

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

## **Helikobakter pilori olgularının göz içi basıncı ve retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümlerinin incelenmesi**

### **Evaluation of intraocular pressure and retinal nerve fiber layer thickness in patients with Helicobacter pylori**

**Baran Gencer<sup>1</sup>, Fahri Güneş<sup>2</sup>, Yusuf Ziya Tan<sup>3</sup>, Erdem Akbal<sup>2</sup>, Hasan Ali Tufan<sup>1</sup>, Yeliz Ekim<sup>1</sup>, Hacer Şen<sup>2</sup>, Arzu Taşkıran Çömez<sup>2</sup>, Semra Özdemir<sup>3</sup>, Selçuk Kara<sup>1</sup>**

#### **ÖZET**

**Amaç:** Glokom olgularında *Helikobakter pilori* (HP) prevalansının yüksek olduğu geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir. Prospektif çalışmamızda HP pozitif ve negatif olguların göz içi basıncı (GİB) ve retina sinir lifi tabakası kalınlık (RSLTK) ölçümlerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Gastrit bulguları olan 91 hastada HP varlığı üre nefes testi veya gastrik biyopsi ile araştırıldı. Hastaların tam oftalmolojik muayeneleri takiben GİB'ı Goldmann aplanasyon tonometresi ve RSLTK'ı spektral optik koherens tomografi ile ölçüldü. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kategorik değişkenler için  $\chi^2$  testi ve sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerine uyan 74 hastada (27 erkek, 47 kadın) HP pozitif ve 16 hastada (7 erkek, 9 kadın) ise HP negatif olarak saptandı. Ortanca (minimum-maksimum) yaş değerleri HP pozitif grup için 46 (18-79) ve HP negatif grup için 51 (18-67) idi. HP pozitif 74 hastanın 147 gözü ve HP negatif 16 hastanın 31 gözü çalışmaya dahil edildi. GİB ortanca değerleri HP pozitif grupta 14 (7-21) mmHg ve HP negatif grupta 14 (8-18) mmHg olarak saptandı. Üst, temporal, alt ve nazal kadrantlarda ölçülen RSLTK'ların ortanca değerleri HP pozitif grupta sırasıyla 122(98-165), 68(50-101), 135(93-188), 79(51-120) mikron ve HP negatif grupta ise sırasıyla 120(94-161), 67(43-104), 129(94-166), 76(50-97) mikron olarak bulundu. İki grup arasında GİB ve RSLTK ölçümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada HP pozitif olguların GİB ve RSLTK ölçümlerinin HP negatif olgu grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği bulundu. Glokom ile HP arasında ilişki olduğunu göstermek için geniş olgu serilerinde randomize vaka kontrollü histolojik ve serolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** *Helikobakter pilori*, glokom, göz içi basıncı, retina sinir lifi tabakası kalınlığı

#### **ABSTRACT**

**Objective:** High prevalence of *Helicobacter pylori* (HP) in the glaucoma patients was shown in recent studies. In our prospective study we aimed to compare the intraocular pressure (IOP) and the retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) in patients with HP positive and negative.

**Methods:** In 91 patients with gastritis HP was investigated by urea breath test (UBT) and biopsy sample culture Following the full ophthalmologic examination the patients' IOP was measured by Goldmann applanation tonometry and RNFLT was measured by spectral optic coherence tomography. The patients' demographic and clinical characteristics were compared with the  $\chi^2$  test for categorical variables and with the Mann Whitney U test for continuous variables.

**Results:** Of the 90 patients who meet the including criteria, HP was detected in 74 patients (27 male, 47 female) positive, and in 16 patients (7 male, 9 female) negative. Median (minimum-maximum) age values were 46 (18-79) in HP positive group and 51 (18-67) in HP negative group. One hundred forty seven eyes in 74 HP positive patients and 31 eyes in 16 HP negative patients included in the study. Median IOP values were determined 14 (7-21) mmHg in HP positive group and 14 (8-18) mmHg in HP negative group. The measurements of RNFLT in superior, temporal, inferior and nasal quadrants found to be respectively 122(98-165), 68(50-101), 135(93-188), 79(51-120) micron in HP positive group and 120(94-161), 67(43-104), 129(94-166), 76(50-97) micron in HP negative group. No statistically significant difference was found when compared IOP and RNFLT measurements between the two groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** In this study found that the IOP and RNFLT measurements of HP positive group was not show statistically significant difference compared with HP negative group. In a large case series, randomized, case-controlled, histologic and serologic studies should be done to show the relationship between HP and glaucoma.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, glaucoma, intraocular pressure, retinal nerve fiber layer thickness.

