

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Prof.Dr. Şamil ECİRLİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

**ÖZEFAGOGASTRODUODENOSKOPİ YAPILAN VAKALARDA
HELİCOBACTER PYLORİ PREVALANSI
TANI METODLARI
VE
HASTALIKLARLA OLAN İLİŞKİSİ**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BÜYÜK MANTASYON MERKEZİ**

108 249

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet KARATAŞ**

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. Hakkı POLAT**

Konya 2001

İÇİNDEKİLER

I. KISALTMALAR	ii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Helicobacter pylori	3
2.2. Helicobacter pylori'nin gastroduodenal hastalıklarla ilişkisi	12
3. MATERYAL METOT	33
3.1. Gastroözofagoduodenoskopi	33
3.2. Histopatoloji	34
3.3. Üreaz testi	34
3.4. Seroloji	35
3.5. İstatiksel analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	62
7. ÖZET	63
8. SUMMARY	65
9. KAYNAKLAR	67
10. TEŞEKKÜR	76

I. KISALTMALAR

Hp	: <i>Helicobacter pylori</i>
H.	: <i>Helicobacter</i>
S.Ü.T.F	:Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
GİS	:Gastrointestinal sistem
IL	:İnterlökin
HE	:Hemotoksilen eozin
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
NSAI	:Nonsteroid antiinflamatuvar
TNF	:Tümör nekroz faktör
ABD	:Anabilim dalı
ECL	:Enterokromografin benzeri hücre
PNL	:Polimorfonükleer lökosit
Ca	:Kanser
Ig	:Immünglobulin
MALT	:Mukoza ile ilişkili lenfoid doku
Kr.	:Kronik
Th	:Yardımcı T hücreleri
NO	:Nitroz oksit
VaC	:Vakuolle ilişkili sitotoksin
Cag	:Sitotoksinle ilişkili gen

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori ilk kez 1893 yılında Bizzozera tarafından bir köpeğin midesinde tespit edilen, 1983 yılında Marshall ve Warren tarafından insan midesinden izole edilmesinden sonra dikkati çeken, gram negatif, mikroaerofil, spiral şeklinde bir mikroorganizmadır. Üzerinde bir çok araştırma yapılan bu mikroorganizmanın akut ve kronik gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, peptik ülser ve mide kanseri patogeneğinde rol aldığı yapılan epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalarla belirlenmiştir .

Normal populasyonda *Helicobacter pylori* prevalansı yaş ve toplum kökenine bağlıdır. Enfeksiyon tipik olarak çocukluk çağında kazanılır. Gelişmiş ülkelerde benzer sosyoekonomik statüdeki farklı etnik gruplar arasında, genetik ve çevresel farklılıklardan dolayı prevalans değişebilir .

Üst abdominal şikayetler (dispepsi ya da hazımsızlık gibi) erişkinlerde en yaygın karşılaşılan semptomlardır. Genel toplum çalışmalarında bu şikayetlerin sıklığı % 13-27 arasında bulunmuştur. Son zamanlarda gastrointestinal sistem hastalıkları ile *Helicobacter pylori* arasındaki ilişkinin tesbit edilmesi, bu etkene yönelik çalışmalar üzerinde yoğunlaşmaya neden olmuştur. *Helicobacter pylori* ile kronik antral gastrit arasında kesin ilişki olduğu 1990 yılında Tygat ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. *Helicobacter pylori* ile peptik ülser arasındaki ilişki iyi bilinmekte, mide karsinomu, MALT lenfomada rol olabileceği düşünülmektedir. *Helicobacter pylori*'nin dispeptik yakınmalara sebep olduğu düşünülmekte ancak asemptomatik kişilerde de *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun, yaşla artan bir oranda yüksek olması bu duruma şüphe ile bakmayı gerektirmektedir.

Günümüzde böylesine yaygın görülebilen bu etkenin oluşturduğu hastalıklar, gerek tanı ve tedavi giderleri, gerekse yol açtıkları iş gücü kaybı açısından bir halk sağlığı sorunu olduğundan, hızlı tanı ve etkin tedavi çok önemlidir. *Helicobacter pylori* tanısında invaziv ve noninvaziv olmak üzere bir çok tanı yöntemi kullanılmaktadır . Kültür, histolojik tetkik, gram boyama, üre nefes testi, üreaz testi, serolojik testler, immunfloresan, elektronmikroskopi, polimeraz zincir reaksiyonu, gaita örneklerinde *Helicobacter pylori* antijeni aranması bu tanı yöntemleridir .

Bu çalışmada; Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endoskopi ünitesine Aralık 1999 ile Temmuz 2000 tarihleri arasında en sık gastrointestinal sistem şikayetleri nedeniyle olmak üzere, çeşitli klinik endikasyonlarla baş vuran ve gastroözefagoduodenoskopi yapılan hastalardaki *Helicobacter pylori* sıklığı, bu mikroorganizmanın gastroduodenal hastalıklarla ilişkisi, seroloji, üreaz, histopatolojik yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Bu yöntemlerin; sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktivite ve toplam tutarlılıkları değerlendirilmiştir. Ayrıca *Helicobacter pylori'* nin yaş ve meslek grupları ile ilişkisi araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HELİCOBACTER PYLORİ

2.1.1. Tarihçe:

1983'de Warren ve Marshall , peptik ülser ve kronik aktif gastritli mukozal örneklerden spiral organizmaların izolasyonunu dünyanın dikkatine sunmuştur. İlk zamanlar *Campylobacter* türlerine olan yapısal benzerliği nedeniyle *Campylobacter pylori* olarak adlandırılan bu organizma, biyokimyasal ve genetik özelliklerinin tanımlanmasından sonra 1989 yılında *helicobacter* olarak adlandırılan yeni bir cinsin içine alınmıştır (1).

Bizzozera 1893 yılında, Salamon 1896 yılında; kedi, köpek gibi hayvanların midesinde spiral bir bakteriyi tespit ettiler. Donges 1938 yılında posmortem incelediği 242 insan midesinin % 43'ünde spiral bir mikroorganizmayı tesbit etti. Freedburg ve Barran 1940' da mide ülseri veya mide kanseri nedeniyle rezeke edilen 35 olgunun 13' ünde spiroket tespit ettiler (2). Araştırmacılar 1960-1970 yılları arasında mide asidinin etkisiyle midenin steril olduğu doğması hakim oldu. Steer ve Glin-Jones 1975'de mide ülserli olguların % 80' inde, mukus tabakasının altında, gram negatif, spiral bir organizmayı tespit ettiler. Kültürde mikroaerofilik bir ortam kullanmadıklarından sadece *pseudomonas aeroginoza* üretebildiler (3). Warren ve Marshall 1982'de gastritli hastanın mide biyopsi örneğinde *Campylobacter'* e benzer bir bakteriyi ürettiler. Morfolojik olarak *Campylobacter'* e benzediğinden *Campylobacter-Like-Organism* adını verdiler. 1984'de uluslararası görüş birliği tarafından *Campylobacter pylori* adı verildi. 1989'da Goodwin ve arkadaşları tarafından da *helicobacter pylori* ismi verildi (4).

2.1.2. Morfoloji

Helicobacter pylori gram (-), in vitro gözleendiğinde kendi çevresinde 1-3 kez dönen, yüksek motiliteli, S (spiral) şekilli, kılıf ihtiva eden, 0,5-0,9µm genişlikte, 2-4 µm uzunlukta mikroaerofil, yavaş üreyen 5-6 adet polar flagel flamente sahip bir mikroorganizmadır (5,6) (Resim 1).



Resim 1: *Helicobacter pylori*'nin morfolojik görünümü

Biyopsi materyalinde extrasellüler, mukus içinde yaşayan özellikle kripler veya mikrovilluslar yüzeyinde bulunan, in vitro ise U, V, düz yada yuvarlak şekilde görülebilen bir mikroorganizmadır (1). Kriptlerde, epitel hücresine temas etmemesine rağmen mukoza yüzeyinde hücre yüzeyi ile yakın temastır. Mikroorganizmalar yüzey mukus hücreleri arasındaki “tight junction” a yakın bulunurlar, Lamina propria'ya penetre olmazlar, Bakteri; sialylated ve sulphated reseptörleri, fucosylated lewis blood group-related antijenleri ve phosphatidylethanolamine ile etkileşim özelliğine sahiptir. Böylece; kollajen, laminin ve vitronectin gibi ekstrasellüler matrix proteinlerine bağlanabilir (4).

Bakterinin dış hücre duvarı, düz bir şekilde 12-13 nm kadardır. Mikroorganizmanın bir kutbunda 4-6 kadar flagel olup 2,5 µm uzunluk 30 nm genişliktedir (1,7).Bakteri viskoz çevrelerde güçlü bir hareket yeteneğine sahiptir. Fla A ve Fla B olmak üzere 2 tip flageller flamentü vardır.

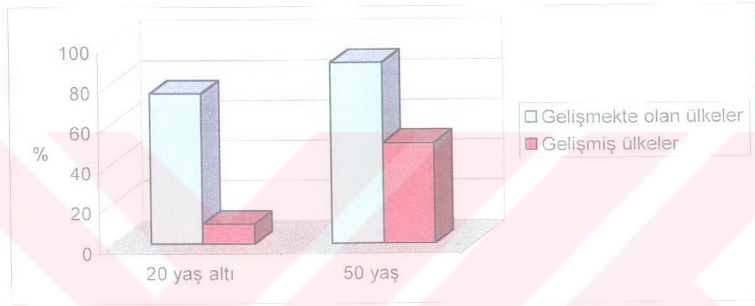
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Çevresel Faktörler:

Helicobacter pylori oral-fekal yolla bulaşır, dental plaktan kolaylıkla kültür edilir (2). Dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan biridir. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon, yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmektedir. Ekonomik durumu iyi olanlarda ve yüksek öğrenim görenlerde Hp görülme sıklığı düşüktür. Alkol, sigara, antienflamatuvar tüketimi ile Hp arasında ilişki yoktur (1,4,8,9).

Sağlıklı bireylerde Hp prevalansı yaş ve toplum kökenine bağlıdır. Gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla çocuklar 10 yaşına kadar enfekte olurlar. Gelişmiş ülkelerde ise aynı sosyoekonomik statüdeki değişik etnik gruplarda prevalans farklılık gösterir (1,5).

Gelişmiş ülkelerde çocuklarda % 10'dan az olan düşük insidans, 50 yaş civarında %50'lere ulaşır ve bu yaşlarda gastrik atrofi ve intestinal metaplazi gelişmesi nedeniyle bir plato oluşturur (Grafik 1).



Grafik 1: Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde Hp sıklığı

Gelişmekte olan ülkelerde erişkin populasyonun % 90 hatta % 100'ünün etkilendiği görülmüştür. Bu ülkelerdeki çocuklar, hayatın ilk yıllarında bile, erken enfekte olabilmektedir ve 20'li yaşlarda enfeksiyon riski %75'tere kadar yükselbilmektedir (4).

İnfeksiyonun Bulaştırılması:

Mezbahada çalışanların (enfeksiyonun hayvansal kaynaklı olduğunu düşündürmektedir) ve hatta eldiven kullanmadan endoskopi yapan gastroenterologların yüksek risk taşıdıkları bulunmuştur (1,5). Bakımevleri, yetimhane gibi kapalı kuruluşlarda enfeksiyon oranlarının yüksek olduğu doğrulanmıştır. Bu da insandan insana geçişin mümkün olduğunu ve belki de özellikle gençlerde önemli olduğunu göstermektedir (10). Hp ile su kaynaklı

enfeksiyonların bildirilmesi ve bakterinin feçesten üretilmesi fekal-oral buluşmayı doğrular (11).

Rezervuar:

Veteriner ve mezbahane işçilerinde *Hp* prevalansının yüksek olması nedeniyle, özellikle bir zoonotik rezervuar düşünüldü. Fakat her hangi bir hayvanın rezervuar olacağını gösteren delil henüz yoktur. Evinde evcil hayvan besleyenlerde prevelans düşüktür. Vejeteryanlarda prevelans bakımından önemli bir fark bulunmamıştır. Bütün bu bulgular doğal rezervuarın insan olduğunu düşündürmektedir (12).

Gelişmekte olan ülkelerde su, özellikle feçes kontaminasyonu varsa, geçiş için belkide en muhtemel ortamdır. *Helicobacter pylori* iki hafta kadar bir süre, soğuk olduğu taktirde deniz ve nehir suyunda yaşayabilir (4).

2.1.4. TANI YÖNTEMLERİ

Helicobacter pylori'nin tanısında invaziv ve noninvaziv yöntemler olmak üzere iki grup metot vardır (Tablo 1). Hangi test uygulanacak olursa olsun bazı noktalara dikkat etmek gerekir;

A-Herhangi bir nedenle antibiyotik kullanan hastalarda araştırmadan en az 5-7 gün önce antibiyotik kullanımına ara verilmelidir.

B-Biyopsi forsepsinin ve endoskopun kanal temizliğine dikkat edilmelidir.

C-Biyopsi materyali pilordan 3-4 cm uzaklıktaki antrum bölgesinden ve en az iki farklı yerden alınmalıdır.

Her test kendine özgü üstünlüklere sahiptir. Ancak bugüne kadar kullanılan hiçbir test mükemmel değildir. Genellikle testlerin kombinasyonlarının kullanımı yaygındır (1,2,3,) (Tablo 1).

Tablo 1: *Helicobacter pylori* nin tanısında kullanılan testler.

İnvaziv testler (endoskopi gerektirir)
.Histoloji
.Kültür
.Üreaz testi (bazen CLO testi olarak adlandırılır)
Noninvaziv testler
.Seroloji
.C işaretli üre-solunum testi
.Gaitada enzim immunoassay
Diğerleri
.Polimeraz zincir reaksiyonu

2. 1. 4. 1. İNVAZİV TESTLER

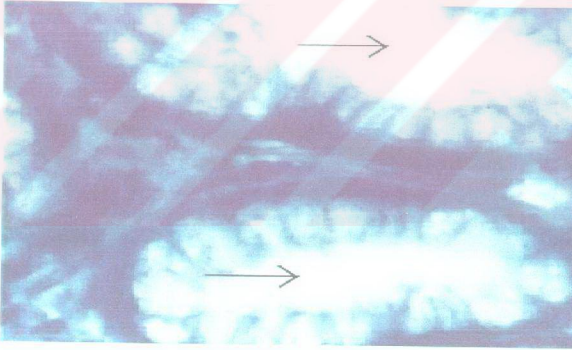
Endoskopi:

Endoskopik olarak görülen Hp enfeksiyonunun hiçbir spesifik özelliği yoktur. Gastritte, mukozada kızarıklık olabilir, ancak histoloji ile endoskopik görünüm arasındaki korelasyon genel olarak iyi değildir. Endoskopik olarak Hp'nin tanı koydurucu olarak teyidi, gastrik ve/veya duadonal biyopsiye bağlıdır (1). *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun histolojik gastrit ve endoskopik gastrit ile ilişkisi net olarak belirlenememiştir. Son zamanlarda kronik gastrit ile ilgili çalışmaların çoğu Hp enfeksiyonunun histolojik gastritte varlığına odaklanmıştır ve endoskopik gastritle ilişkisi incelenmemiştir. *Helicobacter pylorinin* endoskopik gastrit görünümünde; eritematöz/eksüdatif gastrit, atrofik gastrit, kabarık eroziv gastrit, rugal hiperplastik gastrit, enterogastrik rellü gastriti konjestif gastroenteropati ve normal görünüm olarak sınıflar bulunmaktadır. Gastrik foldların genişliği, kıvrımları incelenebilir, hiperrugoz, hiporugoz, ya da normal. Endoskopi sırasında hava verildiğinde yassılaşımayanlar, geniş gastrik foldlar, hiperrugoz

olarak tanımlanır. Endoskopi sırasında görünmeyenler küçük gastrik foldlar (hiporugosite) olarak tanımlanır. Diğer gastrik foldlar normal olarak değerlendirilir. Gastrik foldların kıvrımları iki kategoride sınıflanır; pozitif ve negatif. Endoskopik hava verildiğinde belirgin, tekrarlayan dalgalanma ve eğilmeler gösterenler pozitif olarak tanımlanır. Tüm diğer foldlar negatif olarak değerlendirilir. Kimura ve takamoto tarafından; endoskopik atrofik sınıırın, endoskopik olarak gastrik mukozanın renk ve yüksekliğindeki ayırıcı farklarından tanınan, pilorik ve fundal gland bölgeleri arasındaki bölge olarak bildirilmiştir (13).

Histoloji

Helicobacter pylori enfeksiyonunun yaygınlığını ve mukozal hasarı gösteren tek metottur. Bazı araştırmacılar bu yönteme “**Altın Standart**” demişlerdir. Ancak biyopsinin uygun yerden alınması gerekir. Bakteriler spiraldir ve kıvrılmış yada “S” şeklinde görölür ve özellikle en yoğun bulundukları yer olan midenin antrumunda, genellikle çok sayıdadırlar (5) (Resim 2).



Resim 2: Kr. Nonspesifik gastritisli bir olgunun mide biyopsi örneğinde mukoza guddelerinin lümeninde Hp basilleri; HEx400 (S.Ü.T.F. Patoloji ABD)

En çok epitelyal hücrelerin yüzeyine yakın bulunurlar ve üstünü kaplayan gastrik mukus içinde mevcuttur. Önceleri Warthin-Starry gümüş boyası

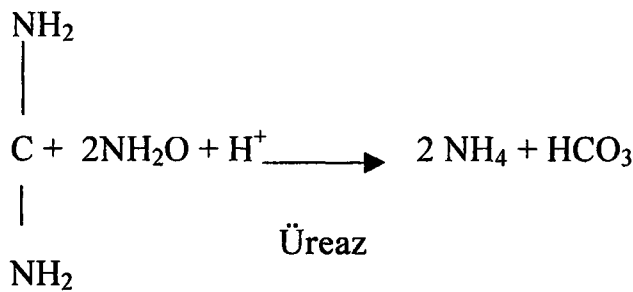
kullanılmıştır, ancak bugün deneyimli histopatologların çoğu bakteriyi giemsa ile farketmekte hatta onları standart hemotoksilen eozinle boyanmış bölümler üzerinde belirlemektedirler. *Helicobacter pylori* gram boyanmış kesitlerde, soluk , pembe renkte gram negatif olarak görülür ve pratik tanı aracı olarak bu yöntem kullanılabilir (1,4,5). Teknik olarak bu boyalar, görülen organizmanın Hp olduğunu ispat etmemektedir, bu ancak spesifik immün boyama veya belki de PCR kullanılarak yapılabilir. Bu teknikler araştırma çalışmaları için saklanmaktadır (4). Biopsi örneklerinde histoloji ve diğer bir yöntemin kombine edildiği ikili yöntemler, en iyi sonucu verir (2).

Kültür:

En iyi tanı yöntemlerinden biridir, “**altın standart**” olarak kabul edilir. Hpnin üretilmesi;yavaş büyüme özelliği ve anaerob bir mikroorganizma olduğundan güçtür.Özgüllüğü %100 ancak duyarlılığı %50-90 arasındadır (5,14,15).

Üreaz

Helicobacter pylori'nin kuvvetli bir üreaz aktivitesinin olması, bu özelliğinin tanı yöntemi olarak kullanılmasına imkan vermiştir. Bu test hızlı ve spesifik olmasına rağmen tedavi sonrası dönemde duyarlılığı azalmaktadır (5,16). Bu testin esası üreaz enzimiyle, ürenin parçalanması sonucu amonyak ve bikarbonat meydana gelmesi, ortamın pH'sının yükselmesi, bu değişikliğin pH indikatörleri yardımıyla görülür hale getirilmesinden ibarettir (Şekil 1).



Şekil 1: *Helicobacter pylori*'nin üreaz aktivitesi.

Üreaz testinin başlıca avantajı ucuzluğudur, ancak diğer invaziv testlerden daha az duyarlıdır. Bu testin dezavantajları üreaz yapan bakterilerin varlığıdır (*Yersinia enterokolitika* ve *Proteus vulgaris* gibi). Ancak üreaz testi Hp' de % 75 oranında 20 dk-1 saatte müspetleşir, diğerlerinde ise 12 saat sonra (+) sonuç alınır. Bu yöntem % 65-95 duyarlılık ile % 60-90 özgüllük oranına sahiptir (17,18). Diğer direkt testlerde olduğu gibi üreaz testi de bakteri yoğunluğuna bağlıdır, dolayısıyla antral örneklerde sensitivitesi daha yüksektir. Endoskopi gerektirmesi bir dezavantaj olsa da, hızlı üreaz testleri en ucuz ve oldukça güvenli testler olduğundan endoskopi yapıldığında tercih edilen tanısal yöntemdir (80).

