

Bu çalışmayı yaparken fikir ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Ömür Gönen, Sayın Prof. Dr. İlkay Simşek ve Sayın Doç. Dr. Ethem Tankurt'a ve sonuçların değerlendirmesini yapan Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Sayın Prof.Dr. Ali Küpelioglu'na, çalışmama yardımcı olan Yük. Hem. Nilüfer Akman'a ve tüm asistan arkadaşlara teşekkür eder, saygılar sunarım.

Dr. Hale Akbaylar

İÇİNDEKİLER

Giriş-----	1
Genel Bilgiler-----	2-36
Materyal ve Metod-----	37-41
Bulgular-----	42-57
Tartışma-----	58-62
Özet-----	63-65
Kaynaklar-----	66-79

GİRİŞ

Mide mukozası diyet alışkanlıklarına, yaşa , cinse ve eşlik eden mide veya duodenum patolojilerine göre değişiklikler göstermektedir (1,2). Antral-fundik bez sınırı ve atrofik değişiklikler yaşla beraber proksimale doğru kaymaktadır (1). Mide mukozasında yaşla görülen değişikliklere ve çeşitli mide ve duodenum patolojilerine sıklıkla kronik gastrit (KG) eşlik etmektedir. Kronik gastritin klinik önemi ise *Helicobacter pylori* (Hp)'nin etyolojik öneminin tespitinden sonra dramatik olarak değişmiştir (3). Kronik aktif gastrit (KAG) ve duodenum ülseri (DÜ)'nde Hp'nin primer patogenetik rolü ile ilgili pek çok veri elde edilmiştir (4). Hp ile ilgili gelişmeler 1990 yılında yeni bir gastrit sınıflamasına yol açmıştır (5).

Görüldüğü gibi çeşitli özellikler mide mukoza paternini etkilemektedir. Malign mide hastalıklarına eşlik eden mide mukozasının özelliklerine ait otopsi ve cerrahi materyallerden elde edilmiş çok sayıda veri vardır. Ülkemizde ise özellikle benign mide hastalıklarında mide mukoza özelliklerine ait herhangi bir çalışma yoktur. Mide mukozasının özellikleri en iyi multipl stepwise biyopsilerle incelenir (1). Bölgemizde benign mide hastalıklarına eşlik eden mide mukoza özelliklerini incelemek üzere bu çalışma planlanmıştır. Endoskopik materyalimizdeki DÜ, KG ve gastrik ülser (GÜ)'li hastalarda mide mukozasının tüm özellikleri stepwise biyopsilerle incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

MİDE MUKOZASININ ÖZELLİKLERİ

Makroskopik olarak incelendiğinde, midede pilor yönüne paralel olarak uzanan kalın foldlar görülür. Büyük kurvatür tarafında düz olarak seyreden bu foldlar, küçük kurvatür tarafında görülmez (Waldeyer'in mide caddesi). Bu foldlar mide havayla genişlediğinde kaybolurlar. Mukozada bu foldlardan başka 1-5 mm çapında, birbirlerinden hafif oluklarla ayrılmış küçük yuvarlak kabartılar "areae gastricae" yer alır. Areae gastricae'lerin üzerinde "foveolae gastricae" veya "pit" denilen çukurlar izlenir. Gastrik pitlere gastrik bezler açılır. Mide mukozasında temelde 2 tip bez bulunur: Antral (kardiak) ve fundik bezler.

Kardiak mukoza histolojik olarak antral mukozadan ayırt edilemez. Ayrım sadece anatomik lokalizasyona göre yapılır (2).

Fundik tip mukoza midenin korpus ve fundusunu kaplar. Yüzeyde pitlere doğru ilerleyen mukus sekrete eden hücreler bulunur. Fundik mukozada pitler yüzeysel olup bezler ise uzun ve kıvrımlıdır. Hidroklorik asit ve intrinsik faktör sekrete eden parietal hücreler ile pepsinojen sekrete eden chief hücreler bezleri döşerler.

Antral tip mukoza, antrum ve pilorik kanalda bulunur. Burada

da mukus sekrete eden hücreler yer alır. Ancak bezlerde parietal ve chief hücreler hemen hemen hiç yoktur. Hem antral hem fundik mukozada çeşitli hormon salgılayan endokrin hücreler bulunur. Örneğin gastrin antral bezlerde bulunan G hücreleri tarafından salgılanır (6).

Antral ve fundik bez sınırı "intermediate zone" olarak ta isimlendirilir. Histolojik düzeyde fundik bez mukozasının F ve f olarak 2 kenarı görülür.

F fundik bez mukozasının intestinal metaplazi (İM)'siz kenarıdır. f ise İM ile birlikte fokal olarak fundik bez mukozasının görüldüğü kenardır.

F sınırı 2 farklı histolojik paternde izlenir:

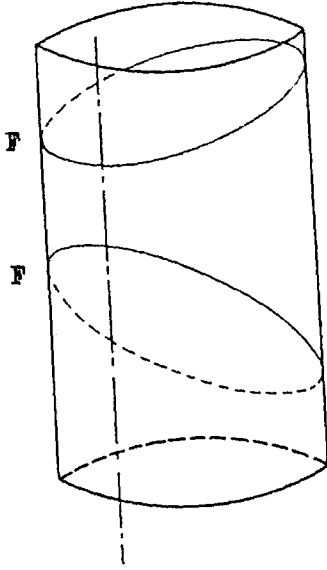
1- Normal patern: Biri antral ve fundik bez sınırında, diğeri fundik ve kardiak bez sınırında olmak üzere 2 F sınır hattı vardır. Bunlar tüm mide duvarını dolaşır.

2- Atrofik patern: F sınır hattı mide büyük kurvatür yönünde basit kapalı bir eğri şeklinde ve tek olarak izlenir.

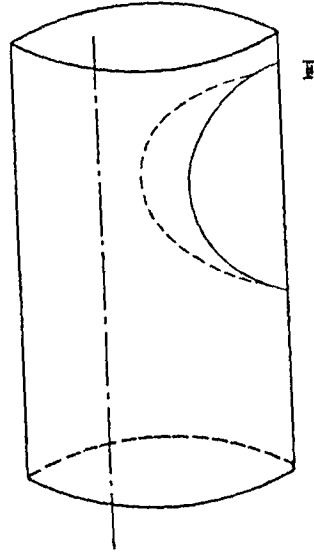
F sınır hattı paternleri Şekil 1'de izlenmektedir.

Yaş ilerledikçe 2 F sınır hattı giderek birbirine yaklaşmaktadır. Yani fundik bez mukozası giderek azalmaktadır. Antral mukozanın yaşla ilerleyişi küçük kurvatür yönünde çok daha belirgindir (1). Normal patern böylece atrofik paterne dönüşmektedir. Bu dönüşüm irreverzibldir. (Şekil 2)

Atrofik paternin gelişmesi erkeklerde kadınlara göre ortalama 10 yıl daha önce olmaktadır (2).

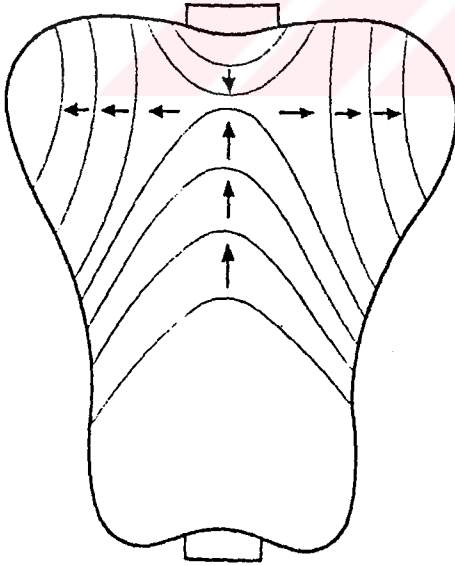


Normal patern

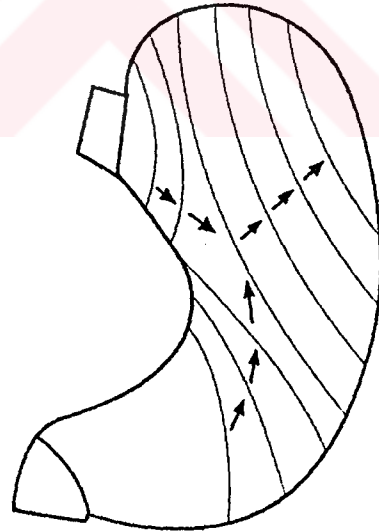


Atrofik patern

Şekil 1- Midede normal ve atrofik mukoza paterni
Oral yön (Kardia)



Anal yön (Pilor)



Şekil 2- Yaşla mide bez dağılımının değişmesi

KRONİK GASTRİT

Gastrit; herhangi bir hasara karşı gastrik mukozanın inflamatuvar yanıtı olarak tanımlanır. Kronik gastrit sınıflandırması ilk olarak 1947 yılında Schindler tarafından yapılmıştır. Schindler kronik gastriti süperfisyel, atrofik veya hipertrofik gastrit olarak ikiye ayırmıştır (5). 1972 yılında Whitehead ve arkadaşları;

- 1- Kronik süperfisyel gastriti atrofik gastritten ayırmış,
- 2- Antral değişikliklerin korusu etkileyenlerden farklı olduğunu belirlemiş,
- 3- intestinal metaplazi, gastrit aktivitesi ve atrofi şiddetini açıklığa kavuşturmuşlardır (7). Bu sınıflandırma tamamen morfolojik olup, etyolojiye yönelik bir belirleme yapılmamıştır. 1973 yılında ise Strickland ve Mackay kronik gastritleri Tip A ve Tip B gastriti olmak üzere ikiye ayırmışlardır (8,9). Korpusta inflamatuvar ve atrofik değişikliklerin görüldüğü, antiparietal hücre ve/veya anti intrinsik faktör antikor (Ab)'ların saptandığı Tip A gastritidir. Antrumdan köken alan ve kardiaya doğru ilerleyen kronik gastritlerin büyük çoğunluğunu (%90) oluşturan ise tip B gastritidir. Glass ve Pitchumoni antrum ve korpusta gastritin yama şeklinde dağılımının izlendiği yeni ve ara bir kategoriyi tip AB olarak önermişlerdir (10). 1980 yılında ise Correa, yüksek kanser riski taşıyan çevresel gastrit, pernisiöz anemili otoimmün gastrit ve

duodenal ülser ile ilgili hipersekretuar gastrit terimleriyle epidemiyolojik temeli ön plana çıkarmıştır (11). Bu üç terim daha sonra Correa tarafından diffüz antral gastrit, diffüz korporal gastrit ve multifokal atrofik gastrit olarak 1988 yılında modifiye edilmiştir (11). Wyatt ve Dixon ise aynı yıl tip A (Autoimmune= Otoimmün), tip B (Bacterial= Bakteriyel) ve tip C (Chemical damage= Kimyasal hasar)'yi önermişlerdir (12). Kronik gastrit sınıflandırması görüldüğü gibi çok çeşitlilik göstermektedir. Hp'nin kronik gastrit patogenezindeki rolünün ortaya konmasından sonra, genel karışıklığı önlemek amacıyla 1990'da Avustralya Sydney'deki Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde bir grup patolog ve klinisyen tarafından, yeni "Sydney" sınıflandırması ortaya konmuştur (5).

"Sydney" Gastrit Sınıflandırması:

Tablo 1'de özetlenen Sydney sisteminin 2' temel bölümü vardır:

1- Histolojik Bölüm

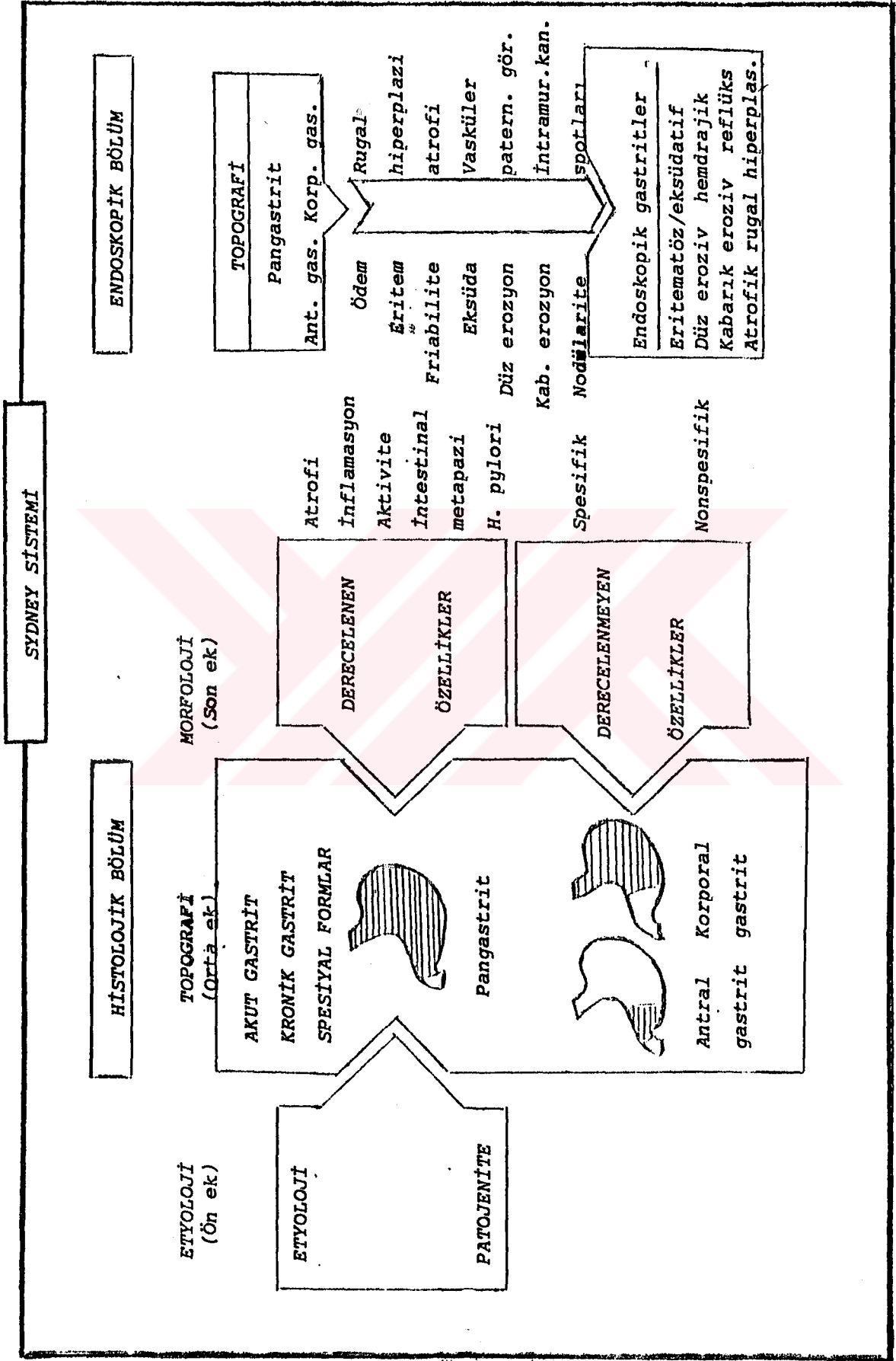
2- Endoskopik Bölüm

1- Histolojik Bölüm: 3 kısım içerir.

a) Etyoloji (Prefix= önek)

b) Topografi (Core= Ortaek)

c) Morfoloji (Suffix= Sonek)



TABLO 1 - SYDNEY SINIFLANDIRMASI

c) Morfoloji (Suffix= Sonek):

Bu sınıflandırmada antrumdaki ve korpustaki değişiklikler daimaayrı olarak değerlendirilir. Bu nedenle mümkünse hem antrum, hem korpustan en az 2 biyopsi alınmalıdır. Sydney sınıflandırmasında 3 temel morfoloji yer alır:

(i) Akut gastrit

(ii) Kronik gastrit

(iii) Spesiyal formlar

En sık görülen kronik gastritlerdir. Akut gastrit geçici olup, nadiren biyopsi alınır. Spesiyal formlar ise seyrek görülürler. Kronik gastritle ilgili morfolojik değişiklikler ise şöyle tanımlanır:

1- Normal mukoza: Mononükleer hücreler, lenfositler ve plazma hücreleri içerir. Korpusta bezlerin kaidesinde küçük lenfosit agregatları görülebilir. Granülosit izlenmez.

2- Akut ve kronik gastrit: Eğer inflamatuvar hücre olarak nötrofiller izleniyorsa, akut gastrittir. Kronik inflamatuvar hücrelerde artış varsa kronik gastrittir.

3- inflamasyon: Lamina propria'da kronik inflamatuvar hücre varlığında inflamasyondan söz edilir.

4- Atrofi: Daha önceki sınıflandırmalarda kronik süperfisyal gastrit, kronik atrofik gastritten ayrılmıştır. Bu sınıflandırmada ise bu ayırım bırakılmıştır. Atrofi; gastrik glandların kaybını gösterir.

5- Aktivite: Lamina propriada, intraepitelyal kısımda veya

her ikisinde nötrofil granülositlerin varlığını gösterir.

6- intestinal metaplazi: Tip 1, 2 ve 3 olarak ayrılır ancak derecelendirilmez.

7- Hp: Tespiti için basit Hematoxylin Eosin boyası yeterlidir.

Temel morfolojik değişiklikler, inflamasyon, atrofi, aktivite (Nötrofil polimorfların dansitesi), metaplazi ve Hp dansitesi standard klasifikasyona göre 4 bölümde derecelendirilir: (i) Negatif, (ii) hafif, (iii) orta, (iv) şiddetli.

Diğer bulgular; hücre musin içeriği, epitelyal dejenerasyon, foveolar hiperplazi, ödem, erozyonlar, fibrozis ve vaskülarite belirtilir, ancak derecelendirilmez.

b) Topografi (Core= Ortaek):

Morfolojik değerlendirme ile gastritin akut, kronik veya spesiyal tipte olup olmadığı ortaya konduktan sonra, bunu topografi izler. Kronik gastritten örnek verecek olursak;

1- Antrumun kronik gastriti

2- Korpusun kronik gastriti

3- pangastrit

a) Antrumda belirgin

b) Korpusta belirgin terimleri kullanılır.

a) Etyoloji (Prefix= Önek):

Eğer mümkünse neden belirlenerek, tanımlama tamamlanır.

Etyoloji bilinmiyorsa, idyopatik terimi kullanılır.

