

Renal transplant alıcılarında üst gastrointestinal sistem bulguları ve Helikobakter pilori sıklığı

Upper gastrointestinal system findings and helicobacter pylori prevalence in renal transplantation recipients

Dr. Mete ÖZDOĞAN, Dr. Orhan ÖZGÜR, Dr. Sedat BOYACIOĞLU, Dr. Gürden GÜR,
Dr. Beyhan DEMİRHAN, Dr. Hasan TELATAR, Dr. Mehmet HABERAL

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Patoloji ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları, Ankara

ÖZET: Bu çalışma *Helicobacter pylori* (Hp) nin renal transplantasyonlu hastalarda görülen üst gastrointestinal rahatsızlıklardaki rolü ve bu mikroorganizmanın bu grup hastalardaki prevalansını araştırmak amacı ile planlandı. Rastgele seçilen 54 renal transplantasyonlu hasta ösofagogastroduodenoskopik (ÖGD) olarak incelendi ve Hp varlığını hızlı üreaz testi ve histopatolojik olarak saptamak amacı ile antrum ve duodenumdan rastgele biyopsiler alındı. Hastaların 35 inde gastrit, 7 sinde duodenit, 2 sinde ösofajit, ve 2 sinde duodenal ülser saptandı. Hastaların 17 sinin ÖGD incelemesi normal olarak sonuçlandı. Hastaların 38 inde (%70.3) Hp pozitif bulundu. *Helicobacter pylori* varlığı ile antral gastrit mevcudiyeti arasında kuvvetli bir ilişki saptanırken, hastaların semptomatik olup olmamaları ile Hp pozitifliği arasında bir ilişki bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, helicobacter pylori

SUMMARY: The aim of the present study was to assess the role of *Helicobacter pylori* (Hp) in upper GI disorders in patients with renal transplantation, and to determine the prevalence of Hp in this group of patients. For this purpose, randomly selected 54 patients with renal transplantation, were examined by esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsies were taken from the antrum of the stomach and the first part of the duodenum to detect the presence of Hp histopathologically and with rapid urease test methods. Gastritis was identified in 35 patients and duodenitis in 7, esophagitis in 2 and duodenal ulcer in 2 patients. The results of EGD examination of 17 patients were regarded as normal. *Helicobacter pylori* was found in 38 (70.3 %) patients. There was a strong association of Hp positivity with antral gastritis and no relationship was found between the Hp positivity and symptoms.

Key words: Renal transplantation, helicobacter pylori

BÖBREK nakli olan hastalar, transplantasyon sonrası dönemde kullanılan immüno-supressif tedavi nedeni ile pek çok mikrobiyolojik etkene duyarlı hale gelmektedir. Bu grup hastalar sıklıkla dispeptik yakınmalar nedeni ile doktora başvurmakta ve bu hastalarda üst GİS le ilgili gastrit ve peptik ülser gibi hastalıkların sık ortaya çıktığı bilinmektedir. Özellikle transplantasyon sonrası erken dönemde üst GİS'e ait peptik ülser komplikasyonlarının da arttığı bilinmektedir (1).

Son yıllarda gastrit ve peptik ülser hastalığının patogenezinde Hp nin önemli bir etken olduğunun belirlenmesi bu hastalardaki tedavi yaklaşımını önemli ölçüde değiştirmiştir (2,3). Antibiyotik tedavisi ile Hp eradikasyonundan sonra ülser

rekürrensi önemli ölçüde azalmaktadır (4,5). Duodenal ülseri saptanan hastaların %95'inden fazlası, gastrik ülseri olan hastaların da %80'inden çoğu bu bakteri ile infektidir (6).

Bu çalışma ile son yıllarda gastrit ve peptik ülser patogenezindeki önemi anlaşılan Hp'nin, böbrek transplantlı hastalarda görülen üst GİS yakınmalarındaki rolü ve bu grup hastalardaki sıklığının araştırılması planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya renal transplantasyonlu, rastgele seçilen 39'u erkek, 15'i kadın toplam 54 hasta alındı. Yaş ortalamaları 37.7± 10.1 olan hastaların işlem öncesi semptomları, almakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Son 5 hafta içinde antibiyotik tedavi

Tablo 1. Hastalara ait bazı demografik bilgiler

	Süre (Ort±SS)	Arahk
Yaş (yıl)	37.7 ± 10.1	16-58
KBY süresi (ay)	71.1 ± 62.2	2-240
HD süresi (ay)	21.8 ± 22.3	1-108
Tx sonu süre (ay)	50.7 ± 39.8	3-168
Cins E/K	39/15	

