

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

DUODENUM ÜLSERİNİN ve NÜKSLERİNİN, BULBUSTAKİ  
GASTRİK METAPLAZİ ve *HELICOBACTER PYLORI* İLE  
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÜMİT BİLGE DOĞAN

ANKARA-1997

## **TEŐEKKÜR**

*Üst ihtisas eğitiminin boyunca değerli destek ve katkılarından dolayı, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Uğur Kandilci olmak üzere tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam süresince kıymetli rehberlik, katkı ve yardımlarından dolayı tez hocam sayın Prof. Dr. Candan Tunçer' e, tezimin yapılmasında büyük emeği bulunan sayın Doç. Dr. Ayşe Dursun' a ve çalışmam süresince yardımlarından ötürü endoskopi ünitesi elemanlarına teşekkürü borç bilirim.*

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>1- GİRİŞ</b> .....	1
<b>2- GENEL BİLGİLER</b> .....	4
A) Duodenal ülser epidemiyolojisi .....	4
B) Duodenal ülser patogenezi .....	8
C) Duodenal ülser etyolojisi .....	13
<b>3- GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	24
A) Çalışma grubu .....	24
B) Yöntem .....	26
<b>4- BULGULAR</b> .....	30
<b>5- TARTIŞMA</b> .....	40
<b>6- SONUÇ</b> .....	51
<b>7- ÖZET</b> .....	52
<b>8- KAYNAKLAR</b> .....	53

## GİRİŞ

Duodenum ülseri, sık karşılaştığımız bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Prevalansı, teşhis ve tarama metodlarına göre değişimler gösterir. Etiyolojisinde *Helicobacter pylori* (Hp) nin suçlandığı bu hastalık, tekrarlama eğilimi nedeniyle gastroenteroloji kliniklerine yapılan başvuruların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu hastalığın nedenini ve oluş şeklini anlamak, hastalığı iyileştirebilmek için gereklidir.

Duodenal ülser patogenezi yeterince bilinmemektedir. Duodenal ülserlerin yaklaşık 1/3 ü (%0-78 arası) plasebo ile iyileştiği için bazı kompensatuvar mekanizmalardan söz edilebilir (116). Hp, duodenal ülser etiolojisinde önemli bir rol oynar. Hp' nin gastrik antrumdaki prevalansı duodenal ülserli hastalarda %90' ın üstündedir (65) ve duodenal ülser riski, Hp ile ilişkili gastriti olanlarda normalden 14 kat fazladır (128). Hp' nin, bulbusta ülser oluşturucu etkisi şu şekilde açıklanmaktadır (95).

- 1) Antral mukozadaki Hp infeksiyonu, gastrik fizyolojiyi değiştirerek gastrin salınımını ve gastrik asit sekresyonunu artırır,
- 2) Artmış asit yükü bulbusta gastrik metaplazi (GM) ye neden olur,
- 3) Bulbustaki gastrik metaplazi üzerine Hp yerleşerek kronik duodenit oluşturur,
- 4) Metaplastik gastrik epitelyum ile Hp arasındaki reaksiyon normal mukoza düzenini bozarak, konakçı cevabına ve sigara, stress gibi ek faktörlere de bağlı olarak duodenal ülser oluşmasına yol açabilir.

Ancak bu mekanizmada bazı uyumsuzluklar vardır:

- 1) Hipergastrinemi nedeni bilinmemektedir. Hipergastrineminin ürease salınımıyla ilişkili olması pek muhtemel gözükmemektedir (34, 50). Antral gastrinin asitle yapılan feed-back kontrolündeki bozukluk veya parietal hücre fonksiyonunu deprese ederek kompensatuvar bir mekanizmayla gastrinin artmasına neden olan bir proteinin Hp tarafından salınması hipergastrinemiye neden olabilir (18). Antral G ve D hücre popülasyonu Hp infeksiyonundan

belirgin olarak etkilenmemiştir (48). Hp eradikasyonu ile gastrin ve asidite seviyesinin düştüğü belirtilmekteyse de (35), Hp ile ilişkili hiperasidite diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır (6). İnaktif duodenal ülserli hastalardaki asit sekresyonunun aktif hastalığı olanlara göre düşük olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş, ancak bu durum diğer bazı çalışmalarda reddedilmiştir (92). 24 saatlik intragastrik pH takibiyle yapılan bir çalışmada aktif ve inaktif duodenal ülser arasında fark görülmemiştir (140). Açlık sırasında ve yemekten sonra bulbus pH' sı, aktif duodenal ülseri olanlara göre iyileşmiş duodenal ülseri olan hastalarda daha uzun bir süre 4' ün altında bulunmuş; aktif duodenal ülserli hastalarla normal kontroller arasında ise fark saptanmamıştır (77).

2) Ciddi inflamasyonu gösteren "Antral mukoid metaplasi" veya "Gastrik metaplazi" duodenal ülserli hastalarda ülser kenarında gösterilmiştir (16). Bunun aşırı asit veya pepsine karşı protektif bir cevap olduğu düşünülmektedir (53). Bu değişikliklerin asit sekresyonuyla ilişkili olduğu (79) ve yüksek selektif vagotomi ile gerileyebileceği (145) gösterilmiştir. Asit hasarı dışında mukozal zararlanmaya karşı nonspesifik bir cevap olarak da GM gelişebilir. Nitekim Wyatt ve arkadaşları HP ile ilişkili gastriti olan hastalarda, GM' nin daha yaygın olduğunu bulmuşlar ve HP ile ilişkili gastritin, GM ile değil ama GM' nin yaygınlığı ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (146). Ancak Noach ve arkadaşları, Hp eradikasyonundan 1 yıl sonra GM' de gerileme saptamamışlar ve Hp eradikasyonundan sonra bile değişmeyen gastrik asit outputunun, GM gelişmesinde Hp ile ilişkili inflamatuvar süreçten daha önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (110). Hp eradikasyonu ile GM mevcudiyetinin veya yaygınlığının etkilenip etkilenmediği, halen de bilinmemektedir.

3) Bazı yazarlar ülserde görülen duodenitin, ülseri çevreleyen mukozanın inflamatuvar reaksiyonuna bağlı olduğuna inanırlar (20). Bazı yazarlara göre de duodenit, duodenal ülser hastalığının patogenetik spektrumunun bir parçasıdır (135). Duodenit, ülser karşısındaki mukozada da sıklıkla bulunur. Duodenal ülserli 209 hastada, ülser karşısındaki normal

görünümlü duodenal mukozalardan alınan biopsilerde %91 oranında duodenit tesbit edilmiştir (66). Bu çalışmada Hp, ülser kenarında gastrik metaplazi ile ilişkili olarak %43 oranında bulunmuş fakat karşı duvarda, gastrik metaplazi %2 oranında görüldüğü halde Hp tesbit edilmemiştir. Bu gözlem duodenal inflamasyonun Hp ile ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Ancak Hp' ye karşı humoral immün cevap, duodenitli hastaların duodenal mukozasındaki inflamatuvar cevaptan sorumlu olabilir (28).

4) Duodenal ülserli hastalarda, ülser kenarındaki metaplastik gastrik epitel hücrelerinde Hp' nin gösterilmesi, bu bakteri ile duodenal ülser arasında etyolojik bir bağlantı kurulmasına yol açmıştır. Bu düşünceye göre duodenal ülser, gastrik metaplazi üzerine yapışan Hp' nin neden olduğu inflamasyona bağlıdır (16, 145). Gastrik metaplazinin sıklığı jeografik bölgelere göre %8-92 arasında değişmektedir. Örneğin Peru ve Hindistan'da gastrik metaplazi, batı toplumuna göre belirgin derecede az bulunmuştur (120). Ayrıca her ne kadar Hp' ye bağlı metaplastik epitel destrüksiyonu ülser nedeni olarak görülmekteyse de, duodenal ülser kenarında Hp' nin çok farklı oranlarda (%16-96) ve gastrik metaplaziden düşük bulunması bu hipoteze karşıdır. Nitekim Hp' nin gerek antrum, gerekse duodenumdan eradikasyonu ile ülser iyileşmesi arasında korelasyon bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (13).

Bütün bunlardan da anlaşılabilceği gibi duodenal ülser, gastrik metaplazi ve Hp arasındaki ilişki yeterince aydınlatılamamıştır. Ancak birçok çalışmada, Hp eradikasyonu ile duodenal ülserlerde uzun süreli iyileşmenin elde edilmesi böyle bir ilişkiye işaret etmektedir.

Bu çalışmadaki amaçlarımız:

- Duodenal ülseri olan ve olmayan olgularda, bulber gastrik metaplazi ile gastrik ve bulber Hp prevalansını bulmak,
- Duodenal ülser ve nüksleriyle gastrik metaplazi, gastrik ve bulber Hp arasındaki ilişkiyi incelemek ve
- Değişik tedavi rejimlerinin, gastrik metaplazi ve Hp üzerine etkisini araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### A) DUODENAL ÜLSER EPİDEMİYOLOJİSİ

#### *1-Tanımlar*

***Nokta prevalans:*** Bir zaman noktasında ve seçilmiş bir toplulukta bir hastalığın sıklığını gösterir.

***Period prevalans:*** Belli bir zaman diliminde ve seçilmiş bir toplulukta bir hastalığın sıklığını gösterir.

***Hayat boyu prevalans:*** Yaşamlarının herhangi bir zamanında hastalığa yakalanan topluluğun oranını gösterir.

***İnsidans:*** Belli bir zaman diliminde, hastalığa yakalanan yeni vakaların toplumdaki oranını gösterir.

#### *2-Duodenal ülser prevalansı ve insidansı*

Duodenal ülser insidansı ve prevalansı, teşhis yöntemlerine bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Duodenal ülser teşhisinde, klinik öykü yetersiz kalmaktadır (31).

***Otopsi çalışmaları:*** Postmortem incelemelerde tüm erkeklerin %21-29' unda, tüm kadınların da %11-18' inde mevcut veya eski bir ülser hastalığı tesbit edilmektedir (91). Bu oranlar, klinik çalışmalarda %5-10 arası tesbit edilen hayat boyu ülser prevalansı oranlarının yaklaşık iki katıdır. Otopsi çalışmaları ile, klinik belirti vermiyen asemptomatik ülselerin de gösterilebilmesi bu durumu açıklayabilir.

***Radyolojik çalışmalar:*** 6047 kişiyi içeren bir radyolojik çalışmada, ortalama yaşı 50 olan erkeklerin %10' unda peptik ülser tesbit edilmiştir (29).

***Endoskopik çalışmalar:*** Peptik ülser insidansı ile ilgili en iyi çalışma Bonnevie tarafından Danimarka' da yapılmıştır (10). 1963 ve 1968 yılları arasında Kopenhag' ta 15 yaşından büyük 500.000 kişi arasından radyoloji, endoskopi, cerrahi veya otopsi ile duodenal

veya gastrik ülseri tesbit edilen kişiler kaydedilmiştir. Yıllık insidans duodenal ülser için %0.13, gastrik ülser için %0.03, duodenal ve gastrik ülser için %0.02 bulunmuştur. Bu çalışmada, duodenal ülser insidansı yaşla birlikte lineer olarak artmakta ve 75 yaşından büyük erkeklerde %0.3 e ulaşmaktadır. Sorgulamayla endoskopiye kombine eden bir başka çalışma, Norveç' in bir kasabasında 1917 ve 1967 yılları arasında doğan 2027 kişide yapılmış ve peptik ülser prevalansı erkekler için %10.5, kadınlar için %9.5, asemptomatik ülseler içinse %1 olarak bulunmuştur (7).

**Duodenal ülserin tarihçesi:** 19. yüzyılda duodenal ülser hastalığı nadir bir durumdu ve gastrik ülsere çok daha sık rastlanıyordu. 20. yüzyılın başından itibaren duodenal ülser hastalığı giderek arttı ve en sık rastlanan hastalıklardan biri olmaya başladı. Bugün için, duodenal ülserin hayat boyu prevalansı, batıda erkeklerde %10, kadınlarda ise %4 olarak hesaplanmaktadır. Nokta prevalans ise %1-2 arasında bulunmuştur (54).

### **3-Prevalans ve insidansda değişimler**

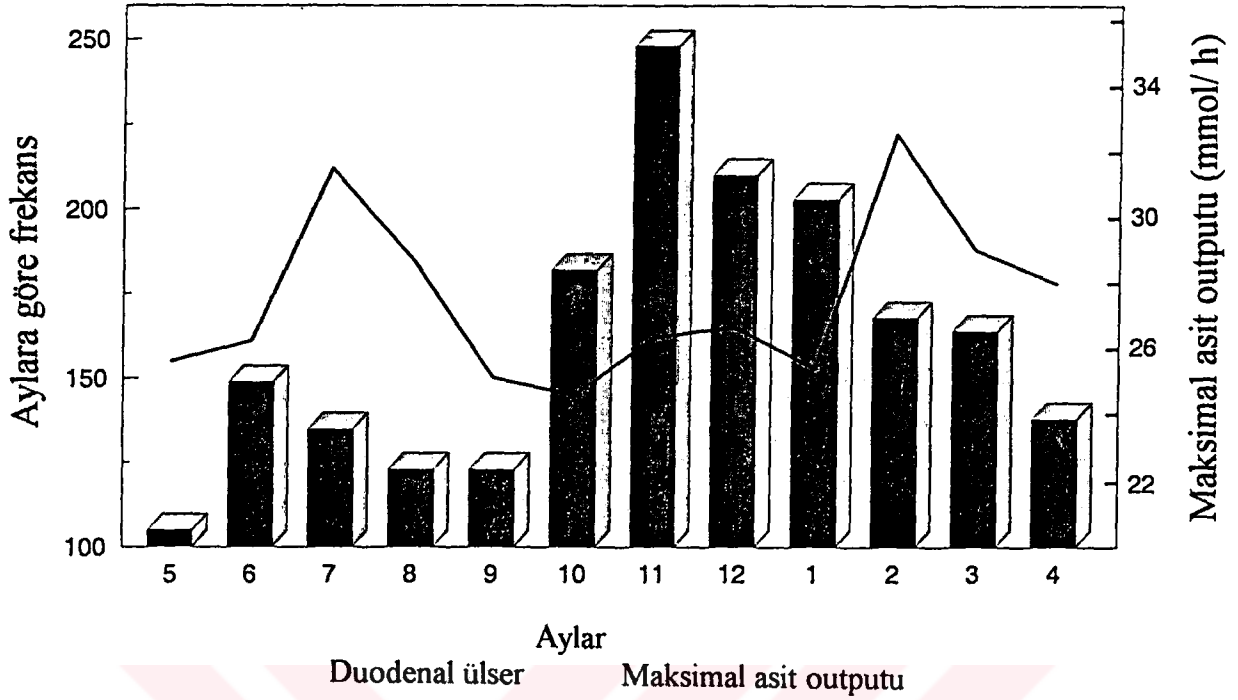
#### **a) Zaman trendleri**

Peptik ülseler için iki çeşit zaman trendi tanımlanmaktadır: Asırlık trend (uzun zaman trendi) ve siklik trend (mevsimlerle ilişkili trend).

**Asırlık trend:** 19. yüzyılda nadir görülen peptik ülser hastalıkları 1950' li ve 1960' lı yıllara kadar süratle artmıştır. Son 20-30 yılda ise İngiltere, Batı Almanya, İsviçre ve Amerika gibi bazı batı ülkelerinde azalmaya eğilim gösterirken, Danimarka ve Fransa' da değişmemiş, Hong Kong ve Singapur' da ise artış göstermiştir (80).

**Siklik trend:** Peptik ülser hastalığı ve komplikasyonları, sonbahar ve kış aylarında görülmeye veya tekrarlamaya meyillidir, yaz aylarında ise daha az görülür. Ülser oranını endoskopi oranının bir parçası olarak gösteren bir çalışmada (68), kış aylarında pik yapan 12 aylık önemli bir siklik dağılım gözlenmiştir (Fig-1).





**Fig-1:** Duodenal ülserin ve maksimal asit outputunun mevsimsel değişimi

Enteresan olarak, iklimin tropikal olduğu ve yıl içinde çok az değiştiği Singapur' da, mevsimsel bir patern hala görülmektedir (74). Güney yarımkürede ise mevsimsel değişimin görülüp görülmediği bilinmemektedir.

Görüldüğü gibi peptik ülser hastalığı, hem son 100 yılda hem de yıl içinde görülme sıklığı değişen dinamik bir hastalıktır.

#### **b) Bölgesel değişimler**

Yukarda da belirtildiği gibi, peptik ülserin asırlık trendi son 20-30 yılda dünyanın değişik ülkelerinde farklılıklar göstermektedir.

Peptik ülserler Eskimolarda ve güney-batı Amerika yerlilerinde nadirdir. Fiji adalarında yaşayanlarda, Endonezya' lılarda ve Avustralya yerlilerinde seyrek görülür. Peptik ülser sıklığı İskoçya' da İngiltere' den daha fazladır. Kamerun, Nijerya ve Gana gibi batı Afrika sahil ülkelerinde de doğu Afrika sahil ülkelerine göre daha siktir. Etyopya' da ülser prevalansı yüksektir; ancak dağlık bölgelerde fazla, alçak bölgelerde ise nadirdir. Hindistan' da da belirgin

bir bölgesel farklılık bulunmaktadır. Güney Hindistan' da peptik ülser insidansı, kuzeye göre belirgin fazladır. Ana besin kaynağının, Güney Hindistan' da pirinç, kuzey Hindistan' da ise buğday, akdarı ve baklagiller (bezelye ve fasulye) olması not edilmesi gereken enterasan bir durumdur. Peptik ülser sıklığındaki bölgesel farklılıklar Çin' de de vardır. Hong Kong' u da içeren güney Çin şehirlerinde peptik ülser prevalansı, kuzey Çin şehirlerine göre daha fazladır. Hindistan' da olduğu gibi pirinç, güney Çin' in de ana besin kaynağıdır, halbuki kuzey Çin' de ana besin kaynağı buğdaydır (80).

Güneybatı Amerika ve Avustralya yerlilerinde peptik ülserin seyrek görülmesi, etnik farklılıklar için iyi bir örnektir. Sumatra adasında yapılan bir otopsi çalışmasında peptik ülser prevalansı Çinlilerde %11, Cava halkında ise %0.6 bulunmuştur. Amerika' da duodenal ülser ve hospitalizasyon beyazlarda daha fazla; mortalite ise 65 yaşına kadar beyaz olmayanlarda, 65 yaşından sonra ise beyazlarda daha fazladır (80).

Peptik ülser prevalansı yaşla birlikte artar ve batıdaki ülkelerin çoğunda 60 yaşında pik yapar. Peptik ülser nedeniyle başvuru yaşı bölgeden bölgeye değişmektedir. Peptik ülser, gelişmekte olan ülkelerde daha genç yaşlarda görülür. Son yıllarda, 60 yaşından büyük hastalarda, peptik ülser perforasyonunda dramatik bir artış izlenmektedir (7). Yaşlılarda görülen bu artışı, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımındaki artışa bağlayan güçlü deliller mevcuttur.

Peptik ülser hastalığında erkek/ kadın oranı, dünyanın değişik bölgelerinde farklıdır. Duodenal ülserlerde erkek/ kadın oranı Hindistan' da 18/ 1, Afrika' da ve Bengaldeş' de 9/ 1, Hong Kong' da 4/ 1, İskoçya' da 3/ 1, Danimarka ve İngiltere' de 2/ 1, İsveç' de 1.4/ 1 ve Amerika' da 1/ 1 dir. Ayrıca bazı ülkelerde yıllar geçtikçe oranda düşme görülmektedir. Örneğin Amerika' da duodenal ülser için daha önceleri 2/ 1 olan oran şimdi 1/ 1 dir (80). Erkek/ kadın oranındaki bu geniş bölgesel farklılıklar, çevresel faktörlerin peptik ülser etyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Duodenal ülser/ g strik ülser oranları da bölgeden bölgeye büyük değişiklikler göstermektedir. Bu oran Hindistan' da 32/ 1, İngiltere, Amerika, Hong Kong, Tayvan ve Singapur' da 4/ 1, Avustralya' da 2/ 1, ve Japonya' da 1/ 2 dir (80). Bu farklılıklar, etnik faktörlerden ziyade  vresel faktörlerin daha önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Duodenal ülserlerde, plasebo tedavisi ile iyileşme oranı da büyük bölgesel farklılıklar gösterir. Oran %0 ile %78 arasında değişmektedir ve ortalama %33' d r (116).

