



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

**HELİKOBAKTER PYLORİ POZİTİF
ÜLSER VE GASTRİTLİ HASTALARDA SVCAM-1 DÜZEYLERİ**

**Dr.Şafak ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2010**

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİKOBAKTER PYLORİ POZİTİF
ÜLSER VE GASTRİTLİ HASTALARDA SVCAM-1 DÜZEYLERİ

Dr. Şafak ŞAHİN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Cihat ŞARKIŞ

SİVAS
2010

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

**Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

BAŞKAN :

ÜYE :

ÜYE :

**Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu
onaylarım.**

.../.../2010

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım klavuzuna göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda değerli katkılarını benden esirgemeyen ve çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Cihat ŞARKIŞ'a teşekkürü bir borç bilir, yine değerli katkılarından dolayı, Prof. Dr. M. Zahir BAKICI'ya, Yrd. Doç. Dr. Ziynet ÇINAR'a ve Yrd. Doç. Dr. Hatice ÖZER'e teşekkür ederim.

Ayrıca; eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN, Prof. Dr. H. Sebila DÖKMETAŞ, Prof. Dr. Saniye TOPÇU, Prof. Dr. Füsün GÜLTEKİN, Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ, Prof. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ, Prof. Dr. Ferhan CANDAN, Doç. Dr. N. Özlem YÖNEM SAYGILI, Yrd. Doç. Dr. İ. Serhat İÇAĞASIOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Hilmi ATASEVEN, Yrd. Doç. Dr. Soner ŞENEL ve Yrd. Doç. Dr. Saadettin KILIÇKAP'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca benden tez süresince desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana destek olan ve sorumluluklarımı paylaşan eşime teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Gastrit tüm dünyada çok yaygın olarak rastlanılan bir hastalıktır. Tekrarlayarak seyretmesi, yaşam kalitesini düşürmesi, tedavi maliyetlerini artırmasının yanı sıra progresinde ülser ve maligniteye dönüşebilmektedir. Hastalığın etyolojisinde çok çeşitli etkenler mevcuttur (toksik, viral bakteriyel, immün vb.). Farklı klinik formlarda ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın patogenezini tam olarak anlayamamıştır. Bu açıdan bakıldığında özellikle en sık rastlanılan etkenlerden *H. pylori* tipiktir, çünkü çok değişik klinik seyir gösterebilmekte aynı zamanda lenfoma ve mide kanserine yol açabilmektedir. *H. pylori*'nin bazı mikrobiyolojik, biyokimyasal ve immüno-patolojik özelliklerinin belirlenip patogenezdeki rolleri kısmen de olsa aydınlatılmıştır, ancak bütünüünün aydınlatılması için daha çok çalışmaya gerek olduğu açıktır.

Adhezyon moleküllerinin inflamasyon oluşumunda önemli rol oynadıkları bilinmektedir, dolayısıyla gastrit patogenezinde de rol oynamaktadırlar. *H. pylori*'nin inflamasyonu sürecinde vasküler etkilerinin de olduğu ortaya konulmuştur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda çözülebilir VCAM-1 düzeyleri çoğunda yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada amacımız; *H. pylori* pozitif hastalarda SVCAM-1 düzeyinin arttığını göstermek ve inflamasyonda diğer gastritlere göre bu yolağın daha yoğun bir şekilde kullanıldığını ortaya koymaktır.

Çalışmaya önceden belirlediğimiz kriterlere uygun 49 (E:26, K:23)'u *H. pylori* pozitif ve 29 (E:10, K:19)'u *H. pylori* negatif iki grup olmak üzere toplam 78 hasta alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalarda SVCAM-1 düzeyi ve patolojik özellikleri çalışıldı ve istatistiksel olarak iki grup karşılaştırıldı; *H. pylori* pozitif grupta SVCAM-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç olarak bu çalışma SVCAM-1 düzeyinin *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı olarak gastrit hastalarında immuno-enflamatuvar tepkide diğer etkenlerin yol açtığı gastritlere göre daha ağırlıklı bir rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: ***H.pylori*, SVCAM-1, gastrit, inflamasyon**

SUMMARY

Gastritis is a common medical problem in all over the world. Gastritis is a disease that goes with recurrence, decrease the life quality and increase threatment coast however it may lead to ulcers and increase risk of stomach cancer. Gastritis is a condition that has many causes (toxic, viruses, bacteria, immune etc.) and different clinical forms. The pathogenesis of disease is not yet fully understood. Most often the cause is infection with the H. pylori, also the infection can lead to lymphoma and stomach cancer. Some biochemical, microbiologic and immunopathologic features of H. Pylori were determined and their role in pathogenesis of gastritis were elucidated, but this is clear that there is need more study for completely elucidating.

It is known that adhesion moleculs play important roles in occurring inflammation so that also play role in gastritis pathogenesis. It was emerged there are also vasculer effects in proceses inflamation of H. pylori. In these studies for this aim, soluble VCAM-1 level is found high most of the those studies. The aim of our study is that exhibit elevated SVCAM-1 levels in H. pylori positive patients and to emerge more using this line than other gastritis in inflamation.

Enrolled 78 patients compatible to previous determined criterias in this study, 49 (M:26, F:23) of them have H. pylori, 29 (M:10 F:19) of them have not H. pylori. SVCAM-1 and pathological features were studied on all the patients enrolled in this study and statisticaly compared both groups. It was found significantly high level of SVCAM-1 on H. pylori positive group.

Finally, this study show that SVCAM-1 level on immuno-inflamation response of H. pylori induced gastritis than other agents induced gastritis weighted may play role.

Key words; H. Pylori, SVCAM-1, gastritis, inflamation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.GASTRİT	3
2.1.1.Sınıflama	3
2.1.2.Akut Gastrit.....	3
2.1.3.Kronik Gastritler	4
2.1.3.1.Kronik Nonspesifik Gastritler	4
2.1.3.2.Granulamatöz gastrit	6
2.1.3.3.Kollajenöz gastrit	6
2.1.3.4.Lenfositik gastrit	7
2.1.3.5.Eozinofilik gastrit.....	7
2.1.3.6.Radyasyon gastriti.....	7
2.1.3.7.İskemik gastrit	7
2.1.3.8.İnfeksiyöz Gastritler.....	8
2.2.HELİKOBAKTER PYLORİ	9
2.2.1.Tarihçesi.....	9
2.2.2.Epidemiyoloji.....	10
2.2.3. Mikrobiyolojik Özellikler	10
2.2.4. Patogenez	12
2.2.5. Helikobakter Pilor'ye Karşı Konakta Yanıt.....	15
2.2.5.1. H. Pylori ve Akut İnflamasyon	16
2.2.5.2. H. Pylori ve Kronik Gastrit	17
2.2.5.3.Helicobacter Pylori ve Peptik Ülser.....	18
2.2.5.4.H. Pylori ve Mide Kanseri	18
2.2.5.5. H. Pylori ve Gastrik MALT Lenfoması	19
2.2.5.6.H. pylori ve Mide dışı hastalıklar.....	20
2.2.6. Tanı	20
2.2.6.1.İnvaziv testler	20
2.2.6.2. İnvaziv olmayan testler	22
2.2.7. Tedavi.....	23
2.3.ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE İNFLAMASYONDAKİ ROLLERİ....	24
2.3.1. İntegrinler.....	25
2.3.2. Kaderinler.....	25
2.3.3. Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri.....	25
2.3.4. İmmünglobulin Süper Ailesi	26

2.2.5. Selektinler	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışmanın şekli	30
3.2. Olgu seçimi	30
3.3.Gaitada H. pylori antijeni	31
3.4.Üre nefes testi.....	31
3.5.Endoskopi.....	31
3.6.Patolojik inceleme	31
3.7. SVCAM-1 testinin çalışılması	32
3.8. İstatiksel Analiz.....	32
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	54

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.2.1. Sydney Patolojik Gastrit Sınıflaması	21
Tablo 2.3.1. Adezyon moleküllerinin sınıflandırılması	29
Tablo 4.1. Grublar arasındaki SVCAM 1 düzeyinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.2. H. pylori durumuna göre inflamasyon düzeyinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.3. H. pylori durumuna göre aktivasyon düzeyinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.4. H. pylori durumuna göre atrofi düzeyinin karşılaştırılması	39
Tablo 4.5. H. pylori durumuna göre intestinal metaplazi düzeyinin karşılaştırılması	39
Tablo 4.6. H. pylori durumuna göre patolojik tanı yönünden karşılaştırılması ...	40
Tablo 4.7. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda inflamasyon düzeylerine göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4.8. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda aktivasyon düzeylerine göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.9. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda atrofi düzeylerine göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.10. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda intestinal metaplazi düzeylerine göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.11. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda patolojik tanıya göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.12. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda cinsiyete göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.2.1. Helikobakter Pylori Elektron Mikroskopik Görünümü.....	11
Şekil 2.2.2. Helikobakter Pylori Patogenezi	13
Şekil.2.2.3. Patoloji preparatında H. pylori (HE, x20)	21
Şekil 2.3.1. VCAM-1'in yapısı	27
Şekil 4.1. H.pylori durumuna göre SVCAM-1 değerlerinin dağılımı	34
Şekil 4.2. H.pylori durumuna göre inflamasyon düzeyinin dağılımı.....	36
Şekil 4.3. H.pylori durumuna göre aktivasyon düzeyinin dağılımı	38
Şekil 4.4. H.pylori durumuna göre patolojik tanının dağılımı	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bab A	: Blood group antigen-binding adhesin
CRP	: Complement regulator protein
CD	: Cluster Differentiation
Cag A	: Cytotoxin associated gene A
DAG	: Diffüz Antral Predominant Gastrit
DKAG	: Diffüz Korporal Atrofik Gastrit
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
H. pylori	: Helikobakter pylori
Hsp	: Heat shock proteins
HUVEC	: Human Umbilical Vein Endothelial Cell
Ig	: İmmünglobilin
Ice	: Induced by contact with epithelium
ICAM	: İntercelluler adhesion molecule
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
JAM	: Junctional adhesion molecule
LFA	: Lymphocyte function-associated antigen
LDL	: Low Density Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
Mac-1	: Macrophage Antigen-1
MadCAM	: Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule
MALToma	: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma
MAG	: Multifokal Atrofik Gastrit
NCAM	: Neural cell adhesion molecule
Oip A	: Outer inflammatory protein A
PCR	: Polymerase chain reaction
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PECAM	: Platelet/endothelial cell adhesion molecule
SabA	: Sialic acid-binding adhesin
SICAM	: Soluble intercelluler adhesion molecule

SVCAM	: Soluble Vascular cell adhesion molecule
TNF-α	: Tumor nekroz faktör-alfa
VacA	: Vacuolating cytotoxin gene A
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
VLA-4	: Very Late Antigen-4

1.GİRİŞ

Herhangi bir hasara karşı gastrik mukozanın inflamatuvar yanıtı gastrit olarak tanımlanmaktadır. Gastritlerde birçok sınıflama yapılmış olsa da genelde gastritler akut, kronik ve spesifik olmak üzere üç grupta incelenmektedir (1). Akut gastrit, mide mukozasının akut inflamasyonudur ve antrum ile corpus mukozasının polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Akut gastrit, ilaçlar, alkol, bakteriyel, viral, fungal, akut stres, radyasyon veya direkt travma gibi faktörlere bağlı olarak oluşur (2).

H. pylori enfeksiyonu dünyada en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur. Sıklığı ve sebep olduğu hastalıklar açısından H. pylori ciddi bir halk sağlığı sorunudur (6).

Akut Helikobakter pylori (H. pylori) gastritine klinik pratikte nadiren rastlanmakta olup nötrofilik inflamasyonun izlendiği bir tablodur (3). H. pylori, salgılamış olduğu antijenik maddeler ve enzimler sayesinde varlığını sürdürebilmekte, doku hasarına yol açmakta ve konağın güçlü inflamatuvar yanıtına neden olmaktadır. Bununla birlikte invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması, mide bezleri lümeninde saklanabilmesi, konağın savunma sisteminden etkilenmemesine olanak sağlamaktadır ve kronikleşmektedir (4).

Kronik gastrit, akut gastritten farklı olarak beklenildiği gibi kronik inflamasyon hücrelerinin (lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar) lamina propriada artışı ile karakterizedir. Eğer inflamasyon alanında nötrofiller görülürse kronik gastritin aktivasyonunu gösterir ve kronik aktif gastrit olarak tanımlanır. Kronik gastritin bilinen en sık nedeni H. pylori enfeksiyonudur (5).

H. pylori'nin üç farklı gastrit tipine yol açtığı bilinmektedir (10). H.pylori ile infekte çoğu kişide hem antrum hem de korpusu tutan superfisiyel, kronik veya kronik aktif, diffüz bir inflamasyon görülmektedir. Daha az rastlanılan ikinci grup, duodenal ülser hastalarında görülen diffüz antrum predominant gastrit (DAG)'dır. Üçüncü ve en az oranda rastlanılan grup, multifokal atrofik gastrit (MAG) olarak

isimlendirilmekte ve gastrik ülser ve mide adenokanseri ile ilişkili görünmektedir (7, 8). Atrofi mide bez yapısının kaybı olarak tanımlanır. Atrofi gelişimi ile birlikte mukozada incelmeye ve atrofik alanların yerini metaplastik dokunun alması söz konusudur (9). *H. pylori* zamanında ve iyi tedavi edilirse önlenir. *H. pylori* gastriti eğer tedavi edilmez ise peptik ülser, mide karsinomu ve MALT lenfomaya neden olabilir.

H. pylori'nin inflamasyon sürecinde, mukozaya invaziv ajanın kemotaktik etkisi ile inflamasyon hücrelerinin bu bölgeye toplanması için damar endotelini geçmesi gerekir (12). Bu süreçte adezyon moleküllerinin etkisi açıktır. Lökositler ilk olarak selektinler aracılığı ile endotele zayıf bağlanırlar. Sonra kan akımının etkisi ile yuvarlanma başlar. Daha sonra yavaşlayan lökositler ICAM-1 ve VCAM-1 ile güçlü bağlantı oluştururlar. VCAM-1 seçici olarak mononükleer hücreler ile bağlanmaktadır. Son olarak endoteli geçerek inflamasyon bölgesine göç ederler (13,14). Akut gastrit inflamasyonda nötrofiller rol oynarken kronik gastrit sürecinde lenfositler ve plazma hücreleri rol oynar (15).

Bu çalışmada amacımız; *H. pylori* pozitif hastalarda çözülebilir VCAM-1 düzeyinin artıp artmadığını göstermek ve inflamasyonda diğer gastritlere göre bu yolağın daha yoğun bir şekilde işlev görüp görmediğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.GASTRİT

Gastrit, gastrik mukozanın inflamasyonu olarak tanımlanır. Fakat bu tanım endoskopistler, klinisyenler ve patoloğlar tarafından farklı değerlendirilmektedir. Bazıları bir semptom kompleksi olarak, bazıları midenin endoskopik görünümünün tanımlaması olarak ve bazıları da midenin mikroskobik inflamasyonunu tanımlamak için bu terimi kullanmaktadır (15). Gastroskopik ve mikroskobik bulgular arasında iyi bir ilişki olmadığı, öte yandan mikroskobik görünümle semptomlar arasında da bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (10, 16).

2.1.1.Sınıflama

Gastritlerin uluslararası kabul edilen bir sınıflaması yoktur. Correa (17), Appelman (18), Genta (19), Rubin (10) ve Sydney sınıflamaları kullanılmaktadır. Avrupa patoloji grubu deneyimli araştırmacıların denetiminde bir grup oluşturularak, daha önceki sınıflamalarla uyumlu olan, basit, patogenezi aydınlatabilecek, birlikte topografik ve endoskopik bilgilerin korelasyonunu sağlayacak bir sınıflama oluşturulmaya çalışılmıştır. “Sydney sınıflaması” adı verilen bu sınıflama 1996 yılında görülen problemler nedeniyle güncellenmiştir. Sydney Sistemi’nde kronik inflamasyonun göstergesi olan mononükleer hücreler, aktivitenin göstergesi olan polimorfonükleer nötrofillerdir (5).

2.1.2.Akut Gastrit

Gastrik mukozada nonspesifik akut inflamasyon ve değişik derecelerde kanama, nekroz ve erezyon şeklinde görüntüler olur. Eğer etken uzaklaştırılırsa erken dönemde rejenerasyon olur. Endoskopide mukoza kanamalı, erozif ve frajil durumdadır. Etyolojisinde ilaçlar, alkol, stres, enfeksiyöz ajanlar, kötü hijyen, üremi, radyasyon suçlanmaktadır. Stres ile oluşan akut gastritlerde belirgin konjesyon ve peteşi tarzında taze kanamalar vardır. İlaçlara bağlı akut gastritlerde konjesyon ve kanama daha azdır. Akut gastritlerin patogenezinde bikarbonat yapımında azalma, direkt mukozal iritasyon ve mukozal kan akımında azalma gibi faktörler vardır (19, 20).

Bakteriyel enfeksiyonlar arasında en sık sebep *H. pylori*'dir (19). Akut *H.pylori* gastritinde yüzey epitelinde dejeneratif değişiklikler, mukus azalması, yüzey epiteli dökülmesi ve rejeneratif değişiklikler olur. Ayrıca belirgin lökosit infiltrasyonu yüzey epiteli ve foveolar epitelyumde mevcuttur (21). Akut tüberküloz gastriti immün yetmezlikli kişilerde görülebilir. Flegmenöz gastrit veya süpüratif gastritte mukoza, submukoza ve duvarda apse görünümü oluşur. Duvarında gangren oluşabilir. Tanı konulması zordur ve mortalitesi çok yüksektir. Cytomegalovirüs enfeksiyonu immüsuprese kişilerde veya transplant yapılan kişilerde daha sık gastrit yapar. *Candida albicans* ve diğer mantar enfeksiyonları nadiren gastrik mukozayı tutar (23).

Akut gastritli olgular genellikle asemptomatik olmakla birlikte, kliniğinde bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik, ateş, üşüme görülebilir. Tanı, akut gastrit kliniğinden şüphelenilen kişilerde endoskopik incelemede ödem, kanama, hiperemi, erezyon saptanması veya radyolojik olarak baryumlu mide grafilerinde mukozada kabalaşma, erezyon, pililerde kabalaşma görülmesi ile konulabilir. Şüphelenilen etyolojik nedeni ortaya çıkarmak için laboratuvar testleri ile tanıya varılabilir. Tedavi etyolojiye yöneliktir (15).

2.1.3.Kronik Gastritler

Kronik gastrit, akut gastritten farklı olarak lamina propria lenfositler ve plazma hücrelerinin artışı ile karakterizedir. Eğer inflamasyon alanında nötrofiller varsa aktivasyonu gösterir ve kronik aktif gastrit olarak tanımlanır. Kronik inflamasyon, atrofi veya metaplazi ile birlikte olabilir. Kronik gastritlerin sınıflaması etyolojik ajana, histopatolojiye ve endoskopik görünüme göre yapılabilir (23).

