

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

HELICOBACTER PYLORI (+) HAMİLE KADINLARIN YENİ DOĞAN BEBEKLERİNDE HELICOBACTER PYLORI ENFEKSİYONU RİSKİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mehmet DURSUN

T. 54709

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Vedat GÖRAL

İÇİNDEKİLER

1-ÖNSÖZ.....	2
2-GİRİŞ.....	3
3-Helicobacter pylori ile ilgili genel bilgiler.	
3.1-Tanım.....	4
3.2-Bakteriyoloji.....	4-7
3.2.1-Tarihçe.	
3.2.2-Helicobacter pylori'nin kaynakları.	
3.2.3-Helicobacter pylori'nin kültür ortamları.	
3.2.4-Helicobacter pylori'nin genel bakteriyolojik özellikleri.	
3.3- Epidemiyoloji.....	8-10
3.3.1-Prevalans.	
3.3.2-Bulaşma.	
3.4-Patojenik Mekanizmalar.....	11-21
3.4.1-Bakteriyel Faktörler.	
3.4.2-Helicobacter pylori'ye konak cevabı.	
3.4.3-Asit ve hormonal salgıdaki değişiklikler.	
3.5-Helicobacter pylori enfeksiyonunun klinik şekilleri.....	22-28
3.5.1-Gastrit.	
3.5.2-Peptik ülser.	
3.5.3-Non-Ülser Dipepsi.	
3.5.4-Gastrik kanser.	
3.5.5-MALT Lenfoma.	
3.6-Tanı.....	29-31
3.6.1-İnvaziv yöntemler.	
3.6.2-Non-invaziv yöntemler.	
3.7-Tedavi.....	32
4-Materyal ve Metot.....	35
5-Bulgular.....	36
6-Tartışma.....	38
7-Özet.....	42
8-Kaynaklar.....	43-48

1-ÖNSÖZ

Birçok üst GİS hastalığının patogeneğinde Helicobacter pylori(Hp)'nin rolünün son 10 yıl içerisinde daha iyi anlaşılmasıyla çok sayıda çalışmanın bu alanda odaklaşmasına yol açmıştır.Hp'nin MALT Lenfoması Mide Ca gibi farklı ve ciddi antitelerle yakın ilişkisi mevcuttur.Bu enfeksiyonun yüksek prevalansıda göz önüne alınırsa ciddi hastalıklar açısından risk altında olan çok sayıda insanın olduğu kolayca anlaşılmaktadır.Bununla birlikte Hp'nin geçiş yolları hakkında henüz çok fazla bilgi maalesef mevcut değildir.Bu nedenle çalışmamızda, annesi Hp açısından pozitif olan yenidoğan çocukların risk altında olup olmadıklarını araştırdık.

Hem Tıp fakültesinde öğrenci olduğum yıllar da,hem de araştırma görevliliği döneminde yetişmemde değerli katkılarını esirgemeyen saygın hocalarım: İç hastalıkları ABD başkanı sayın Prof.Dr.Ekrem Müftüoğlu'na, Sayın Prof.Dr.Fikri Canoruç'a, Sayın Prof.Dr.Halil Değertekin'e, Sayın Prof.Dr. Bünyamin Işıkoğlu'na, Sayın Prof.Dr.M.Salih Yıldırım'a, Sayın Prof.Dr.İsmet Aydın'a, Sayın Doç.Dr.Nizamettin Toprak'a, Sayın Doç.Dr.M.Emin Yılmaz'a, Sayın Doç.Dr.Orhan Yazanel'e, Sayın Yrd.Doç.Dr.Orhan Ayyıldız'a, Sayın Uz.Dr.Mithat Bahçeci'ye, Sayın Uz.Dr. Naci Tiftik'e ve tez konusunda çalışma imkanı tanıyan, tez ile ilgili incelemelerin yapılmasında ve yürütülmesinde büyük emeği geçen,eğitimim süresince becerimin artmasında katkıda bulunan Sayın Doç.Dr.Vedat Göral'a ve 4 yıldır iç hastalıkları ve kardiyoloji ABD'da beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca serumların serolojik incelenmesi aşamasında yaptıkları yardımdan ötürü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görevli öğretim üyelerinden Sayın Prof.Dr.Serap Haşçelik'e ve Sayın Prof.Dr. Halis Şimşek'e teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr.Mehmet DURSUN

2- GİRİŞ

Hp 0.5-1.0 µm genişliğinde ve 2.5-4.0 µm uzunluğunda, küçük, kıvrımlı, mikroaerofilik, gram (-) bir basildir(1). Hp midenin zor şartlarında yaşayabilen ender mikroorganizmalardan biridir. Hp'nin yarattığı Üst GİS hastalıklarıyla ilişkisinin saptanmasıyla bu hastalıklara bakışta da önemli değişiklikler olmuştur. Öyle ki peptik ülser, gastrit, NÜD gibi hastalıkların enfeksiyöz hastalıklar olabileceği tartışılmaya başlanmıştır.

Hp' nin prevalansı sosyoekonomik gelişmeyle yakın ilişkilidir. Soyoekonomik yönden fakir olan ülkelerde prevalans yüksektir. Gelişmiş ülkelerde çocuklardaki prevalans düşük iken yaşla birlikte artış izlenmektedir. Hp' nin bulaşma yolları net bilinmiyor. Oral-oral, fekal-oral geçişin olabileceği ifade ediliyor.

Çalışmamızda 48 anneden ve yeni doğan çocuklarından simultane kan örnekleri alındı ve serolojik çalışmaya tabi tutuldu. Amaç Hp pozitif olan annelerin çocuklarının antikor düzeylerini tespit etmek ve risk altında olup olmadıklarını saptamaktır.

3- HELICOBACTER PYLORI İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER:

3.1.Tanım:

Gram(-) kıvrımlı bir basil olan Hp, midenin asit şartlarında yaşamını idame ettirebilen nadir organizmalardandır.Oldukça hareketli olup gastrik, nadiren de metaplastik duodenal ve özefagus mukus tabakası içinde yaşar(1).Midedeki Hp antruma yerleşme eğilimindedir.Bununla birlikte corpusta da bulunabilir. Birkaç gastroduodenal inflamatuvar ve neoplastik hastalıkların etyolojisinde Hp'nin ana rol oynadığına ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır.Hp enfeksiyonunun eradikasyonu sonrası bu hastalıkların önemli bir kısmının gerilediği çalışmalarla gösterilmiştir.

3.2-BAKTERİOLOJİ:

3.2.1-Tarihçe:

İlk kez 1893 yılında Bizzoera tarafından kedi ve köpeklerin midesinde spiral organizmaların varlığı bildirildi. Bu yüzyılın başlarında Krienitz(1906) ve Luger(1917) insan midesindeki ülser karsinomların nekrotik meteryallerinde ve gastrik lezyonlarda spiral şeklinde organizmalar tespit etmeyi başardılar.

Lucky ve Seth 1924 yılında kedi ve diğer hayvanların midesinde üreazın varlığını keşfettiler.Benedict ve Bliss 1926'da üremik hastaların kustukları meteryallerde fazla miktarda amonyum buldular ve aşırı ürenin mukozal üreaz etkisiyle amonyuma dönüştüğünü düşündüler.Fitzgerald ve Murphy 1950 yılında peptik ülser hastalığı ile mukoza sathındaki üreazın aktivitesi arasında ilişki olduğunu gösterdiler.Fakat üreazın kaynağı bu tarihtede belirsizdi.Liebre ve Le-Febre1959 yılında Tetrasiklinle tedavi sonrası midede üreaz aktivitesinin kaybolduğunu gösterdiler ve üreazın bakteriyel orjinli olduğunu ileri sürdüler.1968'de Delluva Germefree üreazın bakteriyel orjinli olduğunu ortaya koydu.

Steer ve Collin-jones 1975 yılında normal mide mukozasında olmayan fakat mide ülserli olguların %80'ninde mukus tabakasının altında gram(-) spiral organizmayı tespit ettiler.1979 yılında Avustralya'da Patolog Robin Warren gördüğü spiral bakterilerin mide hastalıklarıyla ilişkili olabileceğini ileri sürdü. Warren,Marshall ile birlikte 1982 yılında morfolojik olarak Campylobacter'e benzeyen bakterileri insan midesinden alınan biyopsilerde üretmeyi başardılar. campylobacterlere benzediğinden campylobacter-like organism adını verdiler.1984 yılında

Marshall tarafından *Campylobacter pyloridis* olarak adlandırıldı.1986'da Langenberg üreazın kaynağının bu bakteri olduğunu saptadı. 1987 yılında Marshall ve Goodwin tarafından bu bakteriye gramatikal olarak daha uygun olan *Campylobacter pylori* ismi verildi.Fakat organizma taxonomik olarak *Campylobacter* grubundan çok farklıydı. Bu nedenle Goodwin ve arkadaşlarınca 1989 yılında bu bakteriye *Helicobacter* ismi verildi.İnvivo şartlarda morfolojik olarak helical şekilde olması nedeniyle bu ismi almıştır.*Helicobacter pylori* invitro şartlarda çubuk şeklindedir. Son 5 yıldır grup hızla genişleyip sayıları 1'den 12'ye çıkmıştır.Hp dışındakilerin çoğunun patojenik önemleri bilinmemektedir.

3.2.2-Hp'nin kaynakları:

GİS:Başta antrum olmak üzere insan midesinin gastrik epitelinin mukus tabakası Hp'nin bilinen ana yerleşim yeridir.Mikroorganizma,duodenum,özefagus ve rektumdaki metaplastik gastrik epitele de oturur.Gastrointestinal sistemin ektopik gastrik mukoza içeren herhangi bir yerinde(ör.Meckel divertikülünde) bulunabilir. Gastrik sıvıda da tespit edilmiştir(2).

Kan:*Helicobacter pylori* üst GİS lenfoması olan bir hastanın kanında tespit edilmiştir.Buna karşın *H.cinaedi* ve *H.fennelliae* insan kan kültürlerinde daha sık bulunan *helicobacter* türleridir(2).

Oral kavite:*Helicobacter pylori* tükürük ve dental plaktanda izole edilmiştir. Yine tükürük ve dental plaktan PCR ile Hp'nin spesifik DNA sekansları demonstre edilmiştir(2).

Feçes:Hp için bir diğer potansiyel kaynak ta feçestir.Standart izolasyon şartlarında kültürlerde çoğunlukla ürememekle birlikte, PCR ile tespiti başarılı bir şekilde yapılabilmektedir(3).

Hayvan Kaynakları:*Helicobacter pylori* nadiren de olsa maymun,domuz,şebek ve evcil kedilerde izole edilmiştir.

Çevresel Kaynaklar:Suda toprakta veya diğer herhangi bir çevresel kaynaktan Hp'nin kültürünün yapılabilmesi, başka bakterilerin aşırı çoğalması nedeniyle hayli güçtür.Deneysel çalışmalar Hp'nin suda,çocuk yiyeceklerinde birkaç gün süreyle yaşayabileceğini göstermiştir.

on kültürel formlardan olan coccoid formların taze suda 1yl kadar yaşayabilmeleri muhtemeldir.Fakat doğal çevrede yaşayıp yaşayamadıkları bilinmiyor(2).

3.2.3-Hp'nin Kültür Ortamları:

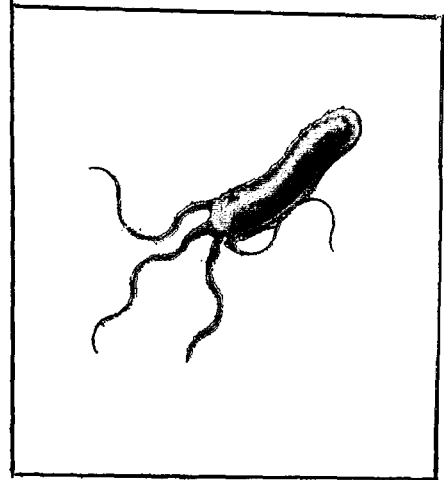
Gastrik biyopsilerden Hp'nin primer izolasyonu için değişik kültür ortamları kullanılmıştır.Çoğu zenginleştirilmiş kanlı ortamlardır. Sterilizasyonu sağlanmış biyopsi letleriyle alınan biyopsiler %5 at serumu ve %1 isovitalex ilave edilmiş oxoid kalp infizyon BHI) agarı ortamına ekilirler.Bu ortama antibiyotik ilave edilirse selektif,edilmezse nonselektif esi yeri hazırlanmış olur.Antibiyotik ilavesi ya Skirrowa göre(ki burda Vancomycin 0mg/lt,Polimixin-B 2500Ü/lt ve trimetoprim 5mg/lt ilave edilir) yada Dent ve Mcnulty'nin arifine göre yapılır.(ki burdada Vancomycin 10mg/lt,Cefsoludin 5mg/lt,Amphotericin-B5mg/lt e Trimetoprim 5mg/lt ilave edilir.)Alternatif olarak 1990'da Morgan ve arkadaşlarınca tarif dilen likit besi yerleri de kullanılabilir. Daha sonra her örnek mikroaerofilik şartlar altında ml'tlik çukurlarda zenginleştirilmiş selektif ortamlara inkübe edilir.

Hp atmosferik oksijen konsantrasyonuna hassastır ve sadece 33-40°C'de(optimum 37°C'de) mikroaerofilik şartlar altında gelişir.Tipik gaz ortamı, %5 oksijen,%5 carbondioksit,%2hidrojen,%88nitrojen içermelidir.Bu ortam gaz generasyon kiti ile sağlanabilir

3.2.4-Hp'nin Genel Bakteriyolojik Özellikleri:

Genel morfolojik özellikleri: HP in vivo şartlarda

genellikle S şeklinde veya 1-3 yerinden kıvrılmış çubuk halinde,0.5-1µ genişliğinde,2.5-4.0µ uzunluğunda kıvrımlı gram(-) bir organizmadır.In vitro kanlı agar kültürlerinde spor oluşturmaz.Spiral formlar daha az görülür ve hücreler daha ziyade tek kıvrımlıdır.HP hücreleri tipik olarak büyümenin 2.gününde 5-6 polar flagelli filament içerir.Bakteri hücreleri çoğunlukla aktif hareketli olmaları



ile birlikte bazı kültürlerde asılı damlalar şeklinde hareketsiz vaziyettede izlenebilirler.HP'nin diğer formlarından sferik(coccoid),V şeklinde veya düz olanları nadiren görülür.Hp'nin koloni morfolojisi sirküler(1-2mm),konvex, translusen tarzda olabilir(2).

Cocoid yapı:Eski kültürlerde Hp, basil formdan sferik olan cocoid forma doğru morfolojik bir değişikliğe uğrar(2).Eski kültürlerde görülen bakterilerin hepsi bu formda olabilir.Cocoid form Hp'nin rezistan formudur.Kötü ortama mikroorganizmanın geçici adaptasyonunu yansıtır.Bu form feçeste de bulunur.Oral-fekal geçişten sorumlu olabilir.Bu formun uygun koşullarda tekrar enfeksiyöz-basiller forma dönüşüp dönüşmediği belli değildir.

Genel fizyolojik özellikleri:Hp mikroaerofilik, %5 oksijen, %5-10 karbondioksit içeren ortamda,%1 isovitaleks ilaveli %5 at kan agarı içeren Oxoid beyin-kalp infüzyon agarında en iyi ürer.Kültürler optimal 37°C'de gelişir.Hepsi 33-40°C'de üreyebilirler.25°C'nin altında üremezler.En iyi üredikleri pH:6.9-8.0 'dır(4).