Tanımlamaya örnek verecek olursak;

- Hp kökenli antrumun kronik gastriti
- Otoimmün kökenli kronik pangastrit
- ilaç kökenli antrumun akut gastriti
- idyopatik kronik pangastrit vb.

2- Endoskopik bölüm:

Tüm gastrik biyopsiler endoskopi sırasında alınır. Endoskopist muayene sırasında ülser, polip, kanser gibi belirli tanı grubuna girmeyen her türlü mukoza değişikliğini tanımlamak zorundadır. Tanımlanan makroskopik mukoza değişiklikleri ile histolojik sınıflandırma arasında günümüze kadar genellikle uyum izlenememiştir. Ancak eğer bu alanda ilerleme kaydetmek ve endoskopi ile histopatoloji arasındaki bağlantının anlamlı olması isteniyorsa, endoskopik görünümünde sınıflandırılması gerekmektedir. İşte bu düşünce ile Sydney sınıflandırmasında endoskopik bölüme de yer verilmiştir.

inflamasyonun endoskopik özellikleri:

Histolojik bölüme paralel olarak, endoskopik gastritin şiddeti de negatif, hafif, orta, şiddetli olmak üzere derecelendirilir. Gastritin izlendiği bölge antrum, korpus, veya tüm mide olarak belirtilir. Pangastrit korpus veya antrumda daha belirgin olarak tarif edilir.

1- Ödem: Belirgin area gastrica paterni ve mukozanın

- opelasan görünümü ile şiddetli olduğunda kolaylıkla tanınır.
- 2- Eritem: Yama şeklinde eritem kolaylıkla farkedilir. 1-3 mm çapında, fokal, segmental veya yaygın olabilir. Ara sıra kırmızımsı hat halinde de izlenebilir.
- 3- Friabilite: Minimal travmaya bağlı noktasal hemorajiler izlenmesi durumudur.
- 4- Eksüda'lar: Noktasal ve yama şeklinde olabilir. Yiyecek artıklarından mutlaka ayrılması gerekir.
- 5- Düz erozyon: Erozyon mukozal kayıptır. Tek az sayıda (hafif), multipl (orta) veya sayılamayacak kadar çok (şiddetli) nekroz odakları olarak izlenir. Boyutu toplu iğne başı büyüklüğünden 1 sm çapa kadar değişir. Çevrelerinde kırmızı bir halo olabilir. Ülser diyebilmek için lezyonun en azından 1 mm'lik derinliğinin olması gerekir. Düz erozyonlar esas olarak antrumda bulunur.
- 6- Varioliform erozyon: Genellikle korpusta izlenir ancak antrumda da olabilir. Santral defekt gösteren çevresi hafifçe yüksek mukoza lezyonu olarak görülür. Düz erozyonlar gibi derecelendirilir.
- 7- Rugal hiperplazi (Hiperrugozite): Gastrik foldlar endoskopta hava verilmesiyle düzelmez. Yaklaşık 5 mm çapı aşan foldlar hafif, 5-10 mm arası foldlar orta, 10 mm'nin üstünde olan kalın foldlar ise şiddetli hiperrugozite olarak sınıflandırılır.
- 8- Rugal atrofi: Esas olarak korpusta izlenir. Hafif, orta,

şiddetli (Rugaların komple kaybı) olarak derecelendirilir.

9- Vasküler paternin görülmesi: Hafif olarak gerilmiş midede görülebilir.

10- intramural kanama odakları: Vasküler bütünlüğün bozulması ile oluşur. Koyu düzensiz noktasal, lineer veya benekler şeklinde izlenir. Sıklıkla çok sayıdadır.

11- Nodülarite: Hafif veya şiddetli olabilir.

Gastrik inflamasyonda endoskopi bulguları:

1- Eritematöz- eksüdatif gastrit: Klinikte en sık izlenen gastrittir. Mukozada yama şeklinde eritem, hafif granülarite, parlaklık kaybı ve punktat eksüdalar izlenir. Yer yer hafif friabilite olabilir. Genellikle antrumda belirgindir.

2- Endoskopik düz eroziv gastrit: Düz erozyonlar sıktır. Antrumda belirgin veya pangastrit şeklinde izlenir. Mukozal fold boyunca lineer erozyonlar ve fokal eritem görülür.

3- Endoskopik kabarık eroziv gastrit: Kabarık erozyonlar sıktır.

4- Atrofili endoskopik gastrit: Foldların izlenmediği veya düzleştiği hafif distandü midede vasküler patern izlenir. intestinal metaplazi eşlik edebilir.

5- Endoskopik hemorajik gastrit: Noktasal ekimozlar ve lümene belirgin kanama ile karakterlidir.

6- Endoskopik enterogastrik reflü gastrit: Eritem, foldlarda ödem ve lümende safra izlenir. Stomanın kenarındaki foldlar çok ödemli görülebilir.

7- Endoskopik rugal hiperplastik gastrit: Dikkat çeken hiperrugozite varlığında tanınır. Kalın gastrik foldlarda düzensiz renk değişimi, parlaklık kaybı ve nokta benek tarzında eksüdalar izlenir.

Bizim çalışmamızda gastrit sınıflamasında "Sydney" sınıflandırması kullanılmıştır.

HELICOBACTER PYLORI

Organizma:

Mideden alınmış örneklerde pek çok patolog tarafından görülmüş olan spiral bakteri, ilk olarak 1983 yılında izole edilmiştir. Campylobacter pylori spiral S şeklinde, gram(-), 2,5-5 mikron uzunluk, 0,5-1 mikron genişlikte, 4-6 unipolar flajeli olan bir çubuktur (13). Bu flajeller bakterinin oldukça visköz sıvılarda kolaylıkla hareket etmesini sağlar. Diğer campylobacter türleri ile benzer biyokimyasal özellikleri olduğu için önce Campylobacter pylori adını almıştır. Bu özelliklerinden biri katalaz ve oksidaz oluşturması ile glikozu fermante edememesidir. Ek olarak DNA baz çifti analizi, genetik materyalinin diğer campylobacter'lere çok benzediğini göstermiştir (14). Ancak bakterinin diğer Campylobacter'lerden farklı özellikleri de

vardır (15). *Campylobacter pylori*'nin yüzeyi düz, flajelleri kılıflı ve kabarık uçludur. Diğer *Campylobacter*'lerin ise hücre duvarı kıvrımlıdır. Flajelleri kıvrımsız olup, düz uçludur. *C. pylori*'nin yağ asidi içeriği de farklıdır. Aşırı üreaz aktivitesi bu genusun diğer üyelerinde görülmez (16). *C. pylori* daha sonra *Helicobacter* genusunda yerini alıp adı *Helicobacter pylori* (Hp) olarak değişmiştir (17).

Hp üreme için zengin ortam ister. En iyi 37 C'de mikroaerofilik koşullarda, nemli çukolata agarda ürer ama benzer şartlarda kan agar plakları veya selektif Skirrow besiyerinde de üretilebilir (3,14,18). Kültür materyali steril serum fizyolojik veya % 20 glikoza alınmalı, 2-3 saat içinde ekim yapılmalıdır. Küçük (1 mm), düz, transparan koloniler 3-4 gün içinde görülebilir. Bakteri katalaz, oksidaz, alkalın fosfataz ve hidrojen sülfid üretir (14,19). Belirgin üreaz aktivitesi, biyopsi örneğinden Hp'nin hızlı tanısında bir özellik iken (16,20) , noninvaziv solunum testlerinin de temelini oluşturur. invitro, Hp penisilin, tetrasiklin, eritromisin, metranidazol ve gentamisin gibi antibiyotikler ve bizmut bileşiklerine duyarlıdır. Nalidiksik asit, vancomycin, trimethoprim sulfomethoxazole, H2 blokerler, antasitler ve sukralfata dirençlidir (21,22). Midede mukus tabakasında veya hemen altında gastrik epitele atake halde bulunur. Hücreler arasına penetre olup tercihan hücre bileşkeleri kenarında kümelenir. Aside duyarlıdır ama

mukus tabakasının altında yerleşmesi organizmayı asitten korur. Mide dışında ektopik gastrik epitelle birlikte duodenum, özofagus (23), Meckel divertikülü ve bir olguda rektumda (24) gösterilmiştir.

Hp tanı yöntemleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2- Helicobacter pylori Tanı Yöntemleri

Biyopsi Spesimenleri	Noninvaziv testler
Hist. boyama teknikleri	ELISA Ab testleri
Haematoxylin Eosin	C13, C14 Üre solunum testleri
Warthin Starry	
Giemsa	
Acridine orange	
Browns Hopps	
Gram	
Gimenez	
Cresyl fast violet	
Carbol fuchsin	
Kültür	
Çikolata agar	
Kanlı agar	
Skirrow besiyeri	
Hızlı üreaz testi (CLO)	

CLO (Campylobacter like organism) test
ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay)

Histolojik tanı:

Hp rutin haematoxylin eosin (H&E) boyasında, özellikle çok sayıda ise sıklıkla izlenir. Organizma doku kesitlerinde S şeklinde, epitelyal hücre yüzeyinde ve onu örten mukusta görülür. Eğer az sayıda veya görülemediyse, morfolojik

özellikleri iyi görülemiyorsa başka bir boya kullanılmalıdır. Marshall (3) ve Warren (25) orjinal çalışmalarında Warthin Starry gümüş boyasını kullanmışlardır. Bu boya yöntemi bakteri yüzeyinde gümüş birikimi ile, Hp'nin doku kesitlerinde daha büyük ve belirgin görünmesini sağlar. Ancak teknik gereksinim fazlalığı, pahalı olması, zaman kaybı ve bakteriyi taklit eden boya presipitatlarına neden olması gibi dezavantajları vardır. Kullanılan diğer boya çeşitleri Tablo 2'de görülmektedir. Hangi yöntemin kullanılacağı patoloğun tercihinine kalır (26).

Rutin histokimyasal boyaların hiçbiri Hp için spesifik değildir ama Hp'nin tanınmasını sağlayan karakteristik özelliklerini gösterirler. Histolojik olarak görülen bakteriler " Helicobacter benzeri organizmalar" olarak tanımlanmalıdır. Bunların hemen hepsi Hp ise de, tek istisna bakterinin " gastric Campylobacter like organism 2 " (GCLO-2) olmasıdır. " Gastrospirillum hominis" olarakta isimlendirilen, henüz invitro kültürü yapılmamış olan bu organizma, doku kesitlerinde epitelyal yüzeye atake olmayan, uzun spiral bakteriler olarak kolaylıkla tanınır.

Spesifik AntiHp Ab'larını kullanan immun boyalarda geliştirilmiştir (27).

Doku kesitlerinde Hp tanısının sensitivitesi, gastrik mukozada kolonize olan bakteriye bağlıdır. Eğer Hp dağılımı yama şeklinde ise, yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir.

Aynı problem kültür ve biyopsi üreaz testlerinde de söz konusudur. Hp'nin histolojik tanısının sensitivite ve spesifitesi patoloğun deneyimine de bağlıdır (28). Sensitivitesi %91 ve spesifitesi ise %100'dür (22). Histolojik tanının avantajı güvenilir, ucuz ve alınan materyalin kalıcı olmasıdır (26).

Kültür:

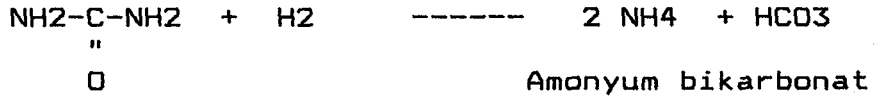
Yukarıda tarif edildiği şekilde alınan biyopsi örneklerinden Hp'nin üretilme oranı %90 ve üstüdür. Üretilmemeye nedenleri; lokal anestetik, antibiyotik, H2 reseptör blokeri kullanımı, biyopsi forsepsinin glüteraldehidle kontaminasyonu, bakterinin mukozada yama dağılımı, yeterli biyopsi örneği alınmaması veya ortama geç konulması olabilir (22).

Biyopsi üreaz testi ile tanı:

Langenberg ve arkadaşlarının Hp'nin bol miktarda üreaz oluşturduğunu saptamaları (19) ve McNulty ile Wise'ın biyopsi spesimenlerinde Hp'i saptayacak düzeyde üreaz bulunduğunu göstermelerinden sonra (20), modifiye edilmiş şekliyle biyopsi üreaz testi rutin olarak tanıda pek çok merkezde kullanılmaktadır.

Test ile gastrik biyopsi spesimeninde Hp tarafından oluşturulan üreaz varlığı araştırılır. Üreaz et suyu veya agarda bulunan üreyi parçalayarak amonyum iyonlarının

oluşumunu sağlar. Bu ortam pH'sının artışına neden olur. Ortam pH değişikliği, bir pH indikatörü fenol kırmızısıyla rengin sarıdan pembeye dönüşümü ile anlaşılır. Renk değişikliği pozitif olarak kabul edilir (29). Üreaz reaksiyonu Şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3 - Üreaz reaksiyonu

Biyopsi üreaz testinin en büyük avantajı, çok basit ve hızlı olarak uygulanabilmesi ve ucuzluğudur (22,25). Yüksek sensitivitesine rağmen, bazı pozitif olguların saptanamaması en önemli dezavantajıdır. Bunun nedeni Hp enfeksiyonunun yama şeklinde dağılımıdır.

Tüm biyopsi üreaz testlerinin spesifitesi yaklaşık %100, sensitivitesi 1. saatte %70, 24. saatte ise %90'dır (29).

Seroloji:

Hp enfeksiyonunda gastrik mukozayı infiltre eden lenfoid hücrelerin büyük çoğunluğu Ig sekrete eden B hücreleridir. Bu hücreler primer olarak IgA ve IgG sınıfından lokal Ab yanıtına neden olurlar (30,31). Hp ile kolonize hastaların

çoğunda ölçülebilir sistemik Ab yanıtı da vardır. immünokimyasal teknikler, Hp'ye konak yanıtının sadece kompleks değil, ayrıca çok değişken olduğunu göstermiştir (32). Asemptomatik kalırken normal popülasyonun %20'sinin Hp ile enfekte olması, Hp'ye bağlı gastrit etyolojisinde, konağın yanıt verme özelliğinin de önemli olduğunu gösterir. Serum Anti Hp Ab'ları çeşitli serolojik yöntemlerle saptanabilir. Kompleman fiksasyon testi, hemagglütinasyon, bakteriyel agglütinasyon, immünflöresan, ve ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) gibi. ELISA hızlı, düşük maliyeti, basitliği ve güvenilir sonuçları ile en çok tercih edilen serolojik testtir (32). ELISA testinin sensitivitesi %85-95, spesifitesi %95'tir. ELISA yöntemi ile farklı immünglobülinleri ve alt sınıflarını ölçmek mümkündür (33). Hem IgA, hem de IgG sınıfı AntiHp Ab'ların saptanması sensitiviteyi arttırır. Ayrıca western blotting ve RIPA (Radio immuno-precipitation assay) gibi ultrasensitif serolojik testlerde kullanılabilir.

Serolojik testler;

- a) Seroepidemiyolojik araştırma,
- b) Tedavinin kontrolü,
- c) Dispeptik hastalarda tarama testi olarak kullanılır (33).

14 13

C ve C - Üre solunum testi ile tanı:

Noninvaziv C13 ve C14-üre solunum testleri, Hp'nin kuvvetli

üreez aktivitesine dayanır. Oral verilen radyoaktif işaretli ürenin, gastrik lümende Hp üreezı ile parçalanmasından sonra, ekspirium havasında çıkarılan işaretli CO2 aktivitesi saptanır (34). Aktivite ekspirium havasında 20-60. dakikada pik değerine ulaşır (35). C13-üre solunum testinde radyoaktif olmayan izotop kullanılmaktadır. Ancak C13 aktivitesinin saptanması için 10 kat pahalı mass spectrometer gerekmektedir (36).

C13 ve C14-üre solunum testleri noninvaziv, doğru sonuç veren, teknik donanım varsa pahalı olmayan testlerdir. Özellikle organizmayı eradike etmek için kullanılan çeşitli ilaçların kemoterapötik etkinliğini ve geniş popülasyonlarda enfeksiyonun prevalansını araştırmada kullanılır. Özellikle akut enfeksiyonun belirlenmesinde önem taşır.

Helicobacter pylori'nin patojenitesi:

Hp enfeksiyonu hemen daima inflamasyonla birlikte dir. Goodwin, Hp'nin mukozal defansı bozarak gastroduodenal hasara yol açtığını ileri sürmüştür (leaking roof hipotezi) (37). Buna karşılık, Levi ve arkadaşları, Hp'nin antral gastrin salınımını arttırarak, artmış gastrik asiditeyle hasara yol açtığını ileri sürmüşlerdir (Gastrin-link hipotezi) (38).

Hp'nin gastrik patojen olarak varlığı, virülans faktörleri ile patojenik mekanizmalarına bağlıdır (39). Hp'nin virülans faktörleri Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3- Helicobacter pylori'nin virülans faktörleri

Spiral şekil ve motilite/ flajeller

Adaptif enzim ve proteinler

Üreaz

Katalaz

Asit protein inhibitörü

Adherans

Adhezinler

Epitelyal hücre resptörleri

Spiral şekil ve motilite: Hp'nin spiral şekli ve flajelleri nedeniyle visköz sıvılarda belirgin motilitesi vardır. Flajeller bakterinin motilite organelleridir. Aktif motilite Hp'nin süratle asidik gastrik lümeden ayrılıp, mukus tabakasına penetrasyonunu sağlar.

Adaptif enzim ve proteinler:

Üreaz: Üreyi amonyum ve suya hidrolize eder. Ortam pH'sı yükselir. Böylece Hp kolonize olduktan sonra, pH'nın nötrale yakın olduğu ortamda, gastrik asidin zararlı etkilerinden korunabilir. Üreaz aktivitesi ayrıca Hp için nitrojen kaynağı da sağlar.

Katalaz: Nötrofillerde hidrojen peroksidden oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin toksik etkilerine karşı bakteriyi koruyan bir enzimdir.

Asit protein inhibitörü: Bu inhibitör gastrik epitelyal

hücrelere direkt olarak toksik değildir. Gastrik asit sekresyonunun, özellikle parietal hücrelerin spesifik inhibisyonu, akut Hp enfeksiyonunu kolaylaştırabilir.

Adherans: Hp özellikle gastrik mukus hücrelerine adhere olur. Adheransta rol oynayan çeşitli bakteriyel adhezinler elde edilmiştir (40).