2.1.3.1.Kronik Nonspesifik Gastritler

Klinik olarak sessizdirler. Bu tip gastritler malign ve benign gastrik neoplazmlar, gastrik polipler ve peptik ülser hastalığı gibi başka durumlar için risk faktörleridir (5). Üç tipi mevcuttur.

2.1.3.1.1.Diffüz Antral Predominant Gastrit (DAG)

Antral mukozanın *H. pylori* ile inflamasyonu sonucu oluşur. DAG'da gastrik kanser riski artmamıştır. Normal veya artmış gastrik sekresyon ve duodenal ülser ile birlikte olabilir. Endoskopide normal görülebilir ya da kırmızı çizgilenmeler olabilir. *H. pylori*'ye bağlı antral gastritte kalın gastrik foldlar, polipoid konfigürasyon ve büyüyen area gastrikalar görülür. Antral erezyonlar *H.pylori*'den başka sebeplere bağlıdır (5, 22). Histopatolojik olarak lamina propiada lenfosit ve plazma hücre artışı ile birlikte ek mikroskopik değişiklikler yüzey hasarlanması, apikal münin kaybı ile foveolar epitelyumun reaktif çekirdek değişiklikleri ve erezyonlar görülür (18). Germinal merkezlerdeki lenfoid foliküller, *H. pylori* enfeksiyonunun karakteristik bulgularıdır (24). *H. pylori*, yüzeyel veya foveolar alanlarda mukus içerisinde helikal basil şeklinde görülür. Bunların koloni oluşturur şekilde yoğun bulunuşu genellikle gastrit ile birlikte dir.

2.1.3.1.2. Multifokal Atrofik Gastrit (MAG)

Multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve mukozal atrofinin antrumu kapsamıyla karakterizedir (19). Gastroskopide soluk bir mukoza, parlak yüzey ve submukozal damarların belirginleşmesi görülebilir (25). Magnifiye endoskopi atrofiyi tespit etmede çok daha sensitiftir. Multifokal atrofik gastritin patogenezi multifaktoriyeldir. *H. pylori* önemli rol oynar. Genetik ve çevresel faktörler özellikle diyet patogeneizde rol oynar. MAG'li hastalarda intestinal metaplazi gelişebilir. Özellikle intestinal tip metaplazi, displazi ve gastrik kanser için risk faktörüdür (10, 17, 19). İntestinal metaplazi atrofinin en güvenilir belirtecidir (19).

2.1.3.1.3. Diffüz Korporal Atrofik Gastrit (DKAG)

Fundik glandların otoimmün tahribatıdır. Kronik gastritlerin %5'inden daha azını oluşturur. Gastroskopide ince fundik mukoza ve gastrik foldların silindiği görülür. Otoimmün bir bozukluktur. Pernisiyöz anemili hastaların patolojik sürecidir. DKAG'lı hastalarda hipoklorhidri veya aklorhidri oluşmaktadır. Gastrik asit yokluğu ve düşüklüğüne sekonder hipergastrinemi oluşur. Antral G hücre hiperplazisi meydana gelir. Serum pepsinojen-1 düzeyi düşer. İntrinsik faktöre ve paryetal hücrelere karşı antikorlar oluşur (17, 18).

İnkomplet (kolonik) intestinal metaplazi (tip 3) DKAG'lılarda oluşabilir. Yaygın intestinal metaplazili atrofik glandlar fundusa sınırlıdır. Başlangıçta atrofi fokal olabilir. Nadiren DKAG'lı vakalarda komplet atrofiye ilerleyebilir. Hipergastrinemi, gastrik karsinoid tümör ve enterokromaffin benzeri hücre hiperplazisi artışı ile birlikte. DKAG'lı kişilerde gastrik karsinoid ve gastrik kanser vakaları bildirilmiştir (26). Son çalışmalarda otoimmün gastritin erken patogeneğinde H. pylori için bir rol öne sürülmüştür. Paryetal hücre antikoru bireylerin erken seyrinde enfeksiyon kanıtları sıktır (27). Gastrik atrofi ve aklorhidri gelişirse, H. pylori enfeksiyonunun insidansı azalır. H. pylori pozitif DKAG'li hastalar, DKAG'i olmayan hastalarla karşılaştırıldığında bunların daha yaşlı, H. pylori'nin patojen suşlarının pozitiflik oranının daha fazla olduğu ve daha fazla alkol, kahve tükettikleri tespit edilmiştir (28). H. pylori eradikasyonu intestinal metaplazi ve gastrik atrofi miktarında sıklıkla azalmaya yol açar (29). DKAG'li hastalarda gastrik adenokarsinom riski açık değildir.

2.1.3.2. Granulamatöz gastrit

Granulamatöz gastrit geniş bir histopatolojik kategoriye sahiptir. Çoğu vakada granulomların morfolojik görünümü sebepler arasında yararlı ipuçları sağlamaz. Crohn hastalığı en sık sebeptir. Granulamatöz gastritin ayırıcı tanısında sarkoidoz, tüberküloz, ksantogranulamatöz gastrit, yabancı cisim, lenfoma, whiple hastalığı, langerhans hücreli histiositozis, granulamatöz vaskülit ve çocukluk çağının kronik granulamatöz hastalıkları vardır. İdiopatik granulamatöz gastritli bazı vakalarda sebep H. pylori enfeksiyonudur. Uygun antibiyotik tedavisi ile gerileyebilir (30, 31). İdiopatik granulamatöz gastrit, gastrik kanserle birlikte olabilir (32).

2.1.3.3. Kollajenöz gastrit

Subepitelyal fibrozis mide, ince barsak ve kolonda rapor edilmiştir. Kollajenöz gastrit, gastritin nadir bir formudur. Kollajenöz gastrit, kollajenöz kolit, lenfositik kolit ve Celiac sprue ile birlikte olabilir. Hastalarda abdominal ağrı, hematemez, hematokezya, anemi, diare, hipotansiyon ve kilo kaybı şikâyetleri olabilir. Biyopsi spesmenlerinde yamalı kronik süperficial gastrit,

atrofi lamina propria'nın supepitelyal bölgesinde fokal kollajen birikimi görülür (33).

2.1.3.4.Lenfositik gastrit

Gastrik epitel ve yüzeyde yoğun lenfositik infiltrasyonla karakterizedir. Lenfositik gastrit Celiac sprue ve H. pylori enfeksiyonu ile birlikte görülebilir. Hastalık intraluminal antijenlerden kaynaklanır. Yüksek anti-H. pylori antikor titreleri mevcuttur. Ancak birçok hastada H. pylori serolojisi negatiftir. Gastrik lenfomalı hastalarda H. pylori'ye bağlı lenfositik gastrit prevalansı artmıştır. Lenfositik gastritli kişilerin endoskopisinde kalın mukozal foldlar, nodularite, aftöz erozyonlar gösterilmiştir. Gastrik biyopsilerde plazma hücre infiltrasyonu, lenfosit ve az nötrofil gösterilmiştir (19, 34).

2.1.3.5.Eozinofilik gastrit

Eozinofilik gastrit periferik eozinofil, gastrointestinal sistemin eozinofilik infiltrasyonu ve gastrointestinal semptomlarla karakterize etyolojisi bilinmeyen nadir bir durumdur. Özellikle anisakiazis gibi paraziter enfeksiyonlar sonucu oluşur. Çocuklarda gıda alerjisi sonucu oluşur. Gastrik mukozal biyopsilerde belirgin eozinofilik infiltrasyon, eozinofilik apseler, çok sayıda nötrofil ve epitelyal rejenerasyon görülür. Semptomları artan kişilerde glikokortikosteroidlerle tedavi edilebilir (35).

2.1.3.6.Radyasyon gastriti

Radyasyonun mide üzerine etkileri radyasyonun dozuna ilaveten gastrik mukozanın hücre kinetiklerine bağlıdır. Gastrik ülserasyonlara yol açan radyasyonun tolerans seviyesi yaklaşık olarak 4500 cGy'dir. Radyasyon miktarı hasarda belirleyicidir. Küçük dozda radyasyon reversibl mukozal hasar yapar. Fakat yüksek dozdaki radyasyon iskemik ülserasyon ve atrofi ile karakterize irreversibl hasara neden olur (36).

2.1.3.7.İskemik gastrit

Mezenterik arterlerdeki kronik iskemi ve aterosklerotik trombus sonucu özellikle yaşlılarda görülür. Aşırı fizik eksersiz gerektiren sporlarda (maraton

koşucularında) kronik gastrointestinal kanama ve tekrarlayıcı iskemik gastropati gelişebilir (37).

2.1.3.8.İnfeksiyöz Gastritler

Normal mide ortamı yüksek asit konsantrasyonundan dolayı enfeksiyon ajanlarından arındırılmıştır. Atrofik gastrit ve azalan asit sekresyonu ve bozulan immün cevap sistemik enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Bu durumda çok sayıda virüs, bakteri ve parazit mideyi enfekte edebilir (23).

Virüsler: Enterik rotavirüs ve calicivirüsler muhtemelen gastroenterit seyri esnasında mideyi enfekte edebilirler. Fakat gastrik mukozada patolojik değişiklikler gösterilmemiştir. CMV gastriti immüsuprese hastalarda sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Endoskopik olarak gastrik mukoza tam olarak normal veya yüzeysel ülser ve erezyonlar görülebilir. Ayrıca hemorajik gastrit şeklinde de görülebilir (38). Klinik olarak ateş, epigastrik ağrı ve atipik lenfositoz, mevcuttur. Biyopsi örneklerinde CMV inklüzyonları bulunabilir. Efektif tedavi edici ajan CMV DNA'yı selektif inhibe eden guanozin derivatı gansiklovirdir. Herpes simpleks ve varicella zoster virüslerinin gastrik tutulumu nadirdir. Erken yaşta alınan virüs vücudun immün sistemini bozan herhangi bir durumdan sonra reaktive olur (39).

Funguslar: Candida türleri, histoplazma kapsulatum ve mucoracea immün yetmezlikli hastalarda midede bulunabilir. Fakat bu fungusların hiç biri gastritin primer sebebi olarak rapor edilmemiştir. Candida türleriyle gastrik ülserlerin fungal kontaminasyonu yaygın değildir. Bazı çalışmalardaki verilerde kronik gastrit ve gastrik ülserli vakalardaki fungal kolonizasyon çok az klinik öneme sahiptir (23).

Parazitler: Mide parazitik enfeksiyonlar için tercih edilen bir alan değildir. Cryptosporidiozis nadiren mideyi tutar. Gastrik outlet obstrüksiyon ve antral striktür oluşturabilir. Mide Strongyloides stercoralis tarafından nadiren tutulur (23).

Bakteriler: Bakteriyel aşırı çoğalma, proton pompa inhibitörleri veya H2 reseptör blokerlerinin uzun süre kullanımı, vagotomi ve antrektomi sonrası, gastrik atrofinin sonucu olarak gelişen aklorhidriklerde oluşabilir (40).

Skleroderma veya şiddetli motilite bozukluğu olanlarda bakterilerin aşırı çoğalmasına yatkınlık oluşabilir. H. pylori'den farklı olarak bu bakteriler gastrik mukozayı infekte etmekten ziyade burada kolonize olurlar. Bakteriye gastritlerin çoğu H. pylori'ye bağlıdır. Diğer bakteriler çok nadir görülür (20).

2.2.HELİKOBAKTER PYLORİ

2.2.1.Tarihçesi

H. pylori 20. yüzyılın başından beri insan mide salgılarında görülmesine rağmen, mide hastalıkları ile olan ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır (41). Avustralya'da 1980'li yıllarda Warren aktif gastritli 135 hastanın mide mukozasında Campylobacter benzeri kıvrımlı spiral basili göstermiştir (42). H. pylori 1983'de Barry Marshall ve Robin Warren tarafından kültüre edildikten ve tanımlandıktan hemen sonra üst gastrointestinal hastalıklarla ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. H. pylori'nin mide mukozasında ve metaplastik mide epitelinde kolonizasyonu ile peptik ülser, kronik aktif gastrit tip B, ülser olmayan dispepsi ve gastrik karsinom arasında güçlü bir ilişki olduğu daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (43, 44). 1989'da Goodwin ve ark. mikroorganizmaya; helikal yapısı ve daha sık midenin pilor bölgesinden izole ettikleri için "Helikobakter pylori" adını vermişlerdir (45).

1994 yılında ABD'de Ulusal Sağlık Enstitüsü, H. pylori'nin peptik ülser hastalığının başlıca nedeni olduğunu ve infekte olan bireylerin, organizmanın eradikasyonu için tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (46). 1991 yılında H. pylori ile gastrik kanser ilişkisi yönünde çalışmalar yayınlanmış ve 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün bir dalı olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, H. pylori'nin insanlarda karsinojen olduğunu bildirmiştir. Kronik H. pylori enfeksiyonunun gastrik non-Hodgkin lenfoma ve gastrik mukozada gelişen lenfoid doku lenfomasının (MALToma) gelişiminde rol aldığı saptanmış ve MALToma'lı hastalarda, H. Pylori eradikasyonu ile tümörün gerilediği gösterilmiştir (47)

2.2.2.Epidemiyoloji

H. pylori'nin prevalansı, geçiş yolları ve risk faktörlerine ilişkin yapılmış pek çok çalışma vardır. Bugün dünya nüfusunun yaklaşık yarısının H. pylori ile enfekte olduğu kabul edilmektedir (48). Yaş ve ülkelere göre prevalans değişiklik göstermektedir. Duodenal ülserli hastaların %95'inde, mide ülserli hastaların %70'inde saptanmıştır. Mide kanserli ve mide lenfomalı hastaların ise %90'nında H. pylori bulunmuştur (49). H. pylori pozitifliği yaş ilerledikçe artmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda rastlanma oranı daha fazla bulunmuştur (50). Enfeksiyon çocukluk çağında kazanılıp, toplumun büyük çoğunluğu enfekte olmaktadır. Irkın belirleyici bir faktör olduğu gösterilememiştir. Genetik faktörler ise bakteri-konak etkileşimi ve enfeksiyonun sonlanışını belirlemede önemlidir (51). Yapılan çalışmalarda birbirlerinden ayrı yetiştirilen monozigot ikizlerin H. pylori enfeksiyonu oranlarının, ayrı yetişen dizigot ikizlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak, genetik faktörlerin etkili olduğu vurgulanmıştır (52).

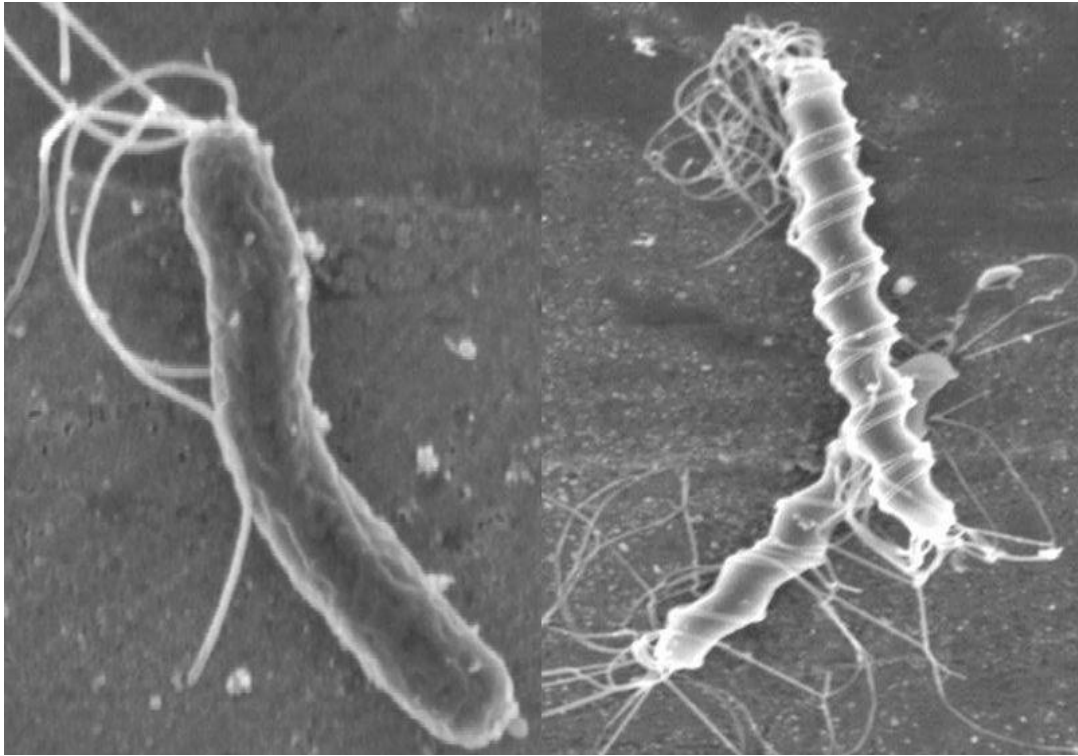
Ülkemizde de H. pylori enfeksiyonuna sık rastlanmakta olup, Özden ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada; 7-12 yaş grubu %79, 13-18 yaş grubunda %83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda %96, 30-34 yaş grubunda %91, 35-39 yaş grubunda %83, 40-65 yaş grubunda ise %94 oranında H. pylori pozitifliği saptanmıştır (53). Yine son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda enfeksiyon prevalansının azalması tam bilinmemekle birlikte, sosyoekonomik koşulların iyileşmesi, antibiyotik kullanımı ve hijyene bağlı olabileceği düşünülmektedir (54). Yapılan büyük bir epidemiyolojik çalışmada H. pylori seroprevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (55).

H. pylori'nin doğal kaynağı bilinmemektedir. İnsan dışı rezervuar kesin olarak gösterilememiştir (56). Temel bulaş yolu fekal-oral olmakla birlikte, oral-oral ya da gastro-oral yolun da rol oynadığı kabul edilmektedir (57).

2.2.3. Mikrobiyolojik Özellikler

H. pylori, kıvrım ya da spiral şekilli 0.5 -3 mikrometre boyutlarında gram negatif, mikroaerofilik üreyen bir bakteri olup, insanda mide ya da duodenum yüzey epitelinin altında kolonize olur (58). Tek uçtan çıkan 4-7 adet flageli

sayesinde hareket eder. Bakterinin dış membranı, örtü şeklinde devam ederek flagelleride kaplar (59). Bakteri flageli ile mide suyunda ve mukus tabakası içinde rahatça hareket eder. Dış membranda bulunan proteinlerden en çok bilinen *H. pylori* adezin olup, mutasyondan sorumludur. Dış yüzeyde kalın bir glikokaliks tabakası bulunur (45).



