

Helicobacter pylori ve Hepatik Ensefalopati

Uzm. Dr. Ramazan İDİLMAN, Prof. Dr. Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara.

TANIMLAMA

Helicobacter pylori (Hp) 0.6x3.5 mikron boyunda, gram (-) bir çomaktır. Hp infeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastro-intestinal bakteriyel hastalıktır (1). Hp prevalansı ülke ve yaş gruplarında göre büyük farklılıklar gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde prevalans, gelişmiş ülkelere oranla daha yüksektir (1-3). Gelişmekte olan ülkelerde infeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmaktadır ve nüfusun %80'i 20 yaşına kadar infekte olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise Hp prevalansı 20 yaşından sonra artmaktadır. Batı toplumlarında çocukluk çağındakilerin %0-5'i 20 yaş civarındakilerin %10-20'si, yetişkinlerin ise %30-50'si Hp ile infektedir (4). Ülkemizde ise, Hp hemen hemen tüm toplumu infekte etmiştir. 1990 yılında toplumumuzda yapılan çalışmalarda 2 yaşındaki çocukların %14'ünün, 7 yaşındakilerin %67'sinin, 22 yaşındakilerin %72'sinin ve yetişkinlerin ise %85-90'ının Hp ile infekte olduğu saptanmıştır (4). Gelişmiş olan ülkelerde Hp infeksiyon oranı etnik köken ve ırka göre değişkenlik gösterir (3). ABD'de beyazların Hp infeksiyonu prevalansı siyahlar ve/veya Hispaniklerden daha düşüktür (3). Gelir-egitim düzeyi, güncel sosyo-ekonomik durum, yaşanılan alan Hp prevalansına etki eden diğer önemli faktörlerdir (Tablo 1) (1,3). Hp infeksiyonunda asıl belirleyici faktör çocukluk çağı sosyo-ekonomik koşullardır. Günümüzde farklı zaman dilimlerinde doğan popülasyon Hp infeksiyonu için farklı prevalanslar göstermektedir.

Tablo 1. Helicobacter pylori enfeksiyonunun risk faktörleri

- 1- Az gelişmiş veya gelişmekte olan bir ülkede doğmak
- 2- Kalabalık yaşam koşulları
- 3- Düşük sosyoekonomik yaşam şartları
- 4- Geniş ve kalabalık aileler
- 5- Sağlıksız yaşam koşulları
- 6- Kirlenmiş besin ve sulara maruz kalmak
- 7- Enfekte kişilerin mide içeriğine maruz kalmak

Hp'nin doğal rezervuarı insan olduğu bilinmektedir (1). Kedi ve bazı çiftlik hayvanları da Hp'nin rezervuar olabileceği ileri sürülmekteyse de ancak sonuçlar tartışmalıdır. Hp infeksiyonunun bulaş yolu hakkındaki veriler de tartışmalıdır. Çalışmalar sonucunda, bulaşmanın insandan insan olduğu, fekal-oral, oral-oral, gastrik-oral ve iyatrojenik yolla bulaşın en sık tanımlanan bulaş yolları olduğu ileri sürülmektedir (1).

Hp genomu yaklaşık 1500 kadar proteini kodlamaktadır. Bu proteinler bakterinin antigenik yapısını, bakteriyel motiliteyi ve yabancı DNA yapılarının bakteriyeye girişini kontrol ederler. Kronik kolonizasyon sırasında bu genomik yapıda sürekli değişkenlik görülmektedir. Hp insan vücuduna girdikten sonra, gastrik içeriğin bakterisidal aktivitesinden korunmak amacıyla gastrik mukozaya yerleşir. Bakteri tarafından üretilen üreaz aktivitesi ve bakteriyel motilite bu aşamada rol almaktadır. Üreaz, üreyi karbondioksit ve amonyağa dönüştürerek asidik ortamda bakterinin yaşamını devam

ettirmesini sağlar. Bu enzim aktivitesi pH bağımlı üre kanalları tarafından regüle edilir. Düşük mide pH'da bu kanallar açılırken, üre akımına bağlı nötral ortamda kanallar kapanır. Bakteri flagel hareketi, ortaya çıkan aktif motilite kolonizasyonda önemli diğer faktördür. Kolonize olan bakteri, bakteri yüzey proteini olan adevinlerle (BabA, 78-kD) mide epiteline iyice bağlanırlar (5).

