

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hast. Anabilim Dalı
Başkanı :
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE SAĞLIKLI VE HASTA BİREYLERDE HELICOBACTER PYLORİ'NİN GÖRÜLME ORANI

(UZMANLIK TEZİ)

TEZİN

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Halil B. DEĞERTEKİN

Dr. Nevzat AKSOY

T. C.	
DİCLE ÜNİVERSİTESİ	
KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0036695
Tasnif No.	616.3433
	AKS
	1991

DİYARBAKIR — 1991

İÇİNDEKİLER

1-ÖNSÖZ	Sayfa 1
2-GİRİŞ	Sayfa 2
3-GENEL BİLGİLER	Sayfa 3
4-MATERYAL VE METOD	Sayfa 21
5-BULGULAR	Sayfa 24
6-TARTIŞMA	Sayfa 25
7-SONUÇ	Sayfa 28
8-LİTERATÜR	Sayfa 29

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren 4 yıl boyunca her zaman değerli yardımlarını ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve becerilerimin gelişiminde tartışılmaz katkıları bulunan Sayın Hocam Prof.Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, İç Hastalıkları nosyonu almamda ve geliştirmemde emeği geçen saygıdeğer hocalarım; Prof.Dr.Halil B. DEĞERTEKİN'e, Prof.Dr.Fikri CANORUÇ'a Prof.Dr.Bünyamin IŞIKOĞLU'na ve Sayın Prof.Dr.M.Salih YILDIRIM'a ayrıca; Yrd.Doç.Dr.Vedat GÖRAL'a, Yrd.Doç.Dr.Şehmus ERTOP'a, Yrd.Doç.Dr.Necati YENİCE'ye Yrd.Doç.Dr.Sabahattin TOKTAŞ'a, Yrd.Doç.Dr.Nizamettin TOPRAK'a, Yrd.Doç.Dr.M.Emin YILMAZ'a ve tezimin gerçekleştirilmesinde yardımcı olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Eralp ARIKAN' ile Uz.Dr.Mine TURHANOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr.Nevzat AKSOY

DIYARBAKIR 1991

GİRİŞ

Peptik ülser tüm Dünya'da görülen ve halen önemini koruyan bir sağlık sorunudur. Hastalığın prevalansının % 2-6 dolayında olduğu ve tüm insanların % 10' unun yaşamlarının bir döneminde Peptik Ülser geçirdiği göz önüne alınırsa bu durumun hem hasta, hem de yakınları açısından medikal ve sosyal yönden ne kadar önemli olduğu ortaya çıkar.

Peptik Ülserin çok sık görülmesine ve üzerinde sayısız çalışma yapılmasına karşın etyopatogenezi hala tam olarak bilinmemekte ve bu konudaki çalışmalar sürdürülmektedir.

Son yıllarda Peptik Ülser etyopatogenezinde enfeksiyöz etyoloji (*Helicobacter Pylori*) üzerine yoğun araştırmalar yapılması ve yeni tezlerin ileri sürülmesi bizleri Yurdumuzun bu bölgesindeki durumu araştırmaya yönelmemize yol açtı.

Çalışmamızda sağlıklı, Duodenum ülserli, kronik gastritisli ve nonülser dispepsili 40 kişide saptanan HP oranları araştırılmış ve sonuçları tartışılmıştır.

Bu çalışmamızdaki amacımız; Bölgemizde HP' nin sağlıklı ve hastalıklı bireylerde bulunma oranını ilk kez gözler önüne sermek ve Yurdumuzda yapılan az sayıdaki çalışmaya katkı yapmaktır.

Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki ilk çalışma olması nedeniyle önemli bir adım sayılabilecek bu araştırmanın yeni çalışmalarla daha da geliştirileceği inancındayız.

GENEL BİLGİLER

PEPTİK ÜLSER (1,2,3,4,5)

Peptik Ülser, Gastrointestinal kanalda muskularis mukozaya kadar inen defektlerdir. Bu hastalık mide, pilor ve bulbusta sıklıkla, özafagus ve post-bulber bölgede ise daha seyrek olarak bulunur. Asid salgılanmasının belirgin olarak arttığı hastalıklarda (ör: Zollinger Ellison Sendromu) distal duodenum ve jejunumda da ülserler görülebilir. İleum ve Meckel divertikülü ülserin görüldüğü seyrek bölgelerdir.

Toplumu yakından ilgilendiren ülser hastalığı İnaktif, Aktif,,Sessiz, Akut ve Kronik olarak sınıflandırılabilir (2).

İnaktif Ülser: Ülseri olan bir hastanın asemptomatik olduğu dönemi ifade etmek amacı ile kullanılır.

Aktif Ülser:Ülserin semptomatik dönemini ya da semptom olmasına karşın endoskopik veya radyolojik olarak henüz iyileşmemiş durumda olduğunu ifade etmek amacı ile kullanılır.

Sessiz Ülser :Raslantı olarak ya da komplikasyon nedeni ile saptanan ülserler için kullanılan deyimdir.

Akut Ülser :Stress ülseri ile eş anlamlı olup, klinik olarak ani başlayan ve kısa süren, yerinde çok az fibrotik doku bırakarak iyileşen ülserlere denilir.

Kronik Ülser :Semptomları yavaş başlayan ve iyileşirken kenar ve tabanında çok miktarda bağ dokusu kalan ülserlere denir.

Dünyanın her yerinde ve her ırkta görülebilen bu hastalık genel nüfusun % 10' unun yaşamlarının bir döneminde yakalamaktadır. Çocukluk çağında az görülür, Duodenum ülseri 25-55, mide ülseri ise; 40-70 yaşlar arasında daha sık olarak görülür. Peptik ülserin prevalansı % 2-6, insidansı ise % 0.1 -0.2 dir. Erkeklerde duodenum ülseri 4, mide ülseri ise 2 kat fazla görülür (4).

Peptik ülser, Hidroklorik asid ve pepsinin mukoza üzerindeki agresif etkisinin mukoza direncini aşması ile ortaya çıkar. Mide ve duodenum mukozasının direnci ülserin oluşmasında baş rolü oynamaktadır.

Operasyonlarda ince bağırsak ile mide anastomozlarından sonra bu bölgede ülser oluşumu veya özafagus mide sıvısı reflusu ile mukozanın kolayca zedelenmesi bu durumu açıklamaktadır.

Patolojik Anatomi : Makroskopik olarak kronik Peptik ülser yuvarlak veya oval, derinliği değişken, genellikle keskin kenarlı bir alandır. Muskularismukozayı içine alan ülserin tabanını bazen komşu organ (Pankreas, karaciğer) veya dokular (Omentum) yapar. Tabanı nekrotik materyal ile veya eksüda ile kaplıdır. Ülserin kenarı biraz kalkık ve kalınca olup içinde bazen açık ya da tromboze olmuş kan damarlarına rastlanılabılır. Histolojik olarak tabandan yukarıya doğru 4 bölge görülür; En altta nedbe dokusu bölgesi, üzerinde yeni oluşan taze gränülasyon dokusu, sonra fibrinoid nekroz bölgesi ve en üstte eksüda.

Kronik bir ülserin ortalama iyileşme süresi 6 hafta olarak bildirilmişse de bu süre 10 gün ile birkaç ay arasında değişebilir. Radyolojik iyileşme makroskopik iyileşmeden daha önce gelişir. Kronik duodenal ülser iyileşirken hemen her zaman bir miktar deformite bırakırsa da mide ülseri nedbe bırakmadan iyileşebilir (3,4).

Midenin Fizyolojisi: Midenin sekretuar ve motor olmak üzere iki işlevi vardır. Midenin motor işlevini içte oblik, ortada sirküler, dışta ise; longitudinal kaslar, Vagus ve splanknik sinirler aracılığı ile sağlar. Yemek sonrasında mide içeriği 1 litreden fazla olup, midenin tümüyle boşalması 3-4 saat kadar sürer.

Midenin sekretuar işlevi: İnsan midesi 1 günde ortalama olarak 1200-1500 cc mide suyu salgılar. Bu sıvının içinde HCl, Elektrolitler (Na,K,Ca, Bikarbonat, Fosfat), Enzimler (Lipaz, Pepsin, Lizozim, Karbonik anhidraz gibi) İntrensek faktör, Mukus ve A ile B grubu substansları bulunur. Ayrıca mide bir endokrin bez gibi doğrudan kana Gastrin, Serotonin, Somatostatin gibi maddeleri salgılar.

Mide bezleri : Midede bulunan bezleri buldukları yerlere göre üçe ayırmak mümkündür.

a) Kardial bezleri: Kardio-özefagal bileşkede yaklaşık 1 cm.lik bir halkada bulunan bezler olup, mukus (Muküs ve Pepsinogen II) ve D hücresi (Somatostatin) bulunur.

b) Fundus bezleri: (Oksintik bezler) Fundus ve korpusu içeren bölgede bulunan bezler olup, Epitel (İnsoluble mukus), boyun mukus hücresi (Jel mukus ve Pepsinogen I,II), Parietal (HCl, İntrensek faktör), Esas hücre (Pepsinogen I,II) Argentafil hücre (Serotonin, histamin) bulunur.

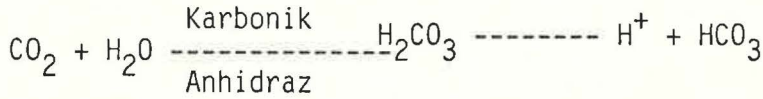
c) Pilor bezleri: Antrum ve piloru içeren bölgede bulunan bezler olup, mukus (Mukus, pepsinogen I,II), G hücresi (Gastrin), D hücresi (Somatostatin), Argentafil hücre (Serotonin, histamin) bulunur.