Şekil 2.2.1.Helikobakter Pylori Elektron Mikroskopik Görünümü

H. pylori dokuda spiral şekilde mukus altında, epitelyum hücre yüzeyinde görülür. Kültürde ise sirküler, basil yapıdadır. Doku kesitlerinde görüntülemek için Warthin-Starry gümüş boyası, Gram, Hematoksilen-eozin ve Giemsa kullanılabilir (60). Bakteri kültürü zor elde edilmektedir. Kültür için ideal olanı, biyopsi materyalinin hemen kanlı besiyerine ekilmesidir. (61). *H. pylori* aside duyarlı bir bakteri olduğu için, alımından sonra mide epiteli ile mide yüzeyini örten mukus tabakası arasında yerleşir. Salgılamış olduğu üreaz ile üreyi parçalar ve ortaya çıkan amonyum ve bikarbonat ortamı bakterinin yaşaması için uygun bir

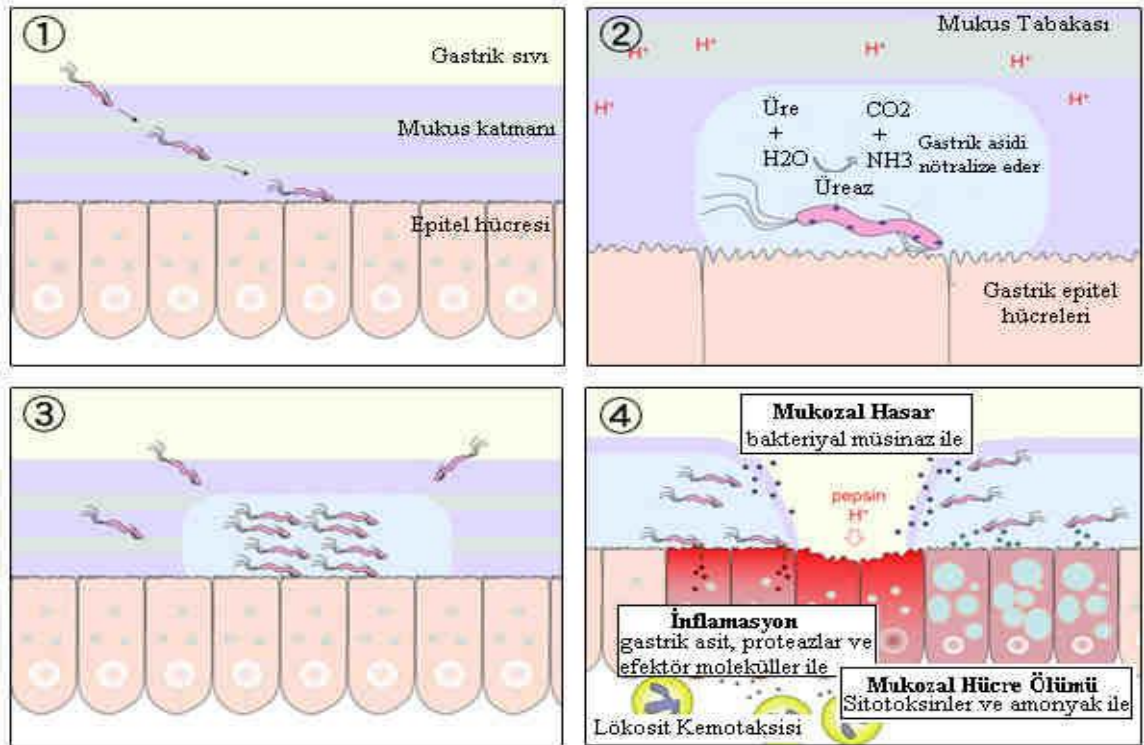
hale getirir. *H. pylori* genomu ise mutasyonlarda sorumludur ve enfeksiyonun kronik seyirli olmasına yol açar (62).

2.2.4. Patogenez

H. pylori, salgılamış olduğu antijenik maddeler ve enzimler sayesinde varlığını sürdürebilmekte ve doku hasarına neden olmaktadır. Ayrıca invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması, mide bezleri lümeninde saklanabilmesi, konağın savunma sisteminden etkilenmemesine olanak sağlamaktadır. *H. pylori*'nin farklı fenotiplere ait alt grupları mevcut olup, suşlar farklı patojenik özelliği taşımaktadır. Konağa ait immunolojik özellikler ve bakterinin patojenik özellikleri taşıyıcılık ve hastalık arasındaki klinik sonucu belirlemektedir (4). *H. pylori*'nin savunma amacıyla geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi katalaz ve süperoksit dismutaz üretmesidir. Bu enzimler bakterinin nötrofiller tarafından fagosite edilmesini önlemektedir. Süperoksit dismutaz'dan yoksun bakteri hayatta kalamamaktadır (63, 64). *H. pylori*'nin hangi mekanizmalarla mide epitelinde hasara yol açtığı tam anlaşılamamıştır. Bakteri üreaz, lipaz, fosfolipaz A, hemolizin, sitotoksin gibi birçok enzim ve toksin salgılamaktadır (65, 66). Antrum ağırlıklı kolonize olan bakteri, zamanla korpusa da yerleşmekte ve pangastrite neden olmaktadır. Gastrik metaplazi gelişince de, bulbusa göç ederek bulbite neden olur. Elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalarda, bakterinin gastrik hücreler arasına penetre olduğu gösterilmiştir (67). Organizmanın aynı zamanda musin eritici bir proteaz ve epitel hücrelerinde vakuolizasyona neden olan bir sitotoksin olan vakuol yapıcı sitotoksin (*VacA*) salgıladığı bilinmektedir. Mevcut sitotoksin *H. pylori* vakalarının %60'ında tespit edilebilmektedir. *VacA* toksiktir ve virulansını epitelyum hücresindeki tirozin fosfataz reseptörü üzerinden sağlar. *VacA* ile birlikte eksprese edilen diğer bir protein sitotoksin ilişkili antijen(*CagA*)'dır. *CagA* genini taşıyan suşlar daha virülandır. *CagA* geni, sadece sitotoksik *VacA* varlığında gözlenmektedir. Aktif gastritli ve duodenal ülserli hastaların birçoğunda bu toksine karşı mukozal IgA saptanmış, ancak klinik önemi gösterilememiştir (68). *CagA* bakterinin mide mukozasına yapışmasında katkısı

olan bir proteindir. CagA(+) *H. pylori* enfeksiyonunda duodenum ülseri ve adenokanser riski artmaktadır (69).

H. pylori flagelları sayesinde hareketlidir. Flagellar kılıf yapısında lipopolisakkarit ve proteinler bulunur. Mevcut kılıf flagellar filamentleri gastrik asiditeye karşı korur. Flagellar filamentler ise F1A ve F1B olmak üzere iki farklı flagellin protein içerir (70, 71). Bakteri spiral şekli ve hareketliliği sayesinde mukoza tabakasını delip altına geçer. En çok virulan suşların hareketli olduğu gösterilmiştir. Bakterinin gastrik epitelium hücrelerine yapışması ise birtakım kompleks mekanizmaları içerir (66). *H. pylori* mide epitel hücrelerine tutunabilmek için 5 farklı adezin kullanmaktadır.



Şekil 2.2.2. Helikobakter Pylori Patogenezi

Mukus tabakasına penetrasyonu takiben burada bulunan gangliozid GM3, fosfatidiletanolamin ve O kan grubu taşıyanlarda bulunan Lewis X antijeni gibi özel fosfolipidlere bağlanarak, kolonize olurlar. Bunun dışında dış membranda

bulunan 19 yeni lipoproteininin çok azının fonksiyonu belirlenebilmiştir. Bunların bakterinin aderens özelliğine katkısı olduğu gösterilmiştir. *H. pylori* HspA ve HspB olmak üzere iki ısı şoku proteini sentezler. Bu proteinler bakterinin immunolojisinde ve patogeneğinde rol oynarlar. Bu proteinler ATP'ye bağlı proteaz ailesini oluşturmaktadır. Yine bakteri fosfolipaz ve lipazlar enzimleri ile mukoza lipidlerini parçalayarak mukus tabakasının sindirimini ve çözünürlüğünü artırmaktadır (69). Katalaz enzimi sayesinde nötrofillerdeki reaktif oksijen metabolitlerinin toksik etkilerinden korunabilmektedir. Bakteride bulunan IceA; gastrik mukozaya yapıştığına indüklenen, peptik ülserli hastalarda izole edilen suşlarda bulunan bir genidir. IceA1 ve IceA2 olmak üzere iki varyantı olup, IceA1 peptik ülserle ilişkilidir (3). Patogeneğinde rol oynayan üreaz enzimi, mikroorganizmayı lümeninden geçiş sırasında çok duyarlı olduğu mide asiditesinden koruduğu ve kolonizasyonun ilk basamaklarında gerekli olduğu önemli bir virulans etmenidir. Ayrıca bakterinin metabolizması için gerekli azot kaynağını da sağladığı bilinmektedir. Üreaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan amonyak, bazik bir ortam oluşturarak, bakteriyi koruduğu gibi, antrumda bulunan G hücrelerinden gastrin salınımının artışı ile asit sekresyonunu artırmakta ve gastrit oluşumuna neden olmaktadır. Yine ortaya çıkan amonyak, mitokondrial ve hücre solunumunu bozarak, hücre harabiyeti yanı sıra mukozal hasara neden olur. Ayrıca amonyak bakteriyel adezyonu artırıp, komplemanı inaktif hale getirir. Son zamanlarda birçok VacA gen çeşidi ile enfeksiyonun klinik sonlanışı ilişkili bulunmuş, üreaz ve hemoliz genlerinde de böyle bir durum olabileceği öne sürülmüştür (70, 72).

H. pylori'nin mide epiteline adezyonu hastalığın oluşabilmesi için gereklidir. *H. pylori*'e ait çok sayıda Hop (Dış membran proteinleri) proteini adezyon faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bunlar arasında; BabA, SabA, OipA, AlpA ve AlpB bulunmaktadır. Fakat *H. pylori* patojenitesindeki gerçek rolleri kesin bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada sialyl-dimeric-Lewis(x) glycosphingolipid'i *H. pylori* için reseptör olarak gösterilmiş ve insan ile maymun mide mukozasında sialyl-Lewis(x) antijenlerinin ekspresyonu ile bakteriyel kolonizasyonun arttığını gösterilmiştir. Bu antijenlere de bağlanmak için gerekli

olan adezin, SabA olarak belirlenmiştir. BabA mide epitel hücresinde varolan kan grubu antijeni Lewis-b'e bağlanmaktadır. OipA IL-8 salınımını artırır ve inflamasyonu şiddetlendirir (71). Boren ve ark. H. pylori'nin mide mukozasına tutunmasının kan grubu antijenleri tarafından yönetildiğini ve buna uyan adezinlerin bakterinin hücre yüzeyinde bulunması gerektiğini göstermişlerdir (73). Mevcut antijenin varlığı konakta otoimmünite gelişmesi ve bakteri tutunmasında önemli rol oynuyor olabilir. Bu otoimmün mekanizma hücre zedelenmesi ve zamanla gastrit gelişmesine yol açabilir (3, 64)

2.2.5. Helikobakter Pilor'ye Karşı Konakta Yanıt

H. pylori konakta lokal ve sistemik, spesifik ve nonspesifik cevabın oluşmasına neden olmaktadır. İnvaziv olmayan bu bakteri, luminal yüzey enfeksiyonu oluşturmasına rağmen, mukozada yoğun inflamatuvar cevaba neden olabilmektedir. Bir kez mukus tabakasını geçip mide yüzey epiteline temas edince inflamasyon kaçınılmazdır. Yani H. pylori'nin mevcudiyeti, her zaman doku hasarlanması ve akut ya da kronik gastritin histopatolojik bulgularıyla birlikte dir.

H. pylori'nin virulans faktörleri, konağın bakteriye karşı non-spesifik savunma mekanizmalarını genellikle etkisiz bırakmaktadır. H. pylori konağın non-spesifik savunma mekanizmalarından asit, pepsin, lizozin, laktoferin ve diğer antimikrobiyal ajanlardan kurtulmanın bir yolunu bulup mide yüzeyini örten mukus tabakasına ulaşabilmektedir. Mukus tabakası, H. pylori'nin mide epiteline ulaşmasını engelleyen son bariyerdir. H. pylori mukusun ana yapısını oluşturan glikoprotein ağını, spiral ve flagellar yapısının yanı sıra, salgıladığı enzimlerin de katkısıyla geçerek mukoza yüzeyine ulaşır. Epitel hücresi ile tanışan H. pylori, salgıladığı virulans faktörleriyle epitelyumda değişime yol açar.

Bu ilk temasta, epitel hücresinden IL-8 isimli proinflamatuvar sitokin salınır. Ayrıca serbest kalan bakteriyel antijenler, kemotaktik faktörler de devreye girerek polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ile konak savaşını başlatır. Makrofajların aktive olup devreye girmesiyle inflamatuvar süreç başlar ve yaşam boyu devam eder. Lamina propria'da çok sayıda inflamatuvar hücre, özellikle fagosit ve plazma hücreleri dikkati çeker. Bu ortamda özellikle TNF, IL-6, IL-8 ve IL-10'dan oluşan yüksek seviyede sitokinlerin varlığı saptanır. Mide epiteline

toksik etki yapan, konak nütrofillerinden sentez edilen lökotrien (LT)-4 seviyesi de oldukça yüksektir. Fagositler, toksik oksidatif radikaller ve proteolitik enzimler de salgırlar. Ayrıca *H. pylori* ve üreaz hücre yüzeyindeki major histocompatibility complex II (MHC)'ye bağlanarak apoptozisi indükler. *H. pylori* antijenleri ile temasa geçen immatür B-lenfositlerinin ilk cevabı IgM tipi antikor iken, sonra IgA ve IgG salınımı başlar. IgM yanıtı, *H. pylori* enfeksiyonunun ilk birkaç ayından sonra azalır. IgA ve IgG lamina propriadan lümene de geçer. Araştırmalar *H. pylori*'nin sekretuar IgA ile kaplandığını ve bu işlemin bakterinin epitele yapışmasını olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir. Bakteri yükü azalınca IgA cevabı da azalmaktadır. IgG, bakteri eradike olmadığı sürece varlığını devam ettirir. Oluşan hümoral immun yanıt eradikasyonu sağlayamaz.

Normal mide mukozasında lenfoid hücreler bir araya gelerek topluluk oluşturmaz. Lamina propriada, dağınık T lenfositleri ve epitelde birkaç intraepiteliyal lenfosit görülebilir. *H. pylori* enfeksiyonunda ise, bazı olgularda lenfoid agregatlar saptanmaktadır. T lenfositlerinde artışın yanı sıra, B lenfositlerinin de artışı antikor sentezi ve sekresyonuna yol açar. Ortaya çıkan T ve B lenfosit artışı, enfeksiyonu kontrol edemediğinden süreç kronik bir döngüye döner. Gelişen kronik atrofik gastrit hem hümoral, hem de hücrel immunolojik yanıtın başarısızlığının ifadesidir. Konak yabancıyı tanıdığı halde geliştirdiği silahların gücü yabancıyı ortadan kaldıramaz (74, 75).

2.2.5.1. H. Pylori ve Akut İnflamasyon

H. pylori'nin akut enfeksiyonunda histolojik olarak belirgin bir inflamasyon vardır ve klinik olarak nadiren tanınabilir (3). Semptomlar, genellikle 3–14 gün sürer. Karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ishal gibi semptomların varlığı nedeniyle çoğu hasta besin zehirlenmesi olarak değerlendirilir. İnfeksiyonu takip eden günlerde şiddetli akut nütrofilik gastrit gelişir, bakteri visköz mukus tabakayı delerek epitel hücrelerinin membranına yerleşir ve çoğalır.

H. pylori enfeksiyonuna bağlı oluşan mikrovasküler ve parankimal hücre disfonksiyonu, nütrofillerin aktive olarak interstisyuma göçüne bağlıdır (12). Hem *H. pylori*'nin kendisi hem de inflamasyon alanındaki nütrofiller aracılığıyla reaktif oksijen radikallerinin üretimi artar (76). Normalde oksidatif hasara neden

olan hidrojen peroksit (H₂O₂), selüler katalaz ve glutatyon peroksidaz yardımıyla metabolize olur (30). Reaktif oksijen ürünü olan H₂O₂, nötrofiller üzerindeki adezyon molekülü CD11/ CD18' in yüzey ekspresyonunu arttırarak, nötrofillerin endotelial hücrelere yapışmasına sebep olur. Yoshida ve ark. mongolian gerbiller üzerinde yaptıkları çalışmada deneysel olarak H. pylori enfeksiyonu oluşturmuşlardır. Enfeksiyonun olduğu bölgede nötrofil infiltrasyonunda bariz artış olduğu ve buna bağlı olarak mide mukozasında lipid peroksidasyonu ve hemorajik erozyonların meydana geldiğini belirtmişlerdir (77). Nakajima ve ark. nötrofillerle insan mide epitelyal hücrelerinin inkübasyonunun, DNA zincirine timidin inkorporasyonunu inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Bu yüzden nötrofillerin, H. pylori tarafından indüklenen mide mukoza hasarında rol oynadığı belirtilmiştir (78).

2.2.5.2. H. Pylori ve Kronik Gastrit

İmmün yanıt, hastaların çoğunda akut evrenin devamında H. pylori'yi ortadan kaldırmaya yeterli olmaz. Artık gastrit, kronik hale geçmiştir ve bu durum genellikle ömür boyu devam eder ve genellikle asemptomatiktir (79, 80). Kronik gastritin nedeni, hemen her zaman H. pylori enfeksiyonudur ve enfeksiyon tedavisi ile kaybolur (81). H. pylori gastriti öncelikle midenin antrum bölümünde yerleşir. Zamanla korpus bölümüne ilerler ve pangastrit yapar. H. pylori ile ilişkili kronik gastritin temel histopatolojik özellikleri; yüzey epitelyumunda dejenerasyon, glandüler atrofi, plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonudur (79, 82). Kronik H. pylori enfeksiyonunun gastrik asit sekresyonu üzerindeki sonuçları değişkendir. İnfeksiyon, bir uçta hipergastrinemi ve gastrik asit hipersekresyonundan, diğer uçta hipoklorhidri veya aklorhidriye kadar uzanan bir dizi değişikliğe neden olabilir. Antral gastritte en fazla etki somatostatin salgılayan D hücreleri üzerindedir. Luminal asidin antral gastrin salınımı üzerindeki feedback inhibisyonu azalır. Oluşan hipergastrinemi, paryetal hücrelerin aşırı uyarılmasına ve ılımlı asit hipersekresyonuna neden olur.

Kronik H. pylori enfeksiyonu olan hastalarda yemekle uyarılan gastrin salınımı da fazladır. Sonuç olarak, kronik antral gastrit, antral G hücrelerinin hiperfonksiyonuna, uygun olmayan hipergastrinemiye, asit hipersekresyonuna ve

potansiyel duodenal ülser hastalığına neden olur. Pangastrit veya korpus gastritinde ise H. pylori enfeksiyonu asit sekresyonu yapan bölgeleri etkileyerek sonunda hipo veya aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur (81).