2.1.4.2. NONİNVAZİV TESTLER

Serolojik testler:

Helicobacter pylori ile oluşan enfeksiyonlar genelde kronik bir gidiş izlemekte ve konakta bu bakteriye karşı hem lokal hem de sistemik özgül antikorlar oluşmaktadır. Oluşan bu antikorların non invaziv yöntemler arasında yer alan, serolojik testlerle tesbit edilmesi klinik tanıya önemli ölçüde yardımcı olmaktadır. Prevalans çalışmaları ve tedavinin takip ve kontrolünde özellikle yararlıdır. IgA yüksekliği, lokal mukoza hasarını yansıtan bir bulgudur. IgG cevabı Hp enfeksiyonu geçiren kişilerde kanda devamlı tespit edilir. Nadir olarak görülen akut enfeksiyonlarda IgM seviyeleri yükselir, ama zamanla düşer, uzun vadede ise Hp'ye karşı IgG ve IgA seviyelerinin ikisinde yükselir. Antikora rağmen, Hp mukozada varlığını sürdürür. Antikor koruyucu değildir. Antikorlar; hemaglutinasyon, kompleman fiksasyon, bakteriyel aglutinasyon, western blood gibi bazı farklı yollarla ölçülmektedir. Çoğu zaman enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kullanılmaktadır. Sensitivitesi % 85-95, spesifitesi % 95. Kullanılan işaretleyici genellikle bir enzimdir (en yaygın olarak peroksidaz) ve bu renkli bir substrat eklenerek gözlemlenebilmektedir (1,4,14,16).

Üre Nefes Testi:

Bu testin esas kullanım yeri, araştırma amaçlı ve tedavi sonrası etkinin gözlenmesi prensibine dayanır. Bu test, Hp'nin kuvvetli üreaz aktivitesine dayalıdır. Testin esası C₁₃ ve C₁₄ işaretli ürenin test yemeği şeklinde verilmesi, midedeki üreaz enziminin etkisiyle CO₂ transfer olması, işaretlenmiş CO₂'nin akciğerden atılması ve nefesle atılan işaretlenmiş karbondioksit miktarını saptamaya dayanır (1,4,20).

Gaitada Hp Antijeni:

Gaita örneklerinde Hp antijeninin, enzim immunoassay metodu ile hızlı, noninvaziv olarak tesbit edildiği bir yöntemdir. Bu yöntem seroloji gibi basit bir testtir ancak aktif infeksiyonu da göstermesi önemli bir özelliğidir(21,22,23).

DİĞERLERİ:

Polimeraz zincir reaksiyonu:

Son yıllarda acil durumlarda kesin tanı koydurucu bir yöntem olan PCR tekniği, özellikle tanısında güçlükler yaşanan pek çok enfeksiyon hastalığının etyolojik tanısında olduğu gibi Hp tanısında da uygulanmaya başlanmıştır. Retrospektif doku örneklerinde çalışma imkanı vermesi en önemli avantajıdır, ancak pratik değildir (1,4,). Bütün laboratuvarlarda mevcut olmamasına karşın, test için bakterinin canlı olması gerekmediğinden örnekler bu imkanların bulunduğu merkezlerde çalışılabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu, organizmanın çok az sayıda bulunduğu durumda Hp'yi belirlemede mükemmel bir yöntemdir. Teorik olarak sadece birkaç adet DNA kopyası bile bulunduğu bu yöntem mikroorganizma'yı tanıyıp tesbit edebilir. Çoğunlukla araştırma amaçlı kullanılan bu yöntemde genelde mide doku örnekleri kullanılmıştır, hızlı ve sensitif kabul edilmiştir (24). Biopsi materyali PCR ile değerlendirildiğinde diğer tekniklere göre ek bir üstünlük sağlamayabilir. Kültür ve histoloji birlikte kullanıldığında PCR ile aynı oranda Hp'yi tesbit edebilmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu incelemesi, özellikle antibiyotik ile eradikasyon sonrası çok az sayıda mikroorganizmanın var olduğu durumlarda Hp varlığını değerlendirmede referans test olarak önerilmektedir (21,22,25). Polimeraz zincir reaksiyonu'nun asıl avantajı, biopsi materyalinin olmadığı ve klinik tanıya ihtiyaç duyulduğunda olabilir. Bu amaçla incelenen mide

sıvısında, ağız sekresyonlarında, gaita örneklerinde ve hatta safrada Hp gösterilmiştir (26) (Tablo 2).

Tablo 2: *Helicobacter pylori*' de tanı yöntemlerinin karşılaştırılması

Yöntem	Sensitivite	Spesivite
Kültür	%68	%100
Histoloji	%98	%95
Seroloji	%85-95	%95
Nefes Testi	%70-80	%70-80
Üreaz (CLO)	%65-95	%60-90

Sonuç olarak Hp tanı yöntemleri için şunları diyebiliriz.

1. En güvenilir yöntem kültürdür, ancak sensitivitesi düşüktür
2. Histolojik yöntem, hem Hp , hem de gastritin aynı zamanda tanısında çok değerlidir. “Altın standart”dır, ancak zaman alıcıdır.
3. Serolojik yöntemler toplu taramalar ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır.
4. Biyopsi örneğinde üreaz testi ve gram boyama en pratik, kolay ve ucuz yöntemdir. Pratik çalışmalar için bu iki yöntem beraberce uygulanabilir, tavsiye edilmelidir (1).

2.2. HELİCOBACTER PYLORİ’NİN GASTRODUODENAL HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

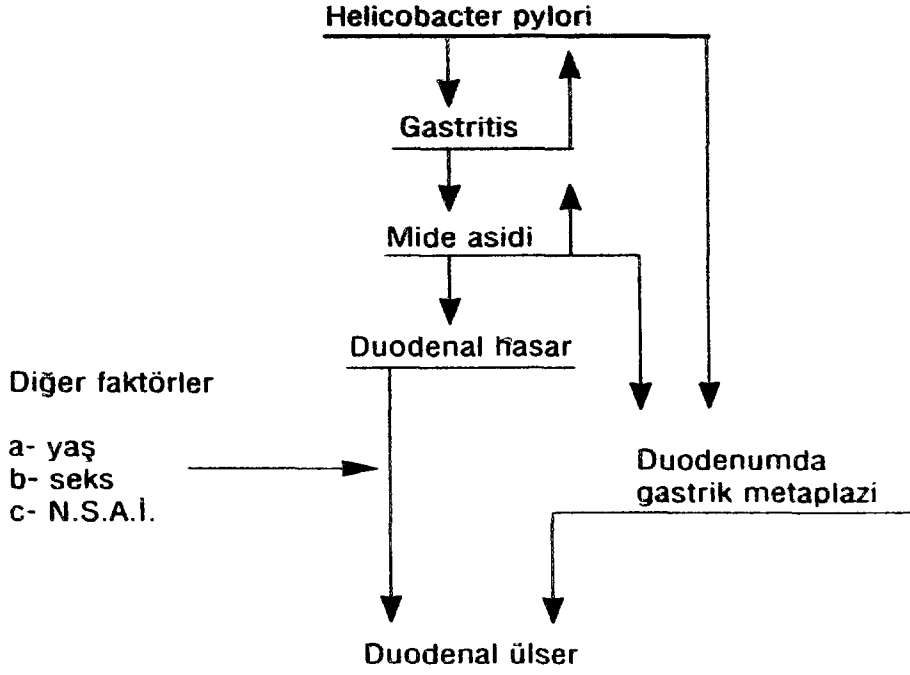
Görece olarak kısa bir zamanda, Hp ile gastrik ve duodenal hastalıklar arasında birçok yeni bilgi elde edilmiştir. Hp’nin dünyada gastritin en sık görülen nedeni olduğu bugün artık gayet iyi farkedilmiş ve kabul edilmiş durumdadır. Peptik ülserasyonda, özellikle duodenal ülser hastalığının gelişiminde major rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, Hp rolü; kesin olmaktan uzak birçok farklı durumla da ilişkilendirilmektedir. Bunların arasında gastrik kanser, bazı lenfoma

türleri nonülser dispepsi, lenfositik gastrit, ayrıca menetrier hastalığı , protein kaybettiren gastropati, ürtiker, migren, demir eksikliği anemisi ve myokard infarktüsü bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında görülen diareli hastalıkların bazıları Hp ile ilişkilendirilmiştir (2,4,5,27,28,29,30).

2.2.1. Gastrik metaplazinin duodenal ülser patojenezindeki yeri:

Gastrik metaplazi hücreleri gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde, keskin kenarlı fokal odak şeklinde, PAS ile boyandığında mikroskopik olarak ufak lekeler halinde görülür. Doğuştan mı olduğu, yoksa sonradan mı ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir. Gastrik metaplazi hücreleri, prizmatik hücre şeklinde villus epitelinde yüksek sekretuar granuller gösterirler. Bu hücreler serpilmiş halde veya topluluklar halinde bulunurlar. Orjini hakkında bir çok hipotezler ortaya atılmıştır. Normal duodenun mukozasında % 16-22 iken, duodenitiste % 72-85, duodenal ülsesinde % 90-100 olduğu gözlenmiştir (1,31). Ayrıca Zollinger-Ellison sendromunda duodenal gastrik metaplazi hücrelerinin yüksek oranda bulunması ve selektif vagotomi sonrası ülserin tamamen iyileşmesi, nüksün olmaması ve buna paralel olarak duodenal gastrik metaplazi hücrelerinin azalması da bu hücrelerin gastrik asit ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Mide'de bulunan intestinal metaplazi hücrelerinde bulunmazken, bunun yanı sıra duodenal gastrik metaplazi hücrelerinde bulunması ve çoğalması, *helicobacter pylori*'nin gastrik tip mukozaya affinitesinin olduğunu göstermektedir. *Helicobacter pylori*, bu gastrik metaplazi hücrelerinde çoğalarak kronik aktif inflamasyona sebep olur ve ülser patojenezinde rol oynar. (5,31) (Şekil: 2)

Bu durumu destekleyen en önemli delil Hp eradikasyonu sonrası duodenal ülserin ve duodenitisin iyileşmesidir. Ancak Hp eradikasyonu sonrası gastrik metaplazinin devam etmesi bunu desteklememektedir (32).



Şekil 2: *Helicobacter pylori* ile gastrik metaplazi ve duodenal ülser arasındaki ilişki.

2.2.2. HELICOBACTER PYLORİ ve GASTRİT:

Helicobacter pylori'nin kronik gastritisin en sık rastlanan sebebi olduğunun ortaya konulması 1980'li yıllarda mümkün olmuştur (33).

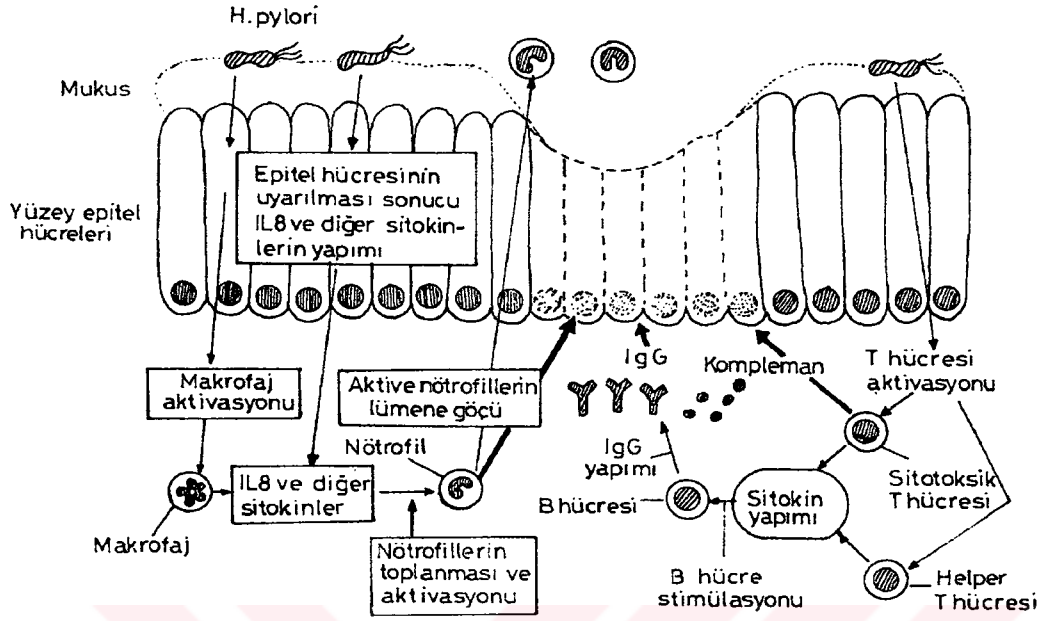
Gastrit için tatmin edici genel bir sınıflandırma yoktur. Tanı endoskopik, histolojik, radyolojik yada klinik bulgulara dayanabilir. Histolojik açıdan gastrit; eroziv ve eroziv olmayan diye ikiye ayrılır, enflamasyon varsa akut yada kronik olarak sınıflandırılabilir (34).

Akut stres ülseri olarak da adlandırılan akut eroziv gastritte, aftöz mide ülseri olarak adlandırılan kronik eroziv gastrit tanısı en iyi endoskopi ile konulur. Endoskopide multipl peteşiler ve muskularis mukozaya ulaşmayan, intramukozal ayrılmalar ya da küçük kırmızı ya da siyah erozyonlar şeklinde görülürler. Stresle ilişkili lezyonlar başlangıçta gastroözofagial birleşme yerinin yakınındaki fundusta görülürler ve distale doğru yayılırlar, ama lezyonlar genellikle fundus ve gövdede sınırlı kalırlar. NSAİ ve alkolle ilişkili olan hemorajik gastritler başlangıçta midenin bütün kısımlarını tutabilirler ve sıklıkla antrumda görülürler. NSAİ ve alkole bağlı

hemorajik gastritlerdeki erezyonlar, strese bağlı olan gastritlerdekinden daha küçüktürler ve daha hızlı düzelirler. Histolojik olarak birkaç nötrofilden fazlası bulunmadığından, hemorajik ve eroziv gastrit yerine sıklıkla hemorajik ve eroziv gastropati deyimini kullanılır. (35) Hemorajik gastritli olan hastalar beraberinde büyük damarları hasarlayan, muskularis mukozanın altında ve daha derin dokulara yayılan gastrik ve duodenal ülserlere sahiptirler. Başlangıçta ülserler gross olarak nekrozu gösterirler, oysaki daha yaşlı lezyonlar inflamasyonu, granülasyon dokusunu ve epitelyal rejenasyonu içerirler (35,36). Eroziv olmayan gastrit terimi, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, mide bezlerinin durumu (bütünlüğünü koruyor yada atrofiye uğramış) ve kimi zaman metaplazi gibi histolojik bulgulara dayanan genel bir hastalık kategorisini içerir. Atrofik değişiklikler' de, metaplazi' de gastrit ile ya da gastrit olamadan ortaya çıkabilir, bunun terside geçerlidir. Eroziv olmayan gastrit ayrıca, hastalığın birincil olarak mide korpus yada antrumunu tutmasına görede sınıflandırılabilir. (35)

Akut *Helicobacter pylori* Gastriti

Primer olarak *Helicobacter pylori*' nin yol açtığı, ani başlayan GİS semptomlarına sebep olan ve şiddetli akut enflamasyonla ilişkili bir hastalık olarak tanımlanabilir. (35) Kusma, geğirme, ateş, üst karın ağrısı ve bulantı gibi üst GİS şikayetleri genellikle bir haftadan daha kısa sürmekle birlikte, bu semptomlar on dört günden uzun süre devam edebilir. Medikal inceleme yapılan kişilerde gıda zehirlenmesi tanısı konulabilir. Bir çok kişi için Hp bulaşması klinik olarak sessizdir. Herhangi bir yaşta, semptomatik ve asemptomatik akut bulaşmanın nisbi oranı bilinmemektedir. Bulaşmadan sonraki haftalarda yoğun gastrit gelişmektedir ve hipoklorhidri oluşarak bir yıldan uzun sürebilmektedir. Kolonizasyona doku ve serolojik cevap tüm infekte olan kişilerde gelişir. Persistan Hp kolonizasyonlarının çoğu asemptomatiktir. *Helicobacter pylori* oral yoldan kazanılır, midenin mukus tabakasına yerleşir ve adhesyon pedestalleri ile gastrik epitele tutunur. Bu tutunma reseptör-ligand ilişkisi içinde olur ve hemen daima iltihabi yanıt ile beraberdir (37) (Şekil 3).



Şekil 3: *Helicobacter pylori*' nin oluşturduğu inflamatuvar-immunolojik mukoza zararlanması

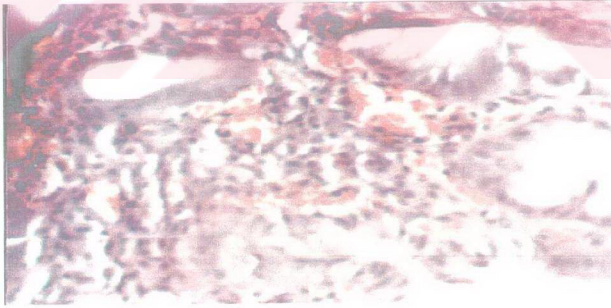
Enfeksiyona karşı epitel cevabı, musin salgısında azalma, hücre dökülmesi, ve sinsisyal rejeneratif değişikliklerdir. Kolonize bakteriler, epitel ve lamina propria içine PNL göçünü indükleyen ve direkt kemotaktik özelliği olan (hasarlanmış yüzey epiteline penetrasyon yoluyla) ürünler salgırlar. Bakteriyel ürünler; aktive mast hücreleri ve onların degranulasyon salgıları, vaskuler permeabiliteyi artıran, endotelyal hücreler üzerine lokosit adezyon moleküllerinin sayısını artırarak ve polimorfların artmış göçü gibi diğer akut inflamatuvar mediatörlerdir. *Helicobacter pylori*, gastrik epiteli, IL-8 gibi güçlü notrofil kimyasallarını üretmek için uyarır, ki bu üretim bakteriyel lipopolisakkaride karşı cevap olarak makrofajlardan salınan IL-1 ve TNF tarafından düzenlenir (38) (Şekil 3). Sitokinler inflamatuvar hücre birikimine ve aktivasyonuna neden olur. Diğer yandan epitel hücre membranındaki mikrobiyal antijenlerin sitotoksik T hücreleri ve helper T hücreleri tarafından tanınması, ortaya çıkan sitokin miktarını artırır. Sitokinler B lenfositlerin, antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesine yol açar.

B hücrelerinden salınan Ig A ve Ig G yapısındaki antikorlar hücre yüzeyindeki mikroorganizma antijenleri ile reaksiyona girerek, otoimmün bir cevap ve doku zedelenmesi yapar (12,37,38).

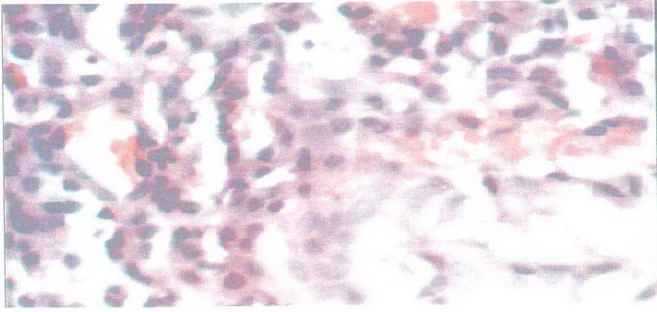
Akut faz kısa sürelidir. İnsanların küçük bir azınlığında bakteriyel enfeksiyon kendiliğinden temizlenir. Polimorf infiltrasyon çözülür ve mukozal görünüm normale döner. Bununla beraber çoğunlukla konakçının immün cevabı, enfeksiyonun eradikasyonunda başarılı olamaz. Kronik inflamatuvar hücreler 3-4 haftanın üzerinde, aşamalı olarak birikirler ve histolojik görünümün dominant halini alırlar. Sonuç, akut nötrofilik gastrit, aktif kronik gastrite döner (37,35).

Kronik Hp Gastriti:

Helicobacter pylori gastriti'nin kronik fazında, karakteristik semptomlar ya da özel endoskopik bulgular görülmez. Asıl özellik genellikle akut enflamasyonun eşlik ettiği, sıradan bir kronik enflamasyondur. Yüzeysel gastrit tablosu veren, yüzeysel epitelinin hemen altından başlayan değişiklikler tipik olarak mukozanın üst kısmında yoğunlaşmıştır. İnflamatuvar hücrelerin yüzeysel birikimi özellikle oksintik mukozada görülür. Histopatolojik düzeyde Hp ile oluşturulan tablo, aktif kronik gastrit şeklindedir. (37) (Resim 3-4).



