

KALP KAPAK CERRAHİSİNİ TAKİBEN ÜST GASTROİNTESTİNAL KANAMA GELİŞEN HASTALARDA HELICOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONUNUN ETKİNLİĞİ

THE ROLE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON UPPER GASTROINTESTINAL SYSTEM HEMORRAGE FOLLOWING CARDIAC VALVE REPLACEMENT SURGERY

Dr. İsa AK, Dr. Cengiz TÜRKAY, Dr. İlhan GÖLBAŞI, Dr. Ozan ERBASAN, Dr. Atalay METE, Dr. Ömer BAYEZİD

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ANTALYA

Adres: Dr. İsa AK, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı / ANTALYA

Özet

Amaç:

Kalp kapağı replasmanı sonrası antikoagulan tedavi alan hastalarda gelişen üst GİS kanamasında Helicobacter Pylori infeksiyonunun etkisini saptamaktır.

Hastalar ve Metod:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde Şubat 1996 - Şubat 1998 tarihleri arasında, mekanik kalp kapağı takılan ve antikoagulan tedavi alan 108 hastada Helicobacter Pylori antikoruna bakıldı. Ocak 98 tarihinden sonra ameliyat edilen 40 hastanın (Grup 1) preoperatif testlerinde 8 hastada HP (+) bulundu. Bu hastalar iki hafta süre ile omeprazole 40 mg/gün, klaritromycin 1500 mg/gün ve amoksisilin 1500 mg/gün ile kombinasyon tedavisi verildi. Ocak 98 öncesinde ameliyat olan hastalardan retrospektif olarak değerlendirmeye alınan 40 kişilik grupta (Grup 2) ise 9 hastada HP (+)'liği saptandı. Helicobacter Pylori infeksiyonunun tayini için kan örneği alınarak Enzyme-Linked Immunosorbant Assay olan Rapid Helisal testi uygulandı.

Sonuçlar:

Grup 1'de çalışma sürecinde hiçbir hastada üst GİS kanaması görülmedi. Grup 2'de HP (+) bulunan 9 hastanın 4'ünde semptomatik üst GİS kanaması gelişti. Üç hastada postoperatif bir ay içinde ve kan transfüzyonu gerektiren, bir hastada ise postoperatif sekizinci ayda ve kan transfüzyonu gerektirmeyen üst GİS kanama tespit edildi. İki grup arasında GİS kanaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,05$). Rapid Helisal test (+)'liğinin yaş ile arttığı belirlendi. Üst GİS kanamasının cins, protrombin zamanı değeri ve kapak pozisyonu ile ilişkili olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastalarda erken ya da geç dönemde kaybedilen olmadı.

Sonuç:

Sonuç olarak, Helicobacter Pylori infeksiyonu ile üst GİS arasındaki ilişkinin antikoagulan tedavi mevcudiyetinde güçlü olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kalp Kapak Cerrahisi, üst gastrointestinal kanama, Helicobacter Pylori

Summary

Purpose:

Evaluation of the role of helicobacter pylori infection on gastrointestinal system hemorrhage following cardiac valve

replacement surgery in group of patients who are taking anticoagulant therapy.

Methods:

Helicobacter pylori antibody was tested in 108 patient, who had undergone mechanic cardiac valve replacement surgery and been taking anticoagulant therapy between the dates of February-1996 and February-1998 at Akdeniz University, faculty of medicine, clinics of cardiovascular surgery.

In preoperative tests of the patients operated after January-98, helicobacter pylori antibody was found positive in 8 out of 40 patients (group 1). The combination therapy were given in two weeks of period consisting omeprazol 40 mg/day, clarithromycin 1500 mg/day and amoxicillin 1500 mg/day.

In retrospectively evaluated another 40 patient group (group 2) who had been operated before January-1998, a positive helicobacter pylori antibody were found in 9 out of 40. Blood specimen were taken to rule out the helicobacter infection and the Rapid Helical Test which is an Enzyme-Linked Immunosorbant Assay was applied.

Results:

In group one no upper gastrointestinal system hemorrhage were seen in any of the patients. In group two, symptomatic upper gastrointestinal hemorrhage occurred in 4 out of 9 patient who were previously found positive for helicobacter pylori. Out of these 4 patients; three had upper gastrointestinal hemorrhage requiring blood transfusion in one month period postoperatively, and the other one patient had hemorrhage after eight months postoperatively without the need of transfusion, respectively.

