

KLİNİK ARAŞTIRMA**ÜLSER DELİNMELENERİNİN DİKİŞLE ONARIMINDAN SONRA HELİKOBAKTER PİLORİ YOKEDİMİNİNİNİN ÜLSER YİNELEMESİNE ETKİSİ****THE IMPACT OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION AFTER PRIMER SUTURE OF PERFORATED DUODENAL ULCERS**

Bülent ÇALIK
Muharrem KARAOĞLAN
Ceylan TUNÇOK
Hüseyin COŞKUNÇAY
Mustafa TİRELİ

ÖZET

AMAÇ: Peptik ülser delinmelerininin dikişle onarımından sonra, H. pilori yokedeiminin ülser yinelemesini azaltıp azaltmadığına karar vermek.

Dikişle onarım yöntemi %30-80 gibi yüksek ülser yinelemesi ile sonuçlanmaktadır. Peptik ülser delinmeli hastalarda H. pilori infeksiyonunun yaygın olduğu bildirilmektedir. Dikişle onarımından sonra, H. pilori yokediminin uzamış bir ülser iyileşmesi mi sağladığı yoksa yok edimin eşzamanlı kesin ameliyatı mı gerektirdiği henüz belirsizdir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2002-Aralık 2003 tarihleri arasında peptik ülser delinmesininin laparotomi ile onaylanan 95 hastadan 78'i çalışma için seçildi. 66(%84.6) olguda H. pilori enfeksiyonu olduğu gösterildi. Bu Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I (Yokedim grubu, s=34) .Grup II (Kontrol grubu, s=32).Grup I hastalara tek kür anti-helikobakter sağaltımı (KLA 4x250 mg+ AMX 4x500 mg); Grup II hastalara ise 4 haftalık Proton Pompa baskılama (PPB) sağaltımı(Lansoprol, 2*30 mg/gün) uygulandı. Hastalar evine gönderildikten iki ay sonra ülser iyileşmesi açısından, bir yıl sonra ülser yinelemesi açısından endoskopi ile kontrol edilerek değerlendirildiler.

BULGULAR: İzlem sırasında iki ay sonraki endoskopi kontrollerinde yokedim grubundaki 33(%97); Kontrol grubundaki 29(%91,4) olguda ülser iyileşmişti. İki grupta da İlk ülser iyileşmesi benzerdi (p=1.00). Bir yıl sonraki endoskopik değerlendirmede yokedim grubunda 4 (%11.7); Kontrol grubunda ise 16 (%50.0) olguda ülser yinelemesi gelişti. Yokedim grubundaki ülser yineleme oranı, kontrol grubunununkinden istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.002).

SONUÇ: H. Piloninin eşlik ettiği peptik ülser delinmeli hastalarda H. pilori yokedilirse ülser yineleme oranı azalır. Yaygın peritonit varlığında acil asit azaltıcı sağaltımlar gereksizdir.

Anahtar sözcükler: Peptik ülser, Delinme, Yokedim

SUMMARY

AIM: To determine whether eradication of H. pylori could reduce the risk of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer. We sought that simple closure has been associated with high ulcer recurrence rates of 30% to 80%.Recently, a high prevalence of H. pylori infection has been reported in patients with perforations of peptic ulcer. It is unclear whether eradication of the bacterium confers prolonged ulcer remission after simple repair and hence obviates the need for an immediate definitive operation.

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Cerrahi Kliniği, Yenişehir, 35120 İZMİR

(Op. Dr. H. Çokunçay, Emekli Kli. Şef Yrd. Op. Dr. M. Karaoğlan Kli. Başasistanı, Op. Dr. C. Tunçok, Op. Dr. B. Çalık

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD. Manisa

(Prof. Dr. M. Tireli)

Yazışma: Dr. M. Karaoğlan

MATERIAL AND METHOD: From January 2002 to December 2003, 95 patients were confirmed to have peptic ulcer perforation by laparotomy and 78 patients were eligible for the study. 66 (84.6%) patients were shown to be infected by *H. pylori*. *H. pylori* positive patients were randomized into two groups as group I (n=36, Eradication group), and Group II (n=32, Control group). For cases in eradication group, triple anti-helicobacter therapy (KLACID 4x250 mg+ AMOXICILLINE 4x500 mg) were performed while only 4-week PPI Therapy (Lansoprol, 2*30 mg/gün) for control group. In Follow-up periods, endoscopic controls was performed 2 month and 1 year after hospital discharge for surveillance of ulcer healing and ulcer recurrence status.

FINDINGS: 33(97.0%) patients in the eradication group and 29(91,4%) patients in control group had ulcer healed at 2 month). Initial ulcer healing rates were similar in the two groups (p=1.00). After 1 year, ulcer relapse was observed in 4(11.7%) patients in eradication group while 16(50.0%) patients in control group. Difference between two groups was statistically significant (p=0.002).

CONCLUSION: Eradication of *H. pylori* prevents ulcer recurrence in patients with *H. pylori*- associated perforated peptic ulcers, and thus, immediate acid-reduction surgery in the presence of generalized peritonitis is unnecessary.

Key Words: Eradication, Peptic ulcer, Perforation

GİRİŞ

H. pylori'nin keşfi peptik ülser hastalığının sağaltımında bir devrim niteliğindedir. Geçmişte ülser hastalarının iyiletiliminde salgi azaltıcı ilaçlar ve çok gerekli olduğunda cerrahi girişim uygulanırdı. Cerrahi girişim için gereklilik ölçütü, medikal sağaltımın başarısız olmasıydı. Ülser hastalığının kontrolünde *H. Piloni* (HP) yok edim sağaltımının başarısı elektif cerrahi ameliyatların yeniden gözden geçirilmesine neden oldu ve bu ameliyatlara duyulan gereksinimde de önemli ölçüde bir azalma sağladı (1). Çoğu hastada gereksiz cerrahi girişimler ve böylelikle ameliyata bağlı gereksiz sekellerin oluşumlarının önüne geçildi. Cerrahi girişimlerdeki etkiniliğin de distal gastrektomi sırasında helikobakterlerin kolonize olduğu distal mide kısmının çıkarılması ve safranin HP için bakterisid etkisiyle açıklanmaktadır. Ayrıca vagotomi sonrası HP prevalansında azalma olmadığı da son çalışmalarda bildirilmektedir (2).