<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AB Dalı, Türkiye

<sup>2</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AB Dalı, Türkiye

<sup>3</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AB Dalı, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Baran Gencer,

Çanakkale Onsekiz Mart Ün. Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği, Çanakkale Email: barangencer@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 27.09.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 04.10.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Glokom, retina sinir lifleri tabakasında hasar oluşturarak optik sinirde çukurlaşma ve görme alanı değişikliklerine neden olan sinsi başlangıçlı, kronik ve ilerleyici bir ön optik nöropatidir. Glokomda en önemli risk faktörü göz içi basıncının (GİB) yüksekliğidir [1,2]. Glokom tanısı görme alanı testi ve retina sinir lifi tabakası kalınlık (RSLTK) ölçümü yapan cihazlar ile konabilmektedir. Özellikle RSLTK analizleri ile görme alanı defektleri oluşmadan erken dönemde glokom tanısı konulabilmektedir [3,4]. Ancak aköz dışı akımını azaltarak göz içi basınç artışını tetikleyen mekanizmalar ve oküler dokularda glokomatöz hasara duyarlılığı arttıran sebepler tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda *Helikobakter pilori* (HP) ile glokom arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir [5-8].

HP gram-negatif, üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif olan, kıvrımlı, 4-6 flagellalı hareketli bir bakteridir. HP ile ilişkili hastalık grubu esas itibarıyla gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik karsinoma ve gastrik lenfoma gibi gastrointestinal sistemi ilgilendiren hastalıklardır [9]. Ayrıca yapılan çalışmalarda göz ve çevre dokuları tutulumu ile ilgili seröz koryoretinopati, blefarit ile de ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur [10,11]. *Helikobakter pilori* ile glokom arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda ise, primer açık açılı glokom (PAAG) ve psödoeksofoliyatif glokom (PEG) olgularının ön kamara sıvılarında HP spesifik IgG antikorların anlamlı derecede yüksek olduğu, normotansif glokom (NTG) ile HP arasındaki ilişki olduğu ve PAAG'lı olguların iris ve trabekülum dokusunda HP'nin varlığı histolojik olarak gösterilmiştir [6,8,12]. Ayrıca HP eradikasyonu ile glokom olgularında göz içi basıncının ve görme alanı bulgularının daha iyi kontrol altına alındığı ileri sürülmektedir [13]. HP'nin glokom patofizyolojisinde rol oynayan Fas/FasL ve mitokondri ilişkili apoptozis yolunu paylaşması aralarında ilişki olabileceğini gösteren bir diğer faktördür [14].

Günümüze kadar glokom hastalarında HP varlığını araştıran çalışmalar olmasına rağmen HP saptanan hastalarda glokom varlığını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda üre nefes testi ya da gastroskopik biopsi ile HP tespit ettiğimiz olguların göz içi basınç (GİB) değerlerini ve

retina sinir lifi kalınlık ölçümlerini, kontrol olguları ile kıyaslayarak değerlendirmeyi amaçladık.

## YÖNTEMLER

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrası, Haziran 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında gastrit yakınmaları nedeni ile dahiliye polikliniğine başvuran 18-80 yaşları arasında, biyopsi veya üre nefes testi ile HP saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Gastroskopiler (Pentax EG 290 KP) tüm hastalara gece açlığını takiben aynı gastroentrolog (A.E.) tarafından yapılmıştır. Mide antrum ve korpusundan alınan ikişer örnek histolojik olarak incelenmiştir. HP tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bununla birlikte öncesinde HP eradikasyon terapisi alanlar, 1 ay içinde herhangi bir antibiyotik kullananlar, H2 reseptör antikor ve proton pompa inhibitörü kullananlar, alkol ve bağımlılık yapıcı ilaç alışkanlığı olanlar, kalp hastalığı, komplike olmuş diabetes mellitus, kanser gibi kronik hastalığı olanlar ve geçirilmiş mide operasyon öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmış.

Hastalara üre nefes testi, 6 saatlik açlığı takiben 1 micro Curie (37kBq) <sup>14</sup>C üre içeren test kapsülü (Helicap) 50-100 ml su ile içirildikten yaklaşık 20 dakika sonrasında kuru sistem karbondioksit toplama kartuşuna (Heliprobe- Breath Card) üfletilerek yapılmıştır. Kartuşlar test değerlendirme cihazı olan analizatörde (Heliprobe Analyzer) okutularak, sonuçlar kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların göz hastalıkları polikliniğinde ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri aynı araştırmacı (Y.E.) tarafından yapılmıştır. Tüm hastaların otomatik refraktometre ölçümleri yapıldıktan sonra görme keskinlikleri değerlendirilmiş ve biomikroskopik muayeneleri yapılmıştır. GİB'ları Goldmann aplanasyon tonometresi (Optilasa, S.L. Spain) ile ölçülmüştür. Retina sinir lifi kalınlık ölçümleri dört ayrı kadranda spektral optik koherens tomografi (OKT) (Ophthalmic Technologies Inc., Toronto, Ontario, Canada) ile yapılmıştır. Sferik değerleri  $\pm 5$  dioptri ve/veya silindirik değerleri  $\pm 3$  dioptri dışında olan, keratit, üveit, operasyon öyküsü, optik sinir anomalisi ve OKT ölçüm kalitesi 5'in altında olan hastaların gözleri çalışma dışı bırakılmıştır.