Hidroklorik asid fundus ve korpusta bulunan parietal hücrelerden salgılanır. Bu salgılanan sıvı mide suyunun " parietal komponentini " oluşturur.

Parietal hücreler dışında tüm mide hücrelerinin yaptığı salgı alkali vasıfta olup mide suyunun " Non parietal komponentini " oluşturur. Parietal hücre HCl' i 160 eEq/L konsantrasyonunda yaparak bez kanalı ve foveola aracılığı ile lümene salgılar. Parietal salgı bazı etkenlerle azalıp çoğalabilirse de asid konsantrasyonu değişmez. Parietal hücreler H⁺ kaynağı olarak suyun iyonizasyonunu kullanırlar.



oluşan her H⁺ e karşılık bir hidroksil (OH⁻) iyonu açığa çıkar. İntrasellüler Ph yükselmesi demek olan bu durum karbonik asidden sağlanan H⁺ iyonu ile giderilir.



H⁺ iyonu OH⁻ ' ı nötralize ederken bikarbonat (HCO₃) venöz kana geçer. İşte midenin uyarılması ile HCl salgılanması arasında ortaya çıkan kan Ph' sındaki hafif yükselme kana geçen bikarbonatla ilgilidir.

Mide suyunda bulunan H⁺ iyon konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan 3 milyon kat daha fazladır. H⁺ iyonunun bu derece yüksek bir farka rağmen salgılanması ATP gerektiren aktif bir işlemdir. (Proton pompası). Bu pompanın Demeprazol ile bloke edilmesi sonucu HCl salgılanması durdurulabilir.

Mide asid salgısını uyarıcı üç ajan bilinmektedir.

a) Histamin: Bu madde mide fundusundaki mast hücrelerinde çokça bulunur. Parietal hücrelerde bulunan H₂ reseptörlerine bağlanarak cAMP konsantrasyonunu artırma yolu ile H⁺ / K⁺ ATPase pompasını aktive eder ve böylece HCl salgılanması uyarılmış olur.

Histamin ayrıca diğ er iki kemositümül atör olan Gastrin ve Asetilkolin'in etkiside güçlendirir.

b) Asetilkolin: Bu ajan parietal hücre yakınlarındaki parasempatik sinir uçlarından 3 biçimde ortaya çıkar. Mide duvarının besinlerle gerilmesinden doğ an lokal intramural refleksi, aynı uyarının vagus çekirdeğine taşınması ve efferent liflerle mideye dönmesi ile (Vago-vagal kolinerjik refleks), besinlerin kokusunun duyulması veya görülmesi ile (Asid salgılanmasının sefalik fazı - MSS'nden kaynaklanan vagal efferent stimülasyon).

c) Gastrin : Antrumdaki G hücrelerinden yapılan gastrin'in bir bölümü kana verilirken büyük bölümü de mide lümenine salgılanır. Sistemik dolaşım yardımıyla parietal hücreye gelen gastrin asid salgısını uyarır. Gastrin salgısı, Vagus'un uyarılması, Antrum'un gerilmesi, alınan besinlerle mide Ph'sının yükselmesi, Bombesin (Gastrin Releasing Peptid) aracılığı ile, Ca'un Antrum mukozasına lokal etkisi ile artar, Gastrin salgılanmasını inhibe eden en önemli etken antrum asiditesidir. Antrum Ph'sının I'e düşmesi Gastrin'in tümüyle inhibisyonu demektir. Sekretin, Glukogon, GİP, VIP, Calcitonin ve Somatostatin de Gastrin salgılanmasını inhibe eder.

Pepsinogen salgılanması: Mide suyunun proteolitik enzimi olan Pepsin, inaktif Pepsinogen biçiminde salgılanıp asid ortamda (Ph:1.8-3.5) aktif şekle dönüşür. Ph'nın 4 olması durumunda inaktive olur. Pepsin yardımı ile proteinler pepton, polipeptid ve proteozlara dönüşür. Pepsinogen'i uyarıcı maddeler asid salgısını uyarıcılarla genellikle aynıdır. En güçlü uyarıcı Asetilkolindir. Pepsinogen'in fizyolojik uyarıcısı Vagus'tur; bu nedenle Atropin ve Vagotomi ile H₂ reseptör blokajı pepsinogen salgısını azaltırlar. Lümene salgılanan Pepsinogen kanada geçer. Duodenum ülserli hastaların yaklaşık yarısında serum Pepsinogen düzeyi yüksek bulunmuştur.

Mukus salgısı : Midede iki çeşit mukus bulunmaktadır. Birincisi Vagal uyarı ile boyun mukus hücrelerinden salgılanan eriyik (Soluble) mukus. Jel halinde ve saydam olan (Non-visible) bu mukus yiyeceklerle karışarak kimusun kayganlığını arttırır. İkincisi ise mide yüzeyi mukus hücrelerinden salgılanan erimeyen (insoluble) mukustur. Besin veya diğ er iritan maddelerin (Alkol, sirke gibi) uyarımı ile salgılanır. Asidle temas edince presipite olan bu madde kimusla mideyi terkeder.

Hafif alkali olduğundan (Ph:8) bir miktar asidi nötralize eder. Mukoza bariyerinin bazı etkenler sonucu (Salisilat, safra tuzları) bozulması ile H⁺ iyonu mukozayı geçerek geri difüzyona uğrar. Ph' nın düşmesi ile nekroz gelişir. Ayrıca; lamina propria'daki mast hücreleri etkilenerek Histamin açığa çıkar, Pepsinogen'in aktivasyonu ile hücre yıkımı artar.

İntrensek faktör salgılanması: Bu faktör parietal hücrelerden salgılanan bir mukoprotein olup B₁₂ vitamini ile birleşerek yaptığı kompleks sonucu terminal ileumdan emilir.

Yemek yedikten sonra mideden asid salgılanması 3 fazda incelenir:

a) Sefalik faz: Besinlerin görülmesi, koklanması ve çiğnenmesi gibi durumlarda ağız boşluğundaki kemo ve mekanoreseptörlerden kalkan stimuluslar Vagus aracılığı ile kortekse ulaşır, oradan geri dönen uyarılarla mide parietal hücreleri Asetilkolin aracılığı ile direkt olarak uyarılır. Ayrıca Bombesin aracılığı ile G hücreleri gastrin salgılar.

b) Gastrik faz: Alınan besinlerle midenin gerilmesi sonucu nöral yol çalışır. Lokal refleks ve Vazo-vagal refleks ile olan uyarım Atropin veya Vagotomi ile inhibe edilebilir. Besinlerle alınan Aminoasitler, peptidler ve Ca gibi maddeler antral G hücrelerine etki ederek Gastrin salgısını uyarmaktadır. Bu gastrik fazın humoral yoludur.

c) İntestinal faz: Aminoasitler intestinal G hücresi aracılığı ile peptidler ise dolaşıma aminoasid olarak karışarak asid salgısını arttırmaları. Bu fazın kapasitesi diğer iki faza oranla daha azdır.

Yiyeceklerin mideye girmesi ile orada bulunan asid nötr duruma gelir. Yemek aralarında 2 olan Ph 3'ün üzerine çıkar ve Gastrin salınımı uyarılır. Yemekten 1 saat sonra asid salınımı maksimuma ulaşır. Besinlerin bir bölümü bağırsağa geçtiğinden tampon etkisi ortadan kalkar, asid konsantrasyonu artar ve Ph düşer, Gastrin salınımı inhibe olur. Ayrıca duodenum duvarının gerilmesi ve orada bulunan Hcl entero-gastrik refleksle mide salgısını inhibe eder. Bu nörojen etkiyle birlikte bağırsakta besinlerle oluşan Entero-gastronlar mide asid sekresyonunu ve boşalmasını inhibe ederler. Enterogastronlar arasında Sekretin, VIP, GIP sayılabilir (2,4,5).

Peptik Ülser Etyopatogenezi

İlk kez Cruveilhier tarafından 1829 yılında tarif edilen Peptik Ülserin o tarihten bu yana yapılan araştırmalarda etyopatogenezini tam ve kesin olarak ortaya koymak mümkün olmamıştır.

Ancak bu geniş kapsamlı araştırmalar sonucunda hastalığın oluşu-
munda değişik derecelerde rol oynayan birçok etken saptanmıştır. Bugünkü
görüşe göre hastalığı yapan tek bir neden yoktur. Ancak birçok etkenin bir
araya gelmesi ile Peptik Ülser ortaya çıkabilir. Bu etkenler iki ayrı grup-
ta toplanabilir:

- a) Mukozaya saldıran (Agressif) faktörler,
- b) Mukozayı koruyan (Defansif) faktörler.

Agressif faktörler;

- 1 - Hcl ve Pepsin sekresyonu
- 2 - Parietal hücre kitlesi
- 3 - Eksojen nedenler
- 4 - Genetik yatkınlık
- 5 - S fra tuzları ve Pankreas sıvısının reflusu
- 6 - Em syonel ve Fizik stress
- 7 - Midenin boşalma hızının yavaşlaması
- 8 - Bilinmeyen etkenler.

Defansif faktörler;

- 1 - Mukoza bariyeri
- 2 - Mukus ve bikarbonat sekresyonu
- 3 - Lokal mukoza kan akımı
- 4 - Hücre proliferasyonu
- 5 - Prostaglandinler
- 6 - Bilinmeyen etkenler.