Delinmiş peptik ülserin kontrolü, tartışmalı bir durumdur. Basit dikişle onarım yöntemi %30-80 gibi yüksek ülser yineleme oranlarıyla birlikte (3,4). Ülser hastalığında hastalığın ve sonraki yinelenmesinin ana nedeni olarak mide asidi gösterildiğinden beri delinmiş peptik ülser tanılı hastalarda eş zamanlı olarak gerçekleştirilecek asit düşürücü cerrahi işlemlerin yineleme eğilimini ortadan kaldırdığı savunulmaktaydı (5). Cerrahi girişimlerin etkinliğinde bile altta yatan nedenin *H. pilori* enfeksiyonu olması merak uyandırmaktadır. Yakın dönemdeki çalışmalar, vagotomi sonrasında *H.piloni* sıklıklarında bir değişiklik olmazken parsiyel gastrektomi sonrasında önemli

düşüşler görüldüğünü bildirmiştir. Söz konusu azalmanın en olası nedeni, hastalığın genelde tutulum yeri olarak seçtiği distal midenin ameliyat sırasında alınmış olmasıdır. Ayrıca safra *H. pilori* için de bakterisit etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (6).

Bakteri ile peptik ülser delinmesi arasında nedene dayalı bir ilişki olup olmadığı tartışmalıdır. Bu nedenle peptik ülser delinmesi olan hastalarda *H. pilori* yokediminin kalıcı ülser iyileşmesi sağlayabildiğini göstermek amacıyla ileriye dönük bir çalışma yaptık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2002- Aralık 2003 tarihleri arasında Tepecik EA Hastanesi 2. Cerrahi Kliniğinde 88'i erkek, 7'si kadın olmak üzere toplam 95 hastada laparotomi ile peptik ülser delinme olgusu saptandı. 17 (%17.9) hastanın koşulları çalışma için uygun değildi. Bu hastaların 6'sı 70 yaşın üzerindeydi. Bir hastada onarılan delinme yerinden fistül gelişti ve hastaya düzeltici ameliyat yapıldı. Bir hastada mide ülseri delinmesine safra kesesi delinmesi eşlik ediyordu, hastaya kolesistektomi ve trunkal vagotomipiloroplasti ameliyatı yapıldı. Bir hastada mide ülseri delinmesi, pilor stenozu zemininde gelişmişti. Hastaya trunkal vagotomi-gastroenterostomi-Braun anastomoz uygulandı. Bir hastada deliğin çapı 15 milimetrenin üzerindeydi. Hastaya trunkal vagotomipiloroplasti uygulandı. Beş hasta İzmir dışında oturmuyordu ve hastaların izleminin zor olduğu düşünülerek çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta postoperatif dönemde yaygın peritonit ve sepsise bağlı kaybedildi. Bir hastada daha önce geçirilmiş mide operasyonu

öyküsü vardı (Tablo 1). Kalan 78 hastanın 66'sı (%84.6) *Helikobacter pilori* ile infekteydi. HP ile infekte bu 66 hasta, Grup I (Yokedim grubu, s=34); Grup II (Kontrol grubu, s=32) olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grup yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, daha önce ülser öyküsü olup olmadığı, daha önce ülser sağaltımı alıp almadığı, gece ağrısı yakınmasının varlığı, deliğin büyüklüğü, periton bulaşının şiddeti ve sağaltım yöntemi açısından karşılaştırılabilir durumdaydılar (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmadan çıkarılan hastalar (s=17)

Dışlanma nedeni	Hasta sayısı
>70 yaş	6
İzmir dışında yaşayanlar	5
Perforasyon deliğinden fistül gelişmesi	1
Safra kesesi perforasyonu eşlik etmesi	1
Perforasyon deliği >15 milimetre	1
Pilor stenozu zemininde gelişen perforasyon	1
Jeneralize peritonit ve sepsise bağlı kayıp	1
Daha önceden geçirilmiş mide ameliyatı öyküsü	1

Tablo 2. Hastaların özellikleri

	Eradikasyon grubu	Kontrol grubu	p
	(s: 34)	(s: 32)	
Yaş (yıl)	37.82 ± 12.71	40.31 ± 11.19	0.403
Cinsiyet			
Kadın	1	3	0.348
Erkek	33	29	
Sigara alışkanlığı			
Yok	10	3	0.041
Var	24	29	
Daha önce ülser öyküsü			
Yok	14	12	0.760
Var	20	20	
Daha önce ülser tedavisi			
Yok	26	28	0.246
Var	8	4	
Gece ağrısı			
Yok	22	18	0.482
Var	12	14	
Perforasyonun boyutu (mm)	3.94 ± 1.63	3.84 ± 2.58	0.854
Periton kontaminasyonu			
Hafif	7	4	0.193
Orta	21	26	
Ağır	6	2	

Hastaların Seçilme ölçütleri

Bu çalışmaya delinmiş peptik ülserin klinik ve radyolojik belirtileri olan hastalar alındı. Bu çalışma Tepecik Eğitim Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya alınabilmeleri için hastaların onayları alındı. Çalışmaya yetmiş yaşından büyük, on-altı yaşından küçük hastalar ile daha önce gastrektomi ve/veya vagotomi ameliyatı geçirmiş hastalar alınmadı. Yine son dört hafta içinde antibiyotik ve/veya asit baskılayıcı sağaltım alan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Uygulamalar