Veriler median (minimum – maximum) şeklinde gösterilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kategorik değişkenler için  $\chi^2$  testi ve sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İstatiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

İç hastalıkları polikliniğine gastrit yakınmaları ile başvuran ve çalışma kriterlerine uyan 91 hastanın yapılan ÜNT ve/veya gastroskopik biyopsi incelemeleri ile 75'inde HP pozitif ve 16'ında ise HP negatif olarak tesbit edildi. Göz hastalıkları polikli-

niğinde yapılan muayeneleri sonucunda çalışmaya HP pozitif 74 hastanın 147 gözü ve HP negatif 16 hastanın 31 gözü çalışmaya dahil edildi. Bir hasta yüksek hipermetropi, 2 hastanın birer gözü ise operasyon öyküsü olduğu için çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri, RSLTK ve GİB ölçüm değerleri Tablo 1'de gösterildi.

*Helikobakter pilori* pozitif ve negatif hasta grupları arasında yaş, cinsiyet açısından anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). İki grup GİB ve dört kadrandaki RSLTK açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1.** *Helikobakter pilori* pozitif ve negatif saptanan olguların demografik özelliklerinin, göz içi basınç ve retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümlerinin karşılaştırılması

	HP pozitif	n	HP negatif	n	p
Yaş	46 (18-79)	74	51 (18-67)	16	0,64*
Cinsiyet (E/K)	27/47	74	7/9	16	0,58*
ÜNT	63	74	-	16	
Biyopsi	11	74	-	16	
GİB (mmHg)	14 (7-25)	147	14 (8-18)	31	0,70†
RSLTK					
Üst ( $\mu$ )	122(98-165)	147	120(94-161)	31	0,39†
Alt ( $\mu$ )	135(93-188)	147	129(94-166)	31	0,10†
Temporal ( $\mu$ )	68(50-101)	147	67(43-104)	31	0,14†
Nazal ( $\mu$ )	79(51-120)	147	76(50-97)	31	0,10†

HP: *Helikobakter pilori*, E:erkek, K:kadın, ÜNT: üre nefes testi, GİB: göz içi basınç, RSLTK: retina sinir lifi tabaka kalınlığı, \*  $\chi^2$  testi için p değerleri, † Mann Whitney U testi için p değerleri

## TARTIŞMA

2000'li yılların başlarından itibaren HP ile glokom arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Ancak yaptığımız literatür incelemelerinde glokom olgularında HP varlığını araştıran çalışmalar olmasına rağmen, HP saptanan olgularda glokom varlığını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Prospektif olarak yaptığımız bu çalışmada *Helikobakter pylori* pozitif ve negatif saptanan olgu grupları GİB ve RSLTK açısından karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu.

Glokum ile HP arasında ilişki olabileceğini gösteren ilk çalışmada Kountouras J ve ark. 32 glokom hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 30 anemik kontrol olgusunu karşılaştırmışlar ve glokom ol-

gularının mide mukoza biopsisi ve serum örneklerinde HP pozitifliğinin istatistiksel anlamlı daha fazla olduğunu saptamışlardır [5]. Aynı araştırmacıların yaptıkları bir diğer çalışmada 41 glokom hastasında HP eradikasyonu sonrası GİB ve görme alanı sonuçlarının daha iyi olduğu tespit edilmiştir [13]. Ancak bu çalışmada saptanan ortalama GİB azalmasının 1. yılda 1,07 (0,26-1,88) mmHg ve 2. yılda 1,21 (0,49-1,94) mmHg değerindedir ve bu değerler progresyonu önlemek için başlanan medikal tedavide hedef alınan GİB'da %30'luk azalmaya göre oldukça düşüktür. Bir diğer çalışmada, trabekülektomi esnasında PAAG ve PEG olgularından alınan aköz hüme örneklerinde ölçülen HP spesifik Ig G konsantrasyonlarının, katarakt olgularında ölçülen örneklerle göre istatistiksel olarak anlamlı daha

fazla olduğu bulunmuştur [6]. Kountouras J ve ark. glokom ve HP'nin apoptoz ile meydana gelen hücre ölümünde ortak olarak Fas/FasL ve mitokondri ilişkili yolu kullandıklarını bildirmişlerdir [14]. Kim JM ve ark.'nın 104 NTG ve 1220 kontrol olgusunun serum örneklerinde yaptıkları incelemede NTG olgularında HP spesifik Ig G antikorlarının istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu saptamışlardır [12]. Zavos ve ark. trabekülektomi yapılan 51 PAAG olgusunun 43'ünde gastrik mukoza histolojisinde HP pozitif tesbit etmişler ve bu hastaların sadece 5'inde trabekülüm ve irislerinde HP'yi histolojik olarak göstermişlerdir [8].

Bununla birlikte glokom ve HP arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Galloway PH ve ark. yaptığı bir çalışmada 38 PAAG olgusunun %26,3'ünün, 19 NTG olgusunun %26,3'ünün, 16 PEG olgusunun %25'nin ve 24 oküler hipertansiyon olgusunun %25'nin, toplam 97 glokom olgusunun %26'nın ve glokom olguları ile yaş ve cinsiyet uyumlu olan 94 kontrol olgusunun %20,2'nin serumlarında HP spesifik Ig G antikotu pozitif olarak tesbit edilmiştir. Glokom olguları ve kontrol olguları HP spesifik Ig G pozitifliği açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulunmuştur [15]. Ayrıca Kurtz S ve ark. 51 glokom ve 36 katarakt olgusunda HP ve sitotoksin ilişkili gen A seropozitifliğini karşılaştırdıkları çalışmada istatistiksel anlamlı fark saptamışlardır [16]. Zullo A ve ark. glokom olgularında HP serolojik prevalansını araştıran altı çalışmanın sonuçlarını toplayarak incelediklerinde, glokom olguları ile kontroller arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca trabekülüm ve iris dokularında histolojik olarak HP'yi gösteren çalışma için de saptanan HP'lerin kokoid formda olduğunu ve ortamda aktif bir enfeksiyon gösteren hiçbir polimorfonükleer hücre infiltrasyonuna rastlanmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte HP'nin canlı olarak bulunabilmesi için gastrik epitel hücrelerine ihtiyaç duyduğunu bu yüzden glokom olguları için ileri çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamışlardır [17].

Bizde prospektif olarak HP pozitif ve negatif saptanan olguları GİB ve RSLTK açısından karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark saptamadık. Ancak çalışmamızda HP negatif olgu grubundaki hasta sayısının az olması çalışmamızın zayıf bir yönüdür.

Bu noktada özellikle HP ile glokom arasındaki ilişkiyi göstermek için daha geniş olgu serilerinde çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın kısmi ön bulguları TOD 47. Ulusal kongresinde poster sunumu olarak kabul edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;39:23-42.
2. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004;363:1711-1720.
3. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453-464.
4. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, et al. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011;20:252-259.
5. Kountouras J, Mylopoulos N, Boura P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:599-604.
6. Kountouras J, Mylopoulos N, Konstas AG, et al. Increased levels of *Helicobacter pylori* IgG antibodies in aqueous humor of patients with primary open-angle and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:884-890.
7. Deshpande N, Lalitha P, Krishna das SR, et al. *Helicobacter pylori* IgG antibodies in aqueous humor and serum of subjects with primary open angle and pseudo-exfoliation glaucoma in a South Indian population. *J Glaucoma* 2008;17:605-610.
8. Zavos C, Kountouras J, Sakkias G, et al. Histological presence of *Helicobacter pylori* bacteria in the trabeculum and iris of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res* 2012;47:150-156.
9. Tünger Ö. *Helikobakter Pylori* Enfeksiyonları. *Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal Of Infection)* 2008;22:107-115.
10. Cotticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC, et al. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:274-278.
11. Saccà SC, Pascotto A, Venturino GM, et al. Prevalence and treatment of *Helicobacter pylori* in patients with blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:501-508.
12. Kim JM, Kim SH, Park KH, et al. Investigation of the association between *Helikobakter pilori* infection and normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:665-668.
13. Kountouras J, Mylopoulos N, Chatzopoulos D, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma. *Arch Intern Med* 2002;162:1237-1244.
14. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Induction of apoptosis as a proposed pathophysiological link between glaucoma and *Helikobakter pilori* infection. *Med Hypotheses* 2004;62:378-381.
15. Galloway PH, Warner SJ, Morshed MG, Mikelberg FS. *Helicobacter pylori* infection and the risk for open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2003;110:922-925.
16. Kurtz S, Regenbogen M, Goldiner I, et al. No association between *Helicobacter pylori* infection or CagA-bearing strains and glaucoma. *J Glaucoma* 2008;17:223-226.
17. Zullo A, Ridola L, Hassan C, et al. Glaucoma and *Helicobacter pylori*: eyes wide shut? *Dig Liver Dis* 2012;44:627-628.