Shayve Sun'a göre: Peptik ülserin gelişebilmesi için her iki faktör
grubu arasındaki dengenin agresif faktörler lehine bozulması gereklidir.
Peptik ülserin gelişmesi için içinde asid ve pepsin bulunan mide suyunun
varlığı gereklidir. Normalde mukozayı savunan mekanizmaların gücü agresif
faktörlerin gücünden daha fazladır. Mide ve Duodenum ülserleri arasında bazı
farklar varsa da ortak yönleri de bulunmaktadır. Kronik duodenum ülserinde
Parietal hücre sayı ve duyarlılığında artma vardır, agresif faktörlerin
artışı önem kazanırken daha genç yaştaki insanlarda bu hastalık görülür.
Kronik mide ülseri ise daha geç yaşlarda ve mukozayı savunan etkenlerin azal-
ması ile daha çok ortaya çıkmaktadır. Parietal hücre sayısı normal veya azal-
mıř olarak bulunabilir .

Yine de gerek mide, gerekse duodenum ülseri oluşabilmesi için şu iki kriterin bulunması şarttır.

- 1 - Mukozada lokal dirençte azalma
- 2 - Asid pepsin içeren mide suyunun bulunması

Agressif faktörler :

I - Asid - pepsin : Duodenum ülseri, pre-pilorik kanal ülseri ve mide ülserinin duodenum ülseri ile birlikte olduğu durumlarda (Hastaların % 40'ında) normalden fazla asid salgılamaktadır. Pepsinojen salgılanması genellikle asid salgılanmasına paralel gittiğinden bunun arttığı durumlarda pepsinojen salgılanması da artmıştır. Daha önce ülser gelişimi için mide suyunda asid ve pepsinin bulunması gerektiğini belirtmiştik. Schwartz'ın 1910'da söylediği gibi " No acid, no ulcer " koşulu hala geçerlidir. Bunu destekleyen birçok veri bulunmaktadır.

a) Peptik ülser sindirim sisteminde sadece asid mide suyu ile temas eden yerlerde gelişir.

b) Aklorhidri'li kişilerde peptik ülser gelişmez.

c) Hayvan deneylerinde mide asid sekresyonunun arttırılması veya onun nötralizasyonunun inhibisyonu ile peptik ülser geliştirilebilir.

d) Köpeklerde mideye sürekli asid ve pepsin instilasyonu ile mide veya duodenumda ülser oluşturulabilir.

Duodenum ülserli hastaların aksine mide ülseri olanlarda normal veya düşük asid sekresyonu bulunmaktadır. Sadece küçük bir bölüm mide ülserli hastada (Ör: Zollinger Ellison Sendromu) asid salgılanması artmıştır. Mide ülserlilerde asid ve pepsin'in düşük miktarda salgılanması ve bu maddelerin ülser oluşumundaki yerini ortadan kaldırmaz, ancak diğer etkenlerin de olaya karıştığını gösterir. Aynı yaklaşım normal düzeyde asid salgısı olan bir bölüm duodenal ülserli hasta için de geçerlidir.

Bazal asid sekresyonunun artması için 3 mekanizma bilinmektedir.

a) Gastrin ile stimülasyonda artma. (Zollinger Ellison Sendromu, Antral G hücre hiperplazisi veya hiperfonksiyonu, gerilmiş antrum sendromu gibi)

b) Asetilkolin ile stimülasyonda artma (Vagal hiperfonksiyon),

c) Histamin stimülasyonunda artma (Sistemik mastositozis, bazofilik lösemi),

2 - Parietal hücre kitlesi : Midede bulunan parietal hücre kitlesi ile asid sekresyonu arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Duodenum ülserlilerdeki hiperseksiyonun nedeni budur. Parietal hücre kitlesindeki artış muhtemelen Gastrin'in trofik etkisinden ileri gelmektedir. Bununla birlikte parietal hücre kitlesinde artma tek başına ülser oluşturmaya yetmez.

3 - Eksojen nedenler : Peptik ülserle eşlik eden en önemli nedenler arasında sigara kullanımı ve nonsteroid anti-enflematuar ajanların alınması gelmektedir. Sigara içmenin hangi yolla peptik ülseri artırdığı tam belirsiz değilse de ülserli hastalarda sigara içmenin kontrollere göre daha çok olması, içilen sigara sayısı ile ülser prevalansı arasında pozitif korelasyonun varlığı ve duodenum ülserinin sigara içenlerde daha zor iyileştiği gerçeği bu ajanın yeterince suçlandırılmasına yol açmıştır. Sigara içenlerde pilor sfinkter basıncının azalması ile duodeno-gastrik refluksa eğilimin artmasının ve pankreas bikarbonat salgılanmasının azalmasının rolü olduğu ileri sürülmektedir.

Nonsteroid anti-enflematuar (NSAF) ilaçlar prostoglandin sentezini bozarak ve mukusun azalması, mukoza kan akımının düşmesi, hücre yenilenme hızının aksamaması ve bikarbonat salgılanmasının azalması gibi olaylara yol açarak ülser oluşumuna zemin hazırlar. Aspirin ve diğer NSAF ajanlar mide mukozasının defansif faktörlerini azaltarak yüzeysel mukoza erozyonuna neden olabilirler. Ancak bu ilaçların kronik gastrit veya duodenum ülserine yol açtıkları tam kesinlik kazanmamıştır. Kortikosteroid grubu ilaçların kullanılması ile peptik ülser hastalığı arasında bir ilişkinin varlığı yapılan epidemiyolojik çalışmalar ışığında düşünülmektedir. Yine de steroid tedavisi ile ülser hastalığı arasındaki ilişki tartışmalıdır.

İnfeksiyöz ajanlar: Sitomegalovirus (CMV), immüno-suprestif alan bazı mide ülserli hastalarda izole edilmiştir. Ayrıca Candida Albicans da izole edilmiştir. Herpesvirus Tip I' e karşı antikor titrelerinin yüksek bulunduğu bir çalışmada rapor edilmiştir. Son olarak Helicobacter Pylori üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Alkol veya Kafein içeren besin maddeleri: Bu maddelerin asid sekresyonunu stimüle ettiği bilinmekteyse de mide veya duodenum ülserine yol açtığı yolunda kanıt yoktur.

4 - Genetik yatkınlık : Peptik ülserli bazı kişilerde ülserin etyopatogenezinde hereditenin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bazı ailelerde peptik ülserin görülme sıklığının fazla olması tek başına otozomal, sekse bağlı, dominant veya resesif geçişe bağlanmakta ve polijenik bir geçiş olduğu ileri sürülmektedir. Polijenik veya multifaktöriyel hastalıkların birçok genin çevresel etkenlerle etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Peptik ülser hastalığı ile birlikte bazı seyrek genetik hastalık tablosu rapor edilmiştir. Multipl endokrin neoplazi I sendromu verilebilecek en yaygın örnektir. Ayrıca ülserli ailelerde serum pepsinojen I düzeyinin yüksekliğinin otozomal dominant geçtiği gösterilmiştir. Mukozanın defansif mekanizmalarındaki bozukluk da kalıtsal olarak geçebilir. Yine de genetik durumun peptik ülser hastalığındaki gerçek yeri halen tam aydınlatılamamıştır.

5 - Safra ve Pankreas sıvısının reflusu : Safra asitleri, pankreas enzimleri, lysolecithin agresif faktörler arasında sayılır. Bazı mide ülserlilerde pilor sfinkterinin yetersizliği nedeniyle duodenum içeriği mideye fazlaca geçmekte ve gastrite neden olmaktadır. Gastritin de ülsere yatkınlığı arttırdığı söylenmektedir. Safra ve pankreas sıvısının mukusun yapısını değiştirdiği ve ayrıca mukoza bariyerini zayıflattığı ileri sürülmektedir. Böylece asid ve pepsinin etkisine karşı daha duyarlı duruma gelen mukozada ülser gelişme riski artmaktadır.

6 - Emosyonel ve Fizik stress: Stress'in ülsere hangi mekanizma ile yol açtığı tam bilinmemektedir. Sınav heyecanı gibi durumlardan, düşmanlık besleme gibi durumlara kadar değişebilen birçok emosyonel olaylarda mide asidinin arttığı gösterilmiştir. Stress'in azaltılması ile asid salgılanmasının da azalması ülser zemininde emosyonel koşulların da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Fizik stresslerden sonra (Yanık-Curling ülseri, beyin operasyonları, beyin, iskemi, tümör, kanama ve enfeksiyonlarında-Cushing ülseri) midede veya duodenumda ülserlere rastlamak mümkündür.

7 - Mide boşalma hızının yavaşlaması : Midenin boşalmasının yavaşlamasının mide ülserinde bir etken olduğu yıllardır ileri sürülmektedir. Mide de besin maddelerinin uzun süre kalması Gastrin miktarının ve dolayısıyla asid salgılanmasının artmasına yol açar.

Defansif Faktörler:

1,2 Mukoza bariyeri ve mukus sekresyonu : Asid ve pepsinin erozif etkisine karşı direnç göstermek canlı mide mukozasının önemli bir özelliğidir. Normal fonksiyon gören yüzel mukus epitel hücreleri, hücreler arası bağ, bu hücrelerin yüzeyini örten mukus ve bu hücrelerce salgılanan alkaleen sekresyon bu bariyeri temsil eder. Bazı endojen ve eksojen ajanlarla bu bariyer bozulunca H^+ iyonları mukoza içine geriye doğru difüzyona uğrar. Hidrojen iyonunun intersitisyuma geçmesi ile histamin açığa çıkar. Bunu vasodilasyon ödem, epitel hücre nekrozu ve hemoraji izler.