Genel biyokimyasal karakterleri:Hp, katalaz ve sitokrom oksidaz üretiminin yanısıra,üreaz ve alkalen fosfataz aktivitesinde sahiptir.Hp'lerin enzim profilleri genelde homojendir.Aminopeptidaz ve üretilen diğer enzimler açısından bazı farklılıklar mevcut olup bu biotip tayininde kullanılmaktadır.(Tabloya bkz.)

TABLO : Hp'nin Biyokimyasal karakterleri(2).

Pozitif özellikler

- Katalaz üretimi
- Sitokrom oksidaz üretimi
- Hızlı üreaz üretimi
- TTC*(%4) varlığında üremeleri
- Alkalen fosfataz üretimi
- Leucine arylamidase üretimi.
- Esterase C4(butyrate) ve C8(Caprylate) üretimi
- Gama glutamil transpeptidase üretimi
- Sefalotine(30mg) hassasiyet
- Gylisin(%5) varlığında üremeleri.

Negatif özellikler

- KH oksidasyon-fermantasyonu
- Hippurate hidrolizi
- Nitrat redüksiyonu
- TSIA'da** H₂S üretimi.
- Indol formasyonu
- %1 Gylisin varlığında üreme
- %1-3.5NaCl varlığında üreme
- 30mg Nalidixic aside hassasiye
- Indoxil asetat hidrolizi
- %1 safrada üreme
- 300IU Polimyxin-B'ye hassasiyet
- Aryl sulfatase aktivitesi

-(*)Triphenyltetrazolium chloride.

-(**)Triple sugar iron agar.

3.3-EPİDEMİYOLOJİ:

Hp dünyanın her tarafındaki insanlardan izole edilmektedir(1) ve en sık karşılaşılan enfeksiyondur.Anlaşıldığı kadarıyla major tek rezervuar da insandır.Hp ile enfekte olanların çoğu asemptomatiktir.Fakat yıllar sonra çeşitli GİS hastalıkları ortaya çıkmaktadır(5).

3.3.1-Prevalans:Bir toplumdaki Hp infeksiyonunun prevalansı 3 faktörle ilişkilidir(6).-Hp infeksiyonunun kazanılma hızı ki bu insidandır,—Enfeksiyondan kurtulma hızı,—Enfeksiyon ile eradikasyon arasında gastroduodenal mukozada bakterinin kalma süresi.Hp prevalansındaki büyük farklılıkların ana sebebi, çocukluk çağındaki insidans farklılığıdır.Dünya ülkeleri prevalans açısından 2 grup oluşturur.-İlki:Henüz çocukluk çağında iken vakaların çoğu enfekte olup bu enfeksiyonu adult döneme taşıyan grup ki bu gruptaki insanlar gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kişilerdir.-İkincisi:Çocukluk çağındaki enfeksiyon oranının düşük olup yaşla artan bir prevalansın mevcut olduğu grup.Bu da gelişmiş ülkelerde görülen durumdur.Gelişmiş ülkelerde 50 yaşın üstündeki grup çocukluk yıllarında ülkeleri gelişmekte olan ülke şartlarına sahip olduğu için onlar çocukken enfekte olmuşlardır ki buyüzden böyle ülkelerde yaşla artan prevalans izlenmektedir.Buna “Cohort fenomeni”denir.Düşük sosyoekonomik durum ve/veya düşük eğitim düzeyi Hp'nin prevalansın da bir artışla birlikte(7).Hp ile enfekte olmada çocukluk çağı sosyoekonomik koşullar belirleyicidir.Evinde devamlı sıcak su bulunmuyorsa,çok çocuklu aileyse,aynı odayı-yatağı paylaşıyorlarsa,yatılı okullarda yaşıyorlarsa prevalans yüksektir.Ekonomik durumu iyi olanlarda,yüksek eğitim görenlerde Hp görülme sıklığı düşüktür.

Yıllık enfeksiyon insidansı gelişmiş ülkelerde %0.5-7.4 arasında değişmektedir.(ABD'de epidemiyolojistler arasında %0.5; Avustralya'daki mental retardelerin kaldıkları kurumlar da %7.4)(8).Gelişmekte olan ülkeler de ise yıllık insidans %3-10 arasında değişmektedir(9).ABD'nde 10 yaşına kadar Hp pozitifliği %5'ten azdır. 20 yaşına kadar %10;50 yaşına kadar %40; 60 yaşın üstünde %60'tır. Gelişmekte olan ülkelere Peru'da 2 ay-12 yaş arası Hp pozitifliği %48 iken, Gambia'da 5 yaşına kadar olan çocuklar da bu oran %90'dır.Bangkok yetiştirme yurdun da 2 yaşında çocukların %75'i Hp açısından pozitif bulunmuşlardır(5).

3.3.2-Bulaşma:Helicobacter pylori'nin hangi yollarla bulaştığı kesin hatlarla ortaya konamamıştır.Mikroorganizmanın feçesten(11) ve PCR ile tükürükten tespiti fekal-oral geçiş ihtimalini akla getirmektedir.Helicobacterlerin diğer türlerince hayvanlarda oluşturulan enfeksiyonda fekal-oral ve oral-oral geçiş gösterilmiştir(12). İyi temizlenmemiş endoskoplar vasıtasıyla insandan insana bulaşın olabileceği gösterilmiştir(13). Eğer endoskopinin yapıldığı toplumda Helicobacter pylori oranı %60 dolayında ise, endoskopi ile bulaş ihtimali 4/1000'dir(14).Kişi eğer sosyoekonomik yönden kötü ve kalabalık bir ailede yaşıyorsa enfeksiyonu çok erken yaşta kazanabilmektedir(15).Öyleki 10 haftalık bebeklerde bile enfeksiyon tespit edilmiştir(16).Helicobacter pylori enfeksiyonunun bulaşında fekal-oral ve oral oral geçişin nisbi katkıları henüz bilinmiyor.

Aile içi Hp enfeksiyonun da bir yoğunluk mevcuttur.Enfekte bir çocuğa sıklıkla enfekte bir anne eşlik etmektedir(1). Fakat tespitlerin tam anlamları henüz bilinmemektedir.Hp ile enfekte aile bireylerinin aynı suşla enfekte olup olmadıkları araştırılmıştır.Birçok ailede şahısların aynı suşla enfekte oldukları gösterilmesine rağmen, bunun aksiyle sonuçlanan çalışmalar da vardır.Simor ve arkadaşları DNA identifikasyonundan faydalanarak genç kardeşlerin farklı suşlarca enfekte olduklarını göstermiştir(2).Fakat şahısların aynı anda birden fazla suşla enfekte olabileceklerini de gözardı etmemek lazımdır.

Hangi tip temasın enfeksiyon riskini artırdığı bilinmiyor.Horizontal geçiş yetiştikinden yetişkine,yetiştikinden çocuğa,çocuktan yetişkine,çocuktan çocuğa olabilmektedir(5).Sexuel geçiş izlenmemiştir(17).Epidemiyolojik veriler, enfeksiyonun alınmasında en belirleyici faktörlerin özellikle çocukluk çağı sosyoekonomik koşullar olduğunu göstermektedir.

Sayırsız epidemiyolojik çalışmaya rağmen Helicobacter pylori'nin esas kaynağı ve geçiş yolu, genel kabul görececek şekilde ortaya kesin bir tez olarak konamamıştır.

İnsandan insana geçiş lehine kanıtlar(5):

- 1-Çevrede saptanamaması,hayvan rezervuarı gösterilememesi.
- 2-Birlikte yaşayanlarda,yurt, bakımevi ve akıl hastahanelerinde kalanlarda,deniz altı müretebatında prevalansın, kontrol grubundan daha yüksek olması.
- 3-Aile içi bir enfeksiyon gibi görünmesi.
- 4-Ebeveynleri enfekte olan çocuklarda prevalansın yüksek olması.

Oral-oral geçiş lehine deliller(5):

- 1-Mide pH çalışmaları ve tubaja bağlı endemilerin görülmesi.
- 2-Gastroenterolog,dahiliye uzmanı,diş hijyenistleri ve hemşirelerde prevalansın yüksek olması.
- 3-Dental plakta ve tkrkte gösterilmiş olması.
- 4-Nasocomial(Endoskopl) geçişin olması.

Fekal-oral geçişe ait deliller(5):

- 1-Su kaynaklı olduğu yönündeki bildiriler.
- 2-Gaitada Hp'nin üretilmiş olması.
- 3-Sexuel geçişin bildirilmemesi.

Reenfeksiyon veRekrudesens:Nüks Hp'nin önemli sorunlarındanır.Başarılı bir Hp tedavisi ardından ilk yılda nks oranı değişik çalışmalarda %0-46.2 arasında değişmektedir.ülkemizde yapılan bir çalışmada nüks oranları 12ayda %42.5; 24ayda %59.6 bulunmuştur(18).Oluşan nüksün reenfeksiyonla mı yoksa rekrudesensle mi (daha evelki ajanın tamamıyla yok edilmeyip süprese edilmesinin ardından tekrar hortlaması.) olduğunu tespit etmek için birçok çalışma yapılmıştır.PCR dahil değişik moleküler teknikler kullanılarak tedavi öncesi ve sonrası genotipik varyant tiplerleriyle nüksün daha ziyade rekrudesensten kaynaklandığı ortaya konulmuştur(18).Fakat Türkiyede reenfeksiyonun da nkste önemli rol oynadığını söylemek mümkündür.

3.4-Patojenik mekanizmalar:

Mide asiditesi pH:3 veya daha aşağı olduğunda 14 dakika içerisinde bakterileri tahrip etmekte ve mide asiditesini azaltan etkenler birçok bakteri infeksiyonuna karşı predispozisyon oluşturmaktadır.Böyle yerleşmesi güç olan bir organa Hp yerleşmekle kalmaz,yıllarca tüm aktivitelerini de etkin bir şekilde sürdürebilmektedir.Bu durum Hp'ye özgü bazı karakterler sayesinde sağlanabilmektedir.

3.4.1-Bakteriyel Faktörler:

i-Hp'nin mikroçevreye adaptasyonu:

Şekil, flajel ve hareket aktivitesi:Hp spiral şekli ve flagelleri vasıtasıyla viskoz ortamda kolayca hareket edebilmektedir.Böylece Hp mukus içinde asidik pH'dan uzak bir ortamda yerleşme imkanı bulmaktadır.En önemli virulans faktörünün hareket yeteneği olduğu deneysel çalışmalarla ortaya konulmuştur(1).Motil olanların, motil olmayanlara nazaran daha patojen oldukları gözlenmiştir(2).Hp'nin flagelleri kılıflı kompleks yapılardır.Bu kılıf ile asidik ortamda stabilite sağlanmaktadır.

immün cevaba karşı defans:Hp'ye karşı gelişen immün cevap bakteriyi yok edememektedir.Gastrointestinal sistemin immün yanıtı genellikle -bir bakıma vücudun dışında olan- lümendeki bakterilere karşı etkisizdir. İmmün cevap bir protein-protein interreaksiyonudur.Asidik ortamda bu reaksiyonun etkinliği de değişir.Hp, nötrofillerden açığa çıkan serbest oksijen radikallerini,içerdiği katalazlarca etkisiz hale getirir.Örneğin bu yolla hidrojen peroksit su ve oksijene dönüştürülür.Hp gibi gram(-) bakteriler genellikle mononükleer hücreleri aktive eden lipopolisakkaritler(endotoksinler) içerirler.Hp endotoksinleri mononükleer hücreleri aktive etmede zayıf bir potansiyele sahiptirler(19).

Aside karşı defans:Hp -normalde paryetal hücrelerde bulunan -H/K ATP'as proton pompasına sahiptir(19).Mide ortamında yaşayan bir bakteri için bu olağanüstü bir özelliktir.Bu sayede transmembran proton gradiyenti sürdürülmektedir.Hp'nin akut enfeksiyonu sonrası haftalar,hatta aylarca asit sekresyonunun azaldığı izlenmektedir.İki mekanizma asidin kaybından sorumlu tutulmaktadır.İlki:Hp asit üretimini durduran en az bir tane madde sekrete ettiği(20);İkincisi de:Hp gastritinde lökositlerden açığa çıkan İnterleukin-1'in farelere enjekte edildiğinde asit salınımını inhibe etmesidir(21).Hp gastrik mukus-bikarbonat tabakasının

derinliklerine kolonize olur.Hatta epitelial hücrelerin arasına bile penetre olurlar.Antrum parietal hücreler açısından fakir bir alan olup Hp buraya yerleşme eğilimindedir.Fakat asid sekresyonu süprese edilince corpusa doğru yayılabilmektedir(22). Hp üreazı, muhtemelen mikroorganizmayı asitten korumaktadır.Üresiz ortam da Hp aside dayanıksız iken, ürenin olduğu ortamlar da pH:1.5'in altındaki değere kadar aside dayanabilmektedir(19).

İİ-Mukozal hasarda rol oynayan faktörler:

Hangi faktörlerin mukozal harabiyetten sorumlu oldukların tespit etmek zor, fakat suçlanan birkaç ajan vardır.

Üreaz:

Nikel içeren bu enzim üreyi sindirir.

$\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$, daha sonra nötral pH'da spontan olarak

$\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{NH}_4\text{OH} \longrightarrow \text{NH}_4 + \text{OH}$ reaksiyonu gerçekleşir.

Üreazın, üreA ve üre B subünitlerini kodlayan genler klonlanmıştır(23).Heterojenite azdır. Midedeki ürenin kaynağı plazmadan transudasyonla gelen üredir.Hp ile enfekte şahıslarda mide sıvısında normale göre üre daha az,amonyum ise daha fazladır(19).Üreaz, üreden amonyum iyonlarını serbestleştirip bakteriyel hücreler etrafındaki alanda gastrik pH'yı nötralleştirmektedir.Üreaz aktivitesi, bakterinin mide ortamında uzun dönem yaşayabilmesinde önemli bir faktör olarak görev yapmaktadır.Üreazın mide epitel hücrelerine direkt toksik etkileri olabilir.Yine hücreler arası sıkı bileşkeleri ayırarak hidrojen iyonunun akışını hızlandırabilir.

Amonyak ve monokloramin:

Üreazın etkisiyle üreden amonyak oluşmakta, amonyak ise çeşitli reaksiyonlar neticesinde amonyak ürünlerinin teşekülüne yol açmaktadır.Amonyakın ürünlerinden olan N-Monokloramin aktive polimorflarca salınan hipoklorik asit ile amonyak arasındaki etkileşmeden meydana gelmektedir ve bunlar epitelyal dejenerasyon oluşturmaktadırlar(24).Amonyak ile temas eden hücrelerde,genellikle asidik intrasellüler vakuollerde artış olur.Bu durumun vakuol yapıcı sitotoksinin(bkz.sitotoksinler) etkisiyle potansiyalize olduğu izlenmiştir(19).Amonyakın uzun dönemde mide üzerine olan etkileri farelerde incelenmiştir. 8 hafta süreyle %0.01 amonyak katılmış içme suyunun farelere

verilmesi atrofik değişiklikler oluşturmuş ve tüm midede proliferasyonda artış izlenmiştir (25).Bu deneyde mukozal somatostatin düzeylerinde artış, plazma seviyelerinde ise azalma izlenmiştir.

