

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

33115

**DUODENAL ÜLSER İLE HLA B5 VE HLA B12  
DOKU GRUPLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Muammer BİLİR



İstanbul - 1995

## İÇİNDEKİLER

KONU	SAYFA
GENEL BİLGİLER	1
OLGULAR ve YÖNTEM	2
BULGULAR	23
TARTIŞMA	25
ÖZET	30
KAYNAKLAR	32
	33

*Tüm eğitimim boyunca uygun ortam ve koşulların oluşturulmasında yardımcı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Uğur Ülkü'ye, Tez çalışmalarım sırasında değerli fikirlerinden yararlandığım ve destek gördüğüm Hocam Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İsmail Dinç'e, ayrıca yetişmemde büyük katkı ve emekleri olan, her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen Bronkopnömoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Seyhan Çelikoğlu'na, tez çalışmalarımdaki yardımlarından dolayı Dr. Kenan Midilli ve Ecz. Erkan Yılmaz'a içtenlikle teşekkür ederim.*

**Dr.Muammer BİLİR**

## **KONU**

HLA B5 ve HLA B12 doku grupları ile duodenal ülser arasındaki ilişki araştırıldı. 36 duodenal ülserli erkek hasta ile 36 erkek sağlıklı böbrek vericisinde HLA B5 ve HLA B12 doku grupları sıklıkları karşılaştırıldı. Ayrıca her iki grupta kan grupları tayin edilerek kan grubu ve duodenal ülser arasındaki ilişki incelendi.

## GENEL BİLGİLER

### PEPTİK ÜLSER

Peptik ülser asit pepsin içeren mide sıvısının bazı kolaylaştırıcı faktörlerin yardımı ile başlıca mide ve duodenumda oluşturduğu ve muskularis mukozayı da içine alan sınırlı bir doku kaybıdır (1).

#### Epidemiyoloji:

Peptik ülser, dünyanın her yerinde, her ırkta ve her cinsde görülen yaygın bir hastalıktır. Diğer hastalıkların aksine kesin ülser tanısı için uygulanması gereken endoskopi gibi yöntemlerin geniş popülasyonlara uygulanması güç olduğundan, kesin ülser sıklığının saptanması da güçtür. Bununla birlikte, Mansove ve Machon, ABD'de erkek doktorlar üzerinde yaptığı araştırmada hayat boyu prevalans % 10, yıllık insidans % 0.3 bulunmuştur (1) (2).

ABD yıllık yeni duodenal ülser sayısının 200 000-400 000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Yüksek rekurens hızından dolayı, yıllık toplam hasta sayısı yaklaşık 4.5 milyondur(1). 1950 yılı ortalarında, duodenal ülsere bağlı ölüm erkek kadın oranı 5/1 iken, 1980 yılında bu oran 1.3/1 oranında düşmüştür (3).

#### Prevalans (3,4) :

20. yüzyılın başında, erkeklerin % 10'unda, hayatlarının herhangi bir döneminde duodenal ülser görülürken, son zamanlarda, İngiltere gibi ülkelerde düşüş, HongKong gibi ülkelerde artış gözlemlenmiş, Almanya'da bir değişiklik görülmemiştir. Yıllık insidans, Japonya'da binde 1, Norveç'de 1.5, Birleşik Devletler'de 1.8, İskoçya'da 2.7 oranındadır. Ayrıca ülser sıklıkları, ülke içerisinde de farklılıklar gösterir. ABD'de, siyah ırka göre beyaz ırkta, Endonezya'da Javalılara göre Çinlilerde daha siktir. Tüm dünyada, hem sıcak hem de soğuk ülkelerde ülser sıklığı kış aylarında artış gösterir. Son birkaç on yılda, bir çok ülkede, ülser sıklığının yaşlılarda arttığı bildirilmiştir. Erkek/Kadın oranı ülkeden ülkeye değişmektedir. Örneğin bu oran, ABD'de 1/1, Hindistan'da 18/1 iken, geçen dekat bu oran, ABD'de 2/1 dir. Duodenal ülser ile gastrik ülser oranları da coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Japonya'da duodenal ülser/gastrik ülser oranı 10/8 iken, Afrika'da 19/1, Hindistan'da 32/1 dir. Plasebo ile iyileşme, Filipinler'de %5 iken, Meksika'da % 78 dir. Tüm bu farklılıkların nedeni,

analjezik kullanımı, sosyal stres, sigara kullanımı, Helicobacter pylori, diyetle bağılı faktörler ve genetik faktörler gibi faktörlerin çok çeşitli oluşudur. Genetik faktörlerin rol oynadığı aile çalışmalarında, ikizler üzerinde yapılan araştırmalarda kan grubu çalışmalarında elde edilen bilgilerle desteklenmiştir. 30 yaşın altında ülser görülenlerde ailevi yoğunlaşma daha sıktır. O kan grubu prevalansı, semptomların geç ortaya çıkışı ile ilişkili bulunmuştur.

