

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

HELICOBACTER PYLORI İLE ATROFİK GASTRİT OTOİMMÜNİTE VE İNTESTİNAL METAPLAZİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

(UZMANLIK TEZİ)

108242

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BOKÜ MANTASYON MERKEZİ

Dr. Şerif YILMAZ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Fikri CANORUÇ

DİYARBAKIR-2001

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ..3

HELICOBACTER PYLORİ GİRİŞ-GENEL BİLGİLER..4

SELF TOLERANS VE OTOİMMÜNİTE..26

MATERYAL VE METOD..39

BULGULAR..40

TARTIŞMA..46

ÖZET..50

KAYNAKLAR..52

ÖNSÖZ

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünyadaki en sık kronik bakteriyel hastalıktır. 20. yüzyılın sonu ile 21. yüzyılın başlarına damgasını vuran bu enfeksiyonun ilişkilendirildiği pek çok gastrointestinal problem içinde halen araştırılmakta olan atrofik gastrit, otoimmünite ve intestinal metaplazi konularına açıklık getirmek amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Araştırma görevlisi olduğum süreçte 'araştırma' sözcüğünün anlamını kavramamda önemli bir etken olan ve yaşamımda bu zemini bana cömertçe sunan, aynı zamanda tezimin yöneticiliğini üstlenen sayın hocam Prof.Dr. Fikri Canoruç'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Yine yetişmemde değerli katkılarını benden esirgemeyen sayın hocalarım; İç Hastalıkları ABD başkanı sayın Prof.Dr. Ekrem Müftüoğlu, sayın Prof.Dr. Vedat Göral, sayın Prof.Dr. Halil Değertekin, sayın Prof.Dr. Bünyamin Işıkoğlu, sayın Prof.Dr. Nizamettin Toprak, sayın Doç.Dr. M.Emin Yılmaz, sayın Doç.Dr. Orhan Yazanel, sayın Doç.Dr. Orhan Ayyıldız, sayın Doç.Dr. Mithat Bahçeci, sayın Yrd.Doç.Dr. Alparslan Tuzcu, sayın Yrd.Doç.Dr. Naci Tiftik, sayın Yrd.Doç.Dr. Abdurrahman Işıkkdoğan, sayın Yrd.Doç.Dr. Kendal Yalçın; ve tezimin oluşmasında fedakarlıklarını unutamayacağım, çalışma ve prensip bağlamında örnek almaya devam ettiğim abim sayın Yrd.Doç.Dr. Mehmet Dursun'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım..

Ayrıca 'iyiki varsınız' demeyi bir yaşam tarzı olarak algıladığım, eşim ve canım oğluma sabırlarımdan ötürü teşekkürü, SANATA da süslediği imge dünyamdan ötürü saygıyı bir borç bilirim..

Saygılarımla
Dr. Şerif YILMAZ

HELICOBACTER PYLORI

GİRİŞ GENEL BİLGİLER

Helicobacter pylori İlk kez yüz yıl önce tanımlanmasına rağmen, gastrit ile ilişkisi 70'lerden itibaren gündeme gelebilmiştir. 80'li yılların ortalarına kadar peptik ülser denildiğinde neden, doğrudan asit fazlalığına bağlanırdı. 1910 yılında bilindiği gibi Hırvat doktor Karl Schwarz: 'No Acid No Ulcer' aforizmasıyla ünlenmişti. 1983'te Marshall ve Warren, Hp.'yi ilk kez kültürde göstermiş, 1984'te ise gastroduodenal ülser ile mikroorganizmanın ilişkisini doğrulamışlardır. Devrim niteliğindeki bu keşiften sonra ülser tedavisindeki tüm stratejiler değişmiş, temel amacın asidin azaltılması değil, Hp. eradikasyonu olması gerektiği ortaya çıkmıştır (1).

Çağa damgasını vuran bu organizmanın tarihçesi, yazılan birkaç satırla geçirilemezdi kuşkusuz.. H.pylori'nin öyküsünün belli başlı üç özelliği vardır: inatçılık, kendine güven ve ilginç şeyleri gelişigüzel bulma yeteneği. Dünyanın en uzak şehirlerinden birinde çalışan Robin Warren ve Barry Marshall, midenin sterilliği ve peptik ülser etyolojisinde stres-asit modeli gibi bir takım gastrointestinal gerçekleri tartışmaya açtıklarında, kendilerine pek inanan olmadı. Hatta zaman zaman düşmanlıkla karşılandılar. Warren, aradan 20 yıl kadar geçtikten sonra düşüncelerini şöyle ifade ediyordu: ' Yeni bir şey keşfettiğinizde hep böyle olur. Başınız bir sürü belaya girer.'

H.pylori'nin öyküsünün bazı bölümleri çoktan tıp folkloruna girmiştir. Örneğin bu bakterinin mide biyopsisi yapılarak ilk defa kültüre ekilmesi, bir paskalya yortusu tatiline denk geliyordu. Bu sırada sınırları bozulan bir görevli, bakteri suspansiyonunu içerek Koch postulatını test etmişti. Marshall, suspansiyonu içmesinin düşüncesizce bir davranış olduğu kanısında değil; ' Ben çok dikkatli davrandım. Hastalardan örneği aldık, sonra antibiyotik tedavisi uyguladık ve sonunda mikroorganizmanın eradike olduğunu gördük. Laboratuvar duyarlılıklar yapıldı. Hiçbir şey olmayacağını biliyordum.'

Öykü Warren'ni 42. Yaş gününde başladı. Warren, Batı Avustralya'daki Royal Perth Hastanesi'nde bir patologtu. O günü şöyle anlatıyor: 'Her günkü işimi yapıyordum. Tuhaf şeylerin peşinden koşmayı severim. O gün tuhaf bir şey gördüm. Merakımı uyandırdı'. Warren'in mide biyopsisinde gördüğü bu tuhaf şeyin, sonradan 'yüzey epiteliyle yakın temasta olan, Campylobacter morfolojisine sahip çok sayıda bakteri' olduğu ortaya çıktı. Bu bakteriler aktif olarak çoğalıyorlardı. Dışardan bulaşmış da değillerdi. Warren, incelemelerin derinleştirilmesini önerdi.

Aslında Warren mide histolojisiyle uzun zamandan beri ilgileniyordu. Ama 1970'lerin başlarına kadar patologlar pek insan mukozası görmezlerdi. Çünkü mide mukozası asit sebebiyle haraplanmış olurdu. Kitaplardaki resimler bile hayvanlardan alınmış örneklerdi. Ancak endoskopik biyopsiler kısa süre içinde rutin hale geldi. Warren de kendine ait gastrit sınıflandırması geliştirdi. Gümüş boyalarıyla da deneyler yapıyordu. Histoloji raporlarında bakteriler, kendilerine pek yer bulamazlardı. H&E boyasıyla bakterileri görmek kolay da değildi. Warren'in karşısına çıkan eğri basiller, gümüşle güçlü şekilde boyanıyordu.

Sonraki 18 ay boyunca Warren, akut gastritteki histolojik özellikleri ve bu bakterilerin de her vakada bulunduğunu gösteren bir vaka serisi topladı. Ama meslektaşlarını inandıramadı. Aynı hastaneden Len Matz şunları anlatıyor: 'Robin, bir Cuma gecesi saat altıya çeyrek kala bana geldi ve buluşunu anlatmaya başladı. 'Robin, dedim. Bu çok saçma, fakat ille de uğraşmak istiyorsan, peki sen bilirsin.' Azmine, bakterileri için harcadığı zamana hayran kalırdınız. Örneklerini eve götürüyor, sabahın ikisine kadar çalışıyor, ertesi gün de işe gelip uyuya kalıyordu.'

Bir tek doktor ona inandı ve destek verdi: Karısı Win. 'Halbuki bana öfke duyması için her türlü sebep vardı,' diyor Warren, 'çalışmalarım bütün zamanımı ve paramı alıyordu.'

Bu esnada Barry Marshall Avustralya Kraliyet Hekimler Koleji sınavını geçme konusunda sıkıntılar yaşıyordu. Kolej, her yıl bir araştırma projesi yürütülmesini şart koşuyordu. Marshall 1981'de gastroenteroloji bölümüne başvurdu. Tam da o sırada Warren, projesi için klinik yardıma ihtiyaç duyuyordu. Bölüm başkanı, 'şu deli patoloğun' iddialarında dişe dokunur bir şey olup olmadığını görmek isterse yardımcı olabileceğini söyledi.

Warren, Marshall'ın başlangıçta özel bir ilgi görmediğini, fakat hastaların kartlarını gözden geçirmeyi kabul ettiğini hatırlıyor. Fakat Marshall, rutin gastroskopi uygulamaları sırasında mukozası kırmızı olan bütün hastalardan biyopsi almaya başladı. İlgisi de gittikçe arttı. Warren, 'Barry olmasaydı, çalışmam hiçbir zaman yayınlanmayacaktı,' diyor. Girişimci bir adam ve dogma yıkıcısı olarak Warren'in sahip olduğu nitelikler, savunduğu kavramların yaygınlaşmasını sağladı. Marshall daha sonra hematoloji alanına yöneldi, fakat ilk klinik çalışmayı organize eden o oldu.

Ertesi yıl Marshall, Perth'e uçakla iki saat mesafede demir madeni bulunan kırsal bir bölgedeki bir hastaneye geçici görevle gönderildi. Tam hareket etmek üzereyken, son anda endoskopi raporlarını da yanında götürmeye karar verdi. Bu sayede H.pylori ile peptik ülser arasındaki bağlantıyı açıklığa kavuşturacaktı. 13 duodenum ülserli hastanın hepsinde, 28 mide ülserli hastanın 24'ünde bakteriyi tespit etti.

Yakında hastalığın klinik yönlerinin ağırlık kazanacağını gören Warren, bu işe kendi bireysel katkısını yayınlamak için son şans olarak gördüğü fırsatı değerlendirdi ve *Lancet*'e bir

mektup yazdı(1983;i:1273). Warren, önemli olduğuna inandığı bazı keşifleri, örneğin organizmanın kültüründe nelere ihtiyaç duyduğunu mektubunda belirtmemiştir. Bu yüzden sabırsızlığa kapılan Marshall da bir mektup gönderdi. Her iki mektup da aynı sayıda basıldı.

Marshall, karakteristik olarak bir sonraki çalışmasının hastalarını medya yoluyla topladı. 'Bu yüzden çeşitli sorunlar yaşandı.' diyor, ' Ben televizyona çıktıktan sonra, Pazartesi sabahları Royal Perth Hastanesi'nin telefonları kilitlenmeye başladı.' Warren'e göre Marshall'ın çalışma hastalarını çalışmada tutma kabiliyeti olağanüstü idi: 'Semptomatik olmayan hastaları bile sektirmeden kontrollere geliyorlardı. Bütün çalışma boyunca gastroskopiye gelmeyen hasta sayısı sadece biridi.'

Marshall 1986'da Virginia Üniversitesi'ndeki bir araştırma işi dolayısıyla ABD.'ye gitti. Bu işi hala sürdürüyor. ABD.'de H.pylori'nin epidemiyolojisi ve tedavisi üzerine yoğunlaştı. Hızlı üreaz soluk testini geliştirdi. Teorilerine güvenen Marshall, bakterinin rolü konusunda meslektaşlarıyla sık sık tartışmalara girdi.

David Graham(VA Tıp Merkezi, Houston, Texas, ABD) Marshall'ın iddialanna karşı iki tür tepki geliştiğini söylüyor: 'Konu bilim adamlarının dikkatini çekti ve bazı guruplar derhal bir takım çalışmalar başlattılar. Marshall, yeterli sayılamayacak çalışmaların hemen ardından, doktorların, görüşlerini bağırarak basmalarını bekliyordu. Tıp camiası bu beklentiye tepki gösterdi. Size 'inanıyor musun?' sorusunu soran bir anlayışın alacağı cevap, elbette 'Göster de inanalım' olacaktır.

Marshall tepkisini, yürüttüğü hareketli medya kampanyasıyla ortaya koydu. Bunun, mesajını hastalara iletmenin tek yolu olduğunu ileri sürüyor. Warren ve Marshall ortaklığı, belki beklenmedik bir ortaklıktı. Fakat bu derece motive olmayanlar başarıya ulaşabilir mi?(2)

EPİDEMİYOLOJİ

Hp. enfeksiyonu, dünyadaki en yaygın kronik bakteriyel hastalıktır (3). Bu nedenle sadece gastroduodenal ülser oluşumunda değil, daha değişik organ ve sistemlerde de farklı klinik tabloların nedeni olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

Kabaca H.pylori prevalansı ABD ve gelişmiş ülkelerde %30' larda iken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %80' leri bulmaktadır. H.pylori sıklıkla çocuklukta alınmakta olup, yaşla ilişkisi doğum-kohort etkisine bağlıdır. Kolonizasyon için yaştan başka diğer risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik sınıftan olma, çocuklukta kalabalık ve düşük gelirli ailede yaşamış olmak yer almaktadır.

Çocuk yaşta tutulumun önemine örnek; Cezayir, Fildişi sahili, Tayland, S.Arabistan, Şili, Peru, G.Hindistan, G.Afrika ve Brezilya'da insidans 0-20 yaş arasında %13-70 iken, 70 yaşın üzerinde bu oran %70-90' lara ulaşmaktadır. Yine İngiltere, Fransa, İskandinav ülkeleri,

İtalya, San Marino, Belçika ve ABD' de çocukluk çağında seropozitiflik %5-15 iken, 30-75 yaşlar arasında bu oran %20-65' tir (4).

H.pylori için en önemli rezervuar insandır. Aynı aile bireyleri benzer suşları taşıyabilirler. İnsandan insana bulaş esas iken, bunun fekal-oral veya oral-oral yolla olup olmadığı net değildir. Su kaynaklarında H.pylori DNA'sının görülmesi, kontamine suların gelişmekte olan ülkelerde insan kolonizasyonuna yol açabileceği gerçeğini ortaya koymuştur. Bir çok çalışma, bu olası yollardan hangisinin bulaşta en önemli olduğunu araştırmaya odaklanmıştır (5).

Gastroenterologlarda ve sağlık çalışanlarında, diğer gruplara oranla daha sık görülür (6). Cinsel yolla bulaş bildirilmemiştir.

H.PYLORİ'NİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ VE PATOGENEZ

Bu mikroorganizma, spiral şekilli, mikroaerofilik(%5 oksijenli ortamda yaşam), Gram negatif, 3.5x0.5 mikron büyüklüğünde bir bakteri olup, yavaş çoğalır. Sahip olduğu 2-7 kadar flagella ile viskoz ortamlarda hareket etme yeteneğine sahiptir. Üreaz, katalaz ve oksidaz bakımından pozitifdir. Diğer bakterilerin yaşamasına olanak vermeyen asidik ortamda bile yaşamını sürdürebilir. Sadece mide epiteline yerleşir. Mide antrumu normalde en sık yerleştiği yerdir (7). Kuyruğunun özel hareketi ile akışkanlığı az olan ve başka canlıların hareket etmesinin zor olduğu mukusu delerek mide epiteline ulaşır. Daha mide içindeyken salgıladığı üreaz enzimi ile mide asidini etkileyerek, kendi çevresinde alkalen bir amonyak bulutu oluşturup, yaşamını sürdürmeye devam eder. Mide epiteline ulaşan bakteri burada özel adezyon faktörlerinin etkisiyle ve pedestal denen uzantıların yardımıyla mukozaya yapışır. Bakterinin intestinal mukozaya yapışması, o bölgedeki adeziv elemanların farklı olması ve uyum göstermemesi nedeniyle mümkün değildir (8). H.pylori'nin yaşamı için gerekli olan üreaz sonucu ortaya çıkan amonyak, çok etkili bir sitotoksin olarak yerleştiği mide epitelinde vakuolizasyon yapar ve tahribata neden olur.

Üreaz ile oluşturulan bileşikler direkt hücresel hasara yol açabilir. Ayrıca üreazın kendisi de antijenik olduğundan, konakçı immün sistemini aktive ederek uyanık inflamatuvar hücreler ile hasar oluşturabilir. Fosfolipaz A₂ ile Lesitin'in Lizolesitin'e dönüşümü hücre hasarına neden olurken, lipoliz, mukusun yapısını ve bütünlüğünü bozabilir. Katalaz ise antioksidan olduğundan, mikroorganizmayı nötrofillerden salınan toksik oksijen metabolitlerinden korur. Sahip olduğu P-Tipi ATPase NH₄/H⁺ değişimini katalizler. Bu aktivite organizmanın üreaz ile üreyi hidrolize edip aşırı amonyum oluşturarak aşın alkalinizasyona neden olmasını önler. Exprese ettiği iki HSP (A,B) yüksek antijenik olup, enfeksiyon patogenezindeki rolleri hala açıklanamamıştır. HSP-B' nin bir adezin olduğu ileri sürülmüştür.

Ayrıca, üreaz, arginaz ve urel geni *H.pylori'* yi gastrik asiditeye karşı korumada önemlidir ve buradan hareketle anti-*H.pylori* aşı çalışmalarının son aşamasına gelinmiştir.

H.pylori, **invaziv bir mikroorganizma olmamasına rağmen**, immün ve inflamatuvar cevabı güçlü bir şekilde uyanır.

*H.pylori'*nin iki tipi vardır:

Tip1(Ülserojenik tip);CagA ve VacA toksinlerini içerip akut ve kronik gastrit, ülser ve gastrik kansere neden olur. **Tip2**(non-ülserojenik tip) ise bu sitotoksinleri içermeyip, daha az virulandır.

VacA(vakuolizasyon yapan toksin): Kültüre edilmiş hücrelerde vakuol oluşumuna neden olmakta ve tıpkı amonyak gibi dokulara direkt etki ederek hızlı bir tahribata neden olmaktadır. VacA' nın en az iki formunun olduğu bildirilmektedir.**1VacA**, vakuol yapıcı sitotoksin oluştururken, **2VacA**'da bu özellik yoktur. 1VacA, bir ATPaz' dır ve etkisi ATPaz inhibitörü olan Bafilomycine ile bloke olmaktadır. VacA geni, *H.pylori'*nin tüm suşlarında bulunmasına rağmen, sadece %60' ı bu sitokini üretir. Bir çalışmada ülserli hastaların %67' si ve NÜD' li hastalarınsa %30' unun bu toksini ürettiği gösterilmiştir (9).

CagA(sitotoksin ilişkili gen):CagA geni tarafından kodlanan 128000Mr'lik immünodominant sitotoksinle ilişkili genA(CagA) proteini, *H.pylori'*nin patojenisitesi için serolojik bir işaretleyici rolü oynamaktadır. *H.pylori'* nin evriminin erken evresinde edinilen bu DNA bölümünde, karmaşık moleküler kontrol mekanizmalarının düzenlediği, virulans ve salgı mekanizmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülen proteinleri kodlayan 40' ı aşkın gen bulunur (10). Bu gen *H.Pylori'* lerin %60' ında bulunur. İndirekt olarak etkilediği dokuda iltihabi olaylara ve sitotoksinlerin salınımına neden olur. Antijenik olarak saptanabilir ve VacA ekspresyonu için gereklidir. CagA eksprese eden bakteri, IL-8 için güçlü uyandırıcıdır. Duodenal ülserlilerin %85-100'ü CagA(+)' tir. CagA zincirleri, daha sık olarak prekanseröz lezyonlarla ilişkilidir. CagA (+)' lerde tedavi öncesi gastrit aktivitesi, yüzeysel epitel hasarı, intestinal metaplazi ve atrofi daha belirgindir.

Ayrıca **IceA**, **picA** ve **picB** gibi gen ürünleri de enflamasyonda yer alır. **Bab A₂** (blood group antigene-binding adhesion) genotipi duodenal ülserlilerde ve distal adenokarsinomlarında anlamlı olarak yüksek bulundu. **FliA** (flavodoksin), MALT lenfomalılarda daha yüksek bulundu. CagA, cag-PAI, VacA fenotiplerin ülserojenik etkileri dışında, kanserojenik etkiyi potansiyalize ettikleri belirlenmiştir.

