

# Dispeptik Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Olgularda Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi ve Gastrik Histopatoloji Bulguları ile *Helicobacter Pylori* İnfeksiyonunun Metabolik Parametrelerle İlişkisi

Taner BAYRAKTAROĞLU<sup>1</sup>, Can DAVUTOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak  
<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda diyabetiklerde dispepsi semptomları, semptom alt gruplarının organik ve fonksiyonel dispepsiyi ve spesifik tanıları ayırt etmedeki değerlerinin incelenmesi, *Helicobacter pylori* (H.pylori, HP) infeksiyonu ile spesifik dispepsi tipleri, semptomlar ve tanımlar arasındaki ilişkinin incelenmesi, HP infeksiyonu ve histopatolojik tanımlar, metabolik-klinik faktörler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Tip 2 diyabetik 44 ve diyabetik olmayan 69 olgu çalışmaya alındı. Her olguda endoskopi bulguları ve antrumdan iki adet, korpustan iki adet biyopsi materyalinin histolojik inceleme sonuçları ile HP yoğunluğu sonuçları tespit edildi ve kontrol grubuna ait verilerle karşılaştırıldı. Diyabetiklerde HP ile klinik ve metabolik özellikler arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan diyabetik hastaların yaş ortalaması 55,29 (± 8,22), erkek hasta oranı % 20,45 (n: 9) bulundu. Hastaların %61,4 sinde fonksiyonel dispepsi, %6,8'inde duodenal ülser, %6,8'inde mide ülseri, %6,8'inde reflü özofajit, tespit edildi. Diyabetik olgularda dispepsi alt gruplarında HP pozitiflik oranları benzer bulundu. Diyabetik olgularımızda HP infeksiyonu sıklığı diyabetik olmayan olgulardan düşük bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,047). Diyabetiklerde inflamasyon derecesi hafif yüksekti, ancak diyabetik olmayanlara göre anlamlı değildi (p<0,10). Aktivasyon derecesi diyabetiklerde anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,02). Diyabetiklerin % 77,3'ünde (n:34) periferik nöropati saptandı. Bu olgularda HP sıklığı % 61,8 idi. HP pozitif olguların % 84,0'nda periferik nöropati vardı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, Tip 2 diyabetik olgularda, bazı semptomlarla organik dispepsi ve peptik ülser hastalığı arasında birliktelik saptandığı halde bunların yeterince spesifik olmadığı ve semptomlara dayanarak dispepsinin ayırıcı tanısının yapılamayacağı, ayırıcı tanı için endoskopi ve diğer tanısal yöntemlerin gerekli olduğu sonucuna varıldı. Diyabetes mellitus'ta H.pylori infeksiyonu düşük oranda saptanabilmektedir. Diyabetes mellitus'un, gastrik fizyopatolojik değişimde aktivasyon üzerine arttırıcı etkisi olmakla beraber, klinik ve metabolik durumlarla bakteri arasında zayıf bir etkileşim bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** *Diabetes mellitus, Helicobacter pylori, Sydney sınıflandırması*

## Relationship Between Metabolic Parameters and *Helicobacter Pylori* Infections With Upper Gastrointestinal System Endoscopy and Gastric Histopathology Results in Patients With Dyspeptic Type 2 Diabetes Mellitus

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we examined the dyspepsia symptoms in diabetics, the organic and functional dyspepsia of the subtypes of symptoms and their distinctive values, the relationship between *Helicobacter pylori* (H. pylori, HP) infection and specific dyspepsia types, symptoms and diagnoses, metabolic and clinical factors.

**Material and Methods:** 44 type 2 diabetic patients and 69 non-diabetic patients were included in the study. Histological examination results and HP density results of two endoscopic (gastric antrum and corpus) biopsy materials were determined in each case, compared with control group. The relationship between HP and clinical and metabolic characteristics was assessed in diabetics.

**Results:** The mean age of the diabetic patients was 55.29 ( $\pm$  8.22) and the ratio of male patients was 20.45% (n: 9). Functional dyspepsia was found in 61.4%, duodenal ulcer in 6.8%, gastric ulcer in 6.8%, reflux esophagitis in 6.8%. In diabetic cases, HP positivity rates in dyspepsia subgroups were similar. In our diabetic cases, the incidence of HP infection was low in non-diabetic patients and the difference was statistically significant ( $p = 0.047$ ). The level of inflammation in diabetic patients was slightly higher but not significant ( $p < 0.10$ ). The activation level was significantly higher in diabetics ( $p < 0.02$ ). Peripheral neuropathy was detected in 77.3% (n: 34) of diabetic patients. In these cases, the HP frequency was 61.8%. Peripheral neuropathy was present in 84.0% of HP positive cases.

**Conclusion:** In our study, in Type 2 diabetic cases, when some symptoms were found to be associated with organic dyspepsia and peptic ulcer disease, they are not enough specific and based on the symptoms the differential diagnosis of dyspepsia can not be made. Endoscopy and other diagnostic methods are required for differential diagnosis. HP infection in diabetes mellitus can be detected at low rates. Diabetes mellitus has been found to have an increasing effect on activation in gastric physiopathological changes, with a weak interaction between the clinical and metabolic conditions and the bacteria.

**Key Words:** Diabetes mellitus, *Helicobacter pylori*, Sydney classification

## GİRİŞ

Glukoz homeostazı ve *Helicobacter pylori* arasında ilişkiye dair literatür bilgisi bulunsa da birbirine neden olmaya dair bulgular tam olarak gösterilmemiştir. Tip 2 diabetes mellitus ve HP arasındaki muhtemel ilişkiye ait yayınlanan sonuçlar arasında farklılıklar vardır. (1-3). Bazı yayınlarda HP infeksiyonu ile glukoz dengesi arasında korelasyon gösterilememiştir (4,5,6). Ancak HP infeksiyonunu anlamlı bir şekilde insülin direnci oluşturduğu bildirilmiştir (3,7,8).

Diabetes mellituslu bireylerde HP infeksiyonu riski hala tartışmalıdır. Özellikle 60 yaş üzeri bireylerde HP infeksiyonunun diyabet insidansında artış yaptığına dair veriler bildirilmiştir. (9). Ayrıca HP nötrofil, monosit aktivasyonu ve lökositleri kontrol eden mediatörleri salgılanmasını indükleyerek aktif kronik inflamasyon yaparlar (10,11). Toplumda yaygın olan bir enfeksiyon nedeni HP'nin diyabete etkisini araştıran epidemiyolojik, randomize ve kontrollü araştırmalar sınırlıdır (12). Mide lenfoması ve kanseri insidansı için önemli bir risk faktörü olarak tartışılan (13-17), toplumda yaygın iki durumdan biri HP'nin, diğer sık görülen diabetes mellituslu olgular arasındaki prevalansı ve patojenite rolü hakkında daha net bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Diabetes mellituslu hastalarda gelişen otonomik nöropati özefagus, mide, ince barsak, kolon, pankreas ve safra kesesi disfonksiyonuna neden olur. Diyabetiklerin %75'inde diyabetik nöropatiye bağlı gastrointestinal semptomlar görülür. Gastrointestinal anormalliklerin, nöropatiye bağlı motor hastalık ve kan glikozu yüksekliğine bağlı metabolik bozuklukların kombinasyonu şeklinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (18,19). Diyabetik olgularda HP'ye atfedilen gastroenterolojik patolojilerin ayrımı gerekmektedir.