Diğer genetik markerler ise nonsekretuar durum, HLA antijenleri,  $\alpha_1$  antiripsindir. MEN1, feniltiyokarbanit damar duyarlılığı gibi genetik sendromlar da genetiğin rolünü desteklemektedir. Duodenal ülser gelişimindeki en iyi fizyolojik marker hala otosomal dominant geçen hiperpepsinojenemi F dir. Ancak son yayınlarda Helicobacter pylori gastritlerinin iyileşmesinden sonra serum pepsinojen I düzeyinin düştüğü bildirilmektedir.

## GELİŞİMİNDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

**Genetik:** Ülser patogeneğinde genetik faktörler önemli rol oynar. Peptik ülser patogeneğinde genetik faktörlerin rolünü gösteren bulgular şunlardır:

**A) Familial peptik ülser vakaları:** Duodenal ülserli hastaların birinci dereceden akrabalarında, hayat boyu duodenal ülser gelişme prevalansı genel topluma oranla üç kat fazladır (1). Monozigot ikizlerde konkordan ülser görülme sıklığı dizigot ikizlere göre % 50 daha sıktır (1).

**B) Kan grubu ve sekretuar durum ilişkisi:** Liverpool, Portekiz, İngiltere, Norveç ve Amerika'da yapılan çalışmalarda duodenal ülser hastalarında O kan grubu sıklığı daha yüksek bulunmuştur.(5-6). Vücut sıvılarında ABO antijeni olmayan ister kadın ister erkek olan nonsekretuar kişilerde sekretuar kişilere göre duodenal ülser gelişim riski yaklaşık 1,5 kat artmaktadır (7). İster kadın ister erkek nonsekretuar kişilerde duodenal ülser gelişim riski normal popülasyona göre %45 artar (7).

O kan grubu, hem nonsekretuar olan kişilerde genel popülasyona göre bu risk daha yüksek olup, yaklaşık 2.5 katına çıkar (8). Peptik ülserin genetik komponenti olduğuna ait bulgular

otozomal dominant geçişli pepsinojen I'in yüksek olduğunun bazı ailelerde gösterilmiş olmasıdır. Hiperpepsinojenemi I varlığı, ülser olan kişilerde ülserin subklinik markeri olarak kabul edilir (9-10). Kardeşlerin birinde veya birden fazlasında duodenal ülser olan rastgele kardeş serilerinin % 50'den fazlasında hiperpepsinojemi I saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, hiperpepsinojemi I olan ülserli kişilerin kardeşlerinde hiperpepsinojemi I bulunmuş ülserli normoprepsinojemik olan kişilerin kardeşlerinde de normopepsinojemi bulunmuştur (11).

Hiperpepsinojemi I belirgin duodenal ülser öyküsü olan ailelerde otozomal dominant geçiş gösterdiği saptanmıştır. Ancak ister normopepsinojenemik ister hiperpepsinojenemik olan kardeşlerde, normal popülasyon prevalansı ile kıyaslandığında, duodenal ülser riski artmıştır (11).

Duodenal ülser oluşum riski, 0 kan grubu olanlarda istatistiksel olarak daha fazladır. Bunun yanısıra, bir çalışmada, pepsinojen Fenotip A ile 0 kan grubu kombinasyonu duodenal ülser'de % 64 kontrollerde % 40 bulunmuştur.

Bu çalışmada, pepsinojen Fenotip A, duodenal ülser hastalarında daha yüksek bulunmuştur. 0 kan grubu ve pepsinojen Fenotip A geçişlerinin birbirinden bağımsız olduğu, ancak pepsinojen A ile 0 kan grubu birlikteliğinin duodenal ülser riskini artırmakta olduğu sonucuna varılmıştır (12).