Vakolizasyon yapan sitotoksin ekzotoksini (VacA, 95-kD), Hp tarafından eksprese edilen diğer antijenik yapıdır. Epitel hücre membranlarını invaze ederek, voltaj bağımlı kanallar yolu ile bikarbonat ve organik anyonların salınımına yol açar. Bu olaylar bakteri beslenmesinde önemli rol almaktadır. Antigenik VacA'nın infeksiyon patogenezindeki rolü hala tartışmalıdır. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda, VacA gen varyantlarının daha ağır seyirli Hp infeksiyonları ile birlikte olduğu söylenirken, Asya grubu ülkelerde yapılan çalışmalarda bu özellik gösterilememiştir (6). Hayvan modellerinde VacA negatif suşların kolonize olamadıkları gösterilmiştir (1, 6). CagA (120kD) patogenezde rol aldığı ileri sürülen, Hp tarafından eksprese edilen diğer antijenik yapıdır. Bu antijenik yapı, büyüme faktörü özelliği göstererek, konakçı tarafından oluşturulan hücresel yanıt ve sitokin salınımında rol almaktadır (6, 7).

Hp infeksiyonunun insanlarda klinik seyri bakteri ve konakçıya ait faktörler nedeniyle çok değişkenlik göstermektedir. Kronik gastrit, peptik ülser hastalığı, ülser dışı dispepsi ve B hücreli lenfoma ve gastrik kanser olgularında Hp pozitifliği yüksek saptanmaktadır (Tablo 2) (8). Hp konakta güçlü humoral ve hücreli bağışıklık yanıtı uyandırır. Oluşan bu yanıt üreaz dahil olmak üzere bakteri yüzeyinde bulunan solubil antijenik yapılar ile ilgilidir. Bu antijenik yapılar infekte bireylerde sürekli gastrik epitelyal enflamasyona yol açarlar. Bu enflamasyonun erken dönemlerinde nötrofiller yer alırken, inflamasyonun devamlılığında T lenfositler, B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar

Tablo 2. Helicobacter pylori ile ilişkili olduğu ileri sürülen gastro-intestinal hastalıklar

1. Kronik Gastrit
2. Fonksiyonel dispepsi
3. Duodenal Ülser
4. Gastrik Ülser
5. MALT Lenfoma
6. Gastrik Kanser

eklenir. Hp, gastrik epitelyal yüzeyde yer alan "Major-Histocompatibility-Complex, MHC" Class II kompleksine bağlanarak epitelyal hücre apoptozuna yol açar. Diğer taraftan Hp ile infekte olmuş gastrik epitelde interlekin-1Beta (IL-1 β), IL-2, IL-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) seviyeleri artmıştır. Bakteri CagA antijenik yapı ile salınımı artan IL-8, gastrik epitele nötrofil kemotaksisinde rol alan güçlü bir sitokindir. Humoral yanıt sonucu oluşan antikor üretimi infeksiyon eradikasyonunda rol almayıp doku hasarına (H⁺/K⁺ ATPaz, gastrik pariyetal hücre hasarı) eşlik etmektedir (1, 8, 9).

Hp infeksiyonu tanısı non-invazif ve invazif (endoskopi, biyopsi) yöntemlerle konulmaktadır. Non-invazif yöntemler üre nefes testi, serolojik testler ve dışkı antijen arama testleridir. Üre nefes ve gaita Hp testi aktif infeksiyonu göstermekte olup sensitivite ve spesifitesi %90'un üzerindedir. Bu testler infeksiyon tanısı ve eradikasyon takibinde endikedir. Endoskopi ve biyopsi Hp infeksiyon tanısında önemli yer tutan invazif tanısal yöntemlerdir. Biyopsi materyalinde üreaz testi, Hp kültür, gram boyama ve histolojik muayene sensitivite ve spesifitesi yüksek olan testlerdir. Yakın zamanda yapılan araştırmalara sonucunda, Hp infeksiyonunun gastrointestinal sistem dışında diğer sistem hastalıkları ile birlikteliği değişik düzeylerde bildirilmiştir (10). Aterosklerotik kalp hastalıkları, kronik ürtiker, diyabet, tiroid hastalıkları, Raynaud fenomeni, safra taşları ve hepatik ensefalopati bunlardan birkaçıdır (Tablo 3).