Çalışmamızda standardize edilmiş tanı kriterleri kullanılarak, dispepsi (üst abdomene ait ağrı, rahatsızlık, şişkinlik, erken doyumluk, yemek sonrası dolgunluk, bulantı, anoreksi, yanma, regürjitasyon ve geçirtiyi içeren

semptomlar) nedeniyle gönderilen Tip 2 diyabetiklerde, ayrı ayrı dispeptik semptomların ve dispepsi alt gruplarının sıklığı, dispepsinin organik nedenleri ile fonksiyonel dispepsiyi ayırt etmedeki değerleri, bunların irritable barsak sendromu ve HP infeksiyonu ve bunun da yol açacağı gastrik histopatolojik bulguların diyabete ait metabolik verilerle birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; yazar TB'nin doktora tezi (İstanbul Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, 2000) verilerinin geriye yönelik analizi ile yapıldı. İlgili tez çalışması; prospektif, ardışık olgularda kesitsel olarak planlanmıştı. Helsinki Deklarasyonu doğrultusunda gerekli izinlerle, sözlü ve yazılı onam alınmış Tip 2 diyabetik 44 ve diyabetik olmayan 69 olgu çalışmaya alınmıştır.

## Çalışma Grupları

Gastrointestinal sistem semptomları ile başvuran ardışık 44 (35 kadın, 9 erkek) Tip 2 diyabetik olgu çalışmaya alındı. Diyabetik olgular, semptomları doğrultusunda açlık ve tokluk kan şekeri değerleri sonucuna ve gerektiğinde de 75 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonuçları ile Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine (20) göre Tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş olgulardı. Proton pompası inhibitörü, histamin-2 reseptör blokleri, bizmut içeren ilaçları, NSAID, steroid, antiemetik alanlar ve son iki ay içerisinde antibiyotik kullananlar, geçirilmiş mide operasyonu, hematolojik hastalık, immünite bozukluğu bulunan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların demografik özellikleri, anamnez ve fizik muayene değerlendirmeleri yapıldı. Özefagogastroduodenoskopi işlemi ile topografik, morfolojik değerlendirme sonrası uygun şekilde gastrik biyopsiler alındı. Biyopsi materyalinde histopatolojik inceleme yapılarak HP yoğunluğu tespit edildi. Olguların diabetes mellitus ile ilgili komplikasyonları, metabolik göstergeleri ve klinik özellikleri incelendi.

## Diyabetik Olgular Grubu

Tip 2 diyabetik olguların takibinde akut ve kronik komplikasyonlar açısından önemli metabolik ve klinik özellikler (açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, glikozile hemoglobin ve C-peptid değerleri vd.) tespit edildi. *Helicobacter pylori* infeksiyonu olanlar ve olmayanlar arasında karşılaştırma yapıldı.

**Açlık Kan Şekeri;** bir gece açlığı takiben alınan serumdaki saptanan kan şekeri değeridir. **Tokluk Kan Şekeri;** yemekten yaklaşık iki saat sonra saptanan kan glikoz düzeyidir.

**Glikozile Hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>):** Venöz plazmada tespit edildi. HbA<sub>1c</sub> normal değerleri % 4,30 - 5,80 olarak kabul edildi. Diyabetik olgular %7,5 altı ve üzeri alt gruplara ayrılarak karşılaştırmalar yapıldı.

Olguların **C-Peptid** değerleri, kompetitif immunoassay prensibi ve IMMULITE Analyser cihazı ile kantitatif ölçüldü. Ayrıca serum kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-k), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (High-density lipoprotein-cholesterol, HDL-k), trigliserid değerleri saptandı.

Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, total kolesterol, LDL-k, HDL-k, trigliserid, HbA<sub>1c</sub>, mikroalbuminüri 717 Hitachi marka otoanalizörle Roche firmasının kitleri ile çalışılarak saptanmıştır.

Olguların vücut kitle indeksleri (VKİ) konstipasyon, diyare, hipertansiyon oranı, mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonların oranları (geçirilmiş serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı) diyabetik ayak, impotans, periferik arter hastalığı, ortostazis (ortostatik hipotansiyon), gustator terleme (yemek sırasında terleme), egzersiz intoleransı oranları saptandı.

Kan basınçları, standart havalı sfingmomanometre ile ortalama beş dakikalık istirahat sonrasında oturur pozisyonda, manşon kalp seviyesinde iken ölçülen değer normale bir kez, yüksekse iki kez kurallara uygun şekilde ölçüldü. Kan basıncı değerleri sistolik >140 mmHg, diastolik >90 mmHg patolojik kabul edildi. İstirahat nabız sayısı hesaplandı.

Nefropati açısından 24 saatlik idrarda proteinüri değerine göre *normal*, 30-300mg/gün mikroalbuminürisi olanlar *mikroalbuminürik* ve 300mg/gün'den fazla proteinürisi olanlar *makroalbuminürik* olarak sınıflandırıldı.

Ayrıca olgularda semptomların yanında muayenede derin duyu muayenesi diyapozonla yapıldı. Vibrasyon duysusu 10 saniye altında saptananlar vibrasyon duysusu bozuk olarak değerlendirildi.

## Kontrol Grubu

Kontrol grubu; üst gastrointestinal sistem incelemesi için refere edilmiş, diyabet semptomatolojisi olmayan,

ailede diyabet hikayesi bulunmayan, değişik zamanlardaki ölçülmüş kan şekeri ölçümlerinde diyabetik değerleri olmayan ardışık olgulardan oluşturuldu. Sistemik bir hastalığı (tüberküloz, kanser, kollajenoz, immunsupresyon vb.) bulunmayanlar değerlendirmeye alındı. Üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları saptandı. Uygun şekilde alınan gastrik biyopsi histopatoloji ve *HP* infeksiyonuna ait sonuçları Sydney sınıflandırma sistemine göre değerlendirildi.

## Dispepsi Semptomlarının Değerlendirilmesi

Dispepsi ayırıcı tanısı için yönlendirilmiş diyabetik olan ve olmayan çalışmaya alınan ardışık oldulara gastrointestinal semptomlar Barsak Hastalığı Modifiye Soru Formu (Bowel Disease Questionnaire, BDQ) ile klinik alt gruplara ayrıldı (Tablo 1). Bir yılda en az altı kezden fazla üst abdominal rahatsızlık; ayda bir kez veya daha fazla bulantı veya kusma tanınması; sıklıkla ve genellikle erken doyumluk; veya üst karın bölgesinde görünen distansiyon olmaksızın şişkinlik ile tanımlanan durumlar dispepsi sorularının temelini oluşturdu (21). Semptom alt grubuna göre hastalar yalnız ülser benzeri dispepsi (ÜBD), yalnız dismotilite benzeri dispepsi (DBD), yalnız reflü benzeri dispepsi (RBD), ülser benzeri dispepsi ve dismotilite benzeri dispepsi (ÜBD+DBD), ülser benzeri dispepsi ve reflü benzeri dispepsi (ÜBD+RBD), dismotilite benzeri dispepsi ve reflü benzeri dispepsi (DBD+RBD), her üç alt grubu da içerenler ve hiçbirini içermeyenler (nonspesifik dispepsi, sınıflandırılmayan dispepsi,SD) olarak sınıflandırıldı.

## Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopik İncelemesi; Topografik, Morfolojik Değerlendirme, Histopatolojik Bulgular ve *Helicobacter pylori* Yoğunluğunun Tespiti

Endoskopik işlemde olgulara 12 saatlik açlığı takiben, premedikasyonsuz, % 10'luk Xylocain sprey ile topikal farenks anestezisi yapıldı. Endoskopi cihazı olarak fiberoptik gastroskop aleti (FUJINON UGI-FP7 ve FG100 FP) kullanıldı. Işık kaynağı olarak FUJINON PS2-HS, biyopsi için FUJINON K23-18RP, endoskopi cihazının dezenfeksiyonu için % 1' lik Hexanios solüsyonu kullanıldı. Endoskopik bulgulara göre olgular peptik ülser (kronik, akut), reflü özefajit, gastrik karsinoma, duodenit ve benzeri diğer değişik durumlar şeklinde diyagnostik gruplara ayrıldı:

Endoskopik inceleme sırasında antrumdan iki adet, korpustan iki adet biyopsi örneği alındı. Örnekler 0,5 cc Holland solüsyonu (formalin, asetik asit, pikrik asit, bakır asetat, distile su) içeren flakonlara alındı. Uygun hazırlık aşamalarından sonra biyopsi materyalinden alınan kesitler hematoksilen-eozin ve modifiye Giemsa yöntemi ile boyandı. Lzyonun cinsi, bakteri pozitifliği, aktivite miktarı ve epitelyal değişikliklerin belirtilmesinde Sydney