Tanı konan ve ameliyata alınması düşünülen hastalara ağız yoluyla beslenme kesilerek, damar içi yolla sıvı desteği ve analjezikler verildi. Anestezi induksiyonu sırasında hastaya Seftizoksim sodyum 1 gram uygulandı. Cerrahi girişimden önce hastaya başka bir antibiyotik ve asit baskılayıcı sağaltım verilmedi. Laparotomi ile duodenal ülser perforasyonu onaylandıktan sonra bükülebilir bir gastroskop ile antrum mukozasından iki adet biyopsi alındı. Örneklerden bir tanesi hızlı üreaz testi (CLO testi) için kullanılırken, diğeri histolojik inceleme için %10'luk formolün içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Perforasyon deliği 3/0 atravmatik ipek dikişlerle basit olarak kapatıldı ve üzerine omentoplasti eklendi. Vagotomi ve/veya gastrektomi gibi asit azaltıcı işlemler yapılmadı. Deliğin kapatılmasından sonra ilk serum fizyolojik ile periton lavajı yapıldı. Ardından Winslow'a bir adet dren konarak batın kapatıldı. Ameliyat sonrasında hastalar servise alındı. Postoperatif üçüncü güne kadar hastalara damar içi yolla sıvı desteği verildi. Postoperatif üçüncü günde hastaların nazogastrik sondaları çıkarılıp, ağız yoluyla beslenmeye geçildi.

Helikobakter pilori Durumunun Tanımlanması

Hızlı üreaz testi olumlu olan ve/veya mide biyopsi örneklerinin patolojik incelemesi olumlu olan hastalar H. pilori olumlu olarak kabul edildiler.

Hızlı üreaz testi: Ameliyat esnasında veya kontroller sırasında alınan mide biyopsi örnekleri 0.5 cc distile su içerisine kondu ve üzerine H. pilori kiti (Ayraç) eklendi. Pembe veya kırmızı renk değişikliği olumlu tepkime olarak kabul edildi. 30 dakika ile 24 saat arasında testin olumluluğu değerlendirildi. 24 saat içinde renk değişikliği olmaz ise H. pilori olumsuz olarak kabul edildi.

Patolojik değerlendirme: Ameliyatta veya kontroller sırasında alınan mide biyopsi örnekleri %10'luk formol içerisinde Tepecik Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarına gönderildi. Biyopsiler burada bir gece %10'luk formolde fikse edildikten sonra rutin izleme alındı. Bu işlemde parçalar sırayla %70-80-90'luk alkol çözümlerinden, absöüt alkolden, üç kez ksilen-den ve 60°C'lik sıcak parafinden geçirildi. Hematoksilen-Eozin boyama için 5 µ kalınlığında kesitler lam üzerine alındı. 70°C'lik etüvde 30 dakika bekletildikten sonra karmende deparafinize edilip yükselen derecelerde alkolden geçirildi (%70-80-90). Beş dakika Hematoksilende bekletildi. Akan su altında yıkandıktan sonra, Eozinde bir dakika bekletildi. Alkollerden (%70-80-90) tekrar geçirildikten sonra kurutulup balsam damlatılarak lamel ile kapatıldı. Işık mikroskopunda x 100, x 400 büyütmede incelendi. H. pilori varlığı olumlu; yokluğu olumsuz olarak değerlendirildi.

Sağaltım Protokolü

Bu çalışmaya sadece basit dikişle onarım ameliyatı yapılmış, H. pilori olumlu hastalar alındı. Ağız yoluyla beslenmeye geçildikten sonra hastalar iki sağaltım grubundan birisi için rastgele olarak seçildiler. Hastalar geliş sıralarına göre, ardışık yöntemle iki sağaltım grubundan birisine dahil edildiler.

1. Gurup I: Yok edim grubu

Bu sağaltım grubuna alınan hastalara 14 gün süreyle Klaritromisin 500 mg tablet 2x1 ve Amoksisilin 1 gram tablet 2x1 ve 28 gün süreyle Lansoprazol kapsül 30 mg 2x1 verildi.

2. Grup II: Kontrol grubu

Bu sağaltım grubuna alınan hastalara 28 gün süreyle Lansoprazol 30 mg kapsül 2x1 verildi (Tablo 3).

Hastaların sağaltıma uyumlarını kontrol etmek için ikinci ve dördüncü haftalarda hastaneye çağırıldı.

Tablo 3. Erken sonuçlar

	Eradikasyon grubu (s: 34)	Kontrol grubu (s: 32)	p
H. pylori eradikasyonu	32 (%94.1)	5 (%15.6)	0.001
İlk ülser iyileşmesi	30 (%88.2)	28 (%87.5)	1.000

İzlem

Çalışmaya alınan tüm hastalar ikinci ayda ve birinci yılda kontrole çağırıldı. Bu kontrollerde hastaların

hangi sağaltım grubunda olduğunu bilmeyen bir gastroenterolog tarafından hastalara gastroskopi yapıldı. İkinci aydaki ilk ülser iyileşmesi oranları ile birinci yılsonundaki ülser yinelenme oranları aynı yöntemlerle değerlendirildi. Ülseri ikinci ayda iyileşmeyen hastalara dört hafta daha Lansoprazol 30 mg kapsül 2x1 tedavisi verildi ve dördüncü ayda tekrar gastroskopi yapıldı. Eğer hastada hala ülser iyileşmesi gözlenmediyse ilk sağaltımın başarısız olduğu kabul edildi ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Student - t testi, iki yönlü tablolarda ise veri dağılımına göre Chi-Square ya da Fisher'in exact testi kullanıldı. Analizler "SPSS 10.0 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı; $p > 0,05$ ise anlamsız olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablolar incelendiğinde ve hasta özellikleri her iki grupta karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, ülser öyküsü, ülser sağaltımı, gece ağrıları, delik çapı ve peritoneal kirlenme yönünden iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0,05$) olmasına karşın yalnızca sigara alışkanlığı yönünden fark anlamlı bulundu ($p = 0,04$).