H.pylori VİRULANS FAKTÖRLERİ

Kolonizasyonu Başlatanlar

- Motilite
- Üreaz
- Hipoklorhidri indüksyonu
- Adherens
- P-Tipi ATPase

Doku Hasarını İndükleyenler

- Lipopolisakkarid
- Lökosit toplayıcı ve aktivatör faktörler
- CagA ve VacA proteinleri
- Heat Shock Proteinleri

Diğer enterik bakterilere göre, H.pylori lipopolisakkaridinin(LPS) veya endotoksininin immünolojik etkinliği zayıftır ve H.pylori' nin etkili bir bağışıklık yanıtı uyandırmamasından kısmen bu özellik sorumlu olabilir. Etkisizliğin nedeni bu LPS'in lipid-A bileşeninde fosforilasyon ve asilasyonun azlığıdır. Ancak H.pylori LPS'i gastrit ve apoptozun uyarılmasında merkezi bir rol oynar (11). Bazı suşların LPS' i, enterokromaffin benzeri hücrelerde histamin salgılayıcı yanıtı değiştirerek veya in-vitro koşullarda somatostatinin gastrin salınımını inhibe edici kontrolünü bozarak asit salgısını artırabilir. Tümü olmasa da bazı H.pylori suşlarının LPS'indeki O polisakkarid zincirleri, insan mide mukozasında bulunan Lewis x ve Lewis y kan gurubu antijenlerini taklit özellikleri gösterir. Wirth ve arkadaşları, konağın mide epitelinin taklit edilmesinde, görece Lewis x ve Lewis y ekspresyonunun, konağın Lewis fenotipine uyduğunu bildirmişlerdir; bu durum, konağa uyum sağlamış suşların seçildiğini düşündürmektedir. Ancak başka bir çalışmada bu bağıntı gösterilememiş olduğundan, ileri incelemeler gerekmektedir. H.pylori tarafından Lewis antijenlerinin eksprese edilmesi özellikle gastritte, antikörlerin gastrik glikoprotein hedeflerini tanıyarak otoimmün enflamasyona yol açan bir bağışıklık yanıtını uyarabilir (12). Bu otoimmün mekanizma hücre zedelenmesine yol açabilir ve gastrit gelişmesine katkıda bulunabilir. Virulansta Lewis antijeni ekspresyonunun öneminin destekler şekilde, mide kanseri olan hastalardaki H.pylori suşlarının O polisakkaridleri, başta kronik gastrit olmak üzere gastroduodenal hastalıklardan elde edilen suşlara göre daha düşük antijeniteye sahiptir. H.pylori' den farklı olarak, H.felis ve H.mustelae' nin LPSlerinde Lewis antijenlerini taklit etme özelliği yoktur.

Epitel yüzeyinde bu sayılanlara ek olarak aşağıdaki faktörler de iltihabi yanıtta etkilidir:

- Fosfolipaz A₂ ve C aktivitesinin artması
- Lökotrienler ve arasıdonikasit aktivitelerinin artması
- PAF salınımının artması ve mikrosirkülasyonun azalması
- Endotoksinlerin salınımı sonucu endotelde tahribat ve mikrotrombüslerin oluşumu.

Membran yüzeyinde bu olaylar olurken hücre içinde lamina propriada da IL-8 ve bazı kemotaktik ajanlar salgınır. Özellikle IL-8 , nötrofillerin migrasyonunu artırarak hücrel

immün yanıtı başlatır ve iltihabın tüm komponentlerini tamamlar (13). Midedeki bu değişikliklerden sonra kaçınılmaz olarak bazı fonksiyon değişiklikleri de ortaya çıkmaktadır. En belirgin özelliklerden biri, bazal ve postprandiyal gastrin düzeyinin artmasıdır. Önceleri gastrinin artmasındaki en önemli nedenin, antrumun amonyak ile alkalizasyonu olduğu sanılırken, günümüzde bu olay somatostatin salgılayan antral D hücrelerinin hasarlanmasına bağlanmaktadır. Bilindiği gibi somatostatin, gastrini inhibe eden en önemli hormondur. Artmış gastrin düzeyi duodenum ülserli hastalarda, artmış parietal hücre kitlesi ile birlikte. Somatostatinin azalması, gastrinin azalması, PGE₂'nin yükselmesi, mast hücrelerinde M₂ reseptörlerine etkili olan asetilkolinin azalması, adrenalinin artmasına neden olarak histamin salınımının fazlaşmasına ve dolayısıyla parietal hücrelerde üretilen asit yapımının artmasına neden olmaktadır (14).

H.pylori, mide epiteline ulaştıktan sonra lamina propriadan kemotoksinler ve diğer komponentler salınır. Bunlar, lökositleri, özellikle makrofajları aktive ederler. Son aşamada da interlökinler(IL-1alfa, IL-6, IL-8) ve TNF salınır. Bu maddeler bakterinin fagosit olmasını ve ölümünü sağlayıcı özelliktedir. H.pylori'ye karşı salgılanan antikolar, Th hücrelerinin etkisiyle, plasma hücrelerine dönüşen elemanlar aracılığıyla yapılır. Bunlar sırasıyla IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM tipi antikordardır. İlk salgılanan IgM antikordlarının düzeyi ilk birkaç ay içinde azalır. IgA ise mide epitelinde sekrete edilir. IgD'nin etkisi bilinmemekle birlikte, IgE' nin bazofil ve histamin salgılayan mast hücrelerine bağlandığı bilinmektedir. Histamin ise hem mide salgısını arttırarak, hem de diğer mediatörleri salgılatarak midedeki kronik iltihabi olayı başlatır (15).

1997 Ağustos ayında H.pylori 26695 suşunun eksiksiz genom diziliminin yayımlanması, önemli bir bilimsel ilerleme işareti olmuştur. Farklı H.pylori suşları arasındaki olağandışı genom çeşitliliğinin temellerinin daha iyi anlaşılması, bizi zorlayan konuların en ilginçidir. İn vitro hibridizasyonla saptanan DNA-DNA homolojileri, farklı bireylerdeki H.pylori suşları arasında yüksek düzeyde dizilim benzerliği bulunduğunu düşündürmektedir. Bu çeşitlilikten yola çıkılarak, H.pylori'nin tek bir tür olmayıp karmaşık bir kriptik türü temsil ettiği ileri sürülmüştür. Bir H.pylori suşuna ilişkin eksiksiz genom dizilim verilerinin varlığı, gelecekteki araştırmalar için önemli bir başvuru kaynağı oluşturmaktadır. Suş 26695' in genom dizilimi, insan mide mukozasında yüksek düzeyde uyum sağlamış, konağa özgü ve inatçı bir mikroorganizma olan H.pylori ile ilgili bilgilere uygunluk göstermiştir. Bu esnek genomun ayrıntılarına ilişkin bilgilerin çoğunun, genom organizasyonu, transkripsyonun yönlendirilmesi, şifreleme kapasitesi ve tür içindeki öteki suşlar arasındaki gen-gen benzerliklerinin anlaşılmasına doğru bir şekilde nasıl uygulanacağını görmek ve bunları biyolojik açıdan anlamlandırabilmek için beklememiz gerekmektedir (16).

H.pylori'ye karşı gastrik bağışıklık yanıtı sırasında üretilen sitokinlerin özelliği, enfeksiyonun klinik sonlanımını etkileyebilecek önemli bir faktörü temsil etmektedir. Efektöre özgü bağışıklık yanıtı sırasında farklı sitokin salıverilme kalıpları, belli işlevsel yardımcı T lenfositleri (Th) alt-gruplarını (polarize şekilleri Th1 ve Th2 olarak adlandırılır) gösterir. **Th1** lenfositleri hücre aracı bağışıklık, güçlü makrofaj aktivasyonu ve sitotoksisiteyi düzenleyip, B lenfositlerinin opsonizasyon ve kompleman fikse edici antikor üretimine yardımcı olur. **Th2** ler ise tersine, aralarında IgE' nin de bulunduğu her izotipten antikorun yüksek düzeyde üretilmesini uyarıp, makrofajları inaktive etme, eozinofilleri ve mast hücrelerini getirme ve aktive etme eğilimindedir.

Peptik ülserin birincil nedenin, mide antrumunda H.pylori enfeksiyonu olduğunu kabul etmek gerekirse de, H.pylori' ye bağlı kronik gastritli hastaların neden yalnızca sınırlı bir bölümünde ülser geliştiği açıkça bilinmemektedir. Bir çok enfeksiyöz hastalıkta korunma açısından, ortaya çıkan bağışıklık yanıtı tipi önem taşımakla birlikte, belli koşullar altında bu yanıt tipi hastalık patogenezi de katkıda bulunabilmektedir. Organa özgü yıkıcı otoimmün hastalıklarda (Hashimoto tiroiditi, Tip-1DM, Multipl skleroz) ya da bunlara benzeyen kronik enflamatuvar hastalıklarda (Crohn hastalığı, böbrek allogrefti reddi), güçlü kutuplaşmış Th1 yanıtları belirlenirken, Th2 yanıtları baskın olarak paraziter enfeksiyonlar, sistemik otoimmünite ve allerjik hastalıklarda görülmektedir (17). Etkilenmiş Th1 hücrelerinin ürettiği sitokinlerin doku hasarı oluşmasından birinci derecede sorumlu olma olasılığı vardır. Th2 sitokinleri bulunmadığında seçici bir şekilde Th1 hücrelerinin etkinleşmesi; bunun yanı sıra IFN-gama ve TNF-alfa gibi sitokinlerin üretilmesi, in-vitro hayvan modellerinde gözlenmiş olduğu gibi, gastrin ve pepsinojen salıverilmesini güçlendirebilir. Ayrıca, monositlerin doku faktörü üretmesini uyarabilir ve pıhtılaşma yollarını harekete geçirebilir; bunu mikrovasküler tromboz ve daha sonra epitel hücresi bütünlüğünde bozulma izler.

H.pylori ile enfekte kişilerin çoğu bu mikroorganizmadan kendiliğinden kurtulamadığından, H.pylori' nin bir şekilde konak bağışıklık yanıtını 'inhibe ettiği' ileri sürülmüştür. Bir çalışmada, H.pylori' nin antijenisitesi ve dolayısıyla daha sonraki CD4 efektör T lenfositlerinin uyanılmasını bozan VacA' nın salıverilmesi üzerinden APC (antijen sunan hücre)'yi etkileyerek koruyucu bağışıklığı engellediği gösterilmiştir (18). H.pylori, CD8 sitotoksik T lenfosit yanıtını da zorlaştırabilmektedir. H.pylori enfeksiyonu sırasında, mide epitel hücreleri gibi profesyonel olmayan APC' lerin, karşılığında Th1 hücrelerinin seçilmesi ve aktivasyonuna yardımcı olabilecek ya da lokal bir otoimmün yanıt başlatabilecek, B7.2 ve lenfosit işleviyle ilişkili antijen tip-3 gibi diğer yardımcı molekülleri ve MHC klas-II molekülleri eksprese ettiği bulunmuştur.

H.pylori enfeksiyonu, mide parietal hücrelerinin kanaliküllerine karşı antikor yapımının uyarılmasıyla sonuçlanabildiği ve söz konusu antikorların varlığı gastrik atrofiyle ilişkili olma eğilimi gösterdiğinden, H.pylori ile mide mukoza hücrelerinde çapraz reaksiyon gösteren epitoplara bulunmasının, immünolojik olarak ortaya çıkan mide hasarının bir mekanizması olabileceği ileri sürülmüştür (19). Otoantikorların gastrik H-K-ATPaz epitoplarnı tanıdığı bilinmektedir ve bunların varlığıyla korpusta gastrit ve gastrik atrofi arasında bir bağıntı bulunduğu izlenimi vardır.

H.PYORİ TANI YÖNTEMLERİ:

Non-invaziv (endoskopi tabanlı olmayan) testler: Seroloji, Nefes testleri, Dışkıda H.pylori antijeni. **İnvaziv** (endoskopi tabanlı) testler: Üreaz testleri, Histoloji, Kültür.

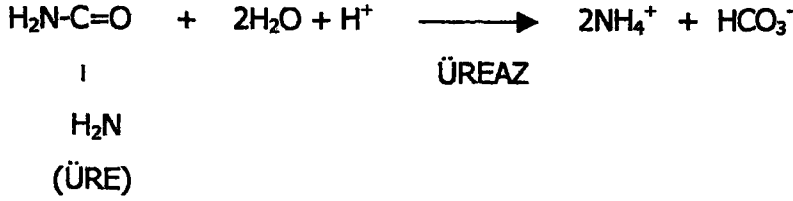
H.pylori prevelansının yüksek olduğu bölgelerde sensitivitesi yüksek testler, prevelansın düşük olduğu bölgelerde ise spesifitesi yüksek testler daha uygundur.

H.pylori enfeksiyonuna yönelik tanı incelemeleri, dispeptik hastaların tedavisinde standart bir işlem haline gelmiştir. Bir süre önce, Avrupa H.pylori çalışma gurubu, H.pylori tanısının pratisyen hekimler düzeyinde başlatılmasını önermiştir. Bu durumda non-invaziv testlerin daha da önem kazanacağı açıktır. Sonuç olarak H.pylori tanısında kullanılan invaziv testlerin önemi de, çeşitli virulans faktörlerinin saptanması ya da söz konusu suşun antimikrobik ilaçlara duyarlılığının belirlenmesi gibi, mide biyopsi örneğinden fazladan edinilen bilgilere dayanacaktır.

1) Histolojik Tanı: Altın standarda en yakın testtir. Mikroorganizmayı gösterdiği gibi, H.pylori' nin yol açtığı patolojileri de ortaya çıkarır. Bu bakteri, genellikle mukoza ve üzerindeki mukus tabakasında bulunur. En sık antruma yerleştiğinden ve bakteri kolonizasyonu yama şeklinde dağılmış olabileceğinden, endoskopik biyopsi birden fazla sayıda alınmalıdır. Örnek, Meyer'in modifiye H&E (Hematoxilen Eozin) boyasıyla boyanır. Spiroketlerin boyanmasında kullanılan Warthin Starry gümüşlü boyama yöntemi daha pahalıdır. Diğer boyama metodları, Giemsa, Diff-Quick, El-Zimaity dual ve triple'dır. Hp.'nin, Campylobacter like organisms ve Gastrospirillum hoministen ayrılması gerekir. Histolojik yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü, patoloğun deneyimli olmasına bağlı olarak genellikle yüksektir (20).

2) Üreaz Testi: Alınan biyopsi örneği (en uygun yer, pylora 3-5 cm uzaklıkta antrumdur), üre içeren agarlı ortama bırakılır; Hp. varsa üre hidrolize edilerek ortam pH' ı artar ve fenolün renk değiştirmesi ile ortam sarıdan kırmızıya döner. Ucuz, kısa süren, ancak

biyopsiye dayalı bir testtir. Ticari kullanımdaki CLO ve Pylori-Tek testleri karşılaştırıldığında, Pylori-Tek'in daha kısa sürede sonuç verdiği gösterilmiştir. Test özellikle ilk saat içinde okunmadığında, CLO testi daha seyrek olarak yalnızca pozitif sonuç vermektedir. Mide sıvılarında üreaz aktivitesi analizinin, H.pylori enfeksiyonu tanısında doğru sonuç verdiği izlenimi edinilmiştir.



3) Serolojik Tanı: Hp. enfeksiyonu sonucunda mide mukozasına fazla miktarda lenfosit infiltrasyonu gerçekleşir ve Ig sekrete eden B hücrelerinin sayısı artar. Bu hücreler mide mukozasında IgA ve IgG biçiminde lokal yanıt veren antikolar oluşturur. Bu yanıtta IgM görülmesi çok nadirdir. Özellikle IgG1 ile IgG4 artar. Serolojik testler, Hp.'nin yaptığı gastritin tanısı için önemlidir. Kronik enfeksiyonlarda IgM cinsi antikolar hiçbir zaman bulunmaz iken, IgG cinsi her zaman, IgA ise %80 olguda vardır. Antikolar, ELISA, Western Blot, Ripa (radio immun precipitation) yöntemleriyle saptanabilir. Bunlardan altın standart test, 'İmmunoblot' temeline dayanan testlerdir. Serolojik inceleme aynı zamanda, hasta tedavilerinin izlenmesinde de kullanılabilir ancak bu konu bu testlerin zayıf yönüdür. Tedavinin başlangıcında artmış IgG'nin ve ardından IgA düzeyinin azaldığı görülür. Normale dönüş 6 aya uzayabilir.

4) Üre Nefes Testi: Graham ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu test, yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip, endoskopi zeminli tanı testlerinden daha ucuz ve kolay bir testtir. Aç olarak gelen hastadan nefes örneği alındıktan sonra, mide boşalmasını geciktirecek bir test yiyeceği veya içeceği verilir. Ardından izotopik olarak ^{13}C (radyoaktif olmayan) veya ^{14}C (minimal radyoaktif) işaretli üre çözeltisi içirilir ve 30 dk. Sonra tekrar soluk örneği alınır. Eğer Hp. varsa üreaz, üreyi işaretli CO_2 ve amonyum iyonlarına parçalayacaktır. Ekspiryum ile atılan işaretli CO_2 ; kitle-spektroskopi(^{13}C) veya Scintillografi(^{14}C) kullanılarak ölçülebilmektedir.(Bu iki yöntemin birbirine pek bir üstünlüğü yoktur.) Bu testin yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçları nadirdir. Test, tedavi verilmişlerde en az bir ay aradan sonra yapılmalıdır. Testin en önemli üstünlüğü Hp.'nin üreaz aktivitesini yansıması, yama tarzında yerleşimden etkilenmemesidir. Hp. eradikasyon tedavisi kontrolünde ilk sırada önerilen testtir.

5) Hp.Stool Antigenleri(HpSA) Yöntemi:

Mikroplate EIA yöntemiyle insan dışkıında Hp. antijenlerinin kalitatif tayinine dayanan direkt bir testtir. Dışkı $2-4^\circ\text{C}$ de 14 ay saklanabilir, oda ısısında 70 dakika içinde

değerlendirilmelidir. Seroloji, konağın enfeksiyona karşı oluşturduğu immün yanıtı belirler, ama antikor titresini başarılı eradikasyondan sonra 12 aya kadar yeterli miktarda azalmaz iken, HpSA ve üre nefes testi, tedaviden çok kısa bir süre sonra(4 hafta) önemli bir göstergeler olarak değer kazanır.

Önemli avantajları:

- Antijen tayini aktif H.pylori enfeksiyonunu gösterir.
- Noninvaziv, hasta dostu bir yöntem.
- Hızlı çalışma, erken tanı.
- Kolay hasta takibi sayesinde etkin eradikasyon.
- İnvaziv ve semi-invaziv(üre nefes testi) testlerden daha spesifik, hassas ve kesin sonuç ile en etkili çözüm sunumu.

6) Kültür:Altın standart olup, spesifitesi çok yüksek, sensitivitesi düşük bir testtir. Zaman alıcı ve pahalıdır. Amaçlar; H.pylori'nin büyüme gereksinimlerini ve metabolizmasını incelemek, tanı, antibiyotik duyarlılığını araştırmak, potansiyel virulans faktörlerini belirlemek, mikrobun konakçı-hücre etkileşimlerini araştırmak. Kültür, mikroaerobik koşullarda yapılmakta ve üreme en iyi 37°C' de üç günlük inkübasyondan sonra gerçekleşmektedir.En iyi üretme hızları, seçici ve seçici olmayan besi yerleri kombinasyonunda elde edilmektedir (21).

YÖNTEM	DUYARLILIK(%)	SEÇİCİLİK(%)
HİSTOLOJİ	90-99	90-99
ÜREAZ TESTİ	89-98	90-98
SEROLOJİ	88-99	89-95
ÜRE NEFES TESTİ	90-100	100
HpSA	84-100	95
KÜLTÜR	77-95	80-100

H.PYLORİ İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Kesin Etken Olduğu Hastalıklar:

- Antral gastrit (%70-100)
- Duodenal ülser (%85-100)
- Gastrik ülser (%58-96)
- Mide kanseri (intestinal tip) (%59-100)
- Mide lenfoması (MALToma) (%0-92)

Etken Olduğu Konusunda Ciddi İddiaların Olduğu Hastalıklar:

- NUD (non-ülser dispepsi) (%40-90)
- Çocuklardaki büyüme geriliği
- Koroner kalp hastalığı

Menetrier hastalığı

Etken Olduğu Konusunda Elde Tatmin Edici Veri Olmayan Hastalıklar:

Reflü özefajitler, NSAİİ.

(22)

A) GASTRİT VE H.PYLORİ

Hp. enfeksiyonu daima midedeki iltihapla birlikte dir. Bu nedenle hemen tüm duodenum ülserilerde en çok antrumunu tutan ve PNL infiltrasyonu ile birlikte olan hafif-orta şiddette bir gastrit bulunur. Midedeki submukozanın PNL hücreleri ile infiltrasyonu Hp. enfeksiyonu için karakteristiktir(23).

Antral gastriti olan kişilerde artmış asit sekresyonu vardır ve duodenum ülseri daha sık görülür. Gastriti **corpusta** olanlarda veya **pangastritilerde** ise atrofik gastrite gidış vardır.