Sınıflandırması (22) esas alındı. *H.pylori* infeksiyonu mukus tabaka ve epitelyal hücreler arasındaki bakteri yoğunluğu dikkate alınarak, hafif derece infeksiyon (birkaç alanda birkaç basil), orta derecede infeksiyon (birkaç alanda birçok basil) ve şiddetli infeksiyon (çoğu alanda birçok bakteri) şeklinde derecelendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda dispepsi semptomları, endoskopi bulgularına ait toplanan verilerin sıklıkları, tanılar, semptomlar, semptom alt grupları ve diğer verilerle etkileşimleri ayrı ayrı hesaplandı. *H.pylori* infeksiyonu olan (HP(+)) ve *HP* infeksiyonu olmayan (HP (-)) gruplara ayrılarak diyabetik ve diyabetik olmayan olgu gruplarının verileri karşılaştırıldı İstatistiksel analizler

için Student-t testi, Mann- Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  değerler anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Dispeptik tip 2 diyabetik ardışık 44 olgunun yaş ortalaması  $55,29 \pm 8,2$  yıl olarak bulundu. Erkek olguların (n:9, % 20,45) yaş ortalaması  $56,33 \pm 7,39$ , kadın olguların (n:35, % 79,55) yaş ortalaması  $55,03 \pm 8,49$  yıl olarak bulundu. Endoskopi bulguları ve gastrik histopatolojik sonuçları değerlendirmeye alınan, üst GİS endoskopisi yapılan kontrol grubundaki ardışık 69 olgunun yaş ortalaması  $44,1 \pm 13,5$  yıl idi. Bu gruptaki erkek olguların (n:27, % 39,13) yaş ortalaması  $42,22 \pm 13,8$ , kadın olguların (n:42, % 68,9) yaş ortalaması  $45,38 \pm 13,1$  yıl bulundu. Diyabetik olguların yaş ortalaması yüksekti ( $p=0,001$ ). Diyabetik olgular cinsiyetlerine göre alt

**Tablo 1:** Major diyagnostik kategorilerde üst gastrointestinal semptomların sınıflandırılması (<sup>a</sup>Bazen, zamanın %25 inden fazla olması; <sup>b</sup>Çoğu zaman, zamanın %75 inden fazla ; <sup>c</sup>Sık, ayda bir - üç kez; <sup>d</sup>Çok sık, haftada bir veya daha fazla.)

<b>DİSPEPSİ:</b> Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı;
1. Sık <sup>c</sup> karın ağrısı (önceki yıl boyunca altı kezden fazla)
2. Sıklıkla üst karında rahatsızlık hissi olması: A) Bulantı veya kusma (ayda bir veya daha fazla) B) Erken doyma hissi (sık veya çoğunlukla <sup>b</sup> ) C) Görünür distansiyon olmaksızın üst karında şişkinlik hissi olması(çoğunlukla)
<b>1. Ülser Benzeri Dispepsi (ÜBD)</b> Dispepsiyi tanımlayan semptomlara ilave olarak aşağıdaki semptomlardan en az üçünün varlığı
1. Karın ağrısı veya rahatsızlığının yemek öncesi veya açlık durumunda olması (sık veya çoğunlukla)
2. Gece ağrısı (hastayı uykudan uyandıran)
3. Ağrı veya rahatsızlık hissini yemek yemekle azalması (sık veya çoğunlukla)
4. Ağrı ve rahatsızlık hissini antiasid alımı ile azalması (sık veya çoğunlukla)
5. Periyodik ağrı veya rahatsızlık hissi
6. İyi lokalize edilebilen ağrı veya rahatsızlık hissi.
<b>2. Dismotilite Benzeri Dispepsi (DBD):</b> Dispepsi tanısına ek olarak aşağıdakilerden en az üçünün varlığı;
1. Bulantı (ayda bir veya daha fazla)
2. Öğürtü veya kusma (ayda bir veya daha fazla)
3. Görünür distansiyon olmaksızın üst karında şişkinlik hissi (çoğunlukla)
4. Üst karın ağrısı veya rahatsızlık hissini süt veya yemekle artması (sık veya çoğunlukla)
5. Yemek sonrası üst karın ağrısı veya rahatsızlık hissini olması.
<b>3. Reflü Benzeri Dispepsi (RBD):</b> Dispepsi ile beraber aşağıdakilerden birinin olması;
1. Retrosternal yanma (haftada bir veya daha fazla <sup>d</sup> )
2. Asid regürjitasyonu (haftada bir veya daha fazla)
<b>4. Spesifik Olmayan Dispepsi</b> Dispepsi tanısına uyan hastaların yukarıdaki üç grubu uymaması
<b>5. İrritabil Kolon Sendromu (Irritable Bowel Syndrome, IBS):</b> Son bir yıl içinde altı kezden fazla olmak üzere karın ağrısı veya rahatsızlık hissi ile beraber aşağıdakilerden üç veya daha fazlasının bulunması:
1. Dışkılama ile ağrının azalması (sık veya çoğunlukla);
2. Ağrının dışkılama sıklığında artma ile başlaması(sık veya çoğunlukla);
3. Görülebilir karın distansiyonu olması (sık veya çoğunlukla);
4. Tamamlanmamış boşalma hissi (sık veya çoğunlukla)
5. Rektumda mukus olması (dışkı ile beraber mukus gelmesi)

grup analizi yapıldığında yaş, ağırlık ve vücut kitle indeksi ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmazken (sırasıyla  $p=0,676$ ,  $p=0,207$  ve  $p=0,967$ ) erkeklerin boy ortalaması kadınlardan daha büyüktü (sırasıyla  $1,69\pm0,05m$  ve  $1,56\pm0,04m$ ,  $p=0,001$ ).

Diyabetiklerde HP pozitif olgular yoğunlukla 41-60 yaş arasında, diyabetik olmayan olgularda ise 41-50 yaş grubundaydı. Diyabetik erkek olgularda ve diyabetik olmayan kadın olgularda HP infeksiyonu sıklığı fazla olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p<0,20$ ). *Helicobacter pylori* infeksiyonu varlığına göre Tip 2 diyabetik HP infeksiyonu bulunan (HP pozitif, HP(+)) oranı % 56,8 (n:25) idi. Kontrol grubunun HP infeksiyonu sıklığı % 73,9 (n:51). Diyabetik olmayan olgularda HP pozitifliği oranı diyabetiklerden istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde yüksekti ( $p=0,047$ ) (Tablo 2).

Tip 2 diyabetiklerde semptomlar ve endoskopi tanılarına bakıldığında HP infeksiyonu sıklığı ülser benzeri dispepsisi olan hastalarda % 100, dismotilite benzeri dispepsisi olanlarda %42,9 ve reflü benzeri dispepsisi olanlarda da %

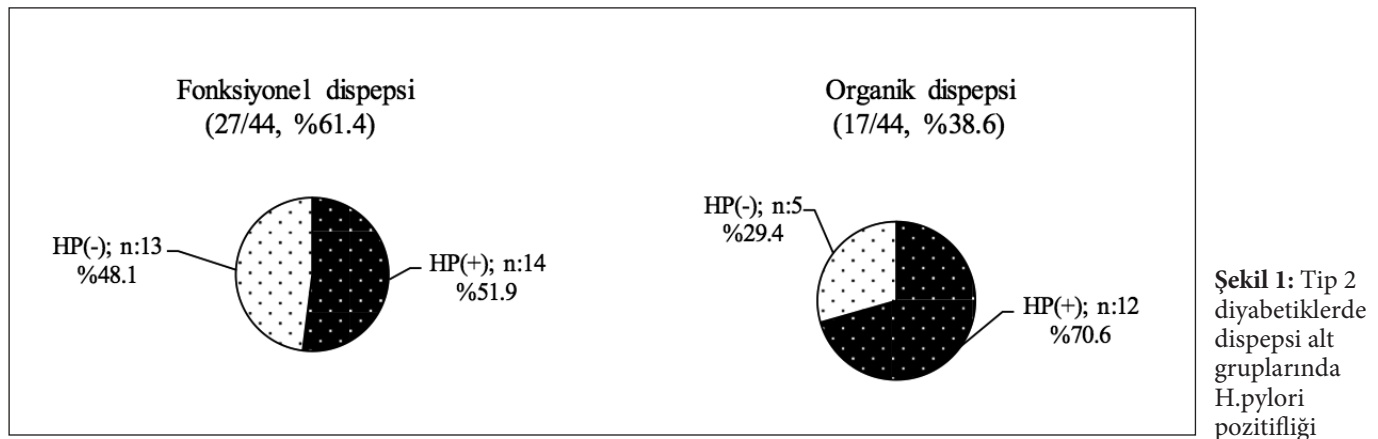
100 olarak bulundu. Organik dispepside HP infeksiyonu sıklığı (% 70,6) fonksiyonel dispepsiden fazla olmasına (% 51,9) rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p<0,10$ ) (Şekil 1).

Diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda HP pozitif ve negatif gruplara göre endoskopik bulguların dağılımı Tablo 3'te gösterilmektedir. Antral gastritte HP sıklığındaki düşüklük diyabetik olgularda istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda antral gastritte HP oranı (% 72,6) diyabetik olan olgulardan (% 44,8) istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık düzeyinde fark vardı ( $p<0,001$ ). Kontrol grubu olgularında tespit edilmesine karşın diyabetiklerde gastrit ülser, duodenitis ve polip saptanmadı. Ayrıca iki grupta da *H.pylori* negatiflerde özefajit bulunmadı. Diyabetik pangastritli olguların tamamında HP saptanırken kontrol grubundaki olguların (%55,6) yarısında mevcuttu ve arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,002$ ).

Dispeptik Tip 2 diyabetik olgular ile diyabetik olmayan gruptaki olgularda ait mide histopatolojik veriler, *Helicobacter pylori* yoğunluğuna ait sonuçlar ve gruplar

**Tablo 2:** Diyabetik ve diyabetik olmayan olguların yaş gruplarına ve cinsiyetlere göre dağılımı, *H.pylori* sıklığı

Yaş Grupları	Tip 2 Diyabetik olgular n(%)			Diyabetik Olmayan Olgular n(%)		
	H.pylori (+)	H.pylori (-)	HP sıklığı (%)	H.pylori (+)	H.pylori (-)	HP sıklığı (%)
<20	-	-	-	1 (1,9)	-	100
21-30	-	-	-	10 (19,6)	4 (22,2)	71,4
31-40	-	1 (5,3)	-	8 (15,7)	3 (16,7)	72,7
41-50	8 (32,0)	6 (31,6)	57,1	15 (29,4)	3 (16,7)	83,3
51-60	9 (32,1)	6 (31,6)	60,0	13 (25,5)	4 (22,2)	76,5
61-70	8 (32,0)	6 (31,6)	57,1	4 (7,8)	3 (16,7)	57,1
>70	-	-	-	-	1 (55,6)	-
Cinsiyet						
Kadın	19(76,0)	16(84,2)	54,3	30 (58,8)	12 (66,7)	71,4
Erkek	6 (24,0)	3 (15,8)	66,7	21 (41,2)	6 (33,3)	77,8



**Tablo 3:** Dispeptik Tip 2 diyabetik ve kontrol gruplarında endoskopik bulguların dağılımı

Endoskopik Bulgular	Diyabetik Olgular (n=44)			Kontrol (n=69)		
	HP pozitif	HP negatif	Toplam	HP pozitif	HP negatif	Toplam
<b>Özefajit [n(%)]</b>						
Grad.I	2 (% 8,0)		2 (4,6)	4 (7,8)	-	4 (5,8)
Grad.II	1 (1,0)		1 (2,3)	-	-	-
Grad.III	-		-	-	-	-
Grad.IV	-		-	-	-	-
<b>Gastritis [n(%)]</b>						
a. Antral gastrit	13 (52,0)	16 (84,2)	29 (65,9)	37 (72,6)	14 (77,8)	51 (73,8)
b. Pangastrit	6 (24,0)	-	6 (13,7)	5 (9,8)	4 (22,2)	9 (13,1)
c. Eroziv	2 (8,0)	1 (5,3)	3 (6,8)	7 (13,7)	1 (5,6)	8 (13,1)
d. Eritematöz	3 (12,0)	1 (10,5)	5 (11,4)	1 (1,9)	2 (11,1)	3 (4,4)
e. Hemorajik	1 (4,0)	-	1 (2,3)	1 (1,9)	1 (5,6)	2 (2,9)
<b>Gastrik ülser[n(%)]</b>	3 (12,0)	-	3 (6,8)	2 (3,9)	1 (5,6)	3 (4,4)
<b>Duodenal ülser[n(%)]</b>	2 (8,0)	1 (5,3)	3 (6,8)	9 (17,7)	1 (5,6)	10 (14,5)
<b>Duodenitis[n(%)]</b>	3 (12,0)	3 (15,8)	6 (13,6)	7 (13,7)	3 (16,7)	10 (14,5)
<b>Gastrik ülser ve duodenitis [n(%)]</b>	-	-	-	2 (3,9)	1 (5,6)	3 (4,4)
<b>Gastrik polip[n(%)]</b>	-	-	-	1 (1,9)	-	1 (1,5)

**Tablo 4:** Mide biyopsi bulgularının Sydney sınıflaması ve HP infeksiyonu varlığına göre dağılımı

Mide Biyopsi Bulguları	Diyabetik Olgular n(%)		Kontrol Grubu n(%)	
	HP(+), (n:25)	HP(-), (n:19)	HP(+), (n:51)	HP(-), (n:18)
<b>Helicobacter pylori</b>				
0 yok	-	19 (100)	-	-
1 hafif	18 (72,0)	-	36 (70,6)	18 (100)
2 orta	4 (16,0)	-	14 (27,5)	-
3 şiddetli	3 (12,0)	-	1 (1,9)	-
<b>İnflamasyon (Kronik antral gastrit)</b>				
0 yok	-	-	-	-
1 hafif	19 (76,0)	18 (94,7)	45 (88,2)	16 (88,9)
2 orta	4 (16,0)	1 (5,3)	5 (9,8)	2 (11,1)
3 şiddetli	2 (8,0)	-	1 (1,9)	-
<b>Aktivasyon</b>				
0 yok	6 (24,0)	9 (43,4)	21 (41,2)	6 (33,3)
1 hafif	11 (44,0)	10 (52,6)	25 (49,0)	10 (55,6)
2 orta	6 (24,0)	-	4 (7,8)	2 (11,1)
3 şiddetli	2 (4,0)	-	1 (1,9)	-
<b>Atrofi</b>				
0 yok	24 (96,0)	17 (89,4)	50 (98,0)	18 (100)
1 hafif	1 (4,0)	2 (10,5)	1 (1,9)	-
2 orta	-	-	-	-
3 şiddetli	-	-	-	-
<b>İntestinal metaplazi</b>				
0 yok	24 (96,0)	18 (94,7)	47 (92,2)	18 (100)
1 hafif	1 (4,0)	1 (5,3)	4 (7,8)	-
2 orta	-	-	-	-
3 şiddetli	-	-	-	-

arasındaki karşılaştırmalar Tablo 4'te gösterilmiştir. Sydney sınıflamasına göre HP yoğunluğu ortalaması açısından farklılık diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyinde bulunmadı (sırasıyla  $0,75\pm 0,8$ , ve  $0,96\pm 0,7$ ,  $p=0.10$ ).