H. pilori yok edimi, yokedim grubunda 32(%94.1) olguda; kontrol grubunda ise 5(%15.6) olguda sağlandı. Beklendiği gibi H. pilori yokedim oranı, yokedim grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksekti ($p = 0,001$) (Tablo 3).

Kontrol grubundaki 5 hastada istenmeden H. pilori yokedimi gerçekleştiği görüldü. Bu hastalardan alınan ayrıntılı öyküde hastaların erken postoperatif dönemde H. pilori yok ediminde etkili bazı antibiyotikler kullandıkları ortaya çıktı.

İkinci ay sonundaki kontrolde ülser iyileşme oranları her iki grup içinde benzer durumdaydı. Tekrarlanan Lansoprazol dozlarına karşın yokedim grubunda 4 hastada; kontrol grubunda 4 hastada iyileşmeyen peptik ülser saptandı. Yok edim grubundaki 30(%88.2) hastada, kontrol grubundaki 28(%87.5) hastada tam peptik ülser iyileşmesi saptandı. ($p = 1,00$) (Tablo 3).

Hastalar çalışma protokolüne sadık kalınarak sıkı bir şekilde izlendi. Bir yıl sonunda 66 hastadan 14'ünde peptik ülser yinelemesi gelişti. Yokedim grubunda ancak 2 hastada bir yıl sonunda peptik ülser alevlenmesi saptandı. Bu hastalardan 1'inde hafif derecede pilor stenozu saptandı. Diğer hasta ise asemptomatikti. Kontrol grubunda ise bir yıl sonundaki kontrollerde 12 hastada ülser yinelemesi saptandı. Bu hastalarda 5'i asemptomatikken, 5'inde ülser yakınmaları vardı. 1'inde kanama gelişti, 1'inde ise pilor stenozu gelişti. Yok edim grubunda bir yıl sonunda peptik ülser yinelemesi 2(%6.7) iken; kontrol grubunda 12(%42.9)'du. Yokedim ve kontrol gruplarında peptik ülser yinelenme oranları anlamlı derecede farklıydı. (p=0.002) Peptik ülser yinelemesi görülen 14 hastanın hepsi persistan H. pilori infeksiyonu ile ilişkili olarak değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4. 1 yıllık izlem sonuçları

	Eradikasyon grubu (s: 30)	Kontrol grubu (s: 28)	p
Tüm ülser rekürrensi	2 (%6.7)	12 (%42.9)	0.002

TARTIŞMA

Eskiden beri peptik ülser oluşumunda, mide asidinin en önemli etken olduğuna inanıldığından, ülser iyiletiliminde kullanılan tıbbi sağaltımların ve cerrahi girişimlerin temel hedefi, mide asidinin azaltılmasına yöneliktir. Tıbbi sağaltımın başarısız olduğu zaman cerrahi girişime başvurulması standart bir uygulamaydı (1). Helikobakter pilorinin keşfine dek gastrektomiler, vagotomiyle birlikte drenaj ve proksimal gastrik vagotomiler gibi pek çok cerrahi girişim yöntemleri bildirilmekte ve uygulanmaktadır (1, 6-8). H. pylori'nin keşfi, peptik ülser hastalığının iyiletiliminde yeni bir sayfa açmıştır. H. pilori yokedim sağaltımındaki başarı, peptik ülser hastalığının kontrolünde cerrahi girişim gerekçelerinin yeniden düzenlenmesini sağlamıştır. Peptik ülser hastalığında elektif cerrahi girişim gereksinmesi oldukça azalmıştır. Cerrahi girişimin etkinliğinde bile altta yatan etkenin H. pylori infeksiyonu olması dikkati çekmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar bu savı doğrulamaktadır ve vagotomi sonrasında H. pylori infeksiyonu görülme oranları % 85-100 olarak bildirilmiştir (9-12). Bir çalışmada vagotomi geçirmiş 317 hastayı ortalama 8 yıl süreyle izlenmiş ve % 85'inin infekte olduğunu bildirilmiştir(10).Başka bir

çalışmada da hastaların yüksek selektif vagotomi sonrasında %94 oranında halen H.pylori'yi taşıdıklarını bildirilmiş, buna karşın gastrektomi geçirmiş hastalarda enfeksiyon oranlarının % 50'nin altında olduğu da bildirilmiştir (13,14). Bakterinin parsiyel gastrektomi sonrasında, stomadan çok korpusta olduğunu bildirilmiştir (15). Gastrektomi sonrasındaki düşük H. pilori enfeksiyonu olasılığı, hastalığın genellikle tutulum yeri olarak seçtiği distal midenin operasyon sırasında alınmış olması ve mide ortamını bakterinin yaşaması için uygun olmayan bir mikroçevre haline getiren safra reflüsü ve hipoklorhidriye bağlanmıştır. Bu hipotezi test etmek için parsiyel gastrektomi sonrasında Roux en Y biliyer sapıtma uygulanan bir grup hastada çalışmalar yapılmıştır. Safra reflüsünün engellenmesi durumunda gastrik kalıntıda H. pilori'nin tekrar kolonize olduğunu gösterilmiştir (14). Peptik ülser için yapılan çalışmalarda antrektomi ile birlikte uygulanan vagotomi, uzun süredir en düşük peptik ülser yinelenme oranına sahip cerrahi girişim yöntemidir. Bu nedenle onlarca yıldır cerrahlar, H. pilori'nin doğal yerleşim yerini çıkararak, bu sayede asit salgılanmasını azaltarak ve bakteriyi safra ile yüzyüze getirerek farkında olmadan H. pilori yok edimi yapmaktaydılar (7).