2.2.5.3. Helicobacter Pylori ve Peptik Ülser

H. pylori' ye bağlı oluşan farklı klinik tablolar için öne sürülen başka bir gerekçe ise asit sekresyonu ile H. pylori' ye bağlı oluşan gastrit arasındaki iki yönlü etkileşimdir. Mide asit sekresyon kapasitesi klinik sonucun tespitinde temel rolü oynar (83). Gastrit, H. pylori ile ilişkilendirilen duodenal ülser, mide ülseri ve mide kanseri gibi semptomatik hastalıklar için gerekli prekürsördür. Duodenal ülser antruma sınırlı kronik aktif gastritle ilişkilendirilir, diğer yandan inflamasyonun yoğun olduğu mide ülserli hastalarda pangastrit oluşu doğaldır. Adenokarsinoma progresyonun olacağı gruplar bu pangastrit gruplarıdır, çünkü paryetal ve esas hücrelerin kaybolduğu, intestinal metaplazinin olduğu bu vakalarda atrofi multifokal olup hasar çok ciddidir (84).

H. pylori, duodenal ülser etyolojisinde %95, mide ülserinde %70-85 etkindir. Duodenal ülser hastalarının, duodenal bulbusta asemptomatik şahıslardan daha yüksek H. pylori dansitesine sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Duodenal ülser varlığında mide kanseri gelişme riskinin azaldığı rapor edilmiştir (85). Duodenal ülserli hastaların çoğunda asit salgısı artmış veya normal olarak bulunur. Bunlarda H. pylori gastriti korpusta değil antrumdadır. Korpus mukozası oldukça iyi korunmuştur. Duodenum ülseri gelişimine müsait olan insanların ortak özellikleri, iyi korunmuş ve asit salgılayıcı bir mukozaları olması ve taşıdıkları inatçı H. pylori enfeksiyonudur (86).

2.2.5.4. H. Pylori ve Mide Kanseri

Mide adenokarsinomu dünyadaki en yaygın malignitelerden biridir. Fakat mide kanserinin etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır ve insidansı bariz coğrafi varyasyonlar gösterir (87). Son on yılda bazı gelişmiş ülkelerde mide kanserinin insidansında dramatik bir azalma görülmüştür. Bu beklenmedik düşüş H. pylori'nin insidansındaki azalmaya bağlanmıştır (88).

Histolojik olarak mide kanseri, Lauren klasifikasyonuna göre intestinal ve diffüz olarak sınıflandırılır (89). İntestinal tip mide kanserin prekürsör lezyonları benign gland boynu hiperplazisinden atrofi, intestinal metaplazi ve displaziye ilerler. H. pylori'nin neden olduğu aktif gastrit sıklıkla hem erken hem de ilerlemiş lezyonlara eşlik eder (90). Epidemiyolojik çalışmalarda, intestinal tip karsinomların diffüz tipe göre çevresel faktörlerden daha fazla etkilendiği belirtilmiştir (97). Uzun dönem H. pylori gastriti glanduler atrofi ve intestinal metaplazi ile komplike olabilir. Muhtemelen atrofi ve intestinal metaplazi, H. pylori enfeksiyonu ile mide karsinogenezisi arasındaki patolojik bağlantıyı temsil etmektedir (92).

Neoplazi genellikle adult çağında tespit edilmesine rağmen enfeksiyon çocukluk çağında başlar ve tedavi edilmezse hayat boyu aktif kalır. Küçük yaşlardaki enfeksiyonun adultlarda kanser riskini arttırabileceği, hâlbuki daha ileri yaşlardaki enfeksiyonun kanser yerine duodenal ülser için daha prediktif olduğu belirtilmiştir (93).

H. pylori üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda H. pylori ye karşı oluşan Ig G antikoru ile mide kanseri insidansı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (94). Dünya sağlık örgütünün 3 değişik bölgede yürüttüğü kohort çalışmada, mide kanseri teşhisi konulan hastaların 24 yıl öncesine kadar olan kanlarında anti H. pylori antikor düzeyleri ölçülmüş. H. pylori seropozitifliğinin mide kanseri gelişimi açısından rölatif risk oranının önemli derecede arttırdığı belirtilmiştir (89). Yamagato ve ark. 9 yıllık takip esnasında 1721 H. pylori hastanın %3'ünde mide kanseri geliştiği rapor etmişlerdir (95).

2.2.5.5. H. Pylori ve Gastrik MALT Lenfoması

Normal gastrik mukozada enflamatuvar hücreler yoktur. H. pylori enfeksiyonu, mukozada polimorfonükleer (aktif inflamasyon) ve mononükleer (kronik inflamasyon) hücreleri infiltrasyonuna yol açar, bu histopatolojik bulgu aktif kronik gastrittir. Zamanla mide mukozasında lenfoid infiltrasyon hâkim duruma geçebilir. H. pylori tüm mide mukozasında saptanabilirse de, korpusta genellikle enflamasyon hafif, süperfisiyel, hatta bazen yoktur. H. pylori enfeksiyonunun doğal seyirinde enflamasyon, antrumdan korpusa ilerleme

yolundadır ve sonuçta asit sekresyonunda azalma, pariyetal hücre kaybı ve atrofi gelişir. Normalde mide mukozasında lenfoid doku yoktur. Yalnızca kronik H. pylori enfeksiyonunda görülür. MALT lenfoma olgularının %72-98'inde H. pylori pozitifliği vardır. H. pylori eradikasyonundan sonra lokalize mide MALT lenfomasında tam veya kısmi gerileme görülür (96, 97).

2.2.5.6.H. pylori ve Mide dışı hastalıklar

H. pylori'nin diğer hastalıklarla ilişkisine yönelik yapılmış pek çok çalışma olmakla birlikte, kesin kanıtlar bulunamamıştır. Koroner kalp hastalığı, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, oto-immün trombositopeni, ürtiker, skleroderma, rozasea, Raynaud fenomeni, migren, gıda allerjisi, diabetes mellitus, tirodit H. pylori ile ilişkili olduğu ileri sürülen, ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamış hastalıklardır (98, 99).

2.2.6. Tanı

H. pylori tanısında kullanılan sensivite ve spesifitesi yüksek testler mevcuttur. Testler başlıca iki grupta ele alınabilir;

1. İnvaziv testler
2. İnvaziv olmayan testler

2.2.6.1.İnvaziv testler

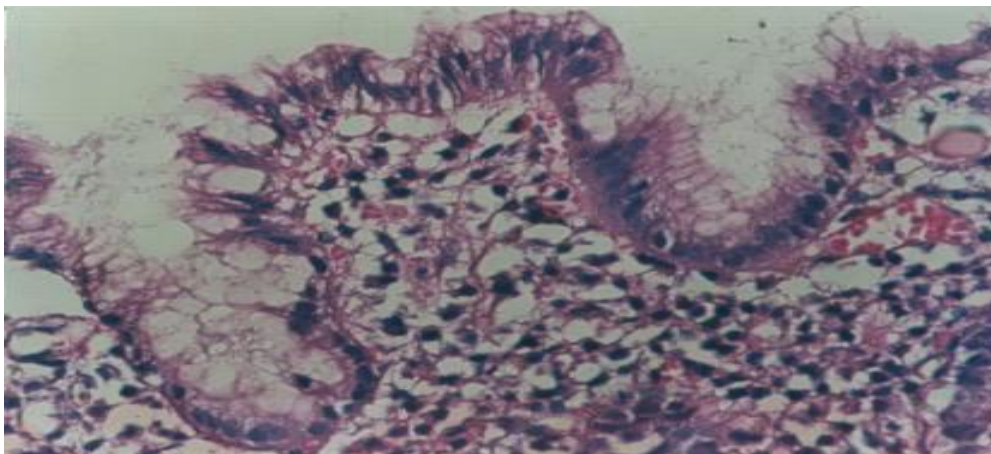
2.2.6.1.1. Histopatoloji:

Endoskopik olarak antrum ve korpus'tan alınan materyal formalin içinde patoloji laboratuvarına gönderilir. Alınan materyal hematoksilen-eosin boyası ile incelenir. Ayrıca Giemsa ve Warthin-Stany gibi özel boya teknikleri de kullanılabilir. Tecrübeli patoloğlarla histopatoloji altın standart olup, testin sensivite ve spesifitesi %95'den fazladır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) ve antibiyotiklerin yetersiz ve düzensiz kullanımı ile antral mukozada bakteri azlığı ile birlikte, histolojik görünümünü de kısmen düzelttiği için, bu hastalarda korpus biyopsisi de önerilmektedir (41, 100). Histopatoloji aynı zamanda gastritin şiddetini, displazi ve metaplaziyi de gösterir. Alınan biyopsi materyalleri Sydney sistemine göre histolojik evreleme yapılır (101). H. pylori yoğunluğu, kronik inflamasyon, akut inflamasyon, atrofi ve intestinal

metaplazi olarak 5 farklı skorlama subgrubu 0-1-2-3 olarak değerlendirilir (tablo 2.2.1).

Tablo 2.2.1. Sydney Patolojik Gastrit Sınıflaması

<u>Kronik İnflamasyon</u>		<u>Atrofi</u>	
Normal(2-5 lenfosit, plazma hc)	0	Yok	0
Hafif (40 x 10 hücreden az)	1	Hafif	1
Orta (40 x 11-20 hücre)	2	Orta	2
Şiddetli (21 hücreden fazla)	3	Şiddetli	3
<u>Akut İnflamasyon</u>		<u>İntestinal metaplazi</u>	
Yok	0	Hafif	< %30
Hafif (5'ten az PMNL)	1	Orta	%30-60
Orta (5-10)	2	Şiddetli	> %60
Belirgin (11'den fazla)	3		
<u>H. pylori</u>			
Yok	0		
Hafif (1-3 bakteri)	1		
Orta (Bakteri tabakası)	2		
Şiddetli (Bakteri kütleleri)	3		



Şekil.2.2.3. Patoloji preparatında H. pylori (HE, x20)

2.2.6.1.2. Hızlı Üreaz testi: Biyopsi ile alınan doku örneği, içinde Ph İndikatör (fenol kırmızısı) bulunan üre sıvı besi yeri veya agar jeli içine konur.

Üreaz enzimi ile üreden amonyak oluşur ve bakteri çevresinde bazik bir ortam oluşur. Sonuçta biyopsi materyalinde renk sarı kahverengiden pembeye dönüşür. Testin sensitivitesini %90-98, spesifitesini %97-100 olarak bildirenler mevcuttur (102). Yanlış negatif sonuç yakın zamanda proton pompa inhibitörü (PPI) ve antibiyotik kullanımı, biyopsi materyalinin yetersizliğinden kaynaklanabilir. Yanlış pozitiflik nadir olup, midede üreaz aktivitesi olan bakteri (stafilokok, streptokok vs) varlığında görülür.

2.2.6.1.3. Bakteri kültürü: H. pylori kanlı besi yerinde düzgün, pigmentsiz, 0.5 mm çapında koloniler oluşturarak ürer. Üremesi için en uygun ortam nemli, ılık, mikroaerofilik bir ortamdır. Kültürden sonuç alabilmek için ekimin hemen yapılması gereklidir. Kültür zor ve pahalı bir yöntemdir. Doku örneğinde bakteri az ise üreme olmayabilir. Optimal şartlarda sensitivite %60-95, spesifite %100'dir (103). Testten iki hafta önce PPI ve antibiyotik kullanımı yanlış negatifiğe yol açabilir.

2.2.6.1.4. Polimeraz zincir reaksiyonu (Hp PCR): Biyopsi materyali, mide sıvısı ve dışkı örneklerinde bakılabilir. Maliyeti yüksek olması ve kullanım koşulları nedeniyle daha sık araştırmaya yönelik çalışmalarda kullanılmaktadır. Biyopsi materyali kontaminasyonundan etkilenmekte ve yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Özellikle farklı suşların aynı zamanda enfekte olduğunu saptamada ve tedavide kullanılan ilaçlara bakterinin rezistan olup olmadığını saptamada yararlıdır (104).

2.2.6.2. İnvaziv olmayan testler

2.2.6.2.1. Seroloji: H. pylori'ye karşı oluşan spesifik Ig G antikorların saptanması esasına dayanır. Serolojik testler hastanın H. pylori ile karşılaştığını gösterir. Kalitatif testler tedavi sonrası da pozitif kaldıkları için, bakteri eradikasyonunu değerlendirmede kullanılmazlar. Seroloji başlıca toplum ve aile taramalarında kullanılır. ELİSA kitlerinde Hsp A, Hsp B, Cag A antijen olarak kullanılmakta ve kullanılan antijene göre testin sensitivite ve spesifitesi %80-100 arasında değişmektedir (105). Kantitatif ölçme imkanı veren ELİSA testleri, tedaviden 4-6 ay sonra antikor düzeylerinde azalmayı göstererek, eradikasyon tanısında kullanılabilir. Ancak tedavi öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri

aynı anda değerlendirilmelidir (106). Yaşlılar, çocuklar ve immun yetmezliği olanlarda immunolojik yanıt yetersiz olduğu için serolojik testlerde yanlış negatif sonuçlar olabilir.

2.2.6.2.2. Üre-Nefes testi: Hastaya ağız yolundan radyoaktif işaretli üre verildikten sonra *H. pylori* varlığında, üreaz enzimi ile ürenin parçalanmasından açığa çıkan ve dolaşıma geçen karbondioksit gazının, solunumla atılması sırasında ölçümüne dayanır. Üre nefes testi %90-95 sensitivite ve spesifitesi olduğu için takip ve taramada kullanılabilir (107). Bu testte de öncesinde PPI ve antibiyotik kullanımı ile yanlış negatif sonuç çıkabilir. Mide rezeksiyonu geçirenlerde de bakteri-substrat temas süresi kısa olduğu için testin sensitivitesi azalır (106). Üre nefes testi aktif enfeksiyonu gösterir. Eradikasyon sonrası kontrol dört hafta sonra yapılmalıdır.

2.2.6.2.3. Gaitada antijen testi: Bu test insan dışkısında *H. pylori* antijenlerinin ELİSA yöntemiyle aranmasına dayanır. Kullanımı kolay ve ucuz bir yöntemdir. Taze veya dondurulmuş dışkı örneği kullanılabilir. Eradikasyon tedavisi sonrası dört hafta sonra testin yapılması önerilmektedir (108). Hamilelerde ve çocuklarda rahatlıkla uygulanabilir. Aktif enfeksiyonu göstermesi yanı sıra duyarlık ve özgüllüğü %90'nın üzerindedir (109).

2.2.7. Tedavi

H. pylori eradikasyonu için mutlak endikasyonlar peptik ülser hastalığı, atrofik gastrit, gastrik kansere bağlı rezeke mide, gastrik kanserli hastaların birinci derece akrabaları, hastanın isteği ve MALT lenfomadır. Fonksiyonel dispepsi, reflü özofajit ve NSAİ ilaç kullanımı durumlarında eradikasyon tedavisi yapıp yapılmayacağı hekimin tercihinine bırakılmıştır. Bu kararı verirken tedavinin pahalılığı, %100 başarılı olmaması, antibiyotik direnci indüksiyonu ve yan etkileri göz önünde tutulur (110).

H. pylori eradikasyon tedavisindeki gelişmeler yavaştır. Tüm dünyada ve ülkemizde ilk basamak tedavi olarak kullanılan proton pompa inhibitörü (PPI) (2x1) + klaritromisin (2x500 mg) + amoksisilin (2x1 gr) içeren kombinasyonlar halen geçerlidir. Başlangıçta bu kombinasyonlardan elde edilen başarı oranları oldukça yüksek iken son yıllarda ülkemiz dâhil belirgin düşüşler görülmektedir.

Burada, antibiyotik direnci, hasta uyumu, bakteri virulansı ve yoğunluğu, coğrafi özellikler, genetik farklılıklar gibi pekçok faktör söz konusu olabilir (111, 112).

İlk basamak tedavisinde tercih edilen bir başka kombinasyonda Ranitidin bizmut sitrat (2x400 mg) + klaritromisin (2x500 mg) + amoksisilin (2x1 gr)'dir. Buradaki başarı oranları %72 ile %87 arasında değişmektedir (113).

İlk basamak tedavisi başarısız olanlarda önerilen ikinci basamak tedavi protokollerinden en çok rağbet gören; PPI (2x1) + bizmut subsitrat (3 x 1) + amoksisilin (2x1 gr) + tetrasiklin (4x500 mg) dir. İkinci basamakta diğer bir protokol PPI (2x1) + metronidazol (3x500 mg) + Amoksisilin (2x1 gr) olarak 7, 10 veya 14 gün olarak uygulanabilir. Son zamanlarda yaygın olarak kullanılan ardışık tedavi protokolü PPI (2x1) + Amoksisilin (2x1 gr) 7 gün daha sonra PPI (2x1) + Klaritromisin (2x500 mg) + Tinidazol (2x500 mg) 7 gün olarak uygulanır. Levofloksasin, rifabutin, furazolidon içeren protokollarda mevcuttur (111).

H. pylori eradikasyonu ile ilgili olarak, koruyucu ve tedavi edici aşılama çalışmaları hayvanlar üzerinde başarılıdır. Fakat insanlarda uygulama konusunda bazı güçlükler devam etmektedir (114). Zira insanlarda mide immunolojisi tam anlaşılmış değildir.

2.3.ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE İNFLAMASYONDAKİ ROLLERİ

İnflamatuvar yanıt, temel olarak vasküler ve hücrel reaksiyonlardan oluşan, ancak çok sayıda sistemin içine dâhil olduğu karmaşık ve bir o kadar organize bir süreçtir. İnflamasyon, doğal immün yanıtın en önemli mekanizmasıdır (13). Deri ve mukoza infektif ajanlara karşı önemli bir koruyucudur. Bu bariyerlerin bir patojen tarafından geçilmesi sonucu inflamasyon başlar. İlk olarak salınan medyatörler aracılığı ile bölgede vazodilatasyon oluşur. Sonra lökositlerin damar dışına çıkarak inflamasyon alanına migrasyonu gerçekleşir. Lökositlerin migrasyonu için öncelikle endotele tutunmaları gerekir (114). Bu noktada adezyon moleküllerine ihtiyaç duyar. Lökositler ilk olarak selektinler aracılığı ile endotele zayıf bağlanırlar. Sonra kan akımının etkisi ile

yuvarlanma başlar. Bu aşamada selektinler, ICAM-1 ve VCAM-1 rol alır. Daha sonra yavaşlayan lökositler ICAM-1 ve VCAM-1 ile güçlü bağlantı oluştururlar (14). Son olarak endoteli geçerek inflamasyon bölgesine göç ederler (114). Akut inflamasyonda nötrofiller rol oynarken kronik inflamasyon sürecinde lenfositlerin inflamasyon bölgesine göçü gereklidir (13). VCAM-1, Very Late Antigen (VLA-4) aracılığı ile lenfositlerin endotele sıkıca tutunmasını sağlar. Böylece kronik inflamasyondaki mononükleer hücre infiltrasyonu sağlanır.