Diyabetik ve kontrol grubu HP pozitif bulunanların tamamında kronik gastrit ve inflamasyon bulguları mevcuttu. Diyabetik HP pozitif ve negatif olgular arasında; diyabetik ve diyabetik olmayan olgular arasında inflamasyon derecesi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Aktivasyon derecesi ortalamaları diyabetik HP pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel açıdan fark ileri derecede ( $p<0,001$ ); diyabetik ve diyabetik olmayan HP pozitif gruplar arasında ise diyabetik HP pozitif olgular lehine anlamlıydı ( $p<0,02$ ). Gruplar arasında atrofi derecesi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (herbirinde  $p=0,20$ ). Sydney sınıflandırmasına göre aktivasyon, inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazinin herbirinin gastrik histopatolojide varlığı durumunda HP sıklığı diyabetik olmayan grupta fazlaydı. İntestinal metaplazi derecesi açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Ayrıca oral antidiyabetiklerle birlikte insülin kullanan diyabetik olgularda HP pozitifliği anlamlı yükseklikte tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 5). Vücut kitle indeksi  $27 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olanlar, diyabet yaşı 60-120 ay arasındakiler,

açlık kan şekeri değeri  $140 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, tokluk kan şekeri  $200 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, HbA1c %7,5 ve üzerindeki, C-peptid değeri  $4 \text{ ng/dl}$  ve üzerindeki, total kolesterol değeri  $200 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, LDL-k değeri  $130 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki, trigliserid değeri  $150 \text{ mg/dl}$  ve üzerindeki ile diyaresi, hipertansiyonu, koroner arter hastalığı, normal böbrek fonksiyonlu, makroalbumürik, retinopati, periferik nöropati, egzersiz intoleransı, vibrasyon hissi bozuk, periferik arter hastalığı olan diyabetiklerde HP infeksiyon sıklığı yüksek ancak istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 6, Tablo 7).

### TARTIŞMA

Diabetes mellituslu bireylerin infeksiyona yatkınlığı iyi bilinmektedir. Metabolik faktörlerin yanı sıra, direnç mekanizmalarındaki defektler de rol oynadığı bildirilmiştir (23). Bazı spesifik infeksiyonlar sık görülmesinin yanında şiddetinde ve komplikasyon riskinde de artış vardır. Diyabetiklerin immunitesinde birkaç değişiklik vardır. Özellikle asidoz varsa polimorfonükleer lökosit fonksiyonu azalmıştır. Lökosit adherensi, kemotaksisi ve fagositozu etkilenmiştir (24-26). Bakterisidal aktivitede antioksidan sistemler tutulmuştur ve bozulmuştur Humoral immunitedeki veriler sınırlıdır, ancak aşılara cevap normal olabilir. Antijen değişimlerine ciltteki cevapta T-hücre fonksiyonunun deprese olduğu görülebilir. İyi glisemik kontrolde hücre içi mikroorganizmaların öldürülmesi

**Tablo 5 :** Diyabetik olguların klinik ve metabolik göstergelerinin H.pylori pozitifliğine göre analizi

Klinik ve Metabolik Özellikler	HP negatif (n=19)	HP pozitif (n=25)	P
Yaş (yıl±SD)	54,6±8,9	55,8±7,7	0,646
Diyabet yaşı(ay±SD)	71,2±69,2	90,8±85,9	0,421
Ağırlık (kg±SD)	74,6±8,7	76,0±12,3	0,651
Boy(m±SD)	1,58±0,06	1,58±0,07	0,997
Vücut kitle indeksi(kg/m <sup>2</sup> ±SD)	29,9±4,2	30,2±3,9	0,767
Sistolik Kan Basıncı (mmHg±SD)	135,0±17,7	137,4±21,2	0,693
Diastolik Kan Basıncı (mmHg±SD)	77,1±10,4	82,0±11,7	0,158
Nabız Dakika Sayısı (sayı/dk±SD)	84,4±7,8	85,2±4,7	0,671
Açlık kan şekeri (mg/dl±SD)	151,8±51,3	174,8±86,0	0,307
Tokluk kan şekeri (mg/dl±SD)	225,1±109,2	218,7±69,2	0,812
HbA1c(%±SD)	7,08±1,77	7,81±2,1	0,229
C-peptid(ng/dl±SD)	3,25±2,73	3,41±2,48	0,836
Kolesterol (mg/dl±SD)	208,3±39,2	226,0±57,1	0,253
HDL-k±SD)	44,5±8,3	45,6±10,0	0,722
LDL-k(mg/dl±SD)	129,0±31,5	134,7±44,8	0,639
VLDL-k(mg/dl±SD)	36,4±20,1	43,4±24,4	0,317
Trigliserid (mg/dl±SD)	186,3±99,7	229,6±140,8	0,261

görevi korunmaktadır (26). Bu özellikler diabetes mellitusun *HP* infeksiyonu için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Dispepsiye ait yakınmalar bugün için klinisyenlere yapılan başvurularda çok sık ve bu nedenle oldukça önemli yer tutmaktadır. Dispepsiye ait semptomlar ve bu semptomların dispepsi hastasına yaklaşımda ve nedeni saptamada yol gösterici olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu konu belirsizliğini korumaktadır. Toplum tabanlı çalışmalarla bağlantı kurulamamasına rağmen, diyabetiklerde yüksek oranda üst gastrointestinal semptomlar görülmektedir (20,27). Diyabetik olgularda

otonom nöropati yüksekliği, nonülser dispepsinin genel popülasyondakinden fazla olmasını sağlamaktadır (28). Nonülser dispepsi ile altında diyabetik otonom nöropatinin var olduğu gastroparesis diabetorum (20,28,29) arasında ilişki olanlar ve olmayanlarda birkaç motilite bozukluğu tanımlanmıştır(30,31). Nonülser, nongastritle ilişkili dispepsi diyabetiklerde nondiyabetiklerden iki kat daha fazla görülmektedir. *HP* infeksiyonu ile otonom nöropati arasında sıkı bir ilişki ve nöropatiyle ilişkili motilite değişiklikleri gastrointestinal hastalığın oluşması ve tekrarında etkili olabilmektedir (32). Ancak *HP* infeksiyonunun herhangi bir dispepsi alt grubu ile

**Tablo 6:** Dispeptik Tip 2 diyabetik olgularda klinik bulgular, komplikasyonlar ve tedavi özellikleri ile *HP* infeksiyonu arasındaki ilişki

Klinik Bulgular, Komplikasyonlar ve Tedavi Özellikleri	Olgular (n=44)	HP(+) olgular (n=25)	HP (-) olgular (n=19)	HP sıklığı (%)
<b>Konstipasyon [n(%)]</b>	17 (38,6)	6 (24,0)	11 (64,7)	35,3
<b>Diyare [n(%)]</b>	5 (11,4)	5 (20,0)*	0 (0,0)	100
<b>Kolelitiazis [n(%)]</b>	2 (4,6)	2 (8,0)	0 (0,0)	100
<b>Hipertansiyon</b>	18 (40,9)	12 (48,0)	8 (42,1)	66,7
<b>Makrovasküler komplikasyonlar [n(%)]</b>				
Serebrovasküler olay	0 (0,0)	0 % 0,0)	0 (0,0)	0,0
Koroner arter hastalığı	3 (6,8)	2 (8,0)	1 (5,3)	66,7
<b>Mikrovasküler komplikasyonlar [n(%)]</b>				
<b>Nefropati</b>	16 (36,4)	8 (32,0)	8 (42,1)	50,0
Normal böbrek fonksiyonları	28 (63,6)	17 (68,0)	11 (57,9)	60,7
Mikroalbuminüri	12 (27,3)	5 (20,0)	7 (36,8)	41,7
Makroalbuminüri	4 (9,1)	3 (12,0)	1 (5,3)	75,0
<b>Retinopati</b>	9 (20,5)	7 (28,0)*	2 (10,5)	77,8
<b>Periferik nöropati</b>	34 (77,3)	21 (84,0)	13 (68,4)	61,8
<b>Gustator terleme</b>	8 (18,2)	4 (16,0)	4 (21,1)	50,0
<b>Ortostazis</b>	13 (29,6)	7 (28,0)	6 (31,6)	53,8
<b>Egzersiz intoleransı</b>	13 (29,6)	9 (36,0)	4 (21,1)	69,2
<b>Vibrasyon duyusunda bozukluk</b>	14 (31,8)	9 (36,0)	5 (26,3)	64,3
<b>İmpotans</b>	3 (6,8)	1 (4,0)	2 (10,5)	33,3
<b>Diyabetik ayak [n(%)]</b>	2 (4,6)	2 (8,0)	0 (0,0)	100
<b>Periferik arter hastalığı [n(%)]</b>	1 (2,3)	1 (4,0)	0 (0,0)	100
<b>GIS kanaması [n(%)]</b>	1 (2,3)	0 (0,0)	1(5,3)	0,0
<b>Tedavi [n(%)]</b>				
<b>Diyet</b>	2 (4,6)	1 (4,0)	1 (5,3)	50,0
<b>OAD</b>	33 (75,0)	16 (64,0)	17 (89,5)	48,5
<b>İnsülin</b>	2 (4,6)	1 (4,0)	1 (5,3)	50,0
<b>İnsülin+OAD</b>	7 (15,9)	7(28,0)*	0	100