Amonyak mitokondrial ve hücre sel solunumu bozarak hücrenin enerji üretimini etkiler. Bu hücre için hayati önemdedir. Amonyum ve monokloramin gastrin salınımını stimule ederler. Ancak, monokloraminin etkisi daha güçlüdür (26).

Katalaz:

Daha öncede ifade edildiği gibi polimorflarca açığa çıkarılan serbest oksijen radikallerinin detoksifiye edilmesini sağlar. Böylece bakteri, immun sisteme karşı daha dirençli bir hal alır.

Nötrofillerin aktivasyonu ve Endotoksin:

Helicobacter pylori tarafından salınıp lökositleri aktive eden 3 faktör tespit edilmiştir. Bunlar: Michigan'dan rapor edilen 10.5kDa'luk molekül; Los Angeles'tan rapor edilen 3kDa'dan küçük bir protein; ve Yeni Zelanda'dan rapor edilen moleküldür ki bu diğer bakterilerce de sentez edilen f-met-leu-phe(FMLP)'ye benzemektedir (19). Nötrofillerin yüzeyindeki CD11b/CD18 glikoprotein molekülleriyle epitelyal hücrelerin yüzeyindeki InterCellüler Adhesion Molecule-1(ICAM-1)'leri arasındaki bağlanma adezyondan sorumlu tutulmaktadır. Bir çalışmada, peptik ülser neden olan *Helicobacter pylori* suşlarının nötrofil aktivasyon gücünün daha yüksek olduğu gösterilmiştir (27).

Fosfolipaz:

Helicobacter pylori lipolitik bir enzim olan fosfolipaz A2'yi içerir. Bu enzim, hücre membranlarının önemli komponentlerinden olan fosfolipitleri parçalamaktadır. Sindirim ürünlerinden biri olan Lizolesitin sitotoksik bir maddedir. Fosfolipaz A2 ve Lizolesitin konsantrasyonu infekte şahısların gastrik sıvısında yüksektir (19).

Adezinler:

Enfekte şahıslarda Hp'lerin çoğu (yaklaşık %80'i) mukus tabakası içinde serbest yaşarlar. Geri kalanlar ayaksı çıkıntıları vasıtasıyla mukozal epitel hücrelerine tutunmaktadır (19). Bu adezyonun kolonizasyonda önemli olduğu zannedilmektedir. Hp adezinlerinden biri membran fosfolipitlerinden olan fosfatidil etanolamine bağlanır (19). Bu

adezin 63kDa'luk bir protein olup Pseudomonasların exoenzim-S'ine benzemektedir.Başka bir adezin olan N-acetyl nuraminyl lactose, sialic acid şekerine bağlanır.İlginçtir bir adezin de Lewis kan grubu antijenlerine bağlanır. Bu kan grubu 0 ise bağlanma daha muhtemeldir.Adezyon direkt olarak epitel hücrelerini tahrip edebilir.Ardından fagositoz gerçekleşir.Bakterinin fagositozuyla immün sisteme antijen sunumu sağlanır.Adezyon ne kadar fazla ise epitel tahribinin ciddiyeti o kadar fazla olur.Epitele yapışan bakterilerin yüzdesi kişiden kişiye farklılık arz etmekte olup bu konak cevabındaki farklılığın bir sonucu olabilir.Çünkü mukozal polimorfları fazla olan şahıslarda adezyon az görülür.Alternatif olarak bu farklılık bakterinin heterojenitesinden de kaynaklanabilir.Şöyle ki invitro şartlarda farklı suşların adezyonlarının farklılık arzettiği gösterilmiştir(19).

Toxinler:

1-Vakuol yapıcı sitotoksin(Vac):Bu sitotoksin Vac A geni tarafından yapılıyor.VacA geni Helicobacter pylori'nin tüm suşlarında bulunmasına rağmen sadece %60'ı bu sitotoksini üretir.Yapılan çalışmalarda VacA'nın en az iki formunun olduğunu göstermiştir.1VacA ,vakuol yapıcı sitotoksini oluşturuyorken;2VacA üretmemektedir.2VacA,1VacA'nın kısa bir versiyonudur.1VacA'nın içerdiği bazı bölümleri 2VacA içermemektedir.Vakuol yapıcı sitotoksin 87kDa ağırlığında bir proteindir. Bu protein kültürü yapılan hücrelerin büyük bir kısmında asidik vakuoller oluşturur.Bu bir ATPase'dir ve etkisi ATPase inhibitörü olan Bafilomycine ile bloke olur.Vakuol yapıcı sitotoksin insan feçesinde identifiye edilmiştir.Bir çalışmada ülserli hastaların %67'si ve NÜD'li hastaların %30'unun bu toksini ürettiği gösterilmiştir(19).

2-Cytotoxin associated protein(CAP):Bu sitotoksin CagA geni tarafından yapılır.Bu gen Helicobacter pylori'lerin %60'ın da bulunur.CagA genince üretilen Cap,120kDa ağırlığında olup oldukça antijenik bir proteindir.Bu proteine karşı oluşan antikorlar kronik superfisyal gastritli hastaların %60'n da;duodenal ülserli hastaların ise %100'de pozitif bulunmuştur(19).

CagA ve VacA genlerinin durumları gözönüne alınarak Helicobacter pylori'ler iki tipe ayrılmıştır.Tip-1(Ülserojenik suşlar=Klasik toksijenik suşlar):CagA ve 1VacA genlerini taşımaktalar.İsminden de anlaşıldığı gibi toksisite oluşturan tiplerdir.En sık görüleni bu

tiptir.Tip-2(Ülserojenik olmayan suşlar=nontoksijenik suşlar):Bu tipte CagA yok, sadece 2VacA geni bulunmaktadır.Bundan dolayı da toxin üretememektedir.

3-Üreaz ile ilişkili 54-58kD'luk proteinler:Helicobacter pylori'nin su ekstralarında 61 ve 30kD'luk üreaz subüniteleriyle birlikte ısı şoku proteinleri yada stres proteinleri denilen heat shock protein(hsp)'ler purifiye edilmiştir. HSP 60 ailesine ait 54 ve 58 kDa'luk iki protein tespit edilmiştir.Bütün Hp suşlarında 58kD'luk proteini kodlayan gen bulunmuş olup,Hp ile enfekte olanların %50'sinde de bu proteine karşı antikor tespit edilmiştir(28).

3.4.2-Helicobacter pylori'ye konak cevabı:

Epitelyal büyüme ve metaplazi:

Helicobacter pylori metaplazinin indüksiyonu dahil üst GİS'te önemli patolojilere yol açmaktadır.Duodenumda gastrik metaplazi,duodenal ülser açısından büyük öneme sahiptir.Bu sayede Hp'nın duodenuma kolonize olması sağlanmaktadır.Kolonizasyon birkez oluşumu, bakteriyel ve lokal immün cevap birarada ülser oluşumuna katkıda bulunurlar.Bu görüş ilk kez Goodwin tarafından The leaking roof(sızan çatı) benzetmesiyle dile getirilmiştir.Bu görüşe göre zayıflamış duodenal mukoza asidik ve proteolitik enzimler gibi injuri yapan luminal faktörlerin girişine musaade eder.Genelde kabul gören bir görüşe göre Helicobacter pylori gastrik mukozada proliferasyonu artırır(19).

Mukus tabakası:

Gastrik mukoza protektif bir tabaka olan mukusla çevrelenmiştir.Mukus tabakası içine olan devamlı bikarbonat sekresyonu sayesinde epitele yakın kesimde pH nötrale yakın değerlerde tutulmaktadır.Helicobacter pylori birkaç yoldan mukusu etkiler.Hp mukus tabakasını %30 oranında inceltir.Depolimerizasyon ve desulphasyon yoluyla gastrik mukusun niteliğini değiştirir.Desulphasyon bakteriyel bir enzim olan Glycosulphatas'a bağlı olabilir(29). Böylece mukus tabakası aside karşı daha permabl duruma gelir ve juxta epitelyal pH düşer. Gastrik mukoza normalde hidrofobiktir.Bu özelliği Helicobacter pylori enfeksiyonunda azalır. Epiteldeki veya epitele yakın olan fosfolipitlere bakteriyel fosfolipaz-A2'nın etki etmesine bağlı olabilir(30).

İmmun Cevap:

Hp vucuda yerleştikten sonra buna karşı hem humoral hem de hücresele düzeyde immün yanıt gelişmektedir.Oluşan immün cevap Hp'yi yok edememektedir.İmmün yanıt neticesinde kişide basit inflamasyondan otoimmüniteye değin uzanan değışiklikler gelişebilmektedir.

Hp ile enfekte şahıslardan alınan mide biyopsi örneklerinde, elektron mikroskopisinde yüzey hücrelerinin plazma membranlarında tahribat,stoplazmanın vakuolizasyonu ve bakterinin sindirimi görülür(31).Hp'nin yüzey epitel hücrelerine yapışması, epitel hücrelerinin IL-8 dahil değışik sitokinleri salmasına ve HLA antijenlerinin expresyonuna neden olur. Böylece lenfositlere antijen sunulmaktadır(19).Bu yönleriyle epitel hücreleri aktive makrofajlara benzemektedirler.Ayrıca epitel hücresi veya Hp'nin kendisi komşu beyaz küreleri stimule etmek suretiyle İnterferon,TNF ve Interleukin-1,6,8 salınımına neden olur.Bu sitokinler ve Hp tarafından üretilen kemotaktik faktörler nötrofillerin ve diğeri inflamatuvar hücrelerin bu bölgeye toplanmasına ve aktivasyonuna yol açar.

Epitel hücresi membranındaki mikrobiyal antijenler gastrik epitelden salınan MHC-Class II Antijenlerinin de yardımı ile sitotoksik T hücreleri ve Helper T hücreleri tarafından tanınır.Bu olay ortama daha fazla sitokin çıkmasına,sitokinlerin artışı da B lenfositlerin spesifik antikör üreten plazma hücrelerine dönüşmesine yol açar.Ortaya çıkan IgG ve IgA yapısındaki antikörler hücre yüzeyindeki mikroorganizma antijenleriyle reaksiyona girer ve otodestruktif bir olay başlar.Diğeri yandan aktive olan nötrofillerden salgılanan reaktif oksijen metabolitleri ve proteazlar gibi zarar verici maddeler de epitel hasarına katkı da bulunurlar.Ortamdaki sitotoksik T hücreleri bizzat direkt etkiyle epitelyal hasar oluşturabilir.

İnflamatuvar infiltrat çoğunlukla hem nötrofil polimorfları hem de mononükleer hücreleri kapsar.Kronik inflamatuvar hücreler makrofajları,plazma hücrelerini ve T lenfositlerini içerir.T helper hücreleri kronik inflamatuvar hücrelerin en yaygın olanları olup daha ziyade perifoveolar lenfosit kümelerinde ve bazal lenfoid agregatlarda bulunurlar.T helper hücreleri aşağı yukarı sadece antijen sunarlar(32).Epitele yakın bölge de çok sayıda Killer-T hücreleri ve süpresör T hücreleri bulunur.

Hp gastritinde sitokin üretiminde jeneralize bir yükselme vardır.IL-1,6,8,TNFα ,İnterferon-γ ve Platelet Aktive edici Faktör(PAF) artar.Dikkatler IL-8 üzerine

odaklanmaktadır.Çünkü IL-8 cevapta ana başlatıcı olabilir(prime mover).Hp gastrik epitelde IL-8 expresyonunu artırır,bu da ortama nötrofil polimorfları çeker ve hem nötrofillerin hemde mononükleer hücrelerin sitokinleri exprese etmelerine neden olur(19).Hp'nin bizzat kendisi epitelial hücreleri stimule ederek IL-8'i exprese eder.

Humoral cevap:

Humoral immun yanıt kendisini hem dolaşan hem de lokal antikorların varlığı ile gösterir.Hp ile enfekte kişilerde serumun yanısıra tükürükte,mide sıvısında ve idrarda da Hp'ye spesifik antikorlar göstermişti.Farklı hastalarda Hp'nin farklı antijenlerne karşı antikor geliştiği gösterilmiştir(33).Bu farklılığın hastaları enfekte eden Hp suşları arasındaki farklılıktan ve immun yanıtlardaki farklılıktan ileri geldiği varsayılmaktadır.

İmmun yanıtı açan ve kendisine karşı antikor oluşan başlıca Hp antijenleri şunlardır.Cytotoxin Associated Protein(CAP),üreaz polipeptitleri,üreaz ile ilişkili 54-58kD protein.CAP'a karşı antikor gelişenler de epitelyal yüzeyin dejenerasyonunun daha fazla, nötrofil infiltrasyonunun da daha yoğun olduğu ve bunların peptik ülserle yakalanmalarının daha muhtemel olduğu gösterilmiştir(33).

Sistemik antikorlar başlıca IgG ve nispeten daha az olmak üzere IgA;lokal mukozal immun yanıt ise başlıca IgA ve nispeten daha az olmak üzere IgG şeklindedir(28).Hem serumda hem de gastrik sıvı ve gastrik biyopsi örneklerinde başlıca IgA, IgA1'dir. Bu antikorlar mikroorganizmanın yüzey yapılarına yöneliktir.Hp ile enfekte kişilerin gastrik sıvılarından Hp'lerin sekretuar IgA ile kaplı oldukları gösterilmiştir.IgA antikorları Hp'lerin gastrik epitele yapışmalarını engeller.Gerek sistemik gerekse lokal IgG cevabında başlıca IgG alt sınıfı IgG1'dir.Bu kompleman fiksasyonu ve aktivasyonunda rol oynayabilir.IgG2 ve IgG4 yanıtları kısa ömürlüdür ve yeni enfeksiyonu göstermede daha değerli gözükmedirler.Hp enfeksiyonunda IgG3'nadiren yükselir.Hp pozitif ve negatif kişilerin IgM düzeyleri benzer bulunmuştur.Bu hastalığın kronik tabiatıyla izah edilebilir(28).IgM erken fazda yükselip hızla düşmektedir.

Hp gastrik otoimmunitenin gelişmesine yol açabilir(34).Hp ile enfekte insanlarda gastrik epitele karşı otoantikorlar bulunmuştur.Eğer bakteriyel antijenler konağın epitoplarna benzerlerse otoantikorların gelişmesi olağandır.Hp'de 58kD'luk bir heat shock protein(hsp)

bulunmaktadır.Bu insan hsp60'na çok benzemektedir.Hp ile enfekte şahısların çoğunda bu bakteriyel antijene karşı antikor vardır(19).Otoimmünite, kronik inflamatuvar hücrelerin Hp'nin eredikasyonu sonrası gastrik epitelde sebat etmesinden sorumlu olabilir.