3,4 - Lokal Mukoza kan akımı ve hücre proliferasyonu : Mukoza bariyerinin bir parçası olarak da kabul edilebilen lokal mukoza kan akımı ve hücre çoğalmasının düzenli olması defansif faktörlerin bir başka önemli bölümünü oluşturur. Mide mukozasında oluşabilen bir iskemi akut mukoza hasarı patogeneğinde rol oynar. (Ör.:Ciddi medikal veya cerrahi hastalıklar-Stress ülseri), Hipoksiden başka arteriovenöz şantlar da önemlidir. Bu şantlar tam açılarak veya uzun süre kapalı kalarak lokal hipoksiye yol açabilirler. Hipoksi nedeniyle direnci azalan fokal mukoza bölgelerinin asid-peptik mide suyu etkisi ile sindirilmesi sonucu ülser meydana gelir.

Peptik ülserin tüm Dünya'da yaygın bir hastalık olması ve bu konuda yapılan çalışmaların önemini giderek artırmaktadır. Ekonomi ve iş gücü yönünden de büyük kayıplara yol açan peptik ülser etyolojisinde son olarak Helicobacter Pylori suçlandırılmaktadır. Bu konudaki geniş bilgiyi ayrı bir başlık altında sunmayı uygun bulduk.

HELICOBACTER PYLORİ (HP)

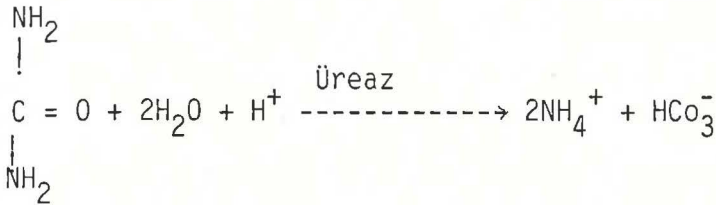
İnsan mide mukozasında mikroorganizmalar 1893' den beri gözlenmektedir. Ancak 1983 yılına kadar Warren ve Marschall tarafından izole edilene dek fazla ilgi çekmemiş ve önceleri Campylobacter'lere benzediğinden bu sınıfta anılmışsa da (C.Pyloridis ve sonra C.Pylori) 1990 yılı başında DNA kompozisyonunda ki farklılıklar nedeniyle nomenklatüre adı Helicobacter Pylori olarak geçmiştir (6).

HP genel olarak küçük, spiraller şeklinde tek tek veya martı kanadı görünümünde olup gram (-) özelliktedir. Bir polar flagellası ile hareketli ve sporsuzdur. Besi yerlerinde üremeleri güç olup 37°C' de % 5-10 CO₂ li ortamda % 7 at kanı Colombia agar, koyun kanı içeren Brain-Head infüzyon agar besleyici katkıları konan brucella agar ve 6 C agarda 3-5 gün içinde düz, konkav, hafif saydam koloniler biçiminde ürerler. Hemoliz bulunmaz, gram ve Warthin Starry gümüş boyama ile rahat boyanırlar. Üreaz (+) bir bakteri olup, bu özelliği diğer üreaz (+) bakterilerden 1.000 kat fazladır.

HP bugüne kadar çalışılmış tüm insan popülasyonlarında bulunmuştur. Batı toplumunda, çocukluk çağında düşük oranlarda görülürken, ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Normal popülasyonda HP görülme oranı % 13 ile % 61 arasındadır(7). 50 yaşın üzerindeki kişilerin % 50'sinden çoğunda HP (+) tir (8). ABD'nde 65 yaşın üzerindekilerde bu oran % 60, Kolombiya'da 30 yaşın üzerindekilerde ise % 80 dir (9).

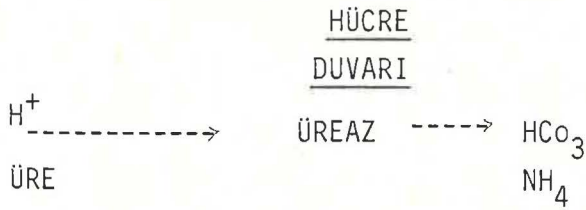
Enfeksiyonun kaynağı bilinmemektedir. Mezbahalarda çalışanlarda taşıyıcılık oranı daha yüksektir (10). Evcil hayvanlarda HP' nin izole edildiği rapor edilmemiştir. Bu durum organizmanın kaynağının insan olduğunu düşündürmektedir(8). (Evcil hayvanlarda yalnızca H' nin bir başka türü olan H.Felis' in elde edildiği bildirilmiştir (12). HP' nin bulaşma yolu bilinmemekle birlikte fekal-oral olduğu düşünülmektedir. Düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda görülme sıklığının çok olması, insan A tipi Hepatitine karşı antikörlerin oluşum oranı ile HP' ye karşı oluşmuş antikör oranınının kıyaslanması gibi bir çalışmaya neden olmuştur Suudi Arabistan ve ABD bu konuda karşılıklı olarak kıyaslanmış ve anti-HAV ile anti-Hp oranları birbirine paralel çıkmıştır(13).

Ağızdan alınan organizma asiditenin normal olması durumunda bile mide epitel hücrelerinde bulunur ve asidin etkisinden üzerindeki mukus katmanı ve epitel hücrelerinin alkali salgıları sayesinde korunur (16). Bu organizmalar son derece ağıdalı materyal içinde hareketlidir (15). Flagellası aracılığı ile mukus içine hızla girebilme yeteneğinde olan bu organizma(9). mukus tabakasında yaşamak üzere adaptasyon geçirmiştir; çünkü midedeki intestinal metaplazi alanlarında bu organizmalara rastlanmaz, duodenumda ise yalnızca gastrik metaplazi bölgelerinde rastlanır (16). Mideye ulaşan H⁺'lerin nasıl canlı kalabildiği uzun süre merak konusu olmuştur. Bu konuda öncelikle organizmanın ürettiği üreazın etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Bkz. Şema I)(17).



HÜCRE DIŞI (Ph =2)

HÜCRE İÇİ (Ph=7)



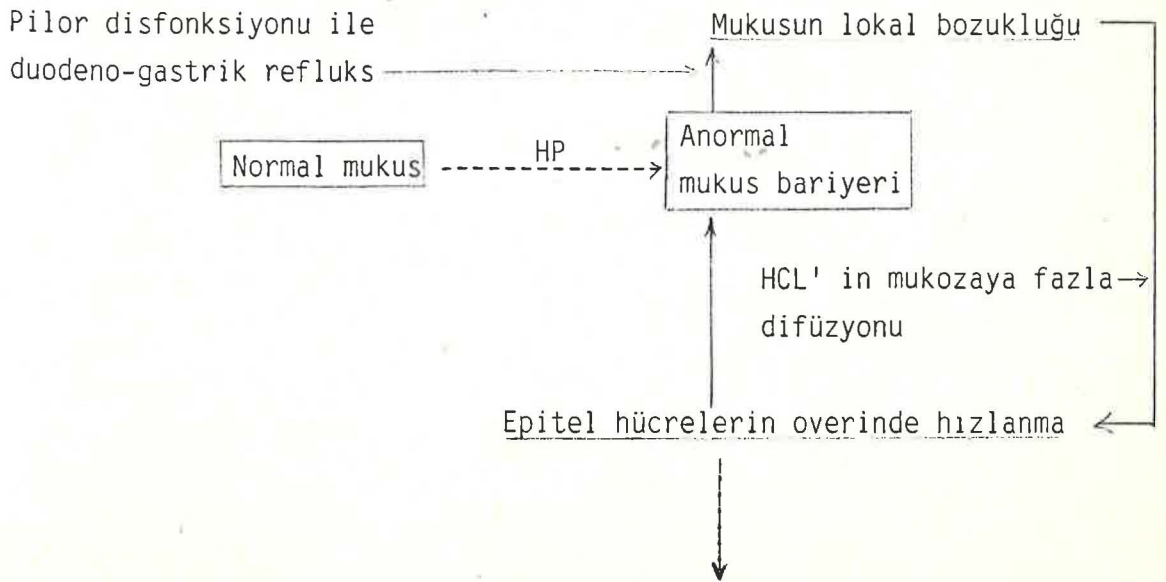
ŞEMA I: HP'nin mide asiditesinden korunma şeması.

Üreaz etkisi ile oluşan bikarbonat hücre içinde Ph'yı 7 civarında tutmakta ve bu durum organizmanın canlı kalabilmesini sağlamaktadır.

Mide asidinin etkisinden kurtulan bakteriler genellikle mukoza ile yakın temas halindedirler. Çoğu zaman hücreler arasındaki oluklarda, mukoza çukurcuklarında ya da epitelin asinus benzeri katyerleri içerisinde bulunurlar.

Yüzeydeki mukus katmanı genellikle bakterinin altında yer almaz, onunla karışıktır veya onun üzerini örter durumdadır. Yani görüldüğü mukus, spiral bakterilerin üzerini örten stabil bir katman oluşturmaktadır. Antrum daha çok mukus salgılar ve yüzeydeki mukus örtüsünün derinindeki bölgeler hafifçe alkalidir(18). Böylece pilordaki H⁺ ler neredeyse nötr bir ortamda mukoza ile temas durumunda bulunur ve mide suyunun bakterisid etkisinden korunur. Mide mikrobiyolojisi ile ilgili olarak daha önce yapılan çalışmalar da bu bakterilerden söz edilmemiş olmasının nedeni kültürün yalnızca mide suyundan yapılmış olması olabilir (19). Mukuslu ortama uyum sağlamış organizma özellikle B tipi (Non-otoimmün) gastritlilerin antrumunda görülür (20). HP nin yaptığı üreaz ile serbestleşen amonyum mukusun normal yapısını bozar. Turnover'i hızlanmış epitelial hücrelerde mukus sentezinin kalitesi bozulmuştur. Ayrıca mukus biosentezi için gerekli zaman da kısalmıştır. Bu durum kolonizasyona ve mide ülserine yatkınlığa yol açabilir(21).