Adezyon molekülleri, hücre yüzeyinde yapısal olarak var olan yada bazı uyarımlarla (çeşitli kimyasal mediyatörler vs.) hücre yüzeyinde beliren ve hücrelerin birbirine ve extraselüler matrise bağlanmasını sağlayan ve yaşamın yapıştırıcısı olarak tanımlanan moleküllerdir (116). Endotel ve lökosit arasındaki ilişkide rol oynayan adezyon molekülleri dört sınıfta incelenmektedirler. İntegrinler, Selektinler, İmmünglobulin Süper Ailesine dâhil adezyon molekülleri ve Kaderinler. Ayrıca fonksiyonel olarak adezyon görevi gören ama yukarıdaki gruplar içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri de vardır (117)

2.3.1. İntegrinler

İntegrinler; selektin/ligand ilişkisi sonrası lökositlerin yavaşlayıp endotel hücresi üzerinde yuvarlanmasını takiben lökositlerle endotel hücre yüzeyi arasındaki kuvvetli adezyonunda rol oynayan önemli adezyon molekülleridir (118).

2.3.2. Kaderinler

Kaderinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlayan yapı ve fonksiyonları açısından kalsiyuma bağımlı olan transmembran proteinlerdir. Kaderinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir (119, 120).

2.3.3. Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri

Adezyon fonksiyonuna katılan, ancak bu dört grup içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleridir. Bunlar; CD44 (Hermes), CD36, Laminin, Fibronektin, OX40 olarak sıralanabilir (117).

2.3.4. İmmünglobulin Süper Ailesi

Yapısal olarak Ig'lere benzediği için bu adı almıştır. Yapısal olarak bir transmembran kısım ve stoplazmik kuyruktan meydana gelirler. Bu aile molekül çeşitliliği bakımından oldukça zengindir. Ailenin her üyesi, değişik miktarlarda Ig benzeri domain içerirler. Antijen tanıma ve hücre adezyonunda önemli rolleri vardır (121).

ICAM-1 (CD54): Endotel hücresi, lenfositler, monositler, düz kas hücreleri ve makrofajlarda eksprese edilen Ig süper ailesinin bir üyesidir (122). Beş Ig benzeri domain içerir. Bu domainlerden ilk ikisi LFA-1 için bağlanma bölgesidir. Üçüncü domain ise; Mac-1'in bağlanma bölgesini oluşturur (123). Uyarı sonucu, ICAM-1'in hücre yüzeyinde belirmesi, 2-4 saatte başlar ve 12-16 saat süreyle plato çizer. Ortamda sitokin varlığında ise, 24-72 saat kadar devam eder. ICAM-1 molekülleri eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemlidir (124).

ICAM-2 (CD102) : Endotel hücrelerinde, monositlerde ve lenfositlerde eksprese olur. Fakat proinflamatuvar sitokinler ekspresyonunu etkilemez (116).

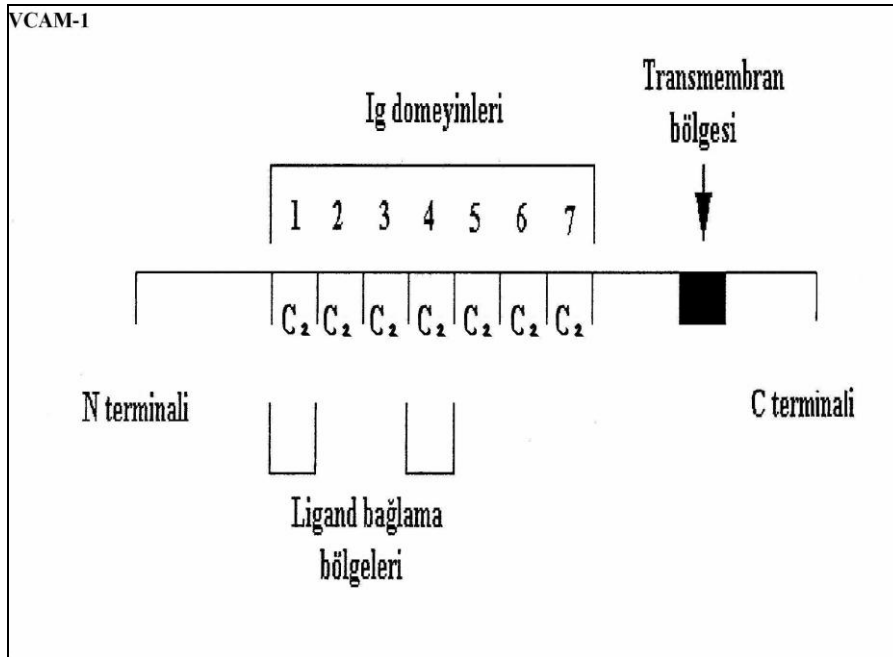
ICAM-3 (CD50) : Endotel hücrelerinde bulunmaz. Yalnızca lökositlerde bulunur ve T-lenfositlerin adezyonunda rol alır.

ICAM-4 : Eritrositlere özgüdür.

ICAM-5: Beyne özgüdür (116).

VCAM-1 (CD106): Ig süper ailesinin bir diğer üyesidir ve endotel hücresi, kemik iliği stromal hücreler, embriyonik doku ve sinovyal dokuda eksprese olur (125). Uyarılmamış endotelde yapısal olarak bulunmaz. İnterlökin-1, TNF-alfa veya endotoksin ile stimülasyonu izleyerek, 2 saatte eksprese olur, 24 saatte maksimuma erişir ve 48 saat devam eder. IL-4, IL-13 ve IFN-gama da VCAM-1 ekspresyonuna neden olur. Endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonu vücutta kronik inflamasyon alanlarında belirgindir (126). IL-4 seçici olarak VCAM-1'in belirmesine sebep olur ve Very Late Antigen (VLA-4) aracılığıyla lenfositlerin ortamda birikmesini sağlar (127). VCAM-1 molekülleri, damar endotelial duvarında lökositlerin göçü ve adezyonunu sağlarlar (128). ICAM-1 ve VCAM-1'in her ikisi de immün yanıt ve iltihap durumlarında hayati rol oynarlar.

VCAM-1 birçok hücre tipi tarafından eksprese edilebilen Ig benzeri bir transmembran proteindir. VCAM-1'in bağlandığı karşı ligandı VLA-4'tür ve nötrofiller hariç tüm lökositlerde bulunurlar. VCAM-1'in bağlanma konusunda gösterdiği bu seçicilik muhtemelen akut inflamasyondan kronik inflamasyona geçiş sırasında gözlenen mononükleer lökosit infiltrasyonundan sorumludur. VCAM-1 / VLA-4 yolu, çeşitli allerjik ve iltihap hastalıklarına ilaveten otoimmün hastalıkların patojenik işlemlerinde de anahtar rolü oynamaktadır (127). VCAM-1; yapısı altı ve yedi domainli olmak üzere iki formda bulunur. Bu iki form da, yapı olarak birbirine benzer özelliktedir. Ancak tek farkları altı domainli formunda dördüncü Ig domainin olmamasıdır. Bu durumda altı domainli formunda tek ligand bağlanma bölgesi 1.Ig domainidir(123).



Şekil 2.3.1. VCAM-1'in yapısı (129)

NCAM (CD56): Nöral hücreler, astrosit ve myoblastta eksprese olur. Embiyogenezde normal doku mimarisinin gelişimi ve hücre büyümesi sırasında izlenen kontak inhibisyonuna katılırlar.

PECAM-1 (CD31): Lökosit, monosit, trombosit, nötrofil ve endotel hücresi üzerinde expresse olur. İnflamasyon, integrin aktivasyonu, hücre – hücre adezyonuna aracılık ederler (125).

L1CAM: Bağırsak ve ürogenital bölge epitelyum hücrelerinde görülmesine rağmen en yoğun expresse edildiği yer merkezi ve periferik sinir sistemidir. Myelinizasyonun erken basamaklarında ve aksonların büyümesinde etkilidir (130).

JAM: Endotelyal hücrelerde, hücreler arası kavşakta yapısal olarak bulunan bir moleküldür. Monosit transmigrasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (125)

CD2 (LFA-2): T-hücresi üzerinde expresse olurlar. LFA-3'e bağlanarak T hücresinin hedef hücreye adezyonu, T-hücre aktivasyonuna katılırlar (125).

LFA-3 (CD58): Lökosit, eritrosit, endotel ve epitelyal hücreler, fibroblast üzerinde expresse olurlar. CD2'ye bağlanarak, T-hücresinin hedef hücre ve antijen sunan hücreler ile ilişkisine, eritrositler ile adezyonuna aracılık ederler (125).

MadCAM-1: Mukozal endotelin üzerinde expresse edilir. Normal mukozal dokuya lenfositlerin selektif olarak yerleşmesini sağlar (116)

2.2.5. Selektinler

Molekülün N terminalinde lektin benzeri bir yapı olduğu için bu gruba selektinler denilmektedir. Endotel hücresi ve lökositlerin yüzeyinde bulunurlar (131). Hücre dışı bölümde Ca bağımlı lektin kısmı, bunun yanında EGF-benzeri (Epidermal Growth Factor benzeri) domaini, yanındada selektin türüne göre 2-9 arasında değişen CRP domaini vardır. Lökositlerin endotel hücresine adezyonunu ilk başlatan moleküller selektinlerdir. İnflamasyon bölgesinde lökositlerin damar endoteline yapışma ve geçiş öncesinde yavaşlayıp, yuvarlanma hareketi yapmalarında görevli moleküllerdir (132). Selektinler buldukları dokulara göre isim alan üç alt grupta incelenir (133).

E-Selektin: Uyarılmamış endotel hücresi üzerinde bulunmaz ama ekspresyonları IL-1, TNF- α gibi inflamatuvar uyarılara veya endotoksinlere (LPS gibi) cevaben artar (85). Uyarı ile endotel hücresinde 30 dakika içinde belirmeye

başlar ve 2-4 saatte zirveye ulaşırlar. E-selektin reseptörü nötrofil, monosit ve eozinofillerin seçici olarak endotele bağlanmasını sağlar (132)

L-Selektin: Periferik lenf bezlerindeki lenfositlerin adezyonunda rol oynarlar. İmmün cevabın oluşmasında düzenleyici rolü vardır (133).

P-Selektin: Hem plateletlerin alfa granüllerinde hem de endotel hücrelerin Weibel-palade cisimciklerinde bulunurlar. Endotelde histamin, bradikinin veya IL-1, TNF- α gibi sitokinler gibi uyarıların etkisiyle hemen hızla hücre yüzeyine doğru yer değiştirir. İnflamasyon olayında ortaya çıkan ilk selektin molekülüdür (116).

Tablo 2.3.1. Adezyon moleküllerinin sınıflandırılması (123)

İNTEGRİNLER	SELEKTİNLER	İMMUNGLOBULİN SÜPER AİLESİ	KADERİNLER
b1 İntegrinler b2 İntegrinler b3 İntegrinler	L-Selektin (lökosit) P-Selektin (platelet) E-Selektin (endotel)	ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3 ICAM-4 VCAM-1 PECAM-1 L1CAM MadCAM-1 LFA-2 LFA-3 NCAM-1 JAM	E-Kaderin (epitelyal) N-Kaderin (nöral) P-Kaderin (plasental)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın şekli

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 02.06.2009 tarih ve 2009-06/19 sayılı karar ile izin alınmıştır. Tüm hastalara bilgilendirme formu okutulup, aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Yapılan bu çalışma prospektif bir çalışmadır.

3.2. Olgu seçimi

Bu çalışma Ağustos-2009 ile Aralık-2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. Hastalar İç Hastalıkları A.D. Gastroenteroloji Polikliniği'ne dispeptik şikâyetler ile başvuran ve endoskopi planlanan hastalardan seçildi. Çalışmaya alınan hastalara çalışma öncesi bilgi verildi ve katılımları için imzalı onay alındı. Çalışmaya 49 (Erkek:26, Kadın:23)'u H. pylori pozitif ve 29 (Erkek:10, Kadın:19)'ü H. pylori negatif olmak üzere toplam 78 gastritli hasta alındı.

Çalışmadan dışlama kriteri olarak;

1. Kronik bir hastalığı olanlar
2. Mide ameliyatı geçiren hastalar
3. Kolesistektomili hastalar
4. Alkol ve sigara kullananlar
5. Kronik nonsteroid antiinflamatuvar veya steroid kullananlar
6. Son bir ay içine proton pompa inhibitörü, bizmut preparatları, H₂ reseptör blokleri ve antibiyotik kullananlar
7. Son iki gündür antiasit preparatı kullananlar
8. Endoskopiye uyum sağlayamayan hastalar

Çalışmaya alınan hastalarda H. pylori gaitada H. pylori antijeni, üre nefes testi ve histolojik olarak bakıldı. En az iki sonuç pozitif olan hastalar H. pylori pozitif kabul edilerek hasta grubu, üç sonuçta negatif olanlar ise H. pylori negatif kabul edilerek kontrol grubu olarak alındı. Tüm bireylerden 8 saatlik gece açlığı sonunda 4 ml kan örnekleri alınarak sitratlı tüplere konuldu. Tüpler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri daha sonra çalışılmak üzere eksi 20 derece sıcaklıkta analiz edilinceye kadar

saklandı. Hastalara endoskopi yapılarak iki antrum ve iki corpus olmak üzere en dört adet biyopsi alındı. Formaldehit içinde patoloji laboratuvarına gönderildi.

Önceden saklanan serumlar çözülerek SVCAM-1 düzeyi çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.3.Gaitada H. pylori antijeni

DİMA H. pylori antigen rapid test device (Goettinge, Germany) kiti ile çalışılmıştır. Uygulama çubuğu ile gaitanın üç farklı yerinden yaklaşık 50 mg örnek alındı. Örnek dilüsyon tüpüne konarak çalkalandı. Örnek test kitinin üzerine iki damla damlatıldı. Membran üzerinde iki renkli bant görüldüğünde pozitif kabul edildi.

3.4.Üre nefes testi

Tüm hastalara C14 üre nefes testi, en az altı saatlik açlık sonrası 37kBq (1 μ Ci) C14 üre/sitrik asit içeren kapsül 25 ml' lik su ile içirilerek yapıldı. Hasta kapsülü içtikten 10 dakika sonra, Heliprobe™ kartuşlarına pH indikatörü turuncudan sarıya dönüşene kadar üfletildi. Kartuşlardaki C¹⁴ aktivitesi Heliprobe analizörle 250 saniye ölçüldü. Pozitif ve negatif sonuçlar Hegedus ve ark.'nın önerdikleri değerler esas alınarak değerlendirildi ve <25 cpm: negatif, 25-50 cpm: şüpheli, >50 cpm: pozitif olarak kaydedildi (135).

3.5.Endoskopi

Çalışmaya katılan tüm hastalara 8 saatlik açlık sonrasında aynı uzman kişi tarafından özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Bu işlem xylocain ile lokal farinks anestezisini takiben Olympus GIF Q160 (Hamburg, Germay) marka endoskoplara uygulandı. Histopatolojik değerlendirme için antrumun ve korpusun farklı alanlarından en az dört biyopsi örneği alındı.

3.6.Patolojik inceleme

Biyopsi materyalleri normal rutin histopatolojik takiplerden geçirildi ve parafin bloklardan kesitler yapılarak hematoksilin-eosin boyası boyasıyla

boyandıktan sonra aynı patolog tarafından histopatolojik inceleme yapıldı. Biyopsi materyalleri H. pylori varlığı ve morfolojik değişiklikler Sydney Sınıflamasına göre değerlendirildi (5).

3.7. SVCAM-1 testinin çalışılması

R&D Systems (United States of America, Minneapolis) marka human VCAM-1 ELISA Kit kullanılarak ELİSA yöntemi ile TRITURUS-GRIFOLS (İspanya) marka tam otomatik cihazda kit içinden çıkan önerilen çalışma yöntemine göre çalışıldı. Serum örnekleri Calibrator Dilluent RD5P sıvısı ile 20 kat dilüe edildi. SVCAM solüsyonu da 6.25 ng/mL olacak şekilde dilüe edildi. Her örneğe 100 µL SVCAM-1 solüsyonu eklenerek bu şekilde oda sıcaklığında 1.5 saat beklendi. Sonra dört kez aspire edilerek Wash Buffer ile yıkandı. Her bir örneğe 100 µL Substrate Solution eklenerek oda sıcaklığında ışıktan korunarak 20 dakika beklendi. Her örneğe 50 µL Stop Solution eklendi. 30 dakika içinde ELİSA yöntemiyle çalışılarak okundu. SVCAM-1 kitleri çalışmalar için olduğundan normal değer aralığı yoktu (94).

3.8. İstatiksel Analiz

Çalışmamızın verileri SPSS (versiyon 14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Man Whitney U testi, ki-kare testi, Kruskal-Wallis ve korelasyon analizi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma yüzdesi 0.05 olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan *H. pylori* pozitif gastritli bireylerin 23 (%46.9) kadın ve 26 (%53.1) erkekti. *H. pylori* negatif gastritli kontrol grubu bireylerin 19 (%65.5) kadın ve 10 (%34.5) erkekti. Cinsiyet yönünden gruplar arası fark önemsizdir ($X^2 = 2.53$, $p = 0.112$, $p > 0.05$).

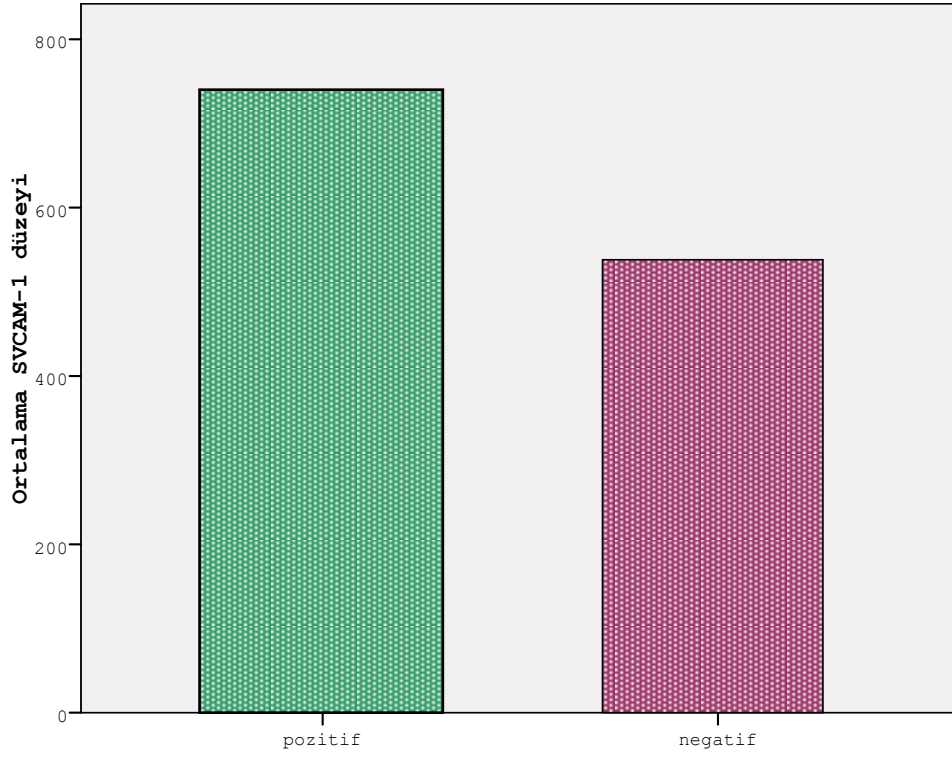
Çalışmaya alınan *H. pylori* pozitif hastaların yaşları 41.04 ± 12.21 , *H. pylori* negatif kontrol grubunun ise 38.97 ± 14.46 bulunmuştur. Her iki grup arasında yaşlar yönünde fark önemsizdir ($t=0.67$; $p=0.500$ $p > 0.05$).