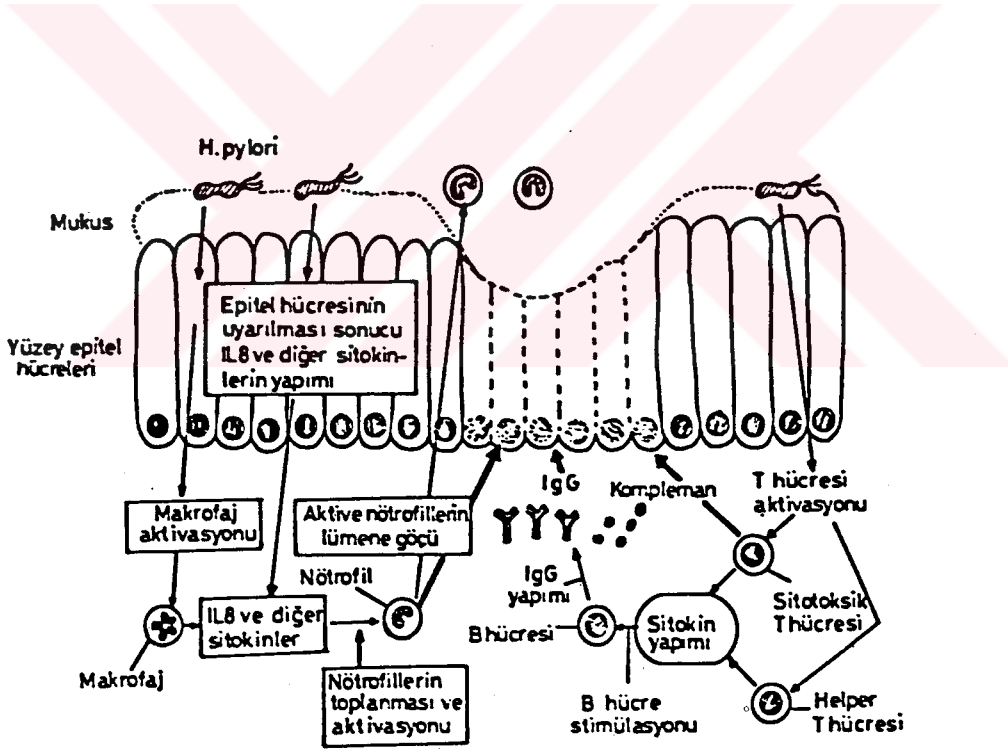
Mukozal IgA Hp enfeksiyonunu temizleyememektedir.Bununla birlikte bakteriyel fonksiyonları inhibe edebilir,zararlı bakteriyel ürünleri nötralize edebilir ve antijen uptake'ni azaltabilir.Humoral yanıtın olmadığı hipogamaglobulinemialı hastalarda Hp ile enfeksiyon halinde hızla gastrik atrofi gelişir ve gastrik kanser ihtimali 50 kat artar(19).Hp ile enfekte hipogamaglobulinemili şahıslarda gelişen hızlı gastrik atrofinin mukozal antikor yokluğunda aşırı antijen uptake'ne bağlı olabilir.

Hücresel cevap:

Hücresel immün yanıt konusunda çok fazla çalışma yapılmamıştır.Mikroorganizmanın immün yanıtı nasıl başlattığı çok açık değildir.Normal mide mukozasında organize lenfoid doku yoktur.Lamina propria'da dağınık T lenfositleri ve epitelde birkaç intraepitelyal T lenfositleri(İEL) bulunur.Lamina propria'da B-lenfositleri ve plazma hücreleri nadirdir.Olanlarda başlıca IgA plazma hücreleridir.Hp enfeksiyonunda ise adeta Peyer plaklarını andıran organize lenfoid agregatlar bulunabilir.Kimi hastalarda makroskopik olarak lenfomayı andıran görünümüne bile izlenebilmektedir. Gerek CD4 gerek CD8 taşıyan T lenfositleri sayıca artmıştır.Epitel hücre yüzeyindeki Class-II MHC antijenleri kuvvetle ifade olur.Antijen sunan hücrelerde ve B-lenfositlerinde artış vardır.Bazı araştırmacılar kuvvetli Class-II MHC ekspresyonunun artmış T lenfositlerinin yaptığı gama interferona bağlı olabileceğini ifade etmektedirler(35).Stacey ve arkadaşlarına göre Hp antijeni, antijen sunan hücre tarafından spesifik CD4 T'ye sunulur.Antijen sunan hücre infiltratif monosit yada bizzat mide epitel hücresi olabilir. CD4 T lenfositinin yardımıyla B lenfositlerinde diferansiyasyon, antikor sentezi ve sekresyonuna yol açar.CD4 T lenfositlerinden çıkan çeşitli faktörlerle T ve B lenfosit infiltrasyonu olacaktır.Böyle bir hücresel infiltrasyon ve proliferasyon immunoregulasyon gerektireceğinden CD8 T lenfositleride stimule ve proliferere olacaklardır. CD8 T lenfositlerinin artışı konağın inflamatuvar reaksiyonu yavaşlatmaya yönelik bir çaba içerisinde olduğunun göstergesidir.Hasta eğer inflamasyonu yeterince kontrol altına alamaz ise uzun dönemde

gastrik atrofi gelişecektir.Yeterli immun süpresyon hem Hp hemde konak için faydalı olabilir(28).

Helicobacter pylori'nin aktifleştirdiği monosit ve nötrofil polimorflarının yarattığı doku tahribinin bir boyutu da bu hücrelerce salınan "reaktif oksijen metabolitleri"dir.Bunlar gastrik mukusun viskoelastik yapısına zararlı etki oluşturarak doku tahribine yol açarlar.Konak hücreleri normalde askorbik asit gibi antioksidan maddeler sayesinde oksidatif yıkımı engellerler.Askorbik asit plazmadan gastrik sıvıya fazla miktarda sekrete edilir.Öyleki gastrik sıvıdaki askorbik asit konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan daha yüksektir.*Helicobacter pylori* enfeksiyonu askorbik asit (C vitamini) ve alfa tokopherol (E vitamini) gibi antioksidanların miktarını azaltır.Antioksidan vitaminlerin az alınımı gastrik kanser riskini artırmaktadır(19).



Şekil . H. pylori'nin oluşturduğu inflamatsar-immünoeljik mukoza zararlanması

3.4.3-Asit ve Hormonal salınımdaki değişiklikler:

Hp ve asit salınımı:Hp mideye yerleştikten sonraki birkaç hafta da asit sekresyonunda bir azalma gözlenmektedir. Bu asit süprese edici bir faktörün salınımı ile ilgili olabileceği gibi,asid inhibitör bir madde olan IL-1'in sekresyonuyla olandaki gibi immunolojik bir cevabın sonucu da olabilir(19).

Akut enfeksiyonu takiben asit sekresyonunda artış izlenebilir.Hp enfeksiyonunda somatostatinde meydana gelen azalma asit sekresyonundaki artıştan sorumlu olabilir.Duodenal ülserli hastalarda, Hp eradikasyonu sonrası asit sekresyonunda %60'lık bir azalma izlenmektedir(36).Gastrin releasing peptit(GRP) tarafından stimule edilen asit sekresyonu, Hp enfeksiyonunda artar.Çünkü GRP hem gastrini hem de somatostatini stimule eder.Somatostatin olmayınca GRP sadece gastrini stimule etmiş olur ki buda asit sekresyonunu artırır(26).Atrofik gastrit gelişimi ile tekrar asit salınımı azalacaktır.

Hp ve gastrin salınımı:Hormonal kontrol çalışmaları, asit stimule edici hormon olan gastrin üzerine yoğunlaşmıştır.Gastrin peptitleri antrumdaki ve daha az oranda da duodenumdaki spesialize olmuş mukozal endokrin hücrelerinden serbestleşir.Gastrin sirkülasyon yoluyla corpusa ulaşır asit ve pepsin sekresyonunu stimule eder.Plazmadaki iki ana formu Gastrin-17 ve Gastrin-34'tür.Bunlar molar bazda eşit potansiyele sahiptirler.Fakat Gastrin-34'in plazma yarılanma ömrü daha uzundur.G-17/G-34 antrumda 20/1;duodenumda1/2'dir(19).Hp ile enfekte şahıslarda hipergastrineminin meydana gelmesinde rol oynayan birkaç mekanizma ileri sürülmektedir.-Antrumda lokalize olan bakterinin stimulan etkisiyle G hücrelerinden gastrin sekresyonu artmaktadır.-Hp'nın mide lumeninde amonyak üretimine yol açtığı ve oluşan alkali ortamın gastrini stimule ettiği ifade edilmektedir.-Hp'nın sebep olduğu inflamasyonun gastrini arttırdığı ifade edilmektedir.-Hp'nın salgıladığı toksinler paryetal hücreler de toksik etkiyle asit salınımını azaltmakta ,buna cevaben de gastrin salınımı artmaktadır(26).-Son olarak verilen asit süprese edici ilaçların etkisiyle alkali ortam oluşmakta ve buna cevaben gastrin sekresyonu artmaktadır(37).Son yıllarda yapılan çalışmalar da Hp eradikasyonundan sonra gastrinin hem bazal hem de yemekle stimule edilmiş düzeylerin de önemli ölçüde düşme gözlenmiştir(26).

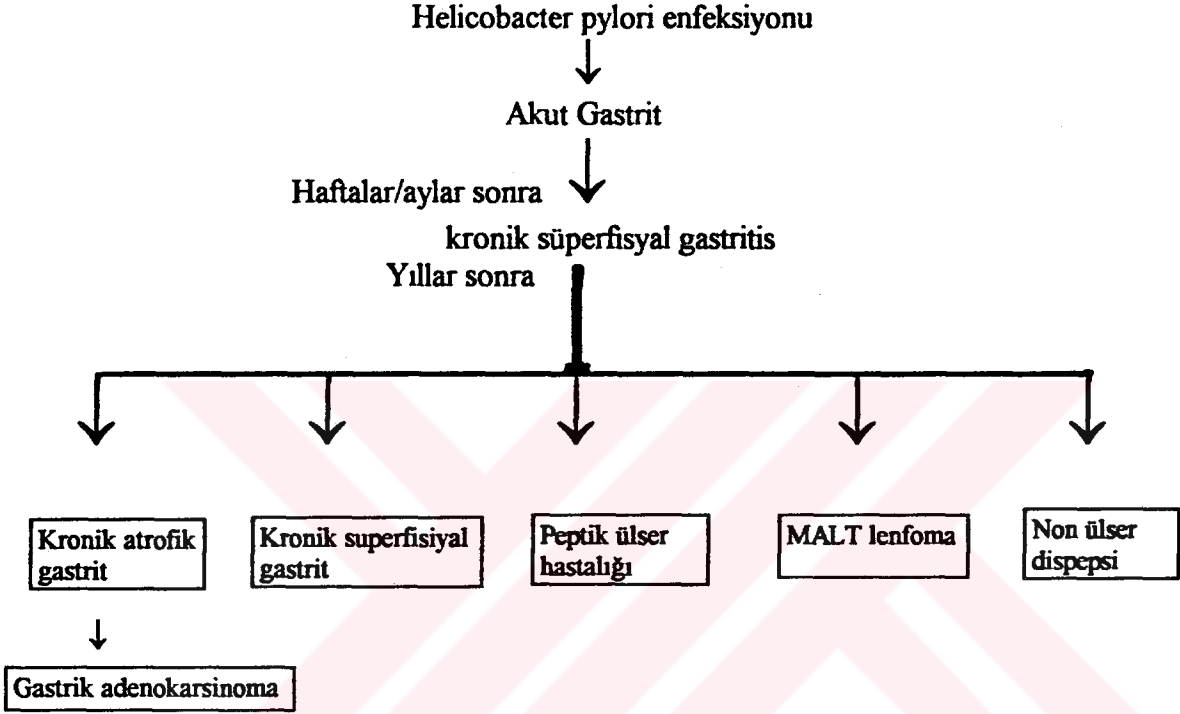
Hp ve somatostatin:Somatostatin peptitleri GİS'in her tarafında ve vücudun diğer bölgelerindeki D hücrelerince salgınmaktadır.Somatostatin bitişik hücrelerin parakrin inhibisyonunda rol oynar.Midedeki birkaç reflex mekanizmadaki ortak yolun son basamağın da etkisini gösterir.Bu etkiyle antrum da gastrin salınımı, corpusta da asit salınımı inhibe edilir.Antral D hücreleri mikrovillilere sahiptirler ve luminal aside cevaben somatostatin salarlar.Corpustaki D hücreleri lumenle kontakt halde olmayıp nöral reflekse cevaben somatostatin salarlar(19).Somatostatin birçok organda salgınır ve parakrin etki göstererek yok edilir.Bu nedenle araştırılması güç olan bir konudur.Hp enfeksiyonunda somatostatinin azaldığına dair kesin kanıtlar yoktur.Fakat hayvan çalışmaları mukozal hormon RNA seviyelerinin lokal hormon salınımını yansıttığını göstermektedir(38).Hp ile enfekte duodenal ülserli hastalarda eradikasyon sonrası somatostatin RNA seviyelerinin duodenum ve antral mukozada iki misli arttığı tespit edilmiştir(26).Somatostatindeki azalma muhtemelen infekte antrumda somatostatin sekrete eden hücrelerin azalmasına ve somatostatin mRNA yetmezliğine bağlıdır.

Hp ve Pepsinojen(PG):Pepsin midenin fundus bezlerinden ve duodenumun Brunner bezlerinden salınan güçlü bir sindirim enzimidir.Özellikle protein sindiriminde etkilidir.Kanda Pepsinojen-I ve II şeklinde bulunur. Pepsinojen-I:Fundus, corpus esas hücrelerinden; Pepsinojen-II ise kardi a,pilor ve brunner bezlerinden salgınır.

Hp enfeksiyonunda ve duodenal ülserli olgularda PG-I ve II düzeyleri artar,PG-I/PG-II oranı küçülür.Başarılı eradikasyon sonrası PG-I ve PG-II düzeyleri düşerken, PG-I/PG-II oranı yükselmektedir.Bunların serum düzeylerinde gözlenen değişiklikler Hp ve diğer nedenlere bağlı gelişen gastritlerin klinik takibinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür(26).

3.5-Helicobacter pylori enfeksiyonunun klinik şekilleri:

Hp farklı hastalarda farklı hastalıklara yol açmaktadır.Bu enfeksiyon gastritisle,peptik ulküsle,NÜD'yle,mide karsinomu ve lenfomasıyla karşımıza çıkabilir.Niçin farklı hastalarda farklı hastalık oluşturduğu hala açıklanamamıştır.Bakteri suşları arasındaki farklar, genetik yatkınlık,enfeksiyonun kazanıldığı dönem farklı gidişatlardan sorumlu tutulan sebeplerden olabilirler(19).



3.5.1-Gastrit: Akut gastrit:Hp enfeksiyonu akut bir gastrit olarak başlar.Başlıca histolojik bulgular “yüzey epitelin dejenerasyonu” ve “nötrofillerin infiltrasyonu” karakterizedir.Epityal dejenerasyon yüzey epitelinin exfoliasyonu ve musinin azalmasıyla sonuçlanır.Bu dejenerasyonun bakterinin direkt etkisiyle olması muhtemeldir.Vac,amonyak,N-monokloramin ve fosfolipaz dejenerasyondan sorumlu tutulan ürünlerin başında gelirler.Hp mast hücreleri ve diğer mononükleer hücelere etki ederek PAF'ı salgılatır.Salgılanan PAF mukozal kapillerlerde mikrotrombusler oluşturarak hipoksik injuriye neden olur.Platelet agregasyonu ve tıkanmayı takiben kapiller endotelyum endotoxinle tahrip olur.Nötrofiller antrum ve corpusun lamina propriyası boyunca izlenmekte olup foveolar ve yüzeyel epitele infiltrasyon görülmektedir.