Tablo 3. Helicobacter pylori ile ilişkili olduğu ileri sürülen mide dışı hastalıklar.

1. Koroner kalp hastalığı
2. Otoimmün trombositopenik anemi
3. Demir eksikliği anemisi
4. Pernisiyöz anemi
5. Raynaud fenomeni
6. Migren
7. Gelişme geriliği
8. Diabetes Mellitus
9. Scleroderma
10. Rosacea
11. İdiyopatik ürtiker
12. Tirodit
13. Safra taşı
14. Dıda allerjisi
15. Hepatik ensefalopati

Hepatik Ensefalopati: Hepatik ensefalopati (HE), değişik derecelerde akut ve kronik karaciğer yetersizliği ve/veya portal-sistemik şantların varlığında ortaya çıkan nöropsikiyatrik bir komplikasyondur. HE yavaş seyirli olarak ortaya çıkar. Tablonun ana unsurları, karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon kliniği ile birlikte kişilik ve davranış değişiklikleri, uyku düzeninde değişiklikler-bozulmalar, dikkatte azalma, musküler kordinasyonda bozulma (flapping tremor) ve takiben ilerleyici letarji, stupor, konvülsiyon ve komaya kadar giden şuur bozukluklarıdır (11).

Subklinik HE (SHE) ise standart nörolojik klinik değerlendirmelerle normal nörolojik durumu olan ancak kognitif ve motor performans değerlendirme testlerine göre nöropsikolojik bozukluklar için kullanılan terminolojidir. Sirotik hastalarda SHE prevalansının %84 gibi yüksek bir oran olduğu belirtilmiştir. Psikometrik testler (Number Connection Test, the Block Design Test, the Digit Symbol Test) elektro-fizyolojik testlere göre daha duyarlı ancak spesifitesi daha düşüktür. Bu nedenle SHE tanısında psikometrik testlerle elektro-fizyolojik testlerin kombine kullanılması önerilmektedir (12).

Sirotik hastalarda aşırı miktarda protein alınımı, gastrointestinal kanamalar, elektrolit bozuklukları (hipopotasemi), infeksiyonlar, sedatif kullanımı, aşırı alkol alımı, kabızlık, gastro-intestinal bakteriler gibi nedenler HE gelişimini presipite ettiği bilinmektedir. Kronik karaciğer yetmezliğindeki HE'nin patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hastalarda ortaya çıkan nöro-toksik substansların (amonyak, manganyum, merkaptan, fenoller, kısa zincirli yağ asitleri) beyinde birikmesi HE tablosunu yol açtığı, en çok kabul edilen görüşlerdendir.

Amonyak: Böbrekler, kas dokusu ve özellikle gastrointestinal sistem (GİS) dolaşımdaki amonyağın kaynaklarıdır. GİS kaynaklı oluşan amonyak sistemik dolaşımdaki amonyağın en önemli kaynağı olup, diyetdeki proteinlerin bakteriler tarafından parçalanması, epitelyal ve bakteriler artıklarının parçalanması ve üre peptit ve amino asit içeren mukozal sekresyonların yıkımı sonucunda oluşmaktadır. Bakteriyal üreaz enzimi ile, günde toplam vücut üresinin %15-30'unun hidrolizi sonrasında oluşan amonyak kana geçerek kan amonyak düzeyine katkı sağlar. Bu üreaz aktivitesi, kolonik bakteriler ile barsaklarda ve eğer Hp infeksiyonu var ise mide de gözlenir. Ayrıca ince barsakta bakteriler tarafından, glutaminin deaminasyonu sonucunda da amonyak oluşur. Kandan gastrik

lümene diffüze olan üre, üreaz aktivitesi ile amonyağa hidrolize olup hızlı bir şekilde dolaşıma geçer. Normalde amonyak pasif diffüzyon ile absorbe olur ve karaciğerde ilk geçişte elimine olur.