**Familial Hipergastrinemik Peptik Ülser:** Burada, ailevi antral orijinli G hücresi hiperfonksiyonuna bağlı bir hipergastrinemi mevcuttur. Bu da, genetik olarak hiperpepsinojen I ile ilişkili duodenal ülser ile tokluk serum gastrin yanıtı normalden farklı olanlardan farklı bir tablodur (13).

#### **HLA ile Duodenal ülser ilişkisi**

HLA ile duodenal ülser arasında ilişki olduğuna ait kanıtlar, Rotter ve arkadaşlarının 1977 yılında 54 erkek üzerinde yaptığı çalışmada bildirilmiştir. HLA ile duodenal ülser arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışma olan bu çalışmada, HLA B 5 sahibi beyaz erkeklerde RR 2.9 saptanmış; bu risk, 0 kan grubu ve nonsekretuar durum kombinasyonunun oluşturduğu riskten daha büyük bulunmuştur (14).

1979 yılında, Ellis'in 78 erkek ve 23 duodenal ülserli kadın hasta üzerinde yaptığı çalışmada HLA B12 doku grubu için duodenal ülser gelişim riski 2.1 bulunmuştur. Aynı çalışma, yukarıdaki çalışma ile birleştirilerek değerlendirildiğinde, HLA B12 için relatif risk

(RR) 1.6, HLA B 5 için RR 2 olarak hesaplanmıştır (15). 1980 yılında duodenal ülser, Bulgaristan'da, klinik ve radyolojik olarak, 405 hasta 1085 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada, HLA B17 ile HLA Bw 21 sıklıkları artmış bulunmuştur. A kan grubuna sahip hasta grubunda HLA B12 sıklığı "yüksek" bulunmuştur (16). 1982 yılında Avustralya'da farklı etnik kökenlere sahip beyazlarda yapılan çalışmada HLA B5 ve HLA B12 arasında bir ilişki saptanmamıştır (17). 1983 yılında yayınlanan bir çalışmada, duodenal ülserli hastalar arasında HLA antijeni dağılım sıklıkları arasında bir fark bulunamamış, ancak gastrik ülserli hastalarda HLA Bw49 daha yüksek olduğu gözlenmekle birlikte, bu istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (18).

HLA ile yapılan bu çalışmalar küçük seriler üzerinden yapılmış olduğundan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **Duodenal ülserle birlikte görülen hastalıklar:**

Duodenal ülserle birlikte görülen hastalıklar Tablo'da gösterilmiştir (19):

#### **Duodenal ülserle birlikte görüldüğüne dair kuvvetli kanıtlar bulunan hastalıklar**

Zollinger-Ellison sendromu (gastrinoma)

Sistemik mastositis

Multipl endokrin neoplazi tip I

Kronik pulmoner hastalıklar

Kronik böbrek hastalıkları

Karaciğer sirozu

Böbrek taşı

$\alpha_1$  antitripsin eksikliği

#### **Duodenal ülserle ilişkili olduğunu düşündüren kanıtlar bulunan hastalıklar**

Crohn hastalığı

Multipl endokrin neoplazi olmadan hiperparatiroidizm

Koroner arter hastalığı

Polistemia vera

Kronik pankreatit



Duodenal ülser ile birçok kronik hastalıkların birlikte görüldüğüne dair bildirimler vardır. Bu bağlantılardan sorumlu mekanizmalar kısmen bilinmektedir. Kronik pulmoner hastalık ve duodenal ülser arasında bir ilişki gösterilmiştir. Duodenal ülser prevalansı kronik pulmoner hastalıkta normalden beş kat fazladır; mekanizması bilinmemektedir.

Zollinger Ellison sendromunda artmış gastrin, mastositozda artmış histamin, kistik fibrozda  $\alpha_1$  antitripsin eksikliği bikarbonat sekresyonunun azalmış olması duodenal ülsere sebep olur. Hepatit sirozda gastrik hormonların yeterince inaktive edilememesinden dolayı duodenal ülser riski genel popülasyona göre 5 veya 8 kat artmıştır (31) (32) (33) (34).

**Sigara** içimi ile duodenal ülser insidansı, reküransları, komplikasyonları, iyileşmenin gecikmesi arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu bilinmektedir. Sigara içenlerde duodenal ülser sıklığı içmeyenlere göre 1.6 daha yüksek bulunmuştur. Sigaranın hangi mekanizma ile ülser patojenezinde rol oynadığı tam bilinmemektedir. Ancak sigara içiminin kendisi, mide asit salınımını artırmamakla birlikte, mide asit salