

Endoskopik Antrum, Bulbus, Fundus Biyopsilerinde "Campylobacter Pyloridis"; inflamasyon, Duodenal Ülser ile İlişkisi ve And Ülser Tedavinin Etkinliği

Mehmet ALTIN
Rıfki FİNCİ
Ahmet ALPER
Mehmet ONAYLI
Hüseyin GÜN
İsmet YILMAZER

Gülhane As. Tıp Akd.ve As.Tıp Fak. Gastroenteroloji Bilim Dalı ANKARA

CAMPYLOBACTER PYLORIDIS IN
ENDOSCOPIC ANTRAL, FUNDAL,
DUODENAL BIOPSIES, RELATIONSHIP
TO INFLAMMATION, DUODENAL ULCER
AND ANTIULCER TREATMENT

Gell? Tarlh 30 Haziran 1988

ÖZET

Tip B Gastrit ve peptik ülserin etyopatogenezinde birçok faktörün rolü olduğu bilinmekle beraber ktç birisi tek başına sorumlu tutulamazdır. Son yularda Campylobacter Pyloridis (CP) ile gastrit ve peptik ülser arasında yakın ilişki saptanmış, bu yakın ilişkinin etyopatogeneizde rolü olabileceği ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada ileriye dönük olarak antral fundal, duodenal biyopsiler alındı, histopatolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle CP arandı. Ayrıca CP pozitif olguların tedavisinde antisekretuar ve yerel, hücresele koruyucu ilaçların etkinliği araştırıldı.

Antral biyopsi alınan 100 olgunun 90' nında inflamasyon saptandı. Bu olguların 67'sinde CP histopatolojik olarak pozitif idi (%74,4), Toplam 41 duodenum ülserli olgunun 39'unda inflamasyon vardı. Bunlarında 31'inde CP pozitif idi (%79,4). İnflamasyon olmayan 10 olguda CP'de görülmedi. Mikrobiyolojik olarak 90 inflamasyonlu olgunun 31 'inde CP üretilibildi (%34,4). Fundus biyopsilerinde 29 olgunun 8'inde inflamasyon (%29,6), 7'sinde ise (%24,1) organizma görüldü, inflamasyon içeren 8 olgunun Teinde CP pozitif İdi (%87J), Normal mukozada CP gözlenmedi ülserli olup olmadığına bakılmaksızın bulbustan alınan biyopsilerde, organizm ülserli bulbusta %50; normal bulbusta %50 oranında görüldü. Bulbus biyopsilerinde inflamasyon ve bu grupta bakteri pozitifliğine bakıldığında ilişki %80 oranı bulundu.

CP pozitif gastrit ve duodenum Ülserli olgularda onti&ekretuar (Ranitidine ISO mg x 2) ve yerel hücresele koruyucu ilaçların (Antepsin 4 x 1 g; De-Nol 5 cc x 4 gün) etkinliği 4 haftalık tedavi sonunda değerlendirildi. Ranitidin tedavisinde %16,6, Antepsin 'de %50,0, De-Nol 'de %64,4 oranında CP saptanamadı. Bakteri eradikasyonuna paralel olarak mukoza! inflamasyonda iyileşme gözlemlendi.'

Bu bulgular antrumda, fundusta ve bulbusta bakterinin varlığı ile inflamasyon arasında sıkı ilişki olduğunu ve etyolojik olarak gastritin ve peptik ülserin oluşmasından sorumlu olabileceğini telkin eder.

Anahtar Kelimeler: Tıp B gutrit Campylobacter pyloridit.

T Kİ Tıp 811 Araf Dergisi C.7, S.3. 1989, 210-219

SUMMARY

/(is known that there are many factors in the etiopathology of chronic gastritis and peptic ulcer, none of which, however, is solely responsible. The researches which have been carried out in some centres brought Campylobacter to the forefront as a cause of chronic gastritis and peptic ulcer. In this study; Campylobacter Pyloridis (CP) has been detected in endoscopic antral, fundal, duodenal biopsies by histopathology and culture methods. The relation between inflammation, duodenal ulcer and CP and the efficacy of ayntiutcer drug on CP have been investigated.

Inflammation was found in 90 cases. 67 of these 90 cases had CP in the histopathology (74.4%). 39 of 41 patient with duodenal ulcer had antral inflammation hiatopathologically. 31 of the 39 cases had CP (79.4%). 10 cases had no inflammation or CP. In microbiology; the culture of CP was positive in 31 of 90 patient with antral inflammation (34.4%). CP was cultured in 15 of 39 duodenal and antral inflammation cases (38.4%). In the fundal study; inflammation was found 8 out of 29 cases (%29.6). Organisms seen 7 out of 29 (%24.1). They were not seen at all in normal mucosa. 7 out of 8 fundal mucosa with inflammation has CP (%87.S), In the biopsies which were taken from duodenal bulbus regardless normal or duodenal ulcer. Microorganisms were seen %50 in duodenal ulcer group. %60 in without duodenal ulcer ones. In the duodenal biopsies with inflammation bacterias were found in 12 out of 15 cases (%80),

In CP positive patients with gastritis and duodenal ulcer the efficiency of antisecretory (Ranitidine ISO mg x 2) and protective (Antepsin 4 X 1g, De-Nol 4 x 5 cc daily) drug was investigated in four week treatment. CP were not found in 16.6 % of those treated with ranitidine, 50% with antepsin and 64.2% with De-Nol treatment. In addition eradication of bacteria was associated with an improvement in mucosal inflammation.

The data suggest that the organisms is predominantly associated with antral inflammation as well as the fundus and duodenum. It may serologically related to gastritis and probably apredisposan factor in peptic ulceration.

T J Research Med Sel V.7, N.3,19B9, 210-219

GİRİŞ

Tip B gastritis sıklıkla gastrik ülser ve kanserle birlikte bulunan kronik progresif histopatolojik bir antite olup etyolojisinden daha ziyade çevresel faktörler (tuz, nitrit, tütün, alkol, safra reflüksü) sorumlu tutulur. Mide sekresyonu fonksiyonunun daha geç nisbeten az bozulduğu bu hastalıkta parietal antikör varlığı ve genetikle ilişkisi bugüne kadar gösterilememiştir (3-5).