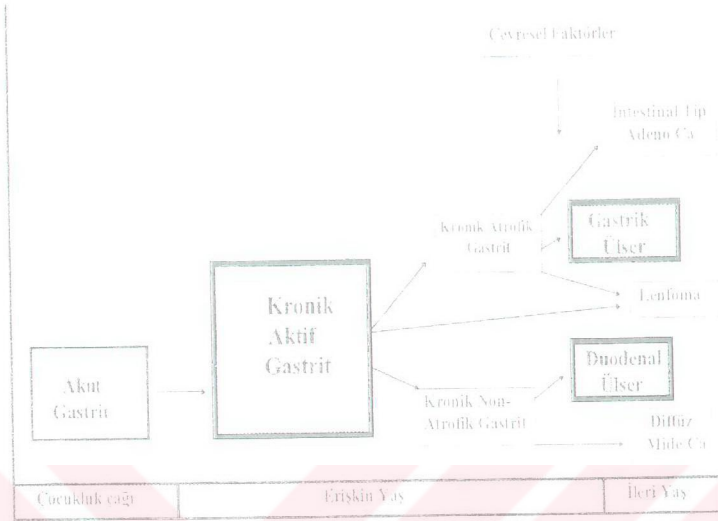
Resim 3:Kronik gastritte hemotoksilen eozin boyasıyla mukozada mononükleer hücre infiltrasyonu.HEx100 (S.Ü.T.F.Patoloji ABD)



Resim 4: Kronik gastritte hemotoksilen eozin boyasıyla mukozada mononükleer hücre infiltrasyonu. HEx200 (S.Ü.T.F.Patoloji ABD)

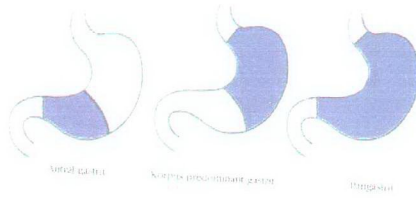
Hüresel infiltrasyon predominant olarak lenfositler ve plazma hücrelerinden birinin dominant olduğu, sıklıkla artmış eozinofiller ve dağılmış makrofajların eşlik ettiği hüresel komponentlerden oluşur. *Helicobacter pylori*'ye karşı reaksiyonun iki silaıı, Th1 ve Th2 hücreleridir. Th1 hücreleri, inflamasyonu iletir, CD8 T hücrelerinin aktivasyonu ile otoantikör formasyonuna ve hücre aracılı epitelyal hasara yol açarlar. Th2 hücreleri; sekretuar immun yanıtta sorumludurlar. Aktif kronik gastrit ile lenfoid foliküllerin tipik histolojik tablosu, bu iki proçesin üst üste binmesini yansıtır. İmmünite ve inflamasyon arasındaki denge tespitinde konakçı faktörü önemlidir. Fakat, bakteriyel faktörleri de gözden kaçırmamalıyız. Genetik faktörler, Cag A ve Vac A görünümü, inflamatuvar aktivite tespitinde önemlidir (37,39).

Kronik İİp enfeksiyonlu çoğu şahıs yaşamları boyunca asemptomatik kalırlar. Peptik ülser hastalığı yaklaşık 1/6' sında gelişir. Daha az sıklıkla atrofik gastrit, gastrik adeno Ca ve gastrik lenfoma gelişir (5) (Şekil 4).



Şekil 4: İnsanda Hp infeksiyonunun gelişim süreci

Kronik gastritler tip A, tip B ve tip C olmak üzere üç kısma ayrılmaktadır. Tip A gastritlerine otoimmün gastrit adı da verilmektedir ve predominant inflamasyon bölgesi fundus mukozası olup, inflamasyon yaygındır. Buna karşılık etyolojik olarak vakaların % 95'inden Hp'nin sorumlu olduğu tip B gastrit olgularında ise ön planda antral mukoza tutulur ve hastalık öncelikle mukus salgılayan antral tip gastrik epiteldedir (35) (Şekil 5).



Şekil 5: Gastrit tipleri; Değişiklikler genellikle bölgeseldir, ancak atrofi aşamasında bu daha farklı tiplere ayrılma eğilimindedir. Otoimmün gastrit esas olarak korpusu etkiler. *Helicobacter pylori* antral gastrite yol açar, ancak ağır vakalarda midenin tümü etkilenebilir (Pangastrit) Otoimmün gastritte Hp negatiftir (Tablo 3).

	Otoimmün	<i>Helicobacter pylori</i>
Morfoloji		
Gastrit	Korpus	Esas olarak antral
Gastrik atrofik	Sonunda	Bazen
Fizyoloji		
Asid Salgısı	↓	↓ Erken ve atrofi başladığında
Vit B12 Absorbisyonu	↓	Etkisi yok
İmmün bağlantılar		
Bağlantılı immün hastalıklar	+	Bilinmiyor
Genetik predispozisyon	+	IgM (Erken akut Enflamasyon)
Sistemik antikorlar	PCA IFA	IgG, IgA (Kronik hastalık)

IFA: İntrensek faktör antikor; PCA: Pariyetal hücre antikor

Tablo 3: *Helicobacter pylori* gastriti ile otoimmün gastritin karşılaştırılması.

İnflamatuvar Mediatörler:

Helicobacter pylori, hem bakteriyel ürünler (Vac A, Lipopolisakkarit, Nötrofil aktive faktör ve porinler) tarafından doğrudan doğruya direkt olarak, hem de gastrik epitelyal hücrelerle, inflamatuvar hücrelerin etkileşiminin bir sonucu olarak, bu hücrelerden farklı ürünlerin salınımını stimule eder. Cevap, notrofilleri aktive eden TNF α , IL-8 ve IL-1'in induksiyonudur. İlaveten CD11b/CD18'in notrofilik ekspresyonunun upregulationu ve reaktif O₂ metaboliklerinin üretimidir. Daha sonra interselüler adezyon molekülleri (ICAM-1) bağımlı nötrofil adezyonunu artırır. Nötrofil adezyonu ile mast hücre degranülasyonunda ve mikrovasküler geçirgenlikde değişiklik meydana gelir. Sitokinlerin bu zengin karışımı, aynı zamanda somatostatin down regulasyonu yoluyla gastrin salınımında artışa neden olur (2,37).

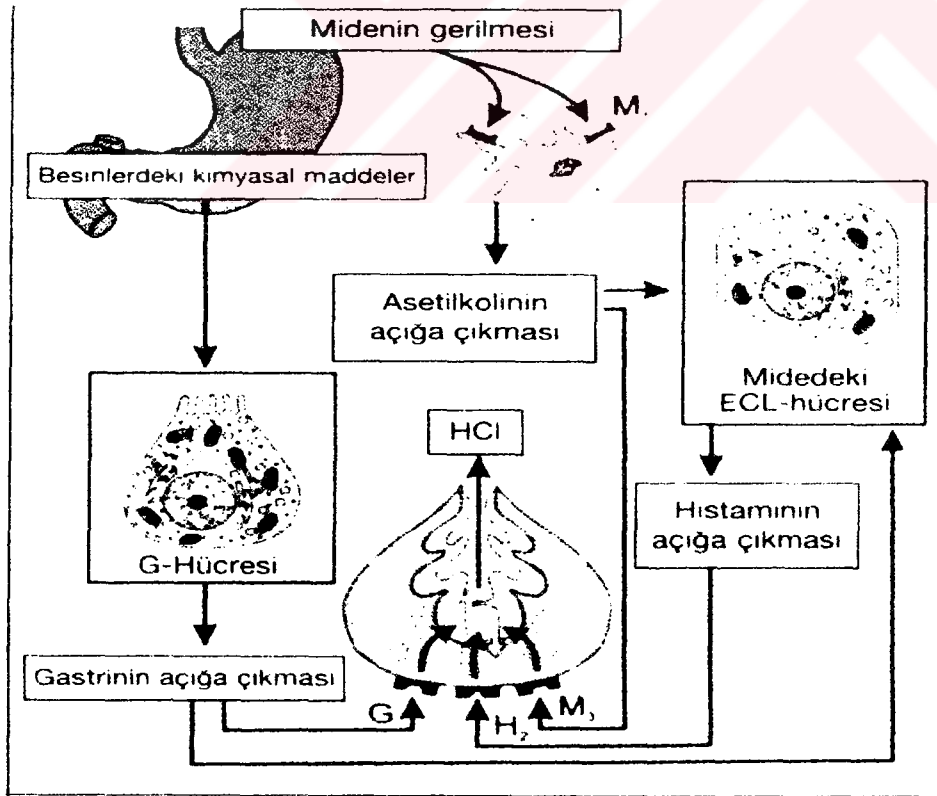
2.2.3. PEPTİK ÜLSER VE HELİCOBACTER PYLORİ

Peptik ülser hastalığının multifaktoriyel olan etyopatogenezinde ana risk faktörü olarak kabul edilen Hp'nin mukozal hasar ve ülserasyon oluşturan mekanizmaları tam olarak anlaşılammakla birlikte, Hp eradikasyonundan sonra ülserde iyileşme ve rekürrensde azalmanın gözlenmesi, bu mikroorganizma ile peptik ülser arasındaki ilişkiyi kuvvetle desteklemektedir (4).

Duodenal ülser

“Asit yok, ülser yok” deyişi bu günde eskiden olduğu gibi kabul görmektedir, ancak hiç kimse gerçekten “*Helicobacter pylori* yok, ülser yok” diye iddia edememektedir. Çünkü, genel olarak peptik ülserlerin muhtemelen %15'inde görünüşe göre Hp enfeksiyonu bulunmamaktadır (41). Artmış asit sekresyonu, pariyetal hücre kitlesinde artış, pepsinojen salınımının artışı ve heredite gibi mide asidini artırıcı faktörlere ilave olarak Hp'nin yol açtığı hipergastrinineminde katkısıyla duodenuma boşalan asit yükünde belirgin artış olur. Gastrik asit sekresyonu kolinerjik innervasyon, gastrin-releasing peptit, sitokinler ve D hücrelerinden somatostatin salınımının aracılık ettiği, gastrin salınımı ile sonuçlanan

kompleks bir mekanizma ile kontrol edilir. Protein, karbonhidrat ve yağdan oluşan bir yemeğe cevap olarak mide asidi salgısı üç evrede gerçekleşir: 1- Besinin düşüncesi, kokusu, görüntüsü ve tadı, beyin sapına afferent nöral sinyallerin çıkmasına sebep olur ve ardından, barsak sinir sistemindeki gangliyon hücrelerinde sonlanan efferent lifleri uyarır. 2- Bağırsak sinir sistemindeki mekanik reseptörlerle kemoreseptörler midenin gerilmesini ve mide sıvısının bileşimini algılar. Barsak nöronlarından salgılanan bir nörotansmitter olan asetilkolin, doğrudan pariyetal hücrenin muskarinik M3 reseptörüne bağlanarak ve dolaylı olarak histamin salgılanması için midedeki enterokromografin benzeri hücreleri (ECL) uyararak asit salgısını başlatır. Midenin gerilmesine ve peptidler ile amino asitlerin doğrudan etkinliğine yanıt olarak antrumdaki G-hücrelerinden gastrin salgılanır; gastrin hem pariyetal hem de ECL hücrelerindeki gastrin reseptörlerine bağlanarak histamin salgısını başlatır ve böylece hem doğrudan hem de dolaylı olarak asit salgısını tetikler (36) (şekil 6).



Şekil 6:Asit salgısının uyarılma yolları

Helicobacter pylori ile enfekte olan duodenum ülserli hastalarda, bazal ve yemekle uyarılmış gastrin konsantrasyonu artmıştır. *Helicobacter pylori* negatif sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, Hp ile enfekte duodenum ülserli hastalarda, bazal asit sekresyonunda üç misli, gastrin-releasing peptit ile uyarıldığında asit sekresyonunda altı misli artış bulunmaktadır. Ekzojen gastrin ile uyarıma ise maksimal asit cevabı vardır. Hp eradike edildikten sonra ise gastrin stimülasyonu ile artan asit salınımı düzelmektedir. *Helicobacter pylori* ile enfekte olan duodenum ülserli hastalardaki gastrin düzeyindeki artış, somatostatin salınımında azalma ile birlikte olmaktadır. Bu bulgu antral mukozadaki immünoreaktif D hücreleri sayısında azalma ile uyum göstermektedir. *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonra antral somatostatin salınımı ve D hücre yoğunluğu belirgin bir şekilde artmaktadır. Bu durum gastrin düzeyinde düşmeye yol açarken, gastrik asit sekresyonunun normal değerlere gelmesi daha uzun süre almaktadır. Diğer yandan, kolesistokinin, somatostatin salınımını artırarak gastrik asit sekresyonu üzerine inhibitör etki göstermektedir. Kolesistokininin bu inhibitör etkisinin, duodenum ülserli hastalarda Hp tarafından ortadan kaldırıldığı öne sürülmektedir. Devamlı fazla asitle karşılaşan duodenal mukozada bu duruma yanıt olarak brunner bezlerinin boyun kısımlarında gastrik metaplazi adacıkları oluşur. Gastrik metaplazi, proksimal duodenum yüzey epitelinde gastrik tip mukus salgılayan hücrelerin bulunmasıdır. Gastrik metaplazi duodenuma ulaşan aşırı asit yüküne karşı oluşan bir savunma mekanizması yada adaptasyon mekanizması olarak kabul edilir. Duodenumda gastrik tipte mukozanın ortaya çıkması, Hp'nin aradığı şartların gerçekleşmesine, dolayısıyla mikroorganizmanın antrumdan duodenuma inerek burada yerleşmesine neden olur. Hp gastrik metaplazi olmadan, duodenal epitel hücrelerine kolonize olamaz. Böylece duodenumda da aktif inflamasyon (Duodenit) gelişir. Bunun sonucu, duodenal mukoza mide asidinin etkisine daha duyarlı hale gelir ve sonuçta ülserasyon oluşur (36,42,43) (Şekil 3).

Helicobacter pylori ile duodenal ülser arasındaki ilişkiyi kanıtlayan en önemli bulgulardan biri de, Hp eradikasyonundan sonra ülser iyileşme oranının çok yüksek, nüks oranının çok düşük olmasıdır (43)

Mide ülseri ve *Helicobacter pylori*

Peptik ülser hastalığını basitçe mide asidi ile temasta bulunan gastrointestinal mukozada, koruyucu faktörlerin azalması veya saldırgan nedenlerin artması sonucu meydana gelen mukozal zedelenme olarak tanımlarsak (Tablo 4). *Helicobacter pylori*'nin gerek koruyucu faktörleri azaltmak, gerekse en önemli saldırgan sebep olan asit-pepsinin gücünü artırmak süretiyle peptik ülser sebebe olabileceğini gösterir. Doudenal ülserde Hp pozitifliği % 90, gastrik ülserde % 65 civarındadır(2).

Saldırgan Faktörler	Koruyucu Faktörler
Asit	Vasküler endotel ve bazal membran bütünlüğü
Pepsin	Mukoza kan akımı
NSAİ	Yüzeyel epitel rejenerasyonu
Steroid	Bikarbonat sekresyonu
Alkol	Mukus sekresyonu
Sigara	Lokal Prostaglandin sentezi
<i>Helicobacter pylori</i>	Fosfolipidler (Sulfaktan)

Tablo 4. Peptik Ülser oluşumunda saldırgan ve koruyucu faktörler

Korpus da inflamasyonun varlığı, pariyetal hücrelerin gastrine karşı azalan sensitivitesine neden olur. Bundan dolayı, birçok kişide serum gastrin düzeyleri artsa bile antral inflamasyonun bir sonucu olarak, asit outputunun normal veya düşük kaldığı görülür. Zamanla korpus inflamasyonu, oxyntic mukozada atrofiye ve asit outputunda daha fazla azalmaya yol açar. Diffuz gastrit ve multifokal atrofi gelişen kişilerin sonraki yaşamlarında, gastrik ülser ve gastrik kanser gelişim riskinde artma vardır (2,37).

Helicobacter pylori'nin sahip olduğu pek çok özellik ülser etyopatogeneğinde rol alabilir (Tablo 5). Bunlar arasında önemli olanlar;

Üreaz enzimi

Üreyi amonyağa çevirerek bazik bir ortam yaratır, bu ortam Hp'nin güvenle mukus tabakasını geçmesini ve kript içeren hücre yüzeyinde kolonizasyonunu sağlar (45).

Midenin asit ortamı bir çok bakteri ve virus için etkili bir bariyerdir. Hp bu bariyeri üreaz kullanarak yener. Ayrıca üreaz, direkt veya indirekt yolla konakçı dokusunda hasar yapabilir. İndirekt olarak inflamatuvar hücreler, monosit ve PNL aktivasyonu, sitokin sekresyonunun stimülasyonu, reaktif O₂ radikallerinin salımını ve NO sentez expresyonu ve aktivasyonu yollarıyla konakçı hasarına yol açabilir. Üreazın büyük subuniti; URA-B, lökositler için kemotaktiktir (45).

Hp'nin mukusu sulandırdığı ve %35 daha akışkan hale getirdiğinin gözlenmesi, Proteaz, fosfolipaz gibi enzimlerinin doğrudan mukus ve epitelde hasar oluşturması, Vakuol yapıcı sitotoksin; Hp tarafından üretilen 87 kDa ağırlıklı bir proteindir ve epitel hücrelerinde vakuol oluşturduğu saptanmıştır (5) (Tablo 5).

Tablo 5: *Helicobacter pylori*'nin bazı temel özellikleri (2).

Özellik	Etki
Spiral Şekil	Mukus içinde hareketi sağlar
Flagella	Hareketin etkin oluşunu sağlar
Fosfatidinetanolamin, GM3 gangliozid ve lewis B antijenlerine bağlanmak	Gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyon
Üreaz (A ve B)	Gastrik ortamda yaşamı sürdürme (bazı hayvan modellerinde amonyağın epitel hücresine toksik olduğu gösterilmiştir)
Katalaz	Gastrik ortamda ve muhtemelen de fagosidik vakuolde (CH_2O_2 'den korunarak) yaşamını sürdürme
Fosfolipaz (A ve C)	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus kayganlığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı.
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücresi zararlanması
Düşük molekül ağırlıklı ve kemoatraktan maddeler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri kendine çekerek reaktif O_2 bileşikleri ve IL salınması
Cag A (Cytotoxin Associated Gen A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili
Isı Şok Proteinleri (Hp A ve B)	Otoimmünite de rol oynarlar.

Farklı Hp suşları vardır. Gastrik *Helicobacter*'lerden yalnızca Hp'nin konakçısı insandır. Nongastrik *helicobacterler*; *intestinal helicobacterler* olarak da bilinen *H.Cinaedi*, *H.Canis*, *H.Pullorum*, *H.Bilis*, *H.Tropontum*, *H.Rholecystus*, *H.Pametensis*, *Fleksispira Rappini*, *H.Muridarium*, *H.Fenelia*, *H.Hepaticus*'dur (12,27) (tablo 6).

Tablo 6: *Helicobacter pylori*'nin önemli üyeleri (2)

İsim	Konakçı	Özellik	Birlikte olan hastalar ve diğer yorumlar
<i>H.Pylori</i>	İnsan	Bir uçta yedi kılıflı flagel	İnsanlarda gastrit nedenidir ayrıca bazı evcil veya kafes hayvanlarında (maymun, kedi, domuz) bulunur.
<i>H.Mustelae</i>	Gelincik	Birkaç rastgele yerleşmiş Flagel	Gelincikte yaygın erezyon ve gastrit gelişimi
<i>H.Helmanii</i>	Kedi, Köpek, İnsan(nadiren)	Bir uçta bir çok flagel, tirbuşon görünüm, aksiyal filament yok	İnsan gastrit olgularının yaklaşık % 1' inden bu bakteri sorumludur, kedi ve köpeklerden kazanıldığı tahmin edilir.
<i>H. Felis</i>	Kedi ve köpekler	<i>H.Helmanii</i> gibidir, farkı aksiyal filament ihtiva eder.	Kedi'den izole edilebilir. Bir aşı modeli için kullanılan fareden üretilebilir.

***Helicobacter pylori* suşları arasındaki Virulans ve Patojenite Farkı:**

Genomik DNA'nın endonükleaz analizi ile ortaya konulmuş olan dört temel farklı fenotipik özellikleri vardır (2,5,12,27).