	ANTRAL GASTRİT	PANGASTRİT
GASTRİK PATO.....	Kr.inflamasyon PNL aktivitesi	Kr.inflamasyon PNL aktivitesi Atrofi-İntestinal metaplazi
ASİT SALINIMI.....	Artmış	Azalmış
DUODENAL PATO.....	Gastrik metaplazi Aktif Kr.inflamasyon	Normal
ÜLSER RİSKİ.....	Duodenal ülser	Gastrik ülser

Bazı bireylerde kronik superficial Hp. gastriti bir süre sonra atrofik gastrite ilerler. (Yıllık %1-3 artış ile). Bu ilerleme, üç tip atrofik gastrit paternine neden olur: Korpus predominant (TipA), antrum predominant (TipB) ve antrum ve korpusun birlikte etkilendiği TipAB. Bir çalışmada bunların oranları sıra ile %31, %45 ve %24 olarak tespit edilmiştir. Hp. varlığındaki azalmayla ilintili olarak Tip A ve Tip AB gastritte atrofi derecesi daha hafiftir. Bu durum, Hp. için mikroçevreyi sağlayan hipoklorhidrinin bir sonucu olabilir (24).

Mide mukozası, üst foveolar ve daha alttaki glandüler tabakalardan oluşmuştur. Foveolar tabaka mukozal çapın yaklaşık 1/3 ile 1/5' ini meydana getirir. Glandüler tabakadaki gastrik glandlar foveolar tabakanın pitlerine açılırlar. Gastrik korpusta sırasıyla asit, intrinsek faktör ve pepsinojen salgılayan sıkıca paketlenmiş bu glandlarda spesialize parietal ve esas hücreler bulunmaktadır. Daha gevşek paketlenen antral glandlar, temelde mukus üreten hücrelerden oluşan dallı tübüllerden meydana gelir. **Atrofik gastrit**, bu gastrik glandların ve özelleşmiş hücrelerin sayıca azalması veya tamamen kaybolmasıyla karakterize bir durumdur.

Bu kayıp sıklıkla, sonuçta intestinal metaplaziye giden aşamalı metaplastik farklılaşmaya yol açmaktadır. Lokalizasyona göre atrofi ikiye ayrılır: 1) Nisbeten nadir olup gastrik korpusu tutar ve IF ve parietal hücrelerin proton pompasına karşı otoantikörlerin olduğu otoimmün gastrit tarafından oluşturulur. Bu tip gastritte vit B12 malabsorbsiyonu ve pernisiyöz anemi ile ilişki söz konusudur. 2) Bu tip atrofide antrum ile korpus tutulmuştur ve çoğunlukla incisural bölgede en şiddetlidir. Bu nedenle ' multifokal atrofik gastrit' olarak adlandırılır.

Multifokal atrofik gastrit, H.pylori ile yakın ilişkilidir. H.pylori neredeyse tüm gastritlerde tespit edilmektedir. Daha önce mide mukozası normal olan bireylerde H.pylori' nin alınmasıyla birlikte gastritin olduğu ve H.pylori'nin bu hastalarda eradike edilmesiyle enflamasyonun kaybolduğu gösterilmiştir. Yapılan geniş serili bir çalışmada multifokal atrofik gastrit gelişme oranı, H.pylori ile enfekte şahıslarda 9 kat daha yüksek bulundu (25). Atrofi midenin büyük bir kısmını tutunca, değişen mukozal yüzey ve azalan gastrik asit üretimi H.pylori kolonizasyonunu güçleştirmekte ve enfeksiyon kendiliğinden kaybolmaktadır. Retrospektif olarak atrofik gastritli yaşlılar incelendiğinde, H.pylori ile atrofi birlikteliği saptanamayabilir. Bunun yanısıra artık açıktır ki, atrofik gastrit yaşla birlikte ortaya çıkan fizyolojik bir süreç değil, çoğunlukla H.pylori enfeksiyonunun bir sonucudur. Yine de enfekte olan tüm bireylerde bu durum gelişmemektedir. Bu kişilerdeki atrofi riski, gastritin şiddetine bağlıdır. Gastritin aktivitesini etkileyen faktörler ise hem H.pylori suşunun hem de konağın özellikleriyle ilişkilidir. Son çalışmalar, CagA(+) suşların, CagA(-) suşlara nazaran iki kat daha fazla atrofik gastrit riski taşıdıklarını göstermiştir.

Atrofik gastritlerde gastrik epitel hücreleriyle reaksiyon veren otoantikör titrelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. H.pylori' nin multifokal atrofik gastrit etyolojisindeki rolünün açıklanmasıyla birlikte, detaylı araştırmalar otoimmün atrofik gastrit ve Pernisiyöz anemi gibi atrofinin ikincil tiplerinin oluşumunda H.pylori' nin olası rolüne odaklanmıştır. Retrospektif çalışmalarda, pernisiyöz anemi ile sağlıklı kontrol guruplarının H.pylori serum antikörleri araştırılmıştır. Pernisiyöz anemili hastalarda H.pylori enfeksiyonu prevalansının çok düşük olduğu bulunmuş ve bu da hastalığın etyolojisinde H.pylori' nin rolünün olmadığı sonucunu doğurmuştur. Bununla birlikte gözlemler, pernisiyöz anemili hastaların geçmişte H.pylori ile enfekte olma olasılığını ekarte ettirmiyordu, ancak atrofiye bağlı bakteriyel kolonizasyon yetmezliği ile enfeksiyonun her hangi bir bulgusu kaybolmaktadır.

Gastrik atrofinin gelişim mekanizması açık olmayıp, muhtemelen multifaktöriyeldir. Hp. ile enfekte atrofik gastritli hasta popülasyonu oranı belirgin coğrafi farklılıklar gösterdiğinden, major faktörün **çevresel** olduğu söylenebilir.

TipA atrofik gastrit Pernisiyöz anemi ile ilişkili olabilir. Etkilenen hastalarda proton pompası, pepsinojen ve intrinsek faktöre karşı antikörler vardır. Bu hastalarda sekretuar

fonksiyon kaybı asitten başlar, bunu pepsinojen ve son olarak da IF izler. Pernisöz anemi, en şiddetli, end-stage TipA atrofik gastrit için bir marker olup, otoimmün bir hastalıktır. Ancak doku boyama ve serum antikoları değerlendirmeleri Hp. prevalansını düşük gösterse de ilişki tam ekarte edilememektedir. Diğer yandan sekretuar elementlere karşı gelişen antikoların atrofik süreç başladıktan sonra görülmesi, bir araştırmacıyı ^gastrik mukozanın intrasellüler yapılarının-hücre hasarı sonucu- kendinden olanı tanımayan immunkompetan hücrelere maruz kalmasına neden olabilir^ düşüncesine yöneltmiştir. Dahası PA' li hastaların birinci derece akrabalarında yapılan bir çalışmada, beklendiği gibi yüksek corpus predominant atrofik gastrit ve parietal hücre antikoların prevalansı saptanmış, ancak aynı zamanda beklenmedik ölçüde yüksek serum Hp. titreleri görülmüştür. Hp. ilişkili PA' nin mevcut veya eski antral enfeksiyonla ilişkili olması beklenirdi; oysa ki pür PA' de antral mukoza normaldir. PA ve Hp. enfeksiyonu konusundaki epidemiyolojik çalışmaların daha da ilerlemesi ile bu ilişkinin açıklığa kavuşması olasıdır.

B) DUODENİT, MİDE-DUODENUM ÜLSERİ VE H.PYLORİ

Duodenit, duodenal mukozanın PNL kaynaklı iltihabı ve yüzeyde saptanan gastrik metaplazidir. Bu durum duodenum epitelinin asit-peptik etki ile mide epiteline benzer bir hal almasıdır. Bu durum bir ölçüde bu etkinin zararını asgariye indirir. Birçok araştırmacı, duodenum ülseri ile duodenitin (gastrik metaplasi) aynı fizyopatolojik spektrum içinde olduğunu göstermişlerdir. Bunlarda aynı zamanda, antrumu tutan kronik gastrit de vardır. Gastrik metaplazili bölgelerdeki Hp. enfeksiyonu mukozayı zayıflatır ve burayı asit hasarına yatkın hale getirir.

Patolojik perspektifte bir ülser, muskularis mukozaya kadar uzanan veya penetre olan enterik yüzey epitel kaybı olarak tanımlanır. Klinik anlamda ise bir ülser, endoskopi veya radyografiyle görünür olan en az 5 mm. derinliğinde mukozal yüzey kaybıdır. Bununla birlikte klinik olarak belirgin ülserlerin çoğu bu genişliğin 2-5 katı kadardır. Peptik ülser hastalığı, yaşam boyu peptik sıvıya maruz kalan mukozal alanların ülserleşme eğilimidir. Sıklıkla mide ve duodenumda görülmekle beraber, özefagus, incebarsak, gastroenterik anastomoz yerlerinde ve ektopik gastrik mukoza (meckel divertikülü, kolon) alanlarında ortaya çıkar(26).

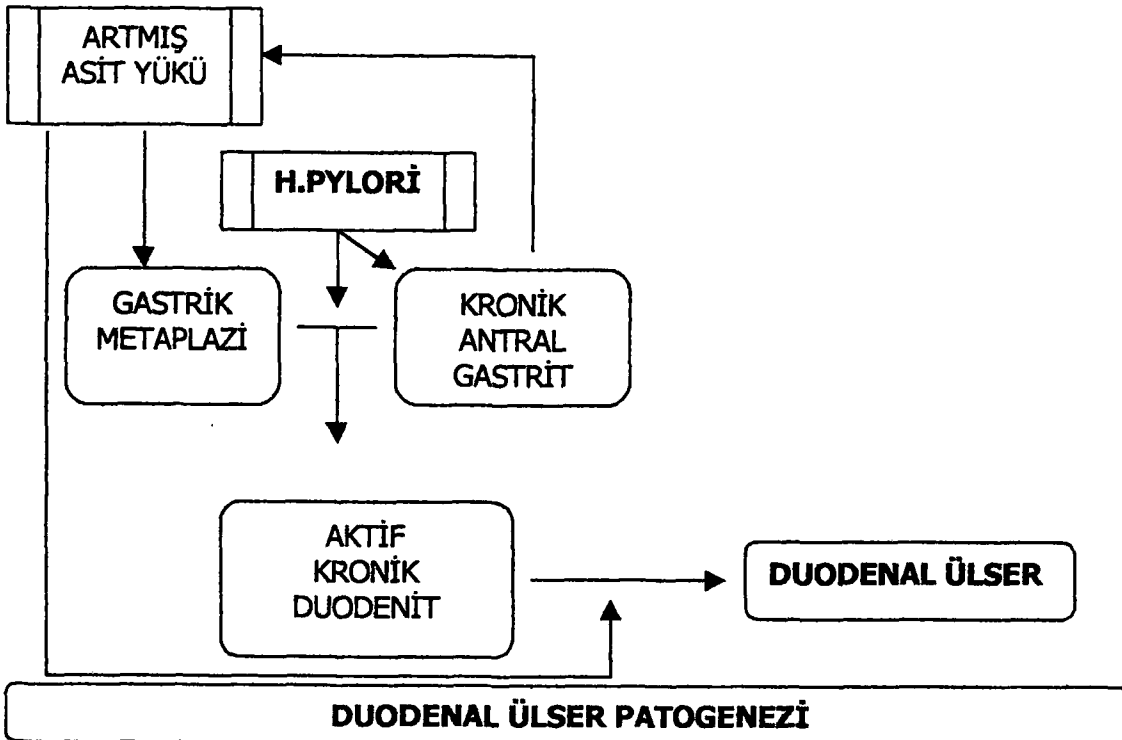
Duodenum ülseri, mide ülserinden 4 kat daha sık görülür.

Hp.(+) bireylerin yaşam boyu ülser olma riski %4-20'dir. Hp. duodenal ülserlilerin çoğunda vardır. Ülser varlığından önce de belirlenir ve Hp. eradikasyonu bilindiği gibi, nüksü önlemektedir (Yıllık ülser nüksü olasılığını %80'lerden, %10'lara düşürmektedir). Ancak bu ilişki nonspesifiktir. Çünkü Hp. Gastrik ülserlilerde %75, Dispeptik yakınmalılarda %65, Mide kanserlilerde %80 ve Asemptomatiklerde %30 oranında bulunmaktadır.

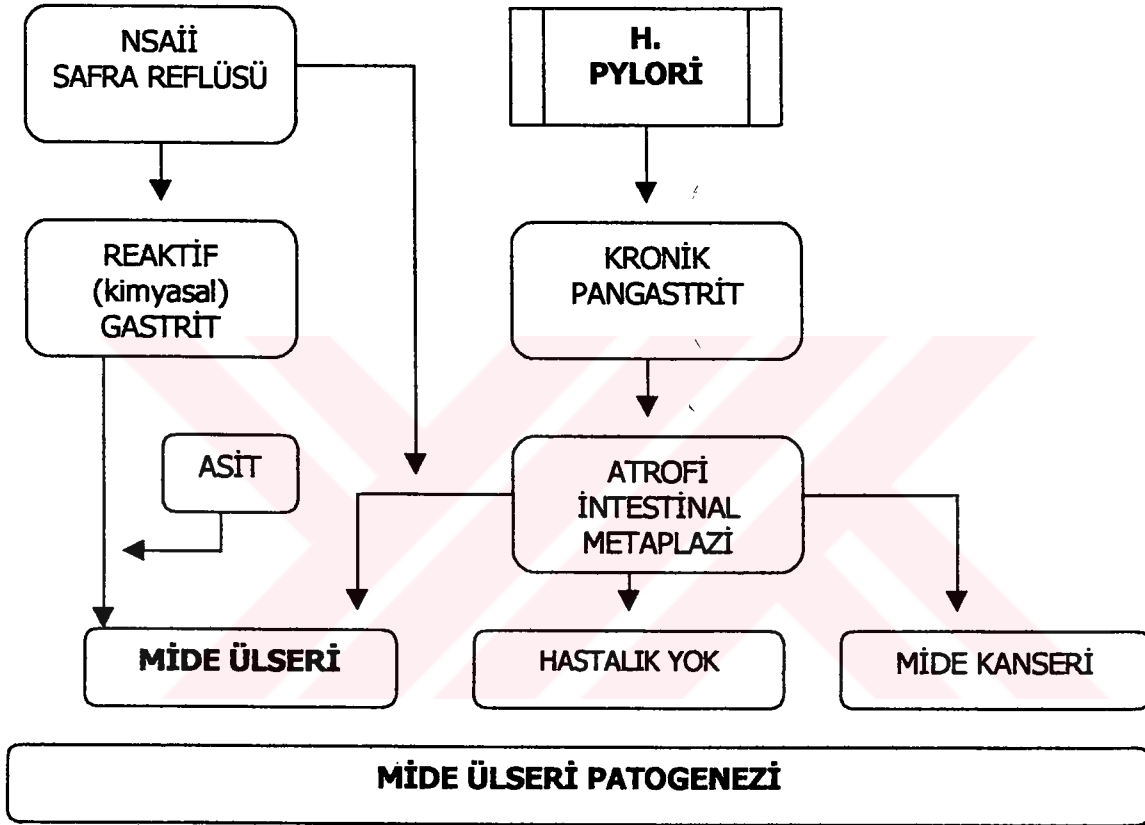
Duodenal ülser oluşumunda Hp.'nin rolü ile ilgili mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber, olası olanlar şunlardır.

- 1-Artmış asit sekresyonu
- 2-Gastrik metaplasi.
- 3-İmmün yanıt
- 4-Mukozal savunma mekanizmaları

Akut Hp. enfeksiyonu kısa süreli bir hipoklorhidriye neden olurken, kronik enfeksiyon bazal ve uyarılmış asit salgılamasında artışa yol açar. Bu artış duodenal ülserilerde daha belirgindir. Hp. eradikasyonu bu asit salgısını ilk ayda %50 azaltmakta, bir yıl içinde bu değer normal düzeye düşmektedir. Son çalışmalar, duodenal ülseri bulunan H.pylori ile enfekte kişilerde bazal ve maksimum asit salgısının, eşdeğer düzeyde hipergastrinemiye rağmen, H.pylori ile enfekte olmayan (ve asit salgılanma düzeyi, enfekte olmayan kontrollerdeki gibi olan) sağlıklı kişilere göre önemli ölçüde daha yüksek olması gerçeğine büyük oranda açıklık kazandırmıştır. Gillen ve arkadaşları esas anormal olanların, gastrin infüzyonuna duodenum ülseri bulunanlardan ya da enfekte olmayan gönüllülerden daha az duyarlı olan H.pylori pozitif sağlıklı gönüllüler olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni, H.pylori ile enfekte olup duodenum ülseri bulunmayanlarda korpustaki gastritin, duodenum ülseri bulunanlardan daha ağır olması ve asit salgılanmasını bozması olabilir (27). H.pylori, Gastrin salgılamasını da uyarmaktadır. Gastrin, hem parietal hücreler üzerine olan trofik etkisi, hem de enterokromaffin benzeri hücrelerden histamin salgınımı ile parietal hücreleri uyurarak asit salgılamasını artırır. H.pylori'li hastalarda gastrin salgılamasında artış yanında, somatostatin salgılamasında azalma vardır.



Fonksiyonel parietal hücre kitlesinin bir ölçüsü olan Pentagastrin uyansından sonraki maksimal asit çıkışı, Hp. ile ilişkili duodenal ülserlerde önemli oranda azalmıştır. Gastrin salgılayan hücrelerdeki artıştan çok, Somatostatin salgısındaki azalma muhtemel başlangıç olayıdır, ve daha sonra hipergastrinemi ortaya çıkar. Hp. Epidermal Growth Factor ve Transforming Growth Factor gibi mukozal savunma faktörlerini de azaltıcı rol oynar. Ayrıca, koruyucu etki gösteren mukus glikoproteinlerini yıkan proteaz salgılar.



H.pylori ile non-ülser dispepsi arasındaki ilişki de halen tartışmalı olmakla birlikte, Maastrich'te yapılan H.pylori uzlaşma toplantısında, bu tür hastaların tedavisinde mikroorganizmanın eradikasyonu önerilmiştir(28).

C) GASTRO-ÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI(GÖRH) VE H.PYLORİ

Yapılan çalışmaların sonucunda, gastro-özefagal-reflü-hastalığında Hp.nin rolü oldukça kompleks olup tam anlaşılammıştır. Epidemiyolojik veriler GÖRH'lilerin Hp. ile daha fazla enfekte olduklarını göstermemekle birlikte, teorik olarak enfeksiyonun bu multifaktöryel hastalıktaki rolünü gösteren çok sayıda mekanizma vardır. Hipotetik olarak H.pylori enfeksiyonunun birkaç değişik mekanizma ile GÖRH' de etkili olduğu söylenebilir:a) Bazal

asid outputunu arttırarak b) Kardiyada inflamatuvar değişiklikler oluşturup, alt özofagus sfinkter relaksasyonunu arttırarak c) özofagus mukozasına zararlı sitokinleri ortama verdirerek d) Antral gastrit nedeniyle mide boşalmasında gecikmeye yol açarak.

Labenz ve Malfertheiner tarafında hazırlanan bir derlemede, H.pylori' nin bazı hastaları GÖRH'na karşı koruduğu ileri sürülmüştür (29). Bu iddia epidemiyolojik verilere, fizyopatolojik düşüncelere ve duodenum ülseri bulunan hastalarda H.pylori eradikasyonundan sonra GÖRH' nın artış gösterdiği şeklindeki gözleme dayandırılmaktadır (30). Epidemiyolojik açıdan reflü özofajitte H.pylori prevalansının asemptomatik kişilerden daha düşük olduğu izlenimi hakimdir.

Doodenal ülserlilerde Hp. eradikasyonunun reflü özofajit riskini arttırdığının gösterilmesiyle birlikte, Hp. enfeksiyonunun GÖRH 'lilerin en azından bir kısmında koruyucu rol oynadığı geçerlilik kazanmaktadır. Burada Hp. enfeksiyonunun topografik dağılımı en önemli noktadır: Antruma yerleşik gastrit reflüyü şiddetlendirirken (31); pangastrit veya corpus gastriti bulunması özefagusu mide asit içeriğinden korumaktadır. Bu durumda Hp. enfeksiyonunun hangi hastada dost, hangisinde düşman olduğunu göstermek için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

D) İNTESTİNAL METAPLAZİ-GASTRİK MALİGNİTE VE H.PYLORİ

Midede devam eden kronik iltihap (Gastrit), intestinal metaplazi ile sonuçlanır. Bu durum mide epitelinin şekil değiştirerek mide asidinden kurtulmak için oluşturduğu bir korunma mekanizmasıdır. Üç tip intestinal metaplazi tanımlanmıştır:

Tip1 (Komplet incebarsak tipi):Mukozada absorptif özellikte ve villöz transformasyona uğrayan paneth hücreleri görülür.