Peptik ülserin nedeni kesin olarak aydınlanmış değildir. Hem mide hem duodenumdaki ülserin etyoloji ve etyopatogenezinde geniş araştırmalar sonucu belirgin bilgi birikimleri elde edilmiştir. Genetik ilişkiyi düşündüren aile, ikizler, kan grubu ve diğer klinik çalışmalar vardır. Ayrıca psikolojik faktör, fiziksel stres, sigara, alkol, kahve, diyet, ilaçlar, hava kirliliği ve virüsler gibi çevresel faktörlerde ülser oluşumu ile ilişkili görülmüştür (3-5-8-9-12-13-15-34-35-42-49-51-59).

Krienitz 1906 da, otopside kanserli mide mukozasında spiral bakteriler gözledi (23). 1938'de Doenges nekropsi örneklerinde spiroket saptandığını rapor etti (11). Freedberg ve Baron 1940'da rezeksiyonla alınan mide örneklerinde %37 oranında spiroket saptadı (17). Sonraki yıllarda mideden kör biyopsi yöntemi ile yapılan çalışmalar önceki bulguları doğrulamadı ve bu konu 1970'ü yıllarda fiberoptik endoskoplarla görerek biyopsi alınabilme dönemine kadar unutuldu. 1975'de Steer gastrik ülserli olguların %80'inde gram negatif basil gözledi. Ancak bunların psödomonas kontaminasyonu olduğu ileri sürüldü (54). 1983'de Steer, adı geçen bakterilerin psödomonastan farklı olduğunu bildirdi (55). Diğer taraftan Warren, endoskopik antrum biyopsilerinde 1980 yılından beri S şeklinde bakteriler gözlendiğini ve bunun en iyi Warthin Starry boyama yöntemi ile görüldüğünü bildirdi (57). 1982'de Marshall ve Warren prospektif bir çalışma başlatarak, biyopsi örneklerinde görülen bakterilerin kültürünü elde etmeyi amaçladılar ve kısmen başarılı oldular. Kültürünü yaparak üretebilen ve en iyi gram boyası ile boyanabilen bu bakteriye *Campylobacter Pyloridis* adı verildi (33). Bakteri özellikle antral inflamasyon ile sıkı ilişkiyi gösteriyor, peptik ülserli olgularda da belirgin oranda bulunuyordu (1-2-26-37-45-48). Histopatolojik olarak saptanan bakterileri kültürde üretmek oldukça zor olup, ancak birkaç merkezde yapılabilmektedir. Bu bakterilerin kültür, fizik ve şimik özellikleri ile diğer *Campylobacter*lerden farklı bir bakteri olduğu, gastrik ve peptik ülserin nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (4-7-18-19-21-22-26-27-28-36-41-43-52-53).

Peptik ülserin nedeni olabilecek bu ajan bulbus mukozası biyopsilerinde de araştırılmış ve ülserli bulbusta %85 oranında saptanırken, ülseriz bulbus-

tan alınan biyopsilerde ise bakteri saptanamamıştır (2-25). Ayrıca bulbusta bakteri daha ziyade ülser krateri bölgesindeki gastrik metaplazi alanlarında görülmüştür (10). Diğer taraftan normalde yerleşim yeri bilinmeyen bakterilerin normal fundus mukozasında sıklıkla bulunduğu ileri sürülmüştür (46).

Mukozada yerleşen *C.Pyloridis*'lerin zamanla kendiliğinden eradike oldukları gözlenmemiştir. Penisillin G, Eritromisin, tetrasiklin, tinidazol, metranidazol ve gentamisin gibi geniş bir antibiyotik grubuna hassas, sulphamethoxacole, trimethoprim, nalidixic acid ve vankomisine dirençlidir. Antiülser tedavide kullanılan bismuth subcitrate'a hassas, Cimetidin ve antiasit ilaçlara hassas olmadığı ileri sürülmüştür (10-19-25).

Bu çalışmayı, endoskopik olarak antrumdan, fundustan, bulbustan alınan biyopsi örneklerinde bakteriyi histopatolojik olarak saptamak, kültürde üretebilmek, inflamasyon ve peptik ülserle ilişkisini belirlemek, CP pozitif olgularda bismuth-subcitrate, ranitidine ve sucralfate'ın etkinliğini araştırmak için planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

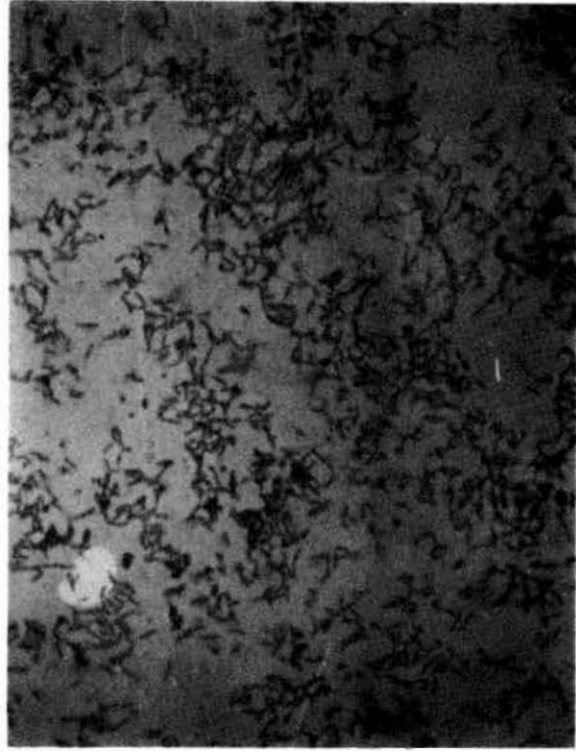
GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı endoskopi birimine Ocak 1986-Şubat 1988 arasında müraacaat eden hastalar çalışmaya alındı. Hastalar akşamdan aç bırakılmıştı, önceden hazırlanmış çalışma formlarına hastanın yaşı, cinsi, klinik yakınmaları, öyküsü, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları kaydedildi. Olgular yapılan işlemler hakkında bilgilendirildi. Gastritisin endoskopik tanı kriteri olarak kabul ettiğimiz antrum mukozası ödemli, hiperemik, granüle, tuz biber serpilmiş görünümlü, yüzeyden kabarık lezyonlan bulunanlardan ve bu bulgular olsun olmasın duodenum ülseri olan hastaların antrumundan, bulbusundan, fundustan dört adet biyopsi alındı. İlk muayenede CP saptanan olgular rastgele bismuth subcitrate (De-Nol 5 cc x 4); Ranitidine (150 mg x 2), sucralfate (1 g x 4Antepsin) tedavisine alındı. Dört hafta sonra antrumdan yeni biyopsiler alınarak histopatolojik değerlendirme yapıldı. Endoskopik inceleme için Olympus GIF D3 ve buna uygun biyopsi forsepsleri her olgu için değiştirilerek kullanıldı. Aynı olgudan biyopsi alınırken dezenfeksiyon yapılmadı; ancak değişik olgularda sterilize edilmiş endoskop ve forsepsler kullanıldı (% 70 etanol ile).