Sirotiklerde hepatik üre sentezinin azalması nedeniyle, portosistemik şantlar sonucu GİS den gelen amonyak yeteri kadar elimine edilemez ve sonucunda kan amonyak düzeyi artar. Ancak HE'si olan her hastada kan amonyak düzeyi yükselmeyebilir, semptomlar ve HE derecesi ile kan amonyak düzeyi korelasyon göstermez. Diğer taraftan normal bireylerin yansında da amonyak içeren bileşiklerin alımı sonrası arter kan amonyak düzeyi artabilir, bu sirotiklerin hemen hepsinde gözlenir (13-15).

Artmış kan amonyak düzeyi merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının çeşitli derecelerde etkiler (13,14). Bunlar:

1) Amonyak amonyum iyonuna ($\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4^+ + \text{OH}^-$) dönerek, istirahat membran potansiyelini artırarak inhibitör ve ekstatör nörotransmittörler üzerine direkt etki eder. Böylece aksonal iletim ve ekstatör postsinaptik potansiyellerin inhibe olur.

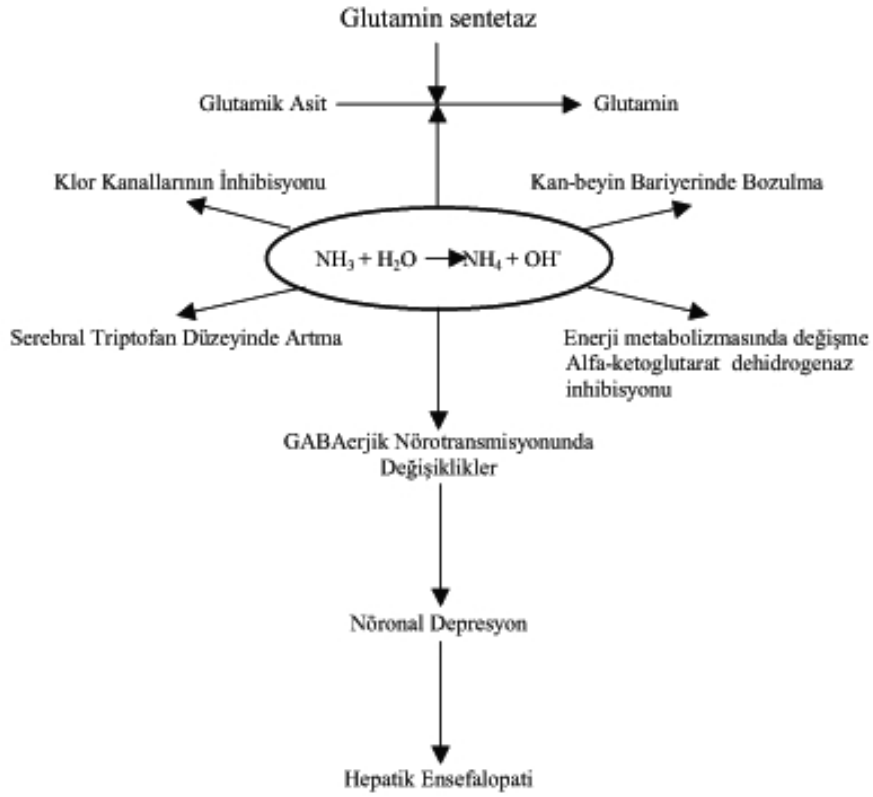
2) Beyinde trikarboksilik asit siklusu enzimi olan ketoglutarat dehidrogenaz enziminin inhibe ederek beyin enerji metabolizmasını bozar, glukoz oksidasyonunu inhibe eder.

3) Amonyak, beyinde L-arginin uptake'ni artırarak nitrit oksid üretimini artırır. Major ekstatör nörotransmittör olan glutamatın astrositlerde akümülyasyonunu inhibe eder (Şekil 1).

HE sendromunun neuropatolojisi astrositlerin morfoloji ve fonksiyonlarının değişmesi ile karakterizedir. Nöronlarda herhangi bir histolojik değişiklik gözlenmemektedir. Astrositler beyinde üre siklusunun yeterli olmadığı zamanlarda, beyinde amonyağın ortadan kaldırılmasında rol alan metabolik bir sistem olan glutamin sentetaz içeren tek hücrelidir. Bu nedenle, astrositler beyin dokusunda amonyak yükünü taşımakta ve bu astrositlerde morfolojik değişikliklere yol açmaktadır (14).