Hp'nin patojenik mekanizmaları Tablo 4'de izlenmektedir.

Tablo 4- Helicobacter pylori'nin patojenik mekanizmaları

Mukozal bütünlüğün bozulması (Leaking roof hipotezi)

Toksinler ve potansiyel toksik enzimler

- Sitotoksinler
- Üreaz
- Musiniz
- Lipopolisakkarid
- Lipaz
- Fosfolipaz A
- Hemolizin

inflamasyon

- Mukozal invazyon
- Nötrofil aktivasyonu
- Monosit ve makrofajların aktivasyonu
- Lökotrien B4
- Lökosit migrasyon inhibisyonu
- Fosfolipaz A
- PAF
- Otoimmün fenomen
- Eozinofil infiltrasyon ve degranülasyonu
- Spesifik bazofile bağlı ve serum IgE

Artmış gastrin düzeyleri

- Gastrin-link hipotezi
 - Pepsin sekresyonu
-

Mukozal bütünlüğün bozulması (Leaking roof hipotezi):

Epitelyal hücrelerin oluşturduğu gastrik mukozal bariyer ve musin jeli, gastrik asit (=yağmur)'ten alttaki submukozal dokuyu koruyan bir bariyer (=çatı) oluşturur. Ancak mukozal bütünlüğün bozulması (leaking roof=sızdıran çatı) submukozal hasar ve ülser oluşumuyla sonlanan H iyonlarının geri difüzyonuna neden olabilir (37).

Toksinler ve potansiyel toksik enzimler:

- Sitotoksinler: Özellikle vakuolize edici sitotoksin önem taşır.
- Üreaz: Virülans faktörü olması dışında, gastrik hücreler ve mukusta direkt toksik etkili olabilir. Ürenin hidroliziyle oluşan amonyumun birikmesi, mukusun iyonik bütünlüğünü bozarak, doku hasarıyla sonlanan H iyonu geri difüzyonuna neden olabilir (41).
- Musinaz: Kronik Hp enfeksiyonunda mukus tabakası azalır. Nedeni hem sekresyonunun inhibe olması, hemde sekrete edildikten sonra yıkımıdır. Mukusun azalması H iyonu geri difüzyonuna neden olabileceği gibi, mukozaya Hp'nin penetrasyonunu da kolaylaştırır.
- Lipopolisakkarid: Laminin mukozanın devamlılığını için gerekli bir ekstrasellüler proteindir. Hp polisakkaridi, laminin'in spesifik reseptörüne bağlanmasını engeller. Böylece mukozal bütünlüğün bozulmasına neden olur.
- Lipaz ve Fosfolipaz A: Mukozal lipid ve fosfolipidler,

mukus viskozitesinin devamında önemli rol oynarlar. Hp'nin lipaz ve fosfolipaz A enzimlerine bağlı oluşan lizofosfolipidler ise mukus tabakasının koruyucu özelliğini bozabilirler.

- Hemolizin: Gastrik mukozal bariyere zararlı etkisi olabilir.

inflamasyon:

- Mukozal invazyon: Hp ile mukozal invazyon nadirdir. Nedeni Hp'nin invaziv bir bakteri olmaması ve invazyondan sonra süratle dokudan uzaklaştırılmasıdır. Bunun 2 önemli sonucu vardır. Hp Ag'lerinin invazyonla konak immün sistemine sunulması engellenebilir. Hp kemoterapötik ajanların etkilerinden kaçabilir.

- Nötrofil aktivasyonu: için reaktif materyal N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) olabilir (39).

- Monosit ve makrofajların aktivasyonu: Solübl Hp yüzey proteinleri, monosit yüzey Ag'i HLA-DR ve IL-2 reseptör ekspresyonuna, inflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF'ün sentezine ve reaktif oksijen metabolitlerinin sekresyonuna yol açarlar.

- Lökotrien B4 (LTB4): Hp ile enfekte mukozada LTB4 düzeyleri yüksektir. LT'ler gastrik mukozada kemotaktik ve sitotoksiktirler. Hp'e bağlı gastritin patogenezinde önemli olabilirler.

- Lökosit migrasyon inhibisyonu: Hp Ag'i varlığında, lökosit

migrasyonu anlamlı olarak inhibe olur.

- Fosfolipaz A: Yukarıda belirtildiği gibi Hp'nin fosfolipaz A aktivitesi vardır. Buna bağlı membran fosfolipitlerinin yıkımı, LT, protoglandin ve tromboksanlara dönüşecek araşidonik asit oluşumuna neden olur. Bu bileşiklerin kemotaktik olduğu bilinmektedir. Hücre membran permeabilitesini değiştirebilirler.

- PAF (Platelet activating factor)= Trombositleri aktive eden faktör yapımı: PAF potent bir inflamatuvar mediatördür. Dokuda ülserasyonu da içeren ciddi patolojik değişikliklere neden olur. Ancak ortama spesifik metabolik prekürsörleri eklendiğinde Hp PAF sentezler (42).

- Otoimmün fenomen: Hp enfeksiyonu, antral gastrik Ag'lerle kros reaksiyon veren Ab oluşumuna neden olur. Ayrıca Hp'e bağlı gastritli kişilerin gastrik hücrelerinde HLA klas 2 Ag ekspresyonu ve epitelde T hücreleri artmıştır.

Hücreler ısı, inflamasyon ve anoksi gibi streslere maruz kaldıklarında, güçlü immünojen olan stres proteinleri salgırlar. Hp'e bağlı böyle bir stres proteini pürifiye edilmiştir. Böylece Hp enfeksiyonunda, konak savunmasında T hücrelerinin rol oynadığı, Hp'nin gastrik epitelyal hücrelerde eksprese edilen stres proteinlerine karşı otoimmün yanıtı şiddetlendirdiği söylenebilir.

- Eozinofil infiltrasyonu ve degranülasyonu: Bakterinin kemotaktik faktörü nedeniyle eozinofiller lamina propria'da

akümüle olur. Plazma hücrelerinden lokal olarak salınan IgA, eozinofil degranülasyonunu stimüle edebilir. Böylece mukozal bariyeri bozacak katyonik proteinler salınır.

- Spesifik bazofile bağlı ve serum IgE: Hp Ag'i ve mast hücrelerine bağlı IgE mast hücrelerinden vazoaktif mediatörlerin salınımını sağlayıp, ortama diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olabilirler.

Artmış gastrin düzeyleri (Gastrin-link hipotezi):

Levi ve arkadaşları, Hp pozitif DÜ'li hastalarda Hp negatif olanlara göre, bazal ve pentagastrinle stimüle asit sekresyonunu daha yüksek bulmuşlardır (38). Üreaz ile hidrolize olan üreden oluşan amonyum mukus tabakasının pH'sını arttırır. Bu gastrin salgılayan G hücre üzerindeki negatif feed back inhibisyonu kaldırır. Böylece artan gastrin, direkt olarak parietal hücreyi uyararak veya indirekt olarak parietal hücre kitlesinde trofik etkiyle asit sekresyonunu arttırır. Bu artış, DÜ oluşumuna yol açar. Bugüne kadar DÜ oluşumunda primer olarak düşünülen bu sekretuar anomalilerin, günümüzde Hp enfeksiyonu ve gastritine bağlanması çok ilgi çekicidir (43). Serum gastrin düzeyinde artış sadece Hp pozitif DÜ'li hastalarda izlenmez. Örneğin Hp pozitif asemptomatik bireylerde de serum gastrin düzeyleri yüksek bulunmuştur (44).

DÜ'li hastalarda serum pepsinojen düzeyleri de yüksektir (39). Hp eradikasyonu yapılan DÜ'li hastalarda, yapılmayanlara göre serum gastrin ve pepsinojen 1

düzeylelerinin anlamlı olarak düştüğü izlenmiştir (45). Dü'li hastalarda, gastrin gibi pepsinojen düzeyinde ki yükseklikte Hp enfeksiyonuna bağlanmıştır.

HELICOBACTER PYLORİ VE KRONİK GASTRİT

Marshall & Warren'ın, KG'te Hp'i ilk tariflerinden sonra (3,27) Hp kolonizasyonu ile gastrit özellikle KAG arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (46,47,48,49). KAG'te Hp pozitifliği %100'e kadar çıkarken, inaktif olgularda bu oran %15'e kadar düşebilmektedir.

Hp'e bağlı gastritin morfolojik özellikleri:

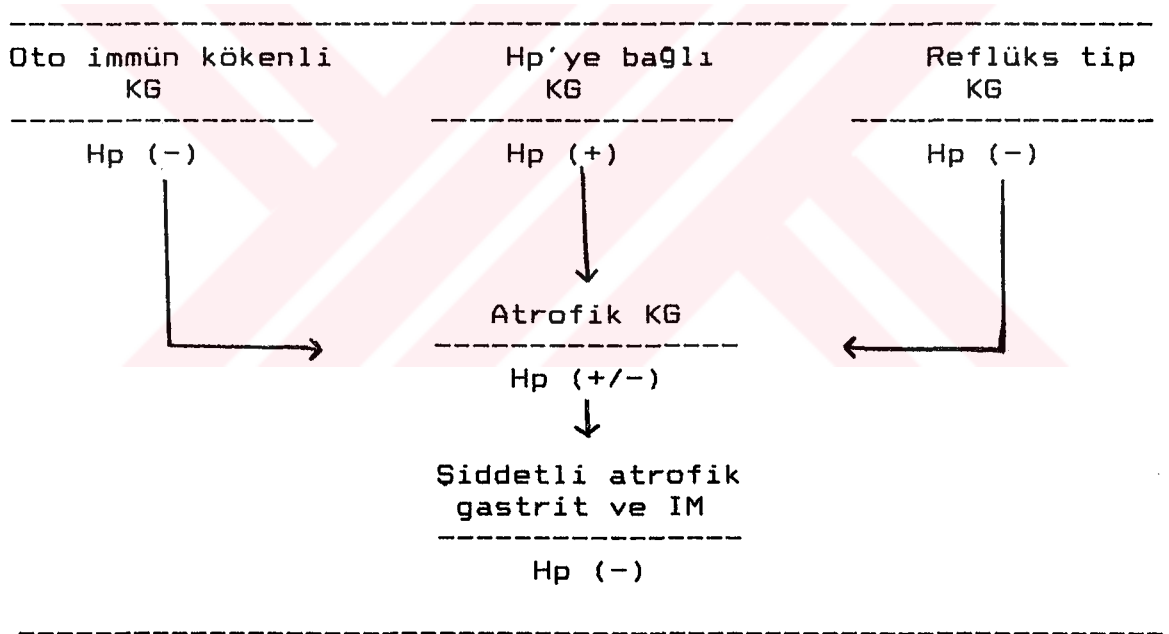
- Akut inflamasyon: Hp enfeksiyonunun akut dönemi biyopside nadiren saptanır. Çünkü buna eşlik eden hastalık tablosu hem geçici hem siliktir. Bu konuda ayrıntılı bilgiler Hp alan gönüllü (50) ve endoskopi personeline izlenen doğal enfeksiyon (51) bulgularından elde edilmiştir. Akut gastrit mukozanın yüzeyinde eksüdasyonla birlikte, yoğun nötrofil polimorf infiltrasyonu ile karakterlidir.
- Kronik inflamasyon: KG'te Hp'nin histolojik özellikleri bilinmektedir. Lamina propria'nın süperfisyel kısmının inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu KG'in erken dönemi olarak düşünülür. Ama Hp enfeksiyonunda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun hafif olduğu olgularda, süperfisyel lamina propria'nın korunduğu izlenir. infiltrasyon lamina

propria'nın orta kesimindedir. Polimorf infiltrasyonunda maksimal aktivite pit-isthmus bölgesindedir. Hp kolonizasyonu ile polimorf yanıt arasında bağlantı düşünülürse, bu bölgede maksimal aktivite görülmesi paradokstur. Çünkü Hp dansitesi yüzeyden, bez boynuna doğru giderek azalır. Ancak mukusta bakteri dağınık haldedir. Maksimum dansite yeri ve epitel kontaktı gastrik pitlerdir (52). Bakteriyel sitotoksin ve amonyuma maruz kalma yerinin pitlerde maksimum olması da olasıdır.

- Lenfoid foliküller: inflamatuvar hücre infiltrasyonu tüm mukozayı tuttuğunda daha sık izlenirler. Antral mukozada prevalansı gastritin derecesi ve aktivitesine bağlıdır (53).
- Atrofi: Atrofide glandüler kayıp ve kalan glandların fibröz dokuyla ayrımı söz konusudur. Polimorflardan salınan proteazlar ile inflamatuvar ve immün yanıtındaki sitotoksik faktörler gland yıkımına yol açabilir. Ancak Hp'nin atrofiye gidişteki rolü kesin değildir. Gerçekten Correa multifokal atrofik gastrit patogenezinde Hp'nin rolünü reddetmiştir (11). Faisal ve arkadaşları ise kronik süperfisyal gastrit ve kronik atrofik gastritli hastalarda Hp Ab titrelerini eşit prevalansta bulmuşlardır (54).

Hp'ye bağlı gastrit, atrofik gastritin prekürsörüdür. Hp pozitifliği, atrofi artarken azalır. Bu intragastrik ortamın organizmaya hostile olması ile izah edilebilir (54). Hp'ye karşı faktörler, metaplastik epitelde salgılanan intestinal tip mukusla bakterinin yapışma ve penetrasyonunun bloke

edilmesi ve hipoklorhidrik mideyi kolonize eden karışık bakteriyel flora ile kompetisyondur (56). Böylece, Hp'ye bağlı gastritten gelişmesine karşın, şiddetli atrofik gastrit ve İM'de sıklıkla Hp negatiftir. Atrofi esas olarak, Hp'ye bağlı gastritin ilerlemesi sonucu oluşsa da, ayrıca baştan itibaren Hp negatif otoimmün ve reflüks gastrit sonucu da oluşur. Atrofi birden fazla gastrit çeşidinin bir sonucudur (Şekil 4).



Tablo 5 - Helicobacter pylori ve gastrit ilişkisi

- intestinal Metaplazi (İM): Morfolojisi, farklılaşması ve sekrete edilen musinin özelliklerine göre 3 subtipe ayrılır. Tip 1'de emici hücreler, Paneth hücreleri, asit sialomusin

ve bazen sülfomusun salgılayan goblet hücreleri bulunur. Tip 2'de emici hücrelerin yerini nötral musin salgılayan kolumnar müköz hücreler alır. Paneth hücreleri hemen tamamen kalkar. Sialomusun veya bazen sülfomusun salgılayan goblet hücreleri izlenir. Tip 3 ise pek çok özelliği ile tip 2'ye benzer ama kolumnar müköz hücreler esas olarak sülfomusun salgılayıcılarıdır. Tip 3 İM, sülfomusun sekrete eden İM, tip 2B İM veya kolonik İM olarak ta adlandırılır.

Kronik atrofik gastrit ve İM'nin, intestinal tip mide kanserinde prekanseröz lezyonlar olduğu düşünülmektedir. Özellikle tip 3 İM ile intestinal tip mide kanseri arasında ilişki bulunduğunu belirtenler olduğu gibi (57), bu konuya şüphe ile bakanlar da mevcuttur (58).

Günümüzde İM ile Hp ilişkisi ise hala çok tartışmalıdır. Sınıflandırmalarında Whitehead (7) ve Wyatt & Dixon (12), İM'i kronik inflamasyonun sekeli ve progressif bir sürecin parçası olarak düşünmüşlerdir. İM'nin Hp'ye bağlı gastritin sonucu olabileceğini belirtmişlerdir. Correa (11) ise; İM'nin Hp gastritinden farklı bir etyolojiyi gösterdiğini düşünülmektedir. Ona göre İM Hp enfeksiyonu dışında eksojen ve /veya diyet faktörlerinin sonucudur. Bunun aksine Craanen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, İM'yi Hp pozitif hastaların antrumlarında, negatif olanlara göre daha yüksek bulmuşlardır (59). Aynı grup İM'nin subtipleri ile yaptıkları çalışmada ise tip 3 İM'yi Hp pozitif olgularda daha az bulmuşlardır (60). Onlara göre bunun nedeni bakteri

kolonizasyonu için ortam şartlarının uygun olmamasıdır. Uzunismail ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada IM gelişiminde Hp'nin rol oynayan faktörlerden biri olabileceği sonucuna varmışlardır (61). IM'nin Hp'ye bağlı gastritin sonucu olup olmadığı tartışması, uzun takipli çalışmalarla çözülebilir.

Hp ile KG ve IM ilişkisinden başka, Hp ile bunların prekanseröz oldukları mide kanseri arasında da ilişki bulunmuştur (62,63). Bu ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise, IM intestinal tip mide kanserinde daha sık, Hp ise hem intestinal hem de diffüz tip mide kanserinde eşit sıklıkta saptanmıştır. Bu Hp'nin atrofik gastrit- IM- intestinal tip mide kanseri sekansında neden olabileceği hipotezine karşıdır (64). Hp metaplastik epitelde kolonize olmaz. O nedenle başlangıçta atrofik gastrit ve IM'nin nedeni olup, sonradan metaplastik dokuda saptanmamış olabilir.

- Hp'nin dağılımı ve dansitesi: Bayerdörffer ve arkadaşları, 50 hastada multipl alınan biyopsilerde, bir veya daha fazla lokalizasyonda KAG'li tüm hastalarda Hp'nin pozitif olduğunu göstermişlerdir. Böylece KAG'in patogenezinde Hp'nin önemli rolü ortaya konmuştur (65). Stolte ve arkadaşları, kolonizasyon derecesi ile gastritin şiddeti ve aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, Hp'ye bağlı gastriti olan 1265 hastanın antrum ve korpusundan aldıkları biyopsilerde göstermişlerdir (53). Hp'nin KAG patogenezinde

primer faktör olduğuna karşı olan, Hp'nin aktivite bulguları izlenmeyen KG ve histolojik olarak normal mukozadan da elde edilmesidir (66).

Hp ayrıca çok çeşitli gastrit sınıflandırmalarına yeni Sydney sınıflandırmasının eklenmesine neden olmuştur (5).

Gastrit paterni ve ülser riski:

Uzun yıllardır DÜ ve GÜ'e KG'in eşlik ettiği ama inflamasyon paterninin farklı olduğu bilinmektedir.

DÜ'li gastrit antrumu etkiler. Korpus mukozasında gastrit genellikle, antruma göre daha az, hafif veya orta şiddettedir. Atrofi ya yoktur veya hafiftir. İM ise nadirdir. Prepilorik GÜ'de de aynı gastrit paterni izlenir ve yüksek oranda Hp pozitifliği ile birlikte.