İŞİK MİKROSKOPİSİ

Biyopsiler, nötral tamponlanmış formolde tespit edildiler ve rutin olarak işlem gördüler. Kesitler, 4 mikron kalınlığında yapıldı ve Hematoksilen-Eosin'le (H-E) boyandılar. Kesitlerin incelenmesinde x40 objektif kullanıldı. Bu organizmaların histolojik tanımına yardımcı olmak üzere, ilave kesitler yapıldı ve



Şekil-1. Mide mukozasında, mukus içinde topluluklar halinde izlenen mikroorganizmalar. H.E x 500



Şekil-2. Kültürden hazırlanan preparatta bakteriler S harfi biçiminde, kıvrık veya çomak şeklinde görülüyor.

bunlar PAS, Giemsa ve Warthin-Starry teknikleri ile boyandı. Ancak, yapılan karşılaştırmalarda, H-E boyasının mikroorganizmaların ortaya konmasında yeterli olduğu görüldü (Şekil -1).

Gastritis tanısı koymada, standart kriterler kullanıldı ve olgular süperfisiyel gastritis, atrofik gastritis ve gastrik atrofi olarak gruplara ayrıldı. Bulbus biyopsilerinde mukozal inflamasyon dikkate alındı (58).

MİKROBİYOLOJİ

Mikrobiyolojik çalışma için aldığımız biyopsi örneklerini transport besi yeri olarak hazırlanmış buyyon içerisine koyduk, bunları en geç bir saat içerisinde mikrobiyolojiye özel besi yerine ekim yapılmak üzere götürdük. Bulbustan alınan biyopsilerde kültür çalışması yapılamadı. Besi yeri olarak Blood Agar Base kullanıldı.

BLOOD AGAR BASE

Beef-Heart infüzyon from 500 gr.
Bacto Tryptose. 10 gr.
Sodyum Chloride 5 gr.
Bacto agar. 15 gr.
Distile su 1000 cc. bileşimindedir.

Ayrıca:

Vancomycin. 5mg.
Trimethoprim Lactate. 2.5 mg.
Polymyxin-B 1250 İ.Ü. ilave edildi.

Antibiyotik karışımı (oxsoid SR 69) 2 ml. distile suda eritildi. Bu karışımın tamamı Blood Agar Base besi yerinin 500 ml. sine besi yeri steril edilip 50-55° C'de katıldı. Besi yeri 45°-50°C'ye kadar soğuyunca içerisine %5-7 oranında hemolize edilmiş taze at kanı katıldı. Petrilere döküldü. Biyopsi örnekleri steril olarak ezilip hem antibiyotikli bu besi yerine, hem de aynı besi yerinin antibiyotiksiz olanına tek koloni düşecek şekilde seyreltilerek ekildi. Ekim işlemi tamamlanan petrilere %5-6 oksijen, %5-10 CO₂ ve %84-85 azo ihtiva eden ortamda 48-72 saat 37°C'de inkübe edildi (18-19). Bu süre sonunda üremeyen besi yerleri inkübasyon süresinin daha uzun süre olabileceği düşüncesi ile 5-7 gün daha bekletildi, üreyen bakteri kolonileri gram boyaması yapılarak morfolojik olarak değerlendirildi (Şekil - 2).

BULGULAR

Yetmişbiri erkek, 29'u kadın yüz olgunun her birinden 4 adet endoskopik biyopsi örneği alındı. Olguların yaş ortalaması 34.9, en genç 19, en yaşlı 76 yaşındadır.

Tablo - I

100 Olguda Endoskopik Tanı, Histopatolojide ve Kültürde Campylobacter Sonuçları

Endoskopik Görünüm	Olgu Sayısı	Histopatolojik İnflamasyon Var	Organizma Görüldü	Organizma Üretildi
Gastrit	59	51/ 59 (%84.7)	36/ 59 (% 60.0)	16/ 59 (% 27.0)
Duodenal ülser + antral gastrit	30	28/ 30 (% 93.3)	24/ 30 (% 43.3)	13/ 30 (% 43.3)
Duodenal ülser	11	11/11 (% 100)	7/ 11 (%63.6)	2/ 11 (% 18.1)
Toplam	100	90/100 (% 90)	67/100(%67)	31/100 (% 31)

Çalışmaya aldığımız 100 olguyu endoskopik olarak: antral gastrit (AG) antral gastrit+duodenum ülseri (DU) ve duodenum ülseri olarak gruplara ayırdık. Buna göre 59 AG, 30 AG+DU, 11 DÜ vardı (Tablo-1). Endoskopik olarak AG düşünülen 59 olgunun 8'inde histopatolojik olarak inflamasyon yoktu. Bunlarda Campylobacter'de saptanmadı. Geriye kalan 51 olguda inflamasyon olmasına karşın bunların 36'sında CP pozitif idi.

AG+DÜ'li 30 olgunun 28'inde inflamasyon vardı. Bunların da 24'ünde histopatolojik olarak CP gözlemlendi. İki olguda inflamasyon olmadığı gibi, CP' de yoktu. DÜ'li 11 olgunun hepsinde inflamasyon vardı, ancak bunların 7'sinde CP görülebildi. Tüm olguların 90'ında histopatolojik olarak inflamasyon vardı. Bunların 67'sinde -CP pozitif idi (%74.4). Toplam 41 DÜ'li olgunun 39'unda inflamasyon saptandı (%95.1). Bunların 31'de histopatolojik olarak CP pozitif idi (%79.4). 10 olguda inflamasyonda CP' de görülmedi. Bu olguların sigara alışkanlığı, alkol ve ilaç alımı da yoktu. İnflamasyon olduğu halde, CP saptanamayan olgular araştırıldığında, bunların 14'ü günde 15 taneden fazla sigara içiyor, üç olgu alkol, 15 olguda antiromatizmal ilaç alıyorlardı. Bir olgu ise piloroplasti ameliyatlı idi.