A) Kronik Karaciğer Parenkim Hastalığı ve Hp İnfeksiyonu:

Sirotik hastalarda Hp sero-prevelansı hakkında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Calvet ve arkadaşlarının (Barselona-İspanya) yaptıkları bir çalışmada (16), 209 sirotik hastada, "Commercial ELISA Kit" yöntemi ile Hp antikor varlığı araştırılmıştır, hastaların %50.2'sinde anti-Hp IgG antikorları pozitif bu-



Şekil 1. Hepatik ensefalopati patogenezi-nörotoksiste

lunmuştur. Çok değişkenli istatistiksel değerlendirmede hasta yaşı, eğitim düzeyi ve alkol kullanımının, Hp infeksiyonu birlikteliği ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar, sirotik hastalarda görülen Hp infeksiyonu sıklığı ile normal popülasyondaki Hp infeksiyonu sıklığı arasında fark olmadığını ileri sürmüşlerdir (16).

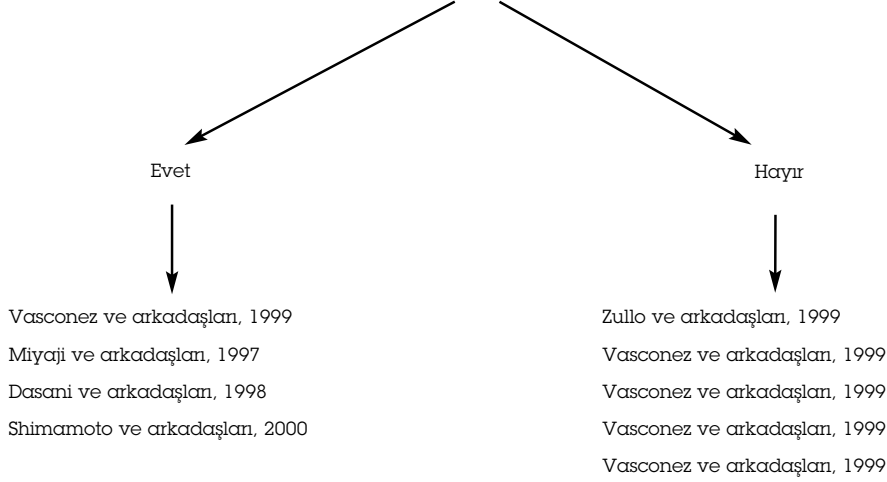
B) Subklinik / Hepatik Ensefalopati ve Hp İnfeksiyonu;

Hp infeksiyonu ile HE ve/veya SHE birlikteliğini gösteren çalışmalar son zamanlarda literatürde sıklıkla karşılaşılmaktadır (Şekil 2).

Shimamoto ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (Osaka, Japonya), 20 sirotik ve 10 sağlıklı bireyde nefes ve kan amonyak düzeyleri karşılaştırmıştır (17). Hp infeksiyonu varlığı anti-Hp antikorlarını "Commercial ELISA Kit" yöntemi ile araştırılmıştır. Kan amonyak düzeyi ile nefes amonyak düzeyinin korele olduğu, sirotik hastalarda, kan ve nefes amonyak düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hp seropozitivitesinin, kan amonyak düzeyi yüksek olan sirotiklerde

(%67), kan amonyak düzeyi normal olan sirotiklere (%27) ve sağlıklı kontrol grubuna (%20) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ve sonuç olarak araştırmacılar, Hp'nin HE'si olan sirotiklerde kan amonyak düzeyini oluşturmada önemli bir presipitan faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir (17). Dascani ve arkadaşlarının (New-York Amerika) 55 sirotik hasta üzerinde yaptıkları kronik HE'de risk faktörleri analiz çalışmasında (15); Hp pozitifliği seroloji ve antral biyopsi (histoloji ve üreaz testi) ile araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %67'sinde HE testbit edilmiştir. Araştırmacılar, Hp infeksiyonu sıklığı, HE'si olan sirotiklerde (%67), HE'si olmayan sirotiklere (%33) göre istatistiksel olarak daha yüksek düzeyde saptamışlar. Hp pozitif olanlarda gastrik üreaz aktivitesi, Hp negatif olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek düzeyde bulmuşlar ve çalışmanın sonucunda araştırmacılar, HE'si olan hastalarda HE'yi presipite eden diğer presipitan faktörlerin yanında Hp infeksiyonunun da araştırılması gerektiğini ve Hp infeksiyonunun HE için bir presipitan faktör olabileceğini ileri sürülmüşlerdir (15). HE için risk faktör araştırması için yapılan diğer çalışmada (18); 273 alkole bağlı değişik derecede he-