### *c) Sosyal sınıflara göre değişmeler*

Duodenal ülserin sosyal sınıfı düşük insanlarda, az hünerli işçilerde ve şehirde yaşıyanlarda sık görüldüğü bildirilmekle birlikte, bunun tam tersi raporlar da mevcuttur (80). Sosyal sınıfla, meslekle ve şehir yaşamıyla ilgili raporlar tartışmalıdır.

## **B) DUODENAL ÜLSER PATOGENEZİ**

Son 20 yılda ülser patogenezinde 3 görüş önem kazanmıştır.

1- Duodenal ve g strik ülser multifaktoriyel orijinli heterojen bir hastalık grubu olarak kabul edilmektedir. Bu görüşe göre peptik ülser hastalığı, hipertansyon veya diabetes mellitus gibi genetik ve  vresel birçok faktörlerle oluşan bazı kronik hastalıklarla aynı kategordedir.

2- G strik asidite, peptik ülser patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu görüş, duodenal ve g strik ülser tedavisinde kullanılan H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri gibi spesifik antisekretuarların büyük başarisından kaynaklanır.

3- Duodenal ve g strik ülserin, özellikle antral mukozal inflamasyonla yakın ilişkili olması ve Hp' nin antral gastrit nedeni olarak bulunması; peptik ülserin rekürren tabiatında mukozal inflamasyonun önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Duodenal ülserli hastalarda bazı fizyolojik ve morfolojik bozukluklar izlenmektedir:

### ***1-Fizyolojik bozukluklar***

Schwarz' ın "no acid, no ulcer (asit yoksa ülser de yok)" sözü, birkaç istisna dışında genel olarak kabul görmektedir (126). Peptik ülser iyileşmesinde, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri gibi asit azaltan spesifik ajanların başarısı, bir patojenik faktör olarak gastrik asiditenin önemini desteklemektedir.

Duodenal ülseri olan hastaların %20-30' unda asit sekresyonu ile ilgili çeşitli bozukluklar vardır:

- Parietal hücre kitlesi ve maksimal asit outputu artmıştır (27, 56).
- Bazal asit outputu artmıştır (8, 84).
- Sefalik stimulusa karşı asit cevabında artma mevcuttur (84).
- Parietal hücrenin gastrine duyarlılığında artma mevcuttur (70).
- G hücre hiperplazisi ve/ veya hiperfonksiyonu görülür (83).
- Gastrin-asit ilişkisi bozuktur (Örneğin maksimal asit outputu normal, postprandial gastrin artmış veya maksimal asit outputu artmış, postprandial gastrin normal olabilir) (15).
- Gastrin salınımının otoregülasyonu bozulmuştur (143).
- Asit sekresyonunun inhibisyonu bozulmuştur (81).
- Postprandial asit sekresyonu artmıştır (8).
- 12 saatlik gece sekresyonu artmıştır (37, 89).
- Mide boşalması hızlanmış, duodenumun asidifikasyonu artmıştır (118, 144).
- Duodenumdan, asidifikasyona cevap olarak salınan bikarbonat sekresyonu azalmıştır (71).
- Mide mukozasında histamin azalmıştır (türetim veya hiperasiditeye bağlı feed-back inhibisyon?) (136, 142).
- Epinefrin, norepinefrin, dopamin reseptörleri (kompensatuvar mekanizma?) artmıştır (57, 87).
- İnflamasyon ve mukozal hasarda rolü olan platelet aktive edici faktör (PAF), lökotrien C<sub>4</sub>, ve B<sub>4</sub> sentezi artmıştır (1).

- Somatostatin seviyesi artmıştır (sekonder) (60, 85).
- Seum pepsinojen seviyesi artmıştır (21, 123, 141).
- Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve prostoglandin sentezinde azalma vardır (58, 112, 147).
- Mukus kalite ve kantitesinde bozukluk söz konusu olabilir (106).

## ***2-Morfolojik bozukluklar***

### ***a) Ülser yerleşimi***

Pratik olarak bütün duodenal ülserler bulbusta görülür. Postbulber ülserler nadirdir. Bulbusta, ülserlerin yaklaşık yarısı ön duvarda yerleşir. Ülserlerin en az yerleştiği yer bulbus dışı veya apeksidir. Duodenal ülserli hastaların %10 unda multiple duodenal ülserler vardır. Multiple ülserlerin dağınık olmadan ziyade belli bir anatomik bölgede toplanma eğilimi vardır. Peptik ülser yerleşiminde çeşitli görüşler bulunmaktadır.

***Geçiş yeri mukozası:*** Ülserlerin çoğu asit oluşturan bölgenin hemen distalinde görülür. İncisural ülserler fundik mukozanın, duodenal ülserler pilorun jejunal ülserler gastroenterik anastomozun hemen distalindedir.

***Mukozal ve submukozal kan akımı:*** Fokal vasküler yetmezlik infarktlara neden olabilir. Bulbus mukozasının end arterler tarafından beslendiği gösterilmiştir. Anterior duodenumun mukozal kan akımı, posterior duodenumun aksine belirgin olarak düşüktür. Duodenumun fokal mukozal iskemisi mukozal ülserasyona ve kronik duodenal ülserlere yol açabilir. Ülserleri bulbus ön duvarda bulunan 7 hastada, bulbus ön duvarındaki mukozal kan akımı normale göre belirgin düşük bulunmuştur (107).

***Duodenumda gastrik metaplazi:*** Duodenal ülserli hastaların bulbusunda, yüzeysel epitelyal hücrelerin antral mukoid metaplazisi veya diğer adıyla gastrik metaplazi gösterilmiştir (16). Bunun aşırı miktardaki asit ve pepsine karşı protektif bir cevap olduğu ileri sürülmektedir (53). Bu değişiklikler asit sekresyonuyla ilişkilidir (79) ve yüksek selektif vagotomiden sonra

gerileyebilir (145). Normal duodenal mukozada yaşyamyayan Hp' nin bulbusta gastrik metaplazi bölgesine yapışarak yaşadığı ve böylece fokal duodenite ve ülserasyona neden olduğu ileri sürülmektedir (129). Duodenal ülserli hastalarda gastrik metaplazi sıklığı tutarlı değildir ve %8 ile %92 arasında büyük oynamalar göstermektedir (Tablo-1).

**Tablo-1:** Bildirilen bulber gastrik metaplazi ve Hp sıklıkları

Araştırmacı	Ülke	Kaynak	n	GM (%)	Hp (%)
<b>Duodenal Ülser</b>					
Johnston ve ark, 1988	Berks, İngiltere	73	85	-	96
Garrick ve ark, 1989	Sidney, Avustralya	43	46	92	83
Marshall ve ark, 1988	Perth, Avustralya	98	88	92	52
Johnston ve ark, 1986	Berks, İngiltere	72	45	85	85
Kreuning ve ark, 1989	Leiden, Hollanda	79	24	83	-
Hui ve ark, 1989	Hong Kong	66	200	66	33
Steer, 1984	Southampton, İngiltere	129	12	58	33
Wyatt ve ark, 1987	Leeds, İngiltere	145	53	28	-
Steer, 1985	Southampton, İngiltere	130	35	25	-
Collins ve ark, 1990	Belfast, İrlanda	24	20	17	17
Gad ve ark, 1989	Falun, İsveç	42	48	8	33
Bode ve ark, 1987	Ulm, Almanya	9	24	-	28
Madsen ve ark, 1991	Oslo, Norveç	94	45	-	16
<b>Aseptomatik Normal</b>					
Giacosa ve ark, 1989	Genova, İtalya	45	82	8.5	-
Kreuning ve ark, 1989	Leiden, Hollanda	79	50	64	-
Fitzgibbons ve ark, 1988	Los Angeles, Amerika	39	116	22	3

#### **b) Gastrit**

Tip B gastrit, sağlıklı insanlarda 40 yaşından sonra genel bir bulgudur. Antrumda intestinal metaplazinin eşlik ettiği mukozal atrofi yaşla birlikte artar (78). Tip B kronik gastrit, gastrik ülserle ilişkili olarak sıklıkla görülür ve genellikle antrumla birlikte mide korpusunu da içerir.

Duodenal ülserli hastaların %95' inden fazlasında kronik aktif antral gastrit vardır (32). Korpusta gastrit ise hastaların yaklaşık %25' inde görülür. Duodenal ülserli hastalarda antral gastrit, gastrik ülserli hastalarda ve normal popülasyonda olduğu gibi yaşla birlikte progressif olarak ilerler. Ancak korporal gastrit, 2 grubun aksine yaşla birlikte ilerlemez (76). Normal

insanlarda, gastrik ve duodenal ülserli hastalarda antral gastrit ilerleyişi benzerdir. Antral gastritin ilerlemesi beraberindeki ülserden bağımsız gibi görülmektedir. Buna karşılık korporal gastrit sağlıklı insanlarda yavaş, gastrik ülserli hastalarda hızlı bir şekilde ilerler. Duodenal ülserli hastalarda ise hiçbir şekilde ilerlemez.

Hp, kronik gastritin bir nedenidir. Plasebo ile ülseri iyileşen hastalarda (plasebo tedavi ile duodenal ülserli hastaların 1/3 ünde iyileşme görülmektedir) Hp infeksiyonu devam ettiği halde, antral gastrit aktivitesi (kronik inflamatuvar hücrelerin ve polimorfonükleer infiltrasyonun derecesi) belirgin olarak iyileşmektedir (59). Bu da antral gastritin Hp' ye ek olarak bazı patojenik faktörlerle oluştuğunu göstermektedir. Duodenal ülserin iyileşmesi ve ülserle ilişkili antral gastritin düzelmesi, mukozal inflamasyonun düzelmesine yardım eden genel sürecin parçaları gibi görülmektedir. En önemli şey Hp' nin eradikasyonu olabilir, fakat sitoprotektif ajanların ve daha az oranda da asit azaltıcı ajanların ve plasebonun kullanılmasını takiben mukozal inflamasyonun düzelmesi kompensatuvar bir mekanizmayı düşündürür. Duodenal ülserin uzun süreli remisyonu Hp' nin eradikasyonu ve antral gastritin düzelmesi ile açıkça ilişkilidir (119).

10 yıllık takip boyunca kronik gastriti olan insanların %11' inde peptik ülser (yarısı duodenal, yarısı gastrik) gelişirken, kronik gastriti olmayanların sadece %0.8' inde ülser gelişmiştir (128). Bu nedenle kronik gastritli hastalarda peptik ülser gelişme riski, mide mukozası normal olanlara göre 14 kat fazladır.

### *c) Duodenit*

Duodenal ülseri çevreleyen mukozada genellikle inflamasyon (duodenit) vardır (113). Bazıları, ülserle ilişkili duodenitin mukozal inflamatuvar reaksiyonu yansıttığına (20); bazıları ise duodenal ülser hastalığının patogenetik spektrumunun bir parçası olduğuna inanırlar (135). Duodenal ülserli 209 hastada yapılan bir çalışmada, ülser karşısındaki normal görünümlü mukozadan alınan biyopsi spesmenlerinin %91' inde duodenit tesbit edilmiştir (66). Bu durum

duodenal ülser mevcudiyetinde bulbusun genel olarak inflame olduğunu düşündürür. Bu çalışmada, ülser kenarında gastrik metaplazi ile ilişkili olarak %43 oranında Hp bulunmuş, ancak karşı duvarda gastrik metaplazi %2 oranında tesbit edilirken Hp bulunmamıştır. Bu gözlemler duodenal inflamasyonun Hp ile ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Fakat Hp'ye karşı humoral immün cevap, duodenitli hastaların duodenal mukozasındaki inflamatuvar cevaptan sorumlu olabilir (28).

### **C) DUODENAL ÜLSER ETYOLOJİSİ**

#### ***1-Genetik Faktörler***

Duodenal ülser hastalığının aile içinde sık görülmesinin iki ana açıklaması vardır: (1) kalıtsallık ve (2) aynı çevre içinde bulunma. Peptik ülser etyolojisinde genetik faktörlerin rolü aile, ikiz ve kan grubu çalışmaları ile incelenmiştir.

***Aile çalışmaları:*** Peptik ülser hastalarının aile hikayeleri olduğu uzun süredir bilinmektedir. Ülserli hastaların %20-%50 sinde pozitif aile hikayesi saptanabilir. Yapılan aile çalışmalarında peptik ülser sıklığı, duodenal ülserli hastaların birinci derecede akrabalarında, kontrole göre 2-3 kat fazla bulunmuştur. Bir endoskopik çalışmada, duodenal ülserli hastaların birinci derecede akrabalarında %13, kontrol grubunda ise %3.9 oranında duodenal ülser tesbit edilmiştir (134). Makroskopik duodenit oranı da ülserli hastaların yakınlarında %8.4, kontrol grubunda %1.3 bulunmuştur. Bu durum nesiller ve farklı sosyal sınıflar arasında da var olduğu için, genetik faktörlerin önemi ortaya çıkmaktadır.

***İkiz çalışmaları:*** Duodenal ülser sıklığında ailesel yığılma genetik faktörler dışında çevresel faktörlere de bağlı olabileceği için, ikiz çalışmaları yapılmaktadır. Eğer hastalık tamamen çevresel faktörlere bağlı ise, tek ve çift yumurta ikizlerinde eşit oranda görülmesi gerekir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler söz konusuysa, tek yumurta ikizlerinde daha yüksek fakat %100' den küçük oranlar beklenmelidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda peptik



ülser, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerinden belirgin (2-2.5 kat) fazla ancak %100'den de az bulunmuştur (97). Bu nedenle familial yığılmanın büyük oranda genetik faktörlere bağlı olduğu görülmektedir.

**Kan grubu ilişkisi:** Aird ve arkadaşları duodenal ülserli hastalarda, O kan grubunun daha yaygın olduğunu gözlemişlerdir (3). O kan grubu olan insanlarda duodenal ülser sıklığı, diğer kan gruplarına göre %30-%40 daha fazladır (82). Kan grubu O olan insanlarda antral gastrik ülserin tek başına veya duodenal ülserle birlikte görülme riski de fazladır (101).

Populasyonun yaklaşık %75' i kan grup antijenlerini tükrük ve gastrik sıvı ile sekrete ederler. Kalan %25' i ise nonsekretuvarlardır. Duodenal ülser hastalığı nonsekretuvarlarda, sekretuvarlara göre yaklaşık 1/2 misli fazla görülür (22). Hp antikor seviyeleri ile ABO kan grubu ve sekretuvar durum arasında ise ilişki yoktur (62).

## **2-Çevresel Faktörler**

Çevresel faktörler, peptik ülser etyolojisinde ve patolojisinde önemli rol oynar. Ayrıca asırlık ve siklik trendi; erkek/ kadın, duodenal ülser/ gastrik ülser, plasebo ile ülser iyileşme oranlarındaki ve prevalansdaki geniş jeografik dağılımı açıklayabilir.

### **a) Nonsteroidal Anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımı**

NSAID' ların hem oral hem de sistemik kullanılmasına bağlı olarak mukozal lezyonlar ve ülserasyon görülür (86). Mukozal hasar NSAID kullanımının doz ve süresine bağlıdır. Ülserasyon mekanizması kesin değildir, fakat gastrik mukozal defansın bozulmasıyla ilişkili görünmektedir.

Gastrik ülser etyolojisinde önemli bir rol oynayan NSAID ların duodenal ülser etyolojisindeki yeri tartışmalıdır. Duggan ve arkadaşları NSAID kullanımı ile gastrik ülser arasında belirgin bir ilişki buldukları halde, NSAID ile duodenal ülser arasında ilişki saptıyamamışlardır (30). NSAID kullanan romatoid artritli hastalarda yapılan az vakalı

çalışmalarda gastrik ülser prevalansı %8-%17, duodenal ülser prevalansı ise %1-%8 arasında bulunmuştur (44, 105). Buna karşılık bazı çalışmalarda, Hp pozitif insanlarda NSAID kullanımının, duodenal ülser prevalansını azalttığı gösterilmiştir (99). Epidemiyolojik çalışmalar, NSAID kullanımı ile duodenal ülser hastalığında bir artış olmadığını düşündürmektedir (30), fakat koruyucu bir etkinin olup olmadığı tartışmalıdır.

NSAID kullanan hastalarda Hp prevalansı %22 (93) ile %63 (100) arasında değişmektedir. İn vitro olarak NSAID lar Hp' yi suprese ederler (17, 46). İn vitro olarak Hp' yi inhibe ettikleri için, NSAID' ların in vivo olarak da anti Hp aktivitelerinin olabileceği beklenir. NSAID' lar, Hp üzerine direkt toksik etki gösterebilirler veya Hp' nin yerleştiği ortamı indirekt olarak değiştirebilirler (133). NSAID' lar, midedeki mukus tabakasının miktarını ve özelliklerini etkilerler. Aspirin (103) ve indomethacin (102) mukus sekresyonunu inhibe eder. Ayrıca aspirinin pepsinle ilişkili mukus proteolizisini arttırabildiği, mukus viskozitesini azaltabildiği ve mukusun hidrojen iyonlarına karşı geçirgenliğini arttırabildiği ileri sürülmektedir (125). İndomethacinin de gastrik mukozadan aktif bikarbonat sekresyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (121). Hp için doğal yerleşim ortamı olarak kabul edilen mukus tabakası, yukardaki değişiklikler nedeniyle daha az uygun bir ortam haline gelebilir.

#### ***b) Kortikosteroidler***

Conn ve Blitzer 42 randomize kontrollü çalışmayı inceleyen bir yazıda, steroid alan gruplarda overall ülser prevalansının plasebo alan gruplardan farklı olmadığını göstermişlerdir (25). Ancak günde 1 gramdan fazla hidrokortizon veya eşdeğeri ilaç alan hasta grubunda semptomatik ülser prevalansı artmaktadır. Peptik ülser sıklığının uzun süreli steroid alanlarda, yüksek dozda steroid alanlarda ve ülser hikayesi olanlarda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (52). Daha sonra yapılan 72 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, kortikosteroidlerin özellikle oral uygulamadan sonra doza bağlı bir şekilde peptik ülser insidansını arttırdığını göstermiştir (104).

### ***c) Sigara içimi***

Hem epidemiyolojik, hem de klinik çalışmalar sigara içimi ile peptik ülser hastalığı arasındaki kuvvetli ilişkiyi ortaya koymaktadır. Sigara içenlerde peptik ülser sıklığı, sigara içmeyenlerin iki katıdır (41) ve bu ilişki kadınlarda daha belirgindir. Peptik ülser riski sigara miktarıyla (2) ve içim süresiyle orantılı olarak artmaktadır. Sigara içimi duodenal ülserden ziyade gastrik ülserle ilişkili görünmektedir. Analjezik kullanma alışkanlığı ile kombine edildiği zaman, gastrik ülserlerin %80' ine neden olabilir. Ülser büyüklüğünün sigara tüketimi ile korele olduğu gösterilmiştir. Sigara duodenal ülser iyileşmesini belirgin olarak geciktirir (115). Hatta çok güçlü bir asit azaltan ajan olan omeprazolle tedavi edilen hastalarda bile, iyileşmede gecikme 2. haftada sezilebilir (67). Sitoprotektif etkiye sahip sucralfate ve colloidal bismuth ile sigara içiminin duodenal ülser iyileşmesi üzerindeki istenmeyen etkilerin önlenmesi, bozulmuş sitoprotektif mekanizmaların rol oynadığını düşündürür.