İki grup SVCAM-1 düzeyi yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$) (tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplar arasındaki SVCAM 1 düzeyinin karşılaştırılması

H. pylori	SVCAM-1 düzeyi X±S ng/mL
Pozitif	740.00±315.25
Negatif	538.00±182.42

$t = 3.58$ $p = 0.001$ $p < 0.05$



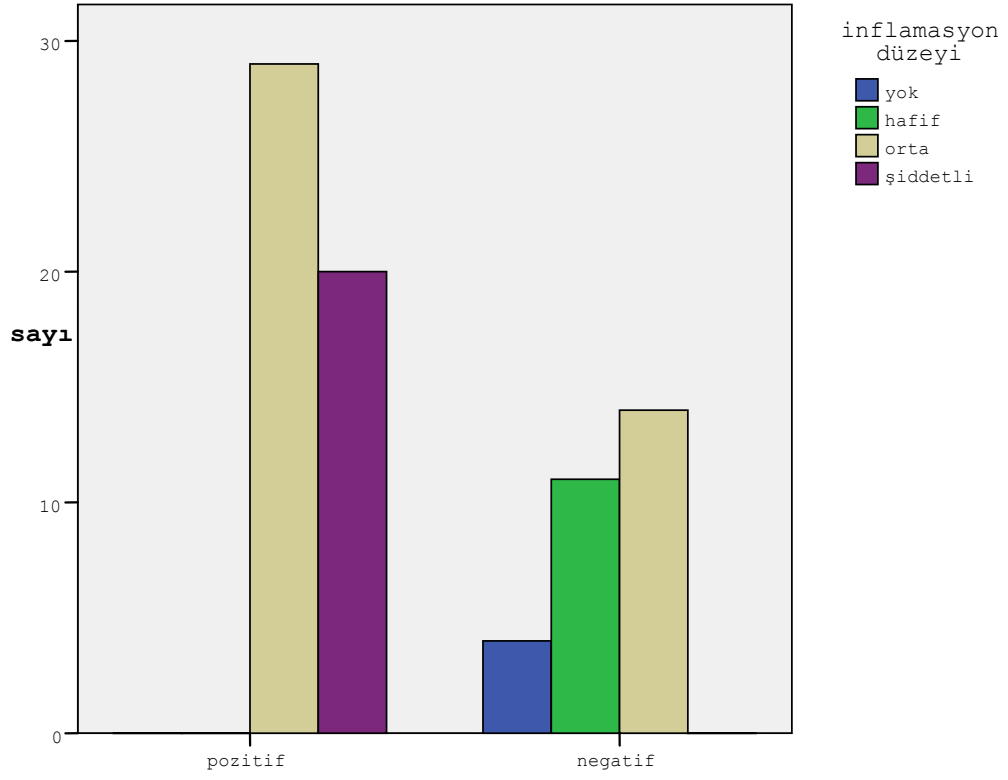
Şekil 4.1.H.pylori durumuna göre SVCAM-1 değerlerinin dağılımı

H. pylori durumuna göre inflamasyon düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre H. pylori pozitif olanlarda inflamasyon düzeyi orta ve şiddetli bulunurken negatiflerde hafif ve orta düzeyde olduğu görülmektedir (tablo 4.2).

Tablo 4.2. H. pylori durumuna göre inflamasyon düzeyinin karşılaştırılması

H. pylori		inflamasyon düzeyi				Toplam
		yok	hafif	orta	şiddetli	
pozitif	n	0	2	27	20	49
	%	0.0%	4.1%	55.1%	40.8%	100.0%
negatif	n	4	11	12	2	29
	%	13.8%	37.9%	41.4%	6.9%	100.0%
Toplam	n	4	13	39	22	78
	%	5.1%	16.7%	50.0%	28.2%	100.0%

$X^2= 24.40$ $p=0.001$ $p<0.05$ önemli



Şekil 4.2. H. pylori durumuna göre inflamasyon düzeyinin dağılımı

H. pylori durumuna göre aktivasyon düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre H. pylori pozitif olanlarda aktivasyon düzeyi orta ve şiddetli bulunurken H. pylori negatiflerde hafif ve orta düzeyde olduğu görülmektedir (tablo 4.3).

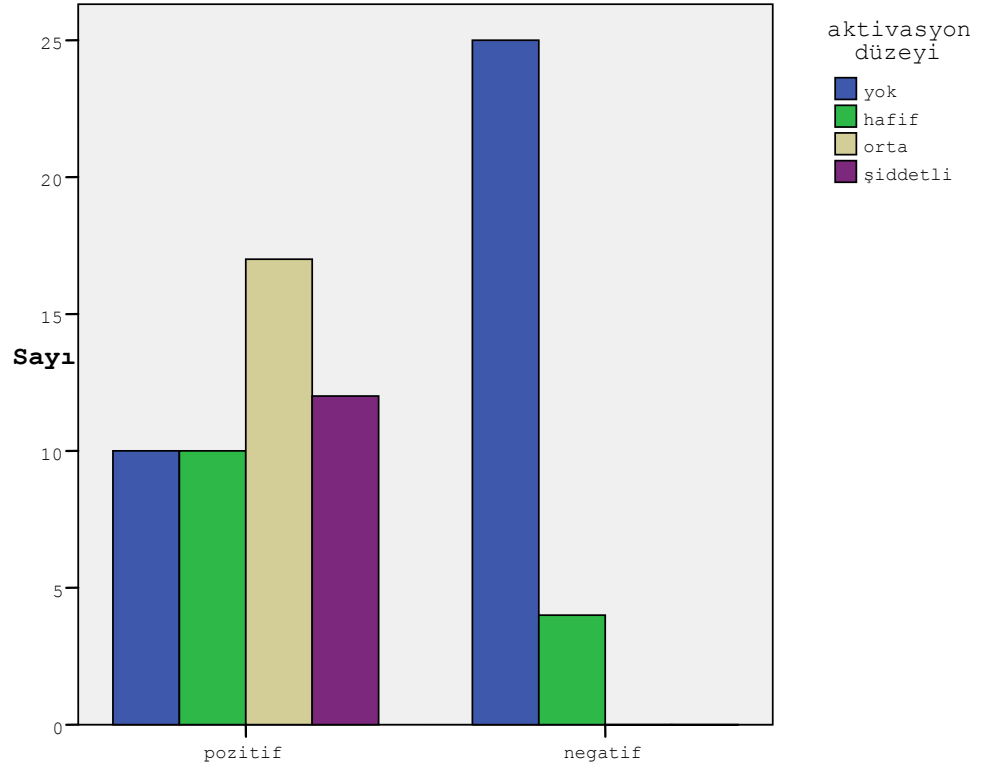
Tablo 4.3. H. pylori durumuna göre aktivasyon düzeyinin karşılaştırılması

H. pylori		aktivasyon düzeyi				Toplam
		yok	hafif	orta	şiddetli	
pozitif	n	10	10	17	12	49
	%	20.4%	20.4%	34.7%	24.5%	100.0%
negatif	n	25	3	0	1	29
	%	86.2%	10.3%	0.0%	3.4%	100.0%
Toplam	n	35	13	17	13	78
	%	44.9%	16.7%	21.8%	16.7%	100.0%

$$X^2 = 33.38$$

$$p=0.001$$

$$p<0.05 \text{ önemli}$$



Şekil 4.3.H. pylori durumuna göre aktivasyon düzeyinin dağılımı

H. pylori durumuna göre atrofi düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (tablo4.4).

Tablo 4.4. H. pylori durumuna göre atrofi düzeyinin karşılaştırılması

H. pylori		atrofi düzeyi				Toplam
		yok	hafif	orta	şiddetli	
pozitif	n	32	16	1	0	49
	%	65.3%	32.7%	2.0%	0.0%	100.0%
negatif	n	23	5	0	1	29
	%	79.3%	17.2%	0.0%	3.4%	100.0%
Toplam	n	55	21	1	1	78
	%	70.5%	26.9%	1.3%	1.3%	100.0%

$X^2=4.49$ $p=0.222$ $p>0.05$ önemsiz

H. pylori durumuna göre intestinal metaplazi düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (tablo 4.5).

Tablo 4.5. H. pylori durumuna göre intestinal metaplazi düzeyinin karşılaştırılması

H. pylori		intestinal metaplazi düzeyi			Toplam
		yok	hafif	orta	
pozitif	n	36	11	2	49
	%	73.5%	22.4%	4.1%	100.0%
negatif	n	21	5	3	29
	%	72.4%	17.2%	10.3%	100.0%
Toplam	n	57	16	5	78
	%	73.1%	20.5%	6.4%	100.0%

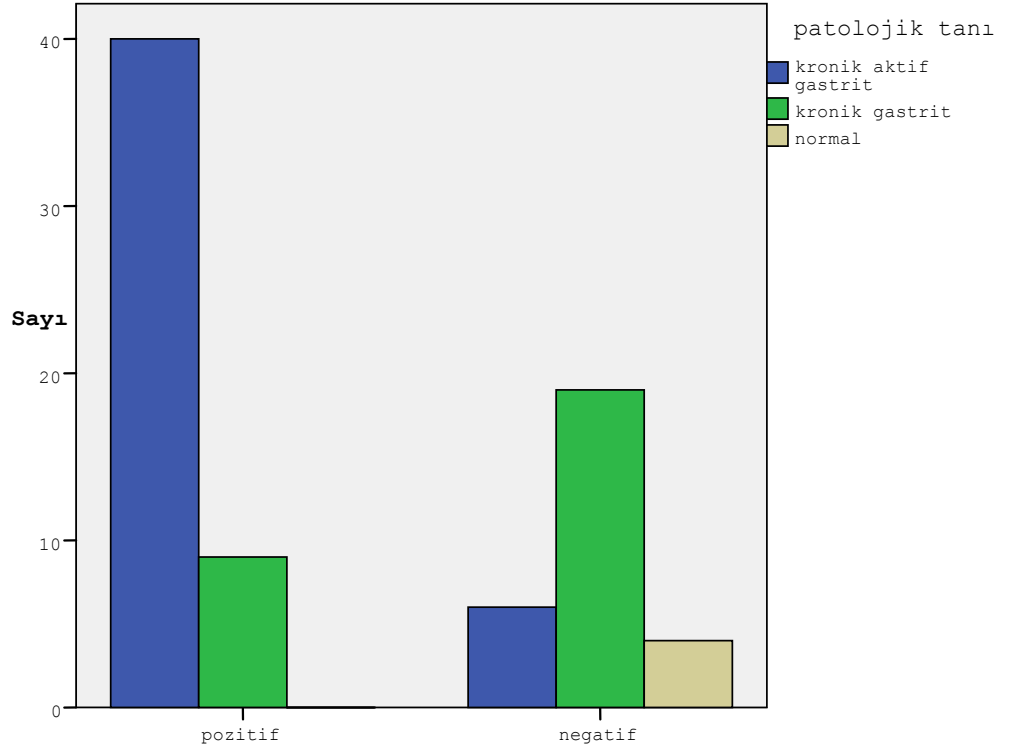
$X^2=1.35$ $p=0.507$ $p>0.05$ önemsiz

H. pylori durumuna göre patolojik tanı yönünde karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). H. pylori pozitif olan bireylerde patolojik tanı kronik aktif gastrit (%79.6) iken H. pylori negatif olanlarda kronik gastrit (%65.5)'dir (tablo 4.6).

Tablo 4.6. H. pylori durumuna göre patolojik tanı yönünden karşılaştırılması

H. pylori		patolojik tanı			Toplam
		kronik aktif gastrit	kronik gastrit	normal	
pozitif	n	39	9	1	49
	%	79.6%	18.4%	2.0%	100.0%
negatif	n	6	19	4	29
	%	20.7%	65.5%	13.8%	100.0%
Toplam	n	45	28	5	78
	%	57.7%	35.9%	6.4%	100.0%

$X^2=26.16$ $p=0.001$ $p<0.05$ önemli



Şekil 4.4.H.pylori durumuna göre patolojik tanının dağılımı

Gruplar kendi içersinde inflamasyon düzeyleri ile SVCAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatiksels olarak fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). İstatistik uygulanabilmesi için H. pylori pozitif grupta inflamasyon düzeyi hafif olan iki hasta orta düzeye ve H. pylori negatif grupta inflamasyon düzeyi şiddetli olan iki hasta orta düzeye alınarak subgruplar oluşturulmuştur (tablo 4.7).

Tablo 4.7. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda inflamasyon düzeylerine göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması

İnflamasyon düzeyi	H. pylori pozitif'te SVCAM-1	H. pylori negatif'te SVCAM-1
	$\bar{X} \pm S$ ng/mL	$\bar{X} \pm S$ ng/mL
Yok	-	615.50±111.27
Hafif	-	505.82±167.55
Orta	690.62±314.58	541.14±210.92
Şiddetli	811.60±310.02	
	$p=0.102$ $p>0.05$ önemsiz	KW=1.74 $p=0.417$ $p>0.05$ önemsiz

Gruplar kendi içersinde aktivasyon düzeyleri ile SVCAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatiksels olarak fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (tablo4.8).

Tablo 4.8. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda aktivasyon düzeylerine göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması

Aktivasyon düzeyi	H. pylori pozitif'te SVCAM-1	H. pylori negatif'te SVCAM-1
	$\bar{X} \pm S$ ng/mL	$\bar{X} \pm S$ ng/mL
Yok	752.40±356.53	550.80±183.92
Hafif	899.60±424.42	458.00±173.38
Orta	679.06±268.10	-
Şiddetli	683.00±212.47	-
	KW=2.06 p=0.560 p>0.05 önemsiz	p=0.411 p>0.05 önemsiz

Gruplar kendi içersinde atrofi düzeyleri ile SVCAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatiksels olarak fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). İstatistik uygulanabilmesi için atrofi düzeyi var ve yok olarak alınmıştır (tablo 4.9).

Tablo 4.9.H. pylori pozitif ve negatif olanlarda atrofi düzeylerine göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması

Atrofi	H. pylori pozitif'te SVCAM-1	H. pylori negatif'te SVCAM-1
	$\bar{X} \pm S$ ng/mL	$\bar{X} \pm S$ ng/mL
Yok	730.25±33.96	548.61±191.51
Var	758.35±326.52	497.35±147.61
	p=0.834 p>0.05 önemsiz	p=0.451 p>0.05 önemsiz

Gruplar kendi içersinde intestinal metaplazi düzeyleri ile SVCAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatiksels olarak fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

İstatistik uygulanabilmesi için intestinal metaplazi düzeyi var ve yok olarak alınmıştır (tablo 4.10).

Tablo 4.10. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda intestinal metaplazi düzeylerine göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması

İntestinal metaplazi	H. pylori pozitif'te SVCAM-1	H. pylori negatif'te SVCAM-1
	$\bar{X} \pm S$ ng/mL	$\bar{X} \pm S$ ng/mL
Yok	751.39±329.56	537.05±203.75
Var	708.46±281.58	540.50±120.36
	p=0.751 p>0.05 önemsiz	p=0.942 p>0.05 önemsiz

Gruplar kendi içerisinde patolojik tanı ile SVCAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05) (tablo 4.11).

Tablo 4.11. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda patolojik tanıya göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması

Patolojik tanı	H. pylori pozitif'te SVCAM-1	H. pylori negatif'te SVCAM-1
	$\bar{X} \pm S$ ng/mL	$\bar{X} \pm S$ ng/mL
Normal	-	615.50±111.27
Kronik aktif gastrit	733.15±319.97	514.67±174.88
Kronik gastrit	770.44±309.56	529.05±199.01
	p=0.737 p>0.05 önemsiz	KW=1.44 p=0.485 p>0.05 önemsiz

Gruplar kendi içerisinde cinsiyete göre SVCAM-1 düzeyleri karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05) (tablo 4.12).

Tablo 4.12. H. pylori pozitif ve negatif olanlarda cinsiyete göre SVCAM-1 değerlerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	H. pylori pozitif'te SVCAM-1	H. pylori negatif'te SVCAM-1
	$\bar{X} \pm S$ ng/mL	$\bar{X} \pm S$ ng/mL
Kadın	751.39±316.17	516.74±152.45
Erkek	729.92±320.34	578.40±232.97
	p=0.787 p>0.05 önemsiz	p=0.396 p>0.05 önemsiz

H. pylori pozitif olan hastaların yaşları ile SVCAM-1 düzeyleri arasında aynı yönlü ($r=0.08$) bir korelasyon bulunmuştur. Fakat bu korelasyon katsayısı önemsizdir ($p>0.05$). H. pylori negatif olan hastaların yaşları ile SVCAM-1 düzeyleri arasında zıt yönlü ($r=-0.09$) bir korelasyon bulunmuştur. Fakat bu korelasyon katsayısı önemsizdir ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Gastrik mukozanın hasara karşı inflamatuvar yanıtı gastrit olarak tanımlanmaktadır (1). Gastrit tüm dünyada çok yaygın olarak rastlanılan bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (2). Hastalıkta değişik etyolojilerde farklı klinik formların ve patolojilerin olmasının yanı sıra aynı etyolojide farklı klinik formlarında olması hastalığın seyrinde patogeneзде farklı yolların birlikte ayrı ayrı ve değişik yoğunlukta aktive olabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında gastritin en sık nedeni olan H. pylori asemptomatikten gastrik maligniteye kadar değişik düzeyde görülen kliniği ile tipiktir (134, 135).

H. pylori dünyanın her tarafında yaygın bir gram negatif bakteridir. Gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek sıklığa sahiptir (136). H. pylori ile enfekte tüm bireylerde histolojik gastrit vardır (137). H. pylori gastriti akut gastrit olarak başlar. H. pylori gastrik mukozada nötrofil infiltrasyonunu uyarmaktadır (138). İnflamasyon kronik safhaya geçtiğinde lenfositler, plazma hücreleri gibi mononükleer hücreler mukozayı infiltre eder. İnfiltratif hücreler kemokin ve sitokinlerin (IL-1, IL-8, TNF- α) salgılanmasına neden olur (139). H. pylori'nin kolonize olduğu bireylerin çoğunun asemptomatik olması ve bu anlatılan histolojik değişikliklerin her bireyde gelişmemesi nedeniyle bakteriye ait virulans özellikler ve konakçının yanıtını etkileyen faktörler önem kazanmıştır (140).