Olguların şikayetleri ile CP pozitifliği ya da negatifliği arasında bir ilgi bulunamadı.

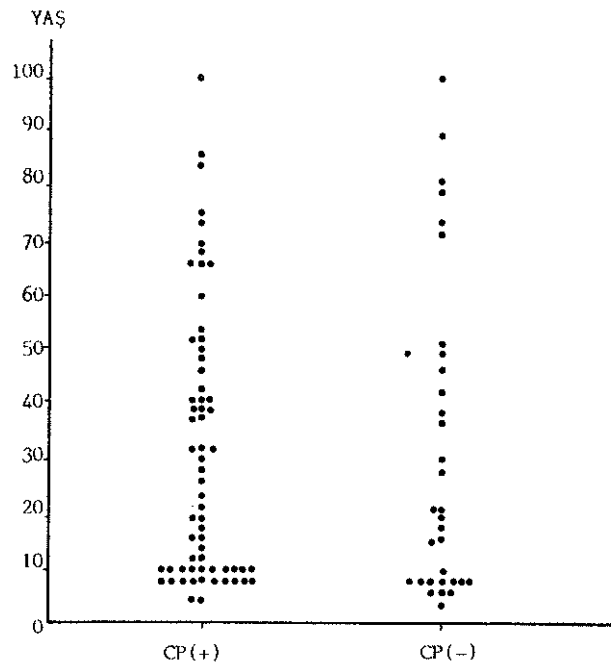
CP pozitifliği ve negatifliğinin yaşa göre dağılımında da bir özellik yoktu. Ancak bizim olgularımızın çoğunluğunu 20-30 yaş grubu oluşturuyordu (Grafik-1).

MİKROBİYOLOJİ

Ekim işlemi tamamlanan petriyeler 37°C de 3 gün süre ile inkübe edildi. Gri, ışığı geçirgen 0.5-1 mm boyutlarında değişen konveks koloniler görüldü. Buradan gram boyası ile preparatlar hazırlandı. Bakteriler S harfi biçiminde veya kıvrım gram negatif çomaklardı (Şekil-2). Endoskopik olarak antral gastrit düşündüğümüz 59 olgunun 16'sında CP üretil-

ildi. Histopatolojik olarak inflamasyon saptanan 90 olgunun 31'inde CP üretilmedi (%34.4). inflamasyon olmayan 10 olguda histopatolojik olarak CP olmadığı gibi kültürde de üretilmedi. Mikrobiyolojik olarak CP pozitifliği ve negatifliğinin yaşa göre dağılımında da bir özellik yoktu (Grafik-1). Histopatolojik olarak CP saptanan 36 olgunun kültürlerinden sonuç alınmadı. Kültürde CP pozitif olan olguların hepsinin histopatolojisinde CP saptanmıştır. Bu kültürün gerçekten zor elde edildiğini doğrulamaktadır.

Bulbustan biyopsi alınan 27 olgu çalışmaya alındı. Bunların 7'si kadın 20'si erkek, en genç 20, en yaşlısı 76 yaşında idi. Yaş ortalaması 29.48 idi. Endoskopik olarak 13 olgu normal, 14 olguda ülser olarak değerlendirildi. Bunların duodenumlarından ikişer adet biyopsi alındı. Endoskopide normal ola-



Grafik-1. Antrum biyopsisinde histopatolojik olarak CP pozitif ve negatifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Tablo - II

Endoskopik Olarak Normal ve Duodenum Ülserli Bulbus Mukozasında
Campylobacter Sıklığı

Endoskopik Tanı	Hasta Sayısı	Histopatoloji		Campylobacter		Yüzdesi %
		İnf.Var	İnf.Yok	+	g	
Normal bulbus	13*	7	5	6	6	50
Duodenal ülser	14**	8	4	g	6	50

x 3 hastada biyopsi materyali yetersiz olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Tüm inflamasyonlu olgular içinde CP pozitifliği %80'dir.

rak değerlendirdiğimiz olguların 7'sinde histopatolojik olarak inflamasyon saptandı. Gene bu olguların 6'sında bakteri pozitif idi (%50). Bir olgu, biyopsi materyali yetersiz olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Duodenal ülserli 14 olgunun 8'inde inflamasyon saptandı. Gene bunların 6'sında bakteri pozitif idi (%50). (Şekil-3). Bunların 2'sinde biyopsi yetersiz olduğu için çalışma dışı bırakıldı (Tablo-2). Endoskopik gözlemlerde ülser olup olmadığına bakılmaksızın bulbustaki histopatolojik inflamasyon ile bakteri pozitifliğine bakıldığında oranın %80 e yükseldiği görüldü.

Yaş ortalaması 36+12 olan 22 erkek, 7 kadın olgunun fundusundan alınan biyopsi sonuçları; normal fundus mukozasında bakterinin bulunmadığı buna karşın inflamasyon içeren mukozada %87.5 oranında pozitif olduğunu gösterdi. Tüm biyopsiler dikkate alındığında ise bu oran %24.1 e inmektedir. Kültür sonuçlarına bakıldığında 29 olgunun histopatolojik olarak şiddetli inflamasyon ve belirgin bakteri içermesi idi (Tablo-3).

Endoskopik antrum biyopsilerinde, CP pozitif olan 31'i erkek 16'sı kadın 47 olgu tedavi çalışmasına alındı. Olguların en genci 19, en yaşlısı 64 yaşındadır. Biyopsiler; Campylobacter varlığı yanında, histopatolojik olarak inflamasyon yönünden de değerlendirildi. Dördüncü hafta sonunda yeni biyopsilerde aynı değerlendirmeler tekrarlandı.

Ranitidine tedavisindeki 12 olgunun 6'sında, başlangıçtaki hafif inflamasyon 4 hafta sonunda hiç değişmemiş, 3 orta ve 1 şiddetli inflamasyon içeren olgunun 3'ünün, hafif inflamasyonlu hale geçtiği ve tüm olguların sadece 2'sinde CP'in kaybolduğu gözlenmiştir (%16.6).