Lipopolisakkarid Yapısı:

Lipopolisakkarid, Hp'yi de içeren gram (-) bakterilerin hücre zarında, glikolipidlerin bir ailesi olarak bulunur. Lipopolisakkarit, başlıca lipid A komponenti içinden, endotoksik özelliklere sahip maddelerin ve sitokinlerin salınımını stimüle eder. Lipopolisakkarit' in diğer işlevleri, pepsinojen sekresyonunun stimülasyonu ve musin sentezinin inhibisyonuyla mukozal bütünlüğün kaybına yol açabilen gastrik epitelyal hücre-laminin etkileşiminin olmasını engellemeyi içerir (5). *Helicobacter pylori* suşları arasında polisakkarit yan zincirin uzunluk ve antijenik bakımından farklı olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın muhtemelen virulans ve nötrofillerle etkileşimde rol oynadığı düşünülmektedir (46).

Vakuol Yapıcı Sitotoksin (Vac A) :

Vac A geni tarafından yapılan 87 kDa ağırlığında olan bu protein hücrelerde vakuolleşmeye neden olmaktadır. *Helicobacter pylori* suşlarının % 65'i bu aktiviteye sahiptir (47). Bu gen; signal (işaret) dizisinde 3 allel (s1a,s1b,s2), orta bölgede 2 allel ailesine (m1,m2) sahiptir.Tüm s2, m2 yapıları non-toksin üretirler ve Cag A'dan yoksundurlar. s1,m2 yapılarının % 80'inden fazlası toksin üreticisidirler, s1,m2 yapılarının yaklaşık % 30'u toksin üretirler. Peptik ülserli hastalar, muhtemelen s2 tipten daha çok s1 tip Hp'ye sahiptirler (5,48).

Cytoksin Assasiated Gen A (Cag A) :

Helicobacter pylori 'lerin % 60'ında bulunan bu genin ürettiği 127 kDa'lık proteinlere karşı oluşan antikorlar kronik süperfisiyal gastritlerin % 60'ında pozitif olduğu halde doudenal ülserli hastaların % 100'ünde pozitifdir. Peptik ülser hastalığı ile ilgili bir fenotipik özellik olarak düşünülüyor ve vakuol yapıcı sitotoksin etkisi için bir marker olarak kabul ediliyor (2).

Nötrofil Aktivasyon Farklılığı

Duodenal ülserli hastalarda elde edilen suşların nötrofilleri daha hızlı aktive ettikleri saptanmıştır. Tüm bu bilgiler ışığında Hp'nin klinik suşları bugün en az iki büyük gruba ayrılabilir (49).

1. Tip 1 (Ülserojenik suşlar) : Epitel hücrelerinde vakuol oluşturan sitotoksin (Vac A) ve bu sitotoksinle ilgili antijeni (Cag A) üreten iki gen içerir ve duodenal ülserli hastalar daima bu tipe infektidir.

2. Tip 2 (Ülserojenik olmayan suşlar) : Cag A ve Vac A genini içermeyen ve peptik ülser oluşturmeyen bakterilerdir (49).

2.2.4. NON ÜLSER DİSPEPSİ VE H.PYLORİ

Nonülser dispepsi terimi, tıpta etyolojisi ve patolojisi iyi bilinmeyen tüm hastalıklarda olduğu gibi, belirli bir etkene bağlanamayan GİS'e ait yakınmaları açıklamada kullanılan çok sayıda ifadeden yalnızca biridir. Fonksiyonel dispepsi bunlardan en çok kabul görenidir. Dispepsi spesifik bir hastalık antitesinden çok semptomlar kompleksidir ve kolayca teşhis edilemez. Fonksiyonel dispepsili hastalarda Hp prevalansı, benzer yakınması olmayan kişilerden daha sıktır (50). Bazı araştırmacılara göre, fonksiyonel dispepsi, en az 3 hafta ve haftada 3 kez, devam etmekte olan, tipik olarak gündüzleri görülen, üst abdomene sınırlı, çeşitli rahatsızlıkların (abdominal ağrı, postprandiyal dolgunluk, abdominal gaz, bulantı, kusma retrosternal ağrı) bir veya birkaçının toplamıdır (43,50). Fonksiyonel dispepsi mevcut semptom gruplarının belirli bir hastalığı taklit etmesi göz önüne alınarak sınıflara ayrılmaktadır. Örneğin ülsere benzer dispepsili (ülser like dyspepsia) hastalarda, açlıkla gelen, yemekle ve antasitle geçen, remisyon ve relapslar yapan epigastrik ağrı predominant iken, motilite kusuruna benzer dispepside (Motility like dyspepsia) erken doyma, postprandial şişkinlik, bulantı, kötü lokalize rahatsızlık hissi, yağlı gıdalara dayanıksızlık ön plandadır. Gazlı dispepside ise hastalar öncelikle aşırı gaz çıkarmak, geçirmek ve şişkinlikten yakınmaktadırlar. Reflüye benzer dispepside (reflux like dyspepsia) retrosternal yanma, regürjitasyon primer yakınma olabilmektedir (51).

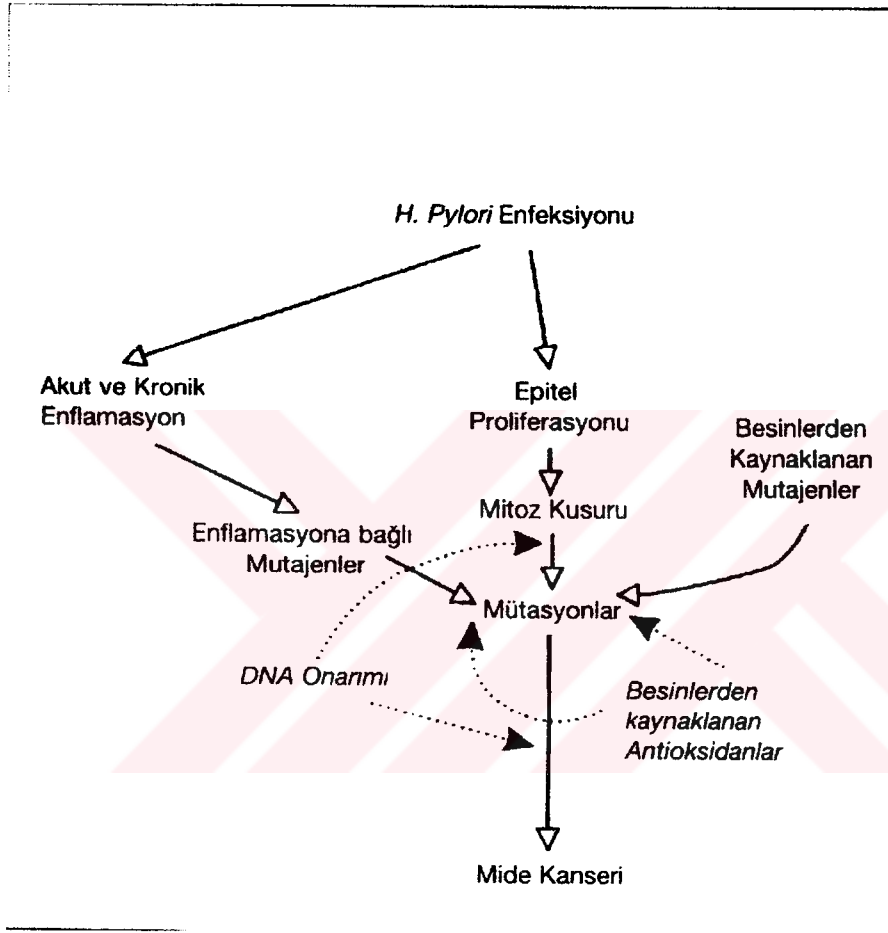
Fonksiyonel dispepsili hastalarda, Hp eradikasyonunun septomlara etkisini araştıran yayınlar birbiri ile çelişkilidir (50). Sonuç olarak, günümüzde etyolojisi ve patojenizi açıklanamamış bir hastalık olan fonksiyonel dispepsi ile, biyoloji ve insan GİS'indeki etkileri henüz tam olarak bilinmeyen bir organizma olan Hp arasındaki ilişkiler hakkındaki bilgiler birbiri ile çelişir niteliktedir. Fonksiyonel dispepsinin tedavi protokolünde, Hp eradikasyonu, en son alternatif olarak kabul görmektedir (52).

2.2.5. MİDE LENFOMASI, MİDE KARSİNOMU VE HELİCOBACTER PYLORİ

Helicobacter pylori enfeksiyonu, kansere yol açan temel değişikliklerin zincirinde başlangıç sayılabilir. Glandüler atrofiyi izleyen Gastrik Ca, Hp ve Konakçı cevabının bir sonucu olarak çıkan patolojik antitedir (5) (Şekil 2). Olayların düşünölen sıralaması, yıllar içinde gastritin, gastrik atrofiye ve intestinal metaplaziye ve onunda gastrik kansere yol açtığı şekilde olmuştur. Serolojik çalışmalar, Gastrik Ca hastalarının çoğunda, önceden geçirilmiş enfeksiyonun mevcutiyesini doğrulamaktadır. Sipponen, 54 mide kanderi vakasının 38'inde (% 70) serumda Hp antikörlerini (IgG) pozitif bulunurken, 35 kontrol vakasında bu oranı % 49 olarak tesbit etmiştir (53).

Histolojik çalışmalar atrofının Cag A⁽⁺⁾ li hastalarda daha şiddetli olduğunu göstermiştir. Hipoklorhidri ve bakteriyel proliferasyon sonucu oluşan intraluminal N-nitroso bileşiklerinin formasyonu kalıcı hasar meydana getirir. Ayrıca Hp enfeksiyonu, hücre turnoverinde artma yoluyla DNA tamir mekanizmasında stres yaratır ve birlikte p53'deki defekt, mutasyonların kalıcı olmasına yol açar (54). *Helicobacter pylori*' den kaynaklanan mide kanseri oluşum modelinde, hücre proliferasyonu; DNA'nın replikasyon hatası, endojen enflamasyona bağlı mutajenler ve ekzojen besinlerden kaynaklanan mutajenler sonucu zedelenme riskini artırır. DNA hasarının çoğu vücudun normal korunma mekanizmalarıyla düzeltilirse de denetleme ve onarma kapasitesi mükemmel değildir. Epitel hücrelerinde meydana gelen DNA hasarı zamanla birikir, enfeksiyon ne kadar uzun sürerse yetersiz onarım ve maligniteye geçiş ihtimali de o kadar artar.

Böylece, genç yaşta Hp enfeksiyonu gelişen ve belirgin bir enflamasyon cevabı oluşan kişilerde kanser riski vardır; bu kişiler karsinojen olabilecek besinlerce zengin ve antioksidanlarca fakir bir diyet uygularsa risk daha da artar. Enfeksiyon ya da diyet bazı bireylerde tek başına kanseri açıklayamazsa da, bu etmenlerin kombinasyonu sonucunda sinerjik etki ortaya çıkabilir (55) (Şekil 7).



Şekil 7: Mide kanserinde *helicobacter pylori*'nin rolü

Helicobacter pylori, mukoza -bağlantılı lenfoid doku (MALT) olarak bilinen, barsak lenfoid dokusunun sık rastlanmayan tümörleri diye adlandırılan diğer gastrik neoplazmlar ile de ilişkilendirilmiştir (2). Bu lenfomalar veya MALTOMA'lar, genellikle düşük evreli olmaktadır ve Hp enfeksiyonu ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Bu konuda Isaarcan, 450 Hp gastritli vakanın 125'inin mide biyopsilerinde lenfoid follikül gelişimini tesbit ederken (56), Genta; Hp gastritli

vakalarının tümünde de midede mukozal lenfoid doku gelişimini (MALT) göstermiştir (57). Hp gastritinin, mide de MALT lenfoma patogenezindeki etkisini kuvvetle destekleyen bir bulguda mide MALT lenfoma vakalarının % 92' sinde (110 vakanın 101' sinde) Hp enfeksiyonun bulunmasıdır (56). Normal insan gastrik mukozası, lenfoid dokudan yoksundur. Kronik Hp Gastritinde lenfoid folliküllerin elde edilmesi, Th2 hücrelerin cevabı ile oluşan MALT diye adlandırılır ve bu da düşük dereceli B hücreli lenfomanın prekürsörüdür(5). Medikal tedavi ile Hp eradikasyonunun, mide MALT lenfoma vakalarında, klinik, morfolojik ve endoskopik olarak sağladığı olumlu cevabın, Hp mikroorganizmalarının T hücreleri üzerine etkilerini kaldırarak, dolaylı olarak B lenfositlerin monoklonal proliferasyonunu durdurması ile açıklamaktadır. Bu veriler ışığında konu ile ilgili araştırmacılar grubunda, düşük dereceli MALT lenfomalarında, diğer tedavi yöntemlerine (cerrahi, kemoterapi) yönelmeden önce, Hp eradikasyonunun yapılması için fikir birliği oluşmuştur (58).

3. MATERYAL VE METOT

Biz bu çalışmamızda, S.Ü.T.F İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi ABD endoskopi ünitesine, en sık GİS şikayetleri ile olmak üzere, çeşitli klinik endikasyonlarla Aralık 1999, Temmuz 2000 tarihleri arasında başvuran ve özofagogastroduodenoskopi yapılan 302 vakada, Hp pozitifliği, tanı metodları ve ilişkili hastalıkları araştırdık. Vakalarda yaş ve cins ayırımı yapmadık. Vakaların %42'si erkek, % 58' i kadındı. Erkek olgular; 16-77, kadınlar; 20-76 yaşları arasındaydı. Erkek olguların yaş ortalaması; 49.3 ± 16.3 , Kadın hastaların yaş ortalaması; 45.8 ± 15.8 ' di (Vakalarla ilişkili demografik özellikler grafik 2 ve 3' de gösterilmiştir).

Vakaların büyük çoğunluğunda üst GİS yakınmaları mevcuttu (Pirozis, epigastrik ağrı, şişkinlik hissi vs.). Bir kısmında daha önceden (10 gün öncesinde) antasit, H2 reseptör blokeri, antibiotik kullanım öyküsü vardı.

3.1.GASTROÖZOFAGODUODENOSKOPI

Vakaların tamamının işlem sabahı aç kalmaları önerilmiş olup, lidokain oral sprey (Xylocain sprey) ile orofaryigeal lokal anestezi uygulanmıştır

Kullandığımız alet Pentax LH-150 p II idi ve her vakada endoskopik incelemeden önce endoskop ve biopsi forsepsi Cidex solüsyonu ile kurallara uygun şekilde dezenfekte edildi. Tüm hastalardan işlem öncesi, onayları alındıktan sonra mide antrum mukozasından en az üçer adet biopsi örneği alındı. Alınan biopsilerin 1 ve/veya 2 tanesi % 10 formol çözeltilisi içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Bu örnekler Giemsa ve Hemotoksilen eozin boyaları ile boyanarak histopatolojik incelemeye alındı. Böylece lezyonun cinsi, bakteri pozitifliği ve bakterinin epitel ile ilişkisi araştırılmıştır

Endoskopik tanımlamada gastrit için mukozal ödem, erezyon, hiperemi ve submukozal hemoraji, duodenitis için; mukozal ödem, hiperemi, erezyon, duodenal ülser için çapı 5 mm ve üzerindeki yaraların varlığı, pilor ve bulbusun deformasyonu içinde pilorun ve bulbusun belirgin şekil bozukluğu ve deformasyon pililerinin varlığı esas alındı (35). Endoskopik inceleme sırasında gözlenen

hiperemi, ödem, atrofi, erezyon, ülser ve diğer patolojik bulgular rapor olarak yazılıp, bir nüshası hastaya verildi. Endoskopik tanıları bilgisayarımıza kaydedildi.

3.2. HİSTOPATOLOJİ

3.2.1. Hematoksilen eozin

Histolojik olarak, dokunun tanımlanmasında kullanılan hemotoksilen eozin incelemesi amacıyla, kesitler; 1 saat etüvde 180°C, 1 saat ksilende bekletildi, kurutuldu, % 96, % 80, % 70'lık alkollerde sırasıyla, 1' er dk bekletildi. Çeşme suyunda yıkandı, hemotoksilende 1-2 dk bekletildi, çeşme suyunda yıkandı, asit alkole birkaç defa batırılıp çıkarıldı, çeşme suyunda yıkandı, amonyağa batırılıp çıkarıldı, çeşme suyunda yıkandıktan sonra, eozinde 1-2 dk yıkanıp % 70, % 80, % 96' lık alkolden geçirilerek kurutulup kapatıldı.

3.2.2. Giemsa

Histolojik inceleme için gönderilen örneklerin, parafin bloklarda kesitleri yapıp,kesitler ksilen ve alkolden geçirildi, suda yıkandıktan sonra May Granwald solüsyonunda 2, Puffer solüsyonunda 1, Giemsa solusyonunda 5,5, Puffer solüsyonunda (tekrar) 1 dakika bekletildi.Daha sonra kurutma ve kapama işlemi Kanada balzamu ile yapıldı.Örnekler ışık mikroskobunda incelendi. Böylece lezyonun cinsi, bakteri pozitifliği ve bakterinin epitel ile ilişkisi araştırılmıştır.

3.3. ÜREAZ TESTİ

Alınan biopsi örneklerinden biri, üreaz testi için kullanıldı. Bu test için S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapılan sıvı üreaz besiyeri (Broth-Rustigion-Stuart besiyeri) kullanıldı. 0.5 ml, Broth-Rustigion-Stuart besiyeri, steril tüplere dağıtıldı, tüpler steril pamuklarla kapatıldı. Endoskopik biopsi ile alınan doku örnekleri tüplere ilave edildi. 37°C'lik etüvde 15 dk, 1,3, 24 saatlerde, içindeki renk değişimi izlendi. Bu süre içindeki sarıdan, kırmızılanmaya dönüşüm pozitif kabul edildi (59).

3.4. SEROLOJİ

Serolojik inceleme için her hastadan 5 ml venöz kan, kuru tüplere alındı. Hp spesifik IgG ve IgA antikorları, Zeus Scientificinc helicobacter pylori ELISA test sistem yöntemi ile aranmıştır (60).

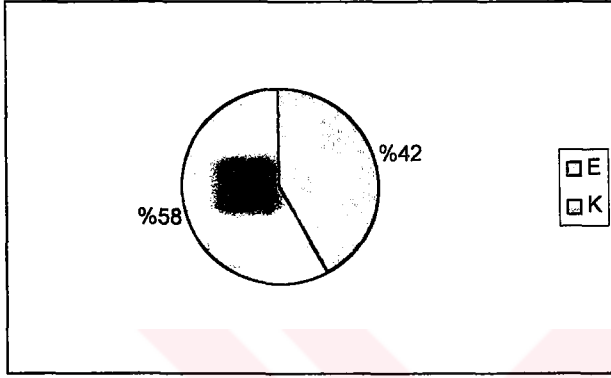
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm veriler kodlanarak bilgisayara aktarıldı. SPSS for windows 10.0 paket programı yardımı ile istatiksels analizleri yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testiyapıldı. İki test arasındaki tutarlılık Mc Nemar ile değerlendirildi. İki grup arasındaki ortalamanın farkı T testi ile değerlendirildi. Anlamlılık değeri 0,05 olarak alındı.



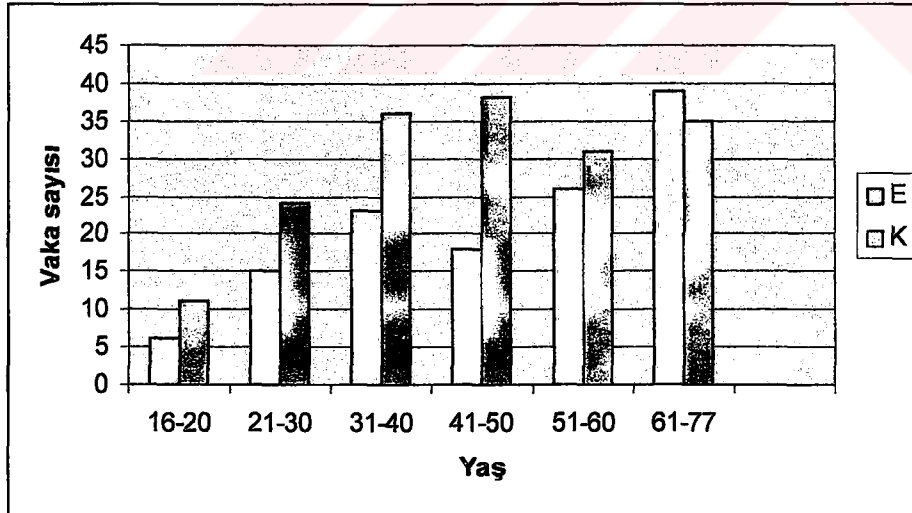
4. BULGULAR

Çalışma kapsamına özofagogastroduodenoskopi yapılan ve antral biopsileri alınan 302 vaka dahil edildi. Vakaların tümünden, ELISA yöntemi ile serolojik olarak Hp tesbiti amacıyla venöz kan örneği alındı. Vakaların yaş ortalamaları; 47.3 ± 16.1 idi. Erkek hasta oranı % 42 (n:127), kadın hasta oranı % 58 (n:175) idi (Grafik 2).