Polimorfların lamina propriaya emigrasyonları birkaç mekanizmayla açıklanmaktadır. -küçük molekül ağırlıklı proteinler ve peptitler Hp'nın yüzeyinden dökülürler ki bunlar invitro olarak polimorflar için kemotaktik özelliktedirler.-C56 ve C567 gibi Lökotaktik komplekslerin serbestleşmesiyle LPS'ler tarafından kompleman alternatif yoldan aktive olabilir.-CagA (+) olan Hp enfeksiyonunda gastrik epitelce IL-8 salgılanmaktadır. Bu da güçlü bir kemoatraktandır.Bu mekanizma özellikle hastalığın kronik fazında önem arzeder(24).

Akut enfeksiyon döneminde bulantı ve karnın üst yarısında ağrı oluşmaktadır. Kusma,ateş ve geğirme gözlenebilir.Semptomlar 3-14 gün sürer Çoğu hastada 1 haftadan az sürer. Tıbbi bakıma alınan bu hastalar sıklıkla besin zehirlenmesi olarak değerlendirilirler. Enfeksiyondan sonraki günlerde bariz gastrit gelişir. Hipoklorhidri oluşur ve 1 yıl kadar sürebilir(1).

Kronik gastrit:Kronik gastrit histolojik özellikleri "epitelial dejenerasyon,PMNL ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, glandüler atrofi ve intestinal metaplaziden"oluşur.Epitelial dejenerasyon akut gastritte sözedilen mekanizmalarla oluşmaktadır.Nötrofil infiltrasyonu hem lamina propriya da hem de epitelde görülür.Polimorf infiltrasyonun da akut faz da rol oynayan mekanizmalara ilavetten başka faktörler de etkili olmaktadır.Monosit ve lenfositlerce oluşturulan sitokin üretimi vasküler endotelde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açarak polimorf emigrasyonunu tetikler.İstms çukurunun proliferatif kompartmanı etrafında polimorfların birikme eğilimi göstermeleri stem cellerin tahribine sebep olabilir ki bu glandüler atrofiyle sonuçlanabilir(24).Kronik inflamatuvar hücrelerden olan lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu, kronik gastritin tanısında anahtar rolü üstlenmektedir.Plazma hücrelerince IgG antikorları opsonizasyonu ve kompleman aktivasyonunu sağlamaktadır ki bu immun mukozal cevabın esasını oluşturmaktadır.IgG antikorları komplemana bağlı fagositozu ve polimorflarca bakterinin yok edilmesini stimule eder.Fakat asidik ortamın mevcudiyeti ve Hp katalazınca parçalanmaları antikorun etkinliğini azaltmaktadır.

Hp ile ilişkili kronik gastritin önemli histolojik bulgularından bir taneside atrofidir.Atrofi, tekrarlayan mukozal injuri sonucu oluşan glanduler doku kaybı olarak tanımlanabilir.Gastrik mukozanın incelmeye yol açan atrofi ciddi ve progresif mukozal

tahribata yol açan patolojik süreçlerin en yaygın olanıdır. Mukoza da oluşan destrüksiyonu rejenerasyon izlemektedir. Kronik fazda bu rejenerasyon sırasında diferansiyasyonda aksaklık meydana gelebilir ki bunun neticesinde farklı hücre topluluklarından müteşekkül metaplastik glandüller oluşur(39).

Midedeki Hp pozitifliğinin prevalansı glandüler atrofinin artmasıyla azalır. Organizmanın kaybının 3 ana nedeni vardır.-Hp sadece gastrik epitelde kolonize olur.Oysa atrofik gastritte çoğunlukla intestinal metaplazi vardır.-Yüksek pH'da üreaz aktivitesiyle meydana gelen amonyak tampona edilemez ve bakteri için toksik bir hale gelir.

-Metaplastik epitelden salınan asidik glikoproteinler Hp için normal mukus tabakasından salınan nötral glikoproteinlere kıyasla daha kötü bir çevre oluşturabilirler.

Bakterinin direkt etkisi veya inflamatuvar cevabın sonucu olarak atrofi gelişebilir.Sitotoksinler,amonyak ürünleri veya polimorflar ve diğer inflamatuvar hücrelerce salınan proteazlar ve serbest oksijen radikalleri hücre destrüksiyonundan sorumlu olabilirler.Atrofide otoimmunitenin rolü olabilir.Safra reflusu da sinerjik etkiyle atrofiyi hızlandırabilir. Antioksidan eksikliği rol oynayan diğer bir faktördür(24).

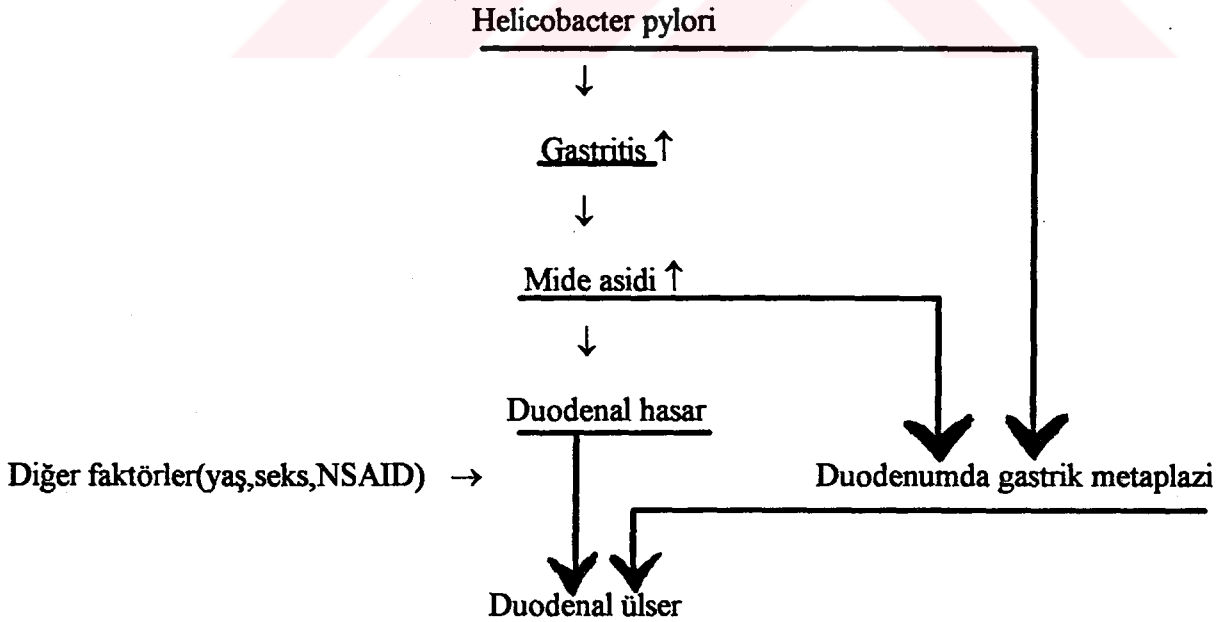
Kronik gastritte izlenen intestinal metaplazinin prevalansı hastalık süresiyle orantılıdır.Safra refluxu sinerjik etki oluşturur.Bu değişiklik muhtemelen geçicidir fakat etki uzun sürerse metaplazi kalıcı olabilir.Öte yandan intestinal metaplazi,Hp'yi barındırmaması ve safra refluxuna karşı daha dirençli olması nedeniyle defansif bir faktördür(24).

Kronik gastritli şahısların hepsinde kronik superfisiyal gastrit gelişmektedir.Akut Hp enfeksiyonu sırasında oluşan semptomlar çoğu hastada birdaha tekrarlamaz.Bu nedenle Hp tarafından oluşturulan kronik gastrit çoğunlukla asemptomatiktir(1).

Hp ile ilişkili kronik gastrit çoğunlukla B tipi (antral) gastrittir ve bu tip gastritin %95'inden fazlasında Hp sorumludur(69).

3.5.2-Peptik ülser:Bilindiği gibi peptik ülser saldırgan ve savunma faktörleri arasındaki dengenin savunma faktörleri aleyhine bozulması sonucu oluşan bir patolojidir.Hp enfeksiyonunda bir yandan savunma faktörleri azalırken öte yandan saldırgan faktörlerde bir artış izlenmektedir.

Duodenal ülser(DÜ):Değişik çalışmalarda duodenal ülserli hastaların %90'ından fazlasının *Helicobacter pylori* ile enfekte oldukları gösterilmiştir(63).Asit supresyonu yapan ilaç verilmeden tek başına antimikrobiyal tedavi ile ülserde asit süpresyon tedavisinde gözlenen hızda bir iyileşme saptanmıştır.Asit süpresyon tedavisinin antimikrobiyal tedavi ile kombinasyonu daha hızlı bir iyileşme sağladığı,rekurens oranlarını düşürdüğü gözlenmiştir(1).Hp'nin hipergastrinemiye yol açtığı bilinmektedir.Öte yandan yapılan çalışmalarda intragastrik asitçe gastrin salınımının inhibisyonunun DÜ'li hastalarda azaldığı tespit edilmiştir.Somatostatin gastrin inhibisyonunun önemli bir mediyatörüdür.DÜ'li hastalarda miktarının azaldığı tespit edilmiştir(40).İşte, gastrin ve somatostatin hemostazındaki bozukluktan dolayı asit out put'ında artış oluşmaktadır.Duodenuma ulaşan asit miktarının artması bu bölgede gastrik metaplazinin gelişmesine neden olmaktadır.Daha sonra mideden enfeksiyon yayılmakta ve akabinde gastrik epitelde de kolonizasyon olmaktadır.Kolonizasyonu takiben duodenumda aktif kronik inflamatuvar hücre cevabı gelişmektedir.Kronik inflamasyon ve direkt bakteriyel etkiler, duodenal mukozayı asit-peptik aktiviteye daha duyarlı hale getirirler ve vakaların bir kısmında DÜ gelişir. Hp eradikasyonu sonrası aktivitenin tamamen kaybolduğu ve metaplazinin yayılmadığı gözlenmiştir(24).



Gastrik ülser(GÜ):DÜ'e nazaran benign gastrik ülserli hastaların daha az bir kısmında(%50-80) Hp enfeksiyonu mevcuttur(41,63).Bunun ana sebebi gastrik ülserlerin

önemli bir kısmının NSAID veya aspirin kullanımına bağlı olmasıdır. İlaçlara bağlı olan ülserler hariç tutulursa geriye kalan benign gastrik ülserli hastaların hemen hemen hepsinin Hp ile enfekte oldukları görülür.

Hp tarafından oluşturulan GÜ'de epitelde düzensizlik, yüzey epitelin apikalinde bulunan mükünde kayıp ve akabinde hücrenin piknotik bir hal alıp öldüğü izlenmektedir. Böylece odaklı mikroerozyon ve yüzeysel sığ ülserler gelişmektedir. Hp erode ve nekroze alanlarda kolonize olmamaktadır. Buralardaki iltihabi reaksiyon PMNL, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır. İntraepitelyal nötrofil infiltrasyonu da sık görülür. Apikal mukus kaybı, epitelyal oyuk ve mikroerozyon Hp kolonizasyonu için spesifiktir. Başka nedenlerle oluşan gastritlerde epitelyal oyuk oluşmamaktadır(42). Hp'nin gastrik ülserlere nasıl sebep olduğu tam açık değildir. Gastrik ülserler daha ziyade gastrik atrofi olan, asit sekresyonu az olan şahıslarda görülme eğilimindedir. Yani gastrik ülserler ekseri alkalen mukozada ortaya çıkmaktadırlar(43). GÜ'ler tipik olarak asit sekrete eden epitel ile sekrete etmeyen epitel arasındaki bileşkede oluşurlar(19). Bu ara bölge unstabil olabilir. Bir başka iddiaya göre GÜ'ler mukozal infarktlerden ileri gelirler. Gastrik ülserler daha ziyade end arterlerle beslenen küçük kurvaturda oluşurlar. Hp, PAF yoluyla arteriyel tromboza yol açıp iskemik injuriyle de ülserlere yol açabilirler.

NSAID almayan bir şahısta eğer Hp pozitif ise ve bu erodike edilirse gastrik ülser rekürrensünün büyük ölçüde azaldığı gösterilmiştir ki bu da Hp'nin gastrik ülser etyolojisinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir(29).

3.5.3-Non-ülser dispepsi: Üst GİS'de lokalize, persistan ve rekürren ağrı veya rahatsızlık hissi olan normal endoskopik bulgulara sahip kişiler için kullanılan bir terimdir. Şikayetler yemekle ilişkili veya ilişkisiz olabilir. NÜD'li hastalarda Hp prevalansı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Rauws ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada NÜD'de Hp pozitifliği %68; kontrol grubunda ise %21 oranında bulunmuşlardır. Daha geniş bir hasta grubuyla çalışan Bernersen ve arkadaşları NÜD'de Hp pozitifliğini %48, kontrol grubunda ise %36 bulunmuşlardır(44).

NÜD'nin patogenezi bilinmemektedir. Fakat bu tür hastalarda motor disfonksiyonun olduğu, gastrik asit sekresyonunda değişikliklerin izlendiği, psikolojik ve çevresel faktörlerin

semptomların gelişmesinde rolu olduğu ifade edilmektedir.NÜD'de abdominal ağrı ve rahatsızlık, postprandiyal dolgunluk, abdominal gaz, geğirti,erken doyunluk, bulantı kusma,retrosternal yanma ve regurjitasyon olabilir.Kimilerine göre Hp, NÜD grubu içindeki belirli bazı semptomlardan sorumludur.Yapılan çalışmada ülser-like(%91) ve reflux-like(%86) NÜD'deki Hp pozitifliği; dismotilite-like NÜD(%68) ve asemptomatik(%42) olanlarınkinden daha yüksek bulunmuştur(45).NÜD'de Hp'nin eradikasyonunun randomize kontrollu çalışmalarının sonuçları çelişkilidir.

Sonuç itibari ile günümüzde etyolojisi ve patolojisi açıklanamamış bir hastalık olan fonksiyonel dispepsi ile biyolojik ve GİS'deki etkileri henüz tam olarak bilinmeyen Hp arasındaki ilişkiler hakkındaki bilgiler birbiri ile çelişir niteliktedir.Her NÜD'li hastaya Hp eradikasyonu gereksizdir. Klasik tedaviye yanıt vermeyen özellikle ülser-like dispepsili hastalarda son aşama olarak Hp eradikasyonu yapılabilir(46).

3.5.4-Gastrik kanser:Hp enfeksiyonu yaşlılarda, siyahlarda, doğulularda, düşük sosyoekonomik durumu olanlarda, kalabalık yaşam şartlarındaki insanlarda yüksek insidansa sahiptir. Bu epidemiyolojik karakterler gastrik kanser içinde geçerlidir(1).Öte yandan intestinal metaplazi ve atrofik gastrit gibi gastrik kanser için risk faktörü olan iki antitenin bu enfeksiyonla olan ilişkisi Hp'nin kanser patogenezindeki rolüne dikkatleri çekmiştir.

Gastrik kanserde Hp enfeksiyonunun prevalansının doğru bir şekilde tespiti zordur.Şöyleki, kanserli dokuya veya kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonlara Hp yerleşmemektedir. Bu nedenle biyopsi materyalleri ile yapılan prevalans çalışmalarının güvenilirliği azdır.Toplam 50'den fazla hastanın biyopsi incelemesine dayanan 5 çalışmada Hp prevalansı %43 -78 bulunmuştur.Üniversitemizde yapılan bir çalışmada, gastrik adenokarsinom tanısı almış olan 29 hastanın biyopsi incelemesinde Hp pozitifliği %45,kontrol grubunda ise %30 bulunmuştur(67). Serolojik inceleme ile yapılan kontrollü 10 çalışmada prevalans gastrik kanserde %52-89; kontrol grubunda ise %38-78 bulunmuştur(47).