Nikotinin ratlarda mikroskopik zararlanma yaptığı ve ethanolle oluşturulan gastrik mukozal hasarı arttırdığı gösterilmiştir (64). Nikotin, duodenal mukozal kan akımını belirgin olarak azaltırken (88), gastrik mukozal kan akımını etkilemez (122). Prostaglandin E sentezini inhibe ettiği de gösterilmiştir (117). Ayrıca, gastrik asit sekresyonunu artırır. Uzun süreli nikotin alımının pariyetal hücre kitlesinde gerçek hiperplaziye neden olduğu bulunmuştur (55). Sigara içimi duodenal ülserli hastalarda, antisekretuar ilaçların bazal ve nokturnal gastrik asit sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisini azaltır (12). Sigara içimi ve nikotin tatbiki, pankreasın bikarbonat sekresyonunu inhibe ederek duodenumun nötralizasyon kapasitesini de azaltır (14); dolayısıyla bulbusun daha uzun süre aside maruz kalmasına yol açar (109). Sigara içiminin Hp üzerine herhangi bir etkisi yoktur (100). Bu çalışmalar sigara içiminin bir yandan asit-peptik güçleri artırarak, diğer yandan defans mekanizmalarını bozarak ülser oluşumunda iki yönlü etki ettiğini göstermektedir. Peptik ülserde erkek/ kadın oranında son yıllarda görülen değişiklikler, kadın sigara içenlerin sayısındaki artışı yansıtabilir. Benzer şekilde, son 30 yılda

batı ülkelerinde görülen peptik ülser insidansındaki düşüş, sigara içenlerin sayısındaki belirgin azalmayla ilişkili olabilir.

#### *d) Stres*

Peptik ülserde stresin etyolojik rolü tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar peptik ülserli hastalarla kontroller arasında, stres dolu olayların sayısı açısından fark bulamamışlardır (69). Feldman ve arkadaşları, peptik ülserli hastaların, yaşam olaylarını daha negatif algıladıklarını göstermişlerdir (38). Duodenal ülser ve nüksleriyle psikolojik faktörlerin ilişkili olduğu, Alp ve arkadaşları (4) ile Ellard ve arkadaşları (36) tarafından yapılan çalışmalarla desteklenmiştir.

Psikolojik faktörleri peptik ülser hastalığıyla bağdaştıran mekanizmalar açık değildir. Gastrik asit sekresyonundaki artış, birkaç vakada stresli yaşam olaylarıyla ilişkili bulunmuştur (114). Deney hayvanlarında stresle ilişkili iskemi, stres ülseri oluşumunda iyi bilinen bir mekanizmadır (108). Stres, endüstrileşen batı ülkelerinde peptik ülser trendindeki yükselmeyi ve analjeziklerin az kullanıldığı Hong-Kong' taki artmış duodenal ülser perforasyonunu açıklayabilir. Duodenal ülser sıklığındaki mevsimsel değişmeyi, erkek/ kadın ve duodenal ülser/ gastrik ülser oranındaki bölgesel farklılıkları da açıklayabilir. Yatak istirahatinin ülser iyileşmesindeki rolü de önemlidir.

#### *e) Helicobacter pylori (Hp) infeksiyonu*

Peptik ülser hastalığında Hp' nin rolü, son yılların üzerinde en çok durulan konudur. Mide antrumunda Hp prevalansı, duodenal ülserli hastalarda %90' dan fazla (65), gastrik ülserli hastalarda ise %70 civarında (130) dır. Asemptomatik insanlarda Hp sıklığı %40 ile %60 arasında değişmektedir. Hp' nin etkisi, kendi virulans faktörlerine ve patojenik mekanizmalara bağlıdır. Virülans faktörler, bakterinin asidik mide ortamında yaşamasına izin verir. Bakterinin spiral şekli, motilitesi, enzimleri, mide mukoza hücrelerine ve mukusa yapışabilme özelliği virülans faktörleri oluşturur. Patojenik mekanizmalar direkt gastrik mukozal düzenin bozulmasına yol açar ve toksinleri, toksik enzimleri, inflamatuvar mediatörleri ve asit-pepsini

içerir.

Şüphesiz ki bütün bu özellikler, bakteriyi potansiyel patojen kılar. Bakterinin kendisi ile epitelyal hücrelerin yüzeyi arasında mikroskopik olarak adhezyon bölgeleri görülür. Keza Hp, lokal hücre harabiyetine neden olan proteolitik, muhtemelen de mukolitik fonksiyonları olan enzimler üretir. Bunların en önemlisi üreazdır. Ürez, üreyi amonyuma çevirerek, mide mukoza hücrelerinin yakın çevresinde pH değişikliği ile Hp için uygun ortam sağlar (33). Bakterinin vaküolize edici (Vac A) ve hücre öldürücü (Cag A) toksinleri de vardır (26). Hp' nin özellikle Cag A üreten suşları patojeniktir ve peptik ülser ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da Hp ile infekte olan kişilerin tümünde neden ülser olmadığını açıklar.

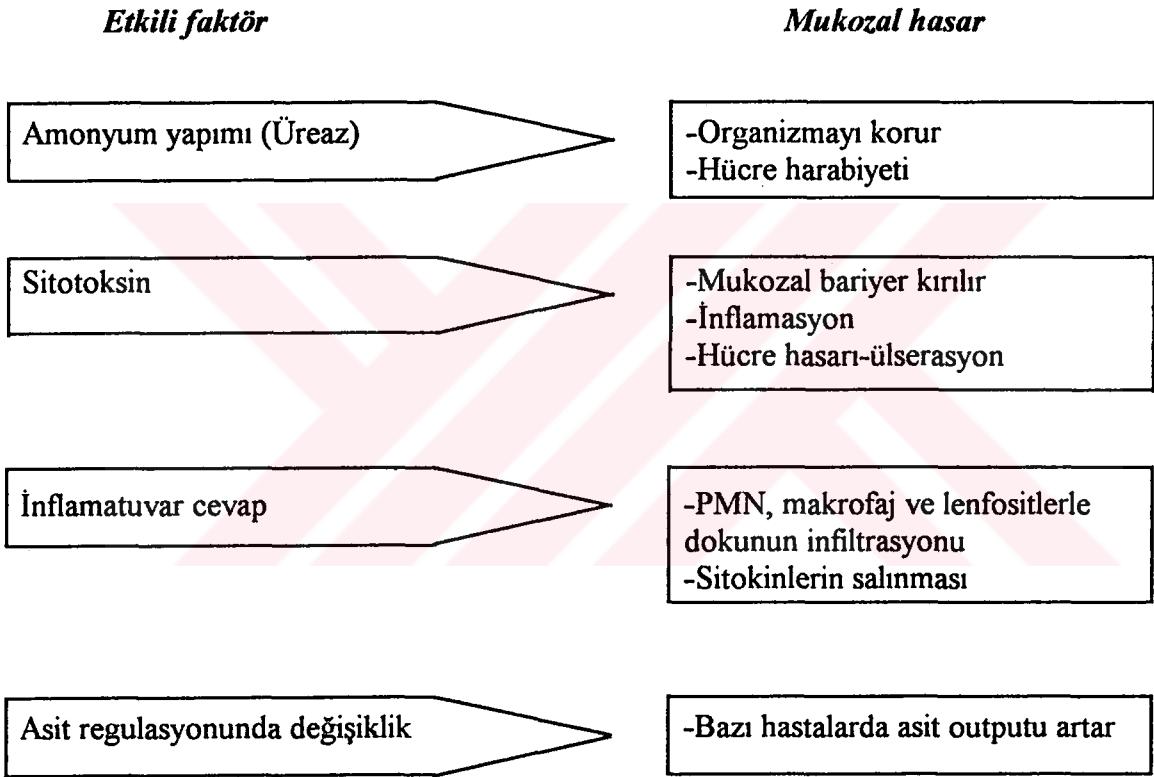
Hp invazyonuna karşı konakçı, standart immünolojik defans cevabını geliştirir. Lokal antikor yapımı ve soluble mediatörler (sitokinler) in salınımı ile hücre aktivasyonu olur. Önce polimorfonükleer (PMN) hücreler, daha sonra lenfositler artar.

Antrumda Hp' nin mevcudiyeti postprandial hipergastrinemi ve hiperasidite ile, bakterinin mukozadan kaybolması ise gastrin ve asitte düşmeyle ilişkilidir (35). Ancak hiperasidite, diğer çalışmalarla doğrulanmamıştır (6). Hipergastrinemi nedeni bilinmemektedir. Hipergastrineminin ürease üretimiyle ilişkili olması pek muhtemel gözükmemektedir (34, 50). Antral gastrinin asitle yapılan feed-back kontrolündeki bozukluk veya parietal hücre fonksiyonunu deprese ederek kompensatuvar bir mekanizmayla gastrinin artmasına neden olan bir proteinin Hp tarafından salınması hipergastrinemiye neden olabilir (18). Antral G ve D hücre popülasyonu Hp infeksiyonundan belirgin olarak etkilenmemiştir (48).

İn vitro bir çalışmada Hp' nin, tavşanların gastrik glandlarından pepsinojen sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (19). Hp ile enfekte hastalarda serum pepsinojen I ve II' nin, kontrollere göre belirgin arttığı defalarca tesbit edilmiş ve çocuklarda Hp ile ilişkili gastritin tedavisinden sonra, serum pepsinojen I ve gastrin seviyesinde düşme gözlenmiştir (111). Gastritin, yükselmiş pepsinojen ve gastrin seviyeleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

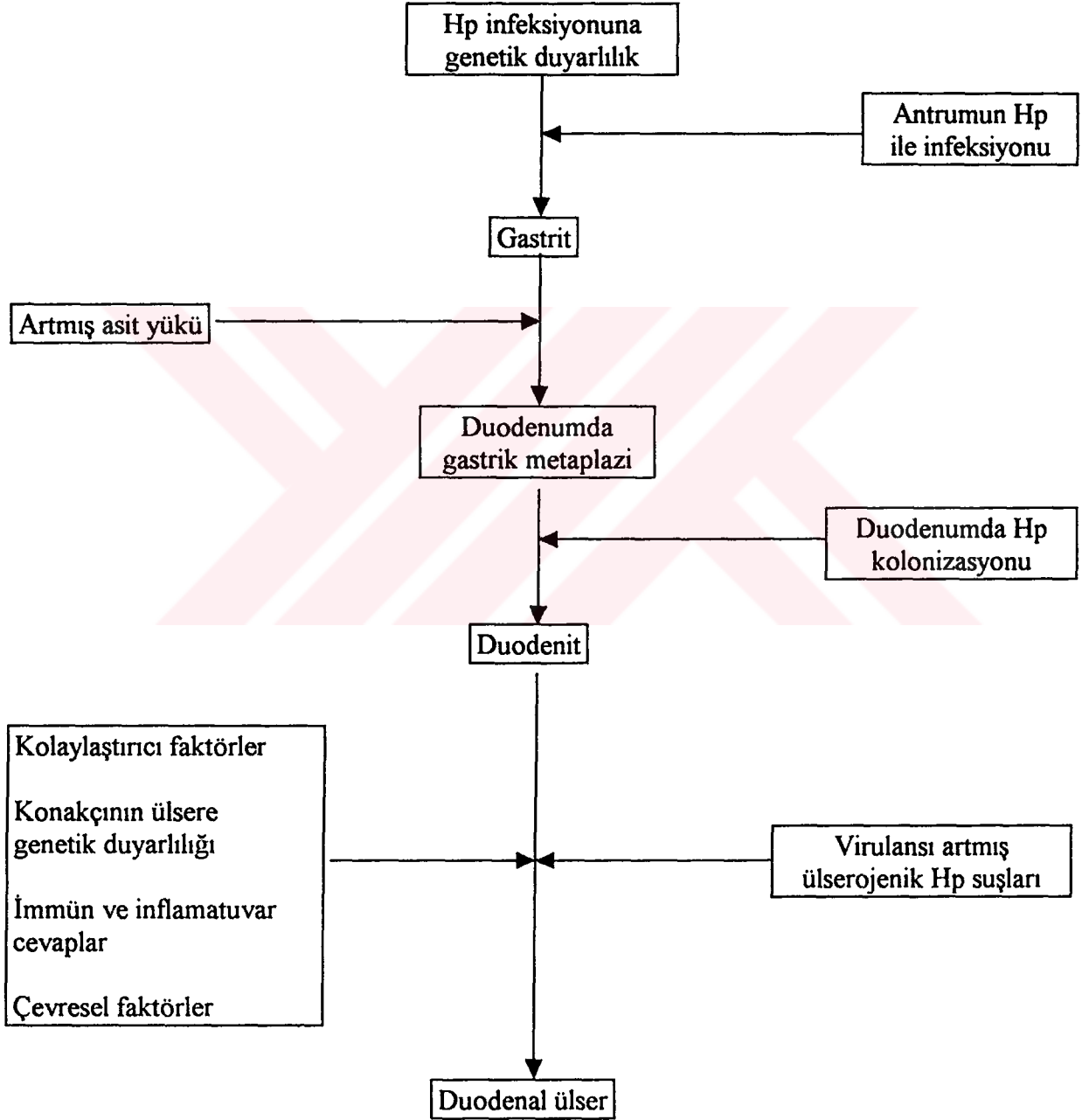
Aslında, Hp gastriti olan hastalarda, kontrol grubuna göre artmış postprandial gastrin salınımının ve artmış serum pepsinogen I ve II' nin, artmış asit cevabına veya pepsin aktivitesine neden olmadığı bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada uyarılmış asit ve pepsinin Hp pozitif ve negatif şahıslarda aynı olması, Hp' nin aşırı asit ve pepsin sekresyonundan başka mekanizmalarla etki ettiğini düşündürmektedir (80).

Hp' ye bağlı mukozal hasarın muhtemel mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir:



Hp ile enfekte insanların sadece küçük bir yüzdesinde ülser gelişse bile (11); uzun süreli çalışmalar antral gastriti olan insanlarda, mide mukozası normal olanlara göre 14 kat fazla oranda peptik ülser geliştiğini göstermiştir (127, 128). Hp eradikasyonunun, uzun süreli ülser remisyonu ile ilişkili olduğu kesin olarak gösterilmiştir (53, 119). Ülser nüksünün nedeni muhtemelen multifaktöriyeldir. Antiülser etkisi olmayan spesifik antibakteriyel ajanlarla Hp eradikasyonunun peptik ülserasyonu iyileştirdiğine dair henüz inandırıcı bir delil yoktur.

Hasar ve ülserasyonun görülmesi için Hp' nin mukozal yüzeyle yakın ilişkili olması önemlidir. Organizma gastrik metaplazi gelişen duodenal epitel hücreler üzerinde, gastrik metaplazi de duodenal ülser kenarında gösterilmiştir. Bugünkü görüşe göre Hp' nin duodenal ülser yapıcı etkisi şu şekilde olmaktadır (Fig-2).



**Fig-2:** Helicobacter pylorinin duodenal ülser oluşturma mekanizması.

Artmış asit sekresyonu, pariyetal hücre kitlesinde artış, pepsinojen salınımında artış ve heredite gibi mide asidini arttıracak faktörlere ilave olarak Hp nin yol açtığı hipergastrineminin de katkısıyla duodenuma boşalan asit yükünde belirgin artış olur. Devamlı fazla asitle karşılaşan duodenal mukozada, bu duruma cevap olarak, Brunner bezlerinin boyun kısımlarında gastrik metaplazi adacıkları gelişir. Duodenumda gastrik tipte bir mukozanın ortaya çıkması Hp' nin aradığı koşulların gerçekleşmesine, dolayısıyla bakterinin antrumdan duodenuma inerek koloni yapmasına neden olur. Böylece duodenumda da aktif inflamasyon (duodenit) gelişir. Bunun sonucunda duodenal mukoza mide asidinin etkisine daha duyarlı hale gelir ve sonuçta ülserasyon oluşur (16, 145). Ancak, duodenumda gastrik metaplazi sıklığının (%8-%92) ve Hp görülme oranının (%16-%96) değişik raporlarda birbirinden çok farklı olarak bildirilmesi (Tablo-1), bu hipotezde bazı şüphelere yol açmaktadır. Bakteri tarafından oluşturulan inflamasyonun ve ülserasyonun, metaplastik epitelyumla birlikte bakterinin kendisinin de tahribatına yol açabileceği ve bu nedenle de Hp' nin düşük bulunabileceği görüşü ise hala tartışılmaktadır.

Şayet Hp etyolojik bir ajansa Susser ve Stein tarafından tanımlanan *Cohort* (herhangi bir insan topluluğu) fenomenini açıklayabilir (131). Bu fenomen, geçen yüzyılın sonunda doğan insanlarda ülser gelişme eğiliminin fazla olmasıdır. Buna göre bazı batı ülkelerinde görülen ülser sıklığındaki sonraki azalma infeksiyondaki düşüşün bir sonucudur. Hong-Kong gibi bazı bölgelerde, son 30 yılda izlenen ülser sıklığındaki progressif artış ise infeksiyonun patlama yapmasıyla ilişkilidir. Hp infeksiyonu ülser insidansındaki geniş jeografik değişimleri, yaşlılarda peptik ülserin, şehirlielerde de duodenal ülserin daha fazla görülmesini açıklayabilir. Ancak Hp infeksiyonu hakkında daha fazla epidemiyolojik bilgiye ihtiyaç bulunmaktadır. Hp, peptik ülserin nadir fakat gastrik kanserin sık olduğu Peru' da yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Hp infeksiyonu beyazlara göre siyahlarda, duodenal ülser ise siyahlara göre beyazlarda daha yaygındır. Gelişmiş ülkelere göre gelişmekte olan ülkelerde duodenal ülserin daha fazla



olduğuna dair bir bulgu olmadığı halde, Amerika gibi gelişmiş ülkelere kıyasla Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde Hp infeksiyonu daha yaygın görülmektedir. Hp infeksiyonu ile düşük sosyal sınıf arasında bir ilişki bulunmaktadır, ancak duodenal ülser ile sosyal sınıf arasındaki ilişki açık değildir (80).

Hp infeksiyonu tek başına dünyanın değişik bölgelerindeki ülserli olguların erkek/ kadın oranındaki büyük farklılığı, Amerika ve Avustralya gibi bazı ülkelerdeki erkek/ kadın oranının yıllar geçtikçe değişmesini ve duodenal ülser/ gastrik ülser oranlarının ülkeden ülkeye büyük farklılıklar göstermesini açıklayamaz. Hp infeksiyonu muhtemelen ülser frekansındaki mevsimsel değişimin de sebebi değildir. Hp infeksiyonu, %0 ile %78 arasında değişen plasebo iyileşme oranlarındaki farklılıkları da açıklayamaz.

İkincil deliller Hp' nin duodenal ülser etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Fakat Hp' nin sadece kronik antral gastritteki rolü tatmin edici olduğu için, bu durum henüz kuramsaldır.

#### ***f) Diğer mikrobiyolojik ajanlar***

Duodenal ülserli hastalarda Epstein Barr ve Herpes Simplex viruslarına karşı antikorlar daha fazla olarak gösterilmişse de antiviral bir ajan olan acyclovirle yapılan idame tedavilerinde, plasebo grubuna göre nüks oranlarında fark görülmemesi (124) peptik ülserdeki viral rolün karşısındadır.

#### ***g) Diyetle ilişkili faktörler***

***Alkol:*** Akut gastrik mukozal zararlanmaya neden olduğu bilinmekle birlikte, peptik ülserdeki etyolojik rolü tartışmalıdır (41). Zayıf bir etyolojik faktör gibi görülmektedir.

***Kahve:*** Kahve içiminin dispepsi ve göğüste yanma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (23). Peptik ülserle ilişkisi ise tartışmalıdır. Kahvenin, ülserasyondan ziyade dispepsiye neden olduğu ve ülser semptomlarını arttırdığı düşünülmektedir.

***Diyetle alınan fiber (lif):*** Buğdayla beslenen kuzey Hindistan ve kuzey Çin' e kıyasla,

pirinçle beslenen güney Hindistan ve güney Çin' de duodenal ülser sıklığı daha fazladır. Bu durum dietle alınan fiberin, duodenal ülserde koruyucu rolü olduğunu düşündürür (137).

Dietle alınan fiberin mukozayı koruma mekanizması bilinmemektedir. Fiberden zengin buğday kepeğinin, gastrik ülserli hastalarda gastrik asit ve pepsin konsantrasyonunu belirgin olarak azalttığı ve yemeklerden sonra mide içi pH yüksekliğini devam ettirdiği gösterilmiştir (80). Fiberin daha çok çiğnenmesi ile artan tükürük sekresyonunun asidi tampon etmesi ve tükürükte bulunan, mukoza koruyucu EGF' nin ülser oluşmasını engellediği düşünülebilir (96).

**Rafine şeker:** Düşük rafine şeker alımı ve duodenal ülserasyon arasındaki ilişki gösterilmiştir (75). Mekanizma bilinmemektedir.

**Dietle alınan linoleic asit:** Duodenal ülserli hastalarda ve kontrol vakalarda dietle alımı yansıtan yağ dokusundaki yağ asit profili ölçülmüş ve E grubu prostaglandinlerin önemli bir prekürsörü olan linoleic asit, ülserli hastalarda belirgin olarak düşük bulunmuştur (51).

**Biber ve baharat:** Baharat ve biberlerin ülserojenik olduğu düşünülmüş ve Nigerya' da yapılan çalışmalarda, kırmızı biberlerin ülserleri ağız edebileceği gösterilmiştir (90). Ancak Afrika' nın diğer kısımlarında, baharat ve biber alımıyla peptik ülser sıklığı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (138). Keza Hindistan' da baharat alımı ve duodenal ülser prevalansı arasında korelasyon gösterilememiştir (137). Bu gözlemlere rağmen kırmızı biberin ince afferent nöronları uyaran, gastrik mukozal kan akımını arttıran ve sitoprotektif olduğu gösterilen bir madde olan *capsaicin* içerdiği bilinmektedir (80). Kırmızı biber insanlarda duodenal ülser iyileşmesini geciktirmez (61).

## GEREÇ ve YÖNTEM

### A) ÇALIŞMA GRUBU

Mayıs 1995-Aralık 1995 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi endoskopi ünitesine başvuran hastalardan, sistemik bir hastalığı olmayan ve son 1 aydır antibiyotik kullanmayan 319 kişi çalışma grubuna alındı. Özefagogastroduodenoskopi yapılmadan önce her hastaya yaşı; cinsiyeti; şikayeti; sigara, alkol ve ilaç kullanıp kullanmadığı; kullanıyorsa miktarı ve süresi ile ilgili sorular soruldu. Sonra endoskopi yapılarak bulgular kaydedildi. Endoskopik görünümüne göre hastalar iki gruba ayrıldı.

**1) Kontrol grubu (KG):** Bulbusu tamamen normal olan hastalar, gastrik patolojileri olsa bile bu gruba dahil edildi. Bu gruptaki 103 hastaya gereğinde antiasit almaları ve şikayetleri olursa ya da 6 ay sonra kontrole gelmeleri söylendi.

**2) Hasta grubu (HG):** Bulbusta lezyonu olan 216 hasta bu grubu oluşturdu. Bulbustaki lezyonlara göre bu grup da kendi içinde 6 subgruba ayrıldı:

**HG-1 (Duodenitis grade III):** Bulbusta, çapı 5 mm' den küçük ve yüzeysel erozyonlar veya ülserasyonlar,

**HG-2 (Duodenitis grade IV):** Yaygın erozyon veya ülserasyonlarla birlikte, çapı 5 mm' den büyük ve derin ülser veya ülserler,

**HG-3 (Duodenal ülser):** Çapı 5 mm' den büyük ve derin ülser veya ülserler,

**HG-4 (İyileşmekte olan duodenal ülser):** Eksudası olan, fakat çevresinden iyileşmeye başlamış duodenal ülserler,

**HG-5 (Skar):** Bulbusta ülser skarları,

**HG-6 (Skar + duodenitis grade III):** Bulbusta ülser skarı ile birlikte yaygın erozyonlar veya ülserasyonlar.

Duodenal ülserin değişik safhalarında, gastrik metaplazi ve bulber Hp prevalansını bulmak ve böylece duodenal ülser-gastrik metaplazi-Hp ilişkisini daha iyi görebilmek için böyle

bir tasnife gidildi. Tedaviden önce duodenal lezyonu olan hastaların kullandıkları bütün ilaçlar kesildi. Sigara içiminde ise değişiklik yapılmadı. Daha sonra bu hastalar randomize bir şekilde aşağıdaki tedavi gruplarına ayrıldı:

**1) Famotidine grubu:** Özellikle Hp (-) hastalar bu gruba alındı. Bu gruptaki hastalara 1 ay süreyle 40 mg/ g, sonra 6 ay süreyle 20 mg/ g famotidine verildi.

**2) Omeprazole+amoxicillin (OA) grubu:** Bu gruba 15 gün süreyle 40 mg/ g omeprazole ve 2 g/ g amoxicillin verildi.

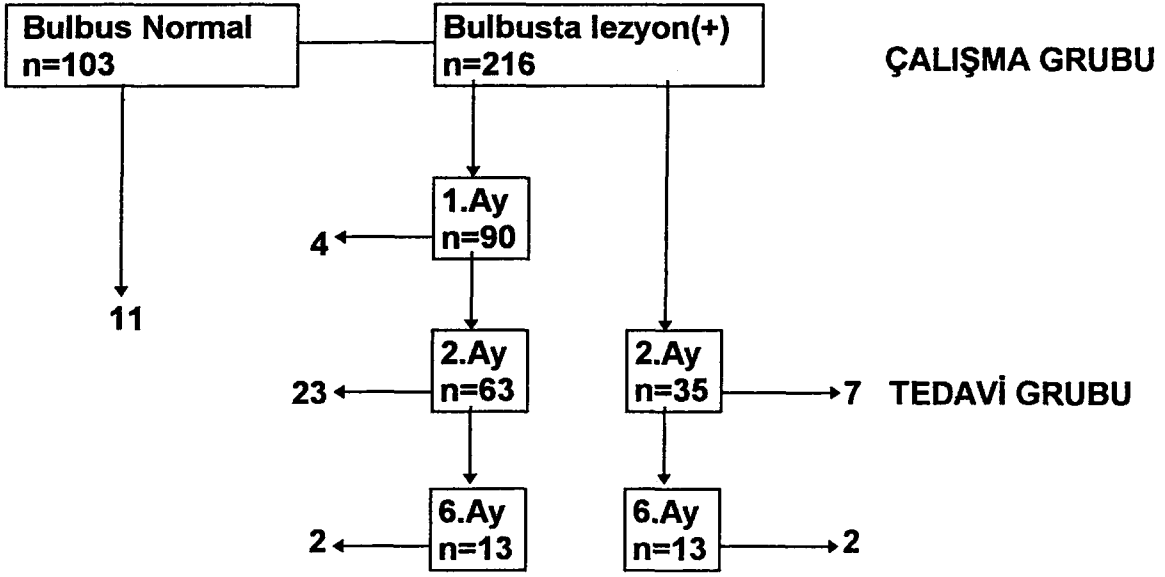
**3) Colloidal bismuth+metranidazole+amoxicillin (DMA) grubu:** Bu gruba 1 ay süreyle De-Nol 480 mg/ g, 15 gün süreyle metranidazole 1500 mg/ g ve amoxicillin 2 g/ g verildi.

**4) Omeprazole+clarithromycin (OC) grubu:** Bu gruba 15 gün süreyle 40 mg/ g omeprazole ve 1g/ g clarithromycin verildi.

**5) Omeprazole+amoxicillin+clarithromycin (OAC) grubu:** Bu gruba 15 gün süreyle 40 mg/ g omeprazole, 2 g/ g amoxicillin ve 1g/ g clarithromycin verildi.

Bütün ilaçlar bölünmüş dozlarda verildi. Hastalara gereğinde antiasit almaları söylendi. Tedavi verilen hastalar tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 1 ay sonra ve tedavi bitiminden 6 ay sonra kontrole çağrıldı. Toplam 125 hasta kontrole geldi. Kontrollerde şikayetler soruldu ve endoskopik tetkikler tekrarlandı. Ülseri iyileşmeyen hastalar başka bir tedavi grubuna alındı ve yeniden aynı sırayla kontrole çağrıldı. Kontrole gelen bu 125 hasta "*Tedavi grubu (TG)*" nu oluşturdu (Fig-3).

Bulbusu normal olan 103 olgudan ise sadece 11 kişi kontrole geldi.



**Fig-3:** Çalışmaya alınan ve kontrole gelen hastalar (Kare dışındaki rakamlar iyileşmeyip, başka bir tedavi grubuna alınan hasta sayısını göstermektedir).

## B) YÖNTEM

**Endoskopi:** Endoskopik değerlendirme için Olympus GIF XQ 200 video-endoskop kullanıldı. Bütün endoskopiler aynı endoskopist tarafından yapıldı.

**Biyopsi:** Çalışmaya alınan bütün hastaların (1) korpus proksimalinden ön ve arka duvardan; (2) pilora 2 cm uzaklıktaki antrumdan küçük ve büyük kurvatur tarafından; bulbusta ülseri olan vakalarda (3) ülser kıyısından ve (4) normal görümlü karşı duvardan; yaygın ülserasyonları olan veya bulbusu normal olan hastalardan ise biri ön duvardan olmak üzere multiple biyopsiler alındı. Biyopsiler, %10 formalin içeren şişelere ayrı ayrı konarak histopatolojik inceleme için gönderildi.

**Forseps:** Ağız açıklığı 6 mm olan Hobbs endoskopik biyopsi forsepsleri kullanıldı. Forsepsler işlem arasında %2 lik gluteraldehide solüsyonunda bekletildi ve su ile yıkandı.

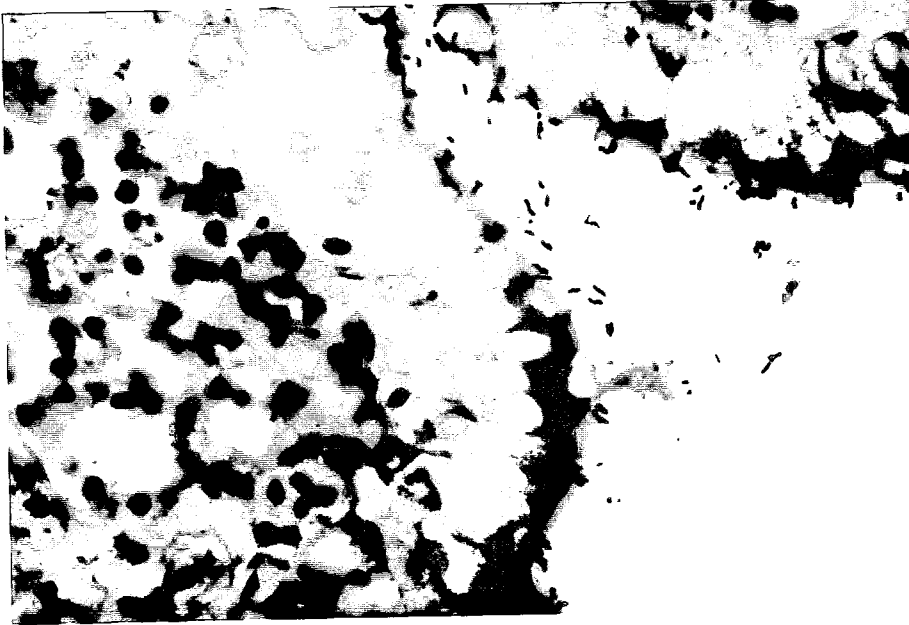
**Histopatolojik inceleme:** Bütün biyopsiler, endoskopik bulgudan haberi olmayan bir patolog tarafından değerlendirildi. Korpus, antrum ve bulbustan alınan biyopsi spesmenleri önce %10' luk formalinle tesbit edildi. Rutin takip işleri yapıldıktan sonra hazırlanan parafin

bloklardan 5 mikronluk kesitler hazırlandı. Kesitlerden biri Hematoxylen-Eosine (H-E) ile boyanarak özellikle mukozal inflamasyon ve Hp yönünden değerlendirildi (Resim-1).



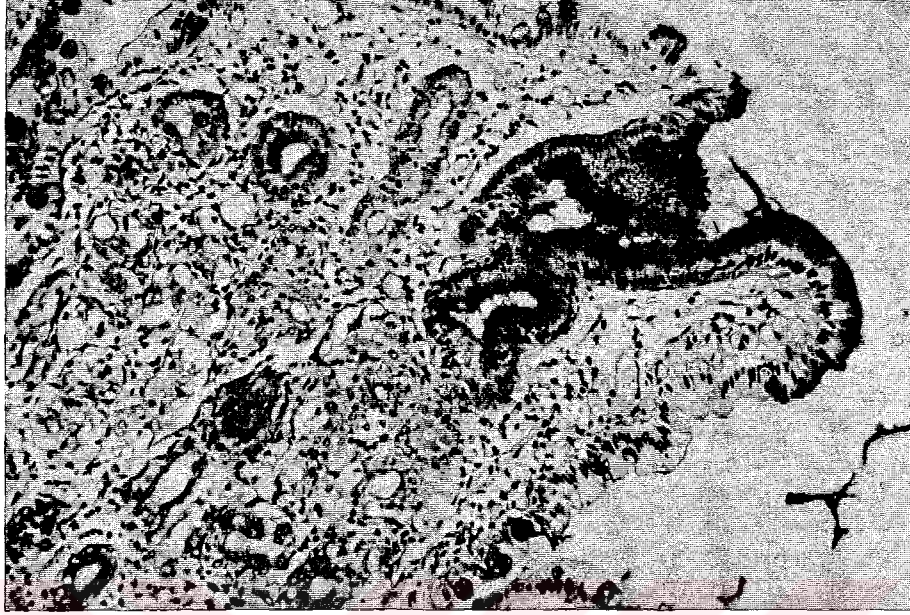
*Resim-1:* H-E ile bulbus mukozası (Kr. duodenit ve işaretli kısımda GM görülmekte).

Hp' nin görülmediği veya şüpheli olduğu vakalarda, kesitler ayrıca Warthin-Starry ile de boyanarak incelendi (Resim-2).



*Resim-2:* Warthin-Starry ile bulbus mukozası (Epitel üzerinde Hp görülmekte).

Bulbustan alınan biyopsi spesmenleri GM' yi göstermek için ayrıca PAS Alcien Blue pH 2.5 ile boyandı (Resim-3).



*Resim-3:* PAS Alcien Blue pH 2.5 ile bulbus mukozası (GM alanları kırmızı renkte).

Biyopsiler dört veya daha fazla gastrik faveol veya duodenal villus içerdiği zaman yeterli kabul edildi. Korpus ve antrum kesitlerinde; lamina proprianın mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, gland epiteline lökositlerin permeasyonu, gland kaybı ve derecesi değerlendirilerek kronik gastrit tanısı kondu. Polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ise aktif gastriti gösterdi. Buna göre kronik gastritler;

1-Kr. aktif superfisiyel gastrit (ASG)

2-Kr. nonaktif superfisiyel gastrit (NASG)

3-Kr. aktif atrofik gastrit (AAG)

4-Kr. nonaktif atrofik gastrit (NAAG) olarak sınıflandırıldı. İntestinal metaplazinin olup olmadığı da ayrıca değerlendirildi.

Bulbus kesitlerinde; villuslarda düzensizlik ve lamina propriada mononükleer iltihabi hücre popülasyonunda artış kronik duodenit olarak değerlendirildi. Polimorfonükleer hücre

infiltrasyonu ise aktif duodeniti gösterdi.

Apikal kenarında periodic acid Schiff (PAS) pozitif nötral müsin içeren epitel hücrelerinin varlığı, bulber gastrik metaplazi olarak değerlendirildi (Resim-3). Gastrik metaplazinin, esas ve pariyetal hücreler içeren gastrik heterotopi (konjenital olarak gastrik mukozanın duodenumda bulunması) den de ayırıcı tanısı yapıldı.

Mukozal inflamasyon, gastrik metaplazi ve Hp sonuçları her hasta için hazırlanmış özel forma kaydedildi.

**İstatistik:** Bütün sonuçlar “korelasyon matrix (çapraz korelasyon)” ve ”student’s t testi” ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.





## BULGULAR

Çalışma grubumuzda, Hp' nin yaş gruplarına göre dağılımı tablo-2 de gösterildi. Görüldüğü gibi, Hp oranı 49 yaşına kadar giderek artmakta, 40-49 yaş arasında pik yapmakta, 49 yaşından sonrası azalmaktaydı ( $p=0.001$ ). GM ve bulber Hp oranları ise bütün yaş gruplarında benzerdi.

**Tablo-2:** Hp ve GM' nin yaş gruplarına göre dağılımı (Overall değerler verildi)

Yaş Grupları	Sayı (n)	Gastrik Hp (n)	Gastrik Hp (%)	Bulber Hp (n)	Bulber Hp (%)	GM (n)	GM (%)
10-19	14	10	71.43	1	7.14	9	64.29
20-29	58	44	75.86	8	13.79	22	37.93
30-39	98	78	79.59	27	27.55	56	57.14
40-49	72	63	87.50	16	22.22	40	55.55
50-59	53	34	64.15	11	20.75	25	47.17
60 yaş ve üstü	24	14	58.33	3	12.50	10	41.67
<b>TOPLAM</b>	<b>319</b>	<b>243</b>	<b>76.18</b>	<b>66</b>	<b>20.69</b>	<b>162</b>	<b>50.78</b>

49 yaşından sonra Hp prevalansının niçin azaldığını araştırmak için, 10-49 ve 50-90 yaş grupları da incelendi (Tablo-3). Erkek/ Kadın oranı, aktif gastrit ve duodenit, atrofik gastrit, GM, bulber Hp ve duodenal ülser oranları her iki grupta da benzerdi. NSAID kullanımı ve intestinal metaplazi oranı ise 50 yaş ve üstünde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Tablo-3:** 10-49 ve 50-90 yaş gruplarının karşılaştırılması

Bulgular (%)	10-49 Yaş Grubu	50-90 Yaş Grubu	p Değeri
Erkek/ Kadın oranı (n)	126/ 116	39/ 38	NS*
Sigara kullanımı	41.74	23.38	$p < 0.001$
NSAID kullanımı	13.22	23.38	$p = 0.028$
Duodenal Ülser	69.42	62.34	NS
Aktif Gastrit	51.24	59.74	NS
Atrofik Gastrit	54.55	58.44	NS
İntestinal Metaplazi	4.13	10.39	$p = 0.047$
Gastrik Hp	80.58	62.34	$p = 0.001$
Aktif Duodenit	62.81	57.14	NS
Gastrik Metaplazi	52.48	45.45	NS
Bulber Hp	21.49	18.18	NS

\* Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil.

319 olguya ait veriler korelasyon matrix yöntemiyle karşılaştırıldı. Buna göre ( $p<0.05$ ):

- 1- Erkeklerde sigara içimi, aktif duodenit, duodenal lezyon ve GM daha fazla,
- 2- Sigara içimi ve sayısıyla aktif duodenit, duodenal lezyon ve GM ilişkili,
- 3- Bulbusta lezyonu olanlarda aktif gastrit, duodenit, gastrik ve bulber Hp ile GM daha fazla,
- 4- Aktif gastriti olanlarda gastrik Hp, gastrik erozyon ve aktif duodenit daha fazla,
- 5- Atrofik gastriti olanlarda intestinal metaplazi daha fazla,
- 6- GM, bulber Hp ve aktif duodenit ilişkili idi.
- 7- Gastrik Hp ile GM arasında ilişki saptanmadı.
- 8- NSAID kullananlarda gastrik erozyon daha fazla, ancak duodenal ülser hastalığı ve Hp oranı belirgin düşük bulundu.