Statistically meaningfull differences were notified between the two groups of patients considering the gastrointestinal hemorrhage ($p < 0,05$). It was also signified that positivity of Rapid Helical Test is increased with age.

And no correlation were seen between the sex, prothrombin time, valve position and the upper gastrointestinal system hemorrhage ($p > 0,05$).

None of the patients, in both group, who were undergone this study, has been lost.

Result:

As a result, it was concluded that, correlation between helicobacter pylori infection and the gastrointestinal system hemorrhage is stronger in the presence of anticoagulant therapy.

Keywords: Cardiac valve surgery, upper gastrointestinal hemorrhage, helicobacter pylori

Giriş

Helicobacter Pylori (HP) ilk kez 1983 yılında Avustralya'da Marshall ve Warren tarafından bulunmuştur [1- 3]. Dünyada, insanları enfekte eden organizmaların en yaygın görüleni olup nüfusun %50' sinden fazlasını etkiler [4-9]. Gram negatif, yavaş üreyen, microaerofilik spiralli bir bakteridir. Immun olmayan kronik gastrit, gastroduodenal peptik ülser ve özefajial karsinomaya neden olmaktadır [10-16]. Bugün için Dünya Sağlık Örgütü tarafından class I karsinojen olarak sınıflandırılmaktadır [17]. HP infeksiyonu daha çok ve en şiddetli olarak antrumda görülmektedir. Bunun nedeni de HP'nin antrumda kolonizasyon göstermesidir. Zamanla infeksiyon proksimale doğru ilerlemekte ve kronik pangastritis yapabilmektedir [18,19]. Gastrik kardial ile antrum mukozası, yapısal olarak benzer olduğu için HP prevelansı kardiada % 95, korpus küçük kurvaturda % 97, antral büyük kurvaturda %95'dir [18]. Helicobacter pylori infeksiyonunun eradikasyonu proton pompası inhibitörü (Omeprazol) ve ikili antimikrobiyal ajan (Kloritramisin veya amoksisilin ve metranidazol) kombinasyonu ile yapılmaktadır [20,21].

Mekanik kalp kapağı protezi sonrası kapak trombozu ve hayatı tehdit eden tromboembolik olayları önlemek için antikoagulan tedavi gerekmektedir. Antikoagulan tedaviyi takiben hastaların % 10-35 inde üst GİS kanaması gelişebilmektedir [22-24].

Helicobacter Pylori infeksiyonu (+) olan ve antikoagulan tedavi alan hastalarda üst GİS kanamasının daha yaygın olacağı varsayılmaktadır [25].

Çalışmadaki amacımız, kalp kapağı replasmanı sonrası antikoagulan tedavi alan hastalarda gelişen üst GİS kanamasında Helicobacter Pylori infeksiyonunun etkisini saptamaktır.

Materyal ve Metod

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde Şubat 1996- Şubat 1998 tarihleri arasında, mekanik kalp kapağı takılan ve antikoagulan tedavi alan hastalarda Helicobacter Pylori antikoruna bakılmıştır. Ocak 98 tarihinden sonra ameliyat edilen 40 hastanın (Grup 1) preoperatif testlerinde 8 hastada HP (+) bulunmuştur. Bu hastalar iki hafta süre ile omeprazole 40 mg/gün, klaritromycin 1500 mg/gün ve amoksisilin 1500 mg/gün ile kombinasyon tedavisi görmüşlerdir. Ocak 1998 tarihi öncesinde ameliyat olan hastalardan retrospektif olarak değerlendirmeye alınan 40 kişilik grupta (Grup 2) ise 9 hastada HP (+)'liği saptanmıştır. Grup 1'de Rapid Helisal test (+) olan hastaların yaş ortalaması 59,21± 3,22 Rapid Helisal test (-) olanların ise 46,54±11,37 olarak belirlenmiştir. Grup 2'deki Rapid Helisal test (+) hastaların yaş ortalaması 57,44±8,27, Rapid Helisal test (-) olanların ise 47,0± 12,11 olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hastalarla ilgili özellikler Tablo 1' de özetlenmiştir. Hastalarda gastrik yakınmalar, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, hematemezis, melana), coumadin dozu, protrombin zamanı (PT), üst GİS kanaması olup olmadığı, oldu ise kalp kapak replasmanından kaç ay sonra geliştiği sorgulanmıştır. Çalışmaya, GİS hastalığı risk faktörleri olanlar (sigara, alkol, peptik ülser, gastrit, oesofagus varis kanaması) ile GİS hastalığı olanlar alınmamıştır. Helicobacter Pylori infeksiyonunun tayini için kan örneği alınarak Enzyme-Linked Immunosorbant Assay (ELISA) testi uygulanmıştır.