Tablo 2. Semptomatik ve asemptomatik hastalara ait bazı veriler

	Semptomatik	Asemptomatik	p*
Yaş (yıl)	37.3 ± 10.2	38.1 ± 10.2	p>0.05
KBY süresi (ay)	77.1 ± 66.3	64.1 ± 57.6	p>0.05
Tx sonu süre (ay)	48.6 ± 41	53.2 ± 39.2	p>0.05
HD süresi (ay)	25.3 ± 20.6	17.8 ± 24	p>0.05

*student's t testi

gören ve kronik rejeksiyonu bulunan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Özofagogastroduodenoskopik (ÖGD) inceleme öncesinde hastalara işlem ve çalışma amacı hakkında bilgi verilerek izinleri alındı. ÖGD öncesi topikal faringeal anestezi sağlanması amacı ile 10 mg/puf Xylocain kullanıldı. Tüm ÖGDler Olympus GIFQ 230 videoendoskopik sistemle gerçekleştirildi. Her hastada ÖGD uygulanmadan evvel endoskoplar otomatik dezenfeksiyon cihazı (Auto-disinfector 3, Olympus, Keymed; Japan.) ile dezenfekte edilerek, her hasta için ayrı steril biyopsi forsepsleri kullanıldı. İşlem sırasında üst GIS duodenum'un ikinci kıtasına kadar incelendi. Antrumdan ve duodenumdan Hp varlığını ve muhtemel histopatolojik değişikliklerin mevcudiyetini araştırmak amacı ile rastgele biyopsiler alındı. Biyopsi örneklerinin bir kısmı histopatolojik inceleme için ayrılırken bir diğer örnek hızlı üreaz testi için kullanıldı (7). Ayrıca işlem sırasında saptanan normal dışı lezyonlardan da gerekli görüldüğünde uygun yöntemlerle örnekler alındı. Hastalara ait bazı demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi ve gerekli olduğunda bağımsız iki grup oranlarının karşılaştırılması testi ile Kikare

testi kullanıldı. P değerinin 0.05 ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar üst GIS ile ilgili yakınmalarına göre semptomatik ve asemptomatik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta yer alan hastalar arasında yaş, kronik böbrek yetmezliği (KBY) süresi, hemodiyalizde geçen tedavi süreleri, transplantasyon sonrası süreler, böbrek fonksiyonları ve kullanılan immünosupressif tedavi içerikleri bakımından istatistiksel olarak anlam taşıyan fark yoktu (Tablo 2). Her iki grupta saptanan endoskopik ve histolojik bulgular Tablo 3'de yer almaktadır. İlginç olarak semptomatik grupta yer alan hastaların % 65'inde histolojik ya da endoskopik olarak patoloji saptanırken, asemptomatik grupta bu oran %72 olarak belirlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Renal transplantasyonlu toplam 54 hastanın 17'sinde (%32) üst GI sistemle ilgili patolojik bulgu saptanmadı. Semptomatik grupta yer alan 29 hastadan 1'inde ösofajit ve gastrit birlikte, 12 hastada tek başına gastrit (%41), 4 hastada duodenit ve gastrit birlikte, 2 hastada ise du-

Tablo 3. Semptomatik ve asemptomatik hastalarda endoskopik ve histolojik bulgular

Bulgu	Semptomatik (n= 29) Sayı %	Asemptomatik (n= 25) Sayı %	Toplam (n= 54)
Ösofajit+gastrit	1(3.4)	1(4)	2
Gastrit	12(41)	14(56)	26
Duodenit+Gastrit	4(13)	1(4)	5
Duodenit	-	2(8)	2
Duodenal ülser+gastrit	2(6.9)	-	2
Toplam	19(65)	18(72)	37(68)
Normal	10(35)	7(28)	17(32)

Tablo 4. Renal transplantlı hastalarda Hp prevalans ve dağılımı

	Hp (+) hasta sayısı		Toplam (n= 54)
	Semptomatik (n= 29)	Aseptomatik (n= 25)	
Hızlı üreaz testi	21	16	37
Mide histolojisi	17	15	32
Toplam (Her iki yöntemle)	21(%72.5)	17(%68)	38(%70.3)

odenal ülser ve gastrit birlikte (%6.9) saptandı. Aseptomatik grupta ise 1 hastada ösofajit ve gastrit birlikte, 14 hastada yalnızca gastrit (%56), 2 hastada tek başına duodenit saptandı. Aseptomatik hastalarda duodenal ülserle rastlanılmadı (Tablo 3).