Hp İnfeksiyonu Subklinik / Hepatik Ensefalopati İçin Risk Faktörüdür



Şekil 2. Hp Enfeksiyonu Subklinik / Hepatik Ensefalopati İçin Risk Faktörüdür

patiti olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların %62.2'sinde HE tespit edilmiş. HE olan hastalarda HP infeksiyonu (%78.6), HE'si olmayan hastalara (%62) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ve HE'nin her evresinde Hp infeksiyonu ile birlikteliğin sık olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak orta ve ağır alkolik hepatitli hastalarda Hp infeksiyonu sıklığının yüksek olduğu, bunun porto-sistemik ensefalopati için yüksek risk faktörü olduğu araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (18).

HE ile Hp infeksiyonu arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar yanında, literatürde bu çalışma sonuçları ile çelişkili sonuçlarda bulunmaktadır (Şekil 1). Chakrabarti ve arkadaşlarının (Roma, İtalya) yaptıkları bir çalışmada (19), 46 sirotik hasta (14 HE'li sirotik, 19 SHE'li sirotik ve 13 siroz) ve 13 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış, mide amonyak konsantrasyonunun gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklı olmadığını saptamıştır. Hp pozitif olanlarda gastrik amonyak düzeyi (2.3 ± 1.3 mmol/L), Hp negatif olanlara (0.9 ± 0.6 mmol/L) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, ancak kan amonyak düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit etmiştir (37.7 ± 18.6 μ mol/L ve 37.6 ± 18.8 μ mol/L; $p > 0.05$). Çalışma sonucunda, araştırmacılar Hp'nin mide de amonyak oluşumuna yol açtığını ancak bu oluşan amonyağın kan amonyak düzeyine etkisinin az olduğunu ileri sürmüşlerdir (19).

SHE'si olan 69 sirotik hastada, Hp infeksiyonu ile SHE oluşumunda ilişkisini araştıran bir çalışmada (20); SHE varlığı NCT, DST ve diğer psikometrik test-

lerle ve Hp infeksiyonu varlığı ise üre nefes testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan sirotik hastaların %39'unda SHE ve %20'sinde Hp pozitifliği saptanmıştır. Hp pozitif olan sirotiklerin %36'sında ve Hp negatif olan sirotiklerin %40'ında psikometrik testlerle SHE saptanmıştır ($p > 0.05$). Araştırmacılar çalışmanın sonucunda Hp infeksiyonunun SHE patogenezinde rol oynamadığını ileri sürmüşlerdir (20). Zullo ve arkadaşları (Roma İtalya) tarafından latend ve hafif HE'si olan sirotik hastalarda, Hp infeksiyonu, kan amonyak düzeyi ve entelektüel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptıkları bir çalışmada, kan amonyak düzeyi, psikometrik test skorları ve Hp pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (21).

C) Subklinik / Hepatik Ensefalopati ve Hp Eradikasyon Tedavisi;

Sirotik hastalarda Hp'nin yüksek gastrik ve kan amonyak düzeyinden sorumlu olması ve HE gelişiminde rol oynaması, HP eradikasyonu ile mevcut amonyak düzeyini azaltıp HE'nin düzelebileceği araştırmacılar tarafından hipotez olarak ileri sürülmüştür. Dasani ve arkadaşlarının (Amerika, 1998) HE'si olan 17 hastada (13 Hp pozitif ve 4 Hp negatif) yaptıkları çalışmada; ikili Hp eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası (omeprazol 20mg/12sa p.o.+ amoksisilin 1gr/12sa, p.o.) NCT psikometrik test değerlendirilmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucunda, eradikasyon tedavisi ile gastrik üreaz aktivitesinin, tedavi öncesine göre belirgin şekilde düştüğünü ve NCT skorunda tedavi öncesine göre anlamlı derecede düzelme olduğunu gözlemlemişler-