Grafik 2: Olgularda erkek-kadın oranı

Erkek hastalar; 20-76 yaşları arasında ve yaş ortalamaları; 49.3 ± 16.3 , kadın hastalar; 16-77 yaşları arasında ve yaş ortalamaları; 45.8 ± 15.8 di (Grafik 3).



Grafik 3: Vakalarda cinslere göre yaş dağılımı

Vakaların endoskopi sonuçlarına göre dağılımı; gastrit : % 38.4 (n:116), mide adeno karsinomu: % 5 (n:15), duodenal ülser: % 5.6 (n:17), mide ülseri: % 2.3 (n:7), diğerleri başlığı altındaki grup: % 44.7 (n:135), normal vakalar: % 4 (n:12) idi (Tablo 7).

Gastrit	116	(% 38.4)
Mide adeno kanseri	15	(% 5)
Normal	12	(% 4)
Diğerleri	135	(% 44)
Duodenum ülseri	17	(% 5.6)
Mide ülseri	7	(% 2.3)

Tablo 7: Vakaların endoskopik tanıları

Endoskopik olarak tanı konulan gastrit vakalarının % 63.8'i kadın, mide kanseri vakalarının % 73.3'ü kadın ve yine duodenal ülser tanılarının % 52.9'u kadın idi (tablo 8).

Endoskopik tanı	Erkek	Kadın	Toplam
Gastrit	42	74	116
Mide kanseri	4	11	15
Normal	9	3	12
Diğerleri	61	74	135
Mide ülseri	3	4	7
Duodenum ülseri	8	9	17
Toplam	127	175	302

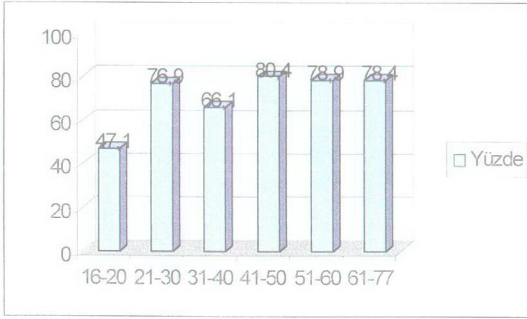
Tablo 8: Endoskopik tanıların cinslere göre dağılımı

Vakaların semptomları arasında açlık ağrısı, epigastrik ağrı, hazımsızlık, melena, pirozis, kilo kaybı en sık rastlanan şikayetlerdi. Duodenal ülserde % 88.2 (n:15) ile açlık ağrısı en sık olan yakınma iken, gastritli hastalarda epigastrik ağrı % 70.7 (n:82) idi. Mide kanserlerinde epigastrik ağrı % 86.7 (n:13), hazımsızlık % 80 (n:12), melena % 100 (n:15) ve kilo kaybı % 100 (n:15) idi (Tablo 9).

Semptomlar	Gastrit	Mide Ca	Duodenal ülser	Normal	Diğerleri
Açlık ağrısı	%38 (n:45)	%33 (n:5)	%88.2 (n:15)	%41 (n:5)	%39 (n:56)
Epigastrik ağrı	%70 (n:82)	%86.7(n:13)	%76.5 (n:13)	%66.7 (n:8)	%76.5 (n:13)
Hazımsızlık	%63.8 (n:74)	%80 (n:12)	%58.8 (n:10)	%50 (n:6)	%64.8 (n:92)
Melena	%11.2 (n:13)	%100 (n:15)	%17.6 (n:3)	-	%9.2 (n:3)
Kilo kaybı	%4.3 (n:5)	%100 (n:15)	--	%8.3 (n:1)	%14.8 (n:21)
Pirozis	%44 (n:52)	%40 (n:6)	%70 (n:12)	%25 (n:3)	%52 (n:75)

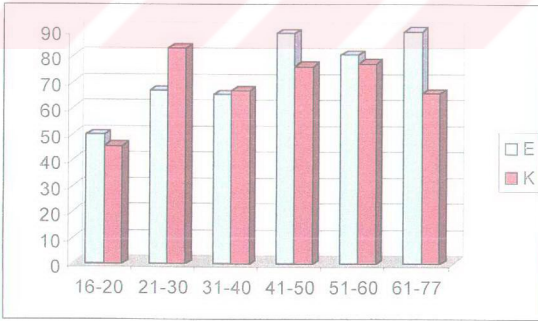
Tablo 9: Endoskopik tanılara göre semptomların sıklığı

Hp IgG ELISA test yöntemi ile tüm vakaların % 74.5 (n:225)'inde pozitif tesbit edildi. Yaş gruplarına göre IgG'nin en yüksek olduğu grup 41-50 yaşları arası olup % 80.4'iken, en düşük oran 16-20 yaşları arasında olup % 47.1' dir (grafik 4).



Grafik 4: Yaş gruplarına göre IgG'nin dağılımı

Hp IgG pozitif vakaların yaş ortalaması 48.3 ± 15.7 , Hp IgG negatif vakaların yaş ortalaması 44.3 ± 17 idi. Yaş gruplarına göre Hp pozitifliği erkeklerde en yüksek 61-77 yaşları arasında ve % 89, en düşük oran 17-20 yaş grubunda % 50 iken, kadınlarda en yüksek oran 51-60 yaş grubunda % 77.4, en düşük oran yine 16-20 yaş grubunda ve % 45.5 idi (Grafik 5).



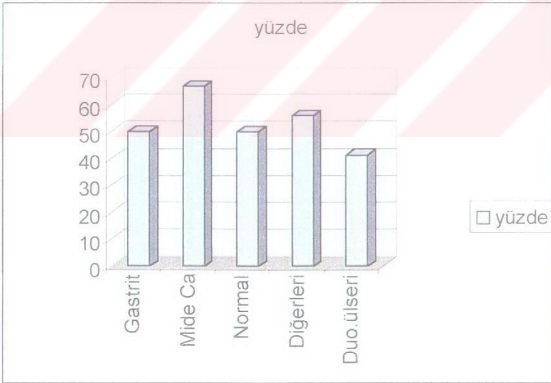
Grafik 5: Yaş gruplarına göre erkek ve kadınlarda Hp IgG oranları

Tüm vakalar göz önüne alındığında erkeklerde Hp pozitifliği % 78,7, kadınlarda ise % 71,4'di (Grafik 6)



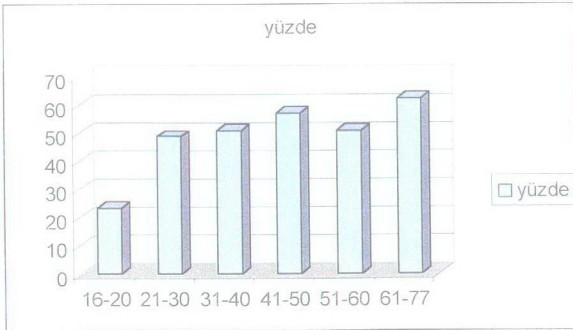
Grafik 6: Tüm vakalarda cinslere göre Hp IgG oranları

IgA oranları tüm vakalarda % 53 (n:160) oranında pozitifdi. Endoskopik tanılara göre en yüksek IgA oranı % 66.7 ile mide adeno kanserindeydi (Grafik 7).



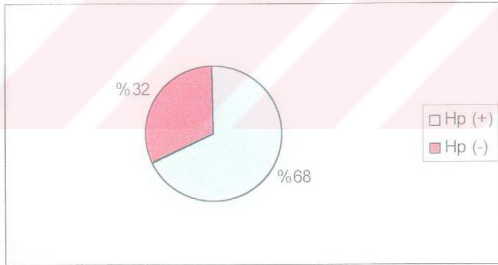
Grafik 7: Endoskopik tanılara göre Hp IgA oranları

Yaş gruplarına göre en yüksek Hp IgA oranı % 62.2 ile 61-77 yaş grubunda tesbit edildi (Grafik 8).



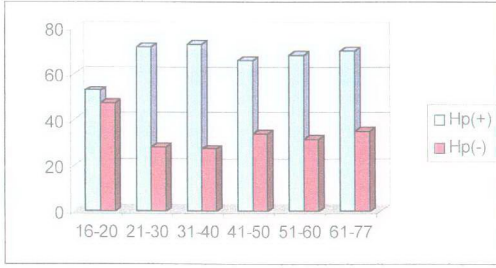
Grafik 8: Yaş gruplarına göre Hp IgA oranları

Helicobacter pylori üreaz ve/veya histolojik olarak tüm vakaların % 67.5 (n:204)'inde tesbit edildi(Grafik 9).



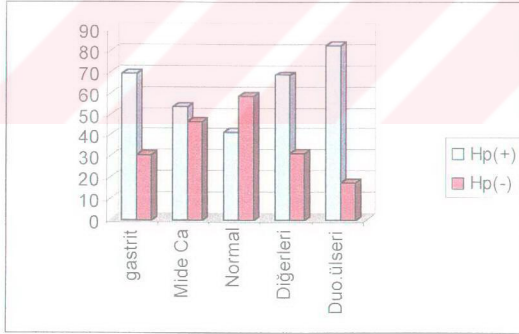
Grafik 9: Tüm vakalarda Hp'nin üreaz ve/veya histolojik tanılarına göre pozitifliği

Bu yöntemlerle erkeklerde Hp pozitif vakaların yaş ortalamaları 49.3 ± 16.3 , negatif vakaların; 49.2 ± 16.5 ' idi. Kadınlarda Hp pozitif vakaların yaş ortalaması 45 ± 15 , Hp negatif vakaların 47.2 ± 17.1 'di. Tüm vakalarda bu yöntemle Hp pozitiflerin yaş ortalaması 47 ± 15.7 , Hp negatiflerin ise 47.9 ± 16.8 ' di. Yaş gruplarına göre üreaz ve/veya histolojik Hp pozitifliği en sık 31-40 yaşlarında ve % 72.9 (n:43) idi (Grafik 10).



Grafik 10: Yaş gruplarına göre Hp' nin ureaz ve/veya histolojik pozitifliği

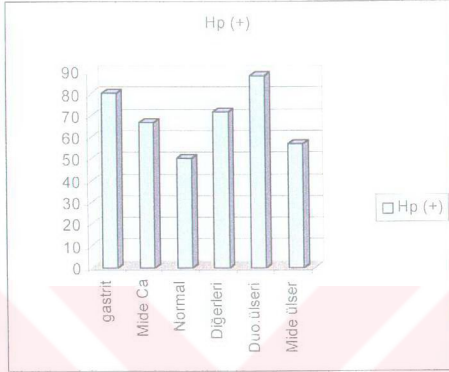
Endoskopik tanılarına göre Hp' nin üreaz ve/veya histolojik tanısında en yüksek değerler % 82.4 ile duodenal ülserde gözlemlendi (Grafik 11).



Grafik 11: Endoskopik tanılarına göre üreaz ve/veya histolojik değerleri

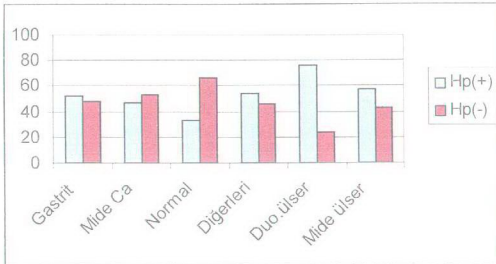
Endoskopi tanılarına göre Hp' nin IgG antikorununun tesbit edildiği serolojik ELISA çalışması sonucunda en yüksek oran % 88 (n:15) ile duodenal ülserli hastalarda gözlemlenmiştir. Bu yöntemle gastritli vakaların % 80.2 (n:93)' sinde , mide adeno ca'lı vakaların % 66.7 (n:10)'sinde,mide ülserlilerde % 57.1 (n:4) ,

diğerleri adında topladığımız grupta % 72 (n:97),normal vakalarda % 50 (n:6) oranında Hp IgG antikor pozitifliği tesbit edildi (Grafik 12)



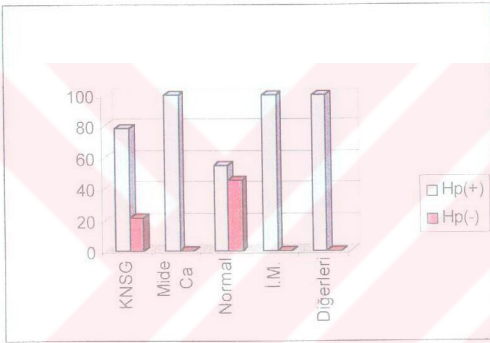
Grafik 12: Endoskopik tanılarda üreaz ve/veya histolojik Hp pozitifliği

Endoskopi sonrası tüm vakaların % 53.3'ünde (n:161) histopatolojik incelemede Hp pozitif bulunmuştur.Endoskopi tanılarına göre en yüksek histopatolojik Hp pozitifliği % 76.5 ile (n:13) duodenal ülserli hastalarda bulunmuştur. Bu yöntemle mide ülseri olanlarda % 57, gastritli hastalarda % 51.7 (n:60), mide adeno ca'lı hastalarda % 46.7 (n:7), normal vakalarda % 33.3 (n:4),diğerleri adında toplanan grupta % 54.2 (n:77) bulunmuştur (grafik 13).

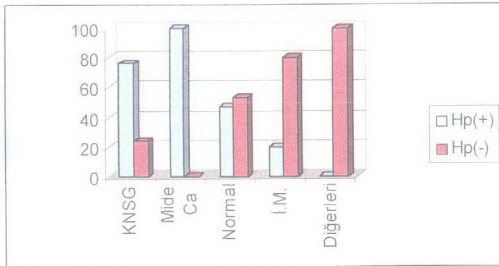


Grafik 13: Endoskopik tanılarına göre histopatolojik Hp pozitifliği

Biopsi örneklerinin patolojik olarak incelenmesi sonrası vakaların % 84,1 (n:254) i kronik nonspesifik gastrit, % 2,6 (n:8)' sı mide adeno kanseri, % 9,3 (n:28)' ü normal, % 3 (n:9)' ü intestinal metaplazi, % 1 (n:3)' i diğerleri olarak değerlendirildi. Patolojik inceleme sonrası erkeklerde gastrit tanısı konulan hastalarda Hp IgG pozitifliği; % 78.8 (n:82) bulunurken, en yüksek oran mide adeno kanser' inde intestinal metaplazi ve diğerleri grubunda gözlemlendi (% 100). Kadınlarda en yüksek IgG oranı yine mide adeno ca' da ve diğerleri grubunda gözlemlendi (% 100) (Grafik 14-15).

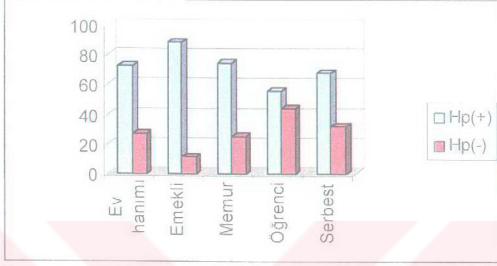


Grafik14:Erkeklerde patolojik tanılarda Hp IgG oranları



Grafik 15:Kadınlarda patolojik tanılarda Hp IgG pozitifliği

Çalışmamıza alınan vakaların meslek gruplarına göre Hp IgG pozitifliğinin incelenmesi sonucunda en yüksek oran % 88.7 ile (n:55) memur ve işçi emeklilerinde,en düşük oran ise %56 (n:14) ile öğrencilerde tesbit edildi (Grafik16).



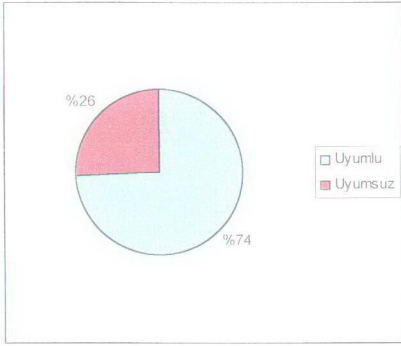
Grafik 16: Hp IgG'nin meslek gruplarına göre dağılımı

Helicobacter pylori tanısı için çalışmamızda kullandığımız testlerin spesivite, sensitivite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD), toplam tutarlılık (TT) sonuçları tablo 10' da gösterilmiştir.

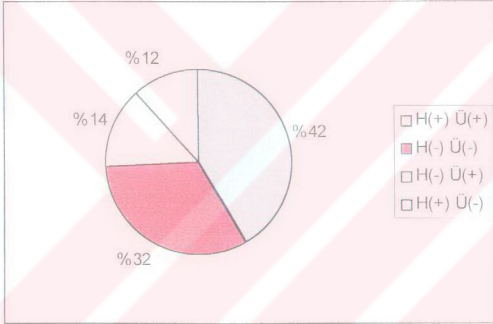
	Sensitivite	Spesivite	PPD	NPD	TT
Üreaz	% 78.2	% 70	% 75	% 74	% 74.2
IgA	% 65.2	% 59	% 64	% 61	% 63.2
IgG	% 83.2	% 36	% 60	% 65	% 74.2

Tablo 10: *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan testlerin karşılaştırılması

Histopatoloji ile üreaz testinin uyumluluğu % 74 bulunurken, her ikisinde pozitif olduğu vakalar % 42, her ikisinin negatif olduğu vakalar ise % 42' dir.Histopatolojik yöntemle üreaz testinin uyumluluğu ve ilişkisi grafik 17 ve 18'de gösterilmiştir.

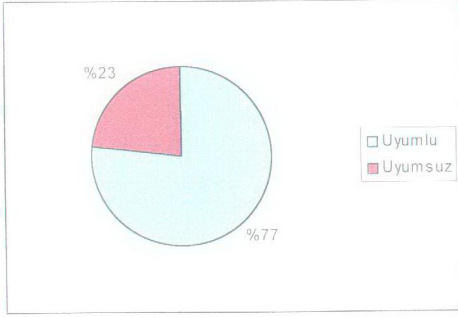


Grafik 17: Histoloji- üreaz uyumluluğu



Grafik 18: Histopatoloji-üreaz ilişkisi

Endoskopik tanı yöntemi ile patolojik tanıların uyumluluğu; gözlenen uyum % 76.8 bulunmuştur(Grafik 19)



Grafik 19: Endoskopik tanı yöntemi ile patolojik tanı yönteminin uyumluluğu

5. TARTIŞMA

İlk kez Bizzozera tarafından 1893 yılında bir köpeğin midesinden tesbit edilen 1983 yılında Marshall ve Warren tarafından insan midesinden izole edilen Hp'nin, akut ve kr. gastrit, kr. atrofik gastrit, intestinal metaplazi, peptik ülser ve mide kanserinin patojenezinde rol aldığı yapılan epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur (27,28).

Dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan biri olan Hp gelişmekte olan ülkelerde yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmekte iken, gelişmiş ülkelerde ise ileri yaşlarda oluşmaktadır (2).

Eurogest çalışma grubunun, 17 pupülasyondan oluşan 3194 asemptomatik birey üzerinde yaptığı çalışma üzerinde , Hp enfeksiyonuna yaşlı grupta genç gruba göre daha fazla rastlanmış olup, cinsiyetin prevalans üzerine etkisi olmadığını tespit etmişler (61).

Hopkins ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre Hp potizifliği çocuk yaşlarda düşük oranda iken, ileri yaşlarda daha yüksek bulunmuştur (62).

Anand ve arkadaşlarının 190 sağlıklı kişiye yaptıkları endoskopi sonrası vakaların 102' sinde (% 54) Hp pozitif buldular. Bu çalışmada Hp pozitifliği yaşla artış gösteriyordu. Aynı çalışmada İspanyollarda Hp pozitifliği % 74 iken, Afriko Amerikanlarda bu oran % 58, erkek ve kadın cinsleri arasında ise önemli bir fark yoktu (63).

Kuipers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rastgele seçilen üst GİS endoskopisi yapılan hastaların % 55'inde Hp' yi pozitif buldular (64).

Ashorn ve arkadaşları Finlandiya'da 10 yaşın altındaki çocuklarda endoskopi yapılan çocuklarda Hp pozitifliğini % 10, 20 yaşın üstündekilerde ise % 30 buldular. Yine aynı toplumda Kasunen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda benzer oranlar bulunmuştur (65).