Çalışmaya alınan 54 hastanın 38'inde (%70) *Helicobacter pylori* mikroorganizması saptandı (histoloji ve hızlı üreaz testi birlikte). Semptomatik grupta Hp sıklığı daha fazla olmasına rağmen (%68'e karşılık %72), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4). *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda mikroorganizma antrumdan alınan örneklerde saptanırken, duodenal örneklerde mikroorganizmaya rastlanılmadı. Hp varlığı hastaların 37'sinde (%68) hızlı üreaz testi ile saptanırken, 32 hastada histolojik olarak tespit edildi. Toplam 54 hastanın 6'sında yalnız başına hızlı üreaz testi, 1'inde yalnız başına histolojik yöntem ile Hp(+) bulundu. Üreaz testi pozitif olan hastalarda, histolojinin negatif olması Hp'nin mide içerisindeki yama tarzı dağılım göstermesine bağlandı (8).

Helicobacter pylori ile üst GIS patolojisi arasındaki ilişki Tablo 5'te gösterilmektedir. Hp(+) olan hastaların (n= 38) 35'inde gastrit (%89.5) saptanırken, Hp(-) hastaların ancak %6.2 sinde gastrit

tespit edildi. Bu da Hp ile gastrit arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Hastalar sigara içip, içmemelerine göre gruplandırıldığında, bu iki grupta yer alan hastaların yaş, KBY süresi, hemodiyaliz süresi, transplant sonrası süre ortalamaları arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 5). Sigara içen grupta Hp %83, sigara içmeyen grupta ise %64 oranında pozitif saptandı. Sigara içen hastaların %77.7'si semptomatik iken diğer grupta yer alan hastaların ancak %41'inin mide yakınması mevcuttu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak da önemli bulundu ($z=1.49$, $p=0.006$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda organ transplantasyonlarında sağlanan başarının en önemli nedeni, kuşkusuz immünolojik mekanizmalar ve immünolojik patofizyolojinin daha iyi anlaşılması, ve buna paralel olarak tıbbın kullanımına sunulan yeni kuşak immüno-supresif ilaçlardır. İmmüno-supresif ilaç kullanımı beraberinde bazı istenmeyen komplikasyonlarda neden olmaktadır. Örneğin immün sistemi baskılanmış hastalarda malign hastalıkların ortaya çıkış sıklığı normal popülasyona göre 3 kat artmıştır. Bunların arasında kütanöz kanserler 28 kat daha fazla görülürken, non-Hodgkin lenfomalarında 28-58 kat artış görülmektedir. Bu türdeki lenfomaların büyük çoğunluğu B tipi lenfomalar olup, lokalizasyon bakımından beyin ve sindirim sistemi sıklıkla etkilenmektedir (9). İmmüno-supresif ilaçları kullanmakta olan hastalarda ciddi viral ve bakteriyel infeksiyonlar da sık ortaya çıkmaktadır. İnfeksiyon tipi immünyetmezliğin tipine bağlı olmakla birlikte bu hastalarda kulak burun boğaz infeksiyonları, bronkopulmoner infeksiyonlar ve sindirim sistemindeki bakteriyel infeksiyonlar ve protozoal infeksiyonlar sık görülmektedir. Hücrel immünite yetersizliğinde ise

Tablo 5. *Helicobacter pylori* ile üst GIS patoloji ilişkisi

Tam	HP(+) (n= 38)	HP(-) (n= 16)	Toplam (n= 54)
Ösofajit	2	-	2
Gastrit	34	1	35*
Duodenit	6	1	7
Duodenal ülser	2	-	2
Normal	3	14	17

p* < 0.001 (Kikare testi)

Tablo 6. Böbrek nakli olan hastalarda sigara kullanımı ve Hp ile gastrointestinal patoloji ilişkisi

	Sigara (+), n= 18	Sigara (-), n= 36	P
Yaş (yıl)	35.7 ± 8.2	38.6 ± 10.9	p>0.05
KBY süresi (ay)	67.7 ± 55.3	72.7 ± 60.1	p>0.05
HD süresi (ay)	21.1 ± 17.2	22.2 ± 24.7	p>0.05
Tx sonu süre (ay)	44.4 ± 38.1	53.8 ± 40.8	p>0.05
HP(+) %	83	64	z= 1.44, p>0.05
Duodenal ülser	2	-	-
Gastrit	14	24	-
Duodenit	3	4	-
Semptom (+)	14(%77.7)	15(%41.6)	z= 2.49, p<0.05
Ösofajit	-	2	-

daha çok tüberküloz, fungal infeksiyonlar ön plana çıkmaktadır.