Proksimal GÜ'de pangastrit şeklinde hem antrum hem korpus mukozası tutulur. Atrofi ve İM sıktır. Dereceleri ve yayılımı ilerleyen yaşla artar. Antrumdan başlayan atrofi küçük kurvatür boyunca korpus mukozasına yayılır (1). Ön ve arka duvardaki atrofi ve İM odakları birbirleriyle birleşerek, korpus mukozasına atrofik bir görünüm verirler. Özellikle nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) gibi nedenler ekarte edildiğinde, GÜ'li çoğu hastada Hp pozitifdir. Böylece DÜ'li ve GÜ'li hastalarda izlenen 2 değişik tipte gastrit Hp enfeksiyonuna bağlanmaktadır. DÜ'li hastalarda gastritin özellikle antrumda izlenip, korpusun korunma nedeni, DÜ'nde intrinsek olarak daha fazla asit

üretimi olabilir. Stolte ve arkadaşları Hp dağılımı ile korpusta hafif derecede gastrit izlenmesinde de bunu neden olarak görmekte-dirler (53). Asit, korpus mukozasındaki organizmaların sitotoksin, amonyum ve lökotaktik madde üretimini etkilemektedir. Yaşla asit üretimi azalırken, korpusta Hp kolonizasyon dansitesi artmaktadır.

GÜ'li hastalarda ise hem antrum, hem korpusta multifokal atrofi vardır. Bu asit ve pepsin salgısının azalmasına yol açar ama mukoza ülserasyona daha duyarlı hale gelir. Antral gastritli hastalar normale göre DÜ ve prepilorik ülser gelişimi yönünden daha risklidirler. Antrum ve korpusta atrofik mukozanın izlendiği hastalarda DÜ gelişmesi olası değildir ama bunlarda GÜ gelişme riski yüksek kalır (67).

HELICOBACTER PYLORİ, DUODENİT VE DUODENUM ÜLSERİ

Peptik duodenitte, duodenal mukozada polimorf infiltrasyonu ve gastrik metaplazi izlenir. Hem DÜ hem duodenit aynı patofizyolojik spektruma sahiptir.

DÜ ile Hp arasında ki ilişki çok kuvvetlidir. DÜ'li hastaların %80-100'ünde Hp'e bağlı gastrit vardır (49,68,69,70). Hp'ye bağlı gastritin eşlik etmediği hastalarda, NSAİİ kullanımı, Crohn hastalığı, Gastrospirillum hominis enfeksiyonu gibi nedenler bulunmuştur (71).

Günümüzde Hp DÜ patogene-zinde 2 yoldan sorumlu

tutulmaktadır. Birincisi, duodenumda gastrik epitel bulunan hastalarda, bu epitelde inflamasyona yol açmasıdır. ikincisi ise, Hp'e bağılı gastritin serum gastrin düzeyinde yükselmeye yol açmasıdır (Gastrin-link hipotezi). Bu hipotezden daha önce söz edildiği için burada sadece 1. patojenik yol üzerinde durulacaktır.

Hp'nin duodenum mukozasında hasar oluşturması için kolonize olması gerekir. Hp'nin duodenit ve DÜ'li hastaların duodenumunda bulunduğu gösterilmiştir (72,73,74). Hp sadece gastrik tip yüzey epiteli ile aktif inflamasyon gösteren duodenal mukozada bulunur (72). İnce barsak epitelinde kolonize olmaz. Hp'e bağılı gastrit, gastrik metaplazi ve duodenal inflamasyon arasındaki ilişki, histolojik olarak 290 dispeptik hastada incelenmiştir (75). Duodenit spesifik olarak gastrik metaplazi bulunan Hp pozitif hastalarda gelişmiştir. Hp'nin duodenumu enfekte etmesi için, duodenumda gastrik epitelin bulunması gerektiğinden, bu epitelin duodenumda yerleştiği durumlar önem taşır. Bunlar gastrik heterotopi ve gastrik metaplazidir.

Gastrik heterotopi nadir olup, duodenal biyopsilerin %1-2'sinde görülür. Endoskopide, mukozada nodülerite olarak izlenir ve konjenital olduğu düşünülmektedir. Genellikle inflamasyonla birlikte bulunmaz. Ancak Carrick ve arkadaşları, DÜ'li hastaların %11'inde heterotopi odağı bulmuşlardır. Ülser oluşumuna buradan salgılanan lokal asidin katkıda bulunacağını düşünmüşlerdir (76).

Gastrik metaplazi ise çok daha sık izlenir. Normal kişilerde %64'e kadar bulunabileceği bildirilmektedir (75). Duodenal inflamasyon ve DÜ'li hastalarda çok daha sık (yaklaşık %100'e yakın) ve yaygındır. İnsanda gastrik metaplazi sadece düşük gastrik açlık pH'sı olan hastalarda izlenir. Atrofik gastrit ve ıM'de izlenmez (77). Asit hasarına spesifik bir yanıt değildir. Gastrik metaplazi Hp'ye bağlı gastriti olan hastalarda, normale göre daha sık değildir. Ama bu organizma ile enfekte olanlarda metaplazi daha geniş olabilir (77).

HELICOBACTER PYLORİ VE GASTRİK ÜLSER

Hp ile GÜ arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma vardır (49,73,78,79). Ortalama bildirilen Hp pozitiflik oranı %65'dir (73). Bu oran GÜ'e eşlik eden KG oranından daha düşüktür. O nedenle GÜ'de ki KG'in, Hp'ye bağlı gastritten farklı olduğu düşünülebilir. Ama Hp gerçek prevalansının, GÜ'de saptanandan daha yüksek olduğunu düşündürecek bulgular vardır. Birincisi, GÜ'de Hp prevalansı ile ilgili çalışmalarda aynı kriterler kullanılmamıştır. ikincisi, mukozada artan atrofide Hp'nin saptanması zorlaşmaktadır (80). Son olarak, GÜ'de KG her zaman izlenmemektedir. Bu gibi durumda özellikle NSAİİ kullanımı söz konusu olmaktadır. Hp'nin GÜ patogenezinde rolüyle ilgili çeşitli hipotezler vardır. Hazell ve Lee'ye göre, Hp'nin oluşturduğu amonyum mukus yapısını bozarak H iyonunun

back difüzyonuna neden olmakta, bu da mukozal hasara yol açmaktadır (41). Ancak bu hipotez asit sekrete etmeyen antral mukozada oluşan GÜ patogenezi izah edememektedir. Sidebotham & Baron, amonyumun mukusta yapısal değişikliğe yol açtığını, böylece Hp kolonizasyonu ve diğer ülserojenik etkilerinin kolaylaştığını ileri sürmüşlerdir (81). Ancak bunların hiçbiri midede diffüz yerleşen Hp gastritinin, fokal GÜ'e nasıl yol açtığını ortaya koyamamaktadır. Sadece Ormand ve Talley olası bir mekanizmayı ileri sürmüşlerdir (82). Mukus tabakası Hp kolonizasyonunun en yoğun olduğu yerlerde yıkılır ve burada H iyonu back difüzyonu izlenir. Hasarlı yerde iyileşme ve zararlı faktörler arasında ki denge, iyileşmenin olup olmayacağını belirler. Görüldüğü gibi bu konu hala tartışmalıdır. DÜ'de olduğu gibi, Hp eradikasyonu ile ülser relapsının önlenebileceğini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır (82).

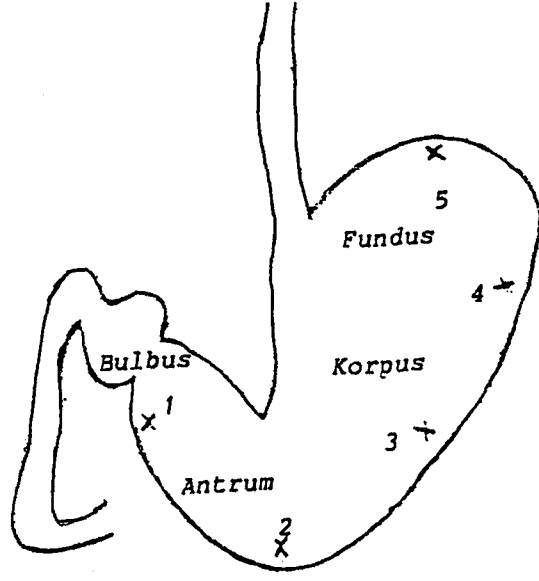
MATERYAL VE METOD

Temmuz - Kasım 1993 tarihleri arasında üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesi sırasında DÜ (n=34), gastrit (n=24), GÜ (n=12) saptanan toplam 70 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 36'sı erkek, 34'ü kadın olup, ortalama yaş: 54.01'di. Antibiyotik ve/veya bizmut kullanan, endoskopi sırasında ülser veya başka bir lezyondan kanaması olan, mide kanseri saptanan, önceden mide operasyonu geçirmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

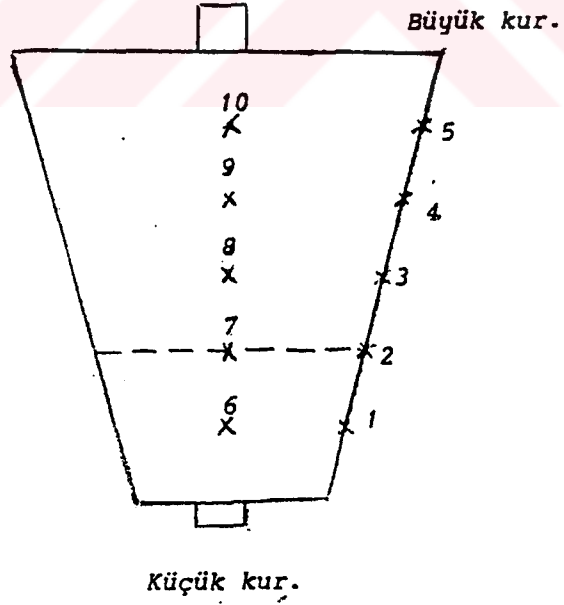
Hastalar yaşlarına göre 3 grupta değerlendirildi: 20-39 yaş grubu (n=16), 40-59 yaş grubu (n=31) ve 60-79 yaş grubu (n=23).

Endoskopik tetkiklerde Olympus GIF 1T20 ve XP10 marka endoskoplara ve biyopsi forsepsleri kullanıldı. Hastalara 12 saatlik açlığı takiben %2'lik pantocain ile farinks lokal anestezisi ve intravenöz 5-10 mg diazepam ile sedatizasyon sonrası endoskopik tetkik uygulandı. Her işlem sonrası endoskop ve biyopsi forsepsleri %2 gluteraldehidle sterilize edildi.

Endoskopik tetkik sırasında mideden 10 ayrı yerden biyopsi alındı. 1-5 numaralı biyopsiler mide büyük kurvatür yönünden, 6-10 numaralı biyopsiler mide küçük kurvatür yönünden alındı. Mide büyük ve küçük kurvatür yönünde biyopsi alınma yerleri Şekil 4 ve 5'de izlenmektedir.



Sekil 4- Biyopsi alınma yerleri



Sekil 5- Biyopsi alınma yerleri

Böylece antrumdan ve korpustan 4'er adet ve fundustan 2 adet biyopsi alındı. Endoskopik biyopsilerin alındığı yerler Tablo 6'da izlenmektedir.

Lokalizasyon	Biyopsi numaraları	
	Büyük kurvatür	Küçük kurvatür
Antrum	1 - 2	6 - 7
Korpus	3 - 4	8 - 9
Fundus	5	10

Tablo 6: Endoskopik biyopsilerin alınma yerleri

Endoskopi sırasında Hp kolonizasyonunu saptamada CLO (Delta west Pty ltd, Western Australia) test uygulandı. Hastalardan CLO test için antrumdan 1 adet biyopsi alındı. CLO test sonuçları 1. saat sonunda değerlendirildi. Rengin sarıdan pembeye dönüşümü pozitif sonuç olarak kabul edildi. Birinci saat sonunda negatif olan hastalarda 24. saat sonunda test tekrar değerlendirildi.

GÜ saptanan hastalarda ülser çevresinden ayrıca multipl biyopsiler alındı.

Alınan biyopsiler ayrı şişelerde hemen %10 formalin içinde fikse edilerek, patolojik incelemeye gönderildi. Patoloji Bölümü'nde biyopsiler parafinle bloklandıktan sonra 4-5 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. H&E boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Tüm biyopsiler tek bir patolog (AK) tarafından değerlendirildi. intestinal

metaplazi araştırılması için Muci-carmen ya da Alcian-blue boyaları uygulandı.

Mideden alınan her biyopside;

- Antral ve/veya fundik bez varlığı
- Hp kolonizasyonu
- Gastrit şiddeti
- Gastrit aktivitesi
- Rejeneratif atipi
- Lenfoid folikülü
- Pit apsesi
- İM
- Atrofi bulgularının olup olmadığı araştırıldı.

Hp kolonizasyon, gastrit şiddeti ve aktivitesinin değerlendirilmesi Sydney sınıflandırmasına göre yapıldı (Tablo 7).

Alınan biyopsilerde atrofi antral ve fundik olarak ayrı değerlendirildi:

Antral mukoza	Fundik mukoza
0 - Atrofi yok	0 - Atrofi yok
+ - Gland kaybı var.	+ - Hafif derecede atrofi= gland kaybı var.
	++ - Şiddetli derecede atrofi= belirgin gland kaybı var.

Derece	Hp	inflamasyon	Aktivite
0	yok	LP*'da çok az lenfosit, plaz. h.	LP'da PNL** yok
hafif (+)	fokal ve az	LP'da fokal ve az lenfosit, plaz. h. artışı	LP'da fokal PNL toplanması
orta (++)	her alanda az sayıda	LP'da her alanda orta derecede lenf. plaz. h. artışı	LP'da yaygın ve gast. pit, yüzey epit. PNL artışı
şiddetli (+++)	her alanda kolonizasyon	LP'da her alanda yaygın lenfosit ve plaz. h. artışı	LP'da yaygın, gast. pit, yüzey epit. belirgin PNL infiltras. pit absesi

Tablo 7- Hp kolonizasyon, gastrit şiddet ve aktivitesinin derecelendirilmesi

*LP: Lamina propria **PNL: Polimorf nötrofil lökosit

istatistik değerlendirme: Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Minitab paket programı ile yapıldı. Ki kare, varyasyon analizi ve Wilcoxon testi uygulandı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

DÜ (n=34), gastrit (n=24) ve GÜ (n=12)'li toplam 70 hasta çalışmaya alındı. 70 hastadan alınan toplam 700 biyopsi incelemeye alındı. 95 (% 13.57) biyopside alınan materyal yeterli olmadığı için , bu biyopsiler incelenemedi.

DÜ'li 34 hastanın endoskopik incelemesinde, DÜ yanında 31 hastada eritematöz endoskopik gastrit, 2 hastada atrofili endoskopik gastrit, 1 hastada endoskopik düz eroziv gastrit saptandı. Gastritli 24 hastanın 18'inde eritematöz endoskopik gastrit, 3'ünde atrofili endoskopik gastrit ve 3'ünde endoskopik düz eroziv gastrit izlendi. GÜ saptanan 12 hastanın 10'unda eritematöz endoskopik gastrit, 1'inde atrofili endoskopik gastrit, 1'inde ise endoskopik düz eroziv gastrit olduğu saptandı.

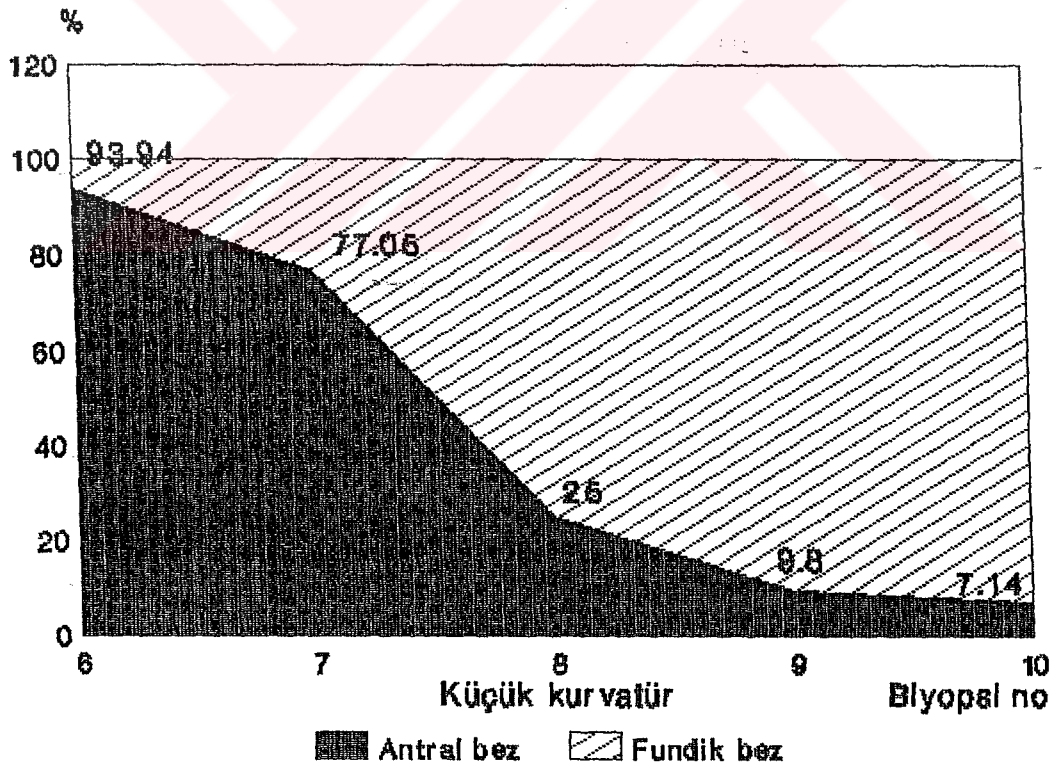
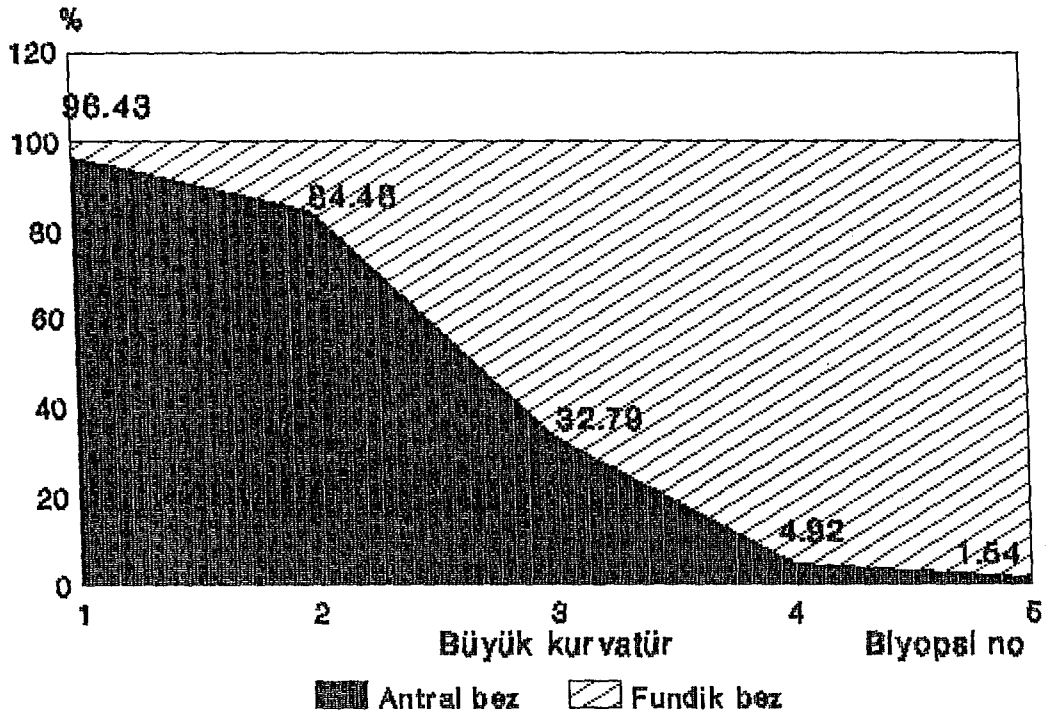
Antral ve fundik bez dağılımı:

Büyük ve küçük kurvatür yönünde alınan biyopsilerde antral ve fundik bez izleme oranları Şekil 6 'de izlenmektedir. Şekilde görüldüğü gibi antrumda antral bezler, korpus ve fundusta fundik bezler yüksek orandaydı.

Antral ve fundik bez sınırı büyük kurvatür yönünde korpusta 2 ile 3 numaralı biyopsiler arasında, küçük kurvatür yönünde ise angulusun üzerinde korpusta 7 ile 8 numaralı biyopsiler arasındaydı. Antral- fundik bez lokalizasyonu ve sınırı yaş,

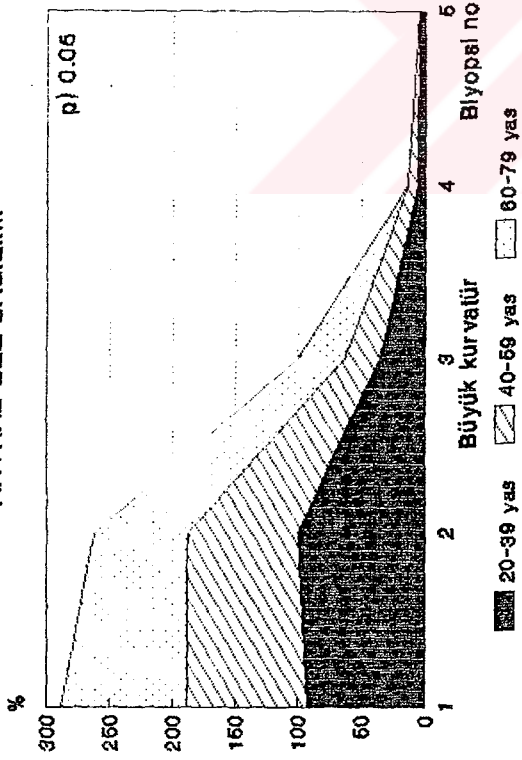
cins ve eşlik eden hastalığa göre farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Yaşa göre antral ve fundik bez dağılımı Şekil 7'de izlenmektedir.

70 hastanın 67'sinde (%95.7) antral- fundik bez sınırı normal patern gösterirken, 3'ünde (%4.3) atrofik patern izlendi. Normal patern izlenen hastalarda ortalama yaş 50.3 iken, atrofik patern izlenen 3 hastada 51'di. Atrofik patern izlenen 3 hastanın 2'si gastrit, 1'i GÜ'liydi.

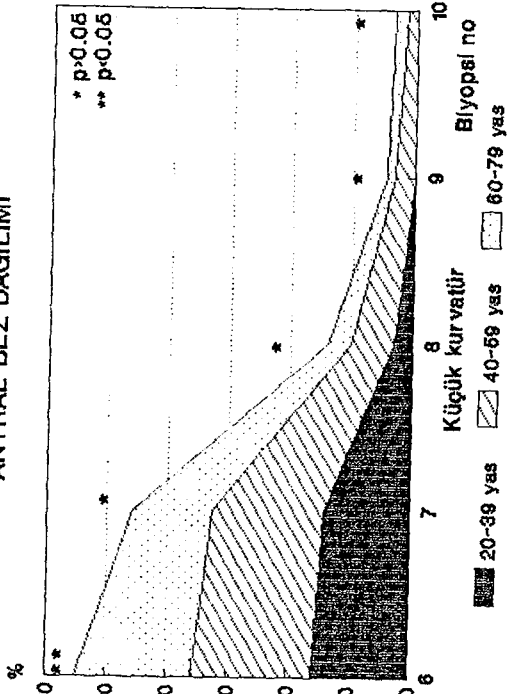


Şekil 6- Büyük ve küçük kurvatur tarafında antral ve fundik bez izleme oranları

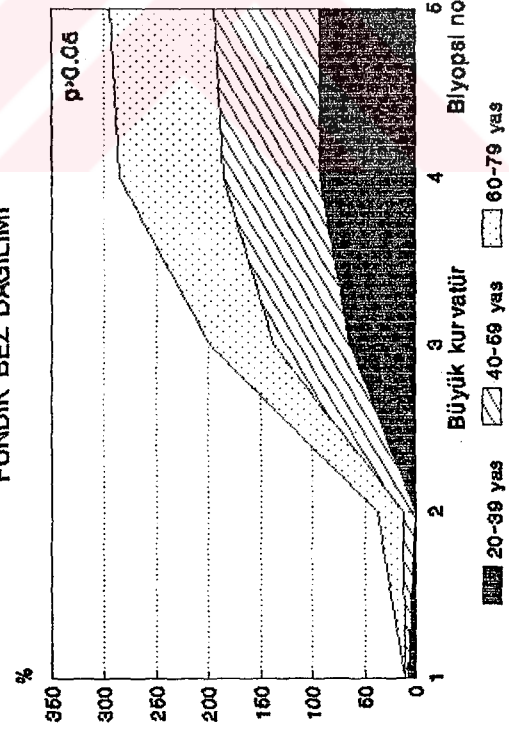
ANTRAL BEZ DAGILIMI



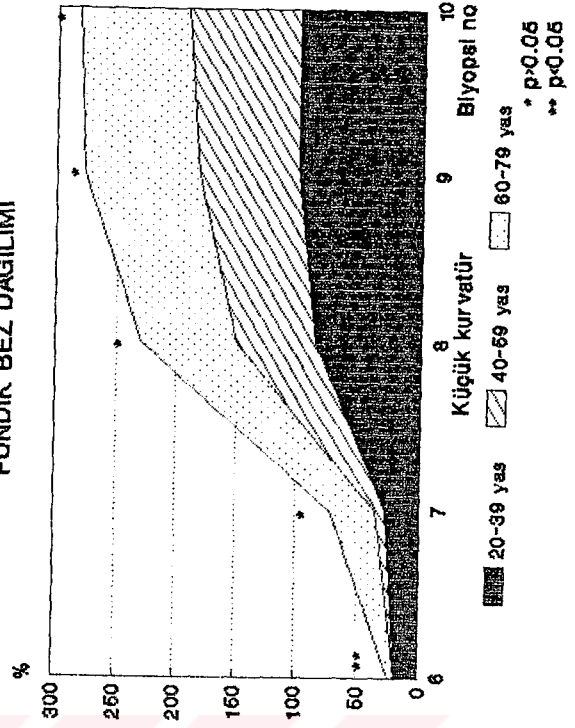
ANTRAL BEZ DAGILIMI



FUNDIK BEZ DAGILIMI



FUNDIK BEZ DAGILIMI



Sekil 7 - Yaşa göre antral ve fundik bez dağılımı

Helicobacter pylori, gastrit şiddeti ve gastrit aktivitesi:

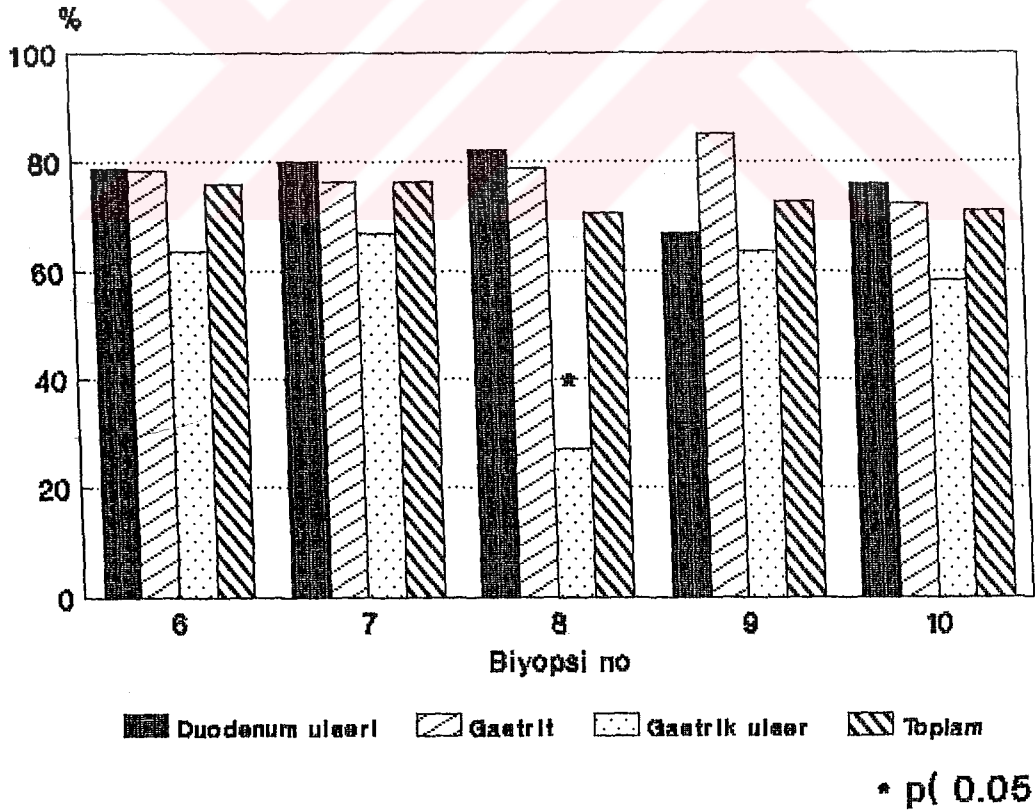
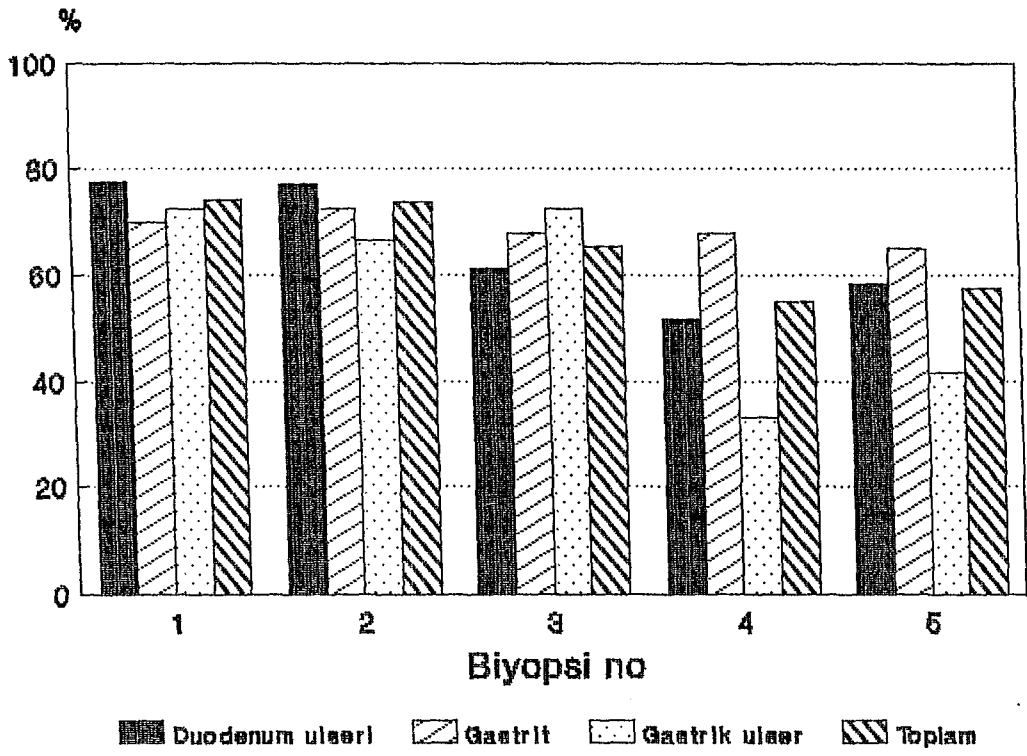
Hp kolonizasyonu hem CLO test hem de histolojik inceleme ile değerlendirildi. Hastalık gruplarına göre Hp pozitiflik oranları Tablo 8'de izlenmektedir.

CLO test	Duodenum ülseri(%)	Gastrit(%)	Gastrik ülser(%)
1. saat	76.40	45.83	50.00
24. saat	76.40	58.33	66.60
Histoloji	97.05	83.33	75.00

Tablo 8- Hp pozitiflik oranları

Hp'nin histolojik tanısı esas alındığında, 1. saat CLO test değerlendirmesinin sensitivitesi %66, spesifitesi %75, 24. saat CLO test değerlendirmesinin sensitivitesi %72,5 , spesifitesi ise % 62.5 olarak belirlendi.

DÜ, gastrit ve GÜ'li hastalarda histolojik olarak saptanan Hp oranları Tablo 9'da izlenmektedir. 8 numaralı biyopside GÜ'li hasta grubunda Hp oranı (%20) anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Diğer biyopsilerde hastalıklara göre Hp oranları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.



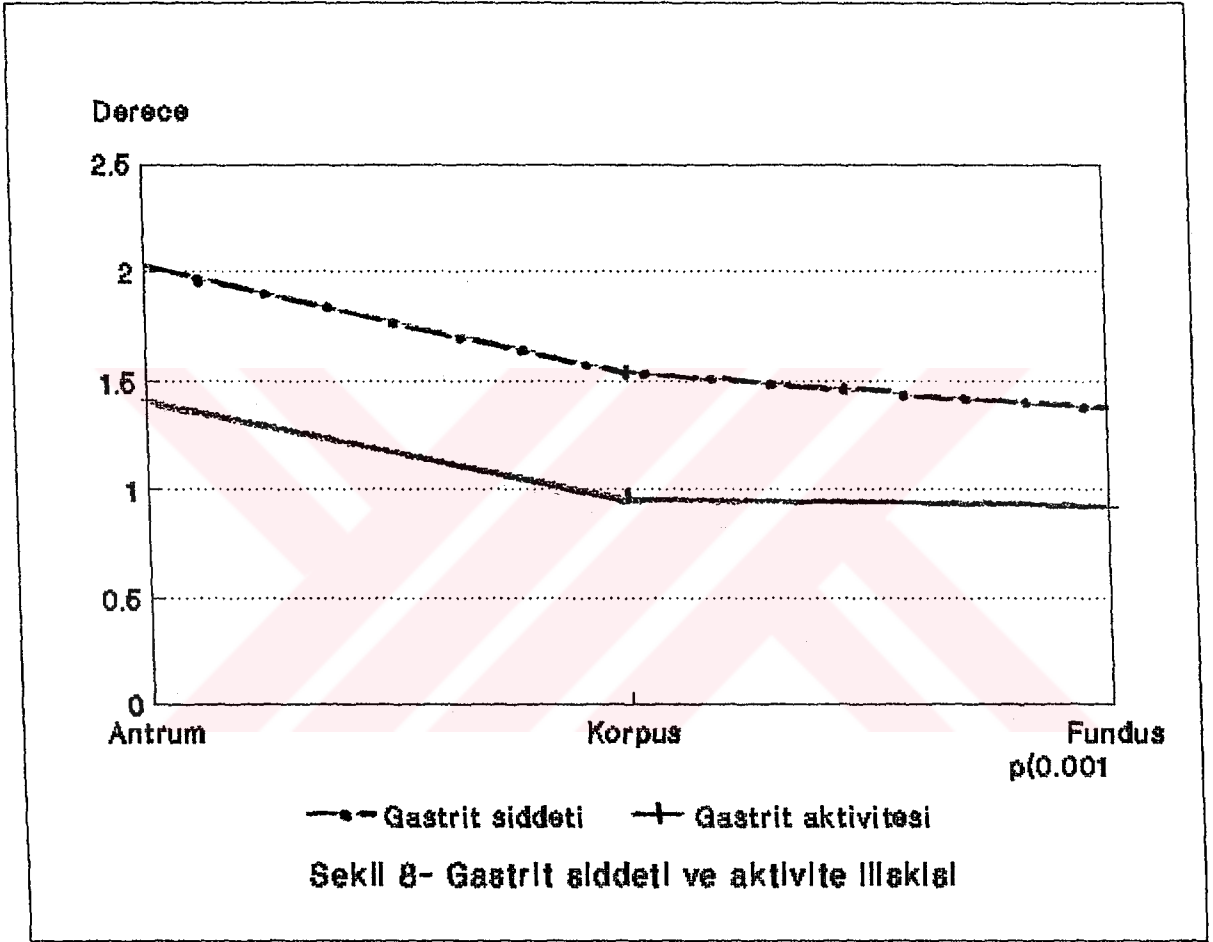
Tablo 9- Hastalıklara göre Helicobacter pylori izlenme oranları

Midede antrum, korpus, fundus lokalizasyonunda Hp kolonizasyonu, gastrit şiddeti, gastrit aktivite dereceleri ve birbirleriyle olan ilişkileri incelendi.