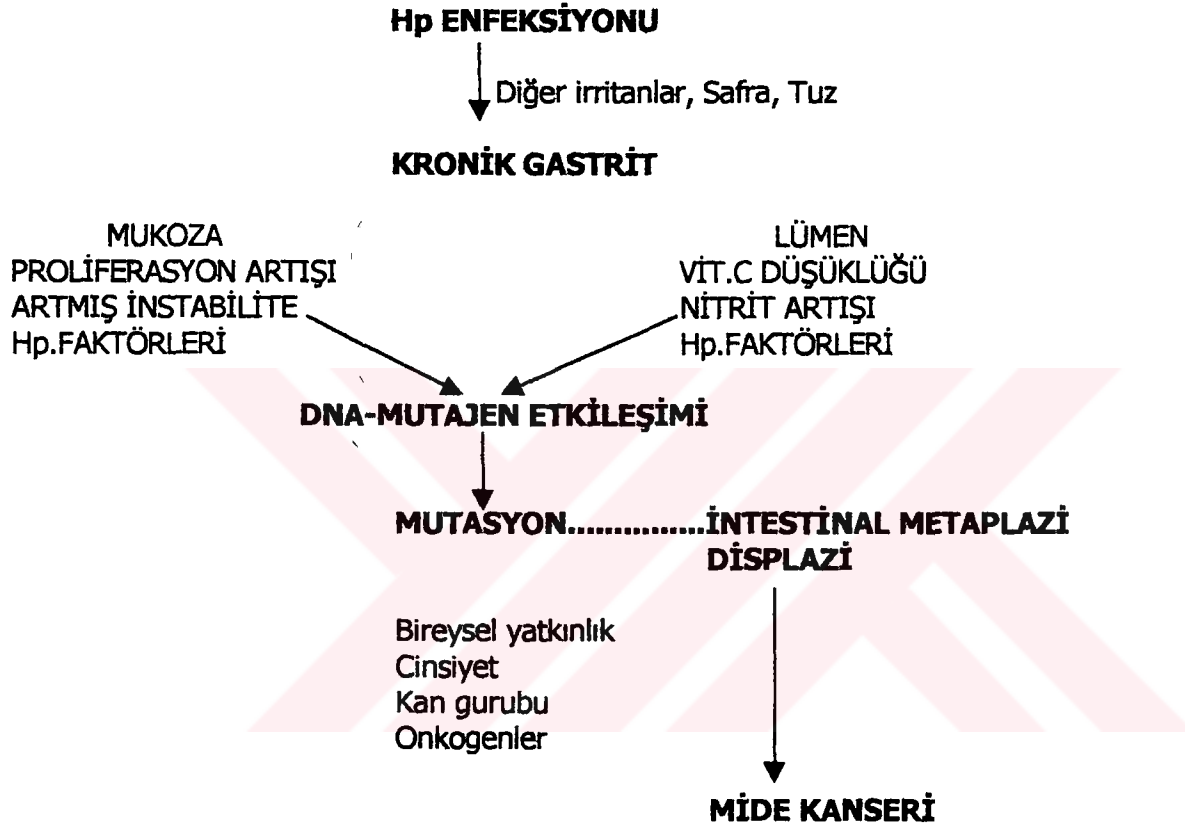
Tip2 (İnkomplet incebarsak tipi):Burada goblet hücreleri asidik sialomusin salgırlar.

Tip3 (İnkomplet kolonik tip):Burada nonabsorptif goblet hücreleri sülfomusin salgırlar ve bu durum premalign bir özellik taşır. Mide epitelinde hatalı rejenerasyon ve farklılaşma da saptanır.

İntestinal metaplazide ilginç bir özellik de artık bu tip alanlarda H.pylori kolonizasyonunun mümkün olmamasıdır. Çünkü bilindiği gibi Hp. ancak gastrik epitele yapışarak kolonizasyona ulaşabilir (32).

Mide kanseriyle ilişkisine gelince; Hp. prekanseröz ve kanserli hastaların dokularında tanımlanmıştır. WHO H.pylori' yi bir numaralı kanserojen ilan etmiştir (33). Epidemiyolojik çalışmaları, Hp. seropozitifliği ile mide kanseri arasında güçlü bir ilişkiyi gösterir. EUROGAST çalışması, Hp. ile enfekte kişilerde mide kanseri artış riskinin 8 kat fazla olduğunu ortaya

koymuştur(1993). Hp.'nin hayatın erken döneminde alınması da bu riski artırır. Hayatın geç döneminde Hp. alınması ülserle neden olurken, gastrik kanser riskini arttırmadığı düşünülmektedir.



Mide kanseri yapan suşun fenotip-1 olması da başka bir ilginç özelliktir. Hp.nin kanser oluşturmasında nötrofil aktivasyonu ve hipoklorhidri ile ilişkili bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Nötrofillerden salınan O_2^- (superoxid) ve OH^- (hidroksil) gibi reaktif oksijen metabolitleri DNA hasarı yapmaktadır. Karsinogenez sırasında atrofik gastritten metaplaziye geçiş ile asit salgılayan parietal hücrelerin kaybı, mide pH'ında artışa neden olur. pH artışı, nitrat salgılayan bakterilerin midede çoğalmasına neden olur ve nitrit – nitrosaminler meydana gelir. Yüksek pH, Hp. enfeksiyonu ve kronik gastrit durumlarında, mide sıvısında serbest radikal ve nitrat temizleyici olan Askorbikasit düzeyi de önemli oranda azalmıştır.

Hp.'ye ait CagA zinciri, daha fazla epitel hasarı ve proinflatuvar sitokin salınmasına yol açar. Seroepidemiolojik bir çalışmada CagA(+) suşlarla enfekte hastalarda mide kanseri

gelişme riskinin, enfekte olmayanlara göre 5.8 kat yüksek olduğu bulunmuştur (34). Ağır DNA hasarını takiben oluşan **apoptosis**, mutant DNA replikasyonunu önleyerek koruyucu etki gösterir. Bezlerin kaybı ve yıkımı ile ilişkili olan atrofik gastrit, apoptosis ile açıklanabilir. Tüm bunlara rağmen, hali hazırda mide kanserini önlemede Hp. için asemptomatik hastaların taranmasını öneren yeterli veri yoktur.

E) GASTRİK LENFOMA VE Hp.

Mide, ektranodal lenfomaların en sık yerleşim yeridir. Lenfoma, lenf nodlarından veya mukoza ile ilişkili lenfoid doku gibi bölgelerden ortaya çıkar. Normal midede önemli oranda lenfoid doku bulunmaz. Bununla beraber H.pylori'ye bağlı oluşan gastrit, mide lamina propriasında CD4(+) lenfosit ve B lenfosit birikimine neden olur. Antijen sunumu T-cell aktivasyonu, B-cell proliferasyonu ve lenfoid follikülü oluşumuna neden olur.

Yapılan çalışmalarda Gastrik MALToma'nın, H.pylori sıklığı ile yakın ilişkisi saptanmıştır (35). Hp. seropozitifliği de gastrik lenfomalı kişilerde daha sıktır. En dramatik kanıt ise, antibiyotik tedavisi ile Hp. eradikasyonu sonrası MALToma'nın gerilemesidir (36).

F) H.PYLORİ İLE BİRLİKTELİĞİ ARAŞTIRILAN SİNDİRİM SİSTEMİ DIŞI HASTALIKLAR

a) Vasküler hastalıklar: Ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı, Primer reynaud fenomeni, Primer baş ağrısı.

b) Otoimmün hastalıklar: Sjögren sendromu, Henoch-Schonlein purpurası, Otoimmün tiroidit, İdiopatik aritmiler, Parkinson hastalığı, Nonarteriel anterior optik iskemik nöropati.

c) Deri hastalıkları: Kronik idiyopatik ürtiker, Rosacea, Alopesi areata.

d) Diğer hastalıklar: Sideropenik anemi, Büyüme geriliği, Geç menarj, Ekstragastrik MALT lenfoma, Diabetes mellitus, Hepatik ansefalopati.

Hp.ERADİKASYONUNU KİMLERE YAPALIM (EHPSG)

HASTALIK	ÖNERİ	BULGU
Duodenum veya Mide ülseri	Şiddetle önerilir	A A:Kuşku yok
MALToma	Şiddetle önerilir	A B:Destekleyici
Gastrit(şiddetli anormallik)	Şiddetle önerilir	B C:Kuşkulu
Erken mide kanseri tanısı sonrası	Şiddetle önerilir	B
Gastroözefagial reflü	Önerilir	B
Ülser cerrahisi sonrası	Önerilir	B
Fonksiyonel dispepsi	Önerilir	C
Mide kanseri aile öyküsü	Önerilir	C
NSAİİ tedavisi	Önerilir	C
Asemptomatikler	Önerilmez	C
Mide-barsak dışı hastalık	Önerilmez	C

H.PYLORİ 'DE TEDAVİ

H.pylori eradikasyonun yalnızca duodenum ülserini iyileştirmekle kalmayıp, ülserde nüksleri, hatta komplikasyonları da önlediğini gösteren önemli kanıtlar vardır. Artık peptik ülser hastalığının **enfeksiyöz** bir durum olarak kabul edildiği günümüzde, antibiyotiklerle tedavi kaçınılmaz olmuştur. Tedavide kullanılacak ideal ajanlar:1) Bakteriyi yüksek oranda eradike etmeli 2) İyi tolere edilmeli 3) Güvenli olmalı 4) Tedavi maliyeti düşük olmalı 5) Asid stabil olmalı 6) Gastrik mukus ve kriptlerde bulunan mikroorganizmalara da yeterince penetre olabilmeli 7) Hem lokal, hem de sistemik olarak etkene karşı aktif olmalıdır. Standart tedavi konusunda uzun yıllar farklı kombinasyonlar üzerinde çalışılmış, sonuçlar bildirilmiştir.

Tedavide kullanılan başlıca ajanlar:

Anti-sekretuarlar: Proton pompa inhibitörleri(PPI)

H₂-reseptör antagonistleri

Bizmut bileşikleri

Bunlar asid supresyonu yaparak antibiyotiklerin bakterisidal potansiyellerini artırırlar. Gastrik sekresyonu azaltarak, gastrik mukozada antibiyotik konsantrasyonunu artırırırlar. Ortamdaki asiditenin azalması, antibiyotiğin daha stabil kalmasını sağlar ve/veya ilacın parçalanmasını geciktirir. Asiditenin azalması viskoziteyi azaltarak antibakteriyellerin gastrik mukozanın daha derin katlarına penetre olmalarını sağlar.

Tedavide altın standart olan **PPI'leri**; hem serbest, hem de epitelyal hücrelere yapışmış H.pylori'ye karşı in-vitro nötral pH' ta çoğalmayı inhibe edici (bakterisidal), in-vivo çoğalmayı suprese edici etkiye (bakteriyostatik) sahiptirler. Gastrik kolonizasyona engel olurlar. H.pylori tarafından aktive edilmiş nötrofilleri in-vitro ve in-vivo inhibe ederek gastrik mukozal hasarı önlerler. Metronidazole birlikte kullanılacaklarsa, bu ilacın etkisini potansiyalize ederler. Amoksisilin'in gastrik sıvıdaki konsantrasyonunu artırırlar. Aynı şekilde Klaritromisin, pH 5.5'ten PPI'lerle 7.2'ye çıkacak olursa anti-H.pylori etkisi 16 kat artmaktadır. (Diğer bir deyimle, Klaritromisin'in in-vitro olarak asidik pH'ta (6.5) MİC90 değeri 0.03 mg/L iken, bazik pH'da(7.3) MİC90 0.015 mg/L'den düşüktür. Yani bazik pH'ta anti-H:pylori etkinlik daha güçlüdür).

Anti-mikrobiyallar:Makrolidler

Amoksisilin

Metronidazol

Tetrasiklin

Siprofloksasin, Ofloksasin

Furazolidin

Rifabutin, Minosiklin, Nitazoxanide.

Mart 1997 ile Mart 1998 tarihleri arasında yayımlanan makaleler incelendiğinde, yalnızca çok iyi bilinen ilaçların olağan kombinasyonları söz konusu olduğundan, ilgi çekici bir yeniliğin ileri sürülmemiş olduğu söylenebilir. Kilit önemdeki bilgilerin çift kör yöntemli çalışmalardan sağlanması beklenirken, yenilerde yalnızca 'ikili tedavinin üçlü tedaviden daha az etkili olduğu' belirtilmiştir. Artık en fazla, PPI içeren düzenlemeler kullanılmaktadır. Kısa süreli bir haftalık düzenlemenin (Maastricht tedavisi) en umut verici tedavi yaklaşımı olduğu düşünülmektedir (37). Avrupa ve ABD'den araştırma gurupları(Maastricht ve Ulusal Sağlık Enstitüleri) peptik ülser hastalığı üzerine görüş birliğine varmışlardır. Yine de dispepside H.pylori'nin oynadığı rol tartışmalıdır.

İlk seçenek tedavi:

PPI standart doz 2x1 + KLARİTROMİSİN 2X500 mg + AMOKSİSİLİN 2x1gr veya METRONİDAZOL 2X500 mg.....En az 7 günlük tedavi.

İkinci seçenek tedavi:

PPI standart doz 2x1 + BİZMUT SUBSİTRAT(RBC) 4x120 mg + METRONİDAZOL 2X500 mg +TETRASİKLİN 4X500 mg.....En az 7 günlük tedavi.

ÜÇLÜ VE DÖRTLÜ TEDAVİ PROTOKOLLERİ İLE SONUÇLAR(META-ANALİZ)

	Çalışma sayısı	Kür(%)
PPI, Amoksisilin, Nitroimidazol	82	82.4
PPI, Amoksisilin, Klaritromisin	77	86.1
PPI, Klaritromisin, Metronidazol	122	87.1
RBC, Amoksisilin, Klaritromisin	6	87.6
RBC, Klaritromisin, Nitroimidazol	7	90.7
Standart üçlü tedavi ^T	64	79.1
PPI ile dördü tedavi ^T	26	90.6
H ₂ RA ile dördü tedavi ^T	11	89

T:Tetrasiklin içeren H₂RA:H₂ reseptör antagonistleri

ÖNERİLER:

Metronidazol bazlı rejim başarısız olursa, ikinci seçenek tedavi rejiminde Metronidazol'ün dozu arttırılmalıdır.

Klaritromisin bazlı rejim başarısız olursa, ikinci seçenek tedavi rejiminde Klaritromisin kullanılmamalıdır.

İkinci seçenek tedavi birinci seçenek tedavi rejiminden daha uzun süre verilmelidir.

İdeal olarak ilk seçenek tedavi rejimi başarısız olursa antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır.

Günümüzde Hp. ye karşı **AŞI** çalışmaların hız kazanmıştır. Bu aşı, belki hem profiltik, hem de terapötik özellikte olabilecektir. Hayvan modelleri üreaz, HSP, VacA gibi uygun antijenler kullanılarak aşı geliştirmede çalışılmaktadır.



SELF TOLERANS VE OTOİMMÜNİTE

Uygun bir immün yanıt, immün sistemin kendinden olanla olmayanı ayırt edebilme yeteneğine bağlıdır. Bu yetenek; immün sistemin, potansiyel zararlıyı yok ederken kendine zarar vermesini engeller. Bu özellik, insan lökosit antijenleri(HLA) aracılığıyla sağlanır. İmmün sistemin antijenik stimullara yanıt vermemesi haline 'immünolojik tolerans' denmektedir. Self toleransın kaybolması halinde kişi kendi oto-antijenlerine karşı immün yanıt geliştirir, ki buna OTOİMMÜNİTE ve bunun sonucunda oluşan hastalıklara ise 'otoimmün hastalıklar' adı verilmektedir. Ancak bilinmelidir ki, yaşın ilerlemesi ile insanlarda değişik oto-antikorların saptanma olasılığı artsa da , bunlar her zaman bir otoimmün hastalığa neden olmaz. Bir çok antikör naturel antikördür ve düşük titrelerde serumda bulunmalarının bir klinik anlamı yoktur. Bu antikörlerin, otoreaktif hücrelerde internalize edildiklerinde, siklusu Go veya G1a fazında durdurarak otoimmün hastalık gelişimini önledikleri bilinmektedir.

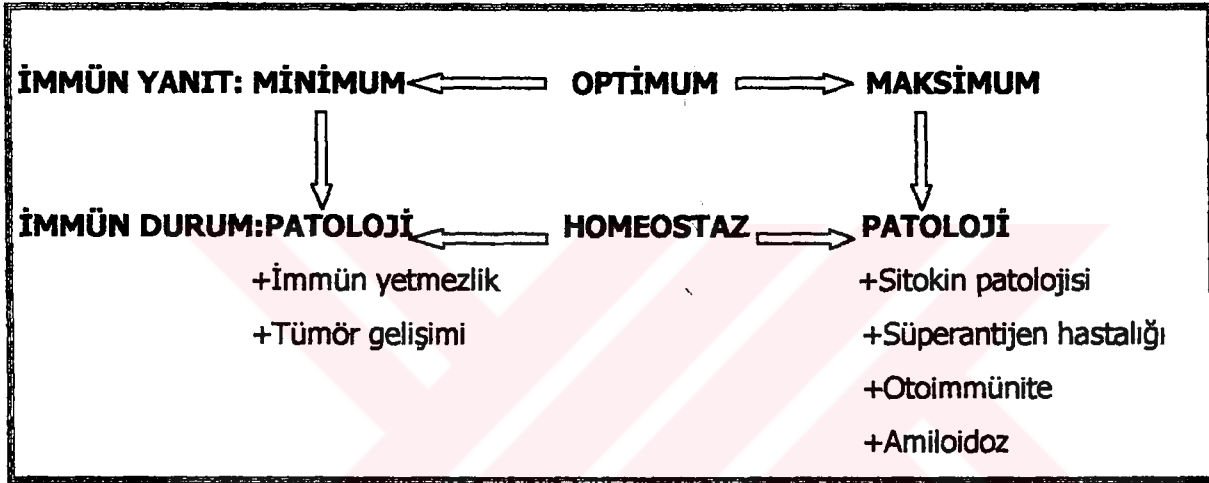
Otoimmün hastalıkların bir yelpaze oluşturduğu düşünüldüğünde bir uçta organa özgü otoimmün hastalıklar, diğer uçta ise sistemik otoimmün hastalıklar bulunur(38).

OTOİMMÜN HASTALIKLARIN SPEKTRUMU

ORGAN SPESİFİK	SİSTEMİK
Hashimoto tiroiditi	Sistemik lupus eritematozus
Basedov graves hastalığı	Sjögren sendromu
Pernisiyöz anemi	Romatoid Artrit
Otoimmün atrofik gastrit	Dermatomiyozit
Addison hastalığı	Polimiyozit
İnsüline bağımlı Diyabetes Mellitus	Sistemik skleroz
Good-Pasture sendromu	Mikst bağ dokusu hastalığı
Miyastenia gravis	
Pemfigus vulgaris	
Sempatik oftalmi	
Multipl skleroz(?)	
Otoimmün hemolitik anemi	
İdiopatik trombositopenik purpura	
Primer biliyer siroz	
Otoimmün kronik aktif hepatit	
Ülseratif kolit	

Sistemik veya organa özgü otoimmün hastalıkların ortak özellikleri vardır. Lenfoid hiperplazi otoimmün hastalıklarda görülebilir ancak, lenf bezleri ve dalağın genellikle çok büyük boyutlara ulaşması beklenmez. Otoimmün hastalıklarla birlikte immün yetmezlikler sıklıkla görülür. Primer olarak selektif IgA eksikliği ve bazı kompleman komponentlerinin eksikliklerinde otoimmün hastalıklar gelişebileceği gibi, otoimmün hastalıkların zemininde hipogamaglobulinemi, IgA eksikliği ve kompleman eksiklikleri ortaya çıkabilir. Otoimmün

hastalıklar ile malignite arasında da sıkı ilişki vardır. Organa özgü otoimmün hastalıklarda o organın malignitesi, sistemik otoimmün hastalıklarda ise sıklıkla lenforetiküler sisteme ait maligniteler gelişir. Otoimmünitede değişik immünolojik doku hasar mekanizmaları rol oynar. Organa özgü otoimmün hastalıklarda antijen hedef organda lokalize olur. Bu nedenle bunda tip-2 aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hücresel sitotoksikite rol oynar. Sistemik otoimmün hastalıklarda dolaşan immün komplekslerin filtrasyon bölgelerinde birikmesi ve doku hasarı oluşması önemlidir. İmmün denge doğuştan veya kazanılmış immün yanıtın minimuma doğru zayıflaması ile veya maksimuma doğru zorlanması ile bozulursa, bu doğrultuya göre başlıca, immün yetmezlik, malignite eğilimi(tümör gelişmesi ve/veya yayılımı), amiloidoz veya otoimmünite gelişebilir(**Şekil-1**).