\*p<0.05



veya semptomlarla spesifik ilişkisi olduğu açık değildir. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Rokkas ve arkadaşları yemek sonrası şişkinlik (33), Tucci ve arkadaşları epigastrik ağrı ve yanma (34), Kemmer ve ark. yemekle kalkan ağrı (35), Hovelius ve ark. ülser benzeri semptomlarla (36) HP arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmalarda ise semptomlar arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (37,38). Bizim çalışmamızda da dispepsi alt gruplarında HP pozitiflik oranları benzer düzeylerdeydi. Retrosternal yanması olanlarda en yüksek oranda iken yemekle rahatlaması olanlarda en azdı. Çalışmamızda

semptomlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde diyabetik olgularımızda saptanan fonksiyonel dispepside bulantı veya kusma, lokalize ağrı, öğürtü veya kusma hafif yüksek bulundu. Diyabetik olgularımızda, organik dispepside HP sıklığı fonksiyonel dispepsiden daha fazla bulundu. Ancak sıklıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p < 0,10$ ). Literatürdeki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da dispeptik semptomların çoğunun bir arada bulunması son tanıyı koyabilmenin pek mümkün olamayacağını ve dispeptik hastaları alt gruplara ayırmada semptom kümelerinin kullanılmasının yararlı olmayacağını düşündürmektedir.

**Tablo 7:** Dispeptik Tip 2 diyabetik olgulara ait metabolik özelliklerin alt gruplarına göre HP pozitifliği

Metabolik Özellikler	HP sıklığı (%)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ±SD)	
< 27 kg/m <sup>2</sup> olanlar	45,6
≥ 27 kg/m <sup>2</sup> olanlar	60,6
Diyabet Yaşı (ay± SD)	
0-12 ay olanlar,	50,0
12-60 ay olanlar,	53,8
60-120 ay olanlar,	58,3
>120 ay olanlar	55,6
Açlık Kan Şekeri (mg/dl ± SD)	
< 140 mg/dl olanlar	52,6
≥140 mg/dl olanlar	60,0
Tokluk Kan Şekeri (mg/dl ± SD)	
< 200 mg/dl olanlar	54,6
≥ 200 mg/dl olanlar	59,1
HbA1c (Glikozile Hemoglobin) (%± SD)	
< %7.5 olanlar	57,7
≥ %7.5 olanlar	61,1
C-peptid (ng/dl ± SD)	
< 4 ng/dl olanlar	56,8
≥ 4 ng/dl olanlar	57,1
Total kolesterol (mg/dl ± SD)	
<200mg/dl olanlar	46,7
≥200mg/dl olanlar	62,1
HDL-k (mg/dl ± SD)	
< 35 mg/dl olanlar	60,0
> 35 mg/dl olanlar	56,4
LDL-k (mg/dl ± SD)	
< 130 mg/dl olanlar	55,0
≥ 130 mg/dl olanlar	58,3
VLDL-k (mg/dl ± SD)	
Trigliserid (mg/dl ± SD)	
<150 mg/dl olanlar	43,8
≥150 mg/dl olanlar	64,3

Toplum temelli çalışmalarda HP prevalansının yaşla beraber arttı bildirilmektedir (39,40). Gelişmiş Batı ülkelerinde yürütülen çalışmalarda 40 yaşın altındaki nüfusun yaklaşık %20'nin, 60 yaş üzerindeki nüfusun ise yaklaşık %50'sinin HP ile enfekte olduğu, çocuklarda enfeksiyon oranının oldukça düşük bulunduğu ve düşük sosyoekonomik seviyenin enfeksiyonu belirleyici faktör olduğu bildirilmiştir (41,42). 1998 yılında İtalya'dan Gentile S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 164 diyabetik ve 164 nondiyabetik olgularda HP oranını sırayla % 74,4 ve % 50 ( $p < 0,01$ ) olarak bildirilmiştir (32). Diyabetiklerde HP prevalansı hakkında birkaç tane ve birbirleriyle karışan veri vardır (43). Tip 2 diyabetik semptomatik ve asemptomatik bir seride % 95 kadar yüksek bir oranda HP bildirilmiş. Ancak Kojecky ve arkadaşları 91 dispeptik, gastrit, gastrik/duodenal ülserli seçilmemiş olgu grubunda 91 nondiyabetik olgu ile karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulamamıştır (44). Çalışmamızda diyabetik olgularımızda HP sıklığı yaşla artmakta olduğu ve 51-60 yaş arasında ise yoğunlaştığı tespit edilmiştir.

Malecki ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmada HP enfeksiyonunun diyabetik hastalarda (%30) nondiyabetiklerden (%68) anlamlı derecede düşük ( $p < 0,001$ ) olduğunu bildirmiştir (43). Diyabetiklerde gastritin sıklığına karşın ülser hastalığının insidansında bir azalma vardır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında diabetiklerde asit sekresyonda azalma tespit edilmiştir. Gastrik asit sekresyonda azalmanın sebepleri multifaktöryeldir. Hipergliseminin inhibitör etkisi, artmış glukagon düzeyleri, otonom nöropatiye sekonder gelişen azalmış vagal tonus, gastrin stimülasyonuna duyarlılıkta azalma ve kronik gastrin asit üretiminin baskılanması ve azalmasını sağlar. Bu bulgular ışığında diyabetiklerde artmış bir gastrin seviyesi aklorhidri ve hipoklorhidrinin varlığının bir işaretidir. Endoskopi sırasında alınan gastrik içeriklerde sıklıkla pH değerinin dört veya daha fazla olduğu görülmüştür (45). Diyabetik hastalarda HP enfeksiyonu düşük prevalansının nedenleri vagus sinirinin harabiyeti, azalmış hidroklorik asit salgılanması ve yetersiz mide motilitesinden olabilir. Bazı yayınlarda HP'nin düşük pH'ya duyarlılığı (46) belirtilmiştir. Bazı yayınlarda ise HP'nin proliferasyonunun

korpus mukozasından salınan asit miktarına (43,47) ve pH'nın 3,5'den aşağıda olmasına (48) bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Diyabetiklerde asit sekresyonun bozulmuştur (49) ve pH'nın HP için gerekli optimal düzeyden fazla olduğu kabul edilebilir (45). Simon LA'ya göre diyabetik hastalarda hastalığın ilk 15 yılında HP infeksiyon prevelansı artmaktadır, ama daha sonraki yıllarda azalmaktadır. Bu düşüş otonom nöropatiye atfedilebilir (50). Reaktif gastrit ve mukoza değişikliği HP adhezyonu ve takiben kolonizasyonunu azaltır. Bu tip gastrit diyabette az görülür. Özellikle bu durum NSAİ ilaç kullananlar veya gastroduodenal reflülerde görülür (51). Otonom nöropati, gastroduodenal reflü için en başlıca sebeplerdendir. Çalışmamızda, HP pozitifliği açısından diyabetik ve diyabetik olmayan olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Diyabetik olmayanlarda daha sık saptandı. Bu bulgu literatürdeki birçok yayınlara uygunluk göstermektedir (43,44).