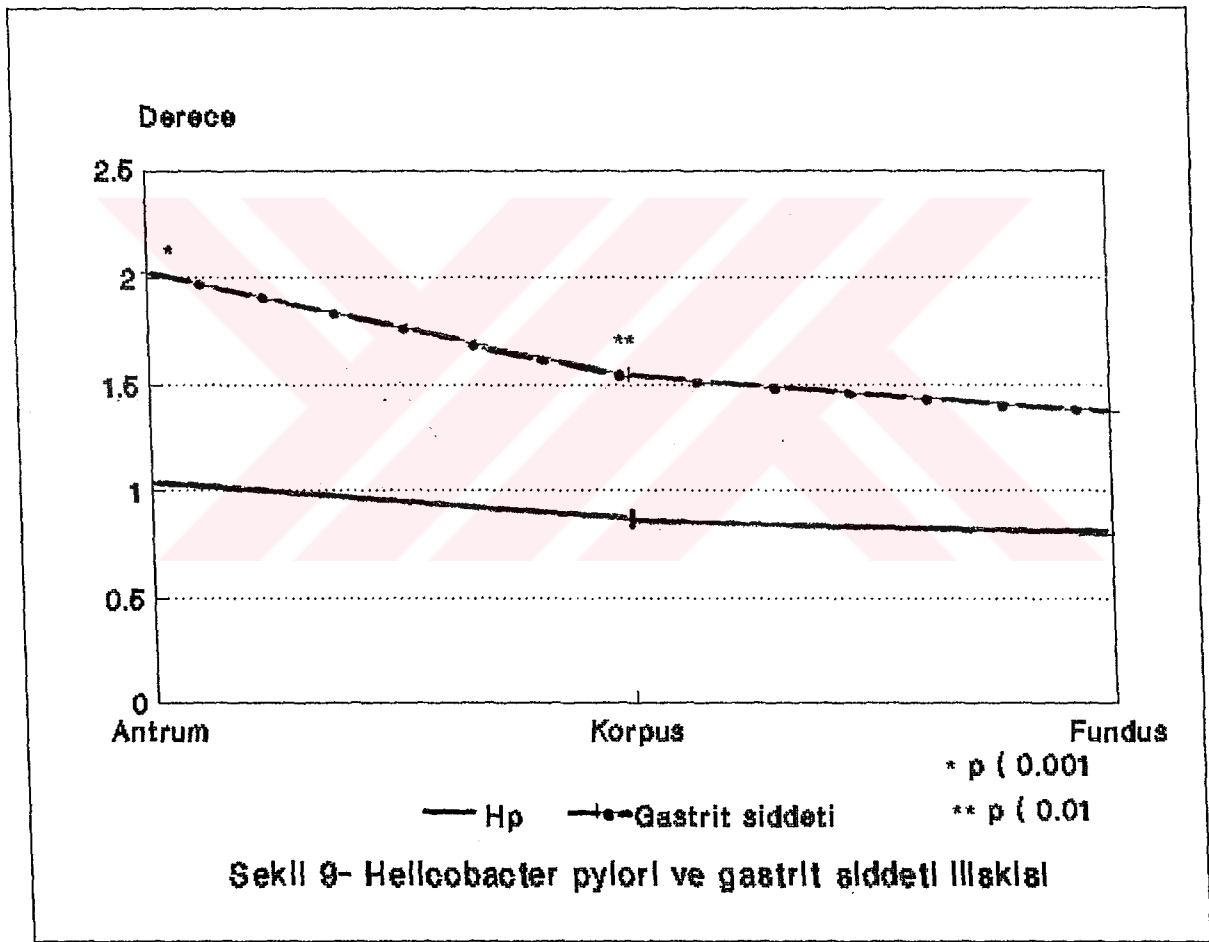
Hp kolonizasyon derecesi antrumda en yüksekti. Korpusta ise anlamlı olarak azalma gösterdi (1.0321 ± 0.6715 vs 0.8679 ± 0.5888, p<0.01). Korpus ve fundus arasında anlamlı bir fark izlenmedi (0.8679 ± 0.5888 vs 0.7899 ± 0.6325, p= 0.417).

Gastrit şiddet derecesi antrumda en yüksek olup, korpusta çok anlamlı olarak azaldı (2.0179 ± 0.7842 vs 1.535 ± 0.853, p < 0.001). Korpus ve fundus arasında anlamlı bir fark izlenmedi (1.535 ± 0.853 vs 1.370 ± 1.028, p > 0.05). 70 hastanın tümünde gastrit izlendi. Bu hastaların 43'ünde (%61.4) gastrit yama şeklinde dağılım gösterdi. 65 hastada KAG (% 92.8) ve 5 hastada (%7,2) KG vardı. Gastrit aktivite derecesi de antrumda en yüksekti. Korpusta çok anlamlı olarak azaldı (1.415 ± 0.839 vs 0.9571 ± 0.7703, p<0.001). Korpus ve fundus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (0.9571 ± 0.839 vs 0.920 ± 0.914, p= 0.424).

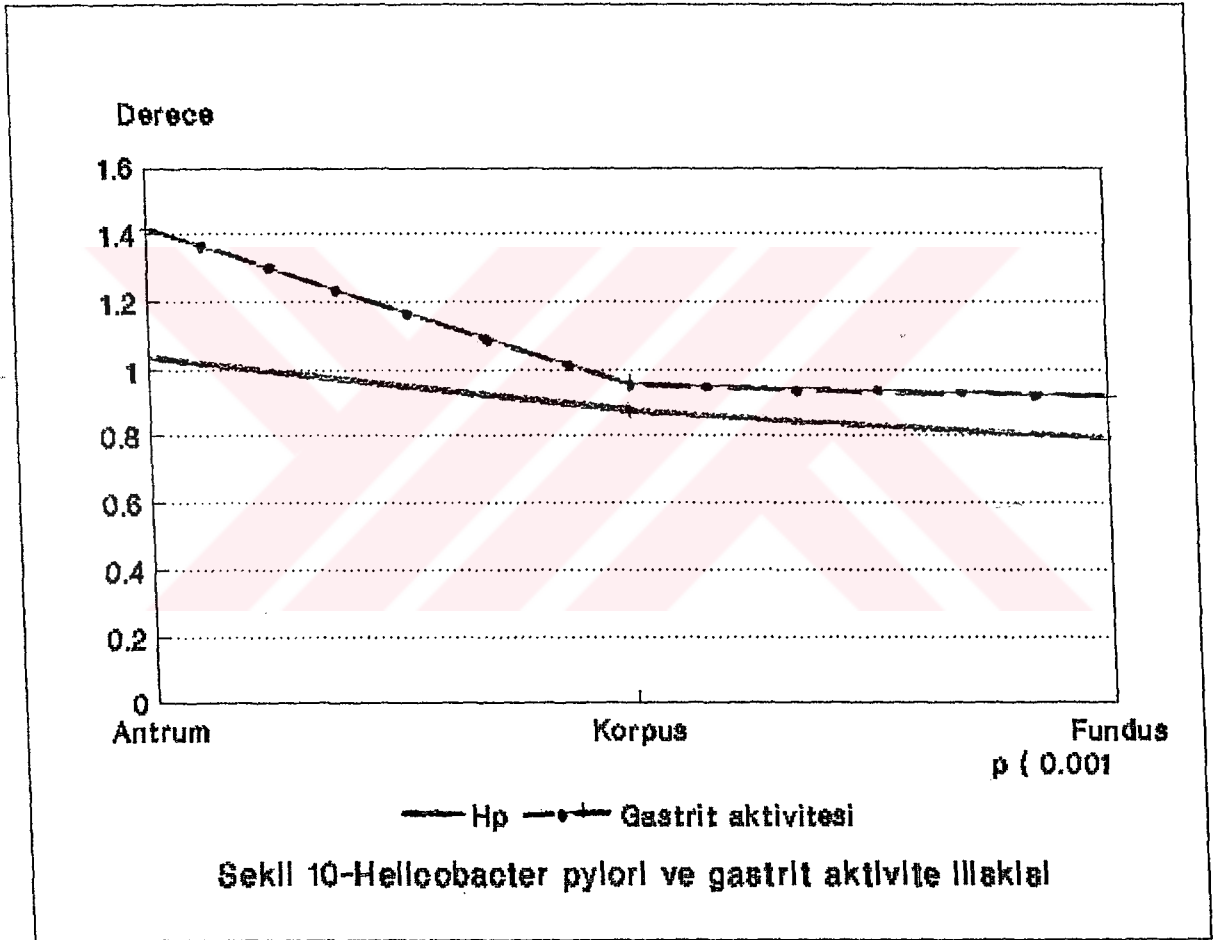
Gastrit şiddeti ve aktivite dereceleri arasındaki korelasyon her 3 bölgede çok anlamlıydı ($p < 0.001$). (Şekil 8).



Gastrit şiddeti ve Hp kolonizasyon dereceleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, antrum ve korpusta çok anlamlı korelasyon izlendi ($p < 0.001$ ve $p < 0.01$). Fundusta ise korelasyon bulunamadı (Şekil 9).

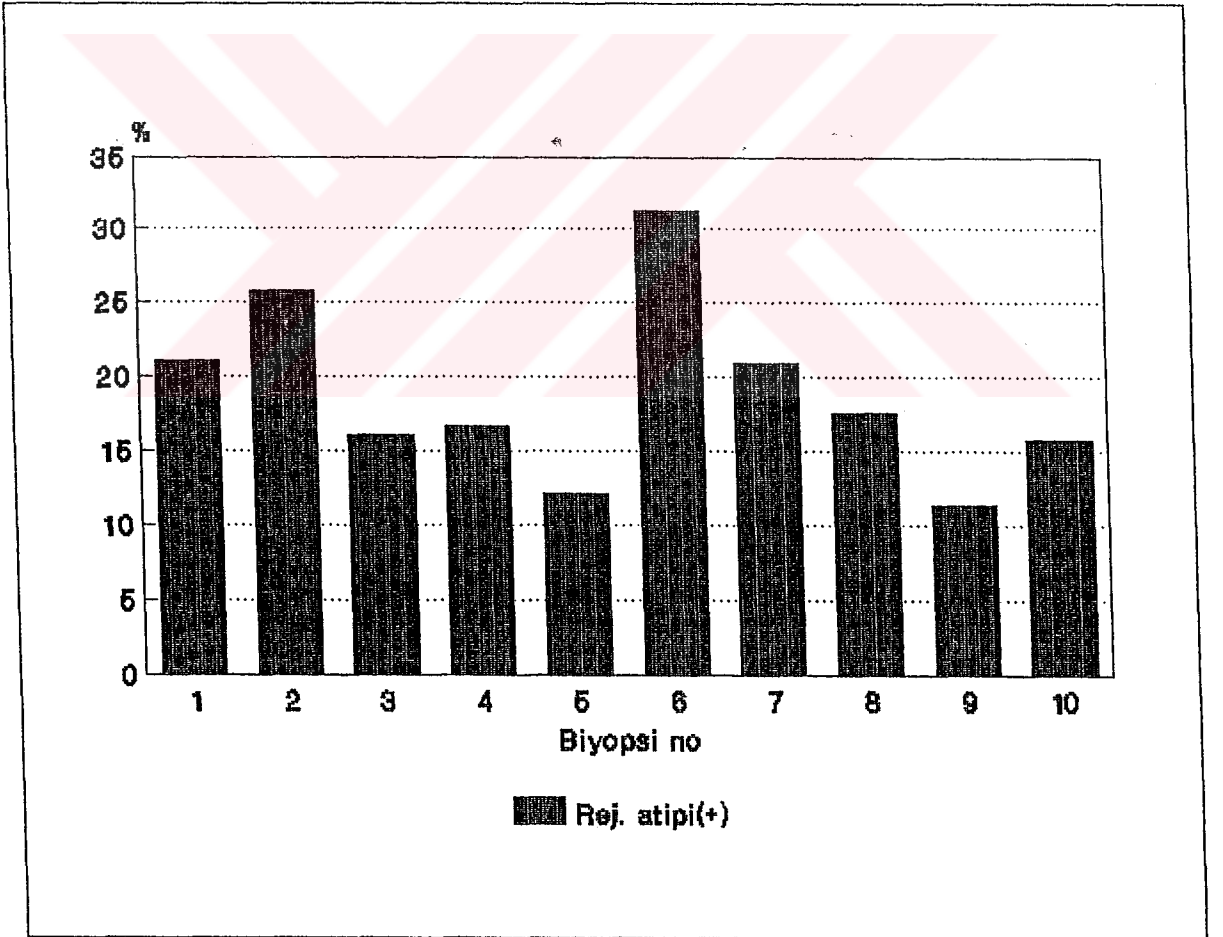


Gastrit aktivite ve Hp kolonizasyon dereceleri arasında ise antrum, korpus ve fundusta çok anlamlı korelasyon vardı ($p < 0.001$). (Sekil 10).



Rejeneratif atipi:

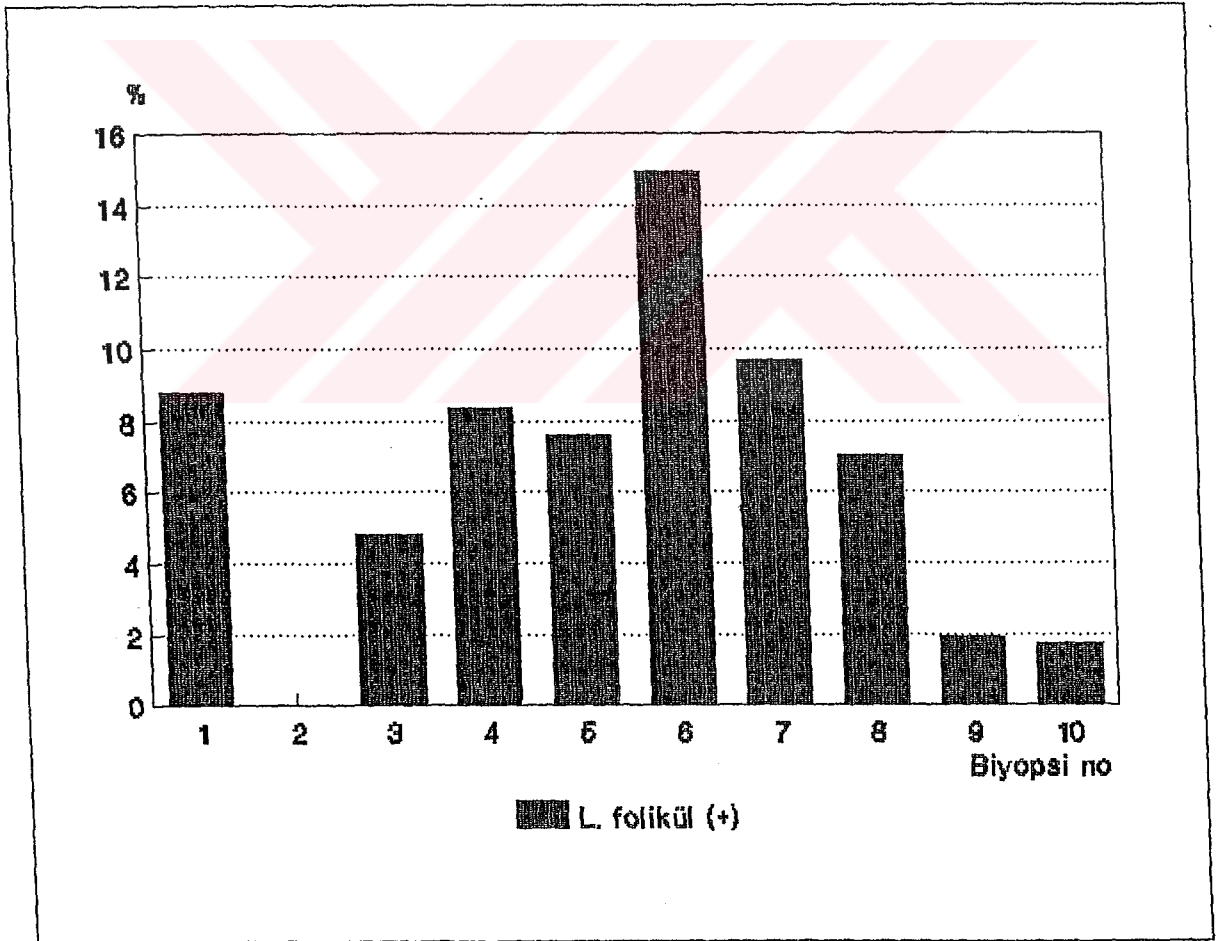
Alınan biyopsilerde rejeneratif atipi izlenme oranları Tablo 10'da izlenmektedir. Her bir biyopside eşlik eden hastalığa göre rejeneratif atipi izlenmesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Mide antrum, korpus , fundus lokalizasyonu yönünden bir fark izlenmedi. Hp kolonizasyonu ile rejeneratif atipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).