Şekil-1: İmmün yanıtın şiddeti, kalitesi ve süresi, yarar-zarar arasındaki dengeyi etkiler.

SELF TOLERANS MEKANİZMALARI

Her kişinin kanında, hücrelerinde ve bağ dokularında potansiyel olarak immünojenik olan self-antijenler bulunmaktadır. Bu antijenler kişinin lenfositleri ile sıklıkla karşılaşılır, ancak lenfositler normal kişide bu antijenlere yanıt vermezler. Bu yanıtızsızlık, özellikle self reaktif olan lenfositlerin sürekli olarak maturasyonunun engellenmesi ile mümkün olmaktadır. Self toleransın devamlılığından şu mekanizmalar sorumludur(**39**):

- 1) Self antijenlere karşı tolerans dinamik bir olaydır ve süreklilik gerektirir. Kişide self veya nonself antijenleri tanıyabilen TCR, yani T hücre yüzey reseptörleri gelişebilir.
- 2) Bu self reaktif olan T lenfositlerin gelişiminin engellenmesi veya toleransı, çeşitli basamaklarda oluşturulur. Timusta lenfosit gelişimi sırasında self reaktif olan lenfosit klonlarının yok edilmesine 'santral tolerans', buna karşın perifere çıkan self reaktif lenfositlerin etkisiz hale getirilmesine ise 'periferik tolerans' denir.

Santral tolerans:Embriyonik dönemde timusta T lenfositler ve kemik iliğinde B lenfositlerin çoğalma periyodunda, bu hücrelere sunulan antijenler self antijenlerdir. Bu hücrelerden self antijenlere aşırı reaksiyon gösteren klonlar, *apoptosis* denilen programlı hücre ölümü ile öldürülerek, matur lenfosit haline gelmeleri engellenir. Buna santral tolerans denir.

Periferel tolerans:Santral toleranstan kaçan lenfositler veya sadece periferde bulunan antijenlere karşı reaktif olan lenfositler, periferel dokularda self antijene reaksiyon gösterebilirler. Bu durumda immün yanıt, sekonder sinyaller denilen kostimülatör moleküllerin eksikliği sebebi ile engellenir ve yanıt yerine tolerans oluşur. Bu duruma periferel tolerans denir.

OTOİMMÜN HASTALIKLARIN ETYOLOJİSİ

Otoimmün hastalıkların çoğunda spesifik bir neden bulunamaz. Hastalığın şiddet ve yaygınlık derecesi, çevresel ve genetik karakteristiklerden etkilenmektedir. Antikorların saptanması tanı için yardımcıdır. Asıl antikorlar spesifik manifestasyonlarla(ör: Ro antikorları) ilişkilidir. Bununla birlikte antikorlar sıklıkla nonspesifiktir(40).

Otoimmün hastalıkların oluşması ve seyrinde genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkilerinin olduğu bilinmektedir.

GENETİK FAKTÖRLER:

Otoimmün hastalığı olanlar üzerindeki erken döneme ait gözlemler, bu hastalıkların ailesel özellik gösterdiği ve hastalığın monozigot ikizlerin ikisinde de ortaya çıktığını belirlemiştir. Bu bulgulara dayanarak çalışmalar, otoimmünitenin genetik temelinde MHC genlerinin etkilerine yönelmiştir. Öte yandan MHC klas-II genlerinin, aynı zamanda immün cevabı kodlayan genler oldukları dikkate alınırsa, immün toleransta genetik yapının gözardı edilemeyeceği anlaşılır. Ancak homozigot ikiz kardeşlerde yapılan çalışmalar, bir otoimmün hastalığın her iki kardeşte görülme şansının %100'den az ve örneğin insülin-bağımlı diyabet için %30 kadar olduğunu gösteriyor. Yani, genetik olarak elverişli herkeste otoimmün hastalık gelişmemektedir. Bu da otoimmünitenin multifaktöryel, karmaşık bir olay olduğunu ortaya koymaktadır(41).

OTOİMMÜNİTEDE MHC GENLERİNİN ÖNEMİ:

MHC tiplmesi ile bazı MHC allellerinin bazı otoimmün hastalıklarda sağlıklı toplumlara göre daha sık görüldüğü dikkati çekmiştir. Ancak bu durumun immünolojik temeli çok iyi açıklanamamıştır. Otoimmün hastalıklarda HLA-DR ve DQ gibi polimorfik klas-II allelleri üzerinde çalışılmaktadır. Protein yapısındaki antijenlere karşı immün yanıtın düzenlenmesinde

CD4+ T lenfositlerinin seçimi ve aktivasyonunun klas-II MHC moleküllerine bağımlı olması bunun nedenidir.

Otoimmün hastalıklarla klas-II MHC sisteminin ilişkisini açıklamaya çalışan bir çok teori vardır. MHC molekülünün aminoasit sekansı, T lenfositlerin çoğalması veya baskılanmasının seçiminde önem taşır. MHC genleri, T lenfositlerinin timustaki eğitimlerinde temel faktördür. T lenfositlerinin tanıdığı peptidler MHC moleküllerinin antijen bağlama bölgesine bağlanır. Bu bağlanma sonucunda T lenfositlerinin gelişmesi belirlenir. Timusta MHC moleküllerinin düşük konsantrasyonlarda bulunması T lenfositlerinin MHC molekülleri ile etkileşmesini azaltacağından, bu hücreler self antijenlere reaksiyon gösterir. Bunun bir örneği insüline bağımlı diyabetes mellitusun gelişmesine direnç ile HLA-DQ B arasındaki ilişkidir. Otoimmüniteye yatkınlık oluşturan MHC molekülleri self antijenlere bağlanır ve olaylar dizisi ile bu antijenler sunulursa insulitis gelişir. HLA-DQ B allelinin varlığında self antijene spesifik T lenfositleri inaktive olur veya yok edilir. Bu allelin yokluğunda otoreaktif T lenfositleri negatif seleksiyondan kaçabilir ve insulitis oluşabilir. Bu T lenfositleri başka bir MHC molekülü ile birlikte sunulan self antijenin tanınmasını da sınırlandırmaktadır(42).

MHC molekülleri ile yabancı antijenler arasındaki benzerliğin de otoimmüniteye katkısı olabilir. Bir yabancı antijen self MHC molekülüne benzer bir yapı taşıdığına, yabancı antijene verilen T lenfosit cevabı ile self antijene de çapraz reaksiyon gelişebilir. Bu durum *moleküler taklit* olarak tanımlanır. Bir çok bakteriyel ve viral proteinlerin bazı bölgelerinin aminoasit dizileri değişik MHC moleküllerinde bulunabilir. Ancak bu bulgunun patolojik önemi henüz açık değildir.

Klas II MHC molekülleri, otoimmün reaksiyonlardan koruyucu fonksiyonları olan baskılayıcı T lenfositlerini etkileyebilir, ancak duyarlı T lenfositlerinin self toleranstaki yeri henüz tam belirlenememiştir.

Sağlıklı kişilerde bulunan bazı MHC tipleri otoimmün hastalığı olanlarda da bulunabilir. Bu nedenle, herhangi bir otoimmün hastalığa özgü MHC geni belirlenememiştir. MHC-hastalık ilişkilerinin genellikle zayıf ve/veya kısmi olduğu düşünülmektedir. Ancak bazı kişilerin otoimmüniteye yatkın olarak doğdukları da inkar edilemez.

Otoimmünitenin gelişmesinde MHC sistemi dışında bir çok genin rolü olabilir. İnsanlarda C2 ve C4 kompleman proteinleri, TNF ve Lenfotoksin(LT), MHC loküsünde yer alan genlerle kodlanır. C2 ve C4 eksikliğinde immünkomplekslerin fagositozunun bozulduğu ve SLE' ye benzer sendromların sıklığının arttığı biliniyor. Ayrıca C2 ve C4 genlerinin çeşitli allelleri, otoimmüniteye yatkınlık yaratan bazı MHC genleri ile linkage disequilibrium yapabilir. Bu durumda örneğin, DR1 sorumlu zannedilirken, bununla geçiş yapan DQ2 gerçek sorumlu olabilir. Bu nedenle son yıllarda *extended HLA haplotyping* denilen yöntemle, beraber

geçiş yapan tüm genlere bakılmaya çalışılmaktadır. Bir çok sonuç, insanlarda TNF genlerinin de polimorfik olduğunu ve bazı allellerinin otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabileceğini düşündürüyor.

Sonuç olarak otoimmüniteye genetik yatkınlığı bulunan kişilerde diğer faktörlerin de etkisi ile otoimmün hastalıkların gelişebildiği bilinmektedir(43).

HORMONAL FAKTÖRLER:

Seks hormonları ile otoimmünite arasında bir ilişkinin varlığı öteden beri bilinmektedir. İlginç olarak Kuzey Amerika ve Avrupa halklarında otoimmünite insidansının %3 civarında bulunduğu ve hastaların %75'inden fazlasının kadın olduğu bilinmektedir(44).

Hipofiz, tiroid, paratiroid, surrenal ve gonadal hormonların lenfoid sistemin homeostazını ve antijenlere yanıtını etkilediğini biliyoruz. Gonadal hormonların, lenfosit fonksiyonundaki karmaşık rolleri özellikle otoimmün hastalıklarda önem kazanmaktadır. Genellikle kadınlarda, erkeklerden daha sık otoimmün hastalık gelişir. Örneğin; SLE puberteden sonra kadınlarda dokuz kat daha sık görülür. Kadınlara ve orşiektomi yapılmış erkeklerin immünglobulin düzeyleri ve spesifik immün yanıtı sağlıklı erkeklere göre daha yüksektir. Testosteronun immüsupresif ve östrojenin immün cevabı arttırıcı rolleri olduğu gösterilememiştir. Buna rağmen kronik östrojen stimülasyonu, kadınlardaki SLE' nin yüksek prevalansında önemli rol oynayabilir. Tüm bunlara rağmen, otoimmün hastalıkların ortaya çıkışında hormonların tek faktör olmadığı kesindir. Hormonal değişikliklerin hastalıkların seyrini önemli ölçüde etkiledikleri bilinmektedir.

OTİMMÜNİTE TEORİLERİ

Yukarıda saydığımız faktörlerin yanında, otoimmünite mekanizmaları söz konusu olduğunda şu teorilerin de üzerinde önemle durulmuştur:

1)Otoimmünitede lenfositlerdeki değişiklikler: Bu hastalıklar B lenfositleri, T lenfositleri veya her ikisinde birden görülen değişiklikler sonucu ortaya çıkabilir. Otoantikorların yapımı, yüksek afiniteli antikorların yapımı için gerekli olan Th lenfositlerdeki bozukluklara bağlı olabilir. Th lenfositlerin, immün yanıtın düzenlenmesinde merkezi rol oynaları ve T lenfositlerinin klonal yok edilmesinde, self toleransın devamında etkili bir yol olmalarından ötürü, otoimmünitede dikkatler T lenfositleri üzerinde toplanmıştır. Self tolerans bir çok yoldan bozulabilir. Self reaktif lenfosit klonları, normal yok edilme mekanizmalarından kaçarlarsa ve bu klonlar olgunlaşırsa otoimmünite gelişebilir. Timustaki olgunlaşma sırasında T lenfositlerinin pozitif ve negatif seleksiyonları belli MHC allellerinin belirginleşmesini gerektirebilir. Otoreaktif lenfositler normalde self antijenlere cevap

vermeden de serumda bulunurlar, ancak bu lenfositler çapraz reaksiyon gösteren antijenlerle veya poliklonal aktivatörlerle uyanabilirler.

Normal immün yanıtın düzenlenmesinde Th ve Ts lenfositler arasında etkileşim gereklidir. Otoantijenlere spesifik Ts lenfosit kaybı, doğal olarak otoantikör yapımı ile sonuçlanır. Bu nedenle otoimmünite gelişiminde Ts lenfosit fonksiyon bozukluğunun önemli rolü vardır. Organa özgü otoimmün hastalıklarda yaygın Ts lenfosit yetersizliği söz konusu olabilir. Sistemik tipte de otoantijenlere spesifik cevap veren Ts lenfosit klonlarının aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.

SLE'li hastalarda genellikle lenfopeni bulunur. T lenfosit fonksiyonları ile ilgili çalışmalar, SLE'li hastaların çoğunda gecikmiş tip aşırı duyarlılığın bozulduğu, Ts lenfositlerin mitojenler, otolog ve allojenik hücre uyarılarına karşı gösterdikleri proliferasyon cevabının azaldığı gösterilmiştir. T lenfosit fonksiyonlarındaki bozulmalar, hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Aktif SLE'li hastalardan elde edilen Ts hücrelerinin, antijene özgü olmayan baskılayıcı güçleri yetersizdir. Ts lenfositlerindeki bu değişikliğin kalıtsal olduğu tartışılmaktadır.

T helper hücrelerin Th1 ve Th2 olarak sınıflanmasıyla ortaya atılan hipoteze göre; Th1 hücreleri ve sitokinleri(IL-2, IFN-gama), hücre aracılı otoimmün hastalıklarda, Th2 hücreleri ve sitokinleri(IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) ise humoral aracılı otoimmün hastalıkların gelişiminde rol almaktadırlar. Ancak bu paradigma son zamanlarda spontan ve indüklenmiş SLE'li fare modelleri üzerindeki çalışmalarla çürütülmüş, bu hastalıkta major efektör molekülün IFN-gama olduğu gösterilmiştir(45).

Allison ve Weigle otoimmünitede Th lenfositlerinin bypass mekanizmasını öne sürmüşlerdir. Self antijenlere spesifik Th lenfositlerinin baskılanması, T ve B lenfositlerinin self antijenlere etkili yanıtını engeller. Effektör lenfositler direkt olarak poliklonal aktivatörlerle uyanabilir ve self tolerans bozulabilir.

2)Yabancı ve self antijenlerin immünolojik çapraz reaksiyonları(Antijenik taklit): Otoantijenlerle ortak peptid yapısına sahip yabancı antijenler, çapraz reaksiyonla T lenfositlerini uyanırsa self tolerans kırılabilir(46). Antijen ile karşılaşmamış T lenfositler, yüzeylerinde LFA-1 ve CD2 moleküllerini taşıdıklarından, APC(antijen sunan hücre)'lerin yüzeyindeki peptidlere karşı yüksek afinite gösterirler. Antijen ile karşılaşmamış otoreaktif T lenfositleri spesifik antijenlerin kronik uyarımı altındadır. Bazı enfeksiyon ajanlarının oluşturduğu inflamasyon bölgesinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan sitokinlerin etkisi ile bu anejik T lenfositleri self antijenlere yanıt verir hale gelirler. İmmünolojik çapraz reaksiyonlarla bir veya birkaç antijene spesifik otoantikör sentezlenebilir ve organa veya dokuya özgü lezyonlar ortaya çıkabilir. Enfeksiyon veya travmaya bağlı inflamasyon da otolog

proteinlerde değişikliğe neden olarak otoimmüniteyi başlatabilir. *Coxsacki B4 virüsü* 'nün belli antijenine karşı oluşan antikolar, myokard ile de reaksiyon verebilirler. Bazı enterik mikroorganizmaların aminoasit sekansları ile HLA-B27 arasında da böyle bir çapraz antijenite olduğu biliniyor. Anti-HLA-B27 antikoların, klebsiella, şigella ve yersinia antijenleri ile çapraz reaksiyon verdikleri, fakat *E.aerogenes* ve *S.typhimurium* ile vermedikleri gösterilmiştir. Bu durum, çapraz reaksiyonun oldukça selektif olduğuna işaret eder. Ayrıca HLA-B27 ile *K.pneumoniae* nitrojenaz redüktaz enzimi arasında, HLA-B27 üzerinden gelişen bir sebep sonuç ilişkisi var gibi görünmektedir. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonundan sonra, akut romatizmal ateş ve glomerulonefrit oluşabilmesinde yine böyle bir çapraz antijenitenin (taklitçi antijenler) sözkonusu olabileceği düşünülmektedir. Çünkü, *S.pyogenes*'in M proteini ile kardiyak miyozindeki bir pentamerik aminoasit sekansı homolog olup, bu sekansa karşı oluşturulan mAb'lar hem kardiyak miyozin, hem de *S.pyogenes*in M proteini ile çapraz reaksiyon verirler(47).

3)Poliklonal lenfosit aktivasyonu: Otoimmünitenin ortaya çıkmasındaki bir diğer olası faktör, B lenfositlerini ilgilendiren bozukluklardır. B lenfositlerindeki intrinsek faktörlere bağlı olan eksiklikler genetik geçiş gösterir. Bu özelliği taşıyan otoreaktif B lenfosit klonları çeşitli uyarılara aşırı yanıt verir. Ayrıca B lenfositleri poliklonal aktivatörler denen endojen ve eksojen mitojenlerle aktive olurlar. Poliklonal B lenfosit aktivatörleri, Th lenfositlerin yardımı gerekmeden self antijenlere toleransı bulunmayan B lenfositlerini uyarabilirler. Ortamda düşük konsantrasyonda self antijenler bulunduğu zaman yüksek veya düşük aviditeli reseptörlerin etkilenmesi ile bu hücrelerin toleransı bozulabilir ve self antijenlerle etkileşime girebilirler. Böylece poliklonal B lenfosit aktivatörleri otoantikor yapımına neden olurlar. Ancak bu aktivatörler, genetik bir yatkınlık olmadan kronik bir hastalığa yol açmazlar. Adjuvanlar veya bakteriyel superantijenler, self antijenlere karşı normalde cevap vermeyen özgül klonları uyarabilirler. Başlıca poliklonal B lenfosit aktivatörleri şunlardır:

Lipopolisakaridler	Staf. aureus'un A proteini
PPD	Nocardia(suda eriyen mitojeni)
2-Merkaptoetanol	Alfa-Tiogliserol
Makrofaj,T lenfosit kaynaklı lenfokinler	İmmünglobulinlerin Fc parçacığı
Tripsin-like proteolitik enzimler	Nistatin, Amfoterisin B
Lanatosid C	Mikoplasma
EBV gp70, Kıvamık v.	Tripanozoma brucei, T.cruzi, P.malaria

4)Otoimmünitede makrofajlardaki değişiklikler: Otoimmün hastalıklarda mononükleer fagositik hücrelerin fonksiyonlarındaki değişiklikler hakkındaki bilgiler çok azdır.

Yeni Zelandada'da siyah ve beyaz farelerin(NZBXNZW) F1 hibridinden alınan makrofajların antijen fagositozunun arttığı, fakat içlerine aldıkları antijeni parçalama yeteneklerinin bozulduğu bildirilmiştir. Buradaki esas olayın makrofajlardaki Fc reseptörlerinin sayısındaki azalma ve fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Benzer IgG Fc reseptör değişikliği, sağlıklı fakat HLA-B8/DR3 haplotipi taşıyıcılarında da gösterilmiştir.

SLE ve Romatoid artritli hastaların eritrosit yüzeyinde bulunan CR1 reseptörlerinde (C3b immün yapışma) bozukluk olduğu saptanmıştır. Bu değişikliğin genetik olarak bulunduğu veya hastalığa bağlı olup olmadığı tartışılmaktadır. Bu reseptörleri ilgilendiren değişiklikler, immün komplekslerin klirensini bozarak bunların dokularda depolanmasına katkıda bulunur.

Kompleman sistemine ait defektlerin otoimmünite oluşumundaki rolü üzerinde de durulmuştur. Klasik kompleman kaskadındaki erken komponentlerin (C1, C4, C2) herhangi birindeki komplet defekt, SLE'ye güçlü bir genetik yatkınlık yaratmaktadır. CD21(CR2)/CD35(CR1) veya C4 ile CD95(Fas) defekti, ciddi gidişli Lupus benzeri bir hastalığa neden olan yüksek titreli antinükleer antikor oluşumuna yol açar. Defektli farelerde yapılan deneyler komplemanın, sadece B lenfositlerinin aktivasyonunda ve yaşamlarının uzamasında rol oynamadığını, aynı zamanda bu hücrelerin negatif seleksiyonunda(toleransında) önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum C1q veya C4 kompleman defektlerinin SLE'de neden major predispozan faktör olduğu bilmeccesine de belki açıklık getirebilir. Kompleman, B hücrelerinin aktivasyonuna ve toleransına katılarak, iki taraflı bir rol oynuyor gibi görünmektedir(48).