*Helicobacter pylori* frekansının diyabetiklerde, nondiyabetiklerden ayrı sıklıkta olduğu, bununda muhtemel gastro-intestinal semptomların artmış sıklığı ve diyabette değişen immunolojik cevapla ilişkili olduğu belirtilmektedir (52-55). Düşük olma sebebi olarak yaşla artan atrofik değişikliklerin histolojik yöntemle HP bulmasını zorlaştırması veya ülkemizde bu hastalarda başta proton pompa inhibitörü olmak üzere HP'nin baskılanmasına yol açacak bazı ilaçların sıkça kullanılıyor olmasına bağlanabilir. HP prevelansı diyabetik olgularda değişkendir (46,56,57). Bunun seçim kriterleri ve HP infeksiyonu tanı kriterlerine de bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (46,56). Peptik ülser sıklığı diyabetik olgularımızda istatistiksel olarak anlamlı olmayacak derecede diyabetik olmayan olgulardan düşüktü (%18 e karşı %25,  $p < 0,20$ ). Çalışmamızda peptik ülser bulunan diyabetiklerin tümünde HP infeksiyonu saptanırken peptik ülser bulunmayanlarda %53,7 bulundu. Diyabetik olmayan peptik ülserli olgularda %66,7, peptik ülseri olmayanlarda %74,2 oranında bulundu.

İtalya'dan Perdichizzi G ve ark.nın 1996 yılında yaptığı 59 olguluk çalışmada HP pozitifliği diyabetik olgularda %65,4, aşırı kilolu diyabetiklerde %71,4 olarak saptanmış (58). Obez diyabetikler ve aşırı kilolu bozulmuş glikoz toleranslı olgularda HP infeksiyonunun obes ve kilolu olmayanlara göre yüksek prevelansta olduğunu bildirmişlerdir. Bunun da glukoz metabolizmasındaki değişikliklerin HP kolonizasyonunun hazırlanmasında bir rolü olduğuna bağlamışlardır. Diyabet ve obesite sırasında gözlenen azalmış gastrik motilite (59,60) ve musinlerin nonenzimatik reaksiyonu ile gastrik mukozadaki kimyasal değişiklikler (61) kolonizasyonu kolaylaştırabilir (62). Kimyasal değişiklikler sonrası mukus hücrelerinin apikal membranına adheze olan HP ultrastrüktürel değişiklikler yapar. Bunun sonucunda mikrovillus dejenerasyonu, mukus granüllerinde azalma

ve sialik asitten zengin glikoproteinlerde artış oluşur. Ayrıca son yayınlarda mikrobiyal yüzeye yapışan üçüncü komplemanın inhibitörünün aktif alanına biyokimyasal olarak glukozun bağlandığı gösterilmiştir. Bu şekilde opsonizasyon bozulur (62). Diyabetik olgularımızda vücut kitle indeksi  $27 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri olan grupta HP infeksiyonu pozitifliği (%60,6) daha yüksekti. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,01$ ) ve literatürdeki bilgilerle uygunluk göstermekteydi.

İtalya'dan Persico M ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmada nonülser dispepsili (üç özefajitli, 10 gastritli, 7 bulber duodenitli, 9 normal endoskopi) tip 2 diyabetik 29 hastada gastrik biyopsi ile %74 ünde HP gösterilmiş. NIDDM ve otonom nöropati ile komplike olmuş nonülser dispepsili olgularda HP taşıyıcılığı riski açısından non-nöropatik veya nondiyabetik hastalardan daha yüksek bir risk altında olduklarını bildirmişlerdir. (59). 1999 yılında Oksanen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada atrofik antral gastritin CagA pozitif HP infeksiyonu ile sıkı ilişkili olduğu bildirilmiştir (62). Çalışmamızda HP infeksiyonu bulunan diyabetik olguların tümünde kronik gastrit bulguları, üçünde duodenal ülser (%6,8), üçünde mide ülseri (%6,8), üçünde özefajit (%6,8) vardı. Atrofik gastrit sıklığı diyabetik HP pozitif olgularda % 4,0, HP negatif olgularda % 10,5; diyabetik olmayan HP pozitif olgularda %1,96 bulundu. HP negatif nondiyabetiklerde atrofi saptanmadı. Vücut kitle indeksi  $27 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olanlar, diyabet yaşı 60-120 ay arasındakiler, açlık kan şekeri değeri 140 mg/dl ve üzerindeki, tokluk kan şekeri 200 mg/dl ve üzerindeki, HbA1c %7,5 ve üzerindeki, C-peptid değeri 4 ng/dl ve üzerindeki, total kolesterol değeri 200 mg/dl ve üzerindeki, LDL-k değeri 130 mg/dl ve üzerindeki, trigliserid değeri 150 mg/dl ve üzerindeki ile diyaresi, hipertansiyonu, koroner arter hastalığı, normal böbrek fonksiyonlu, makroalbumürik, retinopati, periferik nöropati, egzersiz intoleransı, vibrasyon hissi bozuk, periferik arter hastalığı olan diyabetiklerde HP infeksiyon sıklığı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi. *Helicobacter. pylori* eradikasyonu ile düzelen sindirim sonrası vücut ağırlığında bir artışla ileri dönemde vücut kitle indeksinde bir artışa neden olacağı ileri sürülmektedir (63). HP eradikasyonun insülin duyarlılığını arttırdığına dair veriler gözden geçirildiğinde (11,63) uzun dönem takipleri içeren çalışmalarla VKİ değişkenlikleri araştırılmalıdır.

Bu çalışmamızda dispeptik tip 2 diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda HP infeksiyonunun semptom, klinik bulgular, endoskopik bulgular, histopatolojik bulgular, metabolik ve komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak dispepsi semptomları ve alt grupları diyabetik olgularda daha çok HP infeksiyonu ve/veya nöropatiye bağlı olabileceği düşünülse de tanı koymada semptomlar yetersiz kalmaktadır. Diyabetik olgularda tespit edilen HP prevelansı

toplumdaki bildirilen oranlar içerisinde, ancak diyabetik olmayan olgulara göre daha az sıklıkta saptanabilmektedir. HP diyabetik olgularda beklenildiği kadar yüksek oranda inflamasyon yapmamaktadır. Ancak gastrit bölgesindeki aktivasyon derecesi diyabetik olmayan olgulardan daha yüksekti. Organik dispepsili diyabetiklerde HP sıklığı fazlaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayacak derecedeydi. Diyabetiklerde klinik ve metabolik özelliklerle HP enfeksiyonu arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2010;15(Suppl. 1):60-8.
- Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011;16:79-88.
- Yang YJ, Sheu BS. Metabolic Interaction of Helicobacter pylori Infection and Gut Microbiota. *Microorganisms*. 2016 16;4(1)
- Krause I, Anaya JM, Fraser A, Barzilai O, Ram M, Abad V, et al. Antiinfectious antibodies and autoimmune-associated autoantibodies in patients with type I diabetes mellitus and their close family members. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:633e9.
- Lutsey PL, Pankow JS, Bertoni AG, Szklo M, Folsom AR. Serological evidence of infections and Type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabet Med* 2009;26:149e52.
- Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, et al. Association of Helicobacter pylori infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014;2014:250620.
- Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, et al. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter* 2009;14:144-50.
- Vafaieimaneh J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection and insulin resistance in diabetic and non diabetic population. *Sci World J* 2014;2014:391250.
- Aydemir S, Bayraktaroğlu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G, Gun BD, Borazan A, Ustundag Y. The effect of Helicobacter pylori on insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 2005 Nov;50(11):2090-3.
- DeFronzo RA: Goals of Diabetes Management. *Current Therapy of Diabetes Mellitus*, Mosby-Year Book, Inc. 1998;5-7.
- Bonfigli AR, Boemi M, Festa R, Bonazzi P, Brandoni G, Spazzafumo L, Olivieri F, Ceriello A, Genovese S, Testa R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of Helicobacter pylori eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(10):893-8.
- Wotherspoon AL, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342: 575-577.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK: Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *1991;325:1127-31*.
- Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, Evans PJ Jr, Lindgren A, Bergstrom R, Anderson B, Athlin L, Bendtsen O, Tracz P: Helicobacter pylori infection: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol* 1993;105: 1098-1103
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG: Helicobacter pylori -associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;1:1273-5.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD: Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-70.
- Bayerdorffer E, Neubauer A, Eidt S, Lehn N, Thiede C, Rudolph B, Siefert E, Schulz H, Sommer A, Heidt H, Stolte M: Double-blind treatment of early gastric malt-lymphoma patients with Helicobacter pylori eradication. *Gastroenterology* 1994;106:suppl., Abstr.370.
- Verne GN, Suinsky CA: Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Dig Dis* 1995;13:163-181.
- Feldman M, Schiller ER: Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378-384.
- World Health Organization. Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series No.727. Geneva: WHO, 1985.
- Talley NJ, Colin-Jones D, Koch K, et al. Functional dyspepsia: A classification with guidelines for management. *Gastroenterol. Int.* 1991;4:145-160.
- Misiewicz JJ. Working Party Report to the World Congress of Gastroenterology, Sydney 1990. The Sydney System: A New Classification of Gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6: 207-208
- Smitherman KO, Peacock JE. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1995;1:79.
- Valerius NH, Eff C, Hansen NE, et al. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1982;211:463-7.
- Delemaire M, maugendre D, moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
- Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmell CG, Mac-Cuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: Evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995;12:916-20.