Lucio Trevesani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kliniklerine üst gastrointestinal şikayetlerle başvuran 154 vakanın 81' inde (% 52) Hp pozitifliğini buldular (66).

Elizabeth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Hp pozitifliğinin yaşla artış göstermediği bildirilmektedir (67).

Gülşen ve arkadaşlarının dispeptik şikayetleri olan ve olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada, hastalar ayrı yaş grubunda olmak üzere farklı toplum birimlerinden seçildi. *Helicobacter pylori* % 91 ile en yüksek oranda dispeptik yakınmaları olan, askerlik yapan erlerde bulundu. Dispepsisi olmayanlarda Hp pozitifliği ortalama % 40 tı. Bu çalışmada Hp pozitifliği en yüksek 27-36 yaşları arasında olup, % 83 iken en düşük oran % 50 ile 57-79 yaşları arasında idi (68). Türkiye Gastroenteroloji Derneği' nin 1995 yılında ülkemizde kabul ettiği Hp pozitifliği 0-6 yaşlarında % 20.3, 7-11 yaşlarında % 72.7, 12-17 yaşları arasında % 84.4, 18-24 yaşları arasında % 76.8, 25-35 yaşları arasında % 84.2 olarak bildirilmiştir (69).

Türkiye'de Çetin ve arkadaşları erişkinlerde Hp pozitifliğinin yaşla artış göstermediğini bildirdiler (70).

Bizim çalışmamızda yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu, hastalarımızda tespit edilen yüksek Hp prevalansında yaş faktörünün katkısının olmadığını göstermektedir. Zaten hastalar yaş guruplarına ayrılarak incelendiğinde, Hp pozitifliği yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir. Çalışmamızda en yüksek Hp pozitifliği oranı % 73 ile 31-40 yaş grubunda tespit edilmiştir. En düşük oran ise 16-20 yaş grubunda olup % 53' tür. Çalışma grubumuza 16 yaşın altında vaka almamız yaş grupları arasındaki farklılığın olmamasının diğer bir sebebi olarak düşünülebilir. Bu sonuçlar toplumumuzun sosyoekonomik yönden gelişmiş toplumlardan farklı olarak erken yaşlarda Hp ile karşılaştığını göstermektedir.

Bazı meslek gruplarında (gastroenterolog, endoskopi personeli, diş doktorları, mezbahane işçileri, veterinerler, yetimhane gibi kapalı mekanlarda yaşayanlar) Hp enfeksiyon oranı yüksek bulunmuştur (5, 10).

Barry J. Marshall'ın yaptığı bir çalışmada, endoskopi yapan gastroenterologlarda Hp bulaşma oranı; endoskopi aletinin elle sterilize edildiği durumda % 1-3 olduğu, alet sterilizasyonunun mekanik olarak yapıldığı durumlarda ise çok daha düşük oranda olduğu bildirildi (2).

Chong ve arkadaşlarının 134 gastroenterolog ve endoskopi hemşiresi üzerinde yaptığı bir çalışmada Hp'nin kontrol grubuna oranla bu kişilerde anlamlı oranda yüksek olduğu gösterildi. Kontrol grubunda 45 yaşın altında Hp pozitifliği % 10 bulunurken, gastroenterolog ve endoskopi hemşirelerinde bu oran % 40, 45 yaş üzerindeki kontrol grubunda Hp pozitifliği % 25 iken diğer grupta % 65' di (71).

Gülşen ve arkadaşlarının erler ve subaylar arasında yaptığı bir çalışmada Hp pozitifliğinin kalabalık ortamda yaşayan ve sosyoekonomik durumları kötü olan erlerde diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu gösterdiler (68).

Bizim çalışmamızda meslek grupları arasında Hp pozitifliği yönünden önemli bir fark tespit edilmemiştir. Hasta grupları içinde daha önceki çalışmalarda Hp enfeksiyonu için risk olduğu kabul edilen meslek gruplarının olmaması bu sonucu izah etmektedir. Çalışma gruplarımızda en yüksek oran % 78,7 ile memurlarda bulunmuştur ki bu oran orta yaş grubunda Hp pozitifliğinin yüksek olmasının ve sosyoekonomik düzeyimizin gelişmiş ülkelere kıyasla Hp pozitifliği ile ilişkisinin gelişmiş ülkelerden farklı olduğunu göstermektedir.

Helicobacter pylori tanısında invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılmaktadır. Endoskopi gerektiren invaziv testler; histoloji, kültür, üreaz testi. Noninvaziv testler ise; seroloji, üre nefes testi, gaitada enzim immunohistokimyasıdır. Ayrıca son zamanlarda özellikle araştırma çalışmalarında kullanılan polimeraz zincir reaksiyon yöntemi de Hp'nin kesin tanısında yardımcı olan bir testtir (21, 27).

Konakta Hp'ye karşı lokal ve sistemik antikorlar oluşmakta ve bu antikorlar mikroorganizmanın tanısında serolojik testlerle tespit edilerek tanıya önemli ölçüde yardımcı olmaktadır. Serolojik testler özellikle prevalans çalışmalarında, tedavinin takip ve kontrolünde faydalıdır. Serolojik yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü kullanılan antijen preparatlarına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Serolojik testler için genellikle ELISA testi kullanılmaktadır. Sensitivitesi % 85-95, spesivitesi % 75- % 100 bulunmuştur (72).

Cohen ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada Hp tanısında kullanılan testleri karşılaştırdılar, *Helicobacter pylori* durumunu belirlemede “**altın standart**” kültür ve/veya histolojik boyama’yı kabul ettiler. Bu çalışmanın sonucunda ELISA test yönteminin sensitivitesi % 92, spesivitesi % 63 olarak tespit edildi (15).

Amerika’da 10 yaşına kadar Hp IgG antikor pozitifliği % 5’ten az, 20 yaşına kadar % 40, 60 yaşın üzerinde % 60’ tır. 50 yaşın üzerindeki grup, ülke, gelişen ülke şartlarına sahip olduğu için enfekte olmuşlar ve enfeksiyonu hala taşımaktadırlar. Geçen 25 yılda batıda Hp enfeksiyonunda % 50 azalma olduğu tahmin edilmektedir. Fransa’ da 20 yaşın altında Hp antikor pozitifliği % 10, 50 yaşın üstünde % 50 ‘dir. İngilterede kan donörlerinde 20 yaşın altında Hp pozitifliği % 10, 50 yaşın ~~altında~~ ^{üstünde} % 50’dir. Polonya’da 0-4 yaş arasında Hp pozitifliği % 18, 20 yaşından sonra pozitiflik % 80’dir. Suudi Arabistan’ da 5-10 yaş arası Hp IgG pozitifliği % 40, 15-20 yaşlarında % 50, 20 yaşlarından sonra % 60-80’ dir. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun % 80’i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır. Tüm bilgiler enfeksiyonun çocukluk çağında alındığını ortaya koymaktadır (2,5,12,21,27,68).

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD’nda serolojik yöntemle Hp pozitifliği tespiti için yapılan bir çalışmada % 78 oranı bulunurken, Ankara Üniversitesinde 25-55 yaşları arasındaki grupta yapılan bir çalışmada seroprevalans % 84.2 olarak bulunmuştur (70).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatrik gastroenteroloji ABD’ da yapılan bir çalışmada serolojik yöntem olarak ELISA IgG testinin kullanımı sonucunda bu tanı yönteminin sensitivitesi % 82.7, spesivitesi % 41.1 buldular. Aynı çalışmada PPD % 80, NPD % 33.8 buldular (93).

Bizim çalışmamızda 302 vakanın % 74.5’inde Hp seropozitifliği tespit ettik. Hp IgG antikorları pozitif olan erkek hastaların yaş ortalaması 51.7 ± 15.9 , negatif olan hastaların ise 40.4 ± 14.8 idi. Tüm vakalarda Hp IgG pozitif olanların yaş ortalaması 45.5 ± 15 iken, negatif olanların yaş ortalaması 46.5 ± 17.8 di. Erkeklerde Hp sıklığı % 78.7 (n:100), kadınlarda ise % 71 bulundu. Çalışmamızda *Helicobacter pylori* tanısı için kullandığımız ELISA yönteminin sensitivitesi; %

83.2, spesivitesi; % 36, toplam tutarlılık; % 74.2 olarak bulundu. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlarla karşılaştırıldığında gelişmekte olan ülkelerde bulunan Hp IgG antikor oranı ile sonuçlarımızın uyumlu olduğunu göstermektedir. Literatürdeki bilgiler ve bizim çalışmamızın sonuçları da göz önüne alındığında ülkemizde yetişkin yaş gruplarında Hp IgG antikor oranının % 70-75 oranında olduğu düşünülmektedir. Hp IgG antikor pozitifliğinin yaşla artış göstermemesi; çalışmamızda 10 yaş altı grubunun olmaması, yaşla artan atrofik değişikliklerin Hp'nin oranında düşmeye neden olması, ülkemizde dispeptik şikayetleri olan hastaların yaygın bir şekilde başta proton pompa inhibitörleri olmak üzere Hp'nin eradikasyonuna sebep olan ilaçları ve antibiyotikleri yoğun bir miktarda kullanmaları bunu izah etmektedir.

Helicobacter pylori'nin histopatolojik tanısı enfeksiyonun yaygınlığını ve mukozal hasarı gösteren tek metoddur. Bu amaçla Warthin-starry, hematoksilen-eozin, modifiye giemza, akridin oranj ve gram boyama gibi değişik boya yöntemleri kullanılmaktadır. Warthin starry ve akridin oranj az sayıda bakteri içeren örneklerdeki mikroorganizmaların tespit edilmesinde avantajlıdır. Ancak pahalı oluşu ve uygulamasının zorluğu ve solması gibi dezavantajları vardır. Bugün deneyimli histopatologların çoğu bakteriyi giemza ile fark etmekte hatta onları standart hematoksilen eozin ile boyanmış bölümler üzerinde belirlemektedirler (27,73,74).

Simor ve arkadaşları değişik boyama tekniklerini karşılaştırmışlar, duyarlılık oranları gram boyamada % 72, warthin-starry boyama da % 67, giemza boyamada % 79 ve akridin oranj ile % 97 bildirmişlerdir. Eğer eş zamanlı mikroorganizma tesbiti ve doku morfolojisi değerlendirilmesi isteniyorsa genta boyası bir diğer alternatiftir (75).

Lainen ve arkadaşları 331 patolojik örnekte hematoksilen eozin, giemza ve genta boyalarını karşılaştırdılar. Bu yöntemlerin özellikle Hp dağılımının daha üniform olduğu vakalarda sensitivitesinin eşdeğer ve yaklaşık % 90 olduğunu, ancak hematoksilen eozin boyamasının spesivitesinin (% 89), istatistiksel anlamlı olarak diğer iki yöntemden (% 98) daha düşük olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada genta boyasını tek bir lamda morfoloji, intestinal metaplazi ve Hp varlığını

incelemeye imkan sağlaması nedeniyle avantajlı, ancak teknik olarak ciddi zorlukları olması nedeniyle dezavantajlı olarak değerlendirildi. Sonuç olarak daha kolay ve daha ucuz hazırlanabilen ve eş değer sensitivite ve spesiviteye sahip giemsa boyası önerilmektedir (75).

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antral gastritli 140 dispeptik hastada histopatolojik olarak Hp' yi araştırdılar.*Helicobacter pylori* oranını bu yöntemle gastritli olguların % 91.8' inde pozitif buldular(76).

Alkanat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1975 vakanın mide biopsi örnekleri üreaz testi ve histopatolojik yöntemle araştırıldı. Vakaların 1243'ünde (% 63) histopatolojik yöntemle Hp pozitif bulundu. Histopatolojik yöntemin duyarlılığı bu çalışmada standart kabul edilen kültür yöntemine hemen hemen eşit kabul edildi (77).

Biz, çalışmamızda mukozanın incelenmesinde hematoksilin eozin, Hp bakterisini incelemede giemsa boyalarını kullandık. Vakaların % 53.3'ünde (n:161) giemza boyasıyla Hp'yi tespit ettik. Bu yöntemle endoskopik olarak gastrit tanısı konulan hastaların % 51.7' sinde (n:60), duodenal ülserli hastaların % 76.5'inde (n:13), mide ca'luların % 46.7'sinde (n:7), normal vakaların % 33.3'ünde (n:4), diğerlerinde % 54.7 (n:77) Hp pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda histopatolojik yöntemin spesivitesi % 78, sensitivitesi % 70 , PPD % 74, NPD % 75 bulundu. Toplam tutarlılıkları % 74 olarak tesbit edilmiştir.Bulduğumuz sonuçlar literatürdeki bilgilerle uyumlu idi.

Helicobacter pylori'nin kuvvetli üreaz aktivitesine sahip olması bu özelliğinin tanı yöntemi olarak kullanılmasına izin vermiştir. Bu amaçla uygulanan değişik modifiye metodlar temelinde % 2 üre ihtiva eden kristensen buyyonda ürenin hidrolizi prensibine dayalıdır. Kristensen agar ihtiva eden ve piyasada CLO testi olarak isimlendirilen ticari kitlerin 24 saat'te kültürle % 100 uyumlu olduğu bildirilmiştir (78,79).

Arvin ve arkadaşları pH'sı 6.8 olan distile suda üre solüsyonu hazırlamışlar ve 100 cc'lik solüsyona etilfenol red'den 1-2 damla damlatarak 1 dakika içinde

kültürle % 90 uyumlu olan bir metod geliştirmişlerdir. Fakat bu test midedeki düşük üreaz aktivitesine sahip diğer bakterilerle yanlış pozitif sonuçlar vermiştir (80).

Hazel kültürle % 100 uyumlu ve süratle renk değişimi gözlenen modifiye bir vasat geliştirmiş, mikrodülsyon plaklarının gözlerine bu vasattan ilave ederek gözlere ayrı ayrı Hp için alınan biyopsi materyallerini koymuştur. Hazel bu çalışma ile dokunun görünümü ile Hp'yi birlikte değerlendirmek istemiş fakat başarılı olamamıştır. Varial hızlı üreaz testi olarak tanımladığı bir başka mudifiye metod geliştirmiştir. Bu metodla biyopsi örnekleri 0.5 ml'lik % 9' luk serum fizyolojikte süspanse edilip 37 °C' de ve modifiye ortamda inhibe edilerek renk değişimi gözlenmiş, testin yüksek spesiviteye sahip olduğunu bildirmiştir (27,80).

Rasianen ve arkadaşları midede lokalize olan diğer bakterilerinin üreaz aktivitesi olabileceğini bu yüzden üreaz testinin spesifikliğinin tartışılabilir olduğunu söylemişlerdir. Bu iddialara karşılık Westbloom, midede Hp'ile birlikte başka bakterilerin kolonize olduğu fakat bunların patojen olmadıkları gibi üreaz aktivitelerinin de bulunmadığını bildirmişlerdir (81).

Janet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 70 hastada üreaz ve histolojik boyama yöntemi ile Hp araştırdılar. Çalışma sonunda üreaz testinin sensitivitesini % 57.9 spesivitesini % 86.3 olarak buldular (82).

Khristansen'in % 2'lik sıvı üreli besiyeri, üreaz testi için kullanılan temel besiyeridir. Bu yöntem % 65-95 duyarlılık, % 60-90 özgüllüğe sahiptir (27).

Murphy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hızlı üreaz testinin sensitivitesi % 85-93, spesivitesi % 96-98 olduğunu bildirdiler (83).

Schrader ve arkadaşları Hp tesbitinde kullanılan kültür, üreaz ve histopatolojik yöntemleri karşılaştırdılar. Üreaz testinin sensitivitesini % 57.9, spesivitesini % 86.5 olarak buldular (82).

Trevisani ve arkadaşlarının 238 hasta ile yaptığı bir çalışmada hızlı üreaz testinin sensitivitesini % 86.8, spesivitesini % 96.4 olarak buldular (84).

Cindoruk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dispeptik hastalarda üreaz yöntemi ile Hp'yi % 78 oranında pozitif buldular. Kontrol grubunda ise Hp % 60

pozitif bulundu. Bu çalışmada üreaz testinin kültür dışındaki diğer yöntemlere üstünlüğünün olmadığı bildirildi (85).

Alkanat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üreaz ve histopatolojik yöntem karşılaştırıldığında her iki testin tutarlılığı % 76.7 olarak bulunmuştur (77).

Çetin ve arkadaşları 2097 dispeptik hastada yaptığı çalışmada, üreaz testi ile Hp oranını % 56 olarak buldular (70).

Akcan ve arkadaşları Hacettepe Üniversitesinde 711 vakalık çalışmalarında Hp oranını üreaz testi ile % 65.4 buldular (86).

Bizim çalışmamızda sıvı üreaz besiyeri olan Broth – Rustigion – Stuart besiyerini kullandık. Bu yöntemle vakaların % 55'inde (n:166), Hp için pozitif sonuç elde ettik. Gastritli olgularda % 59 (n:68), mide adeno ca'lı olgularda % 53.3 (n:8), duodenal ülserlerde % 70.6 (n:12), diğerlerinde % 54.2 (n:72) normal vakalarda % 33.3 üreaz pozitifliği tespit ettik. Kullandığımız üreaz testinin spesivitesi % 70, sensitivitesi % 78,2, toplam tutarlılıklarını % 74,2 bulduk. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki bilgiler ile uyumlu idi.

Dünya nüfusunun yaklaşık % 60'ında kolonize olan Hp kronik seyir bakımından en yaygın enfeksiyonlardan biridir (27).

Bulunduğu zamandan bir asır sonra Hp' nin peptik ülser ile ilişkisi Marshall ve Warren tarafından tesbit edilmiştir (2,42). *Helicobacter pylori*'nin dünyada gastritisin en sık görülen nedeni olduğu bu gün artık çok iyi bilinmektedir (33). Ayrıca Hp, rolü kesin olarak ıspatlanmamış olmakla birlikte gastrik ca (29), bazı lenfoma türleri (58), non ülser dispepsisi ile ilişkilendirilmiştir (28).

Helicobacter pylori' nin diğer mikroorganizmalardan farklı olan birçok özelliği onun hastalık oluşturma mekanizmasını izah etmektedir. Morfolojik özelliği ve sahip olduğu kamçıları bakterinin hızla hareket etmesine ve buna bağlı olarak asitsiz ortama geçebilmesini ve mukus tabakasının altına geçerek epitel hücreleri arasına girmesini sağlar. Hareketlilik, virulans ile paralellik göstermektedir (27).

Helicobacter pylori, salgıladığı katalaz enzimi aracılığı ile serbest O₂ radikallerinden korunur. Mide mukozasında ve belkide fagosit vakuolünde sağ kalmasını sağlar (27,87). Üreaz enzimi sayesinde üreyi parçalayarak mide asidi bariyerinden zarara uğramadan geçmesini sağlayacak yeterli miktarda bikarbonat ve

amonyak iyonu oluşturur (5). Fosfolipaz ve proteaz gibi enzimler sayesinde mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, kayganlığı ve eriyebilirliğinin artışı sağlanır (2). Vakuol yapıcı sitotoksin epitel hücresi zararlanmasına, sitotoksin associated gen A ise sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkilidir (27).

Lambert ve arkadaşları peptik ülserli hastalarda gastrik asit sekresyonunun yükseldiğini, G hücrelerinin hiperfonksiyone olduğunu, bikarbonat sekresyonunda bozukluk olduğunu pepsinojen düzeyinin arttığını ve duodenumda gastrik metaplazi ve gastroduodenit oluşturan inflamatuvar mediatörlerin Hp'den kaynaklandığını bildirdiler. Yine aynı çalışmada Hp'nin VaC A bulunduran tiplerinde peptik ülser oluştuğunu bildirdiler (42).

Kramling ve arkadaşları Hp antijenleri ile oluşan immünolojik gastrin salgılanmasını rapor ettiler. Lewi ve arkadaşları Hp pozitif duodenal ülserli hastalarda penta gastrinle uyarılmış post gastrik asit salgılanmasının ve post prandiyal gastrin salgısının Hp negatif olanlara göre yüksek olduğunu gösterdiler ve Hp ile gastrin arasında ilişki buldular (88).

Mossi ve arkadaşları Hp pozitif kişilerde bazal gastrin sekresyonu artışı ile birlikte pepsinojen 1-2'nin de arttığını tesbit ettiler (89).

Shalkross ve arkadaşlarının antral gastritli hastalarda yaptığı bir çalışmada Hp pozitifliğini % 99 buldular (90).