H. pylori'nin sahip olduğu patolojik özellikleri gastritteki patogenezi nasıl etkiledikleri tam anlaşılamamıştır. H. pylori'nin bazı mikrobiyolojik, biyokimyasal ve immünopatolojik özelliklerinin belirlenip patogeneздеki rolleri kısmen de olsa aydınlatılmıştır (142). Ancak bütününün aydınlatılması için daha çok çalışmaya gerek olduğu açıktır. Fakat kuşkusuz çeşitli faktörleri dikkate almak gerekmektedir. H. pylori bazı gastrik vasküler proçesi ile mide üzerindeki etkilerinin uygulanmasına dair artan kanıtlar vardır. Lökosit-endotel hücre ilişkileri gastrointestinal sistem inflamatuvar koşullarında kritik rol oynarlar (141). H. pylori enfeksiyonuna bağlı oluşan mikrovasküler ve parankimal hücre

disfonksiyonu, nötrofillerin aktive olarak interstisyuma göçüne bağlıdır (12). Lökositler migrasyon için öncelikle endotele tutunmaları gerekir (13). Bu noktada adezyon moleküllerine ihtiyaç duyar.

Adezyon moleküllerinin inflamasyonda oynadığı roller dikkate alınarak yapılan bir çok çalışma mevcuttur; bu çalışmalardan bir kısmında adezyon moleküllerinin inflamasyona dikkate değer şekilde katıldıkları saptanmıştır. Ayrıca mevcut patolojik tablo ile de uyumluluk gösterdikleri ortaya konulmuştur. Bu çalışmayla *H. pylori* gastritinde endotelde bulunan ve sitokinlerin uyarısı ile salgılanan VCAM-1'in artışı göstermeyi ve inflamasyonda diğer gastritlere göre bu yolağın daha yoğun bir şekilde işlev gördüğünü ortaya koymaya çalıştık.

Maciorkowska ve ark. *H. pylori* pozitif hasta, *H. pylori* pozitif asemptomatik ve *H. pylori* negatif üç grup çocukta SICAM-1, SVCAM-1, P-selectin düzeyleri yönünden bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonunda *H. pylori* pozitif hasta grubu ile hem asemptomatik hem de *H. pylori* negatif çocukların SVCAM-1 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır. SVCAM -1'in seviyeleri *H. pylori* pozitif gastriti olan hastalarda önemli ölçüde değişmiş ve enfeksiyon olanlarda daha yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada diğer adezyon molekülleri SICAM ve P-selektin yönünden fark bulunmamıştır. Ayrıca etkili bir eradikasyondan sonra SVCAM-1 düzeylerinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (144).

Hatz ve ark. tarafından yapılan 1997'deki bir çalışmada *H. pylori* ile alakalı antral gastritten muzdarip bireylerin endotel hücrelerinde VCAM-1 ve ICAM -1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Çalışma sonunda lökosit-endotel adezyonunda ICAM-1 ve VCAM-1'in önemli rol oynadığını göstermişlerdir (145).

Endotel hücrelerinin *H. pylori* ile bağlantılı gastritte nedenli bir role sahip olduğu hala bilinmemektedir. Innocenti ve ark. *H. pylori* pozitif duodenal ülser ve asemptomatik hastalardan aldıkları *H. pylori* ile insan göbek kordonu damar hücrelerini (HUVEC) stimüle ederek bir model ortaya koymuşlardır. VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin adezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmaları sonunda endotel hücrelerinin *H. pylori* ile enfekte olmuş gastrik mukozaya sürekli nötrofil toplanmasında aktif şekilde müdahil olduklarını

ve bu yüzden de ülser formasyonu ve doku hasarına katkıda bulduklarını göstermişlerdir. Ancak asemptomatik ve duodenal ülserden alınan *H. pylori*'nin uyardığı adezyon moleküllerinin düzeyleri yönünden fark bulamamışlardır (146).

Byrne ve ark.'nın yine *H. pylori* ile uyarılmış HUVEC modeli ile yaptıkları bir çalışmada ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Ancak aynı artışı P-Selektin için ortaya koyamamışlardır (147).

Oshima ve ark.'nın *H. pylori* enfeksiyonun sağlıklı bireylerde endotel fonksiyonuna etkilerini araştırdıkları bir çalışmada *H. pylori* pozitif ve negatif iki grup almışlardır. Bireylerde yaş, kan basıncı, LDL, CRP ile birlikte SVCAM-1 ve SICAM-1 düzeylerine baktıkları çalışma sonunda iki grup arasında fark bulamamışlardır. Ayrıca CRP düzeyleri ile SICAM-1 arasında pozitif bir korelasyon bulurken SVCAM-1'la korelasyon tespit edememişlerdir (148).

Galamb ve ark. *H. pylori* pozitif ve negatif iki grup arasında mide dokusunda immünohistokimyasal olarak SVCAM-1 artışını *H. pylori* pozitif lehine anlamlı bulmuşlardır (149).

Bu çalışmada *H. pylori* pozitif ve *H. pylori* negatif iki grup aldık. İki grubu SVCAM-1 düzeyleri yönünden karşılaştırdık. *H. pylori* pozitif 49 hastanın SVCAM-1 düzeyleri 740.00 ± 315.25 ng/mL, *H. pylori* negatif grubun ise 538.00 ± 182.42 ng/mL olarak bulduk. *H. pylori* pozitif grupta SVCAM-1 düzeyleri ($p < 0.05$) istatistiksel olarak daha fazlaydı. Bu çalışmada SVCAM-1 düzeyleri yönünden bulduğumuz sonuç; Maciorkowska ve ark., Hatz ve ark., Innocenti ve ark., Byrne ve ark. ve Galamb ve ark. yaptıkları çalışmalarla benzerlik gösterirken, Oshima ve ark. yaptıkları çalışma ile ters düşmektedir.

Çalışmamızın ve diğer çalışmaların sonuçları SVCAM-1 düzeyinin *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen gastrit hastalarında immüno-enflamatuvar tepkide önemli bir rol oynadığını göstermektedir. *H. pylori* gastritinin kronik evresinde diğer gastritlerden farklı olarak bu yolağı daha fazla kullandığını düşündürmektedir. VCAM-1 ligandı VLA-4 olduğu için sadece mononükleer hücrelere bağlanır (143). *H. pylori* gastritinin kronik sürecinde çoğunlukla mononükleer hücreler rol almaktadır (12, 143, 25, 53). Bu da çalışmamızın sonucunu desteklemektedir.

Pek çok faktör tümör anjiyogeneziyle alakalıdır ve tümör vasküler sistemimin oluşmasını teşvik ve devam ettirmekte muktedir olan VCAM-1 en önemli faktörlerden birisidir. Böylece VCAM-1 tümör büyüme ve metastazını direkt olarak stimüle edebilir (150). Ding ve ark. sağlıklı bir grupla kıyaslandığında tedaviden önce gastrik kanserli hastalarda SVCAM-1 serum konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir. Böylece SVCAM-1 konsantrasyonu gastrik karsinomanın tanısında bir öneme sahip olabilir. Buna ek olarak SVCAM-1 seviyeleri tümör aşaması ve yayılma derinliği arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Daha önemlisi lenf düğümü metastazı olan hastalardaki SVCAM-1 konsantrasyonunun lenf düğümü metastazı olmayan hastalardan dikkate değer şekilde daha yüksek oranda olduğunu ortaya koymuşlardır (151).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı H. pyloriyi kanserojen olarak kabul etmiştir. H. pylori kronik gastriti tedavi edilmez ise mide kanseri ve MALT lenfomaya neden olabilir. Yong ve ark. sağlıklı bir grupla kıyaslandığında tedaviden önce gastrik kanserli hastalarda SVCAM-1 serum konsantrasyonunun arttığını gösterdiler (151). Ayrıca VCAM-1'in anjiogenezde rol aldığı bilinmektedir (150). Bu çalışmada H. pylori pozitif gastritli hastalarda SVCAM-1 düzeyinin yüksek çıkması mide kanseri ile H. pylori ilişkisini kurabilir. Ancak bu yargıya varabilmek için mide kanseri hastalarında H. pylori pozitifliğine göre VCAM-1 düzeyini belirleyecek geniş çaplı çalışmalar gereklidir.

Maciorkowska ve ark. daha önce bahsettiğimiz çalışmalarında H. pylori ile enfekte çocuklardan aldıkları mide biyopsilerini inflamasyon yönünden değerlendirdiklerinde inflamasyon seviyesi ile SVCAM-1 düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı bulamamışlardır (144). Oshima ve ark.'nın H. pylori pozitif ve negatif sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada H. pylori pozitif grupta CRP düzeyini yüksek bulmuşlardır. Ancak CRP ile SVCAM-1 düzeyleri arasında korelasyon bulamamışlardır (148).

Bu çalışmada tüm hastalarda iki corpus iki antrum olmak üzere biyopsi aldık. İnflamasyon, aktivasyon, atrofi, intestinal metaplazi ve patolojik tanı ile SVCAM-1 düzeylerini karşılaştırdık. Ancak hiç birinde istatistiksel yönünden anlamlı bir farklılık gösteremedik ($p>0.05$). İnflamasyon düzeyi ile SVCAM-1

arasında iki grup arasında fark bulamamamız Maciorkowska ve ark. (144), Oshima ve ark. (148) buldukları sonuçla uyumludur. Ancak kronik gastritin seyrinde histopatolojik incelemelerde mononükleer hücreler yoğun olarak görülmesi bu hastalarda SVCAM-1 düzeyinin yüksek olması beklenebilir. Kronik gastritin aktivasyonundan nötrofiller sorumludur (2). Aktivasyon düzeyi ile SVCAM-1 düzeyleri arasında bu çalışmada olduğu gibi bir ilişki beklenmeyebilir. Ancak gerek inflamasyon gerekse aktivasyon düzeyleri ile SVCAM-1 düzeyleri arasındaki ilişki tanımlayabilecek hasta sayısına sahip değildik.

Maciorkowska ve ark. çalışmalarında gruptaki bireylerin yaşları arttıkça SVCAM-1 düzeylerinde anlamlı bir düşme tespit etmişlerdi (144). Bu çalışmada yaşla SVCAM-1 düzeyleri arasında *H. pylori* pozitif grupta aynı yönde ($r=0.08$) ve *H. pylori* negatif grupta zıt yönde ($r=-0.09$) bir korelasyon tespit ettik. Ancak istatistiksel olarak farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$). Ayrıca cinsiyet yönünden de SVCAM-1 düzeyleri arasında farklılığı önemli bulamadık ($p>0.05$).

Ohkuma ve ark. *H. pylori*'nin atrofi riskini 6,6 kat arttırdığını, intestinal metaplazi riskini de 5,5 kat arttırdığını belirtmişler. 60 yaş üstündeki intestinal metaplazi riskinin *H. pylori*'den bağımsız yaşla beraber artış gösterdiğini bildirmişler (152). Yine başka bir çalışmada HP'nin kronik aktif gastrit görülme riskini 90 kat arttırdığı belirtilmiş (153).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak *H. pylori* pozitif olan hastaların hepsinde histolojik gastrit mevcuttu. İnflamasyon seviyeleri *H. pylori* pozitif hastalarda %40.8 şiddetli, %55.1 orta, %4.1 hafifti. *H. pylori* negatiflerde ise %6.9 şiddetli %41.4 orta, %37.9 hafif ve %5.'inde inflamasyon yoktu. *H. pylori* durumuna göre inflamasyon düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0.05$).

Aktivasyon yönünden *H. pylori* pozitif grupta hastalar %24.5 şiddetli, %37.7 orta, %20.4 hafif ve %20.4 yok şeklinde yer alıyordu. *H. pylori* negatif grupta ise %3.4 şiddetli, %0 orta, %10.3 hafif ve %86.2'sinde aktivasyon yok şeklindeydi. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak *H. pylori* durumu aktivasyon düzeyi ile karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). *H. pylori* ve

ürez gastrik mukoza nötrofil infiltrasyonunu uyarmaktadır. Bu da H. pyloride aktivasyon düzeyinin yüksek oluşunu desteklemektedir.

H. pylori durumuna göre patolojik tanı yönünde karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). H. pylori pozitif olan bireylerde patolojik tanı kronik aktif gastrit (%79.6) iken H. pylori negatif olanlarda kronik gastrit (%65.5)'di. Kronik gastrit aktivasyonu H. pylori'nin kendisi gastrik mukozada nötrofil artışı uyardığı için H. pylori pozitiflerde bu sonuç zaten beklenmektedir.

Ancak H. pylori durumu atrofi ve inflamasyon düzeyine göre karşılaştırıldığında beklenenin aksine farklılık önemli bulunmadı ($p>0.05$). Bu sonucun gruplardaki hasta sayısının azlığına ve yaş ortalamasının düşüklüğüne bağladık. Çünkü daha önce büyük çaplı çalışmalarla bu bağlantı H. pylori pozitifliği yönünde gösterilmiştir (151).

H. pylori dünyanın yarısından fazlasını enfekte etmesi ve peptik ülser, gastrik karsinoma yönünden kabul edilmiş risk faktörü olması nedeniyle çok önemli bir sağlık sorunudur (46, 47). Ayrıca başarılı bir eradikasyon ile ortadan kaldırılabilir (109, 113). Ancak yüksek enfekte oranlarına rağmen ancak %10-15 semptom vermektedir. Bunda gerek H. pylori'ye ait faktörler gerekse konağa ait faktörler rol oynamaktadır (137).

Bu çalışmayla H. pylori enfeksiyonuna karşı konakta oluşan inflamatuvar cevapta nelerin etkili olduğu sorusuna bir yönden cevap bulmaya çalıştık. Sonuç olarak H. pylori pozitif olan grupta inflamasyonun önemli bir göstergesi SVCAM-1 düzeylerini H. pylori negatiflere göre anlamlı olarak yüksek bulduk. H. pylori gastritinin diğer gastritlerden farklı olarak VCAM-1 adezyon yolağını inflamasyonda daha fazla kullandığını ortaya koyduk. Çalışmamız H. pylori gastritinin patogenezinin ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla birlikte ışık tutacaktır.

6.SONUÇLAR

1- Çalışmaya alınan H. pylori pozitif bireylerin 23'ü (%46.9) kadın ve 26'sı (%53.1) erkekti. H. pylori negatif kontrol grubu bireylerin 19'u (%65.5) kadın ve 10'u (%34.5) erkekti. Cinsiyet yönünden gruplar arası fark önemsizdi ($p>0.05$).

2- Çalışmaya alınan H. pylori pozitif hastaların yaşları 41.04 ± 12.21 , H. pylori negatif kontrol grubunun ise 38.97 ± 14.46 bulunmuştur. Her iki grup arasında yaşlar yönünde fark önemsizdir ($t=0.67$; $p=0.500$ $p>0.05$).

3- H. pylori pozitif 49 hastanın SVCAM-1 düzeyleri 740.00 ± 315.25 ng/mL, H. pylori negatif grubun ise 538.00 ± 182.42 ng/mL olarak bulduk. İki grup arasındaki farklılık önemli bulundu ($p<0.05$).

4- Hastaların yaşı ile SVCAM-1 düzeyleri arasında H. pylori pozitif grupta aynı yönde ($r=0.08$) ve H. pylori negatif grupta zıt yönde ($r=-0.09$) bir korelasyon tespit ettik. Ancak bu istatistiksel olarak farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$).

5- Cinsiyet yönünden SVCAM-1 düzeyleri arasında farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

6- Mide biyopsileri Sydney Sınıflamasına göre inflamasyon, aktivasyon, atrofi ve intestinal metaplazi seviyeleri belirlendi. Bunlar SVCAM-1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında hiç birinde istatistiksel yönünden anlamlı bir fark gösterilemedi ($p>0.05$).

7- İnflamasyon seviyeleri H. pylori pozitif hastalarda %40.8 şiddetli, %55.1 orta, %4.1 hafifti. H. pylori negatiflerde ise %6.9 şiddetli %41.4 orta, %37.9 hafif ve %5.'inde inflamasyon yoktu. H. pylori durumuna göre inflamasyon düzeyi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0.05$).

8- Aktivasyon yönünden H. pylori pozitif grupta hastalar %24.5 şiddetli, %37.7 orta, %20.4 hafif ve %20.4 yok şeklinde yer alıyordu. H. pylori negatif grupta ise %3.4 şiddetli, %0 orta, %10.3 hafif ve %86.2'sinde aktivasyon yok

şeklindeydir. H. pylori durumu aktivasyon düzeyi ile karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0.05$).

9- Gruplar atrofi ve intestinal metaplazinin olup olmamasına göre H. pylori durumu yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

10- H. pylori durumuna göre patolojik tanı yönünde karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p<0.05$). H. pylori pozitif olan bireylerde patolojik tanı kronik aktif gastrit (%79.6) iken H. pylori negatif olanlarda kronik gastrit (%65.5) şeklindeydi.

11. Bu çalışma subgruplar genişletilerek sürdürmesi bazı yönleri ile daha açıklayıcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology* 1995;108:917-24.
2. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Gastritis. *Harrison's Principle of Internal Medicine. Companion Handbook. 14th ed. McGraw-Hill; 1998; 1610-6.*
3. Atherton JC, Cao P. Mosaicism in vaculating cytotoxin alleles of *H.pylori*. *J Biol Chem* 1995;270:17771-77.
4. Moran AD. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996;31: 22-31.
5. Stolte M, Meining A: The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2001;15: 591.
6. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100: 12-7.
7. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R ve ark. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
8. Houghton JM, Wang TC. Tumors of the Stomach. "Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management" (Ed. M. Feldman, LS Friedman, LJ Brandt)'da, VIII. Baskı, Saunders, Philadelphia, ABD,2006; 1139-70.
9. El-Zimaity HM. Gastric atrophy, diagnosing and staging. *World J Gastroenterol* 2006;12: 5757-62.
10. Rubin CE. Are there three types of *Helicobacter pylori* gastritis? *Gastroenterology*1997;112:2108-10.