Üst GİS kanaması olan hastara yerleştirilen protez kapak pozisyon dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir. Bunlar arasında çift kapak replasmanı yapılan hasta yoktu. Üst GİS kanaması,

Rapid Helisal test, cins ve kapak pozisyonu için Chi-Square testi, yaş ve PT değeri için student-t testi kullanılmıştır. P<0,05

Grup 1		Rapid Helisal Test(+)	Rapid Helisal Test(-)	
Yaş		59.21±3.22	46.54±11.37	p<0.05
Cinsiyet	erkek	4	21	p>0.05
	kadın	4	11	
Kanama	var	0	0	
	yok	8	32	
Protrombin zamanı		22.13±3.55	20.09±3.44	p>0.05
Grup 2		Rapid Helisal Test(+)	Rapid Helisal Test(-)	
Yaş		57.44±8.27	47.00±12.11	p<0.05
Cinsiyet	erkek	5	20	p>0.05
	kadın	4	11	
Kanama	var	4	0	p<0.05
	yok	5	31	
Protrombin zamanı		20.22±4.05	18.22±2.65	p>0.05

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastalarla ilgili özellikler

Grup 2		Üst gastrointestinal sistem kanaması (+)	Üst gastrointestinal sistem kanaması (-)	
Yaş		57.44±8.27	47.00±12.11	p<0.05
Cinsiyet	erkek	3	22	
	kadın	1	14	
PT		19.00±3.36	18.63±3.10	p>0.05
Pozisyon	Aort	1	11	p>0.05
	Mitral	3	25	
Rapid Helisal test	(+)	4	5	p<0.05
	(-)	0	31	

Tablo 2: Üst G.İ.S. kanaması olan hastalara yerleştirilen protez kapak pozisyon dağılımı

istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Grup 1'de çalışma sürecinde hiçbir hastada üst GİS kanama görülmemiştir. Grup 2'de HP (+) bulunan 9 hastanın 4'ünde semptomatik üst GİS kanaması gelişmiştir ; üç hastada ise postoperatif bir ay içinde ve kan transfüzyonu gerektiren, bir hastada ise postoperatif sekizinci ayda ve kan transfüzyonu gerektirmeyen üst GİS kanama tespit edilmiştir. İki grup arasında GİS kanaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (p< 0,05)(Tablo 2).

Rapid Helisal test (+) olan hastaların yaş ortalaması 59,21± 3,22, negatif olanların 46,54± 11,37 olup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmesi nedeniyle (p< 0,05) Rapid Helisal test (+)' liğinin yaş ile arttığı ve üst GİS kanaması geçiren hastaların hepsinde bu testin (+) olduğu görülmüştür. Üst GİS kanamasının cins, protrombin zamanı değeri ve kapak pozisyonu ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Çalışmaya alınan her iki grupta da erken ya da geç mortalite olmamıştır.

Tartışma

HP infeksiyonu insanlarda en sık görülen infeksiyon olup batı topluluğunda hastaların yaşları ile orantılı olarak artmaktadır

[26]. Gelişmekte olan ülkelerde ise 50 yaş grubunun %80'inden fazlasında görülmektedir [27]. *Helicobacter Pylori* mide epitelini örten mukus tabakasına yerleşmekte adhesyon pedastelleri ile gastrik epitele tutunmakta, bu tutunma bir reseptör ligant ilişkisi içinde olmakta ve hemen daima iltihabi yanıt ile beraber seyretmektedir. İntestinal epitel bu reseptörden yoksun olduğu için her ne kadar fundik mukozaya da yerleşebilir ise de HP' ye en uygun ortamı antral mukoza sağlamaktadır. Bakteri gland başına en az 20 paryetel hücre bulunduran alanları kolonize edememektedir [28,29]. Bu, muhtemelen reseptör-adhesin uygunsuzluğunun yanısıra bakteriyel metabolizma için uygun ekolojik ortamı ve lokal immun yanıt farklılıklarını içeren kompleks bir olay olarak karşımıza çıkmaktadır [29].