HP'nin yaptığı bazı enzimler de suçlandırılmaktadır. Örneğin: Musinaz musin'in protein yapısını bozmakta ve mukus bariyerinde defekt yaratmaktadır. Proteaz ise; gastrik mukus proteininin polimetrik yapısını bozmakta ve az önce belirtildiği gibi üreaz ile açığa çıkan amonyum gastrik mukus yapısını ve hidrojen geri difüzyonunu değiştirmektedir. Bunların sonunda epitel harabiyeti, lokal inflamatuvar yanıt ve aşırı gaz yapımı görülmekte bütün bu değişiklikler non-ülser dispepsi semptomlarının gelişimi ile paralellik göstermektedir. Mukus bariyerinin HP ile bozulmasıyla mide ülseri gelişim şeması aşağıda gösterilmiştir (Bkz:Şema II).



- a) Mukus azalması ve mukus bariyerinde lokal bozukluk
 b) Mukoza harabiyeti c) Peptik ülser

ŞEMA II: Morfolojik olarak anormal pilordan olan duodenogastrik reflüks ile mukus bariyerinde lokal büzülme olur ve erozyon başlar. Daha sonra bu bölgeden asid diffüzyonu artar, mukozada regresyon olur ve peptik ülser başlar (21).

H'lerin patogen olup olmadığı da ayrı bir araştırma konusu olmuştur. Araştırmalar bu organizmanın aktif gastritle olan beraberliğini doğrulamıştır (16). Ancak bu organizmalar duodenogastrik reflüye (22). ve pernisiyöz anemiye(23). bağlı gastritlerde daha seyrek olarak bulunur. Bu bilgiler değerlendirildiğinde organizmanın gastritte primer bir etyolojik rol oynadığı düşüncesi desteklenmektedir. Sağlıklı bir gönüllünün bakteriyi yuttuktan sonra gastritle birlikte kendiliğinden geçen akut bir dispepsik sendroma sahne olması biçimindeki deneyim (24) bu düşünceyi destekler. Asid salgılanması ile ilgili bir çalışmada yer alan 37 gönüllüden 17'sinde Ph elektrodunun her seferinde sterilize edilmemesine bağlı olarak hipoklorhidrik gastrit gelişmiş olması HP enfeksiyonunun bu olaydan sorumlu olabileceğini göstermektedir (16). HP enfeksiyonunun klinikte görülmesi aşağıdaki gibidir.

Kronik gastrit : HP ile kronik gastrit arasında yakın ilişki bulunmuştur (%70-94)(8,12,25,26). Bu ilişki şöyle desteklenmektedir.

- a) Bu güne kadar çalışılan bütün popülasyonlarda ilişki saptanmıştır
 - b) Organizma sayısı ile midede polimorf nüveli lökosit sayısı arasında ilişki bulunmuştur(27).
 - c) HP' nin eradikasyonu ile gastritte gerileme, HP'nin yeniden görülmesi ile gastritte relaps görülmüştür(28).
 - d) Organizmayı alan iki gönüllü insanda akut gastrit gelişmiştir(24,29).
- HP kolonizasyonu ile gastrit başlangıcı hangi mekanizma ile olmaktadır? Hazel ve Lee(30). Mukus-bikarbonat bariyeri içinde üreaz ile amonyum oluşması sonucu H^+ iyonlarının geri diffüzyonunun olduğunu ileri sürerler. Ancak bunu destekleyecek fazla kanıt yoktur. Ayrıca hayvanlarda bulunan diğer üreaz (+) organizmalar inflamatuvar değişikliklerle birlikte değildirler(31).

Duodenum Ülseri : Duodenum ülseri ile HP arasında güçlü bir ilişki vardır (% 67-100)(8,16,25). Yayınlanan raporlara göre ortalama görülme oranı % 86'dır. HP antrumda bulunur, duodenumda ise ancak gastrik metaplazi bölgelerinde görülür.

D.Ülserli hastalarda stimüle edilmiş ortalama asid out-put'u yüksektir ve parietal hücre kitlesi artmıştır. Gece asid salgılanması da normale göre daha fazladır(8). Wyatt ve Ark. fazla asid salgılanmasının duodenumda gastrik metaplaziyi arttırdığını, antrumdaki bakterilerin böylece duodenuma geçtiğini düşünmektedirler. Bu durum önce duodenit'e, daha sonrada diğer etkenlerle birleşerek ülsera yol açabilir.

Gastrik metaplazi ile asid salgısı arasındaki ilişki ilginçtir. Metaplazi yalnızca düşük açlık Ph'sı olanlarda görülür denilmektedir. Levi ve Arkadaşları(32) HP(+) hastalarda plazma gastrin düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Mukus katmanı içinde üreaz salgılanması Ph'nın yükselmesi ve bunun da gastrin salgılanmasına yol açtığını düşünmektedirler. HP'nin eradikasyonundan sonra bazal ve stimüle edilmiş gastrin düzeylerinin düştüğü (Mide içi ve gece asid salgılanmasının ise değişmediği) görülmüştür. Akut HP enfeksiyonlarında geçici de olsa hipoklorhidri olduğu saptanmıştır(8). HP ile birlikte olan gastritlerde mukozal PG değerlerinin nasıl etkilendiği tam bilinmemektedir. 6-Keto F₂ alfa konsantrasyonlarının HP(+) hastalarda daha düşük olduğu düşünülmektedir. Mukozayı koruyucu etkisi olduğu bilinen PGE₂ için tartışmalı sonuçlar elde edilmektedir(8).

Mide ülseri : Mide ülserli hastaların % 65-80' inde HP(+) bulunmuştur(18,33). Ortalama değer ise % 66 olduğu rapor edilmiştir(25). Bu konuda fazla çalışma olmaması nedeniyle halen sağlıklı bilgiler elde edilememiştir.

Non-Ülser dispepsi : HP ile NUD arasındaki ilişkiyi araştırmak NUD'nin kesin bir tarifinin olmaması nedeniyle güçtür. Roccas ve ark. karın ağrısı olan hastalarda HP'yi % 45 civarında saptamışlar ve bunun asemptomatiklere oranla 3 kat fazla olduğunu göstermişlerdir(34). Yurdumuzda bu oran % 68 olarak bulunmuştur(35). Bir başka çalışmada NUD'si olanlarda HP'ye karşı olan antikor titresi her yaş grubunda 2 kat fazla bulunmuştur(36).

HP'nin eradikasyonu ile semptomlarda gerileme saptanmıştır(8). Bir başka çalışmada ise; tedavide(Sucralfate veSulgycotide) semptomlarda gerileme olurken HP kolonizasyonu ve yoğunluğunun etkilenmemesi bu organizmanın aktif gastritte tek başına etken olamayacağını göstermektedir denilmektedir (26).

Çocuklarda HP:Asemptomatik çocuklarda HP kolonizasyonu seyrekdir. Antral gastriti düşündüren nonspesifik karın ağrısı olan çocuklarda HP beklenenden daha sık görülmüş, tedavi ile de semptomların gerilediği gösterilmiştir(8).

HP'nin üreaz aktivitesi ile amonyum oluşumu antrum'un alkalinizasyonuna, bu da HP ile ilgili hipergastrinemiye yol açar. Duodenum ülserli ve hipersekresyonu bulunan HP ile ilgili hipergastrinemi olan hastalarda bu durum kronik kolonizasyona bağlı görülmektedir. Akut kolonizasyonda ise daha değişik belirtiler olmaktadır. Ör.:Hipoklorhidri gibi. Bu durumHP'nin mide parietal hücreleri üzerinde protein üretiminin direkt etkisine bağlanabilir (36,37). Ya da parietal hücre kitlesinde azalma, midenin aside geçirgenliğinin artması veya mide bezlerinde enflamasyon sonucu lümene asid salgılanmasının azalmasına bağlı olabilir(37,38). Yapılan bir araştırmada HP eradikasyonundan sonra yemekle ortaya çıkan gastrin yanıtı düşerken bazal veya maksimum asid salgılanması değişmemiştir. HP eradikasyonu, yemek sırasında mide suyu Ph'sının biraz daha yüksek kalmasını sağlamıştır. Gastrin düzeyinin düşmesi ile parietal hücre sayısında(Trofik etkinin ortadan kalkması ile) azalma görülür. Bu etki duodenum ülserinde uzun süreli remisyonu açıklayabilir ve HP'nin eradikasyonunun zorunlu olduğunu gösterebilir.

Organizmanın tanısında kültürde üretme, üreaz testi, histolojik olarak görülme ve üreaz solunum testi gibi yöntemlerden yararlanılır. Organizmanın karakteristik görünümü nedeniyle histopatolojistlerce kolayca tanınır. Hematoksilin ve eozin boylarıyla görülebilirlerse de yinede karışmalar olabilir(8). Biopsi üreaz testi uygulama kolaylığı ile tanıda yardımcı olur(8). Histolojik olarakHP'nin görülmesi ve (+) üreaz testi organizma için spesifikse de mide biopsi materyalinin rutin kültürü önerilmektedir(8). Yapılan bir çalışmada üreaz testi % 92 sensitif, % 91 spesifik histoloji ise; % 94 sensitif, % 71 spesifik bulunmuştur.Kültür için bu oranlar sırası ile % 98 ve % 100'dür.(39).