5)Multipotent kök hücrelerdeki değişiklikler: Özellikle deney hayvanları üzerindeki çalışmalarda, kemik iliğindeki kök hücrelerde kesin olarak saptanamamış değişiklikler sonucunda otoimmünitenin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.

6)Sitokinlerdeki değişiklikler: Otoimmün hastalıklarda bir çok sitokinde kalitatif ve kantitatif değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar özellikle IL-2 ve IFN üzerinde yoğunlaşmıştır. IL-2, spesifik reseptörlerine bağlanır ve antijenle aktive olmuş T lenfositlerinin çoğalması ve farklılaşması için bilgiler ulaştırır. T lenfosit cevabının düzenlenmesinde IL-2 merkezi rol oynadığı için bu sitokin üzerinde çalışmalar oldukça fazladır.

Diabetik nonobez farelerde, IL-2 reseptör hedefli sitolitik IL-2/Fc füzyon protein tedavisinin diabetojenik otoimmüniteyi bloke ettiği bildirilen çalışmada; bu immünoligandın spesifik ve yüksek afinite ile IL-2R'ü bağladığı ve yapısal olarak konak antikor-bağımlı hücrel sitotoksiste ve kompleman-bağımlı sitotoksiste aktivitelerini iyileştirme gücünde olduğu belirtilmiştir. Ek olarak nonobez diabetik fare modelinde, litik IL-2Fc'nin belirgin antidiabetojenik etkiler sergilediği gösterilmiştir(49).

Self toleransın idamesinde, T lenfositlerin aktive-indüklenmiş apoptosisi önemli bir mekanizmadır. T hücrelerinin apoptosise Fas yoluyla duyarlılığı, bu hücrelerin farklı sitokinlere maruz kalması ile regüle edilmektedir. IL-2, T hücreleri için yaşamsal bir büyüme faktörü olup, Fas aracılı hücre ölümünde gereklidir. Bu sitokinin ölüm yollarını tetiklemedeki rolü, IL-2 veya IL-2 alfa veya beta zincir geninin hedeflenmiş bozukluğu ile gelişen otoimmün hastalıklardaki açıklamaya benzerdir(50).

Programlanmış hücre ölümü olan apoptosis yaklaşık 30 yıl önce tanımlandığında, pek ilgi çekmemiştir. Bununla birlikte hücre ölümü yolları, biyolojik homeostaziste açık öneme sahip olduğundan, son 15 yılda üzerinde fazlaca çalışılmıştır. Çalışmaların çoğu hayvan modellerinde yapılsa da, apoptosis ve geniş çaplı insan otoimmün durumları arasındaki bağlantılar daha fazla araştırılmaya başlanmıştır(51).

Apoptozun, otoimmünitenin kontrolünde önemli bir rolü vardır. Hayvan deneyleri, apoptozu teşvik eden genlerin spontan mutasyonunun sistemik otoimmünite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Apoptoz, zararlı otoreaktif lenfositlerin ortadan kaldırılmasında önemli bir anti-otoimmün mekanizmadır. Her ne kadar Fas/FasL sisteminin aşırı fonksiyonu, doku hasarı ve destrüksiyona neden olsa da, bu sistemin genetik defekti *otoimmün lenfoproliferatif sendrom*'un oluşmasını tetikleyebilir(52). Otoimmünitede, kanser veya dejeneratif hastalıkların gelişmesinde apoptotik süreçlerin regülasyonunun bozulması önemli nedenlerden biridir. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, apoptoz genlerinin defekti sonucu ortaya çıkar, böylece lenfosit homeostazı ve normal immünolojik toleransın kınılmasına yol açar. Burada dalak ve lenf nodlarının büyümesi ve otoimmünitenin çeşitli belirtileri, çift negatif T hücre popülasyonunda artış vardır. Bu hastalardaki mutasyon, TNFRSF6(tümör necrosis factor receptör gene superfamily member 6) 'dadır. Bu gen Fas(CD95) reseptörünü kodlar. Bu hastalığın tip-1 formunda Fas veya FasL defektifdir; tip-2 formunda ise kaspaz-10 mutasyona uğramıştır. T lenfositlerinin aktivasyonu ile indüklenen apoptosis, self toleransın sürdürülmesi için önemli bir mekanizmadır. Fas/FasL yolundan T lenfositlerinin apoptoza duyarlılığı, bu hücrelerin farklı sitokinlere maruz kalmalarıyla regüle edilir(53).

Otoimmün yanıt kompleks regülatuar döngüler ile kontrol edilmektedir. Enfeksiyon yokluğunda IL-12 üretimi, otoimmüniteyi predispoze edebilir. IL-4 ve TGF-beta otoreaktif T hücrelerini suprese edebilir. Proinflamatuvar sitokinler uygun zamanlama ve üretim düzeyi ile otoimmüniteyi düzeltebilirler. Bir çok durumda sitokinler, antijen sunan hücrelerle etkileşebilmektedirler(54).

IL-2, sıklıkla bilindiği şekliyle T lenfositlerin proliferasyonunu başlatmakla birlikte, IL-2 eksikliği olan farelerde splenomegali, lenfositoz ve otoimmünitenin görülmesi, bu sitokinin T hücre homeostazisinde belirgin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Sitokinlerin lokal

salınımını değiştiren bir mekanizmayla ilişkili olan *heparan sulfat*, hücre yüzeyinde ve ekstrasellüler matriks içinde bulunan bir glikozaminoglikandır. Bu çalışmada heparan sulfatın, IL-2'yi dalak gibi lenfoid organlara lokalize ettiği ve IL-2'nin bu yolla tecrit edilmesinin T lenfosit aktivasyonu ve hücre ölümü aktivasyon-indüksiyonuna katkıda bulunan bir faktör olduğu görüldü(55).

7)Timustaki değişiklikler: Kemik iliğinde multipotent kök hücresinden oluşan T lenfositleri, timusta korteksten medullaya doğru ilerlerken eğitilirler. Bu eğitimleri sırasında timus hormonları ve hücreler arası etkileşim ile self ve yabancı antijenleri tanımayı ve antijenik tanımda klas-II HLA antijenlerinin yardımını öğrenirler.

SLE'li farelerde yapılan araştırmalar, timusun korteksinden başlayıp medullaya doğru atrofi geliştiğini göstermektedir. Timus hormonları veya timusun doku ekstratlarının farelere verilmesi ya da timus nakli ile bu farelerde otoimmünitenin başlaması geciktirilebilir. Ancak timustaki bu değişikliğin intrinsek bir değişiklik olmadığı, otoimmünite geliştiğinde sentezlenen timotoksik antikorlarla timus involusyonunun hızlandığı düşünölmektedir.

8)Klas-II MHC antijenlerinin aberan ekspresyonu(ektopik belirginleşmesi):

Gözlemler, MHC klasII genlerinin otoimmün olaylarda belli bir rol oynadığını gösterir yöndedir. MHC allelleri ile bazı otoimmün hastalıklar arasında pozitif ve negatif korelasyonlar vardır. Örneğin HLA-DR3 ve DR4 allelleri taşıyanlarda tip-1 DM görölme riski 20 kat daha yüksektir. Buna karşılık HLA-DR5 allelini taşıyanlarda şimdiye kadar tip-1 DM görölmemiştir. RA'li hastaların %90 kadarı HLA-DR1 ve DR4 subtiplerini taşırlar. Halbuki bu allellerin genel popülasyondaki frekansı %35'i geğmez. HLA-Dr ve HLA-DQ genlerinin en az üç önemli otoimmün hastalıkta (RA, MS, IDDM) belli ölçüde rol oynadığına inanılmaktadır. Ancak otoimmün hastalıklarda belirlenen haplotiplerin normalde de göröldükleri dikkate alınırsa, MHC haplotiplerinin otoimmüniteyi açıklamada tek başına yeterli olmadıkları ağktır.

MHC klas-I yüzey moleküllerinin çekirdekli hücrelerde yaygın olarak bulunmalarına karşın, MHC klas-II yüzey moleküllerinin (HLA-DR) sadece antijen sunan hücreler ile B hücreleri ve aktive olmuşlarsa T hücrelerinin yüzeyinde bulundukları bilinmektedir.

Otoimmünitenin kendiliğinden ortaya çıktığı deney hayvanlarında, HLA klas-II moleküllerine karşı oluşturulmuş monoklonal antikorların hastalığı önleyebilmeleri veya iyileştirmeleri, otoimmünite patogeneğinde immün cevap ile ilgili genlerin taşıdığı önemin bir başka kanıtı olabilir.

9)İdiotip ve anti-idiotip sistemdeki değişiklikler ve otoantijenlerin idiotipi taklit etmeleri: Bir antikorun Fab parçasının değişken ucundaki moleküler değişiklik, hem o antikorun antijenine özgü olmasını sağlar, hem de o antikora bir antijenik özellik kazandırır. Bu değişken uçtaki moleküler değişikliğin o antikora kazandırdığı antijenik özelliğe *idiotip*

denir. Buna karşı sentezlenen antikora da *anti-idiotip antikor* denir. Anti-idiotip antikorlar normal koşullarda immün yanıtın düzenlenmesinde rol alırlar.

Primer antijenin uyanımı ile ortaya çıkan Ab1'in idiotipine karşı sentezlenen Ab2 (anti-idiotip antikor), primer antijene benzer bir yapı içerir. IDDM'de insüline benzer yapı içeren anti-idiotip antikorların bulunduğu ve bunların periferdeki insülin reseptörlerine bağlanarak insülinin fizyolojik etkilerine ve hipoglisemiye yol açtığı gösterilmiştir. Benzer olay Graves hastalığında da görülür. TSH'ya karşı sentezlenen anti-idiotip antikorların tiroid dokusundaki TSH reseptörlerine bağlanıp, tiroidi hormon sentezlemek üzere uyardıkları bildirilmektedir.

10)Gizli kalmış antijenlerin salınması: Otoimmüniteyle ilgili en eski hipotezdir. Self antijenlere karşı toleransın gelişebilmesi için fetüste immün sistemin gelişmesi sırasında, temas olması gerekmektedir. Buna göre bir self antijen bir organda saklı kalır, immün sistemle temas edemezse, T ve B lenfositlerde o antijene karşı tolerans gelişemez. Bu saklanmış antijenler herhangi bir nedenle hayatın bir döneminde dolaşıma geçerlerse onlara karşı antikor sentezlenir. Vazektomi uygulananlarda spermilere karşı, göz delici yaralanmalarında lense karşı, myokard infarktüsü geçirenlerde kalp kasına karşı antikorların sentezlenmesi bu hipotezle açıklanmaya çalışılmıştır.

ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN ROLÜ:

Otoimmünitenin ortaya çıkışında ilaçlar, radyasyon ve özellikle virüslerin etkisi vardır. Alfametildopa'nın coombs(+) hemolitik anemiye, hidralazin, prokainamid ve birçok ilacın lupus benzeri sendroma yol açtığı bilinmektedir. Bazen tümör tedavisi için uygulanan radyoterapiyi takiben SLE'ye benzer klinik tablo gelişebilir.

Çevresel etkenler içinde en çok virüsler suçlanmaktadır. Virüsler self antijenleri taklit edebilir, poliklonal B lenfosit aktivasyonuna ve aberan klas-II MHC antijenlerinin ekspresyonuna yol açabilirler. Virüsle enfekte olmuş hücreler, yüzeylerinde virüse ait antijenler taşırlar ve artık bu hücreler self özelliklerini kaybettiklerinden onlara karşı immünolojik tolerans bozulur. Bazı virüsler enfekte ettikleri hücrelerin parçalanmasına neden olarak, hücre içi organellerin dolaşıma geçmesine yol açarlar. Gizli kalmış hücre içi antijenlerinin immün sistemle karşılaşması ile otoimmünite başlayabilir. Ayrıca virüsler, Th ve Ts lenfositlerin fonksiyonlarını etkileyebilirler.

Drug induced lupus gibi, toksik oil sendromu ve kontamine L-triptofan alımı akselere otoimmüniteden sorumlu mekanizmaları meydana gelirler. Burada 3 mekanizma sözkonusudur;1)Toleransın delesyonla inhibisyonu, periferde otoreaktif yeni hücrelerin oluşumuyla sonuçlanabilir.2)İmmün yanıtta katılan hücrelerin ekspresyonunun modifikasyonu, bu da normalde uyanılmaya yetmeyen sinyallere yanıt verilmesine veya antijen sunan

hücrelerin anormal stimülasyonuna yol açan yapılara neden olur. Anormal gen ekspresyonu böylece otoreaktif hücrelerin aktivasyonuna izin vererek, tolerans kesintisine veya anerjiye neden olmaktadır.3)İmmün sistem tarafından yabancı olarak tanınan self moleküllerin modifikasyonu. Tanımlanan tüm bu mekanizmalara rağmen olguyu açıklamada başka faktörlerin de payının olduğu bir gerçektir(56).

Bazı mikroorganizmalarda aminoasit sekanslarının, insan hücrelerindeki *ısı şoku proteinleri* ile homoloji gösterebileceği belirlenmiştir. Isı şoku proteinleri(HSP) bakteri hücreleri dahil, hemen her hücrede yaygın olarak bulunan iyi korunmuş moleküllerdir. Bunlar, suprafizyolojik düzeyde ısıya maruz kalma, superoksit radikallerin oluşumu, bazı ilaçlar... gibi hücreyi hasarlayan zararlı etkilerin doğurduğu strese karşı bir hücre cevabı olarak sentezlenirler. Ayrıca hücrenin bazı biyolojik fonksiyonlarına da katılırlar. *S.mansoni* ile enfekte kişilerde, 70 kDa HSP'ye karşı otoantikorların oluştuğu gösterilmiştir. Bu proteinlerin antijen taklitçiliği üzerinden otoimmünite oluşmasındaki rolleri araştırılmaktadır(57).

Son zamanlarda süperantijenler ile otoimmünite arasındaki ilişkiler üzerinde de durulmaktadır. Süperantijenlerle T hücrelerinin aktivasyonunun, periferde doğal olarak bulunan otoreaktif T hücre klonlarının ekspansiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Süperantijenler, otoreaktif T hücrelerini aşağıya çeken regülatör T hücrelerini delesyonla elimine ederek otoimmüniteyi indükleyebilirler. Burada klonal delesyonu, klonal ekspansiyon ile dengeleyen güçlerin, T hücre regülatör ağındaki dengesizliği, otoreaktif T hücre ekspansiyonu ile karşıladığı düşünülmektedir. Süperantijenler ayrıca, B hücrelerini ve makrofajları da güçlü bir şekilde enflamatuvar sitokin sekresyonuna zorlarlar. Böylece doku hasan, self proteinlerin prezentasyonu ve kostimülatör moleküllerin ekspresyonu artar. Süperantijenler, otoreaktif hücrelerin çapraz-reaktif mikrobiyal epitoplara cevap yeteneğini şiddetlendirerek adjuvan olarak da etki gösterirler(58).

Sonuç olarak otoimmün hastalıklardaki hasarlayıcı mekanizmaların nasıl işledikleri bugün büyük ölçüde anlaşılmıştır. Bunlar:

- A) Fonksiyonel: Stimülasyon, İnaktivasyon
- B) Organik(anatomik): Antikora bağımlı sitotoksosite
 - İmmün kompleks hastalığı
 - Hücrel geç duyarlılık

Otoimmün hastalıklardaki hasarlanma mekanizmaları konusundaki açıklamalar, Tip-II, III ve IV hipersensitivite reaksiyonları içinde yer almaktadır. Bunlar birbirlerinden bağımsız veya beraber çalışırlar. Örneğin, Tip-I DM'ta patogeneze katıldığı düşünülen en az dört farklı otoantikor (anti-insülin, anti-adacık hücresi sitoplazmik glutamik asit dekarboksilaz, anti-

adacık hücre yüzeyi ve anti-insülin reseptör) ile birlikte T hücre aracılı ve/veya ADCC ile oluşan immün cevapların da hasar oluşumunda yer aldığı düşünülür.

Aynı şekilde Pernisiyöz anemide (megaloblastik anemi), anti-parietal hücre ve anti-intrensek faktör otoantikörlerinin yanısıra, asıl T hücre aracılığı ile oluşan immün hasarın rol oynadığı sanılmaktadır.

İmmünolojik toleransı kıran ve otoimmüniteyi başlatan mekanizmalar, halen araştırılmaktadır. Deneysel otoimmün gastrit, gastrik H/K ATPaz'a yanıt olarak organ-spesifik otoimmüniteye örnek oluşturan bir paradigmadır. Bu gastrit, gastrik H/K ATPaz'a karşı oluşan otoantikörlere eşlik etmektedir. En karakteristik deneysel otoimmün gastrit modeli, neonatal timektomiye gereksinim göstermiştir. Bu prosedür immün düzeni bozmuş ve intakt immün sistemli hayvanlarda otoimmünitenin nasıl geliştiğinin anlaşılmasındaki yararlılığı sınırlamıştır. Bir çalışmada lokal GM-CSF üretiminin bir proinflamatuvar sitokin olup olmadığı, toleransı kırmaya gücü yeterek otoimmüniteyi başlatıp başlatamayacağı test edildi. Bunun için midelerinde GM-CSF eksprese eden transgenik fareler üretildi. Bunların % 80'inde spontan gastrit gelişti. Gastrite, mukozal hipertrofi, büyümüş lenf nodları ve gastrik H/K ATPaz'a karşı otoantikörlere eşlik etmiştir. Dendritik hücre ve makrofajların infiltrasyonu gastrik mukoza içine CD4 T hücrelerini yöneltmiştir. Lenf nodlarından drene olan T hücreleri spesifik olarak gastrik H/K ATPaz'a yönelik proliferasyon göstermişlerdir. Dalaktan çıkan CD4(+) CD25(+) T hücrelerinin anerjik supresif özellikleri, IL-II tarafından geri döndürülmüştür. Sonuçta anlaşılmaktadır ki, lokal GM-CSF ekspresyonu, toleransı kırmada ve T hücre aracılı otoimmüniteyi başlatmada yeterli bir faktördür. Bu yeni fare modeli, organ-spesifik otoimmünite çalışmalarına yararlı bir model oluşturmaktadır(59).

Günümüzde tüm bu anlaşılabilir doğrultusunda, otoimmün hastalıkların tedavisinde gen terapileri (ör:retroviral otoantijen spesifik murin CD4(+)) T hücrelerinin transdüksiyonu yoluyla yapılan çalışma..) yoğun bir şekilde araştırılmaktadır(60).

MATERYAL VE METOD

Eylül 2000 ile Nisan 2001 tarihleri arasında klinik ve poliklinik ortamında, endoskopi endikasyonu konan 73 hastaya Olympus GIF Type XQ 30 aleti ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Her bir hastadan "The Updated Sydney Sınıflaması"na göre aşağıdaki yerlerden biypsi alındı:

A1: Küçük kurvatur mid-antrum

A2: Büyük kurvatur mid-antrum

IA: Incisura angularis

B1: Küçük kurvatur mid-korpus

B2: Büyük kurvatur mid-korpus

Alınan biyopsi örnekleri, formalinle tespit edildikten sonra rutin doku takibine alınarak 4 µm. kalınlığında kesitler halinde Hematoksilen-Eozin ve *H. pylori*'nin görülmesi için de Toluidin mavisi ile boyandı. Daha sonra ışık mikroskopunda incelendi.

Her hastadan aynı zamanda 4'er cc. kan örneği alınarak serumlar fosfat tamponla 1/40 dilüsyon oranında sulandırıldı. Bunlar da direkt olarak, Bio-Systems S.A. ürünü olan APCA (anti-parietal cell antibody) kitlerine uygulanarak immünfloresans yöntemiyle çalışıldı. Preperatlar, Olympus CH 30 immünfloresan mikroskopunda değerlendirilmeye alınarak pozitif veya negatif şeklinde yorumlandı.

Tüm hastalardan alınan serum örneklerinde Hitachi-Behringler Menheim ELECYCYS 2010 cihazı yardımıyla, ECLIA yöntemi kullanılarak Vitamin-B12 düzeyleri çalışıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 7.5 bilgisayar programında yapıldı. Verilerin analizinde, Chi-square testi (Ki-kare), veriler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Spearman's rho testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 73 hastanın 47' si (%64.4) kadın, 26' sı (%35.6) da erkek olup, yaş ortalamaları sırasıyla 45.4 ve 47.2 idi. Bu 73 hastanın 56' sında (%76.7) *H. pylori* pozitif, 17' sinde (%23.3) *H. pylori* negatifti. *H. pylori* pozitif bireylerin 38' i (%67.8) kadın, 18'i (%32.2) erkek olup, yaş ortalamaları sırasıyla 43.4 ve 40.9 iken; kontrol (*H. pylori* negatif) grubundaki kişilerin ise 10' u (%58.8) kadın, 7' si (%41.1) erkek olup, yaş ortalamaları sırasıyla 50.4 ve 56.2 idi.