27. Davutoğlu C: Nöropatisi olan, olmayan diabetes mellituslu hastalar ve sağlam kontrollerde özefagus motor fonksiyonlarının incelenmesi. (T.C.İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi), İstanbul, 1998.
28. Parkman HP, Schwartz SS: Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. Arch Intern Med 1987;147 :1477-1480.
29. Katz LA, Spiro HM: Gastrointestinal manifestations of diabetes. New Engl J Med 1966;275:1350-1361.
30. Persico M, Suozzo R, De Seta M, Montella F, Torella R, Gentile S: Non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori in type 2 diabetic patients :association with autonomic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 1996;31:87-92.
31. Rundless RW: Diabetic neuropathy. Medicine 1945;24:111-9.
32. Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R: The rol of autonomic neuropathy as a risc factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1998;42:41-48.
33. Rokkas T, Pursey C, Uzoehina E, Dorrington L, Simmons NA, Filipe F et al. Campylobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1987;82:1149-52.
34. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, Tosetti C, Di Febo G, Paparo F et al. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. Gastroenterology 1992;103:768-774.
35. Kemmer TP, Domingo-Munoz JE, Klingel H, Zemmler T, Kuhn K, Malfertheiner P: The association between non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori infection. Eu J Gastroenterol Hepatol 1994;6:571-577.
36. Hovelius B, Andersson SI, Hagander B, Mölstad S, Reimers P, Sperlich E et al: Dyspepsia in general practice : history and symptoms in relation to Helicobacter pylori serum antibodies. Scand J Gastroenterol 1994;29:506-510.
37. Porro GB, Parente F: Nature of non-ulcer dyspepsia and related conditions. Baillter's Clinical Gastroenterology 1995;9:549-561.
38. Tytgat G, Axon A, Dxon M et al (1990) Helicobacter pylori, causal agent in peptic ulcer disease ? Working party reports. WWGC Sydney. Australia 16-45. Oxford, Black Well Scientific Publications 8abstract) pp 3645,1990.
39. Graham DV, Malaty HM, Evans DG, Evans Jr D, Klein PD, Adam E: Epidemiology of Helicobacter pylori on asymptomatic population in the USA effect of age, race and socioeconomis state. Gastroenterology 1991;100:1495-1501.
40. Sitas F, Forman D, Yarnell JWG et al.: Helicobacter pylori infection in relation to age and social class in a population of Welsh men. Gut 1991;32:25-28.
41. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. New Eng J Med 1991;324 (15): 1043-1048.
42. Megraud F, Rabbe MP, Denis F. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in various populations. J Clin Microbiol 1989;27: 1870-1873.
43. Malecki M, Bien AI, Galicka-Latala D, J Stachura J, Siedradzki J: The prevalence of Helicobacter pylori infection and types of gastritis in diabetic patients.: The Krakow study. Experimental Clin Endocrinol Diabetes 1996;104:365-9.
44. Kojecky V, Roubalik J, Bartonikova N: Helicobacter pylori in patients with diabetes mellitus. Vnitr Lek 1993;39(6,abst.):581-4.
45. Verne GN, Suinsky CA: Diabetes and the gastrointestinal tract. Gastrointestinal disorders and systemic disease, Part III. Gastroenterology Clinics Dec 1998;Vol 27, Number 4: 861-874.
46. Blaser MJ: Gastric Campylobacter -like organisms, gastritis and peptic ulcer disease Gastroenterol 1987;93:371-83.
47. Karttunen T, Niemala S, Lethola J: Helicobacter pylori in dyspeptic patients : quantitative association with severity of gastritis, intragastric pH, and serum gastrin concentration. Scand J Gastroenterol 1991;(suppl.)186:124-134.
48. Abbolitio MR, Ameglio F, Guerrera AM, Citarda F, Grassi A, Sciarretta F, Aceti A, Casale V, Gandolfo GM: The association of Helicobacter pylori infection with low levels of urea and pH in the gastric juices. Ital J Gastroenterol 1992;24:389-92.
49. Annibale E, Felici MG, Corleto V, Menzinger G, Delle Fave G: Diabetic autonomic neuropathy as cause of hyperfunction of antral G cells in man. Gastroenterol 1993;104 (Suppl. Abstr):809.
50. Simon LA, Tarnoczky J: Helicobacter pylori colonization in patients with diabetes mellitus. Gastroenterol 1993;104(Suppl Abstr.):193.
51. Quinn CM, Bjarnason I, Price AB: Gastritis in patients on non-steroidal antiinflammatory drugs. Histopathology 1993;23:341-8.
52. Dixon MF. Pathophysiology of Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 1994;29 (suppl 101):7-10.
53. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1996;215:38-47.
54. Persico M, Suozzo R, De Seta M, Montella F, Torella R, Gentile S: Non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori in type 2 diabetic patients :association with autonomic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 1996;31:87-92.
55. Oldenburg B, Dierperlost RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalance of Helicobacter pylori in diabetes mellitus patients. Di Dis Sci 1996;41:458-61.
56. De Caprio M, Auzino S, Corbosiero L, Piarelli F. La dipepsia del diabetico Cause e therapie. In: Gentile (Ed.) . Diabete Mellito e Patologia Gastroenterica, Proceedings of the fourth Annual Meeting Of the AMD-Campania . De Martino, Castellammare di Stabia. 1994, pp. 63-64.
57. Barnett JL, Behler EM, Appelman HD, Eita GM. Campylobacter pylori is not associated with gastroparesis. Dig Dis Sci 1989;34:1677-80.
58. Perdichizzi G, Bottari M, pallio S, Fera MT, Carbone M, Barresi G: Gastric infection by Helicobacter pylori and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. Microbiologica 1996;19:149-154.

59. Bergstrom B, Liliya B, Osterlin S, Sundwist A: Autonomic neuropathy in non-insulin dependent (type II) diabetes mellitus possible influence of obesity. *Journal of Internal Medicine* 1990;227:57-63.
60. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Akkermans LMAA, Chattertan BE, Shearman DJC: Gastric and aesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellirus. *Diabetologia* 1989;32:151-9.
61. Hostetter MK Handicaps to host defense: Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990;39:271-5.
62. Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R, Miettinen A, Veijola L, Sarna S, Rautelin H. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut* 2000;46(4):460-463.
63. Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebocontrolled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:922-9.