskopik inceleme, CLO test, ve histopatolojik değerlendirme sonucunda Hp pozitif gastrit saptanan 25 gönüllü hasta dahil edildi. Hastalarda endoskopik olarak reflü özofajit ve hiatus hernisi yoktu. Hastalara eradikasyon sonrası değerleriyle karşılaştırmak ve patolojik reflü varlığını araştırmak üzere özofagus motilite çalışması, alt sfinkter istirahat basınç ölçümü ve 24 saatlik özofagus pH monitörizasyonu işlemleri yapıldı. Hp eradikasyonu için hastaların hepsine aynı tedavi protokolü uygulandı. Başarılı eradikasyon uygulandığı anlaşılan ve çalışmaya devam etmek isteyen 14 hastanın manometri ve özofagus 24 saatlik pH monitörizasyon çalışmaları tekrarlandı.

Tedavi sonrasında hastaların hiç birinde endoskopik olarak reflü özofajit saptanmadı. Eradikasyon tedavisi sonrasındaki pH ölçümlerine göre 4 hastada patolojik reflü gelişimi gözlemlendi (%28.5). Bu 4 hastada 24 saatlik süre içinde meydana gelen asit reflü sayısındaki artış (ted.öncesi: 5.50 ± 3.00 , ted. sonrası: 51.25 ± 7.84 , $P=0.019$), özofagus pH'sının 24 saat boyunca 4.0'ın altında seyrettiği süredeki artış (ted.öncesi: 3.00 ± 1.08 ted. sonrası: 72.00 ± 27.91 , $P=0.020$), dakika cinsinden oluşan en uzun asit reflü zamanındaki artış (ted.öncesi: 1.50 ± 0.57 , ted. sonrası: 6.00 ± 0.81 , $P=0.029$), tedavi öncesi değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bütün çalışma grubu (14 hasta) göz önüne alındığında, 24 saatlik süre içinde meydana gelen asit reflü sayısındaki artış (ted.öncesi: 6.07 ± 2.67 , ted. sonrası: 20.21 ± 20.75 , $P=0.004$) ve özofagus pH'sının 24 saat içinde 4.0'ın altında seyrettiği süredeki artış (ted.öncesi: 3.57 ± 1.15 , ted. sonrası: 26.50 ± 32.91 , $P<0.001$), istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Oluşan en uzun asit reflü zamanlarında meydana gelen

değişiklikler, tedavi öncesi değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadılar ($P= 0.285$). Gerek bütün hastaların, gerekse patolojik reflü geliştiği saptanan 4 hastanın tedavi öncesi alt özofajial sfinkter dinlenme basıncı verileri, tedavi sonrası değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (ted.öncesi: 18.5 ± 5.00 , ted. sonrası: 16.75 ± 5.05 , $P=0.686$). Özofagus motilitelerinde tedavi öncesi ve sonrasında değişiklik izlenmedi.

Sonuç olarak bu çalışmada *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra tedavi bitiminin 1 ay sonrası gibi erken bir dönemde, %28 oranında patolojik reflü geliştiği saptanmıştır. *Helicobacter pylori* eradikasyonu sonrasında patolojik reflü gelişiminde özofagus alt sfinkterinde meydana gelen spontan relaksasyonların sayı ve süresindeki artışların rol oynadığı düşünülmüştür. Özofagus alt sfinkter istirahat basınç değerleri ve motilitelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

SUMMARY

Development of reflux oesophagitis with changing ratios, in patients after eradication of *Helicobacter pylori* (Hp) has been reported recently. In order to assess if eradication causes remarkable gastro-oesophageal reflux in early period and to determine the role of oesophagus motility in this process, we included 25 volunteer patients who had Hp positive gastritis which are diagnosed by C14 breath test, endoscopic examination, CLO test, histo-pathologic evaluation all, to this prospective non-randomized study.. None of the patients had reflux oesophagitis and hiatus hernia endoscopically. To explore the existence of pathologic reflux and to compare the results after eradication, all patients' oesophagus motility studies were performed, lower oesophageal sphincter resting pressure values were measured and 24 hour esophagus pH recordings were done. The same treatment protocols were administered to all patients. The 14 patients' who had successful eradication and who wished to continue to the study, 24 hour oesophagus pH recordings and motility studies were repeated.