"H. pilori'nin varlığı delinme sıklığını artırmakta mıdır?" sorusu tam olarak hala yanıt bulamamıştır. Bu konuda yapılmış çalışmaların sayısı çok fazla değildir ve bu konuda az sayıda çalışma bildirilmektedir ve farklı farklı sonuçlar da bildirilmektedir (14-19).

Delinme, kanama ve anastomoz ülserinden dolayı ameliyat edilen 113 hastada, delinme olanların %92'sinde, kanamalı ülseri olanların %55'inde ve ülser stenozu olanların %55'inde H. pilori infeksiyonu saptanmıştır (17). Burada delinmiş ülserde H. pilori sıklığı, diğer hastalıklardaki sıklığından anlamlı bulunmaktaydı. Bu çalışmada delinmesi olan hastalarda H. pilori infeksiyonu oranı bizden daha fazla olmasına karşın bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Burada olasılıkla bizim delinmesi olan hasta sayımızın fazla olması oranı etkilemiştir (78 tane peptik ülser delinmesi olan hastanın 66'sında H. pilori olumlu olarak bulunmuştur. %84.6).

Başka bir çalışmada ise 45 hasta değerlendirilmiş, bunların 15'inde komplike duodenal ülser, 15'inde delinmiş duodenum ülseri ve diğer 15'inde ülseriz dispepsi saptanmıştır. Delinmesi olan hastalarda ameliyat sırasında koparma biyopsisi alınırken, öteki

hastalardan mide antrumundan biyopsi alınmıştır. H. pilori olumluluk ölçütleri, kültürde üretim, hızlı üreaz testi ve Giemsa boyası ile belirlenmiştir. Bu hastalar karşılaştırıldığında, delinmiş duodenal ülseri olan hastalardaki H. pilori olumluluk oranı artışı görülmemiştir (18).

H. pylori yokediminden sonra peptik ülser yinelenme oranının azaldığı görülmektedir ve delinmiş peptik ülseri olan ve cerrahi gerektirmeyen duodenal ülseri olan hastalarda H. pilori enfeksiyonu sıklığı araştırılmıştır. Sonuçta bu iki grup arasında H. pilori serum ve gen göstergeleri açısından belirgin bir fark bulunamamıştır. H. pilori enfeksiyonunun peptik ülser delinme etyolojisi ile ilişkisinin olmadığı düşünülmüştür (16).

Ülkemizden bildirilen bir çalışmada 18 hastaya bilateral trunkal vagotomi ve Weinberg piloroplasti ameliyatı yapılmıştır. Ameliyat sırasında antrumdan alınan biyopsi örneklerinin 16'sında H. pilori saptanmıştır. Sonuçta delinmiş duodenal ülseri olan hastaların büyük bir çoğunluğunda H. pilori olumlu bulunmuştur ve bu hastalara ne şekilde cerrahi sağaltımı yapılırsa yapılsın mutlaka H. pilori yok edim sağaltımının da yapılması gerektiği savunulmuştur (17). Bu konuda yapılmış çok fazla sayıda çalışma olmamasına karşın varolan çalışmalar delinme ile H. pilori arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu durum da bizim çalışmamızda vardığımız sonuçları desteklenmiştir.

Delinmiş peptik ülser için hangi sağaltımın en iyi olduğu konusu oldukça tartışmalıdır. Delinmiş peptik ülserin acil basit dikişle onarımına ek olarak gerçekleştirilecek asit azaltıcı cerrahi girişimin ülser yinelenmesini azalttığı savunulmaktadır (6,23). Ancak 1937 yılında Graham tarafından ortaya atıldığından beri basit dikişle onarım girişimi en yaygın sağaltım yöntemi olmuştur (6, 25). Günümüzde basit dikişle onarım yöntemi laparoskopik olarak da yapılabilmektedir (20,21).

Basit dikişle onarım yapılan hastalarda gerçekleştirilen uzun dönem izlem çalışmaları ülser alevlenme sıklığının yüksek olduğunu ortaya koymuştur (27,28). Bornman tarafından yapılan ileriye dönük bir çalışmada basit dikişle onarım cerrahisi yapılan ve 42 ay boyunca izlenen 131 hastanın 48'inde (%42.5) ülser yinelenmesi saptanmıştır. Bu hastaların %30'u gerilemeyen semptomlar ya da yinelenmiş ülser komplikasyonları nedeniyle ileri cerrahi girişim gerektirmekte-

teydiler (22). Geçmişte, hastaların tümünde olmasa da bazılarında delinme sonrasında ülserlerin neden tekrarladığı açıkça bilinmiyordu. Hem akut hem de kronik peptik ülserler, delinme sonrasında yineleyebilir. Basit dikişle onarım sonrasındaki mide asidi salgılanması ve serum gastrin düzeyleri, ülserin yinelenmesine ilişkin bilgi taşımamaktadır(31). Genç yaşta olma, sigara kullanma ve cerrahi girişimlerin üzerinden uzun zaman geçmiş olması ülser yinelenmesi ile ilişkilidir (22,23).