Duodenal lezyonu olan 216 (HG) ve olmayan 103 (KG) olguda tesbit ettiğimiz ortalama değerler ve istatistiksel değerlendirme tablo-4 de gösterildi. Yaş ortalamaları her iki grupta da benzerdi. Erkek/ kadın ve sigara içme oranları hasta grubunda, NSAID kullanımı ise kontrol grubunda belirgin fazlaydı. Hasta grubunda peptik yakınmalar, kontrol grubunda peptik ve dispeptik yakınmalar ön plandaydı. Gastrik erozyon oranları arasında ise fark saptanmadı. Aktif gastrit, aktif duodenit, gastrik ve bulber Hp ile GM oranları ise beklendiği gibi hasta grubunda belirgin yüksekti.

Bulbusu normal olan 103 olgu (KG) nun gastrik lezyonlara göre dağılımı; ve bu dağılıma göre de GM ve Hp oranları tablo-5 de gösterildi. GM eroziv gastriti olan olgularda pik yaparken, bulber Hp endoskopisi tamamen normal olan olgularda pik yapmaktaydı.

Kontrol grubunu oluşturan bu 103 olgudan 11 tanesi kontrole geldi. Kontrole gelen bu hastaların 5 tanesinde GM tesbit edilmişti. GM saptanmayan 6 olgunun 1 tanesinde (%17) duodenal ülserasyon gelişirken, GM' si olan 5 olgunun 3 tanesinde (%60) duodenal ülserasyon gelişti. GM' si olmayan 6 olguda da antral Hp (+) iken, GM si olan 5 olgunun sadece duodenal ülserasyon gelişen 3 tanesinde antral Hp (+), bunların bir tanesinde ise bulber Hp de (+) idi.

**Tablo-4:** Hasta ve kontrol grubunda ortalama değerler

<b>ORTALAMALAR (%)</b>	<b>Hasta Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>'p' Değeri</b>
Yaş ortalaması (yıl)	39.67 ± 13.42	39.37 ± 13.68	NS
Erkek/ Kadın oranı (sayı)	130/ 86	35/ 68	p < 0.05
Sigara içimi	43.98	23.30	p < 0.05
NSAID kullanımı	12.96	21.36	p < 0.05
<b>Yakınma şekli</b>			
-Yakınması olmayanlar	6.02	10.68	NS
-Peptik yakınmalar	82.41	60.19	p < 0.001
-Dispeptik yakınmalar	8.80	23.30	p < 0.001
-Reflux tip yakınmalar	1.39	1.94	NS
-Mixt yakınmalar	1.34	3.88	NS
<b>Endoskopik görünüm</b>			
-Normal	9.26	35.92	p < 0.001
-Gastrit	90.74	64.08	p < 0.001
-Gastrik erozyonlar	18.98*	13.59	NS
<b>Patolojik tanı</b>			p < 0.001
-Normal	-	3.88	
-Sadece gastrit	-	25.24	
-Sadece duodenit	1.39	7.77	
-Gastrit ve duodenit	98.61	63.11	
<b>Gastrit tipi</b>			
-Yok	1.39	11.65	p < 0.001
-ASG	23.61	11.65	p = 0.006
-NASG	22.69	29.13	NS
-AAG	32.87	33.98	NS
-NAAG	19.44	13.59	NS
-Superfisysel gastrit (total)	46.30	40.78	NS
-Atrofik gastrit (total)	52.31	47.57	NS
-Aktif gastrit (total)	56.48	45.63	p = 0.035
-İntestinal metaplazi	5.56	5.83	NS
<b>Aktif duodenit</b>	82.87	16.50	p < 0.001
<b>HP mevcudiyeti</b>			p < 0.001
-Gastrik Hp	76.39	56.31	
-Bulber Hp	18.52	2.91	
<b>Gastrik metaplazi (GM)</b>	47.22	13.59	p < 0.001

\* 5 olguda prepilorik gastrik ülserler izlendi.

**Tablo-5:** Kontrol grubunda endoskopik görünümle GM ve Hp ilişkisi

<b>Endoskopik görünüm</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>Gastrik Hp</b>	<b>GM</b>	<b>Bulber Hp</b>
Normal	37	51.35	16.22	5.41
Gastrit (Erozyonsuz)	52	59.62	7.69	1.92
Eroziv gastrit	14	64.29	28.57	-

Hasta grubunu oluşturan duodenal lezyonlu 216 olgunun, duodenal lezyonlara göre dağılımı ve bu lezyonlarda tesbit edilen bulgular tablo-6 de gösterildi. Görüldüğü gibi, değişik duodenal lezyonlarda bulgular birbirine yakındı.

**Tablo-6:** Hasta grubunda duodenal lezyonlara göre ortalama değerler

ORTALAMALAR (%)	HG-1	HG-2	HG-3	HG-4	HG-5	HG-6
Olgu dağılımı (sayı)	31	25	86	38	31	5
Kontrole gelme oranı	54.84	84	62.79	63.16	16.13	80
Gastrik Hp	70.97	76	79.07	73.68	70.97	100
GM	48.39	44	47.67	47.37	48.39	40
Bulber Hp	12.90	32	15.12	28.95	12.90	0*

\*: Bu değer takip sırasında (overall) %20 ye çıkmıştır.

Bu hastaların verileri korelasyon matrix yöntemiyle karşılaştırıldı ( $p < 0.05$ ). Buna göre:

- 1- Yaşlılarda NSAID kullanımı, aktif gastrit ve antral erozyon daha fazla,
- 2- Aktif gastrit ile antral Hp, antral Hp ile de aktif duodenit ve bulber Hp ilişkili,
- 3- GM ile aktif duodenit ve bulber Hp ilişkili,
- 4- İntestinal metaplazisi olanlarda Hp pozitifliği düşük oranda,
- 5- NSAID alanlarda gastrik Hp daha az ( $p=0.0159$ ), GM ise daha fazla ( $p=0.0246$ ) tesbit edilmektedir.

Çalışma grubu ayrıca, NSAID kullananlar ve kullanmayanlar olarak da ikiye ayrıldı (Tablo-7). Duodenal ülser ve gastrik Hp prevalansı NSAID kullananlarda, kullanmayanlara göre belirgin düşüktü. Sigara içimi, aktif duodenit ve gastrik metaplazi oranları her iki grupta da benzerdi. Ancak gastrik erozyonlar, NSAID kullananlarda daha fazlaydı.

Tedavi verilen duodenal lezyonlu 216 hastadan toplam 125 tanesi (TG) kontrole geldi. 90 hasta tedavi bitiminde, 98 hasta tedavi bitiminden bir ay sonra, 25 hasta ise 6. ay kontrole geldi (Fig-3). Kontrole gelen duodenal lezyonlu 125 hastanın bütün özellikleri tablo-8 de gösterildi

**Tablo-7:** NSAID kullanmayanlarda ve kullananlarda ortalama değerler

ORTALAMALAR (%)	NSAID(-)	NSAID(+)	'p' Değeri
Yaş ortalaması (yıl)	38.62 ± 13.23	44.50 ± 14.00	NS
Erkek/ Kadın oranı (sayı)	143/ 126	22/ 28	NS
Sigara içimi	38.29	32.00	NS
Duodenal lezyon	69.89	56.00	p =0.035
Gastrik erozyonlar	10.78	52.00	p <0.001
<b>Gastrit tipi</b>			
-Superfisyel gastrit (total)	44.61	44.00	NS
-Atrofik gastrit (total)	55.39	56.00	NS
-Aktif gastrit (total)	52.42	58.00	NS
-İntestinal metaplazi	6.69	0.00	p <0.001
Aktif duodenit	61.34	62	NS
<b>HP mevcudiyeti</b>			
Gastrik Hp	72.86	52.00	p < 0.005
Bulber Hp	13.75	12.00	NS
Gastrik metaplazi (GM)	34.94	44.00	NS

**Tablo 8:** Kontrole gelen 125 olgudaki ortalama değerler

	ORTALAMALAR (%)
Yaş (yıl)	37.75 ± 11.35
Erkek/ Kadın oranı	74/ 51
Sigara içimi	44.00
NSAID alımı	15.20
Gastrik erozyonlar	20.00
Aktif gastrit	61.60
İntestinal metaplazi	4.00
Başlangıçta gastrik Hp	83.20
<b>Overall gastrik Hp</b>	<b>98.40</b>
Aktif duodenit	86.40
Başlangıçta gastrik metaplazi	48.80
<b>Overall gastrik metaplazi</b>	<b>85.60</b>
Başlangıçta bulber Hp	23.20
<b>Overall bulber Hp</b>	<b>41.60</b>

Takip süresince (overall) olarak belirtilen değerler, hastaların takibi boyunca en az bir defa tesbit edilen bulguların da dahil edildiği toplamı göstermektedir. Bu hastalarda tesbit edilen duodenitin, GM' nin ve bulber Hp' nin ülser kenarındaki ve karşı duvardaki (overall) prevalansları ise tablo-9 de belirtildi. Bu tablodan da anlaşılabilceği gibi duodenit yaygın

görülmeye meyilli iken, GM ve bulber Hp daha ziyade ülser kenarında görülmekte, ancak ülser karşısındaki sağlam görünümlü mukozada da oldukça yüksek oranda bulunmaktadır.

**Tablo-9:** Tedavi grubunda GM ve bulber Hp lokalizasyonu

Patolojik bulgu (%)	Yok	Var	Ülser kenarı	Ülser karşısı
Duodenit	0	100	100	72.00
Gastrik metaplazi	14.40	85.60	81.60	36.80
Hp	58.40	41.60	39.20	16.80

Takip sırasında gastrit tipinde de belirgin değişiklikler izlendi (Tablo-10). Görüldüğü gibi ilk biopsilerde tesbit edilen süperfisiyel gastrit, takip sırasında yerini büyük ölçüde atrofik gastrite bırakmaktaydı. Aktif gastrit oranı ise beklendiği gibi azalmaktaydı.

**Tablo-10:** Kontrole gelen 125 hastada gastrit tipi değişiklikleri

GASTRİT TİPİ (%)	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	'p' Değeri
ASG	25.60	9.10	p < 0.001
NASG	19.20	11.70	NS
AAG	36.00	34.70	NS
NAAG	19.20	44.50	p < 0.001
Aktif Gastrit	61.60	43.80	p = 0.024
Superfisiyel Gastrit	44.80	20.80	p < 0.001
Atrofik Gastrit	55.20	79.20	p < 0.01

Bu 125 hasta, NSAID kullanıp kullanmadıklarına göre de ikiye ayrıldı (Tablo-11). İlk endoskopide, NSAID kullanan 19 kişi içinde 11 hasta (%57.89), kullanmayan 104 kişi içinde 93 hasta (%87.74) Hp (+) olarak tesbit edildi. Takip süresince tesbit edilen Hp' nin overall prevalansı ise NSAID kullananlarda %94.74 (18/ 19), kullanmayanlarda %98.11 (104/ 106) olarak bulundu. İlk endoskopide gözlenen fark anlamlı iken (p=0.007), NSAID kesildikten sonra her iki grup arasında fark bulunmadı. Ortalama yaş, erkek/ kadın oranı, sigara içimi, aktif gastrit ve duodenit oranları ile overall gastrik metaplazi oranı her iki grupta da benzerdi.

**Tablo-11:** NSAID kullanmayan ve kullanan tedavi grubunda ortalama değerler

ORTALAMALAR (%)	NSAID(-)	NSAID(+)	'p' Değeri
Yaş ortalaması (yıl)	37.51 ± 11.38	39.10 ± 11.40	NS
Erkek/ Kadın oranı (sayı)	64/ 42	10/ 9	NS
Sigara içimi	44.34	42.11	NS
Gastrik erozyonlar	16.04	42.11	p =0.02
<b>Gastrit tipi</b>			
-Superfisyel gastrit (total)	45.28	42.11	NS
-Atrofik gastrit (total)	54.72	57.89	NS
-Aktif gastrit (total)	61.32	63.16	NS
-İntestinal metaplazi	4.72	0.00	p <0.001
Aktif duodenit	84.91	94.74	NS
<b>HP mevcudiyeti</b>			
-Başlangıçtaki gastrik Hp	87.74	57.89	p =0.007
-Overall gastrik Hp	98.11	94.74	NS
-Başlangıçtaki bulber Hp	23.58	21.05	NS
-Overall bulber Hp	41.51	42.11	NS
<b>Gastrik metaplazi (GM)</b>			
-Başlangıçtaki GM	44.34	73.68	p =0.006
-Overall GM	84.91	89.47	NS

Bu hastalarda NSAID kullanımı ile GM ve Hp arasındaki ilişki özetlenecek olursa:

- 1-NSAID kullanımı, Hp saptanma oranını anlamlı bir şekilde düşürmektedir (p=0.007).
- 2-NSAID kesildikten sonra bulunan Hp oranı, NSAID kullanmayanlarla aynı seviyededir. Bu durum NSAID' nin Hp' yi inhibe ettiği şeklinde yorumlanabilir (Supresyon?).
- 3-NSAID kullanımı, GM saptanma oranını anlamlı bir şekilde yükseltmektedir (p=0.005). Ancak NSAID kesildikten sonra bulunan GM oranı ile, NSAID kullanmayanlarda tedavi sonrası bulunan GM oranı arasında fark yoktur.

Kontrole gelen 125 hastaya toplam 334 endoskopi yapıldı ve biyopsiler alındı. Bu 334 endoskopi ve biyopsi sonucu da çapraz korelasyon yöntemiyle karşılaştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar bulundu (p<0.05).

- 1-Duodenal ülser ve **nüksleri** ile aktif gastrit, antral Hp, aktif duodenit ve **bulber Hp** ilişkili,
- 2-Duodenal ülser ve nükslerinde GM saptanması güç olmakta, ülser skarlarında ise GM daha iyi gösterilebilmekte,

- 3-Antral erozyonlarla antral Hp ilişkisiz,
- 4-Antral Hp ile GM aynı anda tesbit edilemiyor,
- 5-Antral Hp ile bulber Hp ilişkili,
- 6-GM ile bulber Hp ilişkili,
- 7-Duodenit, GM ve bulber Hp yerleri birbirleriyle ilişkili,
- 8-Bulber Hp ile aktif duodenit ilişkili,
- 9-Aktif duodenit iyileşmesi ile GM saptanabilmesi arasında ise ilişki saptanmadı.

Kontrole gelen ve tedavi grubunu oluşturan 125 hastada tedavi gruplarına göre, ülser iyileşmesi Hp klirensi ve eradikasyonu ile ülser ve Hp nüks oranları tablo-12 de gösterildi. Tedavi bitiminde Hp bulunmaması *klirens* (Klir), tedavi bitiminden en az 1 ay sonra (2.ay) Hp bulunmaması ise *eradikasyon* (Er.) olarak değerlendirildi.

**Tablo 12:** Kontrole gelen 125 vakada (TG) ülser iyileşmesi, Hp klirensi ve eradikasyonu ile ülser ve Hp nüksü.

TEDAVİ	TD Bitimi(%)			2. AY(%)			6. AY(%)				
	n	İyi.	Klir	n	İyi.	Er.	n	İyi.	Er.	Ü.N	Hp.N
H <sub>2</sub> BL.	19	74	0	17	47	0	6	33	0	50	0
OA	35	66	51	37	40	22	7	57	14	29	29
DMA	30	67	73	34	79	59	10	80	70	14	14
OC	6	67	67	10	40	30	3	67	67	0	0

Ü.N: Ülser nüksü

Hp.N: Hp nüksü

Tedavi grubunu oluşturan 125 hastanın 63 tanesi hem tedavi bitiminde, hem de tedaviden 1 ay sonra düzenli olarak kontrole geldi. Klirens, eradikasyon ve nüks oranlarını daha iyi göstereceğinden, bu hastalarda da tedavi gruplarına göre, ülser iyileşmesi Hp klirensi ve eradikasyonu ile ülser ve Hp nüks oranları tesbit edildi (Tablo-13).



**Tablo 13:** Düzenli kontrole gelen 63 vakada ülser iyileşmesi, Hp klirensi ve eradikasyonu ile ülser ve Hp nüksü.

TEDAVİ	TD Bitimi(%)			2. AY(%)		6. AY(%)				
	n	İyi.	Klir	İyi.	Er.	n	İyi.	Er.	Ü.N.	Hp.N
H <sub>2</sub> BL.	9	78	0	56	0	2	50	0	50	0
OA	25	72	52	32	16	3	33	0	67	33
DMA	24	71	79	75	54	7	86	71	14	20
OC	5	80	80	60	20	1	100	0	0	0

Düzenli kontrole gelen 63 hastada, değişik tedavi rejimlerine göre değişik zamanlarda tesbit edilen GM ve Hp oranları ise tablo-14 de gösterildi.

**Tablo 14:** Düzenli kontrole gelen 63 vakada gastrik metaplazi, gastrik ve bulber Hp

TEDAVİ	n	TD Öncesi(%)			TD Bitimi(%)			2. AY(%)			6. AY(%)		
		GM	GHp	BHp	GM	GHp	BHp	GM	GHp	BHp	GM	GHp	BHp
H <sub>2</sub> BL.	9	56	11	33	56	67	22	44	78	11	100	100	0
OA	25	32	96	16	44	44	16	48	84	32	100	100	33
DMA	24	63	96	42	75	21	8	71	46	13	86	29	14
OC	5	80	100	40	60	20	0	60	80	40	100	100	0

G=Gastrik, B=Bulber

Kontrole gelen vakalardan bir tedaviye yanıt vermiyen başka bir tedavi grubuna alındı.

Bu tedavi gruplarının tamamına göre ülser iyileşmesi, Hp klirensi ve eradikasyonu ile ülser ve Hp nüks oranları ise tablo-15 de gösterildi.

**Tablo 15:** Kontrole gelen bütün vakalarda ülser iyileşmesi, Hp klirensi ve eradikasyonu ile ülser ve Hp nüksü.

TEDAVİ	TD Bitimi(%)			2. AY(%)			6. AY(%)				
	n	İyi.	Klir	n	İyi.	Er.	n	İyi.	Er.	Ü.N	Hp.N
H <sub>2</sub> BL.	19	74	0	17	47	0	6	33	0	50	0
OA	36	67	53	42	40	21	7	57	29	29	29
DMA	35	63	71	55	76	53	14	71	79	23	9
OC	8	50	75	20	35	55	8	50	62	14	29
OAC*				16	81	62	2	100	100	0	0

\* Sadece diğer tedavilere yanıt vermiyen hastalarda kullanıldı.

Yukardaki tablodan da görülebileceği gibi OAC ve DMA kullananlarda, diğer tedavi gruplarına göre tedavinin ikinci ayında daha yüksek oranda ülser iyileşmesi izlendi ( $p<0.001$ ). Bu iki grup arasında, ülser iyileşmesi açısından istatistiki fark saptanmadı. 2. ayda saptanan Hp eradikasyon oranları ise OA grubu hariç benzerdi. OA grubunda ise eradikasyon belirgin düşüktü ( $p<0.001$ ). 6. aydaki sonuçlar ise vaka azlığı nedeniyle, sıhhatli bir istatistiksel değerlendirme için yetersizdi.



## TARTIŞMA

Yaygın görülmekle birlikte duodenal ülser hastalığının etyolojisi hala yeterince aydınlatılamamıştır. Duodenal ülser kronik gastritle, kronik gastrit de Hp ile ilişkili olduğu için, ayrıca Hp eradikasyonunu takiben uzun süreli ülser remisyonu elde edildiğinden duodenal ülser ile Hp arasında bir ilişki kurulmaktadır. Ancak Hp' nin bulbustaki gastrik metaplazi adacıklarına yerleşerek ülserasyona yol açtığı hipotezi, bulbusta tesbit edilen GM ve Hp oranlarının büyük bölgesel farklılıklar göstermesi ve düşük Hp oranları nedeniyle hala tartışmalıdır. Bu mekanizmanın ülkemizde ne derecede önemli olduğunu anlayabilmek için, öncelikle Türkiye' deki GM ve bulber Hp oranlarının tesbit edilmesi gereklidir.