H. pylori pozitifliği , olguların 33' inde (%58) A1 bölgesinde, 40' unda (%71) A2, 45' inde (%80) IA, 31' inde (%55) B1 ve 30' unda (%53) B2 bölgelerinde söz konusu idi.

H. pylori pozitif gruptaki bireylerin 8' inde (%14.2), *H. pylori* negatif gruptaki bireylerin ise 3' ünde (%17.6) APCA (anti-parietal cell antibody) pozitif bulundu (**Tablo a**).

Tablo a: Hp (+) ve Hp (-) bireylerin verileri.

Hp (+) bireyler	Sayı (n)	APCA	
		Pozitif	Negatif
Erkek	18(%32.2)	5(%62.5)	14(%29)
Kadın	38(%67.8)	3(%37.5)	34(%71)
Toplam	56(%76.7)	8(%14.2)	48(%85.8)
Hp (-) bireyler			
Erkek	7(%41.1)	2(%66.6)	5(%35.8)
Kadın	10(%58.8)	1(%33.4)	9(%64.2)
Toplam	17(%23.3)	3(%17.6)	14(%82.4)

H. pylori pozitif olgular ile negatif olgular arasında APCA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Yine *H. pylori* pozitifliği ile APCA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Spearman R test, $p>0.05$) (**Tablo b**).

Tablo b: *H. pylori* pozitif olgular ile negatif olgular arasında APCA pozitiflikleri

APCA	HP		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	8	3	11
Negatif	48	14	62
Toplam	56	17	73

Toplam 73 hastanın 30' unda (%41) belli alanlarda atrofik değişiklikler vardı. Hastaların 17' sinde (%31) A1, 15' inde (%27) A2, 11' inde (%20) IA, 8' inde (%14) B1 ve 4' ünde (%7) B2 bölgelerinde atrofi gözlemlendi. Atrofi gözlenen hastaların 20' sinde (%66.6) *H. pylori* pozitif iken, 10' unda (%33.4) negatif bulundu (**Tablo c**).

Tablo c: Atrofi – Hp ilişkisi.

Hp	ATROFİ		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	20	36	56
Negatif	10	7	17
Toplam	30	43	73

H. pylori pozitif bireylerin atrofi bölgelerini belirtmek gerekirse; Toplam 46 bölgenin 14' ü (%30.4) A1, 11' i (%23.9) A2, 11' i (%23.9) IA, 7' si (%15.2) B1 ve 3' ü (%6.5) B2 idi.

Ayrıca APCA pozitif bireylerin 6' sında (%54.4) belli ölçülerde atrofi vardı. Toplam 73 hastanın 25' inde Vit-B12 düşük (≤ 240 pg/ml) idi. Bunların da 16'sında belli derecelerde atrofi varken, 9' unda yoktu (**Tablo d**). Antrumda atrofi olanların 35' inde Vit-B12 düzeyleri normal, 18' inde düşük iken; atrofi korpusta olanların 6' sında Vit-B12 normal, 7'sinde de düşüktü.

Tablo d: Atrofi – VitB12 ilişkisi.

B12	ATROFİ		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Düşük	16	9	25
Normal	14	34	48
Toplam	30	43	73

Atrofi gelişimi açısından *H.pylori* varlığı ile yokluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Vit-B12 düşüklüğü açısından atrofi olanlarla olmayanlar arasında, istatistiksel açıdan fark mevcuttur ($p=0.01$; $X^2=6.28$). Vit-B12 düşüklüğü, atrofi olanlarda sayıca daha fazla idi. Yani, Vit-B12 düşüklüğü ile atrofi arasında pozitif korelasyon vardır (Spearman's rho testi- $r=0.38$; $p=0.001$). Yaş ile atrofi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Atrofinin lokalizasyonu (antrum-korpus) ile, Vit-B12 düşüklüğü arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ancak, iki atrofi bölgesinde *H.pylori* pozitifliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı. Antral atrofideki *H.pylori* pozitifliği oranı corpus atrofisindeki ile karşılaştırıldığında, antral atrofide Hp pozitifliği oranının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.003$; $X^2=7.98$).

APCA pozitifliği ile mukozal atrofi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo e).

Tablo e: Atrofi – APCA ilişkisi.

APCA	ATROFİ		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	7	4	11
Negatif	25	37	62
Toplam	32	41	73

Yine toplam hasta sayısının 29' unda (%39.7) intestinal metaplazi saptandı. İntestinal metaplazinin alanlara göre dağılımı ise; hastaların 8' inde (%16.6) A1, 10' unda (%20.8) A2, 14' ünde (%29.1) IA, 10' unda (%20.8) B1 ve 6' sında (%12.5) B2 şeklindeydi. İntestinal

metaplazili 29 hastanın 25' inde (%86.2) *H. pylori* pozitif. İntestinal metaplazi ile atrofi arasında pozitif korelasyon vardır (Spearman's rho testi- $r=0.38$; $p=0.001$) (Tablo f).

Tablo f: Atrofi – İntestinal metaplazi ilişkisi.

IM	ATROFİ		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	20	10	30
Negatif	12	31	43
Toplam	32	41	73

Yaş ile intestinal metaplazi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yine *H. pylori* pozitifliği ile intestinal metaplazi arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo g).

Tablo g: İntestinal metaplazi – Hp ilişkisi.

Hp	IM		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	25	31	56
Negatif	4	13	17
Toplam	29	44	73

H.pylori varlığı ile inflamasyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$).

ÇALIŞMANIN TÜM VERİLERİ

AD	Y	C	H.P	APC	İM	B12	ATR	AKT	İNFLM	ENDOSKOPI	HIS
01-H.İlterli	25	K	P	N	N	İ	N	N	N	Normal	KG
02-R.Erman	51	E	P	P	N	D	P	N	PP	ADU-Pangastrit	KAG
03-M.Karadu	35	K	N	N	N	D	P	N	P	B.Tipi Kr.Gastrit	KG
04-E.Yıldız	61	K	P	N	P	İ	P	P	PP	AntG BulberErezy	KG
05-K.Altun	31	E	P	N	P	D	P	P	PP	B.Tipi Kr.Gastrit	KAG
06-S.Öner	63	K	P	P	P	D	N	N	PP	Normal	KG
07-İ.Ceylan	72	E	N	P	N	D	P	N	PP	K.Atrofik Gastrit	KG
08-H.Nardan	23	E	P	N	P	D	P	P	P	AntGastrit	HAKG
09-F.Çiftçi	50	K	P	N	N	İ	N	P	PP	ADU	KAG

10-A.Şimşek	65	K	P	N	N	İ	N	P	P	Normal	KG
11-A.Tayfur	43	K	P	N	N	İ	N	P	PP	AntG ADU	KG
12-E.Tekdmr	55	K	P	N	P	İ	P	P	PPP	ADU	KG
13-H.Engin	50	K	N	N	N	İ	N	N	PP	ADU	KG
14-Z.Çağlayan	26	K	P	N	N	D	N	P	PPP	AntG ADU	KAG
15-Z.Ürek	58	K	P	N	N	İ	N	N	PPP	Normal	KG
16-M.Bilgeç	25	E	P	P	N	İ	N	P	PP	AntGastrit	KG
17-S.Sincar	26	E	P	N	P	İ	N	P	PP	Normal	KG
18-B.Evin	43	K	P	N	P	İ	P	P	P	EnterGasRfAntGst	KPG
19-M.Aslan	52	E	N	P	N	İ	N	P	P	Pangastrit	KG
20-K.Akpınar	30	E	P	N	N	İ	N	N	PP	GastritDuodenit	KG
21-A.Coşkun	56	K	P	N	N	İ	N	N	PP	Normal	KG
22-E.Tekdmr	25	K	P	N	N	İ	N	P	PP	AntGastrit	KAG
23-S.Sal	32	E	P	N	P	İ	N	N	P	Normal	KAG
24-Y.Turan	22	E	P	N	P	D	P	P	P	MinAntGastrit	KAG
25-F.Delice	40	K	P	N	P	İ	P	N	P	MinAntGastrit	KAG
26-Z.Kaya	20	K	P	N	P	D	P	N	P	B.Tipi Kr.Gastrit	KAG
27-T.Barlaz	42	E	N	N	P	İ	N	P	P	MinPangastrit	KG
28-G.Anbay	45	K	P	N	N	İ	P	P	P	Normal	KG
29-M.Hocaoğ	25	K	P	N	N	D	P	P	PP	B.Tipi Kr.Gastrit	KAG
30-A.Hüseyin	55	E	P	N	N	D	N	PP	PPP	MinAntGastrit	KAAG
31-P.Tekin	28	K	N	N	P	D	N	N	P	Normal	KG
32-G.Tokay	16	K	P	N	N	D	N	N	P	B.Tipi Kr.Gastrit	KG
33-N.Akdumn	27	E	P	N	P	İ	P	N	P	MinAntGastrit	KG
34-B.Erdür	30	K	P	N	N	İ	N	P	P	MinAntGastrit	KAG
35-B.Abak	68	K	P	N	N	İ	N	N	P	MinAntGastrit	KG
36-Z.Erer	34	K	P	N	N	İ	N	P	PP	Normal	KAG
37-E.Demirtş	46	K	P	N	P	İ	P	P	PP	Normal	KAAG
38-F.Keber	69	K	P	N	P	D	N	N	P	MinAntGastrit	KG
39-E.İlhan	20	K	N	N	P	İ	N	N	P	MinAntGastrit	KG
40-H.Yenigün	43	K	P	N	P	D	N	N	P	MinAntGastrit	KG
41-A.Artut	30	E	P	P	P	D	P	P	P	GasHipersekresyon	KAG
42-Mü.Aslan	32	K	N	N	N	İ	N	PP	PP	Normal	KAG
43-A.Bağoğlu	64	E	P	N	N	İ	N	PP	PP	Reflux Özofajit	KAG
44-Eş.Yıldız	70	K	N	N	P	D	P	N	P	MinAntGastrit	KG
45-B.Haspol	45	E	P	N	N	İ	N	P	PP	B.TipKrG Duodenit	KAG
46-R.Ekinci	35	K	P	N	P	İ	P	P	PP	MinAntGastrit	KG
47-Z.Yıldırım	65	K	P	N	N	İ	N	P	P	Hiatal Herni	KAAG
48-C.Tanrıvrđ	30	K	P	N	P	D	P	P	PP	MinAntGastrit	KAG
49-M.Aluten	61	E	N	N	N	Y	P	PPP	PPP	Normal	KAG
50-F.Kılıç	45	K	P	N	P	D	P	P	PP	Normal	KAG
51-A.Baskın	60	E	P	P	P	D	P	P	PP	MinAntGastrit	KAG
52-E.Sorgun	48	K	P	N	N	İ	N	P	PP	MinAntGastrit	KAG
53-Y.Öztural	45	K	P	N	N	İ	P	PP	PPP	Normal	KG
54-B.Emiş	56	E	P	P	N	İ	N	P	PP	AntralGastrit	KAG
55-H.Yurci	38	K	P	N	N	İ	N	P	PP	Normal	KG
56-Ş.Dilek	26	K	P	N	P	İ	P	P	PP	AntralGastrit	KG

57-E.Alpboğa	45	K	P	P	N	İ	P	N	PP	MinAntGastrit	KG
58-K.Dağdelin	62	K	N	N	N	İ	N	N	PP	AlkalenRefluxGst	KG
59-L.Çişem	53	K	N	N	P	İ	N	P	PP	MinAntGastrit	KAG
60-M.Cuma	75	E	N	N	P	İ	N	N	P	BTipKG RefÖzfit	KG
61-I.Gönüler	45	K	P	N	P	D	P	N	PP	MinAntGastrit	KG
62-R.Yıldırım	40	E	P	N	P	İ	P	P	PP	BTipKG RefÖzfit	KG
63-F.Çakan	55	K	P	P	N	İ	P	N	P	Pangastrit	KG
64-M.Unaç	70	E	P	N	N	İ	P	P	PP	Normal	KG
65-G.Tanrıkul	48	K	P	N	N	D	N	PP	PP	AntGastritDuoÜlse	KAG
66-S.Kacar	62	E	N	N	N	D	N	P	PP	AlkalenPangastrit	KAG
67-B.İlhan	70	K	P	N	N	D	P	P	PP	PylorDisfonksyonu	KAG
68-MD.Sözgn	30	E	N	N	N	İ	N	P	PP	ADU	KG
69-Z.Yaman	86	K	N	N	N	İ	N	N	PPP	FundusPolip	KG
70-C.Yılmaz	63	E	P	N	N	Y	N	N	PPP	GastrikAtrofi	KG
71-S.Karabıt	29	K	P	N	N	İ	N	P	PP	MinAntGastrit	KAG
72-M.Belikara	60	E	P	N	N	Y	N	N	N	GastrikAtrofi	KG
73-F.Artan	68	K	N	P	P	D	P	N	P	Normal	KG

((Y:yaş C:cinsiyet H.P:*H. pylori* APC:antiparietal cell antibody IM:intestinal metaplazi
 ATR:atrofi B12:vitamin-B12 AKT:aktivite INFLM:inflamasyon HİS:histoloji KG:kronik
 gastrit ADU:akut duodenal ülser KPG:kronik pangastrit KAG:kronik aktif gastrit
 KAAG:kronik aktif atrofik gastrit HAKG:hafif atrofik kronik gastrit İ:ideal D:düşük Y:yüksek
 P:pozitif N:negatif))

TARTIŞMA

H.pylori 'nin gastrit ile ilişkisi yetmişli yıllardan itibaren gündeme gelmiştir. Bilindiği gibi *H.pylori* enfeksiyonu, dünyadaki en yaygın kronik bakteriyel hastalıktır (3). Bu mikroorganizma non-invaziv olmasına rağmen, immün ve inflamatuvar cevabı güçlü bir şekilde uyatabilmektedir.

Mide submukozasının PNL hücreleri ile infiltrasyonu *H.pylori* enfeksiyonu için karakteristiktir(23). Mide mukozası, üstte foveolar ve daha alttaki glanduler tabakalardan oluşmuştur. Glanduler tabakadaki gastrik glandlar foveolar tabakanın pit'lerine açılırlar. Korpusta sırasıyla asit, intrinsek faktör ve pepsinojen salgılayan sıkıca paketlenmiş bu glandlarda spesyalize parietal ve esas hücreler bulunur. Daha gevşek paketlenen antral glandlar, temelde mukus üreten hücreleri barındıran tübüllerden oluşurlar. Atrofik gastrit, bu gastrik glandların ve özelleşmiş hücrelerin sayıca azalması veya tamamen kaybolmasıyla karakterize bir durumdur. Bu kayıp sıklıkla, sonuçta intestinal metaplaziye giden aşamalı metaplastik farklılaşmaya yol açmaktadır. Birinci tip atrofi nisbeten nadir olup, korusu tutar ve intrinsek faktör ile parietal hücrelerin proton pompasına karşı otoantikörlerin olduğu otoimmün gastrit tarafından oluşturulur. Bunda vit-B12 malabsorbsyonu ve pernisiyöz anemi ile ilişki söz konusudur. İkinci tip atrofide antrum (ve kısmen korpus) ön planda tutulmuştur ve çoğunlukla incisural bölgede en şiddetlidir. Bu nedenle Multifokal Atrofik Gastrit olarak adlandırılır. Yapılan geniş serili bir çalışmada multifokal atrofik gastrit gelişme oranı, *H.pylori* ile enfekte şahıslarda dokuz kat yüksek bulunmuştur (25). Atrofi midenin büyük bir kısmını tutunca, değişen mukozal yüzey ve azalan gastrik asit üretimi *H.Pylori* kolonizasyonunu güçleştirmekte ve enfeksiyon kendiliğinden kaybolmaktadır. Retrospektif olarak atrofik gastritli yaşlılar incelendiğinde, *H.pylori* ile atrofi birlikteliği saptanamayabilir. Bunun yanı sıra artık açıktır ki, atrofik gastrit yaşla birlikte ortaya çıkan fizyolojik bir süreç değil, çoğunlukla *H.pylori* enfeksiyonunun bir sonucudur (61).

Biz çalışmamızda, *H.pylori* enfeksiyonunun klinik ve histolojik parametreleri için APCA (antiparietal cell antibody) ilişkileri ve bu enfeksiyonun histolojik bulgular (atrofi, intestinal metaplazi, inflamasyon) ile bağlantısını ortaya koymayı amaçladık. Netlik kazanmamış olan *H.pylori* ile atrofik gastrit arasındaki ilişkiye katkı sağlamanın önemli olduğunu düşündük..

Yapılan bazı çalışmalarda *H.pylori* enfeksiyonunun, mide parietal hücresi içindeki kanaliküler yapılarla karşı reaktif olarak gelişen anti-gastrik otoantikörlerle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu vurgulanmıştır (62, 63, 64, 65, 66). Bir çalışmada ise *H.pylori* enfeksiyonunun Pernisiyöz anemililerde sık olmadığı ve bunun, pernisiyöz anemide Tip-A

gastriti gelişiminde olası bir faktör olarak görülmediği bildirilmiştir (67). Bununla birlikte gözlemler, pernisiyöz anemili hastaların geçmişte *H.pylori* ile enfekte olma olasılığını ekarte ettirmiyordu.

Çalışmamızdaki 47' si kadın, 26' sı erkek toplam 73 hastanın yaş ortalamaları sırasıyla 45.4 ve 47.2 idi. Bunların 56' sında *H.pylori* pozitif iken 17' sinde negatifti. Klasik APCA açısından bakıldığında, *H.pylori* pozitif bireylerin 8 (%14.2)' inde, negatif bireylerinse 3 (%17.6)' ünde bu otoantikor pozitif bulundu. Bu iki grup arasında APCA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Spearman rho test, $p > 0.005$). Yaş profili *H.pylori* ile enfekte hastalarda otoantikor pozitif grup ile negatif grup arasında anlamlı bir fark göstermedi.

Oysa yapılan çalışmalarda *H.pylori* ile enfekte hastaların %30' unda APCA otoantikorları saptanabilmektedir (65, 68). Bizde bu oran %14.2 olarak bulundu. Bu otoantikorlarla gastrik korpus gastriti arasında korelasyon doğrulanıp, atrofinin bir nedeni olmasa da bir sonucu olabileceği belirtilmiştir (65).

Farklı *H.pylori* enfeksiyon seyirlerinin, farklı bakteriyel virulan faktörler eksprese eden suşlara bağlı olabileceği olasıdır (69). Bununla birlikte bu oluşumda konak faktörlerinin rolü daha az araştırılmıştır.

Negrini ve arkadaşları ile Appelmelk ve arkadaşları, gastrik epitel hücrelerinde eksprese olan Lewis kan grubu antijenleri ile *H.pylori* üzerindeki epitoplarda moleküler benzerlik olduğunu öne sürmüşlerdir (64,70, 19). Böylece *H.pylori* enfeksiyonu gastrik otoantijenlerle çapraz reaksiyon veren antikorları stimüle edebilmekte ve bu immünolojik mekanizma, *H.pylori* ile gastrit arasındaki patojenik bağı temsil edebilmektedir (64). Başka bir deyişle, *H.pylori* tarafından Lewis antijenlerinin eksprese edilmesi özellikle gastritte, otoantikorların gastrik glikoprotein hedeflerini tanıyarak otoimmün inflamasyona yol açan bir bağışıklık yanıtını uyarabilir (12). Bu otoimmün mekanizma hücre zedelenmesine yol açarak gastrit gelişimine katkıda bulunabilir.

Atrofik gastrit ile *H.pylori* arasında yakın bir ilişki var görülmele beraber, tüm enfekte hastalarda atrofi meydana gelmemektedir. Enfekte hastalarda atrofinin gelişme riski, gastritin şiddetiyle paralellik göstermektedir. Gastritin şiddetini ise *H.pylori* suşu ve konağın özellikleri belirlemektedir. Örneğin; Cag-A pozitif *H.pylori* suşu ile enfekte şahısların atrofik gastrite yakalanma riskinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (71). Kimi çalışmalarda ise *H.pylori* enfeksiyonunun, atrofi gelişiminde major risk faktörü olduğu belirtilmiştir (72). Ancak *H.pylori*' nin gastrik gland kaybına nasıl neden olduğu tam bilinmemektedir.