Sucralfate verdiğimiz 20 olgunun 16'sı, hafif inflamasyon içerirken, dördüncü hafta sonunda, 2'si hariç 14'ünde hafif inflamasyon devam etmiş, 4 orta şiddette inflamasyon içeren olgunun 3'ü, hafif inflamasyon içeren konuma geçerken, bir olguda mukozaya normale dönmüştür. Toplam 10 olguda ise CP saptanamamıştır (%50.0).

Tablo - III

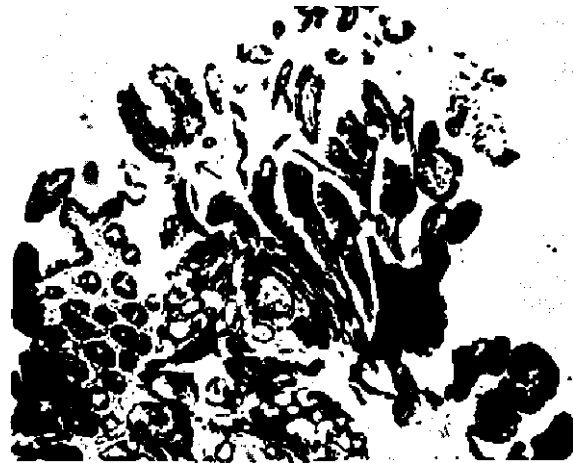
Endoskopik Görünüm	Olgu Sayısı	inflammation	Organizma görüldü H and E
Gastrit	5	1/5 (%20)	1/5 (%20)
Duodenal ülser	13	3/13 (% 23)	4/13 (% 28.5)
Normal	11	4/11 (% 36.3)	2/11 (% 18.1)
Total	29	8/29 (% 29.6)	7/29 (%24.1)

Tablo - IV

Endoskopik Antrum Biopsilerinde CP Pozitif Olan 47 Olgunun 4 Haftalık Tedaviden Sonraki Sonuçları

Verilen İlaç	Olgu Sayısı	Campylobacter Pyloridis		Yüzdesi %
		-	+	
H2 reseptör Bloken (Ranitidin)	12	2	10	16.2
Sucralfate (Antepsin)	21*	10	10	50
Bizmut tuzu (De-Nol)	14	9	5	64.2

*: 1 olgu kontrole gelmediği için çalışma dışı bırakılmıştır.



Şekil-3., Bulbus biyopsilerinde mukus altında spiral bakteriler (Okla işaretli).

Bizmut tuzu tedavisindeki 14 olgunun 12'sinde hafif, 2'sinde orta derecede inflamasyon saptanmıştır. Dördüncü hafta sonunda, 8 hafif inflamasyonlu ve 1 orta şiddette inflamasyon içeren olguda mukozanın normale döndüğü, bu 9 olguda CP'nin saptanamadığı görülmüştür (%64.2) Tablo-4.

TARTIŞMA

Tip B gastritin peptik ülser ile beraber bulunduğu bilinir. Duodenum ülseri ile hafif ve superfisiyal gastrit, gastrik ülser ile de yaygın ve atrofik gastrik sık görülür. Uzun dönemde antral gastritlerde de malignensiye geçiş olabileceğini düşündüren gözlemler vardır (3-5).

Marshall ve arkadaşları antral gastrit oluşumunda Campylobacteri'ye benzer bakterilerin mukus altına epitel üzerine yerleştiğini ve inflamasyon gözlenen olguların hepsinde S şeklinde bakterilerin pozitif olduğunu bildirdi (29). 1984'de Langenberg 50 olguda antrumdan biyopsi alarak yaptığı çalışmada 32 CP pozitif vak'anın 31'inde gastritis saptamıştır. Bozuk duodenum ülserli olguda antrumda CP pozitif idi (21). Rollason ve ark. 310 endoskopik gastrik biyopside geriye doğru değerlendirme yaparak gastritte %56, peptik ülserde %34 CP pozitifliği bulmuşlardır. CP pozitifliğinin yaşlara dağılımında bir özellik yoktu (50). Bizim çalışmamızda da olgularda CP pozitifliğinin yaşla ilgisi bulunmadı. Belinda ve arkadaşları, 1986'da ileriye dönük çalışmalarında 84 antrum biyopsisinde* %83, duodenum biyopsilerinde %73 pozitifliği (2), Petross'da 1986'da 96 histopatolojik inflamasyon içeren biyopsinin 60'unda CP satamıştır (47). Erik (1988) gastrit saptanan olguların %95'inde histopatolojik olarak, 235 olgunun 233'ünde de kültürde CP saptamıştır (16). Bizim çalışmamızda 90 inflamasyonu olan olgunun %74.4'de CP pozitif idi. Bu önceki araştırma sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Bizim çalışmamızda 10 olguda inflamasyon yoktu. Bunlarda histopatolojik olarak da CP saptanmadı. Mamafih bazı çalışmalarda 11 normal antrum biyopsisinin 1'inde, 30 biyopsinin 2'sinde, 25 biyopsinin 6'sında CP saptandığı bildirilmiş ve bu pozitiflikler kontaminasyonla izaha çalışılmıştır (2-6-14-29-37-50-54). inflamasyon olduğu halde histopatolojik olarak CP saptamadığımız 33 olgunun 14 u günde 15 adetten fazla sigara içiyordu. Üç olgu alkol, onbeş olguda antiromatizmal ilaç alıyordu. Bir olgu ise piloropilasti ameliyatlı idi. Önceki çalışmalarda CP negatif olan inflamasyonlu olgularda etyoloji irdelenmemiştir. Bizim çalışmamızda çevresel faktörlerin önemli olduğu görüldü. Özellikle sigara, alkol ve antiromatizmal ilaçların inflamasyondan sorumlu olabileceğini önceki çalışmamızdaki gibi, şimdiki bulgularda desteklemektedir (1).