Tablo 10- Alınan biyopsilerde rejeneratif atipi izlenme oranları

Lenfoid folikül:

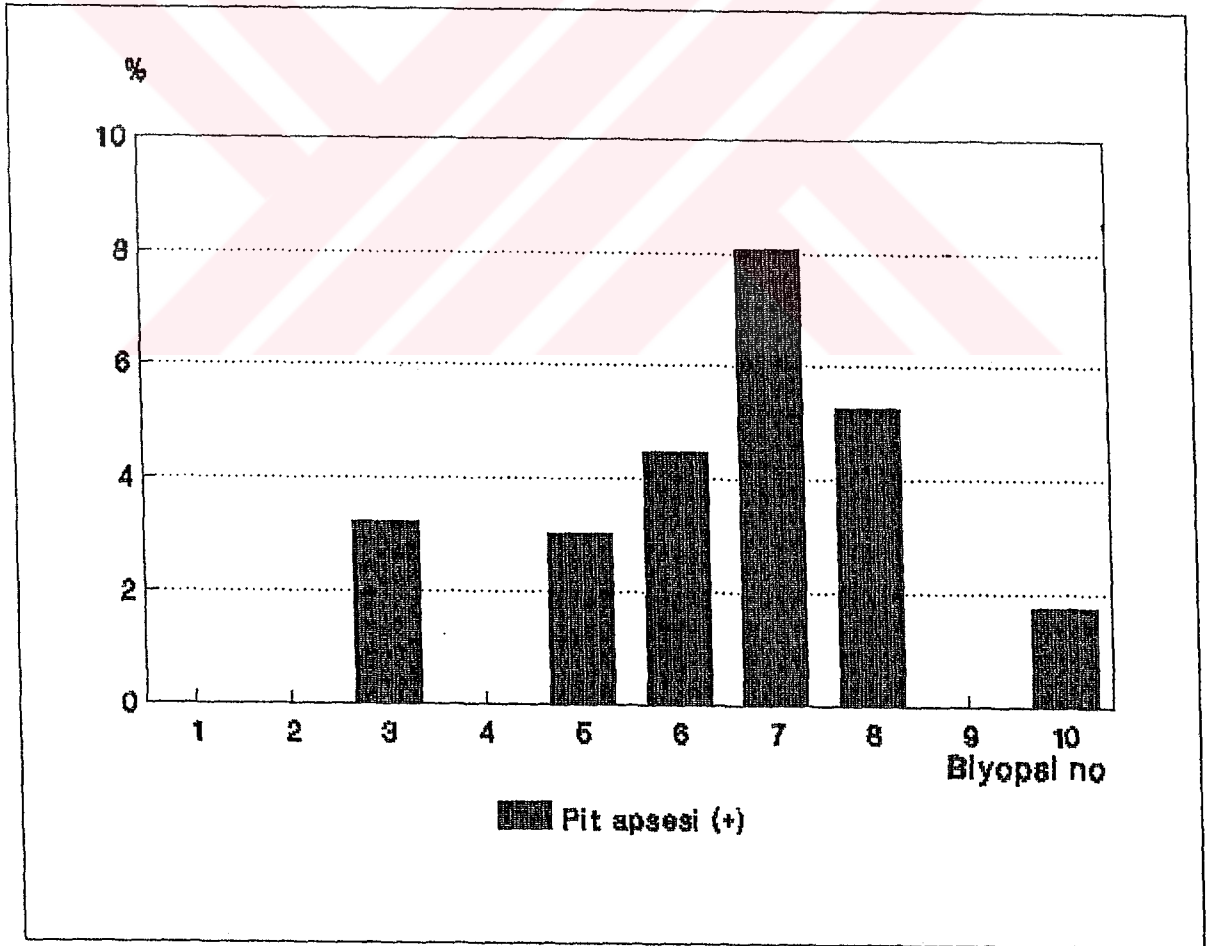
Alınan biyopsilerde lenfoid folikül görülme oranları Tablo 11'de izlenmektedir. 7 numaralı biyopsi dışında eşlik eden hastalığa göre izlenen lenfoid folikül oranında bir fark saptanmadı. Bu biyopside gastritli hastalarda lenfoid folikül görülme oranı anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Hp kolonizasyonu ile lenfoid folikül izlenmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).



Tablo 11- Alınan biyopsilerde lenfoid folikül izlenme oranları

Pit apsesi:

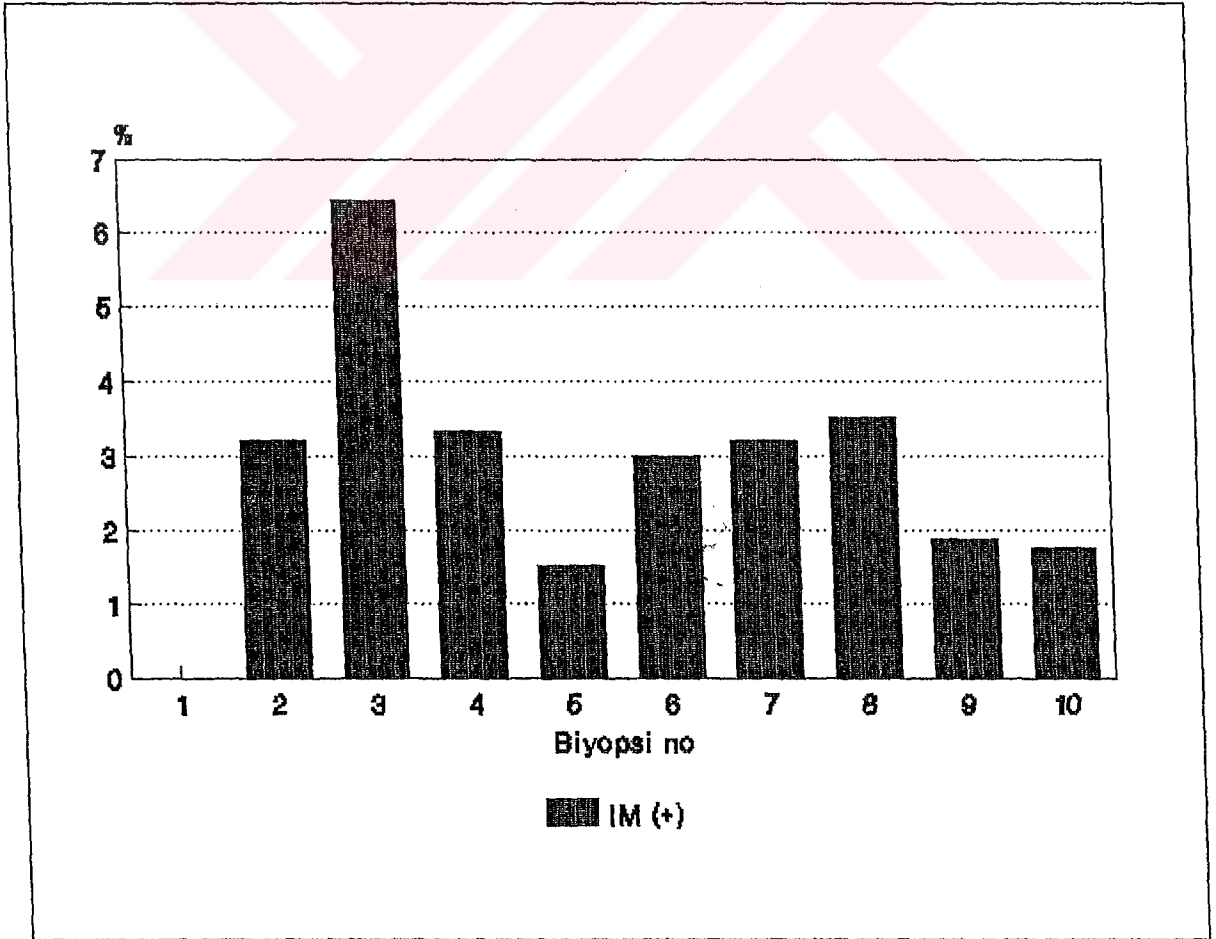
Alınan biyopsilerde pit apsesi izlenme oranları Tablo 12'de izlenmektedir. Eşlik eden hastalığa göre pit apsesi görülme oranı arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hp kolonizasyonu ile ilişkisi araştırıldığında sadece 6 numaralı biyopside ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Mide antrum, korpus ve fundus lokalizasyonlarında Hp kolonizasyonu ile pit apsesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).



Tablo 12- Alınan biyopsilerde pit apsesi izlenme oranları

intestinal Metaplazi:

70 hastanın 7'sinde (%10) bir veya daha fazla biyopside iM saptandı. iM'li olguların (5'i erkek, 2'si kadın) 4'ü gastrit, 2'si GÜ, 1'i DÜ'liydi. iM'li olgularda ortalama yaş 49,85 iken, iM saptanmayan olgularda ortalama yaş 50.3'tü ($p > 0.05$). iM'li 4 olguda ayrıca atrofi saptandı.70 hastadan alınan 10 biyopside iM izleme oranları Tablo 13'de izlenmektedir. Her bir biyopside iM açısından eşlik eden hastalığa göre anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca Hp kolonizasyonu ile iM arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0.05$).



Tablo 13- Alınan biyopsilerde iM izlenme oranları

Atrofi:

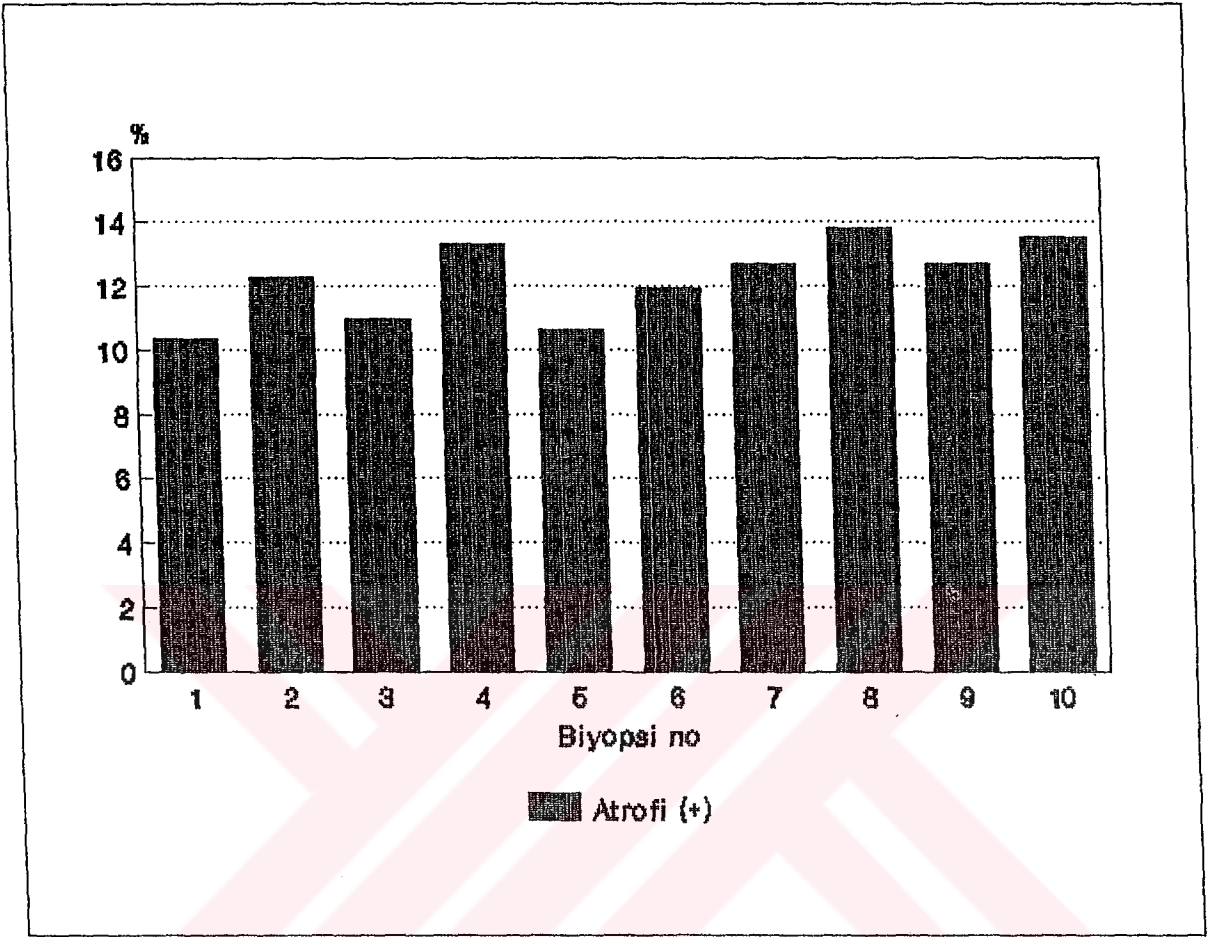
incelenen 70 hastanın 8'inde (% 11.4) 1 veya daha fazla biyopside atrofi saptandı. Atrofi saptanan 8 hastanın ortalama yaş değeri 50,38 iken, atrofi saptanmayan 62 hastanın ortalama yaş değeri 50.29 idi ($p > 0.05$). Atrofinin yaşla ilişkisi incelendiğinde; 40-59 yaş grubunda atrofi % 22.5 oranındayken, 60-79 yaş grubunda oran % 4.4'dü. 20-39 yaş grubunda ise atrofi hiç izlenmedi.

Atrofi izlenen hastaların 5'i gastrit, 2'si DÜ'i, 1'i GÜ'i olan hastalardı. Biyopsilerde hastalıklara göre atrofi izlenmesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Atrofi izlenmesi ile Hp kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

Atrofi saptanan 8 hastanın 3'ünde ayrıca İM de saptandı.

Alınan biyopsilerde atrofi izlenme oranları Tablo 14'de izlenmektedir.



Tablo 14- Alınan biyopsilerde atrofi izlenme oranları

TARTIŞMA

Mide mukozasının özellikleri ülkelere (1), yaşa (2), eşlik eden hastalığa göre değişiklikler göstermektedir. Bu çalışma bölgemizde sıklıkla izlenen benign mide patolojilerinde ki mukozal değişikliklerin tümünü incelemek amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla stepwise biyopsilerle mide mukozasının özellikleri araştırılmıştır. 70 hastadan seri gastrik biyopsi yapılmış ve bunlardan % 86.43'ünün tanı için yeterli olduğu görülmüştür.

Klasik bilgilere göre gerçek antral-fundik bez sınırı antrumda, pilorik kanala çok yakındır. Yaş ilerledikçe midede antral-fundik bez sınırı proksimale doğru özellikle küçük kurvatur yönünde kayar (1). Böylece normal mide paterninde izlenen 2 F sınırı birbirine yaklaşır. Başka bir deyişle fundik bezler giderek azalarak, normal mide paterni yerini atrofik mide paternine bırakır. Bu midenin yaşlanma süreci olup, bu değişikliklere sıklıkla İM ve atrofi de eşlik etmektedir (2).

Çalışmamızda ise antral-fundik bez sınırı % 95,7 oranında normal patern şeklinde olup, yaşa göre anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Antral-fundik bez sınırı hem büyük hem de küçük kurvatur yönünde korpustadır. Gerçek bez sınırı proksimale doğru kaymıştır. Ancak yaşa göre bu sınırdaki değişiklik izlenmemesi oldukça ilgi çekicidir. Bu konudaki

veriler farklı bir ülke olan Japonya'dan elde edilmiştir. Bu değişikliğin ülkemizdeki beslenme alışkanlığından kaynaklanabileceği söylenebilir. Ancak bu farkı daha belirgin olarak ortaya koyabilmek için, daha geniş bir hasta popülasyonunu değerlendirmek gereklidir.

İM benign hastalıklarda sıklıkla izlenmektedir ve prevalansı yaşla artmaktadır (83, 84). Yapılan bir çalışmada 298 kronik gastritli olguda İM % 29.5, 67 gastrik ülserli olguda % 55.2 oranında saptanmış, bu fark anlamlı bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızda ise gastrit ve GÜ'li hastalarda % 16.6 oranında İM izlenmiştir ve hastalığa göre İM izlenmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). İM'li olgularla İM saptanmayan olgular arasında da yaş yönünden anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

Ülkelere göre İM izlenme oranları da farklılıklar göstermektedir. Örneğin 179 İngiliz hastada antrumdan alınan biyopsi örneğinde % 34 İM izlenirken, bu oran Yemen'li 123 hastada % 18 olup, aradaki fark çok anlamlıdır ($p < 0.001$) (84). Çalışmamızda toplam %10 oranında İM izlenmiş olup, bu oran diğer 2 ülkeye göre düşüktür.

Çalışmamızda İM'nin hastalıklara göre değişiklik göstermemesi, İM izlenmesinde yaş yönünden anlamlı bir fark saptanmaması ve izlenme oranının diğer ülkelere göre düşük

olması oldukça ilgi çekici bulgulardır. Bunlar bölgemize ait özellikler olabilir. Ancak çalışmamızda İM tip tayini yapılamamış, İM tipleri belirlenememiştir.

İM ve Hp ilişkisi de literatüre bakıldığında oldukça tartışmalıdır. Whitehead (7) ve Wyatt & Dixon (12) İM'nin Hp'ye bağlı gastritin sonucu olabileceğini belirtmişlerdir. Craanen ve arkadaşları İM'yi Hp pozitif hastaların antrumlarında anlamlı olarak daha yüksek oranda bulmuşlardır (59). Ülkemizden Uzunismail ve arkadaşları da Hp'nin İM gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri olabileceği sonucuna varmışlardır (61). Correa ise İM'nin Hp enfeksiyonu dışında farklı bir etyolojiyi gösterdiğini düşünmektedir (11). Çalışmamızda da Correa'nın görüşünü destekler şekilde, Hp kolonizasyonu ile İM arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p > 0.05$).

Atrofi yaşla giderek artış göstermektedir (1,10). Çalışmamızda ise atrofi 40-59 yaş grubunda % 22.5 , daha ileri 60-79 yaş grubunda ise % 4.4 oranında izlenmiştir ($p < 0.05$). Atrofinin yaşa paralel artış göstermemesi dikkat çekicidir. Klasik bilgilere ters olan bu bulgu, daha çok sayıda hastayı içeren çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Genel olarak hastalarımızda normal mide paterninin görülmesi, İM ve atrofi oranının düşük olması, yaşla birlikte artış göstermemesi, bölgemizde midenin yaşlanma

bulgularının farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada Hp, tanı yöntemlerinin 2'si kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmamızda histolojik incelemeye göre CLO testin 1. saatte tanı değerinin düşük olmasına karşın, endoskopi sırasında uygulama kolaylığı ve çabuk sonuç alma gibi avantajları vardır. Hp'nin saptanmasında rutin olarak kullanılabilir.

Midede sıklıkla izlenen patolojilerden biri KG'tir. KG'in klinik önemi Hp'nin saptanmasından sonra tamamen değişmiştir (3). Hp'nin özellikle KAG patogeneziindeki rolüyle ilgili pek çok veri elde edilmiştir (53,65,85). Bu çalışma da bu verileri desteklemektedir. Çünkü Hp kolonizasyonu ile gastrit aktivitesi (nötrofil infiltrasyonu) arasında antrum, korpus ve fundusta çok anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p < 0.001$).

Çalışmamızda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu yani gastrit şiddeti antrumdan proksimale doğru çok anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.001$). Aynı şekilde Hp kolonizasyonu da antruma göre korpusta anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.01$). Hp kolonizasyon derecesi ile gastrit şiddeti arasında antrum ve korpusta çok anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p < 0.001$ ve $p < 0.01$). Gastrit şiddetinin antrum ve korpusta farklı olmasının nedeni antral gastritin gastrin sekresyonuna etkisi olabilir (85). Hp üreazı ile

oluşan amonyum, lokal pH'nın artmasına ve gastrin sekresyonunun stimülasyonuna neden olabilir. Bu da Hp'nin korpusta şiddetli inflamatuvar değişiklikler oluşturmasını engeller. Levi ve arkadaşlarının hipotezi de bunu desteklemektedir (38). G hücre stimülasyonunun nedeni Hp Ag'lerine karşı antrumda lokal immün yanıt da olabilir (85).