Çalışmamızdaki 73 hastanın 30' unda belli alanlarda ve derecelerde atrofik değişiklikler vardı. Bunların da 20' sinde *H.pylori* pozitif iken, 10' unda negatifti. Atrofiyi en

sık (minimal düzeyde) A1 (küçük kurvatur mid-antrum) bölgesinde bulduk (%30.4). Bu sonuçlara göre atrofi gelişimi açısından *H.pylori* varlığı ile yokluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Halen üzerinde çalışmaların sürdürüldüğü gastrik atrofinin gelişim mekanizması açık olmayıp, muhtemelen multifaktöryeldir. *H.pylori* ile enfekte atrofik gastritli hasta popülasyonu oranı belirgin coğrafi farklılıklar gösterdiğinden, major faktör çevresel olabilir.

Kanımızca, çalışmamızdaki sonuçlar atrofik gastrit ve otoimmünite ile *H.pylori* ilişkisinin tam olarak ortaya konması için ileri araştırmalara gereksinim olduğu gerçeğini gözler önüne serme niteliği kazanmaktadır.

Çalışmamızda vit-B12 düşüklüğü açısından, atrofi olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p=0.01$; $X^2=0.628$). Vit-B12 düşüklüğü, atrofi olanlarda sayıca daha fazla idi. Yani, vit-B12 düşüklüğü ile atrofi arasında pozitif korelasyon vardır (Spearman rho testi. $r=0.38$; $p=0.01$). Yaş ile atrofi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Atrofinin lokalizasyonu (antrum veya corpus) ile vit-B12 düşüklüğü arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu durum, hastalarda otimmün bir atrofik gastrit olan Pernisiyöz aneminin olmaması ve bu hasta grubunda vit-B12 düşüklüğü yapacak başka nedenlerin olasılığını akla getirmektedir.

Bununla birlikte biz, iki atrofi bölgesinde *H.pylori* pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Antrumdaki atrofide *H.pylori* pozitifliği sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.003$; $X^2=7.98$). Bu durumda, antral atrofide *H.pylori*'nin önemli role sahip olduğu kanısındayız..

Buna dayanarak *H.pylori* eradikasyonunun, atrofi gelişmiş bireylerde bu süreci durdurup, durduramayacağı veya geriletip, geriletemeyeceği sorusu akla gelmekte ve bunun için de ileri çalışmalara gereksinim olduğu ortaya çıkmaktadır. Atrofidan intestinal metaplaziye, buradan da aşamalı metaplastik diferansiasyona giden yolu bu noktadan kırmanın öneminin zaman içinde daha iyi anlaşılabilceği kanısındayız.

Daha önce de değinildiği gibi, midede devam eden kronik iltihap (gastritis), intestinal metaplazi ile sonuçlanır. Bu durum, mide epitelinin şekil değiştirerek mide asidinden kurtulmak için oluşturduğu bir korunma mekanizmasıdır. İntestinal metaplazide ilginç bir özellik de, artık bu alanlarda *H.pylori* kolonizasyonunun mümkün olmamasıdır. Çünkü bilindiği gibi, *H.pylori* ancak gastrik epitele yapışarak kolonize olabilir (32). Bir çalışmada, geçmişte *H.pylori* enfeksiyonu saptanmış hasta grubunda APCA pozitiflik sıklığı intestinal metaplazililerde (%90), metaplazi olmayanlardan (%50) yüksek bulunmuştur (66). Bu da *H.pylori* enfeksiyonunun APCA üretimi ile ilişkili olabileceğini, ve persistan kronik gastrit ile intestinal metaplaziye katkıda bulunabileceği sonucunu doğurmuştur.

Biz, toplam 73 hastanın 29' unda intestinal metaplazi saptadık. Metaplazi, alanlara dağılım bakımından en sık (%29.1) IA (incisura angularis) bölgesindeydi. İntestinal metaplazili 29 hastanın 25' inde (%86.2) *H.pylori* pozitif idi. Metaplazililerin 4' ünde(%13.7) APCA pozitif idi. APCA pozitif olanların ise 4' ünde intestinal metaplazi varken, 7' sinde metaplazi saptayamadık. *H.pylori* pozitif hastaların APCA pozitiflik sayısı, intestinal metaplazililerde 3 (%12), metaplazi olmayanlarda ise 22 (%88) idi. Yaş ile intestinal metaplazi arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0.05$). Bununla birlikte, *H.pylori* pozitifliği ile intestinal metaplazi arasında olduğu gibi, APCA ile intestinal metaplazi arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamadık ($p>0.05$).

Çalışmamızda, intestinal metaplazi ile atrofi arasında pozitif korelasyon söz konusu idi (Spearman's rho test $r=0.38$; $p=0.001$). Bu sonuç, daha önce değindiğimiz atrofiden, intestinal metaplaziye gidiş basamağını doğrular niteliktedir..

İntestinal metaplazililerin %86.2' sinde *H.pylori* pozitif idi. Ancak bunların geçmiş hakkında bilgi sahibi değiliz. İntestinal metaplazi ile *H.pylori* pozitifliği arasında pozitif korelasyon kurulamamasının nedeni, bu bölgelere artık *H.pylori* ' nin kolonizasyonunun zorluğundan kaynaklanabilir. Belki de intestinal metaplazililerin hepsi geçmişte bu mikroorganizma ile enfekte idiler.

Tüm bu karşıt sonuçları değerlendirmede, ileri çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız..

ÖZET

Helicobacter pylori enfeksiyonu, dünyadaki en yaygın kronik bakteriyel hastalıktır. Atrofik gastrit, tanım olarak gastrik glandların ve özelleşmiş hücrelerin sayıca azalması veya tamamen kaybolmasıyla karakterize bir durumdur. Bu kayıp, sıklıkla intestinal metaplaziye giden aşamalı metaplastik farklılaşmaya yol açmaktadır.

Çalışmamızda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun atrofik gastrit sürecine katkısında, gastrik anti-parietal hücre antikoru (APCA) ve intestinal metaplazi ile olan ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Klinik olarak endoskopi endikasyonu konan 73 hastaya üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Her hastanın midesinden The Updated Sydney sınıflamasına göre beşer alandan biyopsiler alındı. Alınan biyopsi örnekleri kesitler halinde Hematoksilen Eozin ve *Helicobacter pylori*'nin görülmesi için de Toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Tüm hastalardan alınan serum örnekleri, doğal rat dokulan kullanılarak bakılan klasik anti-parietal hücre antikorları için immünfloresans ile test edildi. Veri analizleri, Chi-Square testi, veriler arası ilişkilerin belirlenmesi için de Spearman's rho testi kullanıldı.

Çalışmaya alınan 73 hastanın 47'si kadın, 26'sı erkek olup, yaş ortalamaları sırasıyla 45.4 ve 47.2 idi. Bunların 56'sında (%76.7) *Helicobacter pylori* pozitif, 17'sinde (%23.3) ise negatifti. *Helicobacter pylori* pozitif hastaların 8'inde (%14.2) ve *Helicobacter* negatif hastaların 3'ünde (%17.6) APCA pozitif bulundu. Bu iki hasta grubu arasında APCA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 73 hastanın 30'unda belli alanlarda (en sık küçük kurvatur mid-antrum) atrofik değişiklikler vardı. Atrofi gözlenen hastaların 20'sinde (%66.6) *Helicobacter pylori* pozitif idi. Atrofi gelişimi açısından da *Helicobacter pylori* varlığı ile yokluğu arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak bölgelere dağılımda, antral atrofide *Helicobacter pylori* pozitifliği oranı, corpus atrofisinden anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.003$; $\chi^2=7.98$). Yaş ile atrofi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. Yine 73 hastanın 29'unda -en sık incisura angulariste olmak üzere- intestinal metaplazi vardı. İntestinal metaplazilerin 25'inde (%86.2) *Helicobacter pylori* pozitifti. Yaş ile intestinal metaplazi arasında da anlamlı bir korelasyon yoktu. İntestinal metaplazi ile *Helicobacter pylori* pozitifliği arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Ancak intestinal metaplazi ile atrofi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (Spearman's rho test $r=0.38$; $p=0.00$).

Sonuç olarak, *Helicobacter pylori* ile atrofik gastrit arasında korelasyon kurulamamasında, atrofik gastrit patogeneğinde *Helicobacter pylori* dışında faktörlerin (örneğin; gastritin şiddeti, çevresel faktörler, konak faktörleri..) ve farklı virulan faktörler

eksprese eden *Helicobacter pylori* suşlarının etkili olduğu kanısı bizde hakim oldu. Atrofi den intestinal metaplaziye giden yolda, bu bireylerin geçmişte bu mikroorganizma ile enfekte olma olasılıkları henüz ekarte edilebilmiş değildir. Çünkü atrofi midenin büyük bir kısmını tutunca, değişen mukozal yüzey ve azalan gastrik asit üretimi *Helicobacter pylori* kolonizasyonunu güçleştirmekte ve enfeksiyon kendiliğinden kaybolmaktadır. Gastrit gelişimine otoimmüitenin katkısını görmek için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Atrofi ile intestinal metaplazi arasındaki yakın ilişki ise, *Helicobacter pylori* eradikasyonunun atrofi ve dolayısıyla da intestinal metaplaziyi geriletmedeki etkili rolünü bir gün destekleyecek gibi görünmektedir. Bunu anlamak için de zamanla yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu açıktır..



KAYNAKLAR

- 1)David AP. Ulcerogenesis: integrating the roles of *H. pylori* and acid secretion in duodenal ulcer. AMJ Gastroenterol 1997;92:8-13
- 2)Allen P. What's the story of *H. pylori*? The Lancet, March 2001;357:694-95
- 3)Cave DR. Transmission and epidemiology of *H. pylori* AMJ Med 1996;100:12-17
- 4)Malfeheimer P, Michetti P, Price A, et al. *H. pylori* on Atlas. Science press. Ltd, 1996.
- 5)Atherton JC, Blaser MJ. *H. pylori* infections. Harrison's Principles of Internal Medicine 2001;Vol 1:960-3
- 6)Chang J, Marshall BJ, Barkin BS, et al. Occupational exposure to *H. pylori* for the endoscopy professional. AMJ Gastroenterol. 1994;89:1987-1992
- 7)Fennerty MB. *H. pylori* Arch Intern Med. 1994;154:721-7
- 8)Logan RPH. Adherence of *H. pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10:3-15
- 9)Calam J. Pathogenic mechanism. Bailliere's Clinical Gastroenterol. Internal practise and research. 1995;9:3:487-506
- 10)Covacci A, Falcow S, Berg DE, Rappuoli R. Did the inheritance of a pathogenecity island modify the virulance of *H. pylori*? Trends microbiol. 1997;5:205-8
- 11)Sakagami T, Vella J, Dixon MF,O'Rourke J,Radcliff F, et al. The endotoxin of *H. pylori* is a modulator of host-dependent gastritis. Infect Immun 1997;65:3462-4
- 12)Wirth HP, Yang M, Tham KT, Blaser MJ. *H. pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. Gastroenterology. 1997;111:1091-1098
- 13)Peek RM, Blaser MJ. Pathophysiology of *H. pylori* induced gastritis and peptic ulcer disease AMJ Med. 1997;102:200-7
- 14)Calam J, Gibbon A, Healey ZV, et al. How does *H. pylori* cause mukosal denage? It's effect on acid and gastrin physiology. Gastroenterology 1997;113:43-9
- 15)Kosuren TU. Antibody titres in *H. pylori* infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy. Ann Med 1995;27:605-7
- 16)Robert J. Owen. Moleküler biyolog gözüyle genom. Current opinion in Gastroenterology 1998;14(ek1):1-3
- 17)Del Prete G. The concept of Type-I and Type-II helper T-cells and their cytokines in humans. Intern Rev Immunol. 1998;16:427-455
- 18)Molinary M, Salio M, Galli C, Norais N, Rappuoli R, et al. Selective inhibition of li-dependent antigene presentation by *H. pylori* toxin Vac-A. J. Exp. Med 1998;187:135-140

19)Appelmek BJ, Negrini R, Moran AP, Kuipers EJ. Molecular mimicry between *H. pylori* and the host. Trends Microbiol. 1997;5:70-3

20)Cutler AF. Diagnostic tests for *H. pylori* infection Gastroenterologist 1997;5:202-212

21)Piccolomini R, Bonaventura G, Festi D, Catamo G, Carbone F, et al. Optimal combination of media for primary isolation of *H. pylori* from gastric biopsy specimens. J.Clin Microbiol 1997;35:1541-1544

22)Şimşek İ, Soytürk M. *H. pylori*'nin neden olduğu hastalıklar ve etki mekanizması. Güncel Gastroenteroloji TGV yayın organı. Aralık 1999;3(4):381-2

23)Parsonnet J. *H. pylori*. Infect Dis Clin of North Am. 1998;12:185-97

24)Peterson WL, Graham DY. *H. pylori*. Sleisenger and Fordtrain's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis Management. 1998(6. Ed);1: 604-619

25)Kuipers EJ, Appelmek BJ. *H. pylori* and atrophic gastritis. Biomed and Pharmacother 1997;51:150-155

26)Mc Carthy DM. Peptic ulcer disease. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology/Lange 1996;293-307

27)Gillen D, El-Omar EM, Wirz AA, Ardil JES,McColl KEL. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *H. pylori* infected healthy subjects. Gastroenterology 1998;114:50-57

28)The European Helicobacter pylori study group. Current European concepts in the managements of *H. pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut 1997;41:8-13

29)Labenz J, Malfertheiner P. *H. pylori* in gastroesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? Gut 1997;41:277-280

30)Labenz J, Blum A, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M. Borsch G. Curing *H. pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997;112:1442-7

31)Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, Labenz J, Roessner A, Malfertheiner P. Prevalence and pattern of *H. pylori* gastritis in the gastric cardia. AMJ.Gastroenterol 1997;92:2220-2224

32)Filipe MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J. Cancer 1994;57:324-9

33)Blaser MU, Perez-Perez GI, Kleanthous H,Cover TL,Peek RM, et al. Infection with *H. pylori* strains possessing Cag-A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. Cancer Res. 1995;55:2111-2115

- 34)**Parsonnet J, Friedmann GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with Cag-A positive or Cag-A negative *H. pylori* infection. *Gut*. 1997;40:297-301
- 35)**Stolte M. *H. pylori* gastritis and gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1992;33:745-6
- 36)**Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *H. pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med*. 1995;122:767-9
- 37)**Misiewicz JJ, Harris AW, Bardha KD, Levi S, O'Morain CA, et al. Lansoprazole Helicobacter pylori Study Group. One week triple therapy for *H. pylori*: a multicentre study. *Gut* 1997;41: 735-739
- 38)**Kınıklı G, Turga M. Otoimmünite. *Klinik immünoloji AÜTF* 1997;S:76-77
- 39)**Kroemer G, Martinez. Mechanisms of self tolerance. *Immunol Today* 1992;13:401-454
- 40)**Michel BA. Autoimmune Diseases. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000 Mar 16;89:477-80
- 41)**Kılıçturgay K. Self tolerans ve otoimmünite. *AÜTF İmmünoloji* 2000;S:248
- 42)**Butazzo G, et al. Role of aberrant HLA-DR Expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983;2:1115
- 43)**Schoenfeld Y, Schwartz RS. Immunologic and genetic factors in autoimmune diseases. *N Eng J Med* 1984;311:1019
- 44)**Smith DA, Germolec DR. Introduction to immunology and autoimmunity. *Environ health perspect*. 1999;107(suppl 5):661-665
- 45)**Theofilopoulos AN, Koundouris S, Kono DH, Lawson BR. The role of IFN-gamma in SLE: a challenge to the Th-1/Th-2 paradigm in autoimmunity. *Arthritis Res* 2001;3(3):136-41
- 46)**Barnaba V, Sinigaglia F. Molecular mimicry and Tcell-mediated autoimmune disease. *J Expl Med* 1997;185:1529-1531
- 47)**Oldstone MBA. Molecular mimicry and immun-mediated diseases. *FASEB J*. 1998;12:1255-1265
- 48)**Carroll MC. The role of complement in B-cell activation and tolerance. *Adv Immunol* 2000;74:61-8
- 49)**Zheng XX, Steele AW, Hancock WW, Kawamoto K, Li XC, et al. IL-2 receptor-targeted cytolytic IL-2/Fc fusion protein treatment blocks diabetogenic autoimmunity in nonobese diabetic mice. *J.Immunol* 1999; Oct 1;163(7):4041-8
- 50)**Refaeli Y, Abbas AK. Role of cytokines in autoimmunity. *Eur Cytokine Netw* 1998 Sep; 9(3 suppl):81-2
- 51)**Ravirajon CT, Pittoni V, Isenberg DA. Apoptosis in human autoimmune diseases. *Int Rev Immunol* 1999;18(5-6):563-589

- 52)**Jackson CE, Puck JM. Autoimmun lymphoproliferative syndrome, a disorder of apoptosis. *Current Opin. Pediatr* 1999;11:52-527
- 53)**O'Reilly Y, Strasser A. Apoptosis and autoimmun disease. *Inflamm Res* 1999;48:5-21
- 54)**Falcone M, Sarvetnick N. Cytokines that regulated autoimmun responses: *Curr Opin Immunol.* 1999 Dec;11(6):670-6
- 55)**Wrenshall LE, Platt JL. Regulation of T-cell homeostasis by heparan sulfate-bound IL-2 *J.Immunol* 1999Oct 1;163(7):3793-3800
- 56)**Rao T, Richardson B. Environmentally induced autoimmun disease: potential mechanisms. *Environ Health Perspect.* 199 Oct;107 suppl 5:737-742
- 57)**Lydyard PM, Van Eden W. Heat Shock Proteins: immunity and immunopathology. *Immunol Today* 1990;11:228-9
- 58)**Macphail S. Superantigenes: mechanisms by which they may induce, exacerbate and control autoimmun diseases. *Int Rev Immunol.* 1999;18(1-2):141-180
- 59)**Biondo M, Nasa Z, Marshall A, Toh BH, Alderuccio F. Local transgenic expression of granulocyte macrophage-colony stimulating factor initates autoimmunity. *J. Immunol*2001 Feb 1;16(3): 2090-9
- 60)**Fathman CG, Costa GL, Seroogy CM. Gene therapy for autoimmune disease. *Clin Immunol* 2000 Apr;95(1 ptz):39-43
- 61)**Katellaris PH, Seaw F, Lin BPC, Napoli J, Ngu MC, Jones DB. Effect of age, *H.pylori* infection and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastric acid secretion in healthy men. *Gut* 1993;34:1032-7
- 62)**Faller G, Steininger H, Kranzlein J, Maul H, et al. Antigastric autoantibodies in *H.pylori* infection: implications of histological and clinical parameters of gastritis. *Gut; London; Nov* 1997;41(5):619-623
- 63)**Faller G, Steiner H, Appelmek B, Kirchner T. Evidence of novel pathogenic pathways for the formation of antigastric autoantibodies in *H.pylori* gastritis. *J. Clin Pathol* 1998 Mar; 51(3):244-5
- 64)**Negrini R, Lisato L, Zanella I, Cavazzini L, Gullini S, et al. *H.pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991 Aug; 101(2): 437-45
- 65)**Vorobjava T, Faller G, Maaros HI, Sipponen P, Villako K, et al. Significant increase in antigastric autoantibodies in a long term follw-up study of *H.pylori* gastritis. *Virchow's Arch* 2000 Jul; 437(1):37-45

66)Basso D, Galla N, Zambon CF, Baron M, Navaglia F, et al. Antigastric autoantibodies in *H.pylori* infection: role in gastric mucosal inflammation. Int J Clin Lab Res 2000; 30(4):173-8

67)Haruma K, Komoto K, Kawaguchi H, Okamoto S, Voshihara M, et al. Pernicious anemia and *H.pylori* infection in Japan: evaluation in a country with a high prevalence of infection. Gastroenterology 1995 Jul; 90(7):1107-10

68)Faller G, Winter M, Steinenger H, Lehn N, Meining A, et al. Decrease of gastric autoantibodies in *H.pylori* gastritis after cure of infection. Oathol res Pract 1999; 195(4):243-6

69)Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SGM, Blaser MJ. *H.pylori* and atrophic gastritis: importance of the Cag-A status. J Natl Cancer Inst 1995; 87:1777-80

70)Appelmek BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinali GO, et al. Potential role of molecular mimicry between *H.pylori* lipopolisaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. Infect Immun 1996; 64:2031-40

71)Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long term sequelae of *H.pylori* gastritis. Lancet 1995; 345:1525-8

72)Kawaguchi H, Haruma K, Kamato K, et al. *H.pylori* infection is major risk factor for atrophic gastritis. AMJ Gastroenterology 1996 May; 91(5) 959-62