Helicobacter Pylori infeksiyonunun en güvenilir teşhis yolu; gastrik antrumdan alınan endoskopik biopsi, üreaz testi, histoloji ve kültür kombinasyonudur [30-33]. Son zamanlarda endoskopiyeye ihtiyaç göstermeyen, hastalar tarafından kolayca kabul edilen, ucuz ve daha basit çeşitli tanı yöntemleri ortaya çıkmıştır. Günümüzde bu tanı yöntemleri *Helicobacter Pylori*'nin üreaz aktivitesini gösteren nefes testi ve serolojik testtir [30-33]. Radyoaktif C14 işaretli üre nefes testi, aktif HP infeksiyonunun tanısında altın standarttır. Karbon 14 işaretli üre ağızdan verilmekte, bir saat içinde nefesle atılan işaretlenmiş karbondioksit tespit edilmektedir. *Helicobacter Pylori*'nin yaptığı üreazın üreyi parçalaması esasına dayanmaktadır. Spesifite ve sensitivite %70-80 civarında olmaktadır. Radyoaktif işaretli üreden serbestleşen amonyum sadece aktif *Helicobacter Pylori* infeksiyonunda bulunur. Testten önce hastaların 8-12 saat aç bırakılması ve sonuçların birkaç hafta içinde alınması nedeniyle tercih edilmemektedir [33].

Helicobacter Pylori, yüksek antijenik yapıya sahip olduğu için inflamatuvar cevapla uyarılmakta, ELISA testleriyle tanımlanmaktadır. Bu teknik serumdaki *Helicobacter Pylori* immunoglobulinlerinin tanımlanmasından daha hassas ve daha spesifik olmaktadır [34].

Rapid Helisal test, ELISA testlerinden bir tanesi olup %80-99 sensitivite ve %86-99 spesifiteye sahiptir [34]. Bu serolojik kitler için parmak ucu kapiller kanı kullanılmakta ve serum ayrışımı gerektirmemektedir. Bu testin en belirgin avantajı ise; labaratuvar desteği minimaldir ve sonuçları birkaç dakika içinde verir. Bu test, polimerase chain reaction (PCR) testidir ve şu anda yapılabilen testlerin yerine geçmiştir. Spesifitesi ve sensitivitesi % 86-99`dur. Bu metod, belirgin bir hedef olan *Helicobacter Pylori* DNA'sının küçük miktarlarını dahi gösterme kapasitesine sahiptir [34].

Chan ve Woodruff; antikuagulan tedavi alan hastaların %35`inde üst GİS kanaması geliştiğini bildirmiştir [35]. Bizim çalışmamızda antikoagulan tedavi alan hastaların %10`unda üst GİS kanaması geliştiği belirlenmiştir. Kalp kapak replasmanı sonrası gelişen *Helicobacter Pylori* infeksiyonunun yaşla arttığı belirlenmiştir. Mekanik kalp kapağı protezi nedeni ile antikuagulan tedavi alan hastalardan üst GİS kanaması geçirenlerin hepsinde, HP infeksiyonunun (+) olduğu, üst GİS kanamasının cins, protrombin zamanı değeri ve kapak pozisyonu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, *Helicobacter Pylori* infeksiyonu ile üst GİS arasındaki ilişki antikuagulan tedavi varlığında güçlü olmaktadır. Mekanik kalp kapak protezi ameliyatı geçiren hastalarda preoperatif dönemde Rapid Helisal test ile *Helicobacter Pylori* antikoruna bakılmalı, (+)'liği tespit edilirse preoperatif dönemde veya postoperatif antikuagulan tedaviye başlamadan hemen önce eradike edilmelidir. Basit, ucuz ve

etkili bir yöntem olan Rapid Helical test sayesinde *Helicobacter Pylori* infeksiyonu tanısı konulmalı, tedavi edilerek buna bağlı gelişebilecek üst GİS kanaması mortalite ve morbiditesi azaltılmalıdır.