Devamlı immün supresif ilaç kullanmak durumunda olan, böbrek nakilli hastalarda sık rastladığımız üst GİS yakınmalarında, son yıllarda gastrit ve peptik ülser hastalığında önemli rolü olan Hp'nin ne ölçüde katkısı olmaktadır? Bu çalışmada yer alan renal transplantasyonlu hastalarda Hp prevalansı %70 olarak saptanmıştır. Bu oran batı toplumlarında 60 yaş üstü popülasyonda saptanan %50 sıklığındaki Hp prevalansından oldukça yüksektir (10). Buna karşılık İngiltere'de hemodiyaliz hastalarında Hp sıklığı %34 iken, aynı çalışmada renal transplantlı hastalarda Hp sıklığının %29 olduğu bildirilmektedir (11). Bu rakam nerede ise bizim çalışmamızda elde edilen oranın yarısından azdır. Bunun nedeni ülkemizde genel popülasyonda Hp infeksiyon prevalansının batı toplumlarından daha yüksek olmasıdır (12). Hastalarımızdan Hp(+) olan grupta antral gastrit sıklığının Hp (-) olan gruba göre daha yüksek olması Hp ile gastrit arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığını göstermektedir. Bu ilişki normal popülasyonda da görülmektedir.

Hastalar sigara içip içmemelerine göre sınıflandırıldığında, sigara içen grupta Hp kolonizasyonu içmeyenlere göre daha fazla saptanmıştır (sırası ile

%83 ve %64) (Tablo 6). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde Hp ve sigara içme arasında çelişkili raporlar mevcuttur. Bir grup araştırma Hp infeksiyonu ile sigara içimi arasında ilişki bulurken (13, 14), diğer bazı çalışmalar sigara içiminin Hp kolonizasyonunu etkilemediğini rapor etmektedir (15,16). Bizim çalışmamızda sigara içen grupta semptomatik hasta yüzdesi 77.7 iken sigara kullanmayan hastalarda bu oran %41 civarındadır (p<0.05). Bu seride saptanan 2 duodenal ülserli hastanında sigara içen grupta yer alması ve bu iki hastada da Hp'nin pozitif oluşu dikkat çekicidir. Bilindiği gibi sigara kullanımı mukosal prostaglandin sentezini azaltmakta ve peptik ülserasyona zemin hazırlamaktadır (17,18).

Bu çalışmada Helicobacter pylorinin renal transplantasyonlu hastalarda oldukça sık olarak bulunduğu, ancak bu hasta grubunda gastrointestinal semptom olup olmaması ile Hp varlığının ilişkili olmadığı ortaya konuldu. İmmüsupresif hastalarda Hp'nin uzun dönemdeki etkilerinin araştırılması ve bu mikroorganizmaya yönelik olarak organ nakli operasyonlarından evvel uygulanacak tanı ve tedavi prensiplerinin açıklığa kavuşturulması amacı ile daha fazla hasta sayısı ile, uzun süreli ve kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Libertino JA, Zinman L, Dowd JB. Gastrointestinal complications related to human renal homotransplantation. *Surg Clin North Am* 1971; 51:733.
2. Peterson WL. Helicobacter Pylori and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1043-48.
3. Graham DY. Treatment of peptic ulcers caused by Helicobacter Pylori. *N Engl J Med* 1993; 328:349-350.
4. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328:308-312.
5. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116:705-708.
6. Graham DY. Helicobacter pylori: Its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:105-113.
7. Marshal BJ et al. Rapid urease test in the management of campylobacter pyloridis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:200.
8. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter pylori. a topographic study of H. Pylori density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:342-345.
9. Boitard C, Bach JF. Long-term complications of conventional immunosuppressive treatment. *Adv Nephrol* 1989; 18:335-354.
10. Marshal BJ. Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 116-27.
11. Davenport A, Shallcross TM, Crabtree JE, Davison AM, Will EJ, Heatley RV. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with end-stage renal failure and renal transplant recipients. *Nephron* 1991; 59:597-601.
12. Özden A, Dumlu Ş, Dönderici Ö, Çetinkaya H, Soylu K, Özkan H, Balcı M, Sarıoğlu M, Uzunlunoğlu Ö. Helicobacter pylori infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiyojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 3:664-668.
13. Bateson MC. Cigarette smoking and Helicobacter pylori infection. *Postgrad Med J* 1993; 69:41-44.
14. Endoh K, Leung FW. Effects of smoking and nicotine on gastric mucosa: a review of clinical and experimental evidence. *Gastroenterology* 1994; 107:864-878.
15. The Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34:1672-76.
16. Lindell G, Hesselvik M, Schalen C, Wikander M, Graffner H. Helicobacter pylori, smoking and gastroduodenitis. *Digestion* 1991; 49:192-197.
17. Hudson N, Hawthorne AB, Cole At, Jones PD, Hawkey CJ. Mechanisms of gastric and duodenal damage and protection. *Hepatogastroenterology* 1992; 39 (suppl): 1:31-36.
18. Cryer B, Lee E, Feldman M. Factors influencing gastroduodenal mucosal prostaglandin concentrations: roles of smoking and aging. *Ann Intern Med* 1992; 15: 116:636-640.