41 Duodenum ülserli olgunun 39'unda histopa-

tolojik olarak inflamasyon vardı (%95.1). Bunların 31'inde CP pozitif idi (%79.4). Belinda ise histolojik olarak normal duodenum biyopsilerinin hiçbirinde CP saptamamış, duodenum ülseri olan 53 hastanın 45'inde CP'ye benzer organizmalar saptamıştır. Önceki çalışmamızda duodenum ülserli olguların antrum biyopsilerinde CP pozitifliği %85.7'dir (1). Marshall CP kültürlerini oral yolla gönüllülere vererek organizmanın sağlam antrumda yerleştiğini ve gastrite neden olduğunu göstermiş ve bu şekilde oluşacak gastritin kronik gastrite ilerleyebileceğini peptik ülserle predispozisyon oluşturacağını ileri sürmüştü (31). Bu ve diğer çalışmalarda duodenal ülserli hastaların antrum biyopsilerinde belirgin oranda CP saptanması Marshall'ın hipotezini desteklemektedir.

Bakterilerin kültürünü yapmak ancak yakın zamanlarda ve uzun süreli mikroaero enkübasyon yöntemleriyle, selektif kültür vasatları kullanılarak mümkün olmuştur (19-32). CP'lerin üretilebilmesi ve tanınması için bizde önceleri çok zorlandık. Özellikle bakteri kolonilerini diğerlerinden ayırabilmek için dikkatle incelemek gerekiyordu. Kaynaklarda da bazı merkezlerde kültürde üretim yüzdesi düşüken bazılarında bu oran oldukça yüksektir. Deneyim arttıkça CP'leri üretmek ve tanımak kolaylaşmaktadır (32-44). Marshall ve arkadaşları 96 hastadan alınan biyopsilerin 11'inde kültürde CP üretebildiler (%11.4). Ancak bu çalışmada 34 olguda örnek yeteri kadar bekletilmeden atıldı. Benzer bir çalışmada 50 biyopsi örneğinin 31'inde üretildi (%62) (30). Petross 116 olgunun 98'inde (%88) kültürde başarı sağladı (47). Biz çalışmamızda 100 olgunun 31'inde (%31) kültürde CP üretebildik ki bu yukardaki bulgularla uyum içindedir.

CP'nin mide mukozasına nakil gelip yerleştiği tartışmalıdır. Peterson normal fundus mukozasında CP'leri sıklıkla tespit ettiğini fizyolojik ve histolojik koşulların bozulduğu durumlarda CP'lerin antruma yerleşebileceğini ileri sürmüştür (46). Bu çalışmada fundus biyopsilerinde %24.1 oranında bakteri saptanmış ve mukozası normal 21 olgunun hiçbirinde bakteri saptanmaz iken, inflamasyon içeren 8 olgunun 7'sinde bakteri görülmüştür (%87.5). Bulgular Petross'un bulgularını desteklemiyor. Morris (1987) gönüllülerdeki çalışmasında bakterinin antruma yerleştiğini daha sonra fundusa yayıldığını ileri sürmüştür ki bulgularımızı destekler görünümündedir (38).

Belinda duodenum ülserli 53 olgunun 45 (%85) de CP saptamış (2), Steer 11 ülserli olgunun %72.6' da bakteriyi saptadığını, normal mukoza saptanan 14 olgunun hiçbirinde organizmayı saptayamadıklarını bildirmiştir (55). Bizim çalışmamızda 12 duodenum ülserli olgunun 8'inde inflamasyon ve bunun 6'sında CP pozitif, normal görünümlü 12 olgunun 7'sinde inflamasyon bununda 6'sında ve normal mukoza saptanan 2 olguda CP saptandı. Bu ilişkiler sadece histopa-

topolojik inflamasyon yönünden değerlendirildiğinde %80 oranındadır ve yukardaki bulgularla uyum içindedir. Bulbusta bakterinin gastrik metaplazi olanlarında koloni oluşturduğu metaplazi bölgesinde ülser kraterine yakın alanlarda olduğu vurgulanmıştır (10). Çalışmada bu değerlendirme yapılmamıştır.

Ranitidin H₂ reseptör blokeridir ve ülser iyileşmesinde etkinliği HCl ve pepsin salınımını baskılaması ile olmaktadır (3-5). Başlangıç tedavisi H₂ reseptör antagonisti ile yapılan ülserlerde bir yıl içinde %75 nüks görülmektedir (3-56). Bizmut tuzu ise protektif etkisiyle ülseri iyileştirdiği kabul edilir ve tedavisi bununla yapılan olgularda bir yıl içinde nüks %39'dur (5-39). Sueralfate ise yerel ve hücrel etkileri ile ülserin iyileşmesini etkiler. Başlangıç tedavisi sueralfate ile yapılan olgularda iki yıl içinde %55 olan nüks idame tedavisine alınırsa %30'a düşmektedir ki, bu oran bizmut bileşiğine benzer ve H₂ reseptör antagonistlerinden belirgin oranda düşüktür (24).

Biz çalışmamızda Ranitidine tedavisindeki 12 olgunun 2'sinde (%16,6), Sueralfate grubunda 20 olgunun 10'unda (%50,0), bizmut tuzu verdiğimiz 14 olgunun da 9'unda (%64,2), dört hafta sonundaki antrum biyopsilerinde CP saptayamadık. Lambert benzer çalışmasında, Cimetidine tedavisinden sonra bakterilerin hiç kaybolmadığı, bizmut tuzu verilenlerde ise tedavi sonrasında %71'inde bakterileri saptayamadığını ileri sürmüş ve H₂ reseptör antagonistleri tedavisinden sonra nükslerin sıklığını, Marshall'ın etyopatogeneze bir faktör olarak görüldüğü CP tedavisi edilmemesiyle açıklamaya çalışmıştır (25). Ranitidin grubumuzda %83,4 oranında, bakteri kaybının olmadığı görülmektedir. Bizmut tuzu bu etkiyi bakterisid yolla veya epitel iyileşmesini, mukus salınımını değiştirerek sağlayabilmektedir (39).