Basit dikişle onarım yönteminin memnun etmeyen sonuçları nedeniyle acil asit azaltıcı girişimler kuvvetle savunulmaktaydı. 1980'li yıllarda yapılan çok sayıda ileriye dönük rastgele çalışmada peptik ülser delinmesinin basit dikişle onarım girişimine acil proksimal gastrik vagotominin eklenmesi durumunda peptik ülser yinelenme oranlarının anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir Her ne kadar çok güvenli olduğu ve perioperatif gelişen komplikasyon (Karışım) oranlarında artış olmadığı bildirilse de proksimal gastrik vagotomi beceri gerektiren ve daha uzun süren bir girişimdir. Elektif peptik ülser ameliyatlarında yakın zamanda görülen sayıca azalma ile birlikte, delinmiş peptik ülser saptanan hastalarda yapılacak acil gastrik vagotomi, bu ameliyatı yapan hekimler için uygulaması kolay bir girişim olmamaya başlamıştır (3-5).

Çalışmamızda H. pilori'nin yok ediminin ardından mide asidinin salgılanmasını baskılayıcı ilaç kullanımını olmadığında 1 yıllık izlemlerde hastaların %93.3'ünde peptik ülser görülmemiştir. Düzleme oranları, hem komplike olmayan peptik ülserdeki H. pilori yokedimi sonrasındaki düzleme oranlarına, hem de acil proksimal gastrik vagotomi sonrasında elde edilen düzleme oranlarına benzerdir (29-32). H.pilori'nin yüksek olasılığı ve yok ediminden sonra çok az sayıda ülser yinelenmesi görülüyor olması ışığında bu bakterinin peptik ülser delinmesi olan hastalardaki ülserle kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır.

H. pilori yok edim sağaltımının peptik ülser hastalığındaki başarısına karşın hala cerrahi girişime gerek duyulan durumlar vardır. Bunları acil ve acil olmayan durumlar olarak ikiye ayırabiliriz: Acil olmayan ve tıbbi sağaltıma dirençli peptik ülserler, yokedim sağaltımına dirençli ülserler, yokedim sağaltımını tolere edemeyen ülserler, yinelenen ülserler ve pilor stenozu gelişen olgulardır. Acil durumlar ise endoskopik kontrolü yapılamayan kanamalı ülserler, tekrarlayan kanamalar ve peptik ülser delinme olgularıdır (2).

Acil ameliyatlarda peptik ülserde kanama ya da delinme görülmesi durumlarında uygulanmaktadır. Terapötik endoskopideki gelişmeler kanayan peptik ülserlerde acil cerrahi girişim gerekliliğini azaltmıştır (24). Ancak genel durumu kötü olan hastalarda ve çok sayıda tıbbi sorunu olan yaşlı hastalarda endoskopik sağaltım başarısız olduğunda hala acil cerrahiye gerek duyulmaktadır. H. pilori ile ilişkili kanama olgularında yapılan yakın dönemdeki çalışmalar asit salgılanmasını azaltan ilaçlarla yapılan sağaltım ile karşılaştırıldığında H. pilori yok edim sağaltımının ülser yinelemesi ve kanama tekrarını önlemede daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur (26,27). Ayrıca daha önce kanama olmamış hastalarda yok edim sağaltımının gelecekteki peptik ülser kanaması olma riskini de azalttığı gösterilmiştir (28).

Tablo 5. H. pilori tedavisinde güncel seçenekler

Kombinasyonlar	Süre	Eradikasyon (%)
1 RBC 4x1 tb, AMK 4x500 mg + MET + 2 hafta 4x250 mg		80
2 RBC 4x1 tb, TE 4x500 mg + MET + 2 hafta 4x250 mg		80+
3 Omeprazol 2x20 mg + AMK 4x500 mg 2 hafta		70
4 Omeprazol 2x20 mg + AMK 4x500 mg + 2 hafta MET 4x250 mg		80+
5 Omeprazol 2x20 mg + KLA 4x250 mg + 1 hafta MET 4x250 mg		90
6 Omeprazol 2x20 mg + KLA 4x250 mg+ 2 hafta AMK 4x500 mg		90
7 AMK 4x500 mg + MET + 4x250 mg + 2 hafta H2RA 2x150 mg		70
8 KLA 4x250 mg + AMK 4x500 mg 2 hafta		80+

KLA:klaritromisin MET: metronidazol
H2RA: H2 reseptör antagonisti AMK: Amoksisilin

Sonuçta 1990 yıllarında Helikobakter Piloninin keşfi ile başlayan anti- helikobakter sağaltımında tekli, üçlü, dördümlü protokoller uygulanmakta ve bu sayede %85-90 ülser iyileşmesi sağlanmaktadır (Tablo 5). Ülser yinelenme oranlarının anti-Helikobakter rejimlerinin uygulandığı olgularda %8-9 oranlarına düşürüldüğü halde yalnızca anti-ülser rejimlerinin uygulandığı olgularında %30'lar üzerinde kalmaktadır. Literatürde bildirilen çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (33-39). Bir çalışmada HP(+) olgularda 6-18 aylık süreç sonunda anti-HP sağaltımı yapılmayanlarda yinelenme oranını %54; anti-HP sağaltımında ise %6 yinelenme oranı; aynı