Üre solunum testinin bazı araştırma merkezlerinde kullanıldığı bilinmektedir(8). Bu testin histoloji ve/veya kültürden daha iyi olduğu ileri sürülmektedir(40). Bu testin avantajı invaziv olması ve gerektiğinde aynı hastaya birçok kez uygulanabilmesidir. Üre solunum testi toplum araştırmaları için çok uygun görülmektedir(41).

HP'nin izolasyonundan sonra birçok serolojik tanı testi uygulamaya girmiştir. Hemaglutinasyon, kompleman fiksasyon gibi testlerin yanı sıra ELISA testi en çok kullanılan testtir(8).

İnsanlarda HP'nin üreaz'ına özgü IgG antikorlarının varlığı da HP enfeksiyonu için oldukça duyarlı ve spesifik kabul edilmektedir(9).

HP tedavisinde birçok antimikrobik madde kullanılmıştır. HP'nin in vitro koşullarda Bizmut tuzlarına duyarlı olduğu, bu ilaçla tedaviden sonra duodenum ülserli hastalardaki nüks oranının H_2 reseptör blokerleri ile tedaviden sonraki nüks oranlarına göre düşük olması araştırılmaya değer bulunmuştur.(% 10-20)(8). HP'nin yeniden saptanması ile nüks oranlarının da arttığı görülmüştür. Acaba HP midedeki olumsuz koşulları yansıtan bir organizma mıdır, yoksa bizzat kendisi etkenmidir? Ülserin iyileşmesi ile midedeki koşullar düzelmekte ve mikroorganizmaların yerleşmesi zorlaşmaktadır? Bu sorunun yanıtı H_2 reseptör blokerleri ile ülserin tedavisinden sonra HP'nin sebat etmesi nedeniyle olumsuz olmaktadır(8). Tripotasyum disitratobizmutat'ın kendisi her ne kadar bakterisid ise de başka yollardan ülser nüksünü önlemektedir? Bu maddenin mukusla birleşip kompleks oluşturduğu bilinmektedir. Böylece H^+ iyonu difüzyonuna karşı daha etkili bariyer oluşmaktadır. Ayrıca pepsin out-put'u ve aktivitesi azalır ve PG sentezi arttırılır(8). Bizmut'un bir bölümü tedavi sırasında emilir ve bu mide mukozasında depolanır. Bizmut'la tedaviden sonra % 5-33 oranında HP (+) bulunmuştur. Bu durum Bizmut deposunun azalmasına veya organizmanın metabolik olarak inaktif coccoid form oluşturmasına bağlı olabilir. Eritromisin (42), Amoksilin(43) ve Tinidazol'ün (44) tek başına kullanılması fazla olumlu sonuç vermemiştir. Düşük sayılı bir çalışmada Ofloksasin'in etkili olduğu bildirilmiştir(45). Bütün ajanların Tripotasyum disitratobizmutat ile birlikte kullanılması etkili görülmüştür(8). Üçlü tedavi ise daha etkilidir, ancak yan etkiler de artmaktadır. Şimdiye dek % 100 etkili bir rejim bulunamamıştır(8).

HP'nin duyarlı olduğu bir madde olan metronidazol hem mide, hem duodenum ülserli hastalarda yararlı bulunmuşsa da(16) antibiyogram ile duyarlılık testinin yapılması önerilmektedir(46).

Carbonoxolone Na peptik ülser iyileşmesini hızlandırırda da asid oluşumuna veya HP'ye bir etkisi gözlenmemiştir.

Tedaviye dirençli duodenum ülserlerinin Omeprazol ile tedavisi mikroorganizmanın antrum mukozasından büyük oranda eradike edildiği bildirilmişse de mekanizması aydınlatılamamıştır(8,47).

Hangi hastaların tedavi edilmesi gerektiği gibi bir soru da akla gelmektedir. HP'nin eradikasyonu H_2 reseptör blokerleri kullanılmasına karşın bir yada çok nüks gösteren duodenum ülserli hastalarda düşünülebilir. Nüks oranlarının düşürülebilmesi için HP' nin eradike edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca tedaviye dirençli duodenum ülserli hastayı cerrahiye vermeden HP yönünden eliminasyona çalışmak denenebilir(8).

NUD' li bazı hastalar tedaviden yarar görebilmektedirler. Burada gerekli olan dispepsiye neden olabilecek diğer organik nedenleri ekarte edebilmek ve hastanın HP' ye bağlı gastritli olduğunu saptayabilmektir(8).

MATERYAL VE METOD

a) Hastalar:

Bu çalışma 1991 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 40 hastada yapılmıştır. Yaş ve cins gözetilmeksizin başvuru sırasına göre kabul edilen hastalardan karında şişkinlik, epigastrium bölgesinde ağrı hissi, gaz ve hazımsızlık yakınması olan ve endoskopik olarak normal bulunan 10 hasta Non-ülser dispepsi grubunda değerlendirilmiştir. Klinik ve radyolojik olarak Duodenum ülseri saptanan ve bu durumları endoskopi ile teyid edilen 10 hasta da diğer bir grubu oluşturmuştur. Mide yakınmaları ile başvuran ve histopatolojik olarak Kronik gastrit saptanan 10 hasta da çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu için de Gastrointestinal sistem yönünden hiçbir yakınması olmayan 10 sağlıklı erişkin alınmıştır.

Non-ülser dispepsi grubundaki 10 hastanın yaş aralığı 19-55 olup ortalaması 35.6'dır. 4 erkek ve 6'si kadın olan hastaların tümünün endoskopisi normal olarak değerlendirilmiştir.

Midesi ile ilgili yakınmalarla başvuran ve histopatolojik olarak kronik gastrit saptanan 10 hastanın (6 erkek, 4 kadın) yaş aralığı 26-51 olup ortalaması 39.4'tür.

Klinik ve radyolojik olarak duodenum ülseri düşünülen hastaların yapılan endoskopik muayeneleri sonucunda duodenum I. kısımda aktif ülseri olduğu saptanan ilk 10 hasta (Ki 10'u da erkekti) araştırmaya alınmış, yaş aralığı 30-50 ve ortalaması 39.8 dir.

Gastrointestinal sistemle ilgili herhangi bir yakınması olmayan 10 kişi(3 erkek, 7 kadın) kontrol grubu olarak araştırmaya alınmış, bunların yaş aralığı 18-42 olup, ortalaması 33.5 tur. Yapılan endoskopik muayeneleri normal olarak değerlendirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki bütün vakalarda endoskopik tetkik sırasında antrumdan HP izolasyonu amacı ile biopsi alınmıştır.

b) Metod :

HP araştırılması amacı ile endoskopik muayene planlanan vakalar bu uygulamadan 8-10 saat kadar önce aç bırakılmıştır. Endoskopi uygulamasından 10 dakika önce de farinkse lokal anestetik (Jetocain Amp.) püskürtülmüş, gerektiğinde sedasyon amacı ile IV. Diazem 5-10 gr. uygulanmıştır. Biopsi almada kullanılan forseps işleminden önce en az 10 dakika % 40 Formaldehit'de bırakılmış ve daha sonra steril serum fizyolojik ile yıkanmıştır. Endoskopun flexibel bölümünün dış yüzeyi Zefiranlı solüsyon ile, biopsi forsepsinin geçeceği iç bölüm ise steril serum fizyolojik ile mekanik olarak temizlenmiştir. Endoskopi aletinin uygulanması ile gerekli makroskopik inceleme yapılmış ve bütün şahısların midelerinden (Pilordan ortalama 3-5 cm uzakta normal görünen antrum mukozasından) en az 3 adet biopsi alınmıştır. Alınan materyallerden ikisi steril serum fizyolojik içeren tüplere aktarılarak HP araştırılmak üzere Mikrobiyoloji Kliniğine, bir tanesi ise alkol içeren tüplere konarak midedeki histopatolojiyi saptamak üzere Patoloji Kliniğine gönderilmiştir.

Mikrobiyoloji Kliniğinde etken ajan klasik bakteriyolojik yöntemler uygulanarak tanımlanmıştır. Buna göre; 2 ayrı biopsi materyalinin biri gram boyama, diğeri ise kültürel yöntemler için kullanılmıştır. Steril bir biçimde elde edilen materyaller yine steril baget ile iyice homojenize edilmiş ve bir bölümü Chirestenseen sıvı üre besi yerine, bir bölümüde HP için özel olarak hazırlanmış spesifik olan %7 at kanlı Colombia agar ve Colombia çukulata agar bezi yerlerine ekilmiştir. Anaerobik jar'da 3-5 gün içinde düz, konkav, hemoliz oluşturan küçük kolonilerden gram boyama sonucu gram(-) spiral veya martı kanadı tarzında görünümü olanlar değişik bioşimik özellikleri açısından incelenmiştir. Ayrıca Chiristenseen sıvı üre besi yerinde ilk 1 saat içinde pozitif sonuç alınması bu bakteri için spesifik olarak kabul edilmiştir.

Midedeki histopatolojinin saptanması amacı ile alkol içerisinde Patoloji kliniğine gönderilen biopsi materyali % 10 formalin içinde 2 saat bekletildikten sonra suda yıkanmış ve 2'şer saat aralarla % 70-80-90-96 lık alkolde bekletilmişlerdir.

Daha sonra saf asetonda 1 saat, Ksilol solüsyonunda 30 dakika bekletilen materyal parafinde 2 saat bekletilmiştir.

60° C' de eriyen sıvı haldeki parafine döküm yapılan ve kesim uygulanan materyal hematoksinin eozin ile boyandıktan sonra mikroskop altında incelenmiştir.