Duodenal ülser hastalarında yapılan birçok çalışma, gastrik antrumdaki Hp prevalansına yöneliktir. Çünkü ödem ve yoğun inflamasyon nedeniyle aktif duodenal ülser varlığında, bulbustan kaliteli biopsiler elde etmek zordur. Ülser kraterinden veya ülserin inflame olan kenarından biopsiler alındığı takdirde Hp tesbit oranı düşük olabilir. Hp müşkülpesent bir mikroorganizmadır ve sadece, mukus sekrete eden epitelyal hücreler sağlam olduğu zaman tesbit edilebilir (47). Özellikle asit suprese edici tedaviden sonra ve ülser iyileşmesini takiben alınan duodenal biopsilerde Hp tebit edilme şansı çok daha fazladır (65). Ayrıca ülser skarının çevresindeki küçük erozyonlardan alınan biyopsiler, özellikle yüksek Hp tesbit oranları vermektedir. Normal görünümlü bulbusta; önduvardan alınan tek biyopsi spesmeniyle %63, ön duvardan ve küçük kurvatur tarafından alınan iki biyopsi spesmeniyle ise %94 oranında varolan GM tesbit edilebilmektedir (146). Bu nedenle özellikle bulbusu normal olanlardan veya bulbusta yaygın lezyonu bulunanlardan çok sayıda duodenal biyopsiler alırken, ön duvardan ve küçük kurvatur tarafından da biyopsi almaya dikkat ettik. Ülseri olanlardan ise ülser kenarındaki 1 cm. lik alandan ve varsa küçük erozyonlar üzerinden biyopsiler elde ettik.

Öncelikle GM ve bulber Hp prevalansını tesbit edebilmek için mümkün olduğunca çok sayıda olguyu çalışmamıza aldık. Sistemik hastalığı olanları ve son bir ay içinde antibiyotik

kullananları çalışmaya almadık. Toplam 319 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Bu olgulardaki Hp ve GM oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı tablo-2 de gösterildi. Hp prevalansının 49 yaşına kadar benzer olduğu, 40-49 yaş grubunda pik yaptığı ve sonra anlamlı şekilde azaldığı görülmekteydi ( $p=0.001$ ). Bunun nedenini araştırmak için, 10-49 ve 50-90 yaş grupları incelendi (Tablo-3). Erkek/ Kadın oranı, aktif gastrit ve duodenit, atrofik gastrit, bulber GM ve Hp ile duodenal ülser oranları her iki grupta da benzerdi. NSAID alımı 50 yaş ve üstünde, sigara kullanımı 50 yaş altında daha fazlaydı. İntestinal metaplazi oranı ise ikinci grupta yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Bu bulgular ülkemizde Hp' nin küçük yaşlardan itibaren alındığını ve ülser zemini için gerekli olan GM' nin de erken yaşlarda oluştuğunu göstermektedir. Nitekim 50 yaş öncesinde ve sonrasında duodenal ülser sıklığı yönünden de fark görülmemiştir. 50 yaş ve üstünde Hp prevalansının düşük olması ise, bu grupta intestinal metaplazi ve NSAID kullanım oranlarının yüksek olmasına bağlandı.

Bulbusu normal olan 103 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Bu grupta tesbit ettiğimiz %56.31' lik gastrik Hp oranı literatürle uyumluydu. GM ve bulber Hp oranları ise oldukça düşük bulundu. GM oranı eroziv gastriti olanlarda pik (%28.57) yaparken, bulber Hp oranı endoskopisi tamamen normal olanlarda pik (%5.41) yapmaktaydı (Tablo-5). Bulbusu normal olup eroziv gastriti bulunan hiçbir olguda bulber Hp saptanmadı. Eroziv gastrit NSAID kullanımı dışında artmış mide asidiyle de yakından ilişkili (40) olduğu için, GM' nin bu grupta pik yapması normal karşılanabilir. Ancak bu gruptaki hiçbir hastada bulber Hp' nin bulunmaması enterasandır. Belki de artmış asit outputu GM' ye neden olurken, Hp' nin bulbusta yaşaması için gerekli olan ortamı da bozmaktadır.

Bulbusu normal olan bu gruptan kontrole gelen 11 hastanın 5 inde GM tesbit edilmişti. GM saptanmayan ve kontrole gelen 6 olgunun 1 tanesinde (%17) duodenal ülserasyon gelişirken, GM saptanan 5 olgunun 3 tanesinde (%60) duodenal ülserasyon gelişti. GM' si olmayan 6 olgunun hepsinde antral Hp (+) iken, GM' si olan 5 olgunun sadece 3 tanesinde

antral Hp (+) , bunların bir tanesinde ise bulber Hp de (+) idi. Duodenal ülserasyon HP(+) bu 3 olguda gelişti. Vaka sayısı az olmakla birlikte bu bulgu GM' nin duodenal ülser gelişmesinde zemin oluşturduğu düşüncesini desteklemektedir. Ancak bu olgularda, ülserasyon gelişimi sırasında bulber Hp saptanmaması, duodenal ülser mekanizmasını desteklememektedir. Ülserasyon gelişimi sırasında oluşan yoğun ödem veya inflamasyon, ya da ülserasyon gelişimi sırasında oluşabilecek Hp tahribatı bunu açıklayabilir.

Bulbusta lezyonu olan 216 olgu ise hasta grubunu oluşturdu. Hasta grubu ile kontrol grubu tablo-4 de karşılaştırıldı. Ortalama yaş, erkek/ kadın ve gastrik erozyon oranları her iki grupta da benzerdi. GM ve bulber Hp oranları, hasta grubunda belirgin yüksek bulundu. Sigara içimi ve gastrik Hp oranları, duodenal ülserli hastalarda (%43.98 ve %85.19), kontrol grubundan (%23.3 ve %57.28) daha yüksekken ( $p<0.001$ ), NSAID kullanımı hasta grubuna göre (%12.96) kontrol grubunda (%21.36) daha belirgindi ( $p<0.05$ ). Sigara içimi ile duodenal ülser arasındaki ilişki kesinken, NSAID kullanımı ile duodenal ülser ve Hp arasındaki ilişki karmaşıktır. Epidemiyolojik çalışmalar, NSAID kullanımı ile duodenal ülser hastalığında bir artış olmadığını düşündürmektedir (30), fakat koruyucu bir etkinin olup olmadığı tartışmalıdır. Buna karşılık bazı çalışmalarda, Hp pozitif insanlarda NSAID kullanımının, duodenal ülser prevalansını azalttığı gösterilmiştir (99). Birçok çalışma, NSAID kullananlar ve kulanmayanlar arasında Hp prevalansında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (49, 100). Ancak pozitif serolojik testler Hp infeksiyonunun kaybolmasından sonra da devam ettiği için, serolojik testlerle yapılan çalışmalar (49) NSAID kullanımının Hp prevalansını azalttığı ihtimalini ekarte ettirmez. İki endoskopik çalışmada, NSAID alan hastalarda belirgin olarak düşük Hp oranları rapor edilmiştir (17, 132). Ancak bu çalışmaların bir tanesinde (132) kontrol grubu hakkında bilgi verilmemiştir. Diğer çalışmada (17) ise kontrol ve hasta gruplarının yaşları benzer olmakla birlikte, etnik köken ve peptik ülser hastalığı hikayesi olan hasta sayısı gibi faktörler araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda bu eksiklikler bulunmamakla birlikte, sigara gibi önemli

bir faktör bulunmaktadır. Duodenal ülserli hastalarımızda NSAID kullanımını daha az olmakla birlikte, sigara içimi her iki grupta eşit olmadığı için 50 NSAID kullanan ve 269 NSAID kullanmayan hasta yeniden karşılaştırıldı (Tablo-7). NSAID kullananlarda, duodenal ülser hastalığı ve Hp prevalansı (%56 ve %52) NSAID kullanmayanlara göre (%69.89 ve %72.86) belirgin düşüktü ( $p<0.05$  and  $p<0.005$ ). Sigara içimi, aktif duodenit ve gastrik metaplazi oranları her iki grupta da benzerdi. Ancak gastrik erozyonlar, NSAID kullananlarda (%52), kullanmayanlara göre (%10.8) yüksek bulundu ( $p<0001$ ). Bu bulgu, NSAID'ın duodenal ülserde koruyucu bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Hp prevalansı, NSAID alan grubumuzda düşük olmakla birlikte bunun NSAID'ye bağlı olup olmadığını bu bulgularla söylemek güçtür. Bu nedenle bu hastalarımızdan duodenal lezyonu olanların kullandıkları NSAID'lar kesildi. Hp (-) hastalara H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, diğerlerine anti-Hp tedavi verildi ve bu hastalar kontrollere çağrıldı. 19 NSAID kullanan ve 106 NSAID kullanmayan toplam 125 duodenal ülserli hasta kontrole geldi (Tablo-11). İlk endoskopide, NSAID kullanan grup içinde 11 hasta (%57.89), kullanmayan grup içinde 93 hasta (%87.74) Hp (+) olarak tesbit edildi. Takip süresince tesbit edilen Hp' nin overall prevalansı ise NSAID kullananlarda %95 (18/ 19), kullanmayanlarda %98 (104/ 106) olarak bulundu. İlk endoskopide gözlenen fark anlamlı ( $p=0.007$ ) iken, NSAID kesildikten sonra her iki grup arasında fark bulunmadı. Ortalama yaş, erkek/ kadın oranı, sigara içimi, aktif gastrit ve duodenit oranları ile overall gastrik metaplazi oranı her iki grupta da benzerdi. Bütün bu bulgularımız, NSAID'ın Hp' yi suprese ettiğini düşündürmektedir. Bu da NSAID kullanan hastalarımızda tesbit edilen düşük duodenal ülser oranlarını açıklayabilir.

Bulbusta değişik lezyonu olanların hasta grubuna alınması, duodenal ülserin değişik safhalarında GM ve Hp oranını tesbit edebilmemiz için gerekliydi. Tablo-6' dan görülebileceği gibi, duodenal ülserin değişik safhalarında tesbit edilen GM ve Hp oranları arasında belirgin bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu bulgu GM ve bulber Hp' nin duodenal ülser öncesi bulbusta

bulduğunu desteklemekteydi. Ancak GM ve Hp değerleri beklenenin altındaydı. Duodenal lezyonlu (HG) bu hastalar değişik tedavi gruplarına alınarak tedavi bitiminde, tedaviden 1 ay sonra (2. ay) ve 6 ay sonra kontrole çağrıldı. Gastrik metaplazi, Hp nedeniyle artmış asit outputuna bağlandığı için çalışmamızda değişik tedavi grupları kullandık. Böylece çalışma sonunda asit bloke edici ajan alanlarla antibakteriyel tedavi alanlar arasında, özellikle gastrik metaplazi yönünden bir farklılık olup olmayacağını da tesbit edebileceğimizi düşündük.

Duodenal lezyonlu toplam 125 hasta kontrole geldi. Bu hastaların özellikleri tablo-8' de gösterildi. Yaş, cinsiyet, sigara ve NSAID kullanımı, gastrik erozyonlar, aktif gastrit, gastrik Hp, aktif duodenit, GM ve bulber Hp oranları duodenal lezyonlu 216 hasta (HG) ile benzerdi ( $p>0.05$ ). Bu nedenle kontrole gelen bu grup hasta grubunu temsil etmekteydi. Tedavi grubu (TG) nu oluşturan bu hastaların her kontrole gelişinde yeniden endoskopik ve patolojik tetkikler tekrarlandı. Tablo 8' de görülen overall değerler, takip boyunca elde edilen toplam değerlerdi. Örneğin bir hasta 3 kez kontrole gelmiş ve sadece 1 kontrolde GM tesbit edilmişse, overall GM değerlerini hesaplarken bu hasta GM (+) olarak kabul edilmiştir. Başlangıçtaki değerler ise ilk endoskopide elde edilen değerleri yansıtmaktadır. Overall değerler önemlidir. Çünkü Hp tesbit oranı, alınan biyopsi sayısı ile artmaktadır. Ayrıca bulbusta Hp bulunma şansı  $H_2$  blokörü kullanan ve ülseri iyileşen hastalarda, ödem ve inflamasyon azaldığı için daha fazladır (65). Ödemli ve inflamasyonlu bir bulbustan alınan biyopsi spesmenleri kaliteli olmayacağından, GM oranı da gerçek değerinden düşük bulunabilir. Bütün bu nedenlerle overall değerlerin gerçek prevalansları yansıttığını düşünmekteyiz. ***Biz duodenal ülserli hastalarda overall gastrik Hp prevalansını % 98.40, overall GM prevalansını % 85.60 ve overall bulber Hp prevalansını % 41.60 bulduk.***

Bu oranlar birkaç yönden önemlidir.

1-Overall gastrik Hp oranı, ilk biyopsilerde tesbit edilen gastrik Hp oranından %17 fazladır. Bu fark, hastaların hatırlıyamadıkları bir antibiyotiği kullanmalarından, teknik

yetersizlikten veya NSAID kullanımından kaynaklanabilir.

2-Overall gastrik Hp prevalansının %98.40 bulunması, duodenal ülser etyolojisinde gastrik (özellikle de antral) Hp' nin önemini göstermektedir. Dolayısıyla sistemik hastalığı olmayan ve duodenal ülseri bulunan bütün hastalara biyopsi alınmaksızın anti Hp tedavi başlanabilir.

3-Overall GM oranı, ilk biyopsilerde tesbit edilen GM oranından %75 fazladır. Bu fark, aktif inflamasyon sırasında alınan duodenal biyopsilerde GM tesbitinin güç olduğunu gösterir ve belki de GM oranlarındaki bölgesel değişimleri (Tablo-1) açıklayabilir. GM' nin duodenal ülserde sonradan geliştiği düşünülemez. Çünkü duodenal ülserin değişik safhalarında elde edilen ilk GM oranları aynıdır (Tablo-6).

4-Overall GM oranının %85.60 gibi yüksek bir oranda bulunması, duodenal lezyonların GM zemininde geliştiğini desteklemektedir. Yani başka bir deyişle duodenal ülser, aslında bulbustaki gastrik mukozanın ülseridir. Ancak bu oranın %100' lere yaklaşmaması, GM olmaksızın da duodenal ülser gelişebileceğini gösterir ki bu da duodenal ülser etyopatogenezinde (Fig-2) GM' yi içermiyen başka bir mekanizmanın da rol oynayabileceğini düşündürür.

5-Overall bulber Hp oranı, ilk biyopsilerde tesbit edilen bulber Hp oranından %79 fazladır. Ancak bulbusta Hp gösterilme şansı zaten ülser iyileşmesiyle artmaktadır (130). Bu yüzden bu bulgu fazla şaşırtıcı olmamalıdır.

6-Overall bulber Hp oranının %41.60 olması düşük olmayan bir rakamdır. Ancak duodenal ülser etyopatogenezindeki mekanizmayı desteklemekten de uzaktır. Bunun birkaç nedeni olabilir:

a)Hp (-) hastalara sadece H<sub>2</sub> blokörü verilirken; gastrik Hp (+) hastalara bulbusta Hp (-) bile olsa anti Hp tedavi verilmişti. Bu durum bulber Hp' nin overall prevalansını etkileyebilir. Ancak bulber Hp' nin ilk endoskopide bulunan %23.20 lik oranı da gastrik Hp ve GM' nin ilk



endoskopide bulunan oranlarına göre düşük kalmaktadır.

b) Bulber Hp oranı yetersiz biyopsi alımı nedeniyle de düşük bulunmuş olabilir. Ancak biyopsiler çok sayıda ve defalarca alındığı için bu ihtimal de pek mümkün görülmemektedir.

c) Literatürde bulber Hp oranları GM oranlarından düşük bulunmuştur (Tablo-1). Bu bulgu GM üzerinde yerleşen bulber Hp' nin, ülser gelişimi sırasında tahrip olmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu ihtimal mümkün olmakla birlikte, duodenal ülserin değişik safhalarında (aktif, iyileşmekte olan, iyileşmiş) (Tablo-6) saptadığımız bulber Hp oranları arasında bariz bir fark görülmemektedir. Bu bulgu Hsu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmayla (63) da uyumludur ve duodenal ülser gelişiminde bulber Hp' nin sadece parsiyel bir rolü olduğunu düşündürür. Ayrıca ülser karşısındaki sağlam mukozada tesbit ettiğimiz bulber Hp oranı da hem bizim çalışmamızda hem de literatürde, aynı bölgede tesbit edilen GM oranına göre düşük bulunmaktadır. Bu nedenle, ülserasyon gelişimi sırasında bulber Hp' nin harabiyetini savunan görüşler tartışmalıdır.

Bulber Hp oranlarının düşük bulunması, Hp' nin bulbusa tesadüfen yerleştiğini de düşündürebilir. O zaman GM erozyonunu, gastrik asit outputu gibi bulber Hp dışındaki faktörlerle açıklamak gerekir. Gastrik asidite ile gastrik Hp arasındaki ilişki de net olmadığına göre, bu durumda duodenal ülser etyolojisinde Hp' nin yerini tartışmak gerekir.

Duodenal lezyonu olmayan kontrol grubunda gastrik Hp oranı %56.31 dir. Bu oran duodenal lezyonu olanlarda tesbit ettiğimiz orana göre oldukça düşük ( $p < 0.001$ ) olmakla birlikte aslında yüksek bir rakamdır. Ancak bu hastalarda duodenal ülserasyon yoktur. Aslında Hp (+) hastaların çok az bir kısmında duodenal ülser gelişir (11). Ayrıca Hp' nin yaygın olduğu toplumlarda duodenal ülser prevalansının arttığına dair veri de yoktur (80). Bu durum Hp virojenitesine ve konakçıya ait faktörlerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Ancak Hp infeksiyonu tek başına, ülserli olguların erkek/ kadın oranındaki büyük farklılığı, bu oranının bazı ülkelerde yıllar geçtikçe değişmesini, duodenal /gastrik ülser oranlarının ülkeden ülkeye büyük farklılıklar

göstermesini, ülser frekansındaki mevsimsel değişmeyi ve %0 ile %78 arasında değişen plasebo iyileşme oranlarındaki farklılıkları açıklayamaz. Duodenal ülser ile Hp arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli bulgu, Hp eradikasyonundan sonra duodenal ülser nüks oranlarının çok düştüğünü gösteren çalışmalardır. Ancak bu çalışmalarda antibiyotiklerle birlikte omeprazole gibi anti ülser ilaçlar da kullanılmaktadır. Sadece anti ülser ilaçlarla uzun süreli remisyonların elde edilememesi, Hp ile ülser arasındaki ilişkiye işaret etse de anti-ülser etkisi olmayan Hp' ye spesifik antibakteriyel ilaçlar geliştirilmedikçe bu durum bilmece niteliğini korumaya devam edecektir.

Tedavi grubunda takip süresince tesbit edilen duodenitin, GM' nin ve bulber Hp' nin ülser kenarındaki ve sağlam görünümlü karşı duvardaki prevalansları tablo-9' da gösterildi. Duodenit, hem ülser kenarında hem de sağlam dokuda devamlı bulunan bir patolojiydi. Aktif duodenit ise bulber Hp ile ilişkili olarak bulunuyordu ( $p<0.05$ ). GM prevalansı ülser kenarında %81.60, ülser karşısında %%36.80 (toplam %85.60); bulber Hp prevalansı ise ülser kenarında %39.20, ülser karşısında %16.80 (toplam %41.60) bulundu. Ülser karşısındaki sağlam görünümlü mukozada tesbit ettiğimiz GM ve Hp oranlarının literatüre (67) göre yüksek olması, olgularımızda duodenal ülserlerin neden birden fazla olduğunu açıklayabilir.