Çalışmamız sonucunda, Sueralfate tedavisinde Bizmut tuzuna yakın oranda bakterilerin kaybolduğunu saptadık. İlaçın bu etkisinin hangi yolla olabileceği, araştırmaya açıktır. Bugünkü bilgilerimizde ilacın; sitoprotektif etkisi yoluyla mukozayı mukus yapısını şahmının değiştirerek, bakterinin yok olmasını sağladığı düşünülebilir (20-24-40). Çalışmaların his-

topolojik yönü bu savımızı desteklemektedir. Zira Lambert'in çalışmasında, bakteri kaybolması ile beraber mukozanın da iyileştiği ifade edilmiştir (25). Erik (1988) CP pozitif non ülser dispeptik 13 olguya sueralfate verdiği ve olumlu sonuç alamadığını belirtmiştir. Aynı çalışmada bizmut bileşiğinin %45, bakteri eradikasyonu sağladığı belirtilmektedir (16). ki konunun araştırmaya gereksinimi olduğunun işaretidir. Bu çalışmada; Bizmut tuzu alan 14 olgunun 9'unda mukozada inflamasyon azalır veya kaybolurken, sueralfate kullanan 20 olgunun 9'unda mukozada benzer düzelme gözlenmiştir. Ranitidine grubunda ise, iyileşme görülememiştir. Diğer yandan, Bizmut tuzunun ve Sueralfate'in mukozayı normale döndürürken, mukus salgılanmasını ve içeriğini de değiştirdiği belirtilmektedir (20-39-40). Baktericid etki dışında, mukoza hücrelerine benzer etkileri yoluyla da her iki ilaç, bakteri eradikasyonunu sağlayabilir.

SONUÇ

1. CP'nin inflamasyon varlığı ile yakın ilişki göstermesi Tip B gastritlerin etyolojisinde önemli bir yeri olduğunun kanıtıdır. CP negatif inflamasyonlu olgularda neden diğer yerel ve çevresel faktörler olabilir.

2. Duodenum ülserli olguların %95,1'inde anturunda inflamasyon ve bunlarında %79'da CP saptanmıştır. Bu yakın ilişkiyi açıklamak zordur, daha kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

3. İddia edildiği gibi CP normalde yaşadığı yer fundus mukozası değildir. Burada da mukozal inflamasyon ile yakın ilişkisi vardır.

4. Bulbus biyopsilerinde CP peptik ülser olup olmadığına bakılmaksızın daha çok mukozal inflamasyon ile yakın ilişki içinde görülmektedir ki bulgular CP'nin peptik ülser etyopatogenezinde mukoza bütünlüğünü bozarak hazırlayıcı bir faktör olabileceğini destekler.

• 5. Anti ülser ilaçlarla yapılan çalışmanın sonuçlarında; yerel ve hücrel koruyucu nitelikli ilaçların kısa ve uzun dönem ülser tedavisindeki etkinliklerini CP eradikasyonunu sağlayarak yapabileceğini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Altın M., Find R., Onaylı M., Yılmaz M.I.: Endoskopik Antrum Biyopsilerinde "Campylobacter Pyloridis" İnflamasyon ve Duodenum Ülseri ile ilişkisi. GATA Bülteni 29: 451-459, 1987.
2. Belinda J.J., Johnston, et al.: Campylobacter like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies. Relationship to Inflammation, Gut, 27: 1132-1137, 1986.
3. Berk J.E.: Bockus gastroenterology Philadelphia london 4 th edition WB. Saunders Company, 1985 V2. P.941-69.
4. Bolton F.J., Holt A.V., Hutchinson D.N.: Urease-Positiv thermophilic Campylobacters. Lancet 1985, i: 1217-8, 1985.

5. Bouchier I.A.D., Allan N.R., Hodgson J.U.H., Keighly M.R.B.: Textbook of gastroenterology 1 th edition London, Bailier Tindall, 1984, P. 125-33.
6. Burnett R.A., Forrest J.A.H., Girdwood R.W.A., Flicker C.R.: Campylobacter like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. Lancet 1:1349, 1984.
7. Chow A.O., Patten V., Bednorz D.: Susceptibility of Campylobacter fetus to twenty-two antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 13: 416-8, 1978.
8. Clarke C.A., Cowan W.K., Edwards J.W., et al.: The relationship of the ABO blood groups to duodenal and gastric ulceration. British Medical Journal, ii: 643-646, 1955.
9. Clarke C.A., Edwards J.W., Haddock D.R.W., et al.: ABO blood groups and secretor character in duodenal ulcer. British Medical Journal, ii: 725-731, 1956.
10. Cornelius P., Oooley, et al.: The clinical significance of Campylobacter pylori, Ann. Int. Medicine 108: 70-79, 1988.
11. Doenges J.L.: Spirochaetes in the gastric glands of macacus rhesus and humans without definite history of related disease. Proc.Soc. Exp.Med. Biol. 38: 536-8, 1938.
12. Doll R., Buch J.: Hereditary factors in peptic ulcer. Annals of Eugenics. 15, 135-146, 1950.
13. Doll R., Kellock T.D.: The separate inheritance of gastric and duodenal ulcers-annals of eugenics. 16, 231-240, 1951.
14. Editorial, Campylobacters in ottowa. Lancet ii: 135-6, 1985.
15. Ellis A., M.C., Connel R.B.: Duodenal ulcer and urinary pepsinogen phenotypes. Gastroenterology, 83, 1261-1263, 1982.
16. Erik A.J., Rauws, et al.: Campylobacter pyloridis-associater chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. Gastroenterology 94: 33-40, 1988.
17. Freedberg A.S., Barron L.E.: The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. American Journal of Digestive Diseases. 7: 443-5, 1940.
18. Goodwin S., Blincoe E., Armstrong J., Macculloch R., Collins D.: Campylobacter pyloridis is unique: GCLD-2 is an Ordinary Campylobacter. Lancet, ii: 38-9, 1985.
19. Goodwin C.S., Macculloch R.K., Armstrong J.A., Wee S.H.: Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (Campylobacter Pyloridis) from the Human Gastric Mucosa. J.Med.Microbiol; 19: 257-67, 1985.
20. Harrington S., Schiegel J., Code C: The protective effect of sucralfate on the gastric mucosa of rats. J.Clin. Gastroenterology 3: 129-34, 1981.
21. Hovind-Hougen K.: Determination by means of electron microscopy of morphological criteria of value for classifications of some spirochaetes, in particular treponemes. Acta Pathol Microbiol Scand. 255:20-2, 1976.
22. Hovind-Hougen K., Brich-Andersen A., Henrik-Nielsen R., et. al.: Intestinal spirochetosis: Morphological characterization and cultivation of the spirochaete brachy-spira aalborgi gen. No.Sp.No.J.Clin Microbiol. 16: 1127-36, 1982.
23. Krienitz W.: Ueber das auftreten von sprochaeten verschiedener form in mageninhalten bei carsonimo ventriculi, Dtsch Med. Wochenschr 22: 872, 1906.
24. Lam S.K., et al.: Sucralfate overcomes adverse effect of cigarette smoking on duodenal ulcer healing and prolongs subsequent remissions. Gastroenterology, 92: 1193-1201, 1987.
25. Lambert J.R., Dunn K.L., et al.: Effect on histological gastritis following eradication of Campylobacter pyloridis. Gastroenterology U.90. no 5, p.1509, May 1986.
26. Langenberg M.L., Tytgat G.N.J., Schipper M.E.I., Rietra P.J.G.M., Zanen H.C.: Campylobacter like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. Lancet i: 1348, 1984.
27. Lechevalier M.P.: Lipids in bacterial taxonomy a taxonomist's view. CRC Critic Rev. Microbiol; 5: 109-210, 1977.
28. Lior H., Johnson W.N.: Catalase, peroxidase and superoxide dismutase activities in Campylobacter spp. In: Pearson AD, skirrow third international workshop on Campylobacter infections. London: Public Health Laboratory Service, 226-7, 1985.
29. Marshall B.J., Warren J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet, 37: 23-6, 1984.
30. Marshall B.J., Warren J.R': Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet, i: 1311-4, 1985.
31. Marshall B.J., Armstrong J.A., et all.: Attempt to fulfil Koch's postulated pyloric Campylobacter. Med.J. Aust. : 142: 436-9, 1985.
32. Marshall B.J.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, i: 1273-5, 1983.
33. Marshall B.J., Royce H., Annear D.I., et al.: Original isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa. Microbios Letters; 25: 83-8, 1984.
34. Macdonald W.C., Anderson F.H., Hashimoto S.: Histological effect of certain pickles on the human gastric mucosa a preliminary report. Canadian Medical Association Journal, 96, 1521-1525, 1967.
35. Malhotra S.L.: Ulcer in india and its etiology Gut, 5, 412-416, 1964.
36. Mccling C.R., Patriquin D.G., Davis R.E.: Campylobacter nitrofigilis Sp. No., a Nitrogen-Fixing bacterium associater with roots of spartion altemiflora loisel. Int. J. Syst. Bacteriol 33: 605-12, 1983.
37. Mentuly C.A.M., Walsen D.M.: Spiral bacteria of the gastric Antrum. Lancet;i: 1068-9, 1984.
38. Morris A., et al.: Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting PH. Am.J.Gastroenterology, 82: 192-9, 1987.