Ankara niverisitesi gastroenteroloji bilimdalı endoskopi ünitesinde yapılan prospektif bir çalışmada kronik gastritli hastaların % 61 inde histopatolojik olarak Hp pozitif bulunmuş. Aynı çalışmada üreaz testi ile Hp pozitiflik oranı % 52.9 olarak bulunmuştur (1).

GATA gastroenteroloji bilimdalında yapılan bir çalışmada gastritli olguların % 71' inde Hp pozitif bulunmuştur (91).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji bilimdalında yapılan bir çalışmada gastritli hastaların % 81' inde Hp pozitif bulunmuştur (76).

Patinoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endoskopi yapılan 84 hastanın 22' sinde kronik gastrit tespit edilmiş ve bunlarda Hp oranı % 54.5 bulunmuştur (92).

Literatürde gastritle birlikte Hp'nin bulunma oranı % 29 ile % 80 arasında değişmektedir.

Bizim çalışmamızda endoskopik olarak gastrit tanısı alan hastaların % 78.4' ünde Hp IgG antikorunun pozitif olduğu tespit edildi. Endoskopik olarak normal bulunan hastalarla kıyaslandığında Hp pozitifliği anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,005$) Aynı hastaların üreaz ve/veya histolojik olarak Hp pozitifliği % 69 bulundu. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı olmamakla ($p > 0,005$) beraber normal vakalardan yine yüzde olarak yüksekti. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

El Omar ve arkadaşlarının gastrin salgılayan peptit vererek yaptıkları çalışmada, gönüllülerde gastrin düzeyinin Hp pozitif olanlarda Hp negatiflere göre 3 misli, duodenal ülserli hastalarda asit sekresyonunun Hp negatif olanlara göre Hp pozitif olanlarda 6 misli arttığını ve Hp eradikasyonundan sonra gastrin ile oluşan asit sekresyonunda % 66 azalma olduğunu gösterdiler (94).

Moss ve arkadaşları Hp eradike edildikten sonra bazal asit salgısının anlamlı olarak azaldığını bildirdiler (95).

Peptik ülser etyopatogenesinde asitle birlikte en önemli saldırgan etkenin Hp olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Hp gerek koruyucu faktörleri azaltarak, gerekse en önemli saldırgan sebep olan asit – pepsinin gücünü artırmak süreti ile peptik ülseri neden olmaktadır.

Bayerdörffer tarafından yapılan bir çalışmada Hp eradike edildikten sonra hiçbir hastada ülser nüksünün olmadığını, Hp eradike edilmeyenlerde % 48 ülser nüksü olduğunu bildirmiştir. Mennes benzer bir çalışmada Hp eradike edilenlerde ülser nüksünün % 42 bulurken eradike edilmeyenlerde % 66 bulmuştur. Aynı şekilde balatsos Hp eradike edilen ülserli hastalarda ülser nüks oranı % 0, diğerlerinde % 37 bulmuştur (96).

Thürmer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 276 peptik ülserli hastanın 176' sında (% 68) Hp pozitif buldular (97).

Duodenal ülserli hastalarda Caghan ve arkadaşları % 79, Marshall ve arkadaşlarının % 84, Simith ve arkadaşları % 60, Rauvs ve arkadaşları % 81 Lamouliattle ve arkadaşları % 83 oranında Hp pozitifliği tespit ettiler (98).

Cullen ve arkadaşlarının geriye yönelik 25 yıllık araştırmaları sonucu 407 kişilik bir grupta Hp pozitif olan kişilerde duodenal ülser oranı % 15 iken, Hp negatif olanlarda bu oran % 3 olarak bulundu (99).

Arthur ve arkadaşlarının 2900 nonsteroid bağlı olmayan duodenal ülserli hastada yaptığı araştırmada Hp pozitifliğini % 73 olarak buldular (100).

. Graham ve arkadaşları 105 duodenal hastada yaptıkları bir çalışmada Hp pozitifliğini % 98 olarak tespit ettiler (100).

GATA gastroenteroloji bilimdalın' da yapılan bir çalışmada endoskopik tanılar dikkate alındığında duodenal ülserli hastaların % 89' unda Hp'yi pozitif buldular (68).

Bizim alışmamızda endoskopik tanılar esas alındığında duodenal ülserli hastaların % 88.2' sinde (n:15) Hp IgG pozitif bulundu. Endoskopik olarak normal vakalarla karşılaştırıldığında bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,05$) Aynı hastaların üreaz ve/veya histolojik olarak Hp pozitifliği % 82.4 (n:14) olup istatistiksel olarak yine endoskopik olarak normal vakalarla kıyaslandığında anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu sonuçlar yurt dışında ve ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Duodenal ülserli hastalarla kıyaslandığında gastrik ülserli hastaların daha düşük bir oranında Hp enfeksiyonu olduğu çoğunlukla kabul edilmesine rağmen, Hp ile gastrik ülser arasında düşük bir oranda da olsa benzer bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Gastrik ülserler genellikle pangastrit şeklinde gelişme eğilimindedirler. (Proksimalden antral bölgeye kadar) beraberinde atrofi ve intestinal metaplazi sıklıkla bulunmaktadır (42).

Thürmer ve arkadaşları, ülserli ve nonülser dispepsili hastalarda yaptıkları Hp araştırmasında gastrik ülser de Hp oranının % 35 gibi düşük bir oranda olduğunu bildirdiler (97).

Barry J. Marshall'ın yaptığı bir çalışmada Hp'nin gastrik ülserlerde % 70 oranında pozitif olduğu bildirilmiştir (2).

Corman ve arkadaşları gastrik ülserli hastalarda Hp oranınının % 58 ile % 96 arasında olduğunu bildirdiler (101).

Bizim çalışmamızda olguların % 2.3'ünde (n:7), gastrik ülser tespit edildi. Bu hastalardan 4'ünde (% 57) Hp, hem serolojik hemde üreaz ve/veya histolojik inceleme ile pozitif bulundu. Bu tanı için vaka sayımız az olmak ile birlikte Hp pozitifliği literatür ile uyumlu denilebilir. Ancak normal vakalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak Hp pozitifliği yönünden anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$)

Günümüzde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, Hp ile mide adeno kanseri arasında yakın bir ilişkinin varlığını ortaya koymaktadır (2).

Kuipers ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada Hp ile atrofik gastrit ve intestinal metaplazi arasında ilişki olduğunu bununda gastrik kanser gelişimi açısından Hp' nin önemli bir faktör olduğunu gösterdiğini bildirdiler (64)

Elizabeth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Hp'nin gastrik atrofiyi indükleyen etkisi olduğu bildirildi. Aynı çalışmalarında Hp' nin epitel dejenerasyonuna sebep olan inflamatuvar süreci olduğu, aynı zamanda mikroorganizmanın intestinal metaplaziyi indüklediği gösterildi (67)

Uzun yıllardan beri kronik gastritlerin mide kanseri gelişiminde prekanseröz olduğu bilinmektedir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ve displazi ile intestinal tip adeno kansere gidiş süresinde Hp'nin önemli oranda etkin olduğu bilinmektedir (53). Hp'nin farklı suşlarının karsinogenezde rolünün olup olmadığına dair yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir Cag A (+) suşların mide kanseri gelişimi riskini arttırdığını söyleyen pek çok araştırma vardır (102).

Japonya'da yapılan bir çalışmada genç mide kanserli hastalar da Hp prevalansı % 88.4 olarak bulunmuştur. Aynı yaş grubundaki asemptomatik kişilerde ise Hp prevalansı % 26.9 olarak tespit edilmiştir (103).

Kokkolo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada genç yaş grubunda (ortalama 45 yaş) gastrik kanserli hastalarda Hp varlığı serolojik yöntemle ve histopatolojik giemsa ve immüno staining boyası ile araştırıldı. Mide kanserli hastaların giemsa boyası ile Hp pozitifliği % 58 (n:29), immunostaining ile % 70 oranında Hp pozitif buldular (104).

Menegotti ve arkadaşlarının Hp ile gastrik ve nongastrik kanserler arasındaki ilişkiyi açıklamak için yaptıkları bir çalışmada, 60 yaşın altındaki gastrik kanserli hastaların Hp oranının giemza ile % 50, serolojik IgG antikor yöntemi ile % 86 pozitif buldular. Aynı çalışmada 60 yaşın üstündekilerde ise Hp oranı giemsa ile % 34, IgG antikor ile %81 pozitif buldular (105).

Forman tarafından yapılan bir metaanalizde, gastrik kanserlerde Hp oranının Çin’de % 58, İsveç’te % 82, Amerika’da % 84, Finlandiya’da % 89 olduğu bildirilmiştir (106).

Sipponen ve arkadaşlarının Finlandiya’dan rapor ettiği 54 mide kanseri vakasının 38’ inde (% 70) Hp antikorları (Ig G) serumda pozitif bulunurken, 35 kontrol vakasında bu oran % 49 olarak tespit edilmiştir (107).

Crabtree ve arkadaşlarının Birleşik Krallık’ta aynı konuda yaptıkları araştırmada bunu destekler sonuç vermiştir. 75 mide kanseri vakasında Hp IgG pozitifliği % 78.5 oranında bulunmuştur (108).

Mide kanseri vakalarında genel populasyon ve kontrol grubunda tesbit edilen Hp antikor değerlerinin istatistiksel olarak önemli derecede üstünde bulunan değerler Hp mikroorganizmalarının mide kanseri ile olan ilişkisini kuvvette düşündürür niteliktedir.

Avrupa mide çalışma grubunun 13 ülkede yaptığı araştırmada Hp seropozitivite prevalansı ile mide kanser insidans ve mortalitesi arasında ilişki bulunmuş ve Hp enfeksiyonun, enfeksiyon olmayanlara oranla mide kanser gelişme riskini ortalama 6 kat artırdığı tespit edilmiştir (109).

Yapılan çalışmalarda Hp pozitifliği ile mide kanserinin histolojik tipi arasında bir fark bulunamamıştır (107).

Hacettepe Tıp Fakültesi patoloji ABD arşivinde bulunan mide karsinom vakalarının retrospektif olarak incelenen vakalarda çevre mukozada Hp bakterilerinin görülme oranı % 60 civarında bulunmuştur (110).

Çalışmamızda endoskopik olarak mide kanseri tanısı koyduğumuz 15 hastanın serolojik olarak Hp IgG antikor pozitifliğini % 66.7 olarak tesbit ettik. Normal vakalardaki Hp IgG pozitifliğine göre bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Aynı hastalarda üreaz ve/veya histolojik olarak Hp pozitifliği % 53.3

(n:8) olarak bulundu. Normal vakalarla kıyaslandığında bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p>0,005$), yinede yüksek değerlerdedi. Literatürdeki bilgiler ve çalışmamızdaki sonuçlar göz önüne alındığında, mide adeno kanseri ile Hp pozitifliği arasında ihmal edilemez derecede ilişki olduğu görülmektedir.

Dispeptik hastalarda endoskopik tanı yöntemi ile patolojik tanı yöntemleri arasındaki uyumluluk hakkındaki araştırmalar sınırlıdır. Mihara ve arkadaşlarının Japonya' da 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada 642 hastanın 391' ine (% 60.9) endoskopik gastrit tanısı koydular. Endoskopik gastritli 391 hastanın 318' i (% 82.6) histolojik gastriti, 310' unun (% 79.3) Hp enfeksiyonu vardı. Endoskopik olarak normal midesi olan 251 hastanın 43' ünde (% 17.1) histolojik gastrit, 32' sinde (% 12.7) Hp enfeksiyonu vardı. Gastrik pililerde hiperrugosite ve/veya hiporugositesi olan vakalarda belirgin olarak yüksek Hp enfeksiyon prevalansı bulundu. Endoskopik gastrit tanısı konulanlarda Hp enfeksiyonu oranı, endoskopik bulguları normal olanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu (% 79.3'e % 12.7). Endoskopik gastrit bulguları olan vakalarda Hp enfeksiyonu ve histolojik gastrit prevalansı yüksekti. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu oranında duyarlılık % 79.3, spesivite, % 87.3 ve konkordans hızı % 82.4' dü. Histolojik gastrit için duyarlılık % 82.6 spesivite % 82.9, konkordans hızı % 82.7 bulundu (13). Biz çalışmamızda gözlenen uyumu % 76.8 olarak bulduk. Bu konuda araştırmaların artmasıyla daha net sonuçlar elde edilebileceğine inanmaktayız.

6. SONUÇLAR

1. Özefagogastroduodenoskopi yapılan 302 vakada, *Helicobacter pylori* pozitifliği yönünden, cinsler arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı şekilde yaş grupları arasında'da istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.
2. Endoskopik inceleme sonrası 302 vakanın 116 (%38.4)' sında gastrit,15 (% 5)' inde mide kanseri, 17 (%5.6)' sinde duodenum ülseri, 7 (% 2.3) mide ülseri, 12 (% 4)' normal, 135 (% 44.7)' diğerleri olarak değerlendirildi.
3. Duodenum ülserli hastalarda tokluk ağrısı en sık görülen şikayet olurken, mide kanseri olan hastalarda epigastrik ağrı, melena, kilo kaybı ön planda gözlemlendi.Gastritli hastalarda en sık görülen şikayet epigastrik ağrı (%70) idi.
4. Elisa test yöntemi ile *Helicobacter pylori* IgG tüm vakaların 225 (% 74.5)' inde pozitif tesbit edildi.Bu vakaların yaş ortalaması; 48.3 ± 15.7 bulundu. Bu test sonucunda yaş ile *helicobacter pylori* pozitifliği arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).*Helicobacter pylori* tesbiti için kullandığımız bu testin sensitivitesi % 83.2, spesivitesi % 36, Toplam tutarlılığı % 74.2 bulundu.
5. *Helicobacter pylori*, üreaz ve/veya histolojik inceleme ile tüm vakaların 204 (% 67.5)' ünde pozitif bulundu. Üreaz testinin sensitivitesi % 78.2, spesivitesi % 70, toplam tutarlılık % 74.2 bulundu.
6. Endoskopi tanılarına göre duodenal ülser tanısı alan hastaların % 88' inde *Helicobacter pylori* IgG antikoru pozitif bulunurken, bu oran gastritli hastalarda % 80.2, mide kanserli hastalarda % 66.7, mide ülserinde % 57.1, diğerleri adında topladığımız grupta % 72, normal vakalarda % 50 olarak tesbit edildi.
7. Çalışmamızda; *Helicobacter pylori* pozitifliği ile meslek grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$).
8. Endoskopik tanı yöntemi ile patolojik tanıları arasında gözlenen uyum % 76.8 bulundu.

7. ÖZET

Üst Gastro intestinal şikayetleri olan hastaların çoğunun mide mukozasını enfekte eden *Helicobacter pylori*, gram negatif, spiral şeklinde bir bakteridir. Gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve gastrik lenfoma gibi toplumun büyük bir kısmını etkileyen hastalıklarda bu mikroorganizmanın rol aldığı anlaşılmıştır. Araştırmacıları özellikle son on yılda bu ajana yönelik çok sayıda çalışma yapmaya yöneltmiştir. Dünya sağlık örgütü (WHO), 1994 yılında *Helicobacter pylori*' yi insanlarda grup I kanserojen olarak kabul etmiştir.

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünyadaki en yaygın bakteriyel hastalıkların başında gelmektedir. Bu nedenle sadece gastroduodenal ülser oluşumunda değil, daha değişik organ ve sistemlerde de farklı klinik tabloların nedeni olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

Helicobacter pylori salgıladığı bir proteaz yardımıyla glikoprotein yapısındaki mide mukusunu parçalar ve asit mide içeriğinin, mukus-bikarbonat bariyerini geçerek mukozayı irrite etmesine sebep olur. Endoskopik mide biopsileri ile alınan dokudaki bakterilerin gösterdiği üreaz aktivitesi, klinikte tanısal bir test olarak kullanılmaktadır. Dokudaki bakteri; hemotoksilen eozin ve diğer histoşimik yöntemler yanısıra monoklonal antikolarla immünohistoşimik olarak da gösterilebilir.

Çalışmamızda üst Gastrointestinal şikayetleri sebebi ile endoskopi ünitemize başvuran 302 vakada *Helicobacter pylori* sıklığını, tanı yöntemlerini ve mikroorganizmanın ilişkili olduğu hastalıkları araştırdık. Vakaların hepsinden, midenin antrum kısmından üreaz testi ve histopatolojik inceleme amacıyla endoskopik biopsiler alındı. Ayrıca tüm vakalardan serolojik inceleme amacıyla venöz kan örneği alındı.

Çalışmamıza alınan vakaların yaş ortalaması; 47.3 ± 16.1 'di. Erkek hasta oranı % 42, kadın hasta oranı % 58' di. Vakaların % 38.4' ü gastrit, % 5' i mide adeno kanseri, % 5.6' sı duodenal ülser, % 2.3' ü mide ülseri, % 46.7' si diğerleri başlığı altında topladığımız (özofajit, gastroözofagial reflü, hiatal herni, polip, pylor darlığı vs) gruptu. Vakaların şikayetlerinden duodenal ülserde ^{aahk} ~~duodenal~~ ağrısı % 88.2 ile en

sık görülürken, gastritli hastalarda epigastrik ağrı % 70, mide kanserli vakalarda ise melena, kilo kaybı % 100 oranında gözlemlendi.

Çalışmamıza alınan tüm vakalarda, *Helicobacter pylori* oranı, serolojik yöntemle % 74.5, üreaz ve/veya histolojik yöntemle % 67.5 olarak bulundu. Yaş grupları ve cinsler arasında, istatistiksel olarak *Helicobacter pylori* pozitifliği yönünden anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Endoskopik olarak duodenal ülser tesbit edilen hastalarda *Helicobacter pylori*, kullandığımız üç tanı yönteminde de diğer tanımlara göre yüksek oranda bulundu. Normal vakalarla kıyaslandığında Hp pozitifliği duodenal ülserli hastalarda anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Aynı şekilde üreaz ve/veya histolojik yöntem ile Hp, duodenal ülserli hastalarda, normal vakalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Normal vakalarla kıyaslandığında, gastritli hastalarda Hp IgG pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0.05$), üreaz ve/veya histoloji yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p > 0.05$) oran olarak yüksekti. Mide kanseri tesbit ettiğimiz vakalarda, hem serolojik hem de üreaz ve/veya histolojik olarak Hp pozitifliği anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$), ancak yine de oran olarak normal vakalardan yüksekti. Endoskopik olarak normal olan vakalarda Hp pozitifliği serolojik yöntemle % 50, üreaz ve/veya histoloji testi ile % 41.7 bulundu.

Çalışmamızda Hp pozitifliği ile meslek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Serolojik olarak en yüksek Hp pozitifliği oranı, emeklilerde (% 88.7) gözlenirken, üreaz ve/veya histolojik pozitif vakalar ise en yüksek oranda, memurlarda (% 78.7) gözlemlendi. Öğrencilerde Hp IgG pozitifliği % 72.7, üreaz ve/veya histoloji pozitifliği % 62.9 bulundu.

Çalışmamızda üreaz testinin sensitivitesi % 78.2, spesivitesi % 70, toplam tutarlılık % 74.2 bulunurken, serolojik yöntemin sensitivitesi % 83.2, spesivitesi % 36, toplam tutarlılık % 74.2 olarak bulundu. Histoloji ile üreaz testinin uyumluluğu % 74 olarak gözlemlendi. Endoskopik tanı ile patolojik tanıların gözlenen uyumu % 76.8 olarak bulundu.

8. SUMMARY

Helicobacter pylori is a gram negative spiral shaped bacteria, which infect gastric mucosa of most of the patients with upper gastrointestinal complaints. When the role of this microorganism in the progression of gastritis, gastric ulcer, gastric cancer and gastric lymphoma, which are important diseases affecting most of the population, was made clear, especially in the last decade a lot of studies was directed in this area. World Health Organization accepted *Helicobacter pylori* as group I cancerogen for human beings in 1994.

Helicobacter pylori infection is one of the most widespread bacterial diseases in the world. That's why, not only in the formation of gastroduodenal ulcer, it is accepted to be the cause of various clinical manifestations affecting different organ and systems. *Helicobacter pylori* breaks the gastric mucosa which is made of glycoprotein in process by means of its protease secretion. That leads to mucosa irritation by the gastric acid which passes the mucus-bicarbonate barrier. The urease activity of the bacteriae, which were isolated from the tissue taken by endoscopical biopsy, is used as a diagnostical clinical test. The bacteria in the tissue can be showed by haemotoksilen eozine and other histochemical methods on by monoclonal antibodies immunohistochemical in our study, we evaluted 302 cases having complaints related with the upper gastrointestinal system; about *Helicobacter pylori* prevalance, diagnostic methods and diseases related with this microorganism. In all of the cases, endoscopical biopsies from gastric antrum were taken, aiming histopathological analysis, venous blood samples were taken from all cases.