125 hastanın takibi sırasında gastrit tipinde de belirgin değişiklikler izlendi (Tablo-10). Tedavi başlangıcında aktif gastrit oranı %61.60, superfisyel gastrit oranı %44.80, atrofik gastrit oranı %55.20 iken tedavi sonunda aktif gastrit oranı %43.83, superfisyel gastrit oranı %20.80, atrofik gastrit oranı ise %79.20 bulundu. Aktif gastrit oranı tedavi ile belirgin olarak azaldı ( $p=0.02$ ). İlginç olarak tedavi sırasında süperfisiyel gastrit tanısı azaldı, atrofik gastrit tanısı ise arttı ( $p<0.01$ ). Süperfisiyel gastrit tanısının tedaviyle atrofik gastrite değişmesi, glandlardaki atrofinin yama tarzında dağılmasına veya daha düşük bir ihtimalle Hp etkisine bağlandı.

Kronik tekrarlayan duodenal ülserli hastalarda Hp eradike edildiği zaman, ülserin nüksetme ihtimali çok düşüktür. Bu bulgu, Hp' nin duodenal ülserde ne derecede önemli

olduğunu göstermekle birlikte, bulber Hp ve duodenal ülser nüksü arasındaki ilişki gösterilmemiştir. Bu ilişkiyi araştırmak için tedavi grubundaki 125 hastaya yapılan toplam 334 endoskopi ve biyopsi sonucu korelasyon matrix yöntemiyle karşılaştırıldı. *Bulber Hp ve duodenal ülser nükslerinin birlikteliği anlamlıydı ( $r = 0.2, p < 0.05$ )*. Aktif gastrit, aktif duodenit ve antral Hp de hem birbirleriyle, hem de duodenal ülser nüksleri ile ilişkili bulundu ( $p < 0.05$ ). Duodenit, GM ve bulber Hp' nin bulbustaki yerleşim yerleri de birbirleriyle ilişkiliydi ( $p < 0.05$ ). Gastrik Hp ile ile gastrik erozyonlar arasında ise ilişki saptanmadı. Aktif duodenit ile GM' nin tesbit edilebilme şansı arasında ilişki yokken, duodenal ülser ve nükslerinde GM tesbitinin güç olduğu izlendi. Ülser skarlarında ise GM daha iyi gösterilebilmekteydi ( $p < 0.05$ ). Bu durum ilk biyopsilerimizde tesbit edilen GM oranının neden düşük olduğunu, GM prevalansındaki büyük bölgesel farklılıkları ve GM prevalansına overall bakmanın önemini açıklayabilir. Dikkat çekici bir sonuç, antral Hp ile gastrik metaplazinin aynı anda tesbit edilememesiydi ( $p < 0.05$ ). Yani tedavi sırasında antral Hp varsa GM bulunmuyor, GM bulunursa antral Hp tesbit edilemiyordu. Aslında antral Hp ile antral gastrit, antral gastritle de duodenal ülser ve nüksleri ilişkili olduğu için ve antral Hp (+) olan olgularımızda genellikle duodenal ülser de nüksettiği için bu durum doğal karşılanabilirdi. Çünkü yoğun inflamasyonlu bulbustan, kaliteli biyopsi almanın zorluğu bu duruma neden olabilirdi. Ancak serolojik (5) ve endoskopik (110, 146) yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda da antral Hp ile GM arasında bir ilişki bulunmamıştır. Tedavi grubunu oluşturan 125 hastamızdaki overall gastrik Hp değeri %100' e yakın olduğu için ve bununla GM değerlerini kıyaslamak mümkün görülmediğinden overall gastrik Hp ve overall GM değerleri hasta grubuna ve tüm çalışma grubuna yansıtıldı. Hem çalışma hem de hasta grubunda, bu verilerle yapılan korelasyon matrix değerlendirmesinde, overall gastrik Hp ile overall GM arasında belirgin bir ilişki saptandı ( $r=0.236, p < 0.05$ ). Ancak antral Hp ile GM' nin aynı anda görülmesi arasında ya ilişki yoktu ya da ters bir ilişki vardı. Bulber Hp ise her ikisi ile de ilişkiliydi ( $p < 0.05$ ). Bu bulgular; gastrik Hp

ile GM' nin ilişkili olduğunu, ancak Hp gastritine bağlı aktif duodenal inflamasyon nedeniyle, Hp (+) hastalarda, duodenumdan GM için tanı koydurucu biopsi alınmasının güç olabileceğini düşündürdü. Bu nedenle NSAID alımı sırasında GM' nin daha fazla gösterilebilmesi, ancak NSAID kesildikten sonra overall GM değerleri arasında fark olmaması da NSAID alanlarda tesbit edilen düşük gastrik Hp oranları ile ilişkili olabilir düşüncesindeyiz.

Kontrole gelen 125 hastada tedavi gruplarına göre, ülser iyileşmesi Hp klirensi ve eradikasyonu ile ülser ve Hp nüks oranları tablo-12' de gösterildi. Kontrole gelen vakalardan bir tedaviye yanıt vermeyip başka bir tedavi grubuna alınan hastaların değerlerini de içeren ülser iyileşmesi Hp klirensi ve eradikasyonu ile ülser ve Hp nüks oranları ise tablo-15' de gösterildi. 63 hasta hem tedavi bitiminde hem de tedavi bitiminden 1 ay sonra düzenli olarak kontrole geldi. Klirens, eradikasyon ve nüks oranlarını daha net göstereceğini düşündüğümüzden bu hastalara ait değerler de tablo-13' de gösterildi. Her 3 tabloda da görülebileceği gibi, DMA kullananlarda daha yüksek oranda ülser iyileşmesi ve Hp eradikasyonu izlendi ( $p<0.001$ ). OAC tedavisi ise sadece diğer tedavilerle ülseri iyileşmeyen hastalara verildi ve hem ülser iyileşmesi, hem de Hp eradikasyonu açısından oldukça iyi sonuçlar elde edildi ( $p<0.001$ ) (Tablo-15). Bu iki tedavi grubu arasında ise hem ülser iyileşmesi hem de Hp eradikasyonu açısından fark yoktu. Altıncı ayda, muhtemelen vaka azlığı nedeniyle, sonuçlar ve nüksler açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Ancak yine de DMA ve OAC grubunda, ülser ve Hp nüksündeki düşüklük dikkat çekiyordu.

Değişik tedavi gruplarında ve tedavinin değişik aylarında tesbit edilen gastrik Hp, GM ve bulber Hp oranları, daha anlamlı olacağı düşünüldüğünden, sadece düzenli kontrole gelen 63 hastada incelendi (Tablo-14).

GM, Brunner glandlarının boyun kısmından kaynaklanır ve bulbusun devamlı olarak yüksek konsantrasyonlarda aside maruz kalmasının bir sonucudur. Hp (+) duodenal ülserli hastalarda yüksek selektif vagotomiden sonra GM prevalansının düştüğünün gösterilmesi

(145), GM' nin reversible bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Nitekim düzenli olarak farmakolojik asit supresyonu alan duodenal ülserli hastalarda, aralıklı tedavi edilen hastalara göre GM prevalansının düşük olduğu gösterilmiştir (139). Asit hasarı dışında mukozal zararlanmaya karşı nonspesifik bir cevap olarak da GM gelişebilir (146). Nitekim Wyatt ve arkadaşları, Hp ile ilişkili gastriti olan hastalarda, GM' nin daha yaygın olduğunu bulmuşlar ve Hp ile ilişkili gastritin, GM ile değil ama GM' nin yaygınlığı ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmaya göre Hp kolonizasyonu gastrik tipte epitelle sınırlı olduğundan, bulbusta GM mevcudiyeti Hp' nin bulbusta kolonize olmasına ve Hp' ye bağlı aktif inflamasyona izin verecektir. Duodenal mukozanın Hp' ye bağlı inflamatuvar zararlanması, daha fazla GM' nin gelişmesine ve dolayısıyla Hp' nin daha fazla kolonizasyonuna yol açacaktır. Böylece GM ve Hp kolonizasyonu, ülserasyon gelişinceye kadar progressif olarak artacaktır (146). Ancak Noach ve arkadaşları, Hp eradikasyonundan 1 yıl sonra GM' de gerileme saptamamışlar ve Hp eradikasyonundan sonra bile değişmeyen gastrik asit outputunun, GM gelişmesinde Hp ile ilişkili inflamatuvar süreçten daha önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (110). Hp eradikasyonu ile GM mevcudiyetinin veya yaygınlığının etkilenip etkilenmediği halen bilinmemektedir. GM' nin gerilemesinde asit blokajının mı yoksa Hp eradikasyonun mu daha önemli olduğunu anlayabilmek için hastalarımız farklı tedavi gruplarına alındı. Çalışmamızda, 6 aylık süre içinde hiçbir tedavi grubunda GM' nin gerilemediği ve GM tesbit oranlarının, bütün tedavi gruplarında ülser iyileşmesiyle arttığı izlendi (Tablo-14). Ancak 6 aylık takip süresinin az olduğunu, değişik tedavi gruplarının ve Hp eradikasyonunun GM üzerindeki etkilerini inceleyebilmek için daha uzun süreli takiplerin gerektiğini düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde sıralıyabiliriz:

1-Gastrik Hp, GM ve bulber Hp oranları yüksek ve değişik duodenal lezyonlu hastalarda birbirine yakın bulunmuştur. Bu bulgu ülser patogenezindeki mevcut teoriyi desteklemektedir.

2-Bulber Hp' nin GM' den düşük bulunması literatürle uyumlu olup, anti Hp tedavi ve bulbustaki aktif inflamasyon bunu açıklayabilir. Ancak duodenal ülser etyopatogenezinde bulber Hp' nin rolü ve ülser oluşumunda başka mekanizmaların da olup olmadığı bu nedenle açık değildir.

3-GM ve bulber Hp' nin ülser karşısındaki sağlam dokuda da yüksek oranda bulunması, ülkemizde duodenal ülserlerin neden birden fazla olduğuna açıklık getirebilir.

4-Duodenal ülser nöksleri ile bulber Hp ilişkili bulunmuştur ( $r=0.20$ ,  $p<0.05$ ). Bu bulgu daha önceden gösterilmemiş olup, duodenal ülser ve nöksleri ile Hp arasındaki ilişkiyi açıkça göstermesi açısından önemlidir.

5-Overall gastrik Hp ile overall GM arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur ( $r=0.236$ ,  $p<0.05$ ). Ancak GM ve gastrik Hp, muhtemelen bulbustaki ödem ve yoğun infiltrasyon nedeniyle aynı anda gösterilememektedir.

6-NSAID kullanımı, Hp saptanma oranını anlamlı bir şekilde düşürmektedir ( $p=0.007$ ). Ancak NSAID kesildikten sonra bulunan Hp oranı, NSAID kullanmayanlarla aynı seviyededir. Bu durum NSAID' ların Hp' yi inhibe ettiği şeklinde yorumlanabilir (Supresyon?).

7-Çalışmamız, NSAID' ların duodenal ülserde koruyucu bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Ancak NSAID kullananlarda gastrik erozyonlar daha fazladır.

8- Farklı tedavi grupları, 6 aylık takip süresince GM prevalansını etkilememektedir.

9-DMA ve OAC tedavi grupları, en yüksek iyileşme ve eradikasyon oranlarını sağlamaktadır.

## ÖZET

Gastroenteroloji polikliniklerine yapılan başvuruların çoğunu duodenal ülser hastalığı oluşturmaktadır. Dünya üzerinde yaygın görülmeyle birlikte, duodenal ülser etyopatogenezinde hala bilinmeyen noktalar bulunmaktadır. Bugünkü görüşe göre duodenal ülser, bulber gastrik metaplazi üzerine yerleşen Hp' nin neden olduğu yoğun inflamasyonun bir sonucudur. Ancak tesbit edilen GM ve bulber Hp oranlarının büyük bölgesel farklılıklar göstermesi ve ülser kenarında Hp' nin düşük oranlarda bulunması bu hipoteze karşıdır.

Ülkemizde GM ve Hp prevalansını tesbit etmek, duodenal ülser ve nüksleri ile GM ve Hp arasındaki ilişkiyi incelemek ve değişik tedavi rejimlerinin gastrik metaplazi ve Hp üzerine etkisini araştırmak için bu çalışmayı planladık. Bulgularımıza göre Türkiye' de, duodenal ülserli hastalarda gastrik Hp prevalansı %98.40, GM prevalansı %85.60, bulber Hp prevalansı ise %41.60 dır. Bu bulgular Türkiye'de Hp' nin, muhtemelen gastrik metaplazi yoluyla duodenuma yerleşerek ülsere yol açtığını düşündürmektedir. Overall gastrik Hp ile overall GM ve duodenal ülser nüksleri ile bulber Hp arasında bulduğumuz ilişkiler de bu görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca GM' nin ve bulber Hp' nin ülser olmayan tarafta da yüksek oranlarda (%36.80 ve %16.80) bulunması, Türkiye' de ülselerin neden birden fazla sayıda görüldüğüne açıklık getirebilir.

Çalışmamıza göre NSAID kullanımı Hp' yi suprese etmekte ve muhtemelen de bu yolla duodenal ülser hastalığında koruyucu bir rol oynayabilmektedir.

Duodenal ülserli hastalara verilen farklı tedavilerde, en yüksek iyileşme oranları DMA ve OAC gruplarında görülmüş, ancak 6 aylık takipte GM prevalansında gerileme görülmemiştir. Bunun için daha uzun süreli takipler gerekmektedir.

Bu bulgular, ülkemizde de duodenal ülser ve nükslerinde GM ve Hp' nin önemini göstermektedir. Ancak nisbeten düşük bulunan bulber Hp oranları, duodenal ülser etyolojisinde farklı bir mekanizmanın olup olmadığı sorusunu da akla getirmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ackerman Z, Karmeli F, Ligumsky M, et al. Enhanced gastric and duodenal platelet-activating factor and leukotriene generation in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 925-934.
2. Ainley CC, Forgacs IC, Keeling PW, et al. Outpatient endoscopic survey of smoking and peptic ulcer. *Gut* 1986; 27: 648-651.
3. Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, et al. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. *Br Med J* 1954; 2: 315-321.
4. Alp MH, Court JH, Kerr-Grant A. Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. *Gut* 1970; 11: 773-777.
5. Andersen LP, Holck S, Elsborg L, et al. The *Helicobacter (Campylobacter) pylori*-colonized duodenal mucosa and gastrik metaplasia. *Apmis* 1991; 99: 244-248.
6. Beholz S, Schmidt F, Wagner S, et al. *Campylobacter pylori* and gastric acidity. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 201-202.
7. Bernerson B, Johnson R, Straume B, et al. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. *Gut* 1990; 31: 989-992.
8. Blair AJ III, Feldman M, Barnett C, et al. Detailed comparison of basal and food-stimulated gastric acid secretion rates and serum subjects. *J Clin Invest* 1987; 79: 582-587.
9. Bode G, Malfertheiner P, Ditschuneit H. Invasion of *Campylobacter*-like organisms in the duodenal mucosa in patients with active duodenal ulcer. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 144-146.
10. Bonnevie O. The incidence of duodenal ulcer in Copenhagen Country. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 385-393.
11. Borsh GMA. Clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*



- 1989; 1: 27-33.
12. Boyd EJS, Wilson JA, Wormsley KG. Smoking impairs therapeutic gastric inhibition. *Lancet* 1983; 1: 95-97.
  13. Boyd HK, Zaterka S, Eisig JN, et al. *Helicobacter pylori* and refractory duodenal ulcers: cross-over comparison of continued cimetidine with cimetidine plus antimicrobials. *Am J Gastroenterol* 1994 Sep; 89(9): 1505-10.
  14. Bynum TE, Solomon ET, Johnson LR, et al. Inhibition of pancreatic function in man by cigarette smoking. *Gut* 1972; 13: 361-365.
  15. Byrnes DJ, Lam SK, Sircus W. The relationship between functioning parietal cell and gastrin cell masses in two groups of duodenal ulcer patients. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50: 375-383.
  16. Carrick J, Lee A, Hazell S, et al. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989; 30: 790-7.
  17. Caselli M, Pazzi P, LaCorte R, et al. *Campylobacter*-like organisms, non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastric lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Digestion* 1989; 44: 101-104.
  18. Cave DR, Vargas M. Effect of a *Campylobacter pylori* protein on acid secretion by parietal cells. *Lancet* 1989; 2: 187-189.
  19. Cave TR, Cave DR. *Helicobacter pylori* stimulated pepsin secretion from isolated rabbit gastric glands. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (Suppl 1881): 9-14.
  20. Cheli R. Duodenitis and duodenal ulcer. A biopsy study. *Digestion* 1968; 1: 175-182.
  21. Chuong J, Fisher RL, Chuong RB, et al. Plasma pepsinogen as predictive marker for the development of duodenal ulcer: a long-term follow-up questionnaire study. *Gastroenterology* 1982; 82: 1033.

22. Clarke CA, Edwards JW, Haddock DRW, et al. ABO blood groups and secretor character in duodenal ulcer. *Br Med J* 1956; 2: 725-731.
23. Cohen S. Pathogenesis of coffee-induced gastrointestinal symptoms. *N Engl J Med* 1980; 303: 122-125.
24. Collins JSA, Hamilton PW, Watt PCH, et al. Quantitative histological study of mucosal inflammatory cell densities in endoscopic duodenal biopsy specimens from dyspeptic patients using computer linked image analysis. *Gut* 1990; 31: 858-861.
25. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976; 249: 473-479.
26. Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun* 1990; 58: 603-610.
27. Cox AJ. Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. *Arch Pathol* 1952; 54: 407-422.
28. Crabtree JE, Shallcross TM, Wyatt JJ, et al. Mucosal humoral immune response to *Helicobacter pylori* in patients with duodenitis. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1266-1273.
29. Doll R, Jones FA. Medical Research Council Special Report Series No.276. London: Her Majesty's Stationery Office, 1951.
30. Duggan JM, Dobson AJ, Johnson H, et al. Peptic ulcer and non-steroidal anti-inflammatory agents. *Gut* 1986; 27: 929-933.
31. Dunn JP, Etter LE. Inadequacy of medical history in the diagnosis of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1962; 266: 68-72.
32. Earlam RJ, Amerigo J, Kakavoulis T, et al. Histological appearance of oesophagus, antrum and duodenum and their correlation with symptoms in patients with a duodenal ulcer. *Gut* 1985; 26: 95-100.

33. Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, et al. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1991; 59: 2470-2475.
34. El Nujumi AM, Dorrian CA, Chittajallu RS, et al. Effect of inhibition of *helicobacter pylori* urease activity by acetohydroxamic acid on serum gastrin in duodenal ulcer subjects. *Gut* 1991; 32: 866-870.
35. El-Omar E, Penman I, Dorrian CA, et al. Eradicating *H. pylori* lowers gastrin-mediated acid secretion by 70% in DU patients and by 50% in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1993; 104: A75.
36. Ellard K, Beaurepaire J, Jones M, et al. Acute and chronic stress in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 1628-1632.
37. Feldman M, Richardson CT. Total 24-hour gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer. Comparison with normal subjects and effects of cimetidine and parietal cell vagotomy. *Gastroenterology* 1986; 90: 540-544.
38. Feldman M, Walker P, Green JL, et al. Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. A multidimensional case-controlled study. *Gastroenterology* 1986; 91: 1370-1379.
39. Fitzgibbons PL, Dooley CP, Cohen H, et al. Prevalence of gastric metaplasia, inflammation, an *Campylobacter pylori* in the duodenum of members of a normal population. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 711-714.
40. Franzin G, Manfrini C, Musola R, et al. Chronic erosions of the stomach—a clinical, endoscopic and histological evaluation. *Endoscopy* 1984; 16: 1-5.
41. Friedman GD, Siegelau AB, Seltzer CC. Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1974; 290: 469-473.
42. Gad A, Hradsky M, Furugard K, et al. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal ulcer

- disease. A prospective study in a Swedish population. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (Suppl 167): 81-85.
43. Garrick J, Lee A, Hazell S, et al. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989; 30: 790-797.
44. Gerber LH, Rooney PJ, McCarthy DM. Healing of peptic ulcers during continuing anti-inflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 7-11.
45. Giacosa A. Morphometry of normal duodenal mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (Suppl 167): 10-12.
46. Glupczynski Y, Delmee M, Bruck C, et al. Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter pylori* to 24 antimicrobial and anti-ulcer agents. *Eur J Epidemiol* 1988; 4: 154-157.
47. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986; 39: 353-365.
48. Graham DY, Lew GM, Lechago J. Antral G-cell and D-cell numbers in *Helicobacter pylori* infection: effect of *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 1993; 104: A90. Abstract.
49. Graham DY, Lidsky MD, Cox AM, et al. Long term non-steroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991; 100: 1653.
50. Graham DY, Opekun A, Lew GM, et al. *Helicobacter pylori*-associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients: the effect of bombesin infusion and urea ingestion. *Gastroenterology* 1991; 100: 1571-1575.
51. Grant HW, Palmer KR, Riermesma RR, et al. Duodenal ulcer is associated with low dietary linoleic acid intake. *Gut* 1990; 31: 997-998.
52. Green SB, Gail MH, Byar DP. Steroids and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976; 249: 1291-

1293.