dir (15). Miyacı ve arkadaşlarının hiperammonemi si olan sirotik hastalarda yaptıkları bir çalışmada (22); özellikle diffüz gastrik tutulumlu Hp infeksiyonu olan sirotik hastalarda, antral tutulumlu Hp infeksiyonu olan sirotiklere göre kan amonyak düzeyinin daha yüksek olduğu, eradikasyon tedavisinden (lansoprazol 30mg/gün + Amoksisilin 1gr/gün + Klaritromisin 400 mg/gün, toplam 2 hafta) sonra hiperammoneminin önemli miktarda azaldığını saptamışlar. Araştırmacılar, sistemik dolaşımda bulunan amonyak konsantrasyonu ile, Hp miktan ve gastrik tutulumun derecesi arasında ilişki olduğu, eradikasyon tedavisinin mevcut amonyak konsantrasyonunu azaltmada etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir (22).

Diğer taraftan, bu çalışma sonuçlarına karşı görüşte birkaç çalışma yayınlanmıştır. Vasconez ve arkadaşlarının (Barselona-İspanya) 62 erken evre sirotik hastada yaptıkları çalışmada (23); hastaların %52'sinde Hp pozitifliği tespit etmişler. Kan amonyak düzeyinin ve SHE parametrelerinin Hp pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır. Hp pozitif olan gruba 7 gün süreli ikili tedavi (omeprazol 20mg/12 sa + Klaritromisin 500 mg/12sa) vermişler ve tedavi sonu eradikasyon oranının %81 olduğu saptanmış. Tedavi sonu 2. ay değerlendirmesinde Hp eradikasyon tedavisinin, açlık kan amonyak düzeyi düşürücü ve nörolojik değerlendirme parametreleri üzerinde düzeltici etkisi olmadığını, eradikasyon tedavisine rağmen persisten Hp infeksiyonu olanlarda, tedavi öncesi ve sonrası açlık kan amonyak düzeyi ve nörolojik değerlendirme parametreleri arasında anlamlı fark olmadığını ileri sürmüşlerdir (23). Yakın zamanda Miquel ve arkadaşlarının (Madrid-İspanya) ileri evre sirozu ve SHE olan 37 hastada yaptıkları bir çalışmada (24); hastaların %59'unda Hp pozitif olduğu ve Hp pozitif ve negatif hastalardaki kan amonyak düzeylerinin farklı olmadığını tespit etmişlerdir. Hp pozitif hastalara, 7gün üçlü eradikasyon tedavisi (omeprazol 20mg/12sa + Amoksisilin 1gr/12sa + Klaritromisin 500 mg/12sa) sonrasında %86 oranında başarılı eradikasyon saptamışlardır. Araştırmacılar, Hp eradikasyon tedavisinin açlık kan amonyak düzeyi üzerine azaltıcı etkisi olmadığını, nörolojik değerlendirme parametreleri üzerinde kısmen düzeltici etkisi olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ileri sürmüşlerdir (24).