araştırmacıların başka bir çalışmasında ise bu oranların %64;%6 olduğunu bildirilmektedir. Günümüzde duodenal Ülser patogeneğinde HP'in esas faktör olduğundan geniş spektrumlu antibiotik sağaltım ile HP yok edim ve duodenal ülser yinelenmesi arasındaki ilişki doğrulanmış; bu nedenle HP yok ediminin ülser yinelenmesinde "Surrogate marker= Temel belirteç" olduğu ileri sürülmektedir (33). 77 olguluk başka bir dize çalışmasında 4-8 haftalık anti-HP sağaltımı sonunda yok edim oranını %84.8; üçlü HP ile yok edim sağaltımı sonucunda yinelenme oranını %6.1; yalnızca PPI ile ise %29,9 olarak bulunmuştur (34). 60 olguluk bir dizede ise %81 yok edim, %18.6 yinelenme; yalnızca PPI sağaltımında ise %71 yinelenme saptanmıştır(35). 202 olguluk ileriye dönük ve 60 olguluk geriye dönük bir dize çalışmasında %73 ve %56 HP olumluluğu saptanmıştır. 2 ve 5 yıllık izlem sonuçlarında ülser iyileşme oranları %80 den %33'e; %57 den %29 olarak saptarlarken; kontrol gruplarında ise bu oran %65 lerde kalmıştır. Yine bu çalışmada inatçı ülser gruplarında HP oranı %76-94 bulunurken, ülserlerin düzeldiği gruplarda %11-38 olduğu saptanmıştır. Geriye dönük çalışma gruplarında ise bu oranlar %90 ve %19 idi ve ülser yinelenmeleri bu grupta %81 ve %11 idi. İleriye dönük çalışma grubunda ise ülser riski 2 yıl sonunda HP(-) grupta %4-28 iken HP(+) ise %55-70 oranlardaydı(36). 129 olguluk bir dize çalışmasında HP(+) liği %84; dördümlü HP yok edim sağaltımı ile PPI ile %82 ve %87 gibi benzer oranlarda olmasına karşın bir yıl sonraki ülser yinelenmesi PPI guruplarında %38,1; dördümlü HP yok edim grubunda %4.8 oranlarındadır(37). 33 olguluk başka bir dizede ise yok edim oranı %23; yinelenme %9 olarak saptanmıştır (38). 47 olguluk bir dize çalışmasında ise üçlü HP yok edim sağaltımıyla yok edim oranını % 96 olarak saptanmış ve yaklaşık iki yıllık izlem sonunda yinelenme veya reoperasyon durumu bildirilmemiştir (39). Kendi 78 olguluk dizemizde ise HP(+)'liği %84; yok edim oranı %88..2-%87.5; bir yıl sonraki yinelenme ise HP yok edim grubunda %6.7; PPI grubunda ise %42.9 olarak bulunmuştur. Bu oranlar literatür bulgularıyla benzer durumdadır (Tablo 6).

Açık laparotomi ya da laparoskopik olarak yapılan basit dikişle onarım cerrahisi, özellikle genç yaşta hastalarda peptik ülser delinmelerinde öncelikli sağaltım seçeneğidir. Akut dönemden kurtulan ve iyileşen hastalarda H. pilori enfeksiyonu serolojik testlerle ya da endoskopik biyopsi ile kontrol edilmeli ve H. pilori ile enfekte olanlarda bakteri yok edim

Tablo 6. Literatürde delinen peptik ülserlerde H. Piloni yokedimi ve yineleme ilişkisi

Yazar	Yıl	Olgu Sayısı	İzlem(Yıl)	Yokedim(%)	Yineleme(%)
Neil ve ark(49)	1998		1,5		6,0
El Naakep ve ark(50)	2009	77		84,8	6,1
Bose ve ark(51)	2007	60		81	18,6
Kate ve ark(52)	2000	202	2-5	33-80	4-28
		60		90-19	11-18
Ng ve ark(53)	2000	129	1		4,8
Andresson ve ark(54)	2007	33		23	9
Metzger ve ark(55)	2000	47	2	96	0
Çalışmamız	2005	78	1	88	6,7

sağaltımı uygulanmalıdır. Acil mide asidi salgılanmasını azaltıcı cerrahi girişimler, kanama ya da tıkanıklık gibi komplikasyonların olmadığı durumlarda gereksizdir. Sonuç olarak; daha önce yapılan çalışmalarda ve çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre H. pilori ile ilişkili delinmiş peptik ülseri olan hastalarda, H. pilori yokedimi peptik ülser yinelemesini önlemektedir.

KAYNAKLAR

1. Strom M. Comparison between medical and elective surgical treatment of peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1988; 155: 159-165.
2. KM Chu. Helicobacter pylori infection: The reduced need for ulcer surgery. *HKMJ*, 1999; 5: 158-162.
3. Boey J, Lee NW, Koo J, Lam PH, Wong J, Ong GB. Immediate definitive surgery for perforated duodenal ulcers: a prospective controlled trial. *Ann Surg*, 1982; 196: 338-344.
- symptomatic outcome. *Ir Med J*, 1995; 88: 207-210.
4. Ceneviva R, de castro e Silva Junior O, Castelfranchi PL, Modena JL, Santos RF. Simple suture with or without proximal gastric vagotomy for perforated duodenal ulcer. *Br J Surg*, 1986; 73: 427-430.
5. Boey J, Branicki FJ, Alagaratnam TT, et al. Proximal gastric vagotomy. The preferred operation for perforations in acute duodenal ulcer. *Ann Surg*, 1988; 208: 169-174.
6. Abbasakoor F, Attwood SE, McGrath JP, Stephens RB. Simple closure and follow up H2 receptor antagonists for perforated peptic ulcer- immediate survival and
7. Sachdeva AK, Zaren HA, Sigel B. Surgical treatment of peptic ulcer disease. *Med Clin North Am*, 1991; 75: 999-1012.
8. Cuschieri A. Laparoscopic vagotomy. Gimmick or reality? *Surg Clin North Am*, 1992; 72: 357-367.
9. O' Connor HJ, Wyatt JI, Ward DC, et al. Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on campylobacter pyloridis. *Lancet*, 1986; 2: 1178-1181.
10. Peetsalu A, Maaros HI, Sipponen P, et al. Long-term effect of vagotomy on gastric mucosa and Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol*, 1991; 26: 77-83.
11. Sito E, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Helicobacter pylori infection after gastrectomy and vagotomy in duodenal ulcer patients. *J Physiol Pharmacol*, 1996; 47: 229-237.
12. Martin IG, Diament RH, Dixon MF, et al. Helicobacter pylori and recurrent ulceration after highly selective vagotomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995; 7: 207-9
13. O' Connor HJ, Wyatt JI, Dixon MF, et al. Campylobacter-like organism and reflux gastritis. *J Clin Pathol*, 1986; 39: 531-534.
14. O' Connor HJ, Newbold KM., Alexander- William J, et al. Effect of Roux-en-Y biliary diversion on Campylobacter pylori. *Gastroenterology*, 1989; 97: 958-964.
15. Loffeld RJ, Loffeld BC, Arends JW, et al. Retrospective study of Campylobacter-like organism in patients undergoing partial gastrectomy. *J Clin Pathol*, 1988; 41: 1313-1315.
16. Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Hasegawa H, Yamashita K et al. Helicobacter pylori in peptic ulcer perforation: age, sex and gender-matched -case-control study. *Act Trop Gastroenterol*, 1997; 138: 408- 09.
17. Mihmanlı M, İşgör A, Kabukçuoğlu F, Turkey B, Cıkla B, Baykan A. The effect of Helicobacter pylori in perforation of duodenal ulcer. *Hepato-Gastroenterol*, 1998; 45: 1610-1611.
18. Tokunaga Y, Hata K, Pyo J, Kitaoka A, Toguka A, Ohsumi K, et al. Density of Helicobacter pylori infection in patients with peptic ulcer Perforation. *J Am coll Surg* 1998; 186: 659-63.
19. Sim W. Helicobacter pylori infection in perforation peptic ulcer disease in India. *Trop Gastroenterol*, 1998; 142: 346-349.
20. Johansson B, Hallerback B, Glise H, Johnsson E. Laparoscopic suture closure of perforated peptic ulcer. A nonrandomized comparison with open surgery. *Surg Endosc*, 1996; 10: 656-658.