BULGULAR

Sağlıklı, duodenum ülserli, non-ülser dispepsili ve kronik gastritli toplam 40 olgunun yaş ve cinse göre dağılımı ve yapılan mide (Antrum) biopsilerinde üreaz testinin (+) liği ve kültür ortamında üreme ile yapılan HP taramasının sonuçları aşağıdaki gibidir. (Bkz. Tablo - I)

	E	K	Top.	HP (+)(%)	HP(-)(%)	
Sağlıklı bireyler	20	3	7	10	2 (%20)	8 (%80)
Duodenum ülseri	(20)	10	-	10	8 (%80)	2 (%20)
Non-ülser dispepsi	(20)	4	6	10	4 (%40)	6 (%60)
Kronik gastrit	20	6	4	10	6 (%60)	4 (%40)

TABLO - I: Sağlıklı, Duodenum ülserli, Non-ülser dispepsili ve Kronik gastritli 40 olgunun dökümü (Alınan antrum biopsi materyalinde üreaz testinin 1 saat içinde (+) sonuç vermesi ve kültür ortamında üreme olması ile HP (+) olarak kabul edilmiştir.)

I - Gastrointestinal sistemden yana herhangi bir yakınması olmayan 3' ü erkek toplam 10 kişide yapılan mide (Antrum) biopsisinin HP yönünden yapılan araştırmasında yalnızca 2 olguda HP (+) bulunmuştur. Yüzde oranı yirmi (%20) olarak belirlenmiştir.

II - Klinik ve radyolojik olarak duodenum ülseri düşünülen ve yapılan endoskopik muayenede duodenum I. kısımda aktif ülser saptanan 10 erkek hastanın 8' inde HP (+) olarak saptanmıştır ve oran % 80 olarak bulunmuş olup normallere göre belirgin derecede yüksektir.

III - Epigastriumda ağrı hissi, karında şişkinlik ve gaz ile hazımsızlık yakınması bulunan 4' ü erkek 10 hastanın bu yakınmalarının diğer nedenlere (Peptik ülser, özafajit, duodenit veya mide Ca.) ait olmadığı, endoskopik olarak saptanmış ve mide (Antrum) biopsileri HP yönünden araştırıldığında 4 olguda (%40) HP (+) bulunmuştur.

IV - Mide ile ilgili yakınmaları bulunan ve histopatolojik olarak midelerinde Kronik gastrit saptanan 6'sı erkek 10 hastanın 6'sında (%60) HP (+) olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

peptik ülserin temelinde birden çok sayıda etkenin bulunduğu bilinmektedir(2). Yapılan çalışmalar bugün bildiklerimize hergün yenilerinin eklenmesine neden olmaktadır. İşte Helicobacter Pylori de son yıllarda ülser etyolojisinde üzerinde önemle durulan bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Her ne kadar midedeki mikroorganizmaların varlığı 19. yüzyılın sonlarından beri biliniyorsa da(6). Bu konu 1983 yılında H.Pylorinin izole edilmesi ile önem kazanmıştır. Özellikle bazı mide-duodenum hastalıklarında HP' nin (B tipi kronik gastrit, duodenum ülseri, non-ülser dispepsi gibi) belirgin derecede yüksek bulunması konuya olan ilginin artmasına neden olmuştur.

Yapılan araştırmalarda Kronik gastritlilerde bu mikroorganizma %70-94 oranında saptanmıştır(8,18,25,26). Bu güne kadar çalışılan tüm popülasyonlarda Kronik gastritle HP arasında ilişkinin saptanması, HP'nin eradikasyonu ile gastritte gerilemenin olması ve organizmayı alan gönüllülerde akut gastrit gelişimi HP' nin mide fizyolojisi ile ilgili olduğunu göstermektedir. Yine duodenum ülseri ile HP arasında % 67-100 gibi güçlü bir ilişki vardır (8,16,25). Non-ülser dispepsili olgularda ise bu oran normallere oranla 3 kat daha fazla olarak bulunmuştur(34).

Bütün bu sonuçlara karşın yanıtlanmayı bekleyen en önemli konu HP'nin bizzat kendisinin hastalıklara yol açıp açmadığıdır. Yoksa bu bakteri zaten fizyolojisi bozulmuş mideye sonradan mı yerleşmektedir? Bu konudaki bilgileri kendi çalışma sonuçlarımızla birlikte değerlendirmeyi uygun gördük.

HP bugüne kadar çalışılmış tüm insan popülasyonlarında bulunmuştur. Normal popülasyonda bu oran %13-61 gibi oldukça büyük değişiklik göstermektedir(7). Çocuklarda oldukça seyrek iken ilerleyen yaşla birlikte (ve Sosyo-ekonomik durumun bozukluğuyla da ilişkili olarak) bu oran giderek artmaktadır. Örneğin: ABD' de 65 yaşın üzerindekiilerin % 60'ında HP (+) olarak bulunmuştur. Sosyo-ekonomik düzeyin daha düşük olduğu Kolombiya'da ise bu orana daha düşük yaşlarda ulaşılmaktadır(9).

Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 33.5 olan normal kişilerde % 20 oranında HP saptadık. Bulduğumuz bu oranı Peru (%28) ve Kuzey Amerika Ülkelerindeki gibi (%3-13)(48) düşük olarak değerlendirdik. Çalışmamızdaki olgu sayımızın çok sınırlı olması nedeniyle daha ileride yapılacak çalışmalarda bölgemizdeki sağlıklı bireylerde HP bulunma oranlarının yaş gruplarına göre dağılımının araştırılmasının gerektiği görüşündeyiz.

Herhangi bir yakınması olmayan insanlarda bu mikroorganizmanın varlığı ve ilerleyen yaşla mide ile ilgili hastalıklarda görülen oranlardan daha sıklıkla midede bulunması, bu mikroorganizmayı direkt olarak suçlandırmanın ne derece doğru olabileceği kuşkusunu doğurmaktadır. Ancak mikroorganizmanın özellikle aktif gastritle bir arada olması(16). duodenogastrik reflü ve pernisiyöz anemi gibi(22,23) hastalıklara bağlı gastritlerde daha seyrek görülmesi organizmanın gastritte primer bir etyolojik rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir. Kronik gastritlilerin %70-94'ünde HP (+) bulunmuştur. Bugüne kadar çalışılan tüm popülasyonlarda bu ilişkinin teyidi, organizma sayısı ile midede PMN lökosit sayısının ilişkili olması(27), HP'nin eradikasyonu ile gastritte gerilemenin-yeniden görülmesi ile de gastritte alevlenmesinin olması(28), organizmayı alan gönüllülerde akut gastrit gelişmesi(24,29) bizlere mikroorganizma ile kronik gastrit arasındaki ilişkinin oldukça güçlü olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda kronik gastrit olduğu saptanan 10 hastadan 6'sında (%60) HP (+) olarak bulundu. Bulunan bu oran daha önceki yayınlarda bildirilen oranlara(%70-94) ulaşmamakta ise de normal kişilerde bulduğumuz %20'lik oranın 3 katı olması nedeniyle bizde de kronik gastritle HP arasında bir ilişkinin olduğu kanısını uyandırmıştır.

Yapılan araştırmalarda karın üst kadranda şancı, hazımsızlık, şişkinlik gibi yakınmalarla başvuran ve ülser bulunmayan dispeptik olgularda HP %45 oranında (+) saptanmış ve bunun asemptomatiklere oranla 3 kat fazla olduğu belirtilmiştir(34). Yurdumuzdaki bir çalışmada bu oran %68 olarak saptanmıştır(35). Yurt dışında yapılan bir başka çalışmada Non-ülser dispepsisi olanlarda HP' ye karşı antikör titresinin her yaş grubunda 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir(36). Bizim de Non-ülser dispepsi'li olgularımızda HP'nin bulunma oranını % 40 olarak saptamamız (10 hastadan 4'ü) ve kendi kontrol grubumuza göre 2 kat fazla olması yine bu mikroorganizmanın suçlandırılabilabileceği düşüncesini uyandırmıştır.

Bu çalışmalar arasındaki farklılık non-ülser dispepsinin kesin tanısının yapılmamasından ve olguların bu nedenle seçilmiş olmalarından ileri gelmiş olabilir.

Şimdiye dek yapılmış birçok araştırmada duodenumda ülseri olan hastaların %67-100'ünde (Ortalama:%86) HP'nin (+) olarak saptanmış olması önemlidir. HP'nin duodenumda nasıl ülsera yol açtığı genel bilgiler bölümünde genişçe tartışıldığı için bu noktaya değinmeden bizim çalışmamızdaki 10 hastanın 8'inde (%80) HP'nin (+) olduğunu belirtmekle yetineceğiz.

Kontrol grubumuza göre 4 kat daha yüksek olan bu değer, duodenum ülserinin etyopatogenezinde bu organizmanın da kuvvetle düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Ancak son olarak bu organizmanın peptik ülser etyopatogenezindeki rolünün aleyhindeki görüşleri kısaca belirtmekte yarar görüyoruz.

1 - HP toplumda sağlıklı bireylerde % 61 gibi yüksek oranlarda bulunabilmektedir.

2 - İlerleyen yaşla HP'nin görülme sıklığının artışı ile mide-duodenum hastalarının artması arasında bir korelasyon yoktur.

3-HP ile ilgili olduğu ileri sürülen duodenal ulcus, Kronik gastrit ve NUD' li olguların tümünde bu organizma saptanmamaktadır.

SONUÇ

Pilot bir çalışma olarak kabul edilebilecek olan araştırmamıza göre *Helicobacter Pylori* normallerde % 20, duodenum ülserlilerde % 80, non-ülser dispeptiklerde % 40 ve Kronik Gastritlilerde % 60 oranında (+) olarak bulundu.