After treatment none of the patients had reflux oesophagitis endoscopically. In 4 patients pathological reflux development were observed after eradication according to 24 hour oesophagus pH recordings (%28.5). In these 4 patients the increase in acid reflux number in 24 hours (before treatment: 5.50 ± 3.00 , after treatment: 51.25 ± 7.84 , $P=0.019$), the increase in time period which passed under pH 4.0 in esophagus for 24 hours (before treatment: 3.00 ± 1.08 after treatment: 72.00 ± 27.91 , $P=0.020$) and the increase in minutes of longest acid reflux (before treatment: 1.50 ± 0.57 , after treatment: 6.00 ± 0.81 , $P=0.029$) were statistically significant. In whole study group (14 patients), the increase in acid reflux number in 24 hours (before treatment: 5.50 ± 3.00 , after treatment: 51.25 ± 7.84 , $P=0.019$) and the increase in time period which passed under pH 4.0 in esophagus for 24 hours (before treatment: 3.00 ± 1.08 after treatment: 72.00 ± 27.91 , $P=0.020$) were statistically significant. The changes in longest acid reflux times before and after treatment were not statistically significant ($P=0.285$). Lower

oesophageal sphincter resting pressure values of both whole study group and the patients in which pathological reflux developed, were not statistically significant when compared before and after the treatment (before treatment: 18.5 ± 5.00 , after treatment: 16.75 ± 5.05 , $P=0.686$).

No changes in oesophagus motilities were observed before and after the treatment.

In conclusion, at an early time such as 1 month after the end of *Helicobacter pylori* eradication treatment, %28 pathologic reflux development was observed in this study. It is taught that the increase in number and time periods of spontaneous relaxations of Lower Oesophageal Sphincter play the main role in pathological reflux development. No remarkable Lower Oesophageal Sphincter resting pressure value and oesophageal motility change were observed.

KAYNAKLAR

1. Ahtaridis G., Snape W.J., Cohen S.: Clinical and manometric findings in benign peptic strictures of the esophagus. *Dig. Dis. Sci.* 1979;24:858-61.
2. Asaka M., Kimura T., Kudo M., Takeda H., Mitani S., Miyazaki T.: Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760-766.
3. Befrits R., Granstrom M., Rylander M.: *Helicobacter pylori* in 205 consecutive endoscopy patients. *Scand. J. Infect. Dis.*
4. Behar J., Ramsey G.: Gastric emptying and antral motility in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1978;74:253-6.
5. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., et al.: Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(suppl 1):59-67.
6. Blaser MJ.: *Helicobacter pylori* infection and adenocarcinoma of distal stomach. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1993;5 (suppl 1): S99-102.
7. Boixeda D., Gisbert J. P., Canton R. : Isthere any association between *Helicobacter pylori* infection and peptic esophagitis ? *Med. Clin.* 1995;105:774-7.
8. Brand S.J., Stone D.: Reciprocal regulation of antral gastrin and somatostatin gene expression by omeprazole-induced achlorhydria. *J. Clin. Invest.* 1988;82:1059-1066.
9. Broody T.J., Androws P., Jankiewicz E., Ferch N., Carrol M.: apparent reversal of early gastric mucosal atrophy after triple therapy for *helicobacter pylori*. *The American Journal of Gastroenterology* 1993;88:1266-68.
10. Calam J., Kovacs T.O.G., Syntik B., Walsh J.H.: *Helicobacter pylori* impairs acid-inhibition of peptone stimulated acid secretion. *Gut* 1994;35(suppl:S18).

11. Chang C-S., Chen G-H., Kao C-H.: The effect of helicobacter pylori infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 1996;91:474-9.
12. Crabtree J.E., Shallcross T.M., Heatley R.V., Wyatt J.I.: Mucosal tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991;32:1473-1477.
13. De Koster E., Ferhat M., Deprez C.: *Helicobacter pylori*, gastric histology and gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1995;37(suppl 1) A36.
14. Dent J., Holloway R.H., Toouli J.: Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988;29:1020-8.
15. Dodds W.J., Dent J., Hogan W.J.: Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *New England journal of medicine* 1982;307:1547-52.
16. Dooley C.P.: Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics Of North America*. 1993;22:1-5.
17. Dökmeci G.: *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan ilaçlar. *İşte Helicobacter pylori.* ;114-126.
18. Drum B., Perez – Perez G.I., Blaser M.J., Sherman P.M.: Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N. Eng. J. Med.* 1990;322:359-363.
19. Engstrand L., Scheynius A., Pahlson C., Grimelius L., Schwan A., Gustavsson S.: Association of *Campylobacter pylori* with induced expression of class II transplantation antigens on gastric epithelial cells. *Infect. Immun.* 1989;57:827-832.
20. Fallone C. A., Barkun A. N., Friedman G., Mayrand S., Loo V., Beech R., Best L., Joseph L.: Is *Helicobacter* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95:914-20

21. Feldman R.A., Ewans S.J.W.: Accuracy of diagnostic methods used for epidemiological studies of *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9 (suppl 2) : 21-23.
22. Galimov O., Fyodorov S., Nurtdinov M.: *Helicobacter pylori* in gastro-esophageal reflux (ER). *Gut* 1996;39(suppl 3) A193.
23. Genta R.M., Huberman R.M., Graham D.Y.: The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum. Pathol.* 1994;25:915-9.
24. Grebenev A.L.: *Helicobacter pylori* (HP) and reflux esophagitis. *The American Journal of Gastroenterology* 1994;89:1372 (abstract).
25. Hackelsberger A., Schultze V., Gunther T.: Relation between *helicobacter pylori* gastritis and GERD. *Gut* 1996;39(suppl 3):A63.
26. Heikkinen M., Pikkarainen P., Takala J.: Etiology of dyspepsia: Four hundred unselected consecutive patients in general practise. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995;30:519-23.
27. Haruma K., Mihara M., Kawaguchi H.: Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996;110:A130
28. Hesketh P.J., Clapp R.W., Doos W.G., Spechler S.J.: The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989;64:526-530
29. Holcombe C.: *Helicobacter pylori*. The African enigma. *Gut*, 1992;33:429-31.
30. Hua-Xiang Xia H., Talley N. J.: *Helicobacter pylori* infection, reflux esophagitis, and atrophic gastritis: an unexplored triangle. *The American Journal of Gastroenterology* 1998;93:394-400.
31. Hunt R.H.: The relationship between the control of pH and healing and symptom relief in gastro-esophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995;9 (suppl. 1):3-7.

32. Iijima K., Ohara S., Sekine H., et al.: Increased acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication is the important risk factor of acute duodenitis and reflux esophagitis. *Nippon Rinsho* 1999;57:196-200.
33. Joachim L.: Does *Helicobacter pylori* affect the management of gastroesophageal reflux disease? *The American Journal of Gastroenterology* 1999;4:867-9.
34. Kagevi I., Lofsted S., Persson L.G.: Endoscopic findings and diagnoses in unselected dyspeptic patients at primary health care center *Scand. J. Gastroenterol.* 1989;245:145-150.
35. Kahrilas P. J., Dodds W.J., Hogan W.J.: esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91:897-904.
36. Karabiber N.: *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanı yöntemleri. *Kli. Mik.* 1992; 5: 1, 15-16
37. Kelly S.M., Crampton J.R., Hunter J.O.: *Helicobacter pylori* increases gastric antral juxtamucosal pH. *Dig. Dis. Sci.* 1993;38:129-131.
38. Kenneth E., McColl K. E. L., Dickson A., El-Nujumi A., El-Omar E., Kelman A.: Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95:101-5.
39. Kuipers E.J., Lundell L., Klinkenberg Knol E.C. et al.: Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *New Engl. J. Med.* 1996; 334:1018-1022.
40. Labenz J., Tillenburg B., Peitz U.: Long term consequences of *Helicobacter pylori* eradication: clinical aspects. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996;31(suppl 215):111-5
41. Labenz J., Tillenburg B., Peitz U.: Effect of curing *Helicobacter pylori* on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;37:743-8.

42. Labenz J., Tillenburg B., Peitz U.: Efficacy of omeprazole one year after cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. *The American Journal of Gastroenterology* 1997;92:576-81.
43. Lee A., Fox J., Hazell S.: pathogenicity of *Helicobacter pylori*: a perspective. *Infect Immun.* 1993;61:1601-10.
44. Levi S., Beardshall K., Haddad G., Playford R., Ghosh P., Calam J., *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers: the gastrin link. *Lancet* 1989;1:1167-8.
45. Liston R., Pitt M.A., Banerjee A.K.: reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in the elderly patients. *Postgrad. Med. J.* 1996;72:221-3.
46. Loof L., Gotell P., Elfberg B.: The incidence of reflux esophagitis. A study of endoscopy reports from a defined catchment area in Sweden . *Scand. J. Gastroenterol.* 1993;28:113-8.
47. Mansi C., Savarino V., Mela G.S. Piciotto A., Mele M.R., Celle G. : Are clinical patterns of dyspepsia a valid guide line for appropriate use of endoscopy ? a report on 2253 dyspeptic patients. *The American Journal of Gastroenterology* 1993;88:101-5.
48. Marshal B.J., McGeachie D.B., Francis G.J., Utley P.J.: *Pyloric camplobacter* serology. *Lancet* 1984;2:281.
49. McHenry Jr L., Vuyyuru L., Schubert M.L.: *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer disease: the somatostatin link ? *Gastroenterology* 1993;104:1573-75.
50. Megraud F. epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology clinics of north America*, 1993;22:73-88.
51. Mulholland G., Ardill J.E., Fillmore D., Chittajallu R.S., Fullarton G.M., McColl K.E.: *Helicobacter pylori* related hypergastrinemia is a result of a selective increase in gastrin 17. *Gut* 1993;34:757-761.

52. Murakami K., Fujioka T., Shiota K., : Influence of *Helicobacter pylori* infection and the effects of its eradication on gastric emptying in non-ulcerative dyspepsia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995;7(suppl -1):S93-7.
53. Murthy U.K., Narayana N., Linscheer W.G., Nandi J., Oler A.: Esophagitis post *Helicobacter pylori* eradication is associated with persistently low antral D-cell density. *Digestive Disease Week. New Orleans, May 1998.* A-634:2533.
54. Newton M., Bryan R., Burnhan W. R.: Evaluation of *helicobacter pylori* in reflux esophagitis and barret's esophagitis. *Gut* 1997;40:9-13.
55. O'connor H. J., Cunnane K.: *Helicobacter pylori* and gastro-esophageal reflux disease. A prospective study. *Irish J. Med. Sci.* 1994;163:369-73.
56. Oderda G., Vaira D., DellOlio D., et. al.: serum pepsinogen I and gastrin concentrations in children positive for *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Pathol.* 1990;43:762-5.
57. Ohara S., Sekine H., Iijima K., Moriyama S., Nakayama Y., Kinpara T.: Gastric mucosal atrophy and prevalence of *Helicobacter pylori* in reflux esophagitis of the elderly. *Jpn. J. Gastroenterol.* 1996;93:235-239.
58. Peek R.M., Miller G.G., Tham K.T., et al.: Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cag A+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995;71:760-70.
59. Pera M., Cameron A.J., Trastek V.F.: Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510-3.
60. Perez – Perez G.I., Dworkin B.M., Chodos J.E., Blaser M.J.: *Campylobacter pylori* antibodies in humans.
61. Rathbone B.J., Wyatt J.I., Tompkins D. Et al.: In vitro production of *campylobacter pyloridis* specific antibodies by gastric mucosal biopsies. *Gut* 1986;27:A607.

62. Rokkas T, Ladas SD, Liatsos C, Panagou E, Karameris A, Raptis SA., Effectiveness of acid suppression in preventing gastroesophageal reflux disease (GERD) after successful treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Dis. Sci.* 2001;Jul. 46(7) : 1567-72
63. Rosioru C., Glassman M. S., Halata M.S.: Esophagitis and *helicobacter pylori* in children incidence and therapeutic indications. *American Journal of Gastroenterology* 1993;88:510-3.
64. Rubin C.E.: Are there three types of *Helicobacter pylori* gastritis? *Gastroenterology* 1997;112:2108-10.
65. Sekiguchi T., Shirota T., Horikoshi T.: *Helicobacter pylori* infection and severity of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996;110:A755.
66. Sjovall M., Lindstedt G., Olbe L., Lundell L.:Defective inhibition of gastrin release by antral distention in duodenal ulcer patients. *Digestion* 1992;51:1-9.
67. Smouth A., Akkermans L.: Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract. Hampshire UK : Wrigtson publishing. 1992:67-87.
68. Soll A.H., Isenberg J.I.: Duodenal ulcer diseases. In: Sleisenger M.H., Fordtran J.S., eds. *Gastrointestinal disease*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1983:625-72.
69. Stacey A.R., Hawtin P.R., Newell D.G.: local immune responses to *Helicobacter pylori* infections. In *Helicobacter pylori* gastritis and peptic ulcer. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg 1990 pp 162-166.
70. Stolte M.: *Helicobacter pylori* gastritis and gastric MALT-lymphoma . *Lancet* 1992;339:745-6.
71. Stolte M., Meining A., SchimitzJ.M., et al. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during 12 months of treatment with omeprazole and

lansoprazole in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:247-53.

72. Tucci A., Corinaldesi R., Stanghellini V.: *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992;103:768-74.
73. Van Zwet A.A., Thijs J.C., Kooistro-Smid A.M., Schirm J., Snijder J.A.: Sensitivity of culture compared with that of polymerase chain reaction for detection of *Helicobacter pylori* from antral biopsy samples. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31:1918-20.
74. Verdu E.F., Armstrong D., Idström J-P. et al. : Effect of curing *Helicobacter pylori* on intra gastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;37:743-8.
75. Werdmuller B.F.M., Loffelds R.J.F.L.: *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 1997;42:103-105
76. Wyatt J.I., Rathbone B.J., Heatley R.V.: Local immune response to gastric *C. pylori* in non-ulcer dyspepsia. *J. Clin. Pathol.* 1986;39:863-870.