

GASTROÖZEFAGİAL REFLÜ HASTALIĞI VE HELICOBACTER PYLORI

Uz.Dr.Muharrem Coşkun

Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı

(İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı)

Son yıllarda Helikobakter pylori (Hp) enfeksiyonu ve gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH) arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda araştırma yayınlanmıştır (1) Bu çalışmaların bir kısmında Hp enfeksiyonunun GÖRH na karşı koruyucu bir rolü olmadığı gösterilirken (2,3,4) bazılarında da bu organizmaya bağlı enfeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği vurgulanmıştır. (3)

Daha önce yapılan bazı yayınlarda Hp enfeksiyonu varlığında GÖRH oluşumunu kolaylaştırabilecek patofizyolojik mekanizmalar tanımlanmış olmakla birlikte günümüzdeki epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar Hp nin GÖRH na karşı daha ziyade koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Batı toplumunda Hp enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artması Hp enfeksiyonunu GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda Cag + Hp enfeksiyonun sık olarak görüldüğü Çin'de (>%80) özofajit insidansının düşük olduğu (<%5) bilinmektedir (5). Ayrıca Asya ırkında Hp enfeksiyonunun daha sık olmasına rağmen özefagusda Barrett epiteli ve adenokarsinom gelişimi gibi komplikasyonların beyazlarda Asya ırkına nazaran daha sık görüldüğü saptanmıştır (6). Bu epidemiyolojik bulgular daha sonra yapılan bazı klinik çalışmalarda Hp eradikasyonu yapılan her dört duodenum ülserli hastanın birinde reflü özofajiti geliştiğinin gösterilmesi ile daha da güç kazanmıştır (2).

Helicobacter pylori enfeksiyonunun GÖRH oluşumunu kolaylaştırıcı etkileri:

HP enfeksiyonunun GÖRH oluşumuna katkıda bulunabileceğini açıklamaya yönelik olarak ileri sürülen patofizyolojik mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir;

1-Kardiada Hp kolonizasyonu sırasında oluşan inflamasyon nedeniyle açığa çıkan sitokinlerin ve prostoglandinlerin etkisiyle alt özefagus sfinkteri (AÖS) istirahat basıncı azalmakta ve AÖS de yutma dışında oluşan geçici gevşemeler

(Transient lower esophageal sphincter relaxation TLESR) uyarılarak gastroözofajial reflü oluşumu kolaylaşmaktadır.

2-Antrum ağırlıklı Hp enfeksiyonu sırasında oluşan hipergastrinemi ve buna bağlı olarak mide asit sekresyonunun artması GÖRH oluşumunu kolaylaştırıcı bir faktör olabilir. Hp ile enfekte olan duodenum ülserli hastalarda artmış bazal asit atılımının Hp eradikasyonu sonrasındaki 1 yıllık takip süresinde normale döndüğü gösterilmiş ve artmış asit sekresyonunun Hp enfeksiyonu nedeniyle azalan somatostatin sekresyonu sonucu oluşan hipergastrinemiye bağlı olabileceği belirtilmiştir(7)

3- Kardiada Hp enfeksiyonu varlığında açığa çıkan sitotoksinler özefagusda mukozal hasarlanma oluşturabilir ve özefagus mukozasının aside duyarlılığını artırarak (8) daha az miktarda asitle heartburn veya özofajit oluşmasına zemin hazırlayabilirler.

4- Hp gastriti mide boşalımını geciktirmek suretiyle GÖRH oluşumunu kolaylaştırabilir (9), ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda Hp enfeksiyonu sırasında katı veya sıvı gıdaların mideden boşalımında bir gecikme olmadığının gösterilmesi bu görüşü zayıflatmaktadır. (10,11,12)

Helicobacter pylori enfeksiyonunun GÖRH oluşumuna karşı koruyucu etkileri:

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular Hp nin GÖRH gelişimine karşı koruyucu rolü olabileceği şeklinde bir düşüncenin oluşmasına yol açmıştır. GÖRH olanlarda Hp enfeksiyonu sıklığının olmayanlara göre %10 daha az olduğunu belirten çalışmalar (13) yanında bu farkın % 5 kadar düşük olduğunu ve prevalans farkının kontrol gurubu seçimindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini vurgulayan yayınlar da mevcuttur (14). Bazı çalışmalarda GÖRH olan ve Hp – bulunan hastalarda GÖRH nin daha şiddetli seyrettiği ve Barrett özefagusunun daha sık ve şiddetli olduğu bildirilmiş ancak bu değerlendirme diğer çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır. Hp ile enfekte insanlarda GÖRH insidansı %12.9 iken eradikasyon sonrasındaki 3 yıl içinde bu oran %25.8 e yükselmektedir (2). Cag + Hp enfeksiyonunun gerek daha yüksek miktarda ürettiği amonyak ve gerekse korpus mukozasında oluşturduğu inflamasyonun daha şiddetli olması nedeniyle asit salınımını azaltması özellikle Cag + Hp enfeksiyonunun GÖR ye karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. (15,16) Vicari ve ark. nin çalışmasında GÖRH da Hp insidansının düşük olmaya meyilli olduğu ancak cag + Hp sıklığının GÖRH ve buna bağlı komplikasyonlar gelişen hastalarda belirgin ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (16).