21. So JB, Kum CK, Fernandes ML, Goh P. Comparison between laparoscopic and conventional omental patch repair for perforated duodenal ulcer. *Surg Endosc*, 1996; 10: 1060-1063.
22. Boey J, Lee NW, Wong J, Ong GB. Perforations in acute duodenal ulcers. *Surg Gynecol Obstet*, 1982; 155: 193-196.
23. Koo J, Lam SK, Boey J, Lee NW. Gastric acid secretion and its predictive value after vagotomy for perforated duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol*, 1983; 18: 929-934.
24. Chung SS, Lau YJ, Sung JJ, et al. Randomized comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *BMJ*, 1997; 314: 1307-1311.
25. Bornman PC, Theodorou NA, Jeffery PC, et al. Simple closure of perforated duodenal ulcer: a prospective evaluation of a conservative management policy. *Br J Surg*, 1990; 77: 73-75.
26. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar CH. Helicobacter pylori eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc*, 1995; 41: 5-7.
27. Macri G, Milani S, Surrenti E, Passaleva MT, Salvadori G, Surrenti C. Eradication Helicobacter pylori reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding: a long-term follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 925-927.
28. Sonnenberg A, Olson CA, Zhang J. The effect of antibiotic therapy on bleeding from duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94: 950-954.
29. Jordan PH, Thornby J. Perforated pyloroduodenal ulcers. Long-term results with omental patch closure and parietal cell vagotomy. *Ann Surg*, 1995; 221: 479-486.
30. Sawyers JL, Herrington JL Jr. Perforated duodenal ulcer managed by proximal gastric vagotomy and suture plication. *Ann Surg*, 1977; 185: 656-660.
31. Hay JM, Lacaine F, Kohlmann G, Fingerhut A. Immediate definitive surgery for perforated duodenal ulcer does not increase operative mortality: a prospective controlled trial. *World J Surg*, 1988; 12: 705-709.
32. 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.
33. Neil GA, Suchover LJ, Johnson E, Bonca PD, Scoglund MI. Helicobacter pylori eradication as a surrogate marker for reduction of duodenal ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998; 12: 619-633.
34. El-Nakeep A, Fikry A, Abd el-Hamed TM, Fouda el Y, El Awady S, Youssef T, et Al. Effect of helicobacter eradication on ulcer recurrence after simple closure of perforated duodenal ulcer. *Int J Surg*, 2009; 7: 126-9.
35. Bose AC, Kate V, Ananthkrishnan, Parija SC. Helicobacter pylori eradication prevents recurrence after simple closure of ulcer recurrence. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22: 345-8.
36. Kate V, Ananthkrishnan N, Badrinath S. Effect of helicopter pylori eradication on the ulcer recurrence rate after simple closure of perforated duodenal ulcer: retrospective and prospective randomized controlled studies. *B J Surg*, 2001; 88: 1054-58.
37. Ng EKW., Lam YH, Sung JJY, Yung MY, Yung BN, To KF et Al. Eradication of helicobacter pylori prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation: Randomized controlled trial, *Ann Surg*, 2000; 231: 153-58.
38. Andreson H, Sillakivi T, Peetsalu M, Peetsalu A, Mikelsaar M. Persistence of helicobacter pylori infection in patients with peptic ulcer perforation. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 324-29.
39. Metzger J, Styger S, Sieber C, Von Flue M, Vogel B, Harder F. Prevalence of helicobacter pylori infection in peptic ulcer perforations. *Swiss Med wklly* 2000; 131: 99-103.

İLETİŞİM

Op. Dr. Muharrem KARAOĞLAN
 SB. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 2. Cerrahi Kliniği
 35120, İZMİR
 Tel: 0232 - 469 69 69 / 11 13
 Cep: 0537 - 279 73 84

Başvuru : 07.05.2009

Kabul : 30.06.2009