Avrupa mide çalışma grubunun 13 ülkede, 17 toplum segmentinde yaptığı araştırmada Hp seropozitivite prevalansı ile mide kanseri insidansı ve mortalitesi arasında korelasyon bulmuş ve Hp ile enfekte olanların olmayanlara oranla mide kanseri gelişme riskinin 6 kat daha

yüksek olduğu bildirilmiştir(48).Hp ile mide kanseri arasındaki ilişki mide antrum ve corpusunun intestinal ve diffüz tip adenokarsinomları ile sınırlıdır.Kardia kanseri ile ilişkisi yoktur.Hp'ye atfedilen gastrik kanser riski yaklaşık %60'tır(1).

Adenokarsinomunun gelişme mekanizması muhtemelen Hp'nin oluşturduğu ve atrofiyle sonuçlanan kronik inflamasyon ve akabinde oluşan metaplazidir.Bunula birlikte işlem dekadları alır ve Hp onkojenesis için ne gereklidir nede yeterlidir(49).Günümüzde mide kanseri patogenezinde ileri sürülen hipotezlerden biride şudur: Gastrite ikincil gelişen hipoklorhidri bakterilerin mide mukozasında kolonizasyonuna neden olmaktadır.Kolonize olan bakterilerden açığa çıkan nitrozaminlerin kansere yol açtığı ileri sürülmektedir.Bir diğer mekanizmada şudur: Kronik iltihap hücrelerinin açığa çıkardığı reaktif oksijen metabolitleri,süperoksit ve nitrikoksitler patolojiden sorumlu tutulmuştur(50).Hp ile mide karsinomu arasındaki ilişkinin anlaşılması için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

MALT Lenfoma:Hp ile ilişkili gastritte lenfoid folikül bulguları özellikle ilginçtir.Normal gastrik mukoza içersede çok az T ve B lenfositlerini içerir.Oysa Hp enfeksiyonunda B lenfosit proliferasyonu gösteren germinal merkezli lenfosit agregatları bulunmaktadır ve Acquired Mucosa Associated Lymphoid Tissue(MALT)'ın bir örneğini yansıtır.Eğer Hp enfeksiyonu gastrik lenfoid dokunun gelişmesinde ana belirleyici ise kuvvetle ihtimaldir ki Hp gastrik B cell lenfomaların (MALTomaların) etyolojisinde çok önemlidir.Yapılan bir çalışmada standart biyopsi protokolü kullanılarak Hp gastritli vakaların %54'de lenfoid folikül veya agregatları bulunmuştur(24).Fakat dikkatle incelenirse vakaların tümünde lenfoid foliküllerin bulunacağı iddia edilmektedir.Hp gastritinin midenin MALT lenfoma patogenezindeki etkisini kuvvetle destekleyen bir bulguda,mide MALT lenfoma vakalarının %92'de Hp enfeksiyonunun bulunmasıdır(50).Yapılan invitro doku kültürü çalışmasında Hp bakterilerine cevaban B hücrelerinde proliferasyonun olduğu ve bu etkinin T hücreleri aracılığı ile gerçekleştiği gösterilmiştir(51).Hp'nin yarattığı kronik antijenik stimulusun poliklonal bir lenfoid cevap oluşturduğu ve bu klonlardan bir tanesinin neoplastik transformasyona uğrayabileceği patogeneizde ifade edilmektedir(1).Daha önce malign lenfoma kriterlerine uyan bir kısım hastada Hp eradikasyonu ile başarılı sonuçlar alınmıştır(24).

3.6-Tanı:

Hp enfeksiyonu invaziv veya non-invaziv yöntemlerle teşhis edilebilir.Bu metodolojilerin herbirinin avantaj ve dezavantajları vardır.

3.6.1-İnvaziv yöntemler:

Histolojik incelemeler:Endoskopik biyopsi örneklerinden yapılan kesitler Hematoksilen-eozin,Warthin Starry,Giemsma ve Gram yöntemi ile boyanarak Hp varlığı gösterilebilir.HE boyası ile Hp'ler hematoksilen (+), soluk pembe boyanmış,spiral bakteriler olarak görülür(52).Warthin Starry gümüş boyası Hp'lerin sarı zeminde,spiral şekilde siyah bakteriler olarak belirgin şekilde görülmelerini sağlar.Pahalı oluşları,yapılmalarının zorluğu,zeminde presipitasyon oluşması ve solmaları dezavantajlarıdır.Giemsma boyası Warthin starry boyasının yerine kullanılabilir.Giemsma ile koyu mavi boyanmış spiral bakteriler olarak görülürler.Gram boyamada Gram(-) olarak görülürler(53).İndirekt immunofluoresans ve elektron mikroskopisiyle de Hp tespit edilebilir.

Hp midede homojen dağılmayıp yer yer bulunduğu için örnekleme hatalarının önüne geçmek amacıyla biri antrumdan olmak üzere en az iki biyopsi örneği alınması önerilmektedir.Histolojik tanı invaziv bir girişim olmasına karşın, Hp'nin tespitinin yanısıra hastada histolojik gastrit bulunup bulunmadığını belirlemektedir.Bu nedenle bazı araştırmacılarca "altın standart" tanı yöntemi olarak görülmektedir.Makroskobik olarak normal bulunabilen dokunun histolojik incelemeleri gastrit olduğunu gösterebilir.

Yayma preparatların boyanarak incelenmesi:Yoğun bir şekilde kolonizasyonun olduğu örneklerde,alınan materyalin lam üzerine sürülmesiyle hazırlanan yayma preparatların Gram boyanarak incelenmesi,doku kesitlerinin Warthin Starry yöntemiyle boyanarak incelenmesi kadar etkili bulunmuştur(53).

Kültür:Tanı yöntemi olarak kültür %100 özgül olmasına karşın duyarlılığı en düşük olan yöntemdir.Hp'nin zor üreyen bir bakteri olması ve kontrolü zor olan birçok faktörden etkilenmesi(lokal anestetik maddenin yutulması,hastanın endoskopiden önce antibiyotik veya asit süpressör ilaç kullanması,biyopsi forsepslerinin glutraldehitle veya başka mikroorganizmalarla kontaminasyonu,mikroorganizmanın hedef mukoza üzerinde homojen dağılım göstermemesi) kültürden izolasyonu zorlaştırmaktadır(53).

Üreaz testi:Hp'nın sahip olduğu üreaz aktivitesinden faydalanılarak geliştirilen bir yöntemdir.Bu testlerin esası, üreaz enzimiyle ürenin parçalanması sonucu amonyak ve bikarbonat meydana gelmesi, ortamın pH'sının yükselmesi ve bu değişikliğin pH indikatörleriyle görünür hale getirilmesinden ibarettir.



Üre Amonyak Bikarbonat

Biyopsi ,Christensens besi yeri, stuart ürea testi solusyonu veya basitçe %10 üre,%1fenol kırmızısı solusyonuna konabilir.Hp müspet ise pH yükselir ve renk kırmızıya döner.Üreaz testinin dezavantajı üreaz yapan başka bakterilerin varlığıdır(Y.enterokolitika, P.vulgaris gibi).Ancak üreaz testi Hp enfeksiyonunda %75 oranında 20dk-1h arasında müspetleşirken,diğer bakterilerde ise 12h sonra pozitif sonuç alınır(54).CLO test (Campylobacter-like organism Test) biyopsi materyalinin hazır solusyonlu özel yere konması ile yapılır.37°C'de bekletilir. %75 20dk.-1h; %90 6-24h 'te pozitif sonuç alınır.

Polimerase Chain Reaction(PCR):Hp genomunun parçalarını tespit etmede son derece duyarlıdır. 16s ribozomal RNA ve üreazı kodlayan genlerden Üre A,B,C PCR ile araştırılmaktadır.16s ribozomal RNA diğer helicobacter türlerinde de pozitif olabilir.Diyagnostik test olarak sonderece sensitiv olması,DNA sekanslarının tespitiyle farklı suşların ortaya konabilmesi(29) ve retrospektif doku örneklerinde çalışma imkanı vermesi en önemli avantajlarıdır.

Non-invaziv yöntemler:

Üre nefes testi: Yine Hp'nin üreaz aktivitesinden yararlanılarak geliştirilen bir testtir. Bu amaçla hastalara midenin boşalmasını geciktiren bir test yemeği ile birlikte C13 veya C14 ile işaretli üre verilir.Eğer midede bakteriyel üreaz varsa , üre parçalanır ve işaretli CO2 1 saat içinde hastanın nefesinde tespit edilebilir.

Serolojik testler:Hp invaziv bir bakteri olmamasına rağmen LPS ve immunojenik proteinleri vasıtasıyla immun sistemi aktif bir şekilde stimule eder.Immun cevap vakaların %98'de bakterinin mevcudiyetine eşlik eder(55).Serolojik yanıt özgüldür.Organizmanın varlığının gösterilmediği kişilerde yalancı pozitiflik oranı son derece düşüktür.Serolojik testlerin tanı yöntemi olarak "altın standart "olabileceğini öne süren araştırmacılar da vardır.Bunun

nedeni,mikroorganizmanın midede homojen dağılmayıp yer yer bulunmasına rağmen serolojinin bundan etkilenmemesidir.Histolojik inceleme için alınan biyopsiler midenin çok küçük bir bölgesini temsil ediyorken serolojik inceleme midenin tümünü temsil etmektedir.Bu nedenle yalancı pozitif gibi görünen bir inceleme belkide yalancı negatif bir biyopsi sonucunu yansıtmaktadır.Serumda Hp'ye karşı antikor varlığı aglutinasyon kopleman birleşmesi,pasif hemaglutinasyon ve ELISA yöntemleriyle araştırılmıştır.En yaygın olarak tercih edileni %90'nın üzerinde özgül ve duyarlı sonuç veren ELISA yöntemidir(53).

İnfekte şahısların neredeyse hepsinde yüksek titrede IgG ve daha az sıklıkla IgA cevapları gelişir(1).IgG ve ona paralel olarak IgA enfeksiyondan birkaç hafta sonra yükselir ve eradikasyondan 6 ay sonrasına kadar serumda anlamlı olarak bulunur(56).Bu çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında doğrulanmıştır.IgM titresi akut enfeksiyon döneminde kısa süreyle serumda yüksek titrede kalır ve hızla düşer.

Hp'de tanı yöntemlerinin karşılaştırılması(54)

Yöntem	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
Kültür	%68	%100
Histoloji	%98	%95
Seroloji	%85-95	%95
Nefes testi	%70-80	%70-80
Üreaz(CLO test)	%80-100	%95

3.7-Tedavi:

Hangi vakalara tedavi uygulanacağı konusu henüz net değildir.Bunula birlikte peptik ülserli hastalarda Hp'nin antimikrobiyal tedavi ile eradikasyonu asit süpresyon tedavileriyle kıyaslandığında daha düşük rekurens oranlarıyla birlikte olduğu ifade edilmektedir.Bu nedenle özellikle duodenal ülserde antimikrobiyal tedavi primer tedavilerden birini teşkil etmektedir.GÜ'deki endikasyon, DÜ'deki kadar öncelikli değildir.Hp ile enfekte ve konvansiyonel (genellikle asit süpresif) tedavilere rağmen semptomları düzelmeyen NÜD'li hastalarda antimikrobiyal tedaviye alınabilirler(1).

Hp tedavisinde kullanılan belli başlı ilaçlar:

Bizmut:Hp enfeksiyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır.Kolloidal bizmut subsitrat(CBS),bizmut subsalisilat(BSS),bizmut subnitrat,bizmut gallat,bizmut subkarbonat tuzları şeklinde bulunurlar.En yaygın kullanılanı CBS'tır.CBS'in oral alımının ardından bizmut partiküllerinde transmukozal penetrasyon izlenmektedir.Oysa BSS'de bu izlenmemiştir.CBS'in Hp'nin epitel hücrelerine adezyonunu bloke ettiği, bakteriyel membran boyunca birikerek bakterinin mukustan kopup lizisine neden olduğu,üreazı inhibe ettiği, glikoproteinlerle protektif kompleksler oluşturduğu ve mukozal bikarbonat sekresyonunu stimule ettiği gösterilmiştir(58).

Proton pompası inhibitörleri:İn vitro çalışmalarla omeprazol,lansoprazol ve pantoprazol'ın Hp üzerine bakteriyostatik etkili oldukları gösterilmiştir.Lanzoprazol'ın MIC 90 değeri omeprazolden 4 kat daha düşüktür.Etki mekanizmaları açık değildir.Fakat Hp membranındaki ATPaz aktivitesinin inhibisyonuyla enerji üretiminin engellenmesine bağlı olabilir(58).

Klaritromisin:Hp'ye karşı invitro en aktif antimikrobiyal etkiye sahip ajanlardan biri olan klaritromisinin etkisi eritromisinden 10 kat daha güçlüdür.Klaritromisin, farmakolojik olarak aktif olan 14 hydroxy-clarithromycin'e metabolize olur.İlacın ağızdan verilmesini takiben dokuda ve serumda yüksek konsantrasyonlara ulaşır.Asidede dayanıklı bir preparattır(58). Tek başına kullanıldığında %40-60, omeprazolle kullanıldığında %80, Omeprazol + amoksisilinle kullanıldığında %100'e varan eradikasyon sağlar(59).

Amoksisilin ve ampisilin:Penisilin türevi ilaçlar asit stabildirler. Amoksisilinle ampisilinden 2 kat daha yüksek kan konsantrasyonları sağlanır. Günde 1.5-2gr

kullanıldıklarında eradikasyon genellikle %20'yi geçmez.Bunlar asit süpressör ilaçlar veya bizmut tuzlarıyla kombine edilirse oran %80-90'lara çıkmaktadır(59).

Tetrasiklinler:Her türlü pH'da etkilidirler.Tek başlarına kullanıldıklarında uzun süreli süpresyon oluşturmalarına karşın ancak %6-30 oranında eradikasyon sağlarlar.Tetrasiklinler kombinasyon tedavileri esnasında, birlikte verilen ilaçları bağlayarak midede daha yüksek bir konsantrasyon sağlayabilir.Tetrasiklinler, CBS ve metranidazol ile birlikte 2 hafta süreyle kullanıldıklarında %90-93 oranında eradikasyon sağlarlar(59).

Nitroimidazoller:Hp enfeksiyonunda daha ziyade metranidazol ve tinidazol kullanılmaktadır.İzolaların %20-40'da primer rezistans mevcuttur.Özellikle jinekolojik enfeksiyonlar ve paraziter enfestasyonlar için bu ilaçların bilhassa gelişmekte olan ülkelerde sık kullanıldığını göz önüne alırsak Türkiye gibi ülkelerdeki rezistansın daha yüksek olacağı muhtemeldir.Kişi 10 yıl önce bile bu ilaçlardan almışsa rezistans hali sebat edebilir(1).

Kinolonlar:Tek kullanıldıklarında %10 oranında etkilidirler.Bu gruptaki ilaçların hepsine karşı kolayca rezistans gelişmektedir.Diğer tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda 3'lü tedavilerde denenebilirler(59).