Kaynaklar

1. Warren, J.R.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis (letter). *Lancet* 1983; İ:1273- 5.
2. Marshall, B.J.: Unidentified curve bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis (letter). *Lancet* 1983;İİ :1273- 5.
3. Marshall, B.J.: Warren, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1311- 5.
4. Megraud F.: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology clinics of North America*. 1993;22:73 - 88.
5. Kosunen TU, Hook J, Rautelin HI, et al: Age-dependent increase of campylobacter pylori antibodies in blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:110- 4.
6. Jones DM, Eldridge J, ox AJ, et al: Antibody to the gastric campylobacter - like organism: clinical correletaiions and distribution in the normal population. *J.Med. Microbial*. 1986; 22 : 57 - 62.
7. Graham Dy, Klein PD, Opekun AR, et al: Effect of age on the frequency of active *Campylobacter pylori* infection diagnosed by the 13 c-urea breath test on normal subjects and patients with peptic ulcer disease. *J Infect Dis* 1988;157: 777 - 80.
8. Dooley Cp, Fitzgibbons PL, Cohen H, et al: Prevalence of *Helicobacter pylori* asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 562- 6.
9. Marshall BJ, Goodwin CS: Revised nomenclature of campylobacter pyridis. *Int.J. Syst. Bacterial*. 1987;37 : 68.
10. Holloway Y,Schipuis J, Weites L, et al: Luxuriant growth of *Helicobacter pylori* and *Campylobacter* species in candle jars after primary isolation. *Eur J Microb*, 1994;13 : 831-2.
11. Megraud F, Boussen J, Ruble MP: Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* in various populations. *J C/in Microbial* 1989; 27 : 1870 - 3.
12. Personnet J: *Helicobacter pylori* and Gastric cancer. *Gastroenterology clinics of North America*, 1993;22 : 89-101.
13. Nightingale TE, Gruber J: *Helicobacter* and Human Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86:20, 1505 - 8.
14. Forman D, Newell DG, Fullerton F: Association between infection with H. *Pylori* and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127 - 31.
15. Parsonnet J, Friedman GD, Wandersteen DP: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *Engl J Med* 1991;325:1127- 31.
16. The Eurogast study Group An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 391:1359 - 62.
17. Blaser MJ: *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992.
18. Genta R.M., Huberman R.M. and Graham D.Y. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum. Pathol* 1994; 25 : 915 - 9.

19. Goodwin C.S: The Sydney system. Microbial gastritis. *J. Gastroenterology - Hepatology*. 1991; 6 : 235 - 7.
20. Huwez FU, Belcher PR, Mcphalen AR, et al: Histologically diagnosed *Helicobacter pylori* in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 596 - 9.
21. Pounder R: The management of *Helicobacter pylori* infection. *Prescribers J* 1996 ; 36 : 135 - 40.
22. Landefeld CS, Beyth RJ: Anticoagulant related bleeding; clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993;95: 315 - 28.
23. Landefeld CS,Goldman L: Major bleeding in outpatients treatment with warfarin. *Am I Med* 1989; 87: 144 - 52.
24. Zacharski LR, Henderson WG, Forman WB, Edwards RL. Bleeding complications from warfarin anticoagulation in patients with malignancy. *Am J Med* 1985;16: 535 - 61.
25. Liew WL, Walesby RK, *Helicobacter pylori* and upper gastrointestinal bleed in heart valve surgery. *European Journal of cardio-thoracic Surgery* 13(1998) 637 - 40.
26. *Helicobacter pylori* infection - when and how to treat. *DTB* 1993;31 : 13 - 5.
27. Newell DG, Caygill C PJ, Stacey AR, et al: The distribution of anti - *Helicobacter pylori* antibodies in patients undergoing endoscopy and in the normal population relative to age and geographical distribution. In Takemoto T, Kawai K, Shimoyama T, editors. *Campylobacter pylori and gastroduodenal diseases*, Vol. 2. Tokyo:Taisho Pharmaceutial Co., 1990.
28. Lee A. : Future research in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 205-51
29. Axon ATR. : *Helicobacter pylori*. In Pounder R (ed): *Recent Advances in Gastroenterology*, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992; 27 - 48 ,
30. Megraud F: Diagnosis of *Helicobacter pylori*. In : Calam J, editor. *Helicobacter pylori* . Balliere's Clin Gastroenterol 1995; 9 : 507 - 18.
31. Tytgat GNJ, Rauws EAJ, Koster EM: *Campylobacter pylori* - Diagnosis and Treatment. *J. Clin Gastroent*. 1989; 11 (suppl : 1) : 49-53.
32. Barthel JS, Everett ED: Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: the "gold standart" and the alternatives. *Rev infect Dis*. 1990; 12 (Suppl, 1) : 107 - 14.
33. Marshall BJ, Planky MW, Hoffman SR, et al: A 20 minute breath test for *Helicobacter pylori*. *Am J. Gastroenterol*. 1991; 86: 438 - 45.
34. Feldman RA, Deeks JJ , Evans SJW and the *Helicobacter pylori* Serology study Group: Multi-Laboratory comparison of eightcommercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Eur J Clin Mikrobial Infect Dis* 1995; 14 : 428 - 33.
35. Chan A, Woodruff RK: Compliations and failure of anticoagulation therapy in the treatment of venous thromboembolism in patient with disseminated malignancy. *Aust. N.Z.J. med* 1992; 22 : 119 - 22.