The mean age of our cases was 47.3 ± 16.1 . The male patients ratio was 42 % ; the females ratio was 58 %, 38.4 % of the cases were gastritis, 5 % were adeno cancer, 5.6 % duodenal ulcer, 2.3 % gastric ulcer and the others (esophagit , gastroesophagial reflue, hiatal hernia, polyp, pylor stenosis etc.) composed 46.7 %. The most seen complaints in duodenal ulcer was hungry pain (8.2 %), epigastric pain (70 %) in patients with gastritis; in cases with gastric cancer, melena and weight loss were seen 100 % .

Among all cases, *Helicobacter pylori* ratio was found as 74.5 % by serological methods, 67.5 % by urease and/or histological methods. Between different ages and sexuality, there wasn't any statistically significant difference about *Helicobacter pylori* positivity ($p > 0.05$).

In patients with endoscopically diagnosed duodenal ulcer, using 3 different diagnostical methods. *Helicobacter pylori* was found to be the most common cause. Compared with normal cases, *Helicobacter* positivity by serological methods in cases with duodenal ulcer were significant higher ($p < 0.05$). The same results were found by urease and/or histological methods, the difference were high but not significant statistically ($p > 0.05$). In the cases with gastric cancer, *Helicobacter pylori* positive wasn't significant by all the diagnostic methods ($p > 0.05$) ; but the rates were higher than that of normal cases. The cases with normal endoscopy had *Helicobacter pylori* seropositivity of 50 % by serological, 41.7 % by urease and/or histological methods. *Helicobacter pylori* positivity and profession groups. Serologically, the highest *Helicobacter pylori* positivity had the retireds (88.7 %); by urease and/or histological methods, the highest *Helicobacter pylori* positivity belonged to the officers (78.7 %).

Among students, *Helicobacter pylori* IgG positivity was found 72.7 % ; and 62.9 % was the urease and / or histological positivity.

In our study , the sensitivity of urease test was found as 78.2 % ; specificity as 70 % , total consistency as 74.2 % . The sensitivity , specificity and total consistency of serological test was found respectively as 83.2 % , 36 % and 74.2 % . The accordance of histology and urease test was observed as 74 % . The accordance between endoscopical diagnosis and pathological diagnosis was found as 76.8 % .

9. KAYNAKLAR

1. Özden A. *Helicobacter pylori*'nin yüz yıllık hikayesi. İşte *Helicobacter pylori*, Türk gastroenteroloji derneği 1995; S:1-3.
2. Marshall BJ, M.D. *Helicobacter pylori*. The American Journal of Gastroenterology 1994; 89 (8): 116-28.
3. Dooley CP. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology Clinics of North America 1993; 22: 1-5.
4. Heatley RV. *Helicobacter pylori*'nin keşfi. *Helicobacter pylori* el kitabı ikinci baskı:1-2 .
5. Peterson VL, David Y. Graham. *Helicobacter pylori*. Textbook of Gastroenterology chapter 39: 604-19.
6. Karasu Z, Akarca U.S. *Helicobacter pylori* ve gastrik kanser patojenezindeki yeri. Güncel Gastroenteroloji mart 2000; 4/1: 8-22
7. Josenhans C, Suerbaum S. Flagella and motility of *Helicobacter pylori* chapter 2. Pathogenesis and Host Response in *Helicobacter pylori* infections 1997: 6-15.
8. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter* infection. Gastroenterology Clinic of North America 1993; 22: 73-88.
9. Published by El sevier Science. The American J of Gastroenterology 1999; 94:6.
10. Regev A, Gerald M, Braun M at al. Bakımevinde kalma süresi ve *Helicobacter pylori* seroprevalansı. *Helicobacter* 2000; vol 1 sayı 1:59-63.
11. Megraud F. 'transmission of *Helicobacter pylori* ; faecal-oral vs, oral-oral route'. Aliment Pharmacology Theraphy 1995; suppl 2; 85-91.
12. Sandıkçı MÜ, Köksal F. *Helicobacter* enfeksiyonları. İnfeksiyon hastalıkları 1999: 1005-09.
13. Mihara M, Haruma K, Kamada T at al. Endoskopik bulguların Hp enfeksiyonunun tanısında rolü: yüksek atrofik atrofik gastrit prevalansı olan bir ülkede değerlendirme. *Helicobacter* 2000; vol 1 sayı 1: 15-26.
14. Değertekin H. *Helicobacter pylori*' de tanı yöntemleri. İşte *Helicobacter pylori*, Türk Gastroenteroloji Derneği 1995:27-32.

15. Cohen H, Rose S, Lewin DN et al. *Helicobacter pylori* tanısı için iki ofis testi ve bir 13C üre soluk testini'de içeren piyasadaki dört serolojik testin kesinlikleri. . *Helicobacter* 2000; vol 1 sayı 1: 27-32.
16. Laurence K, Fox JG, Shen Z et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a colony of Rhesus Monkeys. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35:1:165-8.
17. Soule JC, Flejou DF, Rouseau M et al. Comparison of four diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: a multicentre study using centralized facilities. *Gastroenterology* 1995; 108 : 224
18. Cutler AF, Haustad S, Mack Etal. Accuracy of invasive and non invasive test to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 136-141
19. Peterson WL, Graham DY, Schimith S. *Helicobacter pylori.*, Sleizenger mld(eds). *Gastrointestinal and liver disease* W.B. Saunders company Philadelphia, Pennsylvania 1998:604-19
20. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: Comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 (2): 138-41.
21. A novel antigen assay based on stool specimen for the detection and follow up of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; april 15: vol 114, no 4, part 2.
22. Posching E, Schutze K, Wimmer M. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immuno assay Athanasios Makristathis. *Journal of Clinical Microbiology* 1998:2772-4.
23. Detection of *Helicobacter pylori* antigen in stools: A new non-invasive method apparently very promising in monitoring treatment in pediatric age 8 th international Congress on infectious. Diseases USA May. 1998 : 15-18.
24. Reifen K, Rosooly I. Digestive disease and sciences. *Helicobacter pylori* infection in Children 1994 ; 39(7): 1488-92.
25. Matysiak BT, Megraud F. *Helicobacter pylori* in European countries. What is the Current Status ? 1994; 35 : 1683-6.
26. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge, Jones DM. *Helicobacter pylori* the most common bacterial infection in Africa. *The American Journal of Gastroenterology* 1998; 87(1): 28-31.

27. Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. *Helicobacter pylori* and related organism fifth edition 2000: 2285-93.
28. Lambert JR. The role of *Helicobacter pylori* in NUD. Gastroenterology Clinics of North America 1993: 41-50.
29. Watanabe T, Nagai M et al. *Helicobacter pylori* infection induces Gastric cancer in mongolian gerbils. American J of Gastroenterology 1998;115: 642-8.
30. Megatti M, Vaina MD, Miglioli M et al. *Helicobacter pylori* in patient with Gastric and nongastric Ca. The American J. of Gastroenterology 1995; 90 (18)
31. Beyler AR. Gastrik metaplazinin duodenal ülser patojenezindeki yeri. İşte *Helicobacter pylori* ,Türk gastroentoroloji derneği 1995:46-48.
32. Khulus S. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric metepiasia of the duodenum. 1995; 36: 193-97.
33. Marshall B, Warren JR. Unidenfied curved bacillus on gastric epithelium in active cronic gastritis. 1983; 1: 1273.
34. Berkow R, Rahway NJ. Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Merck Researc Laboratories 1992: 762-67.
35. Yardley JH, Hendrix TR. Gastritis, gastropaphy, duodenitis and associated ulcerative lesions. Textbook of Gastroenterology volume one. Tadataka Yamada Third Edition 1999; Chapter 66: 1463-99.
36. Gitnick G. Peptik Ülser hastalığının tanı ve tedavisi. *Helicobacter pylori* ve peptik ülserasyon ; birinci baskı: 50-54.
37. Dixon MF. *Helicobacter pylori* gastritis: pathology and progression. Pathogenesis and host response in *Helicobacter pylori* infections 1997 110-8.
38. Crabtree J. Immunopatological aspects of *Helicobacter pylori* associated injury of the gastric mucosa. Mol Med 1994; 31: 1340-8.
39. Pan ZJ, Rene W, Hulst VD, et al. Relation Between vacA subtyes, Cytotoxin activity, and Disease in *Helicobacter pylori* – Infected patients from the Netherlands. The American Journal of Gastroenterology 1999; 94: 6: 1517-20.
40. Korman MG, Tygat GNJ. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1995; Suppl 210: 92-6.

41. Healtley RV *Helicobacter pylori* ve peptik ülser hastalığı. *Helicobacter* el kitabı; ikinci baskı 1998:16-20.
42. Lin Shao K, Lambert JR. *Helicobacter pylori* in ülserogenesis. *Scand J Gastroenterology* 1995;30 (sypl) 210: 64-9.
43. Dixon MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterology* 1994; 29 (sypl) 101: 7-10.
44. Tygat GJN. Long term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterology* 1994; 29 (suppl) 205: 38-44.
45. Harry L, Mobley T, Fulkerson J. Expression of catalytically active urease by *Helicobacter pylori*. Pathogenesis and Host Response in *Helicobacter pylori* infections chapter 7 1997: 58-66
46. Tochigt J, Hirai Y, Hayashi S et al. *Helicobacter pylori*. *Jpn Journal of Infection diseases* 1999 oct: 52 (5) 183-197.
47. Gvacci A, Censini S, Bugondi M et al. Molecular characterization of the 128 kDa immunodominant antigen *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc North Acad Sci USA* 1993; 90: 5791-5.
48. Rudi J, Rudi A, Maiwald M et al. Direct determination of *Helicobacter pylori* VacA genotypes and CagA gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal diseases. *The American Journal of Gastroenterology* 1999; 94 (6) 1525-31.
49. Atherton JC, Peek RM, Cover TL et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in VacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *The American Gastroenterological association* 1997; 112: 92-9.
50. Amstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (suppl) 215: 38-47.
51. Lambert JR, MBBS, Mmed, PhD. The role of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology Clinics Of North America* 1993; 22 (1): 141-51.
52. Holtman G, Goebel H et al. Dyspepsia in healthy blood donors pattern of symptoms an association with *Helicobacter pylori*. *Dig Dic Sci* 1994; 39: 1090-98.

53. Sipponen P, Kasanen TV, Valle J et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *Journal of clinical pathology* 1991; 45: 319-23.
54. Lynch DAF, Mapstone NP, Clarke AMT et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995; 36: 346-50.
55. Personnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clinics of North America* 1993; 122: 89-104.
56. Watterspoon AC, Hidalgo CO, Falzon MR et al. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B. cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-76.
57. Genta RM, Hammer HW, Graham DY et al. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection, frequency distribution and response to triple therapy. *Human pathology* 1993; 24: 577-83.
58. Soylu AR; Şimşek H. Gastrik malt lenfoma ve *Helicobacter pylori*. *Güncel gastroenteroloji Eylül* 1999; 3/3: 288-94.
59. Laine L, Lewin D, Narthoku W et al. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996; 46: 523-6.
60. Goodwin CS, Mendall MM, Nortfield TC et al. *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1993; 349: 265-9.
61. The Eurogest Study Group: Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34 (12): 1672-6.
62. Hopkins RS, Vial PA, Ferreccio C et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *J. infect. Diseases* 1993; 168 (1) : 222-6.
63. Anand BS, Raet AK, Malaty HM et al. Low point prevalence of peptic ulcer in normal individuals with *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology* 1996; 91 (6) 1112-5.
64. Kuipers M, Loren Laine et al. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993; 22: 1: 117-25.

65. Kasunen TU, Samloff IM, Heinonen OP et al. Rate of *Helicobacter pylori* acquisition among Finnish adults. Journal of Gastroenterology 1996; 31: 229-32.
66. Trevisani L, Sartori S, Galvani F et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in feces: A prospective pilot study. The American Journal of Gastroenterology 1999; 94 (7): 1830-33.
67. Fontham ET, Ruiz B, Perez A et al. Determinants of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. The American Journal of Gastroenterology 1995; 90: 1094-98.
68. Gülşen M ve ark. Prevalance of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients. GATA Gastroenteroloji ABD The Journal of Gastroenterology 1997: 66-70.
69. Özden A. *Helicobacter pylori* epidemiyolojisi. İşte *Helicobacter pylori*. 1995: 18-26.
70. Çetin C, Saraçoğlu E, Uygun A ve ark. Rutin üst sindirim sistemi endoskopisinde gastrit ve/veya duodenit bulunan vakalarda *Helicobacter* prevalansı. The Turkish J Gastroenterology 1997; 8 (1) 54-8.
71. Chong C, Marshall BJ, Barkin JS et al. Occupational exposure to *Helicobacter pylori* for the endoscopy professional: A sera epidemiological study. The American Journal of Gastroenterology 1994; 89 (11) 1987-92.
72. Feldman RA, Deeks J, Ewans SJ et al. Multilaboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. Eur J Clin Microbiol Infect Disease 1995; 14: 428-33.
73. Karabiber N. *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanı yöntemleri. Klinik Mikrobiyoloji 1992; 5 (1): 15-6.
74. Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: the gold standart and the alternatives. Rev Infect Diseases 1990; 12 (supp,1): 107-14.
75. Köksal R, Gürsoy M, Boyacıoğlu S. *Helicobacter pylori*-tanı. Modern tıp seminerleri Peptik ülser tedavisinde yenilikler: 5, 1999:21-9.
76. Aydın A, Akarca U, Musaoğlu A ve ark. Endoskopik antral gastritis ve *Helicobacter pylori*. Türkiye Klinikleri Gastroenteroloji 1993; 4:2: 90-6.

77. Alkanat M ve ark. Mide biopsilerinde *Helicobacter pylori*' nin varlığının üreaz ve histopatolojik yöntemlerle değerlendirilmesi. Türk Gastroenteroloji Dergisi 1995; 108-11.
78. Wettstein A, Loy C, Frammer DJ et al. Effect of immersion of biopsy forceps in formalinon tissue ürease activity. Journal of Gastroenterol Hepatol 1999; oct. 14110: 984-6.
79. Puetz T, Vakil N, Phadris S et al. The pyloritek test and the CLO test: Accurary and incremental cost analysis. The American Journal of Gastroenterology 1997; 92: 254-7.
80. Brown KE, Peyra DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology Clinics Of North America 1993; 22: 105-11.
81. Westblom TU. Molecular Diagnosis of *Helicobacter pylori* . İmmunoinvest 1997; 26 (1&2): 163-74.
82. Schrader JA, Peck HV, Notis WM et al. A role for culture in diagnosis of *Helicobacter pylori* related gastric disease. The American Journal of Gastroenterology 1993; 88 (10) 1729-33.
83. Murty U, Toskes P, Carpenter S et al. The C-Urea Blood test accurately detects active *Helicobacter pylori* infection: A United States, Multicenter trial. The American Journal of Gastroenterology 1999; 94 (6): 1522-25.
84. Rossi MR, Ruina M, Trevisani L et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in feces: A prospective pilot study. The American Journal of Gastroenterology 1999; 94 (7): 1830-33.
85. Cindoruk M, Akalın S, Doğan Ü ve ark. Dispepsisi olan ve olmayan hastalarda *Helicobacter pylori* prevalansı ve *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. Türk Gastroenteroloji Dergisi 1996: 233-6.
86. Akçan Y, Özaslan E, Soylu AR ve ark. Hızlı üreaz testi ile *Helicobacter pylori* araştırılan 711 vakada endoskopik bulguların değerlendirilmesi. The Turkish Journal Gastroenterology 1997; 8 (1).
87. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and related organisms. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R Principles and practice of infectious diseases fifth edition chapter 205 1995: 1956-63.

88. Levi S, Beardshall K, Haddad G et al. *Campylobacter pylori* in Duodenal ulcers: the gastrin link. Lancet 1989; 1: 1167-80.
89. Mossi S, Myer-Wyse B, Renner EL et al. Influence of *Helicobacter pylori* sex and age on serum gastrin and pepsinogen concentrations in subjects without symptoms and patients with duodenal ulcers. Gut 1993; 34: 752-6.
90. Dooley CP, Cohen H. The clinical significance of *Campylobacter pylori*. Ann. Int Med 1988; 108: 70-9.
91. Gülşen M ve ark. Prevalance of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients. The Journal of Gastroenterology 1997: 66-70.
92. Patiroğlu TE, Soyuer I, Kondaş O ve ark. Endoskopik mide biopsilerinde kronik gastrit, intestinal metaplazi ve displazinin sıklığı ve önemi. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji 1995; 6: 250-4.
93. Dinler G, Özen H, Koçak N et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection. American Journal of Gastroenterology 1999; 94 (4): 1118-1119.
94. El Omar E, Penman I, Dorrian LA et al. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patient with duodenal ulcer. Gut 1993; 34: 1060-5.
95. Moss SF, Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer effect of eradication of *Helicobacter pylori*. Gut 1993; 34: 888-94.
96. Tytgat GJN. Long term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. Scand J Gastroenterology 1994; 29: suppl 205, 38-44.
97. Thurmer HL, Flaaten B, Erichesan KE et al. *Helicobacter pylori* infection in nonulcer dyspeptic and ulcer patients. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 744-8.
98. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ et al. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer diseases. Gastroenterology Clinics of North America 1993; 3: 22(1) 60-5.
99. Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ et al. Longterm risk of peptic ulcer disease in people with *Helicobacter pylori* infection. A. Community Based Study. Gut 1993; 34 (suppl):284-8.

100. Ciociola AA, Sorley DJ, Sykes D et al. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United states may be lower than previously estimated. The American Journal of gastroenterology 1999; 94 (7) 1834-6.
101. Corman MG, Tytgat GNJ et al. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer. Scand J Gastroenterology 1995; 30 (suppl) 210: 92-6.
102. Axon ATR. Are all *helicobacter* equal? Mechanism of Gastroduodenal pathology and their clinical implications. Gut 1999; 45 (suppl): 11-14.
103. Komhato K, Haruma K, Kawaguchi et al. *Helicobacter pylori* infection in young Japanese patients is a major risk factor for gastric carcinoma. Gastroenterology 1994; 106-109.
104. Kokkola A, Valle J, Haapiainen R et al. *Helicobacter pylori* infection in young patients with gastric carcinoma. Scand J Gastroenterol 1996;31: 643-7.
105. Menegatti M, Vaira D, Miglioli M et al. *Helicobacter pylori* in patient with gastric and nongastric cancer. The American Journal of Gastroenterology 1995; 90 (3): 1278-81.
106. Forman D. *Helicobacter pylori* infection and Cancer. The British Council 1998; 54 (1):71-8.
107. Sipponen P, Kosunen TV, Valle J et al. *Helicobacter pylori* infection and cronic gastritis in gastric cancer . Journal Clinic Pathology 1991; 45: 319-23.
108. Crabtree JE, Wyatt JI, Sabola GM et al. Systemic and mucosal responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. Gut 1993; 34: 1339-43.
109. The Uerogest Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Lancet 1993; 34: 1359-62.
110. Uzunalimoğlu B. Mide lenfoma ve Mide kanseri patojenezinde *Helicobacter pylori*. İşte *Helicobacter pylori* Türk Gastroenteroloji Derneği 1995: 106-13.

10. TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, SÜTF İç hastalıkları ABD başkanı değerli hocam Prof. Dr. Şamil Ecirli şahsında şükranlarımı sunarım. Ayrıca rotasyonlarım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Kardiyoloji, Göğüs hastalıkları ve İntaniye ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen, başta tez danışmanı hocam Doç. Dr. Hakkı Polat'a , ayrıca Patoloji ABD hocalarıma Mikrobiyoloji ABD'dan Doç. Dr. Duygu Fındık'a, Genel Cerrahi ABD' dan Yrd. Doç. Dr. Faruk Aksoy, Yrd. Doç. Dr. Celalettin Vatansev'e ve Endoskopi ünitesinde görevli hemşire Hülya Korucan'a, personeller; Tahsin Dalaman, Ülkü Dündar ve Selahattin Fidan'a, istatistiksel çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı ABD'dan Prof Dr. Said Bodur ve Arş Görevlisi Dr. Fatih Kara'ya içten duygularıyla teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince sabır ve hoşgörülerini benden esirgemeyen, eşim Filiz Karataş'a, kızım Beyza ve oğlum Muhammed Baykan'a şükranlarımı sunarım.

Dr. Ahmet Karataş

Mart – 2001

KONYA

**T.C. FÖRERİCETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**