İlaç tedavisi için birkaç prensip ifade edilmektedir.—Tek ajanla tedavi, mikroorganizmanın eradikasyonunu pek sağlayamamaktadır.Bu nedenle çoğu tedavi denemelerinde kombinasyon tedavisi kullanılmaktadır.—Bazı ajanlarla rezistans sık görülüyorken bazılarında ise oluşum çok nadirdir.Bizmut tuzlarına,amoxisiline ve tetrasiklinlere karşı rezistans gelişimi rapor edilmemesine karşın,başta kinolonlar ve imidazoller olmak üzere makrolitler ve rifampisine karşı rezistans bildirilmektedir.—İnvitro efektif olan bazı ajanlar invivo ineffektiftirler. —Yapılan tedavi ile organizmanın süpresemi yoksa eradikemi edildiği tespit edilmelidir.Eradikasyon diyebilmemiz için tedavinin kesilmesinden en az 1 ay sonra yapılan tetkiklerde mikroorganizmaya ait verilerin kaybolması lazımdır.

Çok değişik tedavi rejimleri uygulanmaktadır.Bunlardan kısaca söz edecek olursak;

Proton pompa inhibitörlerinden olan omeprazole tek antibiyotik eklenerek tedavi düzenlenebilir. Omeprazol(40mg/gün-4hf.) + Amoxisilin(2gr/gün-2hf.) %46-63 oranında eradikasyon sağlarken, amoxisilin yerine klaritromisin (1,5gr/gün-2hf) verildiğinde eradikasyon %70'lere çıkmaktadır(60).

Bizmut tuzu ve iki antibiyotikle yapılan tedavi rejimleri en yaygın kullanılan kombinasyonları oluşturmaktadır. Bizmut tuzları, metranidazol ve amoksisilinden oluşan 3'lü tedavi %60-90 eradikasyon sağlamaktadır. Tetrasiklin en az amoksisilin kadar etkilidir(1).

Ülser iyileşmesi üzerine birkaç mükemmel tedavi rejimleri tarif edilmiştir. 4-6 hafta boyunca asid süprese edici ajana ilaveten ilk 10-14 günde iki antimikrobiyal ajanın kombine edilmesi şeklinde rejimler uygulanmıştır(1).

-Omeprazol(40mg/gün-1ay) + Amoksisilin(2gr/gün-10gün) + Metranidazol(750mg/gün-10gün)
=%62 eradikasyon.

-Omeprazol(40mg/gün-1ay) + Amoksisilin(2gr/gün-2hf.) + Klaritromisin(750mg/gün-2hf)
=%100 eradikasyon.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji birimince yapılan bir çalışma da omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin kombinasyonu ile duodenal ülserli hastaların %91.6'sında Hp eradikasyonu sağlanmıştır. Aynı çalışmada omeprazol ve amoksisilin kombinasyonunun %79 oranında eradikasyon sağladığı gösterilmiştir(68).

Tüm bunlarla birlikte FDA tarafından onaylanmış ideal bir tedavi rejimi yoktur, genel kanı yan etkilerden dolayı ilaçların dengeli kullanılması gerektiğidir.

4-MATERYAL VE METOT:

1995-1996 Yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD obstetrik bölümüne başvuran 48 anne aday ve yeni doğan bebekleri çalışmaya alındı. En küçüğü 20, en büyüğü 45 yaşında olan anne adaylarının yaş ortalamaları 26.4 idi.

Doğum sonrası annelerden 5cc venöz kan alındı. Yine doğumdan hemen sonra bebeklerin umbilikal venlerinden 5cc kan alındı. Alınan kanlar 1800devir/dk'da 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Tüpler numaralandırılıp ağzları parafinle kapatıldıktan sonra -20°C'de derin dondurucuda muhafaza edildiler.

Serumlar soğuk zincir korunarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına serolojik çalışma amacıyla götürüldü. Serumlardan ELISA yöntemi ile *Helicobacter pylori* antikorları çalışıldı.

Anne serumlarından *Helicobacter pylori*'ye karşı gelişen IgG sınıfı antikorlar ELISA yöntemiyle araştırıldı. Anti-*Helicobacter pylori* IgG pozitif olan annelerin bebeklerinin serumları tespit edilip bu bebeklerin serumlarından önce anti-*Helicobacter pylori* IgG çalışıldı. Daha sonra bu antikor açısından pozitif olan bebeklerden de yine ELISA yöntemi kullanılarak anti-*Helicobacter pylori* IgA antikorları çalışıldı.

5-BULGULAR:

Çalışmaya alınan 48 annenin 36'sında anti Helicobacter pylori IgG pozitif bulundu. Bu vakaların %75'nin serolojik olarak pozitif olduklarını göstermektedir. Çalışmada Cut off (eşik) değeri S3 kalibratör değerine eşit olup, konsantrasyon bazında değer 15 olarak bulunmuştur. Bu değer \pm %10'u (13.5-16.5) borderline aralığı olarak dikkate alınmıştır. Buna göre 2 vaka sınırdaki pozitif (15.6-16.2), bir vaka da sınırdaki negatif (14.01) bulunmuştur.

Anti Hp IgG pozitifliği ile semptomlar arasında bir korelasyonun olup olmadığı incelendi, sıkı bir ilişkinin olmadığı saptandı. Bununla birlikte anti Hp IgG antikor titresi en yüksek olan 8 hastanın hepsinin semptomatik oldukları gözlemlendi.

	Şikayeti olan	Şikayeti olmayan	Toplam
Anti-Hp IgG(+)	24	12	36
Anti-Hp IgG(-)	5	7	12
Toplam	29	19	48

Anneleri anti Hp- IgG antikorunu açısından pozitif olan 36 bebeğin 32'sinde (%88.8) anti Hp IgG antikorunu pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada Cut off değeri S2 kalibratör değerine eşit olup, konsantrasyon bazında değer 10 olarak bulunmuştur. 9-11 arasındaki değerler borderline aralığını oluşturmaktadır. Buna göre vakalardan biri sınırdaki negatif (9.55) çıkmıştır.

	Anti-Hp IgG(+)	Anti-Hp IgG(-)	Toplam
Anne	36(%75)	12(%25)	48
Bebek	32(%88.8)	4(%11.2)	36

Anti-Hp IgG pozitif olan 32 bebekten daha sonra anti-Hp IgA bakıldı. 3'ünde (%9.37) antikor titresi pozitif bulundu. Bu çalışmada Cut off değeri S2 kalibratör değerine eşit olup konsantrasyon bazında değer 250 olarak bulunmuştur.

Anti Hp IgA antikor titreleri pozitif olan 3 bebeğin 2'sinde IgG antikor düzeyleri de annelerinkinden daha yüksek bulunmuş olması oldukça ilginçtir.

Çalışmamızda herhangi bir kontrol grubu oluşturulmadı. Fakat *Helicobacter pylori* ile enfekte olmayan bir annenin çocuğunun intrauterin enfeksiyonu alma ihtimalinin olmayacağı varsayılarak kontrol grubu % 0 olarak göz önüne alındı.

32 bebeğin 3'ünde Anti-Hp IgA bulunmasının istatistiksel anlamının olup olmadığını araştırdık. Bu amaçla iki bağımsız oranı karşılaştıran Student's t testi kullanıldı ve p değeri 0.01'in altında bulundu.

	Anti-Hp IgA(-)	Anti-Hp IgA(+)	Toplam	p
Bebek	29(%90.63)	3(%9.37)	32	<0.01

6-TARTIŞMA

Bu yüzyılın başlarında Krienitz ve Luger tarafından insan midesindeki ülsere karsinomların nekrotik meteryallerinde ve gastrik lezyonlarda spiral şeklinde mikroorganizmalar tespit edilmiş olmasına rağmen, mikroorganizmanın hastalıklarla ilişkili olabileceği ancak 1979'da anlaşılabilirdi. 1980'den bu yana da bu konuda yoğun çalışmalar yapılmaya başlandı.

Helicobacter pylori'nin başlıca yerleşim yeri antrumdur. Dental plakta, tükürükte, feçeste ve kanda da izole edilmiştir. İnsanlar haricinde maymun, domuz, şebek ve evcil kedilerde de bu bakteriye rastlanmıştır. Hp'nin suda, çocuk yiyeceklerinde birkaç gün süreyle yaşayabileceği gösterilmiştir. Coccoid formların taze suda 1 yıl kadar yaşayabileceği ifade edilmektedir.

Helicobacter pylori ile enfekte olmada çocukluk çağı sosyoekonomik koşullar ana belirleyicilerdendir. Çok çocuklu yerlerde, aynı odayı-yatağı paylaşanlarda, yatılı okulda yaşayanlarda prevalans yüksektir. Ekonomik durumu iyi olan, yüksek eğitim gören şahıslarda Hp insidansı düşüktür. Gelişmekte olan ülkelerdeki insidans gelişmiş ülkelere nazaran hayli yüksektir. Yıllık enfeksiyon insidansı gelişmiş ülkelerde %0.5-7.4 oranındayken gelişmekte olan ülkelerde ise %3-10 dolayındadır. Bir çalışmada aynı yaş grubundan olup, Almanya da yaşayan Türkler ile Türkiye de güneydoğu anadolu bölgesinde yaşayan populasyon arasında Hp prevalansı mukayese edilmiş. Çıkan sonuçlar tabloda sunulmuştur(65).

	1-5 yaş	6-10 yaş	11-15 yaş	16-20 yaş	20-30 yaş
A	%12.9	%37.5	%50.0	%66.6	%64.3
T	%28.4	%44.0	%69.4	%67.9	%71.7

A:Almanya da yaşayan Türkler

T:Türkiye'de güneydoğu anadolu bölgesinde yaşayanlar

Bölgemizde yapılan bir diğer çalışmada Hp sıklığı DÜ'de %80, NÜD'de %55, Mide Ca'da %30, gastrik ülsere %20 ve kontrol grubunda %20 bulunmuştur(61).

Hp'nin hangi yollarla bulaştığı hala kesinlik kazanmamıştır. Feçeste ve oral kavitede tespit edilmiş olması, sosyoekonomik yönden kötü ve kalabalık yerlerde yaşayanlarda enfeksiyon sıklığının daha yüksek olması fekal-oral ve oral-oral geçişi akla getirmektedir. İyi temizlenmemiş endoskoplar vasıtasıyla insandan insana geçişin olabileceği gösterilmiştir. Yine geçişte suyun önemli bir yer tuttuğu zannedilmektedir. Bulaşta fekal-oral veya oral-oral geçişin nisbi katkıları bilinmiyor.

Hp ile enfekte aile bireylerinin genellikle aynı suşlarla enfekte oldukları izlenmiştir. Horizontal geçişin yetişkinden yetişkine, yetişkinden çocuğa, çocuktan yetişkine, çocuktan çocuğa mümkün olduğu gösterilmiştir.

Aile de Hp ile enfekte bir birey varsa genellikle ailenin diğer fertleri de enfekte olmaktadır. Bu ilişki en çok Hp (+) anne ile çocukları arasında kendini göstermektedir. Durum böyle olunca anneden çocuğa geçiş var mıdır, varsa hangi yollarla olmaktadır sorularına yanıt bulmak gerekir. Bu konuda yapılan sınırlı sayıda çalışma vardır. Çalışmaların birinde(62) Hp açısından (+) 85 anneye üre nefes testi uygulanmış ve 82'sinde pozitif bulunmuştur. Hp pozitif annelerin bebeklerinin kord kanı anti-Hp IgG açısından incelenmiş ve hepsi (+) bulunmuş. Fakat 3 ay içerisinde bebeklerin biri hariç diğerlerinin hepsinde IgG titreleri düşmüş. 12-15 ay sonra yapılan üre nefes testinde yine aynı kişide üre nefes testi pozitif bulunmuştur. Bu kişi enfeksiyonu ya intrauterin dönemde veya doğumdan sonraki 3 ay içerisinde almıştır. Eğer doğumdan hemen sonra anti-Hp IgA bakılmış olsaydı belki de bu sorunun yanıtını bulabilecektik. Bu arada testlerin yanlış pozitifliğini de göz ardı etmemek lazımdır(62). Bir diğer çalışma da Hp ile enfekte olan 35 annenin çocuklarında doğumdan hemen sonra anti Hp-IgG ve IgM bakılmış, IgG hepsinde pozitif çıkarken, IgM ise hiçbirinde pozitif bulunmamıştır(64).

Çalışmamızda 48 anneden doğumdan hemen sonra alınan kanlardan anti-Hp IgG bakıldığını ve 48 annenin 36'sında pozitif bulunduğunu ifade etmiştik. Buna göre pozitiflik %75 olarak bulundu. Türkiyede yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 21-30 yaş arasındaki sağlıklı bireylerde Hp pozitifliği %71.1 bulunmuştur(66). Çalışmamızda bulduğumuz değer, daha önceki verilerle uyumluluk göstermekte olup toplumumuzdaki hayli yüksek olan oranı birkez daha teyit etmektedir. Çalışmamızda annelerdeki Hp pozitifliği ile semptomatoloji

arasında çok yakın ilişki gözlenmemiştir.Hp IgG (+) 36 anne adayının 24'ü şikayetlerinin olduğunu ifade etmişlerdir.12'sinde ise Hp pozitif olmasına rağmen herhangi bir şikayetlerinin olmadığını belirtmişlerdir.Bununla birlikte anti-Hp IgG en yüksek düzeyde pozitif olan annelerin hepsinin epigastrik ağrıdan şikayet ettikleri gözlemlendi.

Anti-Hp IgG pozitif olan annelerin bebeklerinden de aynı antikor düzeyleri araştırıldı ve 36 bebeğin 32'sinde anti-Hp IgG pozitif bulundu.Buna göre %88.8'lik pozitiflik oranı mevcuttur.IgG plasentadan geçtiği için bebeklerdeki IgG'nin kaynağı ya anneden gelen IgG'ler veya bebeğin kendi ürettiği antikorlardır.Anti-Hp IgG pozitifliğinin bebekteki Hp enfeksiyonuna yönelik bir marker olduğunu söylemek yanlış olur.

Daha evvel yapılan çalışmalarda Hp-IgG antikorları pozitif olan annelerden doğan bebeklerin hepsinde Hp-IgG antikorları müspet bulunmuştur. Oysa bu çalışmada 4 vakada negatif bulundu. Eğer bu çalışmayı baz alırsak, IgG antikorların %100'lük bir geçiş ihtimallerinin olmadığı kanaatine varırız.Annelerden birinin Hp-IgG antikor düzeyi hayli yüksek olmasına rağmen bebeğe geçiş izlenmemiştir.

IgG intrauterin enfeksiyon konusunda bilgi vermeyen bir marker olduğundan dolayı, bebeklerde plasentadan geçmeyen ve Hp tanısında kullanılan başka bir belirtecin araştırılması gerekirdi. Bu amaçla ya IgM veya IgA kullanılacaktı. Biz çalışmamızda IgA'yı kullanmayı tercih ettik.Çünkü IgM'le yapılan çalışmalarda antikor düzeyinin enfeksiyonun akut fazında yükseldiği ve kısa sürede(18-60gün) normal düzeylere indiği görülmüştür(54).Öyleki taramalar esnasında IgM normal bulunmuş ve bu enfeksiyonun kronik tabiatına bağlanmıştır. Hp'ye karşı gelişen IgA'nın plazma düzeyleri IgG'ye benzer bir grafik çizmektedir.IgG ile beraber yükselmekte ve neredeyse ona paralel seyretmektedir.Plazmada kalış süresi de tabiatıyla IgM'den daha uzundur.Bu şu açıdan önemlidir.Eğer bebek intrauterin dönemde 8.ayda bile enfeksiyonu almışsa IgM negatif bulunabilir.Oysa IgA için böyle bir problem yoktur.