53. Gregory MA, Moshal MG, Spitaels JM. Changes in the morphology of villar epithelial cells adjacent to duodenal ulcers during the process of healing. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 441-448.
54. Grossman MI. Peptic ulcer: definition and epidemiology. In: Rotter JI, Samloff IM, Rimoin DL, eds. *The genetics and Heterogeneity of Common Gastrointestinal Disorders*. New York: Academic Press, 1980; pp 21-24.
55. Guo FL, Chen GZ, Liu SQ et al. The effects of smoking and nicotine on the parietal cell mass of human beings and rats. *J Gastroenterol Hepatol* 1986; 1: 45-54.
56. Hebbel R. Chronic gastritis: its relation to gastric and duodenal ulcer and to gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1943; 19: 43.
57. Hernandez DE, Walker CH, Valenzuela JE, et al. Increased dopamine receptor binding in duodenal mucosa of duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 543-547.
58. Hillier K, Smith CL, Jewell R, et al. Duodenal mucosa synthesis of prostaglandin in duodenal ulcer disease. *Gut* 1985; 26: 237-240.
59. Ho J, Lui I, Hui WM, et al. A study of the correlation of duodenal-ulcer healing with *Campylobacter*-like organisms. *J. Gastroenterol Hepatol* 1986; 1: 69-74.
60. Holle GE, Buck E, Pradayrol L, et al. Behavior of somatostatin-immunoreactive cells in the gastric mucosae before and after selective proximal vagotomy and pyloroplasty in treatment of gastric and duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1985; 89: 736-745.
61. Holzer P, Graham DY. Peppers, capsaicin and the gastric mucosa. *JAMA* 1989; 261: 3244-3245.
62. Hook-Nikanne J, Sistonen P, Kosunen TU. Effect of ABO blood group and secretor status on the frequency of *Helicobacter pylori* antibodies. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 815-818.

63. Hsu CT, Yeh C, Cheng HH. *Helicobacter pylori*, gastritis and duodenitis in the healing process of duodenal ulcer. *J Form Med Assoc* 1992; 91 (1): 81-84.
64. Hui WM, Ho J, Chen BW, et al. Nicotine induced gastric injury-the protective effects of sucralfate and feeding-a quantitative macroscopic and microscopic analysis. *Gut* 1991; 32: 372-376.
65. Hui WM, Lam SK, Chau PY, et al. Persistence of *Campylobacter pyloridis* despite healing of duodenal ulcer and improvement of accompanying duodenitis and gastritis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1255-1260.
66. Hui WM, Lam SK, Chau PY, et al. Prevalence of *Campylobacter pylori* in non-gastric mucosa in peptic ulcer disease and non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1989; 96: A221.
67. Hui WM, Lam SK, Lau WY, et al. Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing and subsequent relapse-a randomized double-blind study with weekly endoscopic assesment. *J Gastroenterol Hepatol* 1989; 4 (Suppl 2): 35-43.
68. Hui WM, Lam SK. Monthly variation in duodenal ulcer frequency and maximal acid output. *J Gastroenterol Hepatol* 1988; 3: 457-463.
69. Hui WM, Shiu LP, Lam SK. A dynamic study of psychological factors in active duodenal ulcer (DU) disease and ulcer in remission. *Gastroenterology* 1990; 98: A62. Abstract.
70. Isenberg JI, Grossman MI, Maxwell V, et al. Increased sensitivity to stimulation of acid secretion by pentagastrin in duodenal ulcer. *J Clin Invest* 1975; 55: 330-337.
71. Isenberg JI, Selling JA, Hogan DL, et al. Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1987; 316: 374-378.
72. Johnston BJ, Reed PI, Ali MH. *Campylobacter* like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies: relationship to inflammation. *Gut* 1986; 27: 1123-1137.
73. Johnston BJ, Reed PI, Ali MH. Prevalence of *Campylobacter pylori* in duodenal and

- gastric mucosa: relationship to inflammation. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (Suppl 142): 69-75.
74. Kang JY. Peptic Ulcer Disease in Singapore with Particular Reference to Racial Differences. Singapore: University of Singapore; 1988. Thesis.
75. Katschinski BD, Logan RFA, Edmond M, et al. Duodenal ulcer and refined carbohydrate intake: a case-control study assessing dietary fibre and refined sugar intake. *Gut* 1990; 31: 993-996.
76. Kekki M, Sipponen P, Siurala M. Progression of antral and body gastritis in patients with active and healed duodenal ulcer and duodenitis. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 282-288.
77. Kerrigan DD, Read NW, Taylor ME, et al. Duodenal bulb acidity and the natural history of duodenal ulceration. *Lancet* 1989; 2: 61-63.
78. Kreuning J, Bosman FT, Kuper G, et al. Gastric and duodenal mucosa in "healthy" individuals. *J Clin Pathol* 1978; 31: 69-77.
79. Kreuning J, Wal AM, Kuiper G, et al. Chronic nonspecific duodenitis. A multiple biopsy study of the duodenal bulb in health and disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (Suppl 167): 16-20.
80. Lam SK, Hui WM, Ching CK. Peptic ulcer disease. Epidemiology, Pathogenesis, and etiology. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, editors. *Bockus Gastroenterology*, Vol 1, 5<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Saunders 1995: 700-748.
81. Lam SK, Isenberg JI, Grossman MI, et al. Rapid gastric emptying in duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 598-604.
82. Lam SK, Ong GB. Duodenal ulcers: early and late onset. *Gut* 1976; 17: 169-179.
83. Lam SK, Ong GB. Relationship of postprandial serum gastrin response to sex, body weight, blood group status, familial dyspepsia, duration and age of onset of ulcer

symptoms in duodenal ulcer. *Gut* 1980; 21: 528-532.

84. Lam SK, Sircus W. Vagal hyperacidity in duodenal ulcer: with and without excessive acid secretion. *Rend Gastroenterol* 1975; 7: 5-9.
85. Lam SK, Wong H, Ng MTT. Hypersomatostatinaemia in duodenal ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 1986; 1: 119-127.
86. Lanza FL, Karlin DA, Yee JP. A double-blind placebo controlled endoscopic study comparing the mucosal injury seen with orally and parenterally administered nonsteroidal analgesic ketorolac tromethamine at therapeutic and suprathreshold doses. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 939. Abstract.
87. Lechin F, Van Der Dijs B, Rada I, et al. Plasma neurotransmitters and cortisol in duodenal ulcer patients: role of stress. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 1313-1319.
88. Leung FW, Guth PH. Tobacco smoke and nicotine infusion induce significant reduction in duodenal mucosal blood flow in anesthetized rats. *Gastroenterology* 1988; 86: 1160A. Abstract.
89. Levin E, Kirsner JB, Palmer WL. A simple measure of gastric secretion in man. Comparison of one hour basal secretion, histamine secretion and twelve hour nocturnal gastric secretion. *Gastroenterology* 1951; 19: 88-98.
90. Lewis EA, Aderoju EA. Factors in the aetiology of chronic duodenal ulcer in Ibadan. *Trop Geogr Med* 1978; 30: 75-79.
91. Lindstrom CG. Gastric and duodenal peptic ulcer disease in a well-defined population: a prospective necropsy study in Malmö, Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 139-143.
92. Littman A. Basal gastric secretion in patients with duodenal ulcer: a long term study of variations in relation to ulcer activity. *Gastroenterology* 1962; 43: 166-173.
93. Loeb D, Ahlquist D, Carpenter H, et al. Role of *Helicobacter pylori* (Hp) in non-steroidal



- anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastroduodenopathy (abstract). *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1153.
94. Madsen JE, Vetvik K, Aase S. *Helicobacter pylori* and chronic active inflammation of the duodenum and stomach in duodenal ulcer patients treated with ranitidine, misoprostol, or an acidneutralizing agent. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 465-470.
95. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE. Rationale for eradication of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer disease. *Clinical Therapeutics* 1993; 15 Suppl B: 37-48.
96. Malhotra SL. Peptic ulcer in India and its aetiology. *Gut* 1964; 5: 412-416.
97. Marshall AG, Hutchinson EO, Honisett J. Heredity in common diseases: a retrospective survey of twins in a hospital population. *Br Med J* 1962; 1: 1.
98. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective doubleblind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-1441.
99. Martin MDF, Montgomery CE, Dobek AS, et al. *Campylobacter pylori*, NSAIDS, and smoking: risk factors for peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84 (10): 1268-1272.
100. Maxton DG, Srivastava ED, Whorwell PJ, et al. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs or smoking predispose to *Helicobacter pylori* infection? *Postgrad Med J* 1990; 66: 717-719.
101. McConnell RB. Peptic ulcer: early genetic evidence-families, twins and markers. In: Rotter JJ, Samloff IM, Rimoin DL, eds. *Genetics and Heterogeneity of Common Gastrointestinal Disorders*. New York: Academic Press, 1980; pp 31-41.
102. Menguy R, Desbaillets L. Role of inhibition of gastric mucous secretion in the phenomenon of gastric mucosal injury by indomethacin. *Am J Dig Dis* 1967; 12: 862-866.
103. Menguy R, Masters YF. Effects of aspirin on gastric mucous secretion. *Surg Gynecol*

Obstet 1965; 120: 92-98.

104. Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 21-24.
105. Morris AD, Hot SD, Silvoe GR, et al. Effect of antiinflammatory in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16 (Suppl 67): 131-135.
106. Morrissey SM, Ward PM, Jayaraj AP, et al. Histochemical changes in mucus in duodenal ulceration. *Gut* 1983; 24: 909-913.
107. Murakami M, Inada M, Miyake T, et al. Regional mucosal blood flow and ulcer healing. In: Koo A, Lam SK, Smaje LH, eds. *Microcirculation of the Alimentary Tract*. Singapore: World Scientific Publishing Company, 1983; pp 293-302.
108. Murakami M, Lam SK, Inada M, et al. Pathophysiology and pathogenesis of acute gastric mucosal lesions following hypothermic restraint stress in rats. *Gastroenterology* 1984; 87:28-36.
109. Murthy SNS, Dinoso VP, Clearfield HR, et al. Serial pH changes in the duodenal bulb during smoking. *Gastroenterology* 1978; 75: 1-4.
110. Noach LA, Rolf TM, Bosma NB, et al. Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1993; 34: 1510-1514.
111. Oderda G, Vaira D, Holton J, et al. Amoxicilin plus tinidazole for *Campylobacter pylori* gastritis in children: assessment by serum LgG antibody, pepsinogen I and gastrin levels. *Lancet* 1989; 1: 690-692.
112. Ohmura E, Emoto N, Tsushima T, et al. Salivary immunoreactive human epidermal growth factor (IR-hEGF) in patients with peptic ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 1987; 34: 160-163.
113. Paoluzi P, Pallone R, Zaccardelli E, et al. Outcome of ulcer-associated duodenitis after short-term medical treatment. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 624-629.

114. Peters MN, Richardson CT. Stressful life events, acid hypersecretion and ulcer disease. *Gastroenterology* 1983; 84: 114-119.
115. Peterson WL, Sturdevant RAL, Isenberg JI, et al. Cimetidine versus intensive antacid therapy for duodenal ulcer. A multicenter trial. *Gastroenterology* 1978; 74: 393-395.
116. Poynard T, Pignon JP. Acute Treatment of Duodenal Ulcer: Analysis of 293 Randomized Clinical Trials. Montrouge, London: John Libbey, 1989.
117. Quimby GF, Bonnace CA, Burstein SH, et al. Active smoking depresses prostaglandin synthesis in human gastric mucosa. *Ann Intern Med* 1986; 104: 616-619.
118. Quon MG, Mena I, Valenzuela JE. Abnormalities in the duodenal transit and motility in duodenal ulcer patients: studies with a new isotopic technique. *Gut* 1989; 30: 579-585.
119. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-1235.
120. Recavarren-Arce S, Leon-Barua R, Cok J, et al. Low prevalence of gastric metaplasia in the duodenal mucosa in Peru. *J Clin Gastroenterol* 1992 Dec; 15(4): 296-301.
121. Rees WDW, Gribbons LC, Turnberg LA. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostoglandins on alkali secretion by rabbit gastric fundus in vitro. *Gut* 1983; 24: 784-789.
122. Robert M, Leung FW, Hirabayashi K, et al. Effect of nicotine and cigarette smoke on gastric mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology* 1985; 88: 1717A. Abstract.
123. Rotter JI, Petersen G, Samloff IM, et al. Genetic heterogeneity of hyperpepsinogenemic I and normopepsinogenemic I duodenal ulcer disease. *Ann Intern Med* 1979; 91: 373-377.
124. Rune SJ, Linde J, Bonnevie O, et al. Acyclovir in the prevention of duodenal ulcer recurrence. *Gut* 1990; 31: 151-152.
125. Sarosiek J, Mizuta K, Slomiany A, et al. Effect of acetyl salicylic acid on gastric mucin viscosity, permeability to hydrogen ion, and susceptibility to pepsin. *Biochem Pharmacol*

1986; 35: 4291-4295.

126. Schwarz K. Über penetrierende Magen und Jejunalgeschwüre. *Beitr Klin Chir* 1910; 67: 96-128.
127. Sipponen P, Seppala K, Aarynen M, et al. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of co-existing duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989; 30: 922-929.
128. Sipponen P, Varis K, Fraki O, et al. Cumulative 10 year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis: a clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 966-973.
129. Steer HW. Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut* 1984; 25: 1203-1210.
130. Steer HW. The gastro-duodenal epithelium in peptic ulceration. *J Pathol* 1985; 146: 355-362.
131. Susser M, Stein Z. Civilization and peptic ulcer. *Lancet* 1962; 1: 115-119.
132. Taha AS, Lee FD, Sturrock RD, et al. Chemical gastritis and *Helicobacter (H) pylori* in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)-correlation with peptic ulceration. *Gastroenterology* 1991; 100: A171.
133. Taha AS, Nakshabendi FD, Lee RD, et al. Chemical gastritis and *Helicobacter pylori* in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: comparison and correlation with peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1992; 45: 135-139.
134. Tarpila S, Samloff IM, Pikkarainen P, et al. endoscopic and clinical findings in first-degree relatives of duodenal ulcer patients and control subjects. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 503-506.
135. Thomson WO, Joffe SN, Robertson AG, et al. Is duodenitis a dyspeptic myth? *Lancet* 1977; 2: 1197-1198.

136. Thon KP, Lorenz W, Ohmann CH, et al. Sample taking problems in measuring actual histamine levels of human gastroduodenal mucosa: specific and general relevance in clinical trials on peptic ulcer pathogenesis and selective proximal vagotomy. *Gut* 1985; 26: 1165-1178.
137. Tovey FI. Peptic ulcer in India and Bangladesh. *Gut* 1979; 20: 329-347.
138. Tovey FI, Tunstall M. Duodenal ulcer in black populations in Africa south of the Sahara. *Gut* 1975; 16: 564-576.
139. Tucci A, Susi D, Bovani I. Effect of chronic acid inhibition on duodenal gastric metaplasia. *Gastroenterology* 1990; 98: A141.
140. Wagner S, Gladziwa U, Gebel M, et al. Circadian pattern of intragastric acidity in duodenal ulcer patients: a study of variations in relation to ulcer activity. *Gut* 1991; 32: 1104-1109.
141. Wagner S, Varrentrapp M, Haruma K, et al. Serum gastrin, pepsinogen I and II in *Helicobacter pylori* positive gastritis and peptic ulcer: effect of bacteria eradication. *Gastroenterology* 1991; 100 A181. Abstract.
142. Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK, et al. Histamine and gastrin in plasma of patients with upper gastrointestinal diseases. *Digestion* 1989; 42: 121-127.
143. Walsh JH, Lam SK, Isenberg JI. Autoregulation of gastrin release in duodenal ulcer disease. In: Miyoshi A, ed. *Gut Peptides and Ulcer*. Tokyo: Biomedical Research Foundation, 1983; pp 280-283.
144. Wormsley KG. Response to duodenal acidification in man. IV. Effect on gastric emptying. *Scand J Gastroenterol* 1972; 7-631.
145. Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF, et al. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987; 40: 841-848.
146. Wyatt JI, Rathbone BJ, Sobala GM, et al. Gastric epithelium in the duodenum: its

association with *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol* 1990; 43: 981-986.

147. Zandomenighi R, Serra L, Baumgartl U, et al. The role of epidermal growth factor in the pathogenesis of peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1150-1153.



TÜRKÇE ABSTRAKT (en fazla 250 sözcük) :

(TÜBİTAK/TÜRDOK'un Abstrakt Hazırlama Kılavuzunu kullanınız.)

Duodenal ülserli hastaların duodenumunda, metaplastik gastrik epitelyal hücreler üzerinde *Helicobacter pylori* (*H pylori*) nin gösterilmesi, bakteri ve duodenal ülser arasında etyolojik bir bağlantı kurulmasına yol açmıştır. Bugünkü düşünceye göre duodenal ülser, bulbustaki gastrik metaplazi üzerine yerleşen *H pylori*' nin neden olduğu yoğun inflamasyona bağlıdır. Bu çalışmanın amacı, bulber gastrik metaplazi ve *H pylori*' nin Türkiye' deki prevalansını araştırmak ve bulber *H pylori* ile duodenal ülser ve nüksleri arasındaki ilişkiyi göstermektir. Bu amaçla duodenal ülserli 216 hasta (130 E, 86 K;  $39.7 \pm 13.4$  yaş) ve 103 sağlıklı kontrol (35 E, 68 K;  $39.4 \pm 13.7$  yaş) çalışmaya alındı. Her hastanın bulbusundan, mide korpusundan ve antrumundan çok sayıda biyopsiler alındı. Biyopsi örnekleri gastrik metaplazi (GM) yi, mukozal inflamasyonu ve *H pylori*' yi göstermek için sırayla periodic acid-Schiff, hematoxylin-eosin ve warthin-starry boyalarıyla boyandı. Antral ve bulber *H pylori* ile gastrik metaplazi prevalansları sırasıyla duodenal ülserli hastalarda %98.40, %41.60 ve %85.60; sağlıklı kontrollerde ise %57.30, %2.90 ve %13.59 bulundu ( $p < 0.001$ ). *H pylori* (-) hastalara  $H_2$  reseptor antagonistleri, diğerlerine ise anti-*H pylori* tedavi verildi. İncelemeler tedavi bitiminde, 2 ve 6 ay sonra tekrarlandı. Duodenal ülserli 125 hasta konrole geldi. 209 kontrol endoskopi ve biyopsi sonucu korelasyon matrix yöntemiyle ve student's t testiyle incelendiğinde, bulber *H pylori* ile duodenal ülser ve nükslerinin birlikteliği anlamlı bulundu ( $r=0.2$ ,  $p < 0.05$ ). Aktif gastrit, aktif duodenit ve antral *H pylori* hem birbirleriyle, hem de duodenal ülser ve nüksleri ile ilişkilidi ( $p < 0.05$ ). Bu bulgular, Türkiye' de *H pylori*' nin gastrik metaplazi yoluyla duodenuma yerleşerek muhtemelen ülsere yol açtığını göstermekte ve bulber *H pylori* ile duodenal ülser ve nüksleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.