Bu sonuçlar daha önce dünya'nın çeşitli kesimlerinden bildirilenlerle uyum göstermekte isede yinede bölgemiz için daha geniş kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiğini belirtmekte yarar görüyoruz.

Ayrıca bu sonuçlar HP' nin midedeki olumsuz koşulları yansıtan bir mikroorganizmayı yoksa bizzat kendisi bir etkenmidir, bu konuya bir açıklık getirmemektedir.

LİTERATÜR

- 1-Harrison's Principles Of Internal Med.Mc Graw Hill, 11 th Ed.1987
- 2-Klinik Gastroenteroloji, Prof.Dr.N.Kemal Menteş,Cilt 1,1982
- 3-Textbook Of Med.Physiology 7.Ed.Arthur C. Guyton.M.D. 1986
- 4-Gastroenteroloji,Hamdi Aktan,Makro Yayıncılık, 1988
- 5-Cecil Textbook of Medicine,Wyngaarden and Smith,W.B. Saunders International Ed. 18 th Ed.Vol-2 1988
- 6-LL Thomsen,JB Gavin,C Tasman-Jones, Relation of Helicobacter Pylori to the human gastric mucosa in chronic gastritis of the antrum.Gut,1990,31,1230-1236
- 7-Marcia R.Gottfried, Washington K,etal.Helicobacter pylori-like microorganisms and chronic active gastritis in Ferrets.The Am.J.Of Gastroenterology,Vol.85, No:7,1990
- 8-A W Mc Kinlay, R Upadhyay etal.Helicobacter Pylori:Bridging the credibility gap.Gut ,1990,31,940-945.
- 9-David Y. Graham, Campylobacter pylori and Peptic ulcer disease.Gastroenterology 1989; 96: 615-25
- 10-Vaira D,D'Anastasio CD,etal. Campylobacter pylori in abattoir workers:Is it a zoonosis? Lancet 1988; ii:725-6
- 11-Basherville A, Newell DG.Naturally occurring chronic gastritis and C. pylori in the Rhesus monkey:Potential model for gastritis in man.Gut 1989,29:465-72
- 12-Adrian Lee,J.G.Fox etal. A Small Animal Model of Human Helicobacter pylori Active Chronic gastritis. Gastroenterology 1990;99:1315-1323
- 13-Mohammad A.Al-Moagel,F.A.C.G.,Dolores G etal. Prevalance of Helicobacter (formerly Campylobacter) pylori Infection in Saudia Arabia and Comparison of Those with and without Upper Gastoint. Symptoms.The Am.J.ofGastr.Vol:85,No:8,1990
- 14-Allen A,Garner A.Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection.Gut 1980;21:249-62
- 15-Hazell SL, Lee A,The adaptation of motile strains of campylobacter pyloridis to gastric mucus and their association with gastric epithelial intercellular spaces In:Pearson Ad,Shirrow MB,Lior H,Rowe B,eds.Campylobacter 111:Proceedings of the third international work shop on Campylobacter infection.London:Public Health laboratory Service,1985.1989-91

- 16-ATR Axon *Campylobacter pyloridis*: Gastrit ve Peptik Ülserdeki Rolü
British Med. Journal, Vol:293,6550,27 Sept.1986,772-773(Literatür Dergisi
Cilt:3,Aralık 1986,742-43
- 17-B.J. Marshall, L.J Barrett et al. Urea Protects *Helicobacter* (*Campylobacter*)*pylori* From the Bactericidal Effect of Acid. *Gastroenterology* 1990;99:
697-702
- 18-Barry J.Marshall, J.Robin Warren.The Lancet 16 June 1984,1311-14,Literatür
Dergisi Ağustos 1984,131-35 Gastrit ve Rülser Ety'de Bakteriler.
- 19-Draser BS, Shiner M,Mc Leod GM. Studies on the intestinal flora 1:The bac-
terial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric per-
sons.*Gastroenterology* 1969;56:71-79
- 20-Hazell SL, Lee A et al.*Campylobacter pyloridis* and gastritis:association
with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as im-
portant factors in colonisation of the gastric epithelium.*J.Infect.Dis.*
1986,153:658-63
- 21-R.L.Sidebotham,J.H.Baron,Hypothesis:*Helicobacter pylori*,urease,mucus,and
gastric ulcer.The lancet,Vol:335,Jan.27,1990,193-94
- 22-G.J.A.Offerhaus,P.N.M.A.Rieu et al.Prospective comperative study of the
influence of postopeperativebile reflux on gastric mucosal histology and
Campylobacter pylori infection.*Gut* ,1989,30,1552-57
- 23-O' Connor HJ,Axon ATR,Dixon MF. *Campylobacter* like organisms unusual in type
A(pernicious anemia) gastritis. *Lancet* 1984;ii:1091
- 24-Marhall BJ,Armstrong JA et al.Attempt to fulfil Koch's postulates for pylo-
ric *campylobacter*. *Med.J Aus.* 1985:142:436-9
- 25-J.Y.Kang,A,Wee et al. *Helicobacter pylori* and gastritis in patients with pep-
tic ulcer and non-ulcer dyspepsia:ethnic differences in Singapore.*Gut*,1990
31,850-53
- 26-Luigi Barbara,Guido Biasco, et al. Effects of Sucralfate and Sulglycotide
Treatment on Active Gastritis and *Helicobacter pylori* Colonization of the
Gastric Mucosa in Non-Ulcer Dyspepsia Patients.The Am.J. of Gastroenterology.
Vol.85,No:9,1990,1109-13
- 27-Wyatt J.I,Rathbone B.J.,Heatley R.V.Local immune response to gastric. *Campylo-*
bacter in non-ulcer dyspepsia.*J.Clin.Pathol?*1986:39:863-70
- 28-Lambert J.R,Dunn K.L,et al. Effect on histological gastritis following eradi-
cation of *Campylobacter pyloridis*.*Gastroenterology* 1986;90:1509

- 29-Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am.J. of Gastroenterology* 1987;82:192-9
- 30-Hazell SL, Lee A. *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion and gastric ulcer. *Lancet* 1986;ii:15-7
- 31-Tomphins DS, Wyatt JI et al. The characterisation and pathological significance of gastric campylobacter like organisms in the ferret: a model for chronic gastritis. *Epidemiol. Infect.* 1988;101:269-78
- 32-Levi S, Beardshall K, et al. *Campylobacter pylori* and acid secretion. *Lancet* 1989;i:1167-8
- 33-Blaser MJ, Gastric *Campylobacter*-like organisms, Gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1987;93:371-83
- 34-Rokkas T, Pursey C, et al. *Campylobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Am.J. Gastroenterology* 1987;82:1149-52
- 35-C. Tuncer, L. Memiş, S. Rota, U. Kandilci. Epigastrik Ağrılı Hastalarda Endoskopik ve Histopatolojik Bulgularla *Campylobacter Pyloridis*'in İlişkisi. *Gastroenteroloji Dergisi Cilt:2 Sayı:1, 1991*
- 36-Shallcross TM, Rathbone BJ et al. *Campylobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. In; Rathbone BJ, Eds. *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease.* Oxford; Blackwell Scientific, 1989;155
- 37-S. Levi, K. Bearshall et al. *Campylobacter pylori*, Gastrin, Acid secretion, and duodenal ulcers. *Lancet*, Sept. 9, 1989;613
- 38-David R. Cave, M. Vargas. Effect of a *Campylobacter pylori* protein on acid secretion by parietal cells. *Lancet*, July 22, 1989;187-89
- 39-B. Rudensky, D. Z. Braverman et al. Comparison of Different Tests for *Helicobacter pylori*. *Am.J. of Gastr.* Vol:85, No:3 1990;325-26
- 40-S. J. O. Veldhuyzen von Zanten, K. M. A. J. Tytgat et al. ^{14}C -Urea Breath Test for the Defection of *Helicobacter pylori*. *The Am.J. of Gastr.* Vol:85, No:4, 1990 399-403
- 41-S. Dill, JJ Payne-James et al. Evaluation of ^{13}C -Urea breath test in the deflection of *Helicobacter pylori* and in monitoring the effect of tripotassium dicitratobismuthate in non-ulcer dyspepsia. *Gut*, 1990;31,1237-1241
- 42-Menulty CAM, Gearty JC, et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: investigator blind placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethyl succinate. *Br. Med. J.* 1986;293:645-9
- 43-Glupezynski Y, Burette A, et al. *Campylobacter pylori* associated gastritis; a double-blind placebo-controlled trial with amoxycillin. *Am.J. Gastr.* 1988;83; 365-72

- 44-Goodwin CS, Marshall BJ et al. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate; clinical and in -vitro studies. *J.Clin. Pathol.* 1988,94:A 43
- 45-G.Tatar,R. Alaçam ve ark.H.P. saptanan NUD olgularında Ofloksasin tedavisinin çift kör plasebo değerlendirilmesi. *Gastroenteroloji dergisi Cilt1 Sayı:1* , 1990
- 46-J.Well, G.D. Bell et al. *Helicobacter pylori* and metronidazole resistance. *Lancet*, Vol:336,1989;1445
- 47-P.Mainguet, M. Relmee et al. Omeprazole , *Campylobacter pylori*, and duodenal ulcer. *Lancet*. August 12, 1989, 389-390
- 48-The Gastrointestinal Physiology Working Group. *Helicobacter pylori* and Gastritis in Peruvian Patients: Relation ship to Socieconomic level ,Age, and sex. *The Am. J. of Gastr.* Vol 85, No:7, 1990; 819-23