Çalışmamızda 32 çocuğun 3'de anti-Hp IgA pozitif bulundu.Kontrol grubu "sıfır"olarak kabul edilirse, bulunan değer in istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülecektir.

Literatür taramalarında, doğumdan hemen sonra bebekten alınan kanlardan serolojik olarak anti-Hp IgA çalışmalarına hiç rastlanmadı. Bizim çalışmamız muhtemelen yeni doğanda IgA kontrolü ile yapılan ilk çalışmadır.

İntrauterin dönemde anneden çocuğa geçişin olup olmadığının tespiti için daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızın sonuçlarına göre en azından böyle bir geçiş ihtimalinin olabileceği söylenebilir. Dileğimiz bu konudaki çalışmaların daha kapsamlı olarak yapılmasıdır.



7-ÖZET

Gram(-) kıvrımlı,4-6 flageli sahip,hareketli bir basil olan *Helicobacter pylori* midenin asit şartlarında yaşamını idame ettirebilen nadir mikroorganizmalardandır.GİS, oral kavite, feçes,kan,su,yiyecekler başlıca doğal ortamlarını oluşturmaktadırlar.Gelişmekte olan ülkelerde yüksek insidansa sahiptir.Bulaşma yolları net bilinmemekte, fekal-oral, oral-oral geçişin olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır.

Flageli,hareket aktivitesi, immün cevaba ve aside gösterdiği defans, salgıladığı çeşitli enzimler ve toksinler vasıtasıyla hem konak için patojen olmakta, hem de midenin olumsuz şartlarına direnmektedir.Başta DÜ olmak üzere peptik ülser,NÜD, gastrik kanser ve MALT lenfoması ile yakın ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.

Tanısal amaçlı non-invaziv yöntemlerden olan ELISA en tercih edilen serolojik yöntemdir.Biz de çalışmamızda 48 anne adayını ve bebeklerini, serolojik olarak incelemeye aldık.48 annenin 36'sında (%75) Hp IgG(+) bulundu. Doğar doğmaz bebeklerin kordon kanları alındı.Hp pozitif annelerin bebekleri Hp-IgG açısından incelendi ve 36 bebeğin 32'sinde antikor pozitif bulundu.IgG plasentadan geçebildiği için son aşama olarak Hp-IgG pozitif olan 32 bebekte Hp-IgA antikoruna araştırıldı.Bunların 3ünde(%9.37) Hp-IgA pozitif bulundu.Kontrol grubu sıfır kabul edilirse bu orandaki bir geçiş istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.01$).Bu veriler ışığında Hp ile enfekte olan annelerin transplasental yolla enfeksiyonu bebeğine bulaştırma ihtimalinin olabileceği kanaatindeyiz.Fakat bu konunun netleşmesi için daha çok sayıda çalışmanın yapılması gerekecektir.

KAYNAKLAR

- 1-Blaser MJ. Helicobacter and related organisms. Principles and practice of infectious diseases. Editors:Mandell GL., Bennett JE., Dolin R., Fourth Edition Churchill Livingtone inc. 1995:1956-1964.
- 2-Owen RJ. Bacteriology of Helicobacter pylori. Bailliere's Clinical Gastroenterology International practice and research. Edit. Calam J. 1995:9:3:415-446.
- 3-Mapstone NP. , Lynch DAF. , Lewis FA. et al. PCR Identification of Helicobacter pylori in faeces from gastritis patients. Lancet :1993:341:447
- 4- Owen RJ. Bacteriology of Helicobacter pylori. Bailliere's Clinical Gastroenterology International practice and research. Edit. Calam J. 1995:9:3:421.
- 5-Özden A. Helicobacter pylori'nın epidemiyolojisi. İşte Hp gastrit,PÜ. Türk Gastroenteroloji derneği yayını. Edit.Özden A. 1995:18-25.
- 6-Pounder RE. and NGD. The prevalance of Hp infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther.1995:9(Suppl.2):33-39.
- 7-S.J.O. Veldhuyzen Van zanten. Do socio economic status,marital status and occupation influence the prevalance of Helicobacter pylori infection? Aliment Pharmacol Ther. 1995:9(suppl.2):41-44.
- 8-Lombert JR.,Lin SK.,Nicholson L. et al. Seroepidemiological study of Helicobacter pylori antibodies in institutional adults.Rev. Esp. Eng. Digest. 1990:78:S.41-42.
- 9-Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection . Aliment Pharmacol Ther. 1995:9:(Suppl.2):45-51.
- 10-Thomas JE.,Gibson GR.,Darboe MK. et al. isolation of Helicobacter pylori from human faeces .Lancet.1992:340:1194-5.
- 11-Shames B.,Krajden S.,Fukja M. et al. Evidence for the occurence of the same strain of C.pylori in stomach and dental plaque. J.Clin. Microbiology.1989:27:2849-50.
- 12-Neale KR. and Logan RPH.The epidemiology and transmission of Helicobacter pylori infection in children. Aliment Pharmacol Ther.1995:9:(suppl.2) 77-84.
- 13-Graham DY.,Alper LC.,Smith JL.,Loshimura HH. Iatrogenic Campylobacter pylori infection is a cause of epidemic achlorhydria. Am.J. Gastroenterology.1988:83:974-80.

- 14-Tytgat GNJ. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:(suppl.2)105-110.
- 15-Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori* faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:(suppl.2)85-91
- 16-Sullivan PB. *H.pylori* in children. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*. Edit. Calam J. 1995 :9:3:519-528
- 17-Polish LB.,Douglass JM.,Davidson AJ. et al.Charecterization of risk factors for *H.p.*Infection among men attending an STD clinic lack of evidence for sexual transmission. *J.Clin.Microbiology.* 1991;29:2139-43.
- 18-Dönderici Ö. *H.pylori* enfeksiyonu sonrası reenfeksiyon ve relaps sorunu. İşte *H. pylori* gastrit,PÜ. *Türk Gastroenteroloji derneği yayını.* Edit. Özden A. 1995:138-145.
- 19-Calam J. Pathogenic Mechanism .*Bailliere's Clinical gastroenterology international practice and research.*1995:9:3:487-506.
- 20-Cave DR and Vargas M.,Effect of a campylobacter *pylori* protein on acid secretion by parietal cells. *Lancet* ii 1989:187-189.
- 21-Tacy Y. and Saperas E. Potent inhibition of gastric acid secretion and ulcer formation by centrally and peripherally administred Interleukın-1. *Annals of the New York academy of sciences* 1992:664:353-368.
- 22-Logan RPH.,Walker MM., Misiewicz JJ. et al . Changes in the intrgastric distribution of HP during treatment with omeprazol . *Gut* :1995;36:12-16.
- 23-Clayton CL.,Kleanthous H.,Morgan DD. et al . Rapid fingerprinting of Hp by PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. *J. of Clinical Microbiology* 1993;31:1420-1425.
- 24-Dixon Michael F.Histologycal responses to Hp infection : Gastritis,atrophy and preneoplasia.*Bailliere's Clinical Gastroenterology International practice and research:*1995:9:3:467-486.
- 25-Tsujii M.,Kawanos S., Tsuji S et al . Cell kinetics of mucosal atrophy in rat stomach induced by long-tem administration of ammonia . *Gastroenterology* 1993;104:796-801.

- 26-Gören A. H.pylori asit, gastrin, pepsinojen ve somatostatın ile ilişkisi. İşte H.pylori gastrit,pü.Türk gastroenteroloji derneği yayını. Edit. Özden A. 1995:33-45
- 27-Rautelin H.,Blomberg B.,Fredlund H. et al. Incidence of H.pylori strains activating neutrophil's in patient with peptic ulcer disease . Gut:1993:34:599-603.
- 28-Aydıntuğ O. H. pylori enfeksiyonunda lokal ve sistemik immun cevap. İşte H.pylori gastrit.peptik ülser.Türk gastroenteroloji derneği yayını.Edit.Özden A. 1995:8-17.
- 29-Calam J. Helicobacter pylori European Journal of clinical investigation.1994:24:501-510.
- 30-Langton SR. and Cesareo SD. H.pylori associated Phospholipase A2 activity a factor in peptic ulcus production? J.Clinical pathology 1992:45:221-224.
- 31-Wyle FA.,Tarnawski A.,Schulman D. and Dabros W. Evidence for gastric mucosal cell invasion . by C.pylori. an ultrastructural study. Journal of Clinical Gastroenterology. 1990:12:(Suppl 1)92-98.
- 32-Trejdosiğwicz LK.Intestinal intraepithelial interactions in the human gastrointestinal mucosa immunologycal letters 1992:32:13-19.
- 33-Crabtree JE.,Taylor JD.,Wyatt JI. et al.Mucosal IgA recognition of Hp 120kDa protein peptic ulceration and gastric pathology Lancet.1991:338:332-335.
- 34-Negrini R.,Lisato L.,Zarella I. at al. H.pylori infection induces antibodies crossreacting with human gastric mucosa. Gastroenterology 1991:101:437-445.
- 35-Engstrand L.,Scheynius A.,Pohlson C.,Grimelius. et al. Association of Campylobacter pylori with induced expression of class II transplantation antigens on gastric epithelial cells. Infect Immun. 1989:57:827-832.
- 36-Moss SF.and Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in duodenal ulcer patients.Effect or eradication of Hp.Gut.1993:34:888-892.
- 37-Mulholland G.,Ardill JE., Fillmore D.,Chittajallu RS.et al.H.pylori related hypergastrinaemia is the result of a selective increase in gastrin-17.Gut:1993:34:757-761.
- 38-Dockray GJ.,Hamer C.,Evans D. et al. The secretory kinetics of the G cell in omeprazole treated rats.Gastroenterology 1991:100:1187-1194.

- 39-Hanby AA.,Poulsom R.,Elia G. et al. The expression of the trefoil peptides pS2 and human spasmodic polypeptid(hsp) in gastric metaplasia of the proximal duodenum implications for the nature of gastric metaplasia. *J.Pathology*.1993:169:355-360.
- 40-Mc Henry jr.L.,Vuyuru L.,Schubert ML. Helicobacter pylori and duodenal ulcer disease the somatostatin link? *Gastroenterology*. 1993:104:1573-75.
- 41-Blaser MJ. H.pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J.Infect.Dis*. 1990:161:626-33.
- 42-Ekinci C. H.pylori enfeksiyonunda gastrik mukozal patoloji.İşte H.pylori,gastrit,peptik ulkus.Türk gastroenteroloji derneği yayını. Edit.Özden A. 1995:57-59.
- 43-Dixon MF. HP and peptic ulceration histopathological aspects.*J.Gastroenterology*. *Hepatology* 1991:6:125-130.
- 44-Buckley M. and O'Moram C. Prevalence of HP in non ulcer dispepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995:9:(Suppl.2):53-58.
- 45-Trespi E.,Broglin F.,Villani L et al. Distinct profiles of gastritis in dispepsia subgroups.Their different clinical responses to gastritis healing after H.pylori eradication. *Scand. J. Gastroenterology*.1994:29:1-5.
- 46-Övünç O. NÜD'de HP'nin rolü. İşte HP gastrit,peptik ülser. Türk gastroenteroloji derneği yayını. Edit.Özden A. 1995:75-84.
- 47-Forman D. The prevalance of H.pylori infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995:9:(suppl.2)71-76.
- 48-Eurogast study group. An International association between Hp infection and gastric cancer.*Lancet* 1993:341:1359-1362.
- 49-Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? *N.Eng.J.Med*.1991:325:1170-71.
- 50-Uzunalimoğlu B.Mide lenfoma ve karsinoma patogenezinde H.pylorinin rolü.İşte HP gastrit,peptik ulkus.Türk gastroenteroloji derneği yayını.Edit.Özden A. 1995:106-113.
- 51-Hussel T.,Isaacson PG.,Crabtree JE.,Spencer J. The response of cells from low grade B-cell gastric lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue to Hp. *Lancet* 1993:342:571-574
- 52-Marshall BJ.,Warren JR. Unidentified curved bacilli in stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984:1:1311-1314.

- 53-Karabiber N. H.pylori enfeksiyonunu tanı yöntemleri.Klimik der. 1992:5:1:15-16.
- 54-Değertekin H. Hp'de tanı yöntemleri.İşte Hp gastrit,peptik ülser.Türk Gastroenteroloji Derneği yayını. Edit.Özden A.1995:27-32.
- 55-Megraud F. Diagnosis of Hp .Bailliere's Clinical Gastroenterology International Practice and research.Edit.Calam J. 1995:9:3:507-518
- 56-Kosunen TU.,Sepala K.,Serna S. et al. Diagnostic Value of decreasing IgG,IgA and IgM antibody titres after eradication of Hp. Lancet i :893-895.
- 57-DE Giacomo C.,Lisato L.,Negrini R. et. al. Serum immun response to Hp in children epidemiologic and clinical amplications J. Pediatr. (United States) 1991 : 119 (2): 205-210(abstract)
- 58-Harris AW.,Misiewicz JJ.Eradication of Hp Bailliere's Clinical Gastroenterology international practice and research Edit. Calam J. 1995:9:3:584-613.
- 59-Dökmeci G. Hp'nın tedavisinde kullanılan ilaçlar.İşte Hp gastrit, peptik ulkus. Türk Gastroenteroloji derneği yayını. Edit. Özden A. 1995:114-126.
- 60-Özden A. Hp eradikasyonunda Clarithromycine. İşte Hp gastrit peptik ulser. Türk Gastroenteroloji derneği yayını. Edit.Özden A. 1995:150-152.
- 61-Göral V.,Turhanoglu M.,Değertekin H. ve ark. Çeşitli üst GİS hastalıklarında Hp sıklığı.Gastroenteroloji 1993 cilt 4 sayı 1 sy.128-131.
- 62-Blecker U.,Lanciers S.,Keppens E. et al. Evolution of Hp positivity in infants born from positive mothers. J.Pediatr.Gastroenterology. 1994:19:1:87-90.
- 63-Kuipers EJ. Prevalance of Hp in Peptic ulcer disease.Aliment Pharmacol Ther. 1995:9:(Suppl.2)59-69.
- 64-Blecker U.,Lanciers S.,Lebenthal E. Hp infection in infant born from positive mothers. A.J.Gastroenterology 1994:89:1:139-140.
- 65-Doppl W.E.,Göral V.,Bilgin Y. et al. Prevalance of H.pylori antibodies in children and young adults living in the southeast of Turkey. Gut 1995 A140(abstract).
- 66-Göral V.,Doppl W.E.,Klör H.Ü. ve ark. Sağlıklı kişilerde Hp sıklığı. T.Klin.Gastroenteroloji. 1995:6:26-28.

67-Göral V., Gül K., Yalçın K. H.pylori enfeksiyon ve gastrik adenokarcinom in Turkey. 7th International congress for infectious diseases. Hong-Kong. 1996:148(abstract)

68-Göral V., Taş M., Gül K., Canoruç F. Effect of omeprazole,clarithromycin and amoxicillin therapy on duodenal ulcer and Hp eradication.7th International congress for infectious diseases. Hong-Kong. 1996:147(abstract).

69-Beşışık F. H.pylori-gastritis.İşte H.pylori,gastrit,peptik ülser. Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını.Edit.Özden A. 1995:49-56.