Sonuç olarak mide mukoza özellikleri bölgemize ait olabilecek farklılıklar göstermiştir. Bunda beslenme alışkanlıkları, yöresel faktörler neden olabilir. Atrofi, İM ve intestinal tip mide kanseri sırası düşünöldüğünde, bölgemizde örneğin Japonya'ya göre mide kanserinin düşük oranda görülmesinin (86) nedeni, atrofi ve İM'nin daha düşük oranda izlenmesi şeklinde bir varsayım öne sürülebilir. Ancak ölkemizde sosyoekonomik, çevresel farklılıklar gösteren bölgeler bulunması nedeniyle, bu varsayımımızı desteklemek için çeşitli bölgelerde yapılacak daha geniş sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Mide mukozasının özellikleri diyet, yaş, cins ve eşlik eden mide, duodenum patolojilerine göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde mide mukoza özelliklerine ait bir inceleme olmadığı için, bu çalışmada bölgemizde en sık izlenen benign mide patolojilerine eşlik eden mide mukoza özelliklerinin tümüyle araştırılması planlanmıştır. Endoskopik olarak DÜ (n=34), gastrit (n=24) ve GÜ (n=12) saptanan toplam 70 hasta (36 erkek, 34 kadın, ort. yaş:54.01) çalışmaya alınmıştır. Mide büyük kurvatür tarafından 5, küçük kurvatür tarafından 5 olmak üzere toplam 10 biyopsi (Antrum ve korpustan 4'er, fundustan 2 adet) alınmıştır. Alınan her bir biyopside antral ve/veya fundik bez varlığı, Hp kolonizasyonu, gastrit şiddeti, gastrit aktivitesi, rejeneratif atipi, lenfoid folikülü, pit apsesi, IM, atrofi bulgularının olup olmadığı araştırılmıştır. Hp kolonizasyonu, gastrit şiddeti ve aktivitesinin değerlendirilmesi Sydney sınıflandırmasına göre yapılmıştır. Antral ve fundik bez sınırı büyük ve küçük kurvatür tarafında korpusta olup, yaşa, cinse ve eşlik eden hastalığa göre değişiklik göstermemiştir ($p > 0.05$). % 95.7 mide mukozası normal patern, % 4.3 atrofik patern göstermiştir. Hp kolonizasyonu histolojik olarak ve CLO test ile araştırılmıştır. DÜ'li hastaların % 97.05, gastritli hastaların % 83.33 ve GÜ'li hastaların % 75'inde histolojik

olarak Hp kolonizasyonu saptanmıştır. Histolojik tanıya göre CLD testin 24. saat sensitivitesi % 72.5, spesifitesi ise % 62.5 olarak belirlenmiştir.

Hp kolonizasyon, gastrit şiddeti ve aktivitesi antrumda en yüksek olup, korpusta anlamlı olarak azalmıştır. Korpus ve fundus arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gastrit şiddeti ve aktivitesi antrum, korpus ve fundusta çok anlamlı korelasyon göstermiştir ($p < 0.001$). Gastrit şiddeti ve Hp kolonizasyon dereceleri arasında antrum ve korpusta çok anlamlı korelasyon izlenmiş ($p < 0.001$ ve $p < 0.01$), fundusta korelasyon saptanmamıştır. Gastrit aktivite ve Hp kolonizasyonu arasında ise her 3 bölgede çok anlamlı korelasyon izlenmiştir ($p < 0.001$).

Rejeneratif atipi, lenfoid folikülü ve pit apsesi izlenme oranları hastalıklara göre anlamlı değişiklik göstermemiş ve Hp kolonizasyonu ile aralarında ilişki saptanmamıştır.

İM hastaların %10'unda, atrofi ise % 11,4'ünde bir veya daha fazla biyopside saptanmıştır. İM ve atrofi ile Hp kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. İM'nin izlendiği ve izlenmediği grupların yaşları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Atrofinin yaşla ilişkisi incelendiğinde ise 40-59 yaş grubunda % 22.5 oranında, 60-79 yaş grubunda ise % 4.4 oranında atrofi saptanmıştır.

Hastalarımızda antral ve fundik bez sınırının yaşla değişiklik göstermemesi, normal mide paterninin görülmesi, İM ve atrofi oranlarının düşük olması, yaşla birlikte artış

göstermemesi oldukça dikkat çekici bulgulardır. Bunda beslenme alışkanlıkları ve bölgesel faktörler neden olabilir. Atrofi, iM ve intestinal tip mide kanseri sırası düşünüldüğünde, örneğin Japonya'ya göre mide kanserinin düşük oranda görülmesinin nedeni, atrofi ve iM'nin daha düşük oranda izlenmesi şeklinde bir varsayım öne sürülebilir. Ancak ülkemizde sosyoekonomik, çevresel farklılıklar gösteren bölgeler bulunması nedeniyle, bu varsayımı desteklemek için çeşitli bölgelerde yapılacak daha geniş sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1- Kimura K: Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* ; 63(4): 584-592, 1972.

2- Nakamura K: Histogenesis of the gastric cancer and its clinical applications. Japan International Cooperation Agency Publication, Tokyo ; 1-24, 1992.

3- Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis (letter) *Lancet*; i: 1273-1275, 1983.

4- Tytgat GNJ, Rauws EAJ : The role of *Campylobacter pylori* in gastroduodenal diseases. A believer's point of view. First meeting of the European *Campylobacter pylori* study group Bordeaux 1988. *Gastroenterol Clin Biol*; 13: 118B-121B, 1988.

5- Misiewicz JJ, Tytgat GNJ, Goodwin CS, et al: The Sydney system: A new classification of gastritis. In: Working party reports of the world congresses of gastroenterology. Blackwell Scientific Publications, Melbourne ; 1-10, 1990.

6- Eastwood GL: Stomach: Anatomy and structural anomalies. In: Textbook of gastroenterology. J.B. Lippincott Company Philadelphia; 1198-1212, 1991.

7- Whitehead R, Truelove S, Gear M: The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. J Clin Pathol; 25: 1-11, 1972.

8- Strickland RG, Mackay IR: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Dig Dis Sci; 18: 426-40, 1973.

9- Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Williams GT: Gastritis. In: Morson & Dawson's Gastrointestinal Pathology. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 95-119, 1989.
94-119.

10- Glass GBJ, Pitchumoni CS: Atrophic gastritis. Hum Pathol; 6: 219-250, 1975.

11- Correa P: Chronic gastritis: A clinicopathological classification. Am J Gastroenterol ; 83: 504-509, 1988.

12- Wyatt J, Dixon MF: Chronic gastritis- a pathogenic approach. J Pathol ; 154: 113-124, 1988.

13- Tompkins DS: Isolation and characteristics of Helicobacter pylori. In: Helicobacter pylori and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications Oxford ; 19-28, 1992.

14- Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet; i: 1311-1315, 1984.

15- Chamberlain MCE, Peura CDA: Campylobacter (Helicobacter) pylori is peptic disease a bacterial infection? Arch Intern Med ; 150: 951-955, 1990.

16- Owen RJ, Martin SR, Berman P. Rapid urea hidrolysis by gastric campylobacters. Lancet; i: 111, 1985.

17- Editorial. Campylobacter pylori becomes Helicobacter pylori. Lancet; ii: 1019-1020, 1989.

18- Goodwin CS, Blincow E, Armstrong JA, Mc Culloch R, Collins D: Campylobacter pyloridis is unique. Lancet, 2: 38-39, 1985.

19- Langenberg ML, Tytgat GNJ, Schipper MEI, Rietra PJGM, Zanen HC: Campylobacter- like organisms in the stomach of patients and helthy individuals. Lancet; i: 1348, 1984.

20- McNulty CAM, Wise R: Rapid diagnosis of Campylobacter-associated gastritis. Lancet; i: 1443-1444, 1985.

21- Lambert JR, Hansky J, Eaves ER, Korman MG, Pinkard K, Medley G: Campylobacter like organisms (CLO) in human stomach. Gastroenterology; 88: 1436 (Abstract), 1985.

22- Dooley CD, Cohen H: The clinical significance of Campylobacter pylori. Ann Intern Med ; 108: 70-79, 1988.

23- Paull G, Yardley JH: Gastric and esophageal Campylobacter pylori in patients with Barrett's esophagus. Gastroenterology ; 95: 216-218, 1988.

24- Pambianco DJ, Dye KR, Marshall BJ, et al: Gastritis in the rectum: Campylobacter like organisms in heterotopic inflamed gastric mucosa. Gastroenterology; 94: A340 (Abstract), 1988.

25- Warren JR: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet; i: 1273, 1983.

26- Wyatt JI, Gray SF: Detection of Helicobacter pylori by histology. In: Helicobacter pylori and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 51-57, 1992.

- 27- Negrini R, Lisato L, Cavazzini PM, et al: Monoclonal antibodies for specific immuno peroxidase detection of *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology*; 96: 414-420, 1989.
- 28- Kolts BE, Joseph B, Achem SR, Bianchi T, Monterio C: *Helicobacter pylori* detection: A quality and cost analysis. *Am J Gastroenterol*; 88: 650-655, 1993.
- 29- McNulty CAM. Detection of *Helicobacter pylori* by the biopsy urease test. In: *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 58-63, 1992.
- 30- Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, et al: Systemic and local antibody response to gastric *Campylobacter pyloridis* in nonulcer dyspepsia. *Gut*; 27: 642-647, 1986.
- 31- Perez Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ: *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Int Med*; 109: 11-17, 1988.
- 32- Newell DG, Stacey AR: The serology of *Helicobacter pylori* infections. In: *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 64-73, 1992.

- 33- Özden A, Dumlu S, Dönderici Ö, ve ark.: Helicobacter pylori infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiyojisi. Gastroenteroloji; 3(4): 664-668, 1992.
- 34- Misiewicz JJ: Helicobacter pylori: past, present and future. Scand J Gastroenterol; 27 Suppl 194: 25-29, 1992.
- 35- Bell GD, Weil J: Detection of Helicobacter pylori by the C14 urea breath test. In: Helicobacter pylori and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications Oxford; 74-87, 1992.
- 36- Logan RPH: Detection of Helicobacter pylori by the C13 urea breath test. In: Helicobacter pylori and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 88-106, 1992.
- 37-Goodwin CS: Duodenal ulcer, Campylobacter pylori, and the "leaking roof" concept. Lancet; 2: 1467, 1988.
- 38- Levi S, Beardshall K, Haddad G, Playford R, Ghosh P, Calam J: Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link. Lancet; 1: 1167-1168, 1989.
- 39- Dunn BE: Pathogenic mechanisms of Helicobacter pylori. Gastroent Clin of North America; 22(1): 43-57, 1992.

40- Rathbone BJ, Heatley RV: Possible pathogenic mechanisms in *Helicobacter pylori* infection. In: *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 217-223, 1992.

41- Hazell SL, Lee A: *Campylobacter pyloridis*, urease hydrogen ion back diffusion, and gastric ulcers. *Lancet*; ii: 15-17, 1986.

42- Denizot Y, Sobhani I, Rambaud JC, Lewin M, Thomas Y, Benveniste J: Paf-acether synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gut*; 31: 1242, 1990.

43- Lamers CBHW: Gastric secretory abnormalities in duodenal ulcer: Primary or secondary to *Helicobacter pylori* infection? *Scand J Gastroenterol*; 27 Suppl 194: 99-103, 1992.

44- Smith JTL, Pounder RE, Nwokolo CU, et al: Inappropriate hypergastrinemia in asymptomatic healthy subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Gut*; 31: 522-525, 1990.

45- Chittajallu RS, Dorrian CA, Ardill JES, McColl KEL: Effect of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen I and plasma gastrin in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol*; 27: 20-24, 1992.

46-Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ: Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration. J Clin Pathol; 39: 353-365, 1986.

47- Rawles JW, Paull G, Yardley JH, et al: Gastric campylobacter like organisms in a US hospital population. Gastroenterology; 91: 1599 A, 1986.

48- Wyatt JI, Rathbone BJ, Heatley RV: Local immune response to gastric campylobacter in non ulcer dyspepsia. J Clin Pathol; 39: 863-870, 1986.

49- Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ: Campylobacter pyloridis- associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. Gastroenterology; 94: 33-40, 1988.

50- Morris A, Nicholson G: Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol; 82(3): 192-199, 1987.

51- Sobola GM, Crabtre JE, Dixon MF, et al: Helicobacter pylori infection: clinical features, local and systemic response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. Gut; 32: 1415-1418, 1991.

52- Thomsen LL, Gavin JB, Tasman Jones C: Relation of Helicobacter pylori to the human gastric mucosa in chronic gastritis of the antrum. Gut; 31: 1230-1236, 1990.

53- Stolte M, Eidt S: Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to Campylobacter pylori? J Clin Pathol; 42: 1269-1271, 1989.

54- Faisal MA, Russell RM, Saurloff IM, Holt PR: Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis in the elderly. Gastroenterology; 99: 1543-1544, 1990.

55- Dixon MF: Helicobacter pylori and chronic gastritis. In: Helicobacter pylori and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 124-139, 1992.

56- Fong T, Dooley CP, Dehesa M, et al: Helicobacter pylori infection in pernicious anemia: A prospective controlled study. Gastroenterology; 100: 328-332, 1991.

57- Huang CB, Xu J, Huang JF, Meng XY: Sulphomucin colonic type intestinal metaplasia and carcinoma in the stomach. Cancer; 57: 1370-1375, 1986.

58- Matsukuma A, Mori M, Enjoji M. Sulphomucin secreting intestinal metaplasia in the human gastric mucosa. Cancer;

66: 689-694, 1990.

59- Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerde J, Tytgat GNJ: Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. Gut ; 33: 16-20, 1992.

60- Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerde J, Tytgat GNJ: Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori. Gut; 33: 597-600, 1992.

61- Uzunismail H, Karabulut L, Göksel S, Şanlı H, Dinç i: intestinal metaplazi subtipleri ve Helikobakter pilori. Gastroenteroloji; 4(3): 499-504, 1993.

62- Parsonhet J, Friedman GD, Vandersteen DP,et al: Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Eng J Med; 325: 1127-1131, 1991.

63- Nomura A, Stemmermann G, Chyou P, Kato I, Perez Perez GI, Blaser MJ: Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Eng J Med; 325: 1132-1136, 1991.

64- Wee A, Kang JY, Teh M: Helicobacter pylori and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia,

and tumour histology. Gut; 33: 1029-1032, 1992.

65- Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn H, et al: Topographic association between active gastritis and Campylobacter pylori colonization. J Clin Pathol; 42: 834-839, 1989.

66- Hazell S, Hennesy W, Borody T, et al: Campylobacter pyloridis gastritis II: distribution of bacteria and associated inflammation in the gastroduodenal environment. Am J Gastroenterol; 82: 297-301, 1987.

67- Sipponen P, Seppala K, Aarynen M, Helske T, Kettunen P: Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. Gut; 30: 922-929, 1989.

68- Price AB, Levi J, Dolby JM, et al: Campylobacter pyloridis in peptic ulcer disease: microbiology, pathology, and scanning electron microscopy. Gut; 26: 1183- 1188, 1985.

69- O' Connor IJ, Dixon MF, Wyatt JI, et al.: Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on Campylobacter pyloridis. Lancet; ii: 1178- 1181, 1986.

70- Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H, et al.: Campylobacter pylori and recurrence of duodenal ulcer- a 12

month follow-up study. *Lancet*; ii: 1109-1111, 1987.

71- Borody TJ, George L, Brandl S, et al: *Helicobacter pylori* negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol*; 86: 1154-1157, 1991.

72- Johnston BJ, Reed PI, Ali MH: *Campylobacter* like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies: relationship to inflammation. *Gut*; 27: 1132-1137, 1986.

73- Blaser MJ: Gastric *campylobacter* like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* ;93: 371-383, 1987.

74- Graham DY: *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology*; 96: 615-625, 1989.

75- Wyatt JI: *Helicobacter pylori*, duodenitis and duodenal ulceration. In: *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 140-149, 1992.

76- Carrick J, Lee A, Hazell S, Daskalopoulos G: *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut*; 30: 790-797, 1989.

77- Wyatt JI, Rathbone BJ, Sobola GM, et al.: Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol*; 43: 981-986, 1990.

78- O'Connor HJ, Dixon MF, Wyatt JI, Axon ATR, Dewar EP, Johnston D: *Campylobacter pylori*, and peptic ulcer disease. *Lancet*; ii: 633-634, 1987.

79- Feng YY, Wary Y: *Campylobacter pylori* in patients with gastritis, peptic ulcer and carcinoma of the stomach in Lanzhou, China. *Lancet*; i: 1055-1056, 1988.

80- Siurala M, Sipponen M, Kekki M: *Campylobacter pylori* in a sample of Finnish population: relations to morphology and functions of the gastric mucosa. *Gut*; 29: 909-915, 1988.

81- Sidebotham RL, Baron JH: Hypothesis: *Helicobacter pylori*, urease, mucus, and gastric ulcer. *Lancet*; 335: 193-195, 1990.

82- Sobola GM, Axon ATR: *Helicobacter pylori*, gastric ulceration and the postoperative stomach. In: *Helicobacter pylori and gastroduodenal disease*. Blackwell Scientific Publications, Oxford; 150-157, 1992.

83- Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GNJ: Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in gastric antral mucosa. Dig Dis Sci; 36 (11); 1529-1536, 1992.

84- Shousha S, El-Sherif M, El-Guneid A, Arnaout AH, Murray-Lyon IM: Helicobacter pylori and intestinal metaplasia: comparison between British and Yemeni patients. Am J Gastroenterol; 88(9):1373-1376, 1993.

85- Bayerdörffer E, Lehn N, Hatz R, et al: Difference in expression of Helicobacter pylori in antrum and body. Gastroenterology 102: 1575- 1582, 1992.

86- Akbaylar H, Şimşek İ, Koşay S, ve ark. : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Showa Üniversitesi Fujigaoka Hastanesi'nde yapılan rutin üst gastrointestinal sistem endoskopi bulgularının karşılaştırılması. Gastroenteroloji 4(1); 107-111,1993.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