ÖZET

Helicobacter pylori infeksiyonu, dünyada en sık rastlanan üst gastrointestinal sistem bakteriyel bir hastalıktır. Üreaz enzimi ile üre parçalayan bu bakteri, insanlarda asemptomatik gastrit infeksiyonundan, duodenal ülser, gastrik karsinomaya kadar değişkenlik gösteren klinik spektrumda hastalıklarla birliktelik gösterir. Hepatik ensefalopati, değişik derecelerde akut ve kronik karaciğer yetersizliği ve/veya portal-sistemik şantların varlığında ortaya çıkan nöropsikiyatrik bir klinik tablodur. Yetersiz hepatik ürogenesis, belirgin porto-sistemik şantlar sonucu, gastrointestinal sistemden amonyak yüklü kanın karaciğeri by-pass etmesiyle oluşan yüksek kan amonyak düzeyinin HE patogenezinde önemli rol aldığı ileri sürülmektedir. Dolaşımdaki gastrointestinal sistem kaynaklı amonyak düzeyini yükselten bir çok faktör bulunmaktadır. Üreaz aktivitesi olan Hp infeksiyonunun HE gelişiminde risk faktörü olabileceği gösteren çalışmalar 1993 yılından beri devam etmektedir. Özellikle alkolle bağlı sirozu ve HE'si olan hastalar olmak üzere sirotik hastalarda Hp infeksiyon birlikteliği sık saptanmaktadır. Buna rağmen günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğunda, olgu sayısının yeterli olmaması, bir çok çalışmada, çalışmaya alınan sirotik hastalarda HE'nin eşlik etmemesi ve genel toplumda Hp infeksiyonu birlikteliğinin yüksek sıklıkta olması nedeniyle araştırmacıların Hp infeksiyonunun HE'si olan sirotik hastalarla birlikteliğinin olabileceğini, ancak HE gelişiminde risk faktör olduğunu söylemesinin kolay olmadığını göstermektedir. Diğer taraftan Hp infeksiyonu kan amonyak düzeyini önemli ölçüde yükselterek HE gelişiminde risk faktörü olması, Hp eradikasyon tedavisinden sonra kan amonyak düzeyinin önemli ölçüde azalacağı ve HE düzeleceği hipotez olarak araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür. Yapılan araştırmalar sonuçları tartışmalı olmakla birlikte, Hp eradikasyon tedavisi ile SHE'si olan sirotik hastalarda psikometrik testlerde kısmen düzelme olduğu ve HE'si olan sirotik hastalarda özellikle gastrik amonyak düzeyi olmak üzere kan amonyak düzeylerinde azalma yaptığı söylenebilir. Bu düzelmenin antibiyotik kullanımından sonra gözlenen gastrik kolonizasyonda azalmadan mı yoksa kolonik kolonizasyondaki azalmadan mı kaynaklandığı konusu tartışmalıdır. Bu nedenle SHE ve/veya HE'si olan sirotiklerde, Hp gibi amonyak üreten organizmalar ile ensefalopati arasındaki olası ilişkiyi gösterecek çok hasta katılımlı, prospektif randome kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
2. Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, et al. A dynamic transmission model for predicting trends in helicobacter pylori and associated diseases in the United States. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 228-37.
3. Graham DY, Malathy HM, Evans DG, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
4. Özden A. Midemizdeki yabancı. *Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayını*. 2001.
5. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. *Nature* 1997; 338: 539-47.
6. Atherton JC, Peek RM, Tham KT, et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vac A, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1997; 112: 92-99.
7. Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. CagA pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I specific and disease associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14648-53.
8. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:43-57.
9. Negrini R, Savio A, Appelmek BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 1997; 2: S13-16.
10. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Herat J* 1994; 71: 437-39.
11. Butterworth RF. Complications of cirrhosis: Hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32: S171-80.
12. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, et al. Screening for subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32: 748-53.
13. Summerskill WHJ Wolpert E. Ammonia metabolism in the gut. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 633-39.
14. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *J Hepatol* 2000; 32: 1035-38.
15. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 726-31.
16. Calvet X, Navarro M, Gil M, et al. Seroprevalence and epidemiology of Helicobacter pylori infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1249-54.
17. Shimamoto C, Hirata I, Katsu K. Breath and blood ammonia in liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 443-45.
18. Gubbins GP, Moritz TE, Marsano LS, et al. Helicobacter pylori is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1906-10.
19. Chakrabarti P, Zullo A, Hassan C, et al. Helicobacter pylori, gastric juice and arterial ammonia levels in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 578-81.
20. Scotiniotis IA, Lucey MR, Metz DC. Helicobacter pylori is not associated with subclinical hepatic encephalopathy in stable cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2744-51.
21. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, et al. Helicobacter pylori infection, plasma ammonia levels and psychometric testing in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2214-18.
22. Miyaji H, Ito S, Azuma T, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis. *Gut* 1997; 40: 726-30.
23. Vasconez C, Elizalde JI, Liach J, et al. Helicobacter pylori, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effects of eradication. *J Hepatol* 1999; 30: 260-64.
24. Miquel J, Barcena R, Boixeda D, et al. Role of Helicobacter pylori infection and its eradication in patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1067-72.