39. Moshal M.G., Gregory U.A., et al.: Does duodenal cell ever return to normal comparison between treatment with cimetidine and De-Nol. *Scan. J. of Gastroenterology Suppl. V. 54. P.48-51, 1979.*
40. Okabe S., Takeuchi K., et al.: Effects of Anti-Ulcer drug, sucralfate, on experimental gastric lesions and gastric secretion in rats. *Dig. Dis. Sci. 28: 1034-1042, '983.*
41. Owen R.J., Martin S.R., Barman P.: Rapid urea hydrolysis by gastric Campylobacters. *Lancet, i: 111, 1985.*
42. Paffenbarger R.S. Wing A.L., Hyde R.T.: Chronic disease in primer college students. XIII. Early precursors of peptic ulcer. *American Journal of Epidemiology. 100, 307-315, 1974.*
43. Pead P.J.: Electron microscopy of Campylobacter jejuni. *J.Med. Microbiol, 12: 385-5, 1979.*
44. Pearson A.D., Bamforth J., Booth L., et al.: Polyacrylamide gel electrophoresis of spiral bacteria from the gastric antrum. *Lancet, i: 1349-50, 1984.*
45. Pearson A.D., Skirrow M.D.: Lior H., Rowe B., eds.: Campylobacter III proceedings of the third international workshop on campylobacter infections. London: Public Health Laboratory Service. 158-194, 1985.
46. Peterson W.C., Lee E.L., et al.: Gastric Campylobacter like organisms in healthy humans: Correlation with endoscopic appearance and mucosal histology, *gastroenterology, V.90, N. 5p: 1585, May, 1986.*
47. Petrooss C.W., Cohon H., et al.: Campylobacter pyloridis (CP): Relationship to peptic disease. Gastric inflammation and other conditions. *Gastroenterology V.90, N.5, P.1585, May 1986.*
48. Phillips A.D., Mine K.R., Holmes G.K.T., Woodings D. F.: Gastric spiral bacteria. *Lancet, ii: 100-1, 1984.*
49. Piper D.W., Mcintosh J.H., Ariotto D.E., et. al.: Anagastic ingestion and chronic peptic ulcer. *Gastroenterology. 80, 427-432, 1981.*
50. Rollason T.P., Stone J., Rhodes J;M.: Spiral organism in endoscopic biopsies of the human stomach. *J.Clin. Pathol; 37: 23-6, 1984.*
51. Rotter J.I.: The genetics of peptic ulcer more than one gene, more than one disease. In progress in medical genetics. Vol.IV. The genetics of gastrointestinal disease (ED). Steinberg, A.G., Bearn.AG. Motulsky, A.G. *Childs. B. pp. 1-58. Philadlphia: Saunders, 1980.*
52. Shanker S., Sorrell T.C.: Susceptibility of Campylobacter jejuni to Twenty-Three antimicrobial agents. *Pathology, 15:61-3, 1983.*
53. Siurala M., Lehtola J., Ihimaki T.: Atropic gastritis and its sequelae. Results of 19-23 years follow-up examinations. *Scand J.Gastroenterol, 9-441-6, 1974.*
54. Steer H.W.: Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J. Clin. Pathol, 28: 639-46, 1975.*
55. Steer H.W.: Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut; 25: 1203-10, 1984.*
56. Thomas M.J., Misiewicz G.: Histamin H2 receptor antagonists in the short and long term treatment of duodenal ulcer. CI. in *Fastroenterology, Vol.13 No:2, P.501, 1984.*
57. Warren J.R.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet, i: 1273, 1983.*
58. Whitehead R., Truelove S.C., Gear M.W.L.: The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopie biopsy specimens. *J.Clin.Pathol; 25: 1-11, 1972.*
59. Wormsley K.G.: Smoking and duodenal ulcer. *Gastroenterology: 75:139-142, 1978.*