11. Wyle FA. *Helicobacter pylori*: Current perspectives. *J Clin Gastroenterol* 1991;13: 114-24.
12. Shimizu T, Kusugami K, Ina K, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastric ulcer exhibits enhanced mucosal chemokine activity at the ulcer site. *Digestion* 2000; 62: 87-94.
13. Abbas K.A., Lichtman A.H. *Cellular and Molecular Immunology*. 5th Ed. California Chapter: 6. p.:105-127, Chapter: 11. p.:243-275; Chapter: 12. p.:275-298; 2003.
14. Kelly K.A., Natarajan S., Ruther P., Wisse A., Chang M.A., Ault K.A. *Chlamydia trachomatis* infection induces mucosal addressin cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1, providing an immunologic link between the fallopian tube and other mucosal tissues. *J. Infect. Dis.* 2001; 184:885-91.
15. Lee EL, Feldman M. Gastritis and Gastropathies. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology / Diagnosis /Management*. Saunders Elsevier. 2006; Vol 1: 1067-88
16. Kaur G, Raj SM: A study of the concordance between endoscopic gastritis and histological gastritis in an area with a low background prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Singapore Med J* 2002;43: 090
17. Correa P: Chronic gastritis: A clinicopathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 504
18. Appelman H: Gastritis: Terminology, etiology, and clinicopathological correlationsanother biased view. *Hum Pathol* 1994; 25: 1006
19. Dixon M, Genta R, Yardley J, et al: Classification and grading of gastritis. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 116

20. Franceschi F, Genta RM, Sepulveda AR. Gastric mucosa: long-term outcome after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2002; 37 Suppl 13: 17-23.
21. Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. *Helicobacter pylori* acute gastritis: histological, endoscopical, clinical, and therapeutic features. *Am J Gastroenterol*. 1991.Nov;86(11):1592-5
22. Dheer S, Levine MS, Redfern RO, et al: Radiographically diagnosed antral gastritis: Findings in patients with and without *Helicobacter pylori* infection. *Br J Radiol* 2002; 75: 805
23. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Gastritis. *Harrison's Principle of Internal Medicine. Companion Handbook*.14th ed. McGraw-Hill; 1998; 1610-6.
24. Genta R, Hamner H: The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:740
25. Meshkinpour H, Orlando R, Arguello J, et al: Significance of endoscopically visible blood vessels as an index of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1979;71:376
26. Kitago M, Inada T, Igarashi S, et al: Multiple gastric carcinoid tumors with type A gastritis concomitant with gastric cancer: A case report. *Oncol Rep* 2001;8:343
27. Presotto F, Sabini B, Cecchetto A, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric autoimmune diseases: Is there a link? *Helicobacter* 2003;8: 578
28. The Eurohepygast Study Group: Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: Results of the Eurohepygast study. *Gut* 2002; 50: 779
29. Toshifumi O, Fujiki K, Takashimizu I, et al: Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 5: 380
30. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al: Isolated granulomatous gastritis

successfully treated by *Helicobacter pylori* eradication: A possible association between granulomatous gastritis and *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2003;38:371

31. Koyama S, Nagashima F: Idiopathic granulomatous gastritis with multiple aphthoid ulcers. *Intern Med* 2003; 42: 691

32. Bigotti G, Coli A, Magistrelli P, et al: Gastric adenocarcinoma associated with granulomatous gastritis. Case report and review of the literature. *Tumori* 2002; 88:163

33. Soulis ZV, Ravichandram P, Esber E. Collaprnous Gastritis: A Case Refort, Morphologic evaluation, and review. *Mod Pathol* 2000; 13 (5): 591-6.

34. Haot J, Jouret A, Willette M, Gossuin A, Mainguet P. Lymphocytic gastritis-prospective study of its relationship with varioliform gastritis. *Gut* 1990; 31:282-5

35. Fritsch J, Krügel V, Aigner T, Pluta L, Schütz A. Eosinophilic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication. *Z Gastroenterol*. 2008 Dec;46(12):1372-5.

36. Cohen J: Surgical treatment of recalcitrant radiation-induced gastric erosions. *Head Neck* 2000; 22: 303.

37. Ouentin V., Dip N., Thouveny F., L'Hoste P., Croue A., Boyer J. Chronic ischemic gastritis: case report of a difficult diagnosis and review of the literature. *Endoscopy*. 2006 May; 38(5): 529-32.

38. Ruiz AR Jr, Borum ML, Cytomegalievirus hemorrhagic gastritis. *AIDS Patient Care STD* 2001; 15: 1

39. Lagasse JP, Causse X, Legoux JL, et al. Cytomegalievirus gastritis simulating cancer of the Linitis plastica type on endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1998;30:S101

40. Laine L, Ahnen D, Mclain C, et al. Potential gastrointestinal effect of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651

41. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:116-28.

42. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-3.
43. Bank S, Greenberg RE. The prevalence of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Arch Intern Med* 1990;150: 2053-57
44. Blincow E, Caruso V, Goodwin S, Hill R, Pearman J, Worthy P. *Campylobacter pyloridis* and gastritis in children. *Lancet* 1986; 1: 387-90
45. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19
46. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-9.
47. Anonymous. Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
48. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
49. Forman D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 71-6.
50. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88.
51. Graham DY, Malaty HM, Go MF. Are there susceptible hosts to *Helicobacter pylori* infection? *Scand J Gastroenterol* 1994;205:6-10.
52. Go MF, Graham DY. Determinants of clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection: duodenal ulcer. *Kluwer Academics Publishers* 1994; 421-8.
53. Özden A, Dumlu S, Soylu K ve ark. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun Ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 3: 664-8.

54. Parsonnet J, Perez GI. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* in cohort epidemiologist. *Gastroenterol* 1992;102:41-6.
55. Court M, Robinson PA, Dixon MF, Jeremy AH, Crabtree JE. The effect of gender on *Helicobacter felis*-mediated gastritis, epithelial cell proliferation, and apoptosis in the mouse model. *J Pathol* 2003; 201: 303-11
56. Özden A. *Helicobacter pylori*. İçinde Özden A, Şahin B, Yılmaz U ve Soykan İ.(yazarlar) *Gastroenteroloji*. Ankara: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti., 2002:113-26
57. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter Pylori*. In Feldman M, Scharschmidt and Sleisenger (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*. Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2004: 732-45
58. Bhattacharjee M, Bhattacharjee S, Gupta A, Banerjee RK. Critical role of an endogenous gastric peroxidase in controlling oxidative damage in *H. pylori*-mediated and nonmediated gastric ulcer. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 731-43
59. Marshall B. *Helicobacter pylori* 20 years on. *Clin Med*. 2002 Mar-Apr; 2(2): 147-52.
60. Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 21-42.
61. Marshall BJ, Goodwin CS. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett* 1984; 24: 83-8.
62. Knigge KL. The role of *Helicobacter pylori* in gastrointestinal disease. *Posgrad Med* 2001; 110: 71-2.
63. Fennertry MB. *Helicobacter pylori*. Review Article *Arch. Item Med* 1994;153:721-7.
64. Monteiro L, Gras N, Megraud F. Magnetic immuno-PCR assay with inhibitor removal for direct detection of *Helicobacter pylori* in human feces. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3778-80.
65. Blaster MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:1-5.

66. Dunn BE. Pathogenesis mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 43-57.
67. Hazell SL, Lee a, Brady L, Hennessy W. *Camphylobacter pyloridis* and gastritis associated with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;153:658.
68. Xia H, Keane CT, Chen J et al. Transportation of *Helicobacter pylori* culture by optimal systems. *J Clin Microbiol* 1994;32: 3075-77.
69. Fidan I, Türet S. *H.pylori* enfeksiyonunda patogenez ve tanı. *Enfeksiyon Dergisi*;1999; 13: 455-60.
70. İsrail DA, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*- induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1271-90.
71. Go MF, Crow SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29: 649-71.
72. Winsdor HM, O'Rourke. Bacteriology and taxonomy of *H.pylori*. *Gastroenterology Clin of North Am* 2000;29: 633-45.
73. Boren T, Falk P, Roth KA et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993;262:1892-5.
74. Kichner T Steininger H, Faller G. Immunopathology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Digestion* 1997; 58:14-6.
75. Calam J. *Helicobacter pylori*, acid and gastrin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:310-7
76. Choi J, Yoon SH, Kim JE, Rhee KH, Youn HS, Chung MH. Gene-specific oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Int J Cancer* 2002; 99: 485-90
77. Yoshida N, Sugimoto N, Ochiai J, et al. Role of elastase and active oxygen species in gastric mucosal injury induced by aspirin administration in

Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 2: 191-7

78. Nakajima N, Kuwayama H, Ito Y, Iwasaki A, Arakawa Y. *Helicobacter pylori*, neutrophils, interleukins, and gastric epithelial proliferation. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 198-202

79. Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 2: 1-12.

80. Kadanalı A, Özkurt Z. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenezi ve ilişkili hastalıkları. *Klimik Dergisi* 2004; 17(3): 146-50

81. Metz CD, Walsh HJ. Gastroduodenal ulcer disease and gastritis. *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000, ch 107, pp. 824-44.

82. Marshall B, Windsor H. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin. North Am.* 2005 Mar; 89(2): 313-44.

83. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402

84. Sakagami T, Vella J, Dixon MF, et al. The endotoxin of *Helicobacter pylori* is a modulator of host-dependent gastritis. *Infect Immun* 1997; 65: 3310-6

85. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: 851-6

86. Memik F. Her yönüyle peptik ülser. İstanbul:Nobel tıp kitapçevleri Ltd. Şti.,2003: 49-89

87. Fei BY, Xia B, Deng CS, et al. Association of tumor necrosis factor genetic polymorphism with chronic atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma in Chinese Han population. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1256-61

88. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-9
89. Sugiyama T. Development of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 12-20
90. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71: 297-301
91. Cahill RJ, Kilgallen C, Beattie S, Hamilton H, O'Morain C. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. *Gut* 1996; 38: 177-81
92. Steininger H, Faller G, Dewald E, Brabletz T, Jung A, Kirchner T. Apoptosis in chronic gastritis and its correlation with antigastric autoantibodies. *Virchows Arch* 1998; 433: 13-8
93. Bedoya A, Garay J, Sanzon F, et al. Histopathology of gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children from populations at high and low gastric cancer risk. *Hum Pathol* 2003; 34: 206-13
94. Kato S, Onda M, Matsukura N, et al. *Helicobacter pylori* infection and genetic polymorphisms for cancer-related genes in gastric carcinogenesis. *Biomed Pharmacother* 1997; 51: 145-9
95. Yamagata H, Kiyohara Y, Aoyagi K, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1962
96. Ferraccioli GF, Sorrentino D, De Vita S, Casatta L, Labombarda A, Avellini C, Dolcetti R, Di Luca D, Beltrami CA, Boiocchi M, Bartoli E. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut* 1996; 83: 837-40.

97. Carlson SJ, Yokoo H, Vanagunas A. Progeression of gastritis ta monocional B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of Helicobacter pylori. JAMA 1996;275:937-89.
98. Blaser MJ. Helicobacter pylori and other gastric Helicobacter species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2557-67.
99. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994; 71: 437-9.
100. Brea ML, Alarcon T. Diagnosis of Helicobacter pylori. Current opinion in Gastroenterology 1997;13: 13-19.
101. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classifi cation and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-81
102. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: urease test. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29: 871-9.
103. Köksal F. H.pylori tanısında mikrobiyolojik yaklasım. H.pylori sempozyumu Ankara 2005: 28-48.
104. Megraud F. Advantages and disadvantages of current diagnostic test for detection of H.pylori. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 57-62.
105. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of H.pylori. serologic testing. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29: 853-62.
106. Cutler AF. Testing for Helicobacter pylori in clinical practise. Am J Med 1996;100: 35-41.
107. Chey WD. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: 14C Urea Breath test. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29: 895-903.

108. Ishihara S, Kaji T, Kawamura A et al. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 611-4.
109. Makristathis A, Barousch W, Pasching E et al. Two enzyme immunoassay and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *American Society for Microbiology* 2000;3710-4.
110. Tuncer M. *Helicobacter pylori*. *Güncel Durum Aktüel Tıp Dergisi* 2004;9: 25-8.
111. Işıksal F, Çolakoğlu S, Köksal E, Polat E, Yetgin M. *Helicobacter pylori* antibiyotik direnci. *Turk J Gastroenterol* 2003;141:SB 07/5.
112. Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, Levine JG. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3393-8.
113. Hatemi I, Telaku S, Dogusoy G, Bal K, Uzunismail H. Ranitidin bizmut sitrat içeren iki farklı kombinasyonun *Helibakter pylori* eradikasyonunda etkinliği. *Turk Gastroenterol* 2003;14:PB 08/8.
114. Alkim H, İşcan M. *Helibacter* eradikasyonunda ranitidin bizmut subsitratlı ve proton pompa inhibitörü kombinasyonların etkinliğinin karşılaştırılması. *Turk J Gastroenterol* 2003;14: PB 08/36.
115. Boehme M.W.J., Raeth U., Scherbaum W.A., Gale P.R., Stremmel W. Interaction of endothelial cells and neutrophils in vitro. *Clin. Exp. Immunol.* 2000;119:250-4.
116. Feldman M. Intercellular adhesion molecules. In: Roitt I, Brastaff J, Male D, eds. *Immunology*. Barselona: Mosby, 1996;143-5.
117. Dicle G. Adezyon Molekülleri. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004; 2: 95-102.

118. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
119. Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat (Basel)* 1994; 149: 165-9.
120. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K ve ark. Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature* 1987; 329: 341-3.
121. Yang B, Zahang L, Turley EA, identification of two hyaluronan binding domains in the hyaluronan receptor RHAMM. *J. Biol. Chem* 1993; 268: 8617-23.
122. Patarroyo M. Leukocyte adhesion in host defense and tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 60: 333-6.
123. Wilson GA. *Cell Adhesion Molecules Fundamental Facts*, R&D Systems, 1996
124. Crockard AD, Boylan MT. Corticosteroids Effects on Neutrophil Adhesion Molecules. *Int J Clin Laboratuvar Res* 1998; 28: 110-5.
125. Ozaki H, Ishii K, Horivchi H ve ark. Combined treatment of TNF and IFN- γ causes redistribution of junctional adhesion molecule in human endothelial cells. *J Immunol* 1999; 163: 553-7.
126. Schmid-Schonbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 93-131.
127. Foster CA. VCAM-1 / Alfa 4 integrin adhesion pathway; therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98: 270-7.
128. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L and Meyer J. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 18; 104: 1336-42.
129. Ergüler G, Demir N ve Demir R Adezyon Moleküllerinin Yapısal özellikleri ve fonksiyonları, *T Klin Tıp bilimleri*, 2002; 22, 313-27.

130. Fukuda T, Kawano H, Ohyama K, Li H-P, Takeda Y, Oohira A, Kawamura K. Immunohistochemical localization of neuroCAM and L1 in the formation of thalamocortical pathway of developing rats. *J Comp Neurol* 1997; 382: 141-52.
131. Szekanecz Z, Haines GK, Harlow LA, Shah MR, Fong TW, Fu R, Lin SJ, Koch AE. Increased synovial expression of the adhesion molecules CD66a, CD66b, and CD31 in rheumatoid and osteoarthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76: 180-6.
132. Springer TA. Adhesion receptors of immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
133. Paulson JC. Selectin/ carbohydrate- mediated adhesion of leukocytes. In: Harlan JM, Lui DY, eds. *Adhesion: Its role in inflammatory disease*. New York: WH Freeman, 1992;104-35.
134. Thoreson, A. C., A. Hamlet, J. Celik, M. Bystrom, S. Nystrom, L. Olbe, and A. M. Svennerholm. Differences in surface-exposed antigen expression between *Helicobacter pylori* strains isolated from duodenal ulcer patients and from asymptomatic subjects. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 3436–41.
135. Zheng, P. Y., J. Hua, K. G. Yeoh, and B. Ho. Association of peptic ulcer with increased expression of Lewis antigens but not cagA, iceA, and vacA in *Helicobacter pylori* isolates in an Asian population. *Gut* 2000; 47: 18–22.
136. Blaser, M. J.. The role of *Helicobacter pylori* in gastritis and its progression to peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9: 27–30.
137. Garza-Gonzales E, Boskues-Padilla FJ, Mendoza-Iberra SI, Flores-Gutierrez JP, Maldonado-Garza HJ, Perez-Perez GI. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8-251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer. *BMC Cancer* 2007;7: 70-5.
138. Noffsinger AE, Stemmermann GN, Kim OJ, Fenoglio-Preiser CM. Gastric cancer pathology. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Teper JE, Eds. *Gastrointestinal Oncology*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co. 2002; 355-69.

139. Kim JS, Jung HC, Kim JM, Song IS, Kim CY. Interleukin-8 expression by human neutrophils activated by *Helicobacter pylori* soluble proteins. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1249-55
140. Salehi Z, Jelodar M H, Rassa M, Aheki M. *Helicobacter pylori* cagA status and peptic ulcer disease in Iran. *Dig Dis Sci* 2008; PMID: 18612816
141. Panes, J. and Granger, D.N. *Gastroenterology* 1998; 114, 1066-90.
142. Kusters JG., van Vliet AH., Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbial Rev* 2006; 19: 449.
143. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991; 338: 83-4
144. Maciorkowska E, Kaczmarek M, Panasiuk A, Kondej-Muszynska K, Kemon A. Soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P-selectin in children with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11(43): 745-6750
145. Hatz, R. A., G. Rieder, M. Stolte, E. Bayerdorffer, G. Meimarakis, F. W. Schildberg, and G. Enders. Pattern of adhesion molecule expression on vascular endothelium in *Helicobacter pylori*-associated antral gastritis. *Gastroenterology* 1997; 112:1908–19
146. Innocenti M, Thoreson AC, Ferrero RL, Stromberg E, Bolin I, Eriksson L, Svennerholm AM, Quiding-Jarbrink M. *Helicobacter pylori* induced activation of human endothelial cells. *Infect Immun* 2002; 70: 4581-90
147. Byrne MF, Corcoran PA, Atherton JC, Sheehan KM, Murray FE, Fitzgerald DJ, Murphy JF. Stimulation of adhesion molecule expression by *Helicobacter pylori* and increased neutrophil adhesion to human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett* 2002; 532: 411-4
148. Oshima T, Ozono R, Yano Y, Oishi Y, Teragawa H, Higashi Y, Yoshizumi M, Kambe M. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic

inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005 19;45(8):1219-22.

149. Galamb O, Gyorffy B, Sipos F, Dinya E, Krenacs T, Berczi L, Szoke D, Spisak S, Solymosi N, Nemeth AM, Juhasz M, Molnar B, Tulassay Z. *Helicobacter pylori* and antrum erosion-specific gene expression patterns: the discriminative role of CXCL13 and VCAM1 transcripts. *Helicobacter.* 2008;13(2):112-26.

150. Muller AM, Weichert A, Muller KM. E-cadherin, E-selectin and vascular cell adhesion molecule: immunohistochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic pulmonary adenocarcinoma? *Virchows Arch* 2002; 441: 41-6

151. Ding YB, Chen GY, Xia JG, Zang XW, Yang HY, Yang L. Association of VCAM-1 overexpression with oncogenesis, tumor angiogenesis and metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2003 Jul;9(7):1409-14.

152. Ohkuma K, Okada M, Murayama H, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1105-12

153. Satoh K, Osawa H, Yoshizawa M, Nakano H, Hirasawa T, Kihira K, Sunago K. Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system. *Helicobacter* 2008;13:225-9.