Labenz ve Malfertheiner (2) tarafından yapılan bir derlemede Hp nin GÖRH gelişimine karşı koruyucu etki yaratabilecek patofizyolojik mekanizmaları tarif edilmiştir. Bu yazarlara göre

1- Hp enfeksiyonunun mide içinde oluşturduğu fazla miktarda amonyak nötralize edici etkisi ile rol oynayarak mide asiditesini azaltmaktadır.

2- Özellikle Cag + Hp suşları daha şiddetli bir korpus gastriti oluşturarak multifokal atrofik gastrite, gastrik glandların hasarlanmasına ve sonuçta hipoasiditeye yol açmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda proton pompası inhibitörlerinin (PPI) Hp varlığında daha etkili oldukları saptanmış ve bu nedenle Hp varlığında GÖRH sağaltımının daha kolay olabileceği ileri sürülmüştür (17). 971 hasta üzerinde pantoprazol kullanılarak yapılan bir prospektif çalışmada Hp pozitif hastalarda 4 hafta sonundaki iyileşme oranının Hp negatif hastalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Daha önce de bahsedildiği gibi korpus mukozasında Hp enfeksiyonuna bağlı enflamasyonun parietal hücre fonksiyonlarında bozulmaya yol açması ve parietal hücreleri PPI lerine karşı daha duyarlı hale getirmesinin ve amonyak sekresyonuna bağlı asit nötralizasyonunun bundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Aktif GÖRH nin tedavisini takiben yapılacak idame tedavisinde Hp varlığının PPI idame dozu üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (18).

Öteyandan Hp enfeksiyonu varlığında uzun süreli PPI kullanımının (ortalama 5 yıl) mide mukozasındaki atrofik değişikliklerin oluşumunu hızlandırdığı ileri sürülmüştür. Mide mukozasında Hp yoğunluğunun artması ve buna bağlı olarak korpus ve fundusda enflamasyonun şiddetlenmesinin bundan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (19). Bu bulguların aksine 309 reflü hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir Skandinav çalışmasında daha farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada 3 yıl süre ile takip edilen hastalarda uzun süreli PPI kullanımının Hp ile infekte hastalarda gastrik atrofi veya intestinal metaplazi gelişimine sebep olmadığı görülmüştür (20).

Kardiya ve distal özefagusdaki intestinal metaplazi (İM) iki farklı etyolojiyi yansıtmaktadır; kardiyadaki Hp enfeksiyonu sonucunda bu bölgede İM oluşurken özefagusdaki intestinal metaplazi (Barrett) GÖRH na sekonder olarak oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda kardiyadaki inflamasyon şiddeti bakımından GÖRH olan ve olmayan hastalar arasında fark olmadığı ancak her iki durumda da kardiyadaki inflamasyonun şiddeti ile Hp varlığı arasında kuvvetli bir birliktelik olduğu saptanmıştır (21,22,23) Yine bu çalışmalarda kardiada İM varlığının GÖRH semptomlarının şiddeti ve endoskopik bulguları ile bir korelasyon göstermediği ve İM gelişiminde Hp nin en muhtemel sebep

olduğu vurgulanmıştır. Diğer bir çalışmada da kardiada immatür tipte İM (tip 2 ve 3) varlığı ile endoskopik özofajit arasında bir korelasyon varken Hp ile bir ilişki olmadığı, matür tipte (tip-1) İM varlığının ise Hp gastriti ile birliktelik gösterirken reflü ile bir beraberlik göstermediği saptanmıştır (24). Bu çalışmaların sonuçları kardiadaki İM nin iki farklı etyolojiye sahip olabileceği fikrini desteklemektedir.

Sonuç

Bugün için GÖRH nin şiddeti ile Hp varlığı arasında tersine bir ilişki olduğu genelde kabul gören bir görüştür. Hp nin GÖRH üzerindeki etkisinde muhtemelen bakterinin oluşturduğu gastritin lokalizasyonu önemli bir rol oynamaktadır. Hp eradikasyonundan sonra GÖRH gelişmesi önemli bir problem gibi görünmektedir. Hp eradikasyonu GÖRH tedavisinde antisekretuar tedaviye cevabı azaltırken Hp enfeksiyonu varlığında yapılacak uzun süreli antisekretuar tedavi de gastrik atrofi gelişimini hızlandırabilmektedir. Eğer bu organizmanın belirli tiplerinin GÖRH na karşı koruyucu olduğu fikri kesinlik kazanırsa gelecekte bu bakterinin eradikasyonuna yönelik tedavi stratejilerinde değişiklik olabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Horwhat JD,Wong RKH. Risk factor for gastroesophageal reflux disease.In: Gastroesophageal reflux disease.Ed: Orlando RC.Marcel Dekker Inc New York 2000:27-83.
- 2- Labenz J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? Gut 1997; 41:277-280
- 3- Vicari J, Falk GW, Richter JE. Helicobacter pylori and acid peptic disorders of the esophagus: is it conceivable? Am J Gastroenterol 1997; 92:1097-1102
- 4- Xia HH, Talley NJ. Helicobacter pylori infection, reflux esophagitis, ant atrophic gastritis: an unexplored triangle. Am J Gastroenterol 1998; 93: 394;400
- 5- Chang CS, Poon SK, Lien HC, Chen GH. The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. Am J Gastroenterol 1997; 92: 668-671
- 6- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adams E. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. Gastroenterology 1991; 100: 1495-1501
- 7- El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, Chittajullu RS, Howie C, McColl KEL. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1995; 109:681-691
- 8- Leodolter A,Dominguez MJE,Hackelsberger A et al. Impact of helicobacter pylori infection on gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1998;114:A200.
- 9- Fink SM, Barwick KW, DeLuca V, Sanders FJ, Kandathil M, McCallum RW. The association of histologic gastritis with gastroesophageal reflux and delayed gastric emptying. J Clin Gastroenterol 1984; 6:301-309
- 10- Minocha A, Mokshagundam S, Gallo SH, Rahal PS. Alterations in upper gastrointestinal motility in Helicobacter pylori-positivite nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1994;89:1797-1800
- 11- Barnett J,Behler EM,AppelmannHD et al. Campylobacter pylori is not associated with gastroparesis. Dig Dis Sci 1989;34:1677-1680.
- 12- Scott AM, Kellow JE, Shuter B, Cowan H, Corbett AM, Riley JW, Lunzer MR, Eckstein RP, Hoschl R, Lam SK, Jones MP. Intra gastric distribution and gastric emptying of solids ant liquids in functional dyspepsia: lack of influence of symptom subgroups and H. Pylori associated gastritis. Dig Dis Sci 1993;38:2247-2254
- 13- O'Connor HJ.Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease, clinical implications and management. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:117-127.

- 14- Bowrey DJ, Williams GT, Clark GWB. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Dis Esoph* 1998;11:203-209.
- 15- Chow WH,Blasser MJ,Blot WJ et al. An inverse relation between Cag A + strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer research* 1998;58:588-590.
- 16- Vicari JJ,Peek RM,Falk GW et al. The seroprevalance of cag A + *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-57.
- 17- Holtmann G,Cain C,Malfertainer P.Gastric H pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999;117:11-16.
- 18- Schenk BE,Kuipers EJ,Klinkenberg KEC et al. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J gastroenterol* 1999;94:884-887.
- 19- Kuipers EJ,Lundell L,Klinkenberg KEC et al. Atrophic gastritis and H.pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Eng J Med* 1996;334:1018-1022.
- 20- Lundell L,Navu N,Anderson A. Gastritis development and acid suppression therapy revisited. Results of a randomised clinical study with long term follow-up. *Gastroenterology* 1997;112:A28.
- 21- Hackelsberger A,Günther T,Schultze V et al. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: H.pylori gastritis or gastroesophageal reflux disease? *Gut* 1998;43:17-21.
- 22- Goldblum JR,Vicari JJ,Falk GW et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia,the role of gastroesophageal reflux and H.pylori infection.*Gastroenterology* 1998;114:633-639.
- 23- Morales TG,Bhattacharyya A,Camargo E et al.Methylen blue staining for intestinal metaplasia of the gastric cardia with follow-up for dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1998;48:26-31.
- 24- Voutilainen M,Farkkila M,Juhola M et al. Specialized columnar epithelium of the gastroesophageal junction; prevalence and association. *Am J gastroenterol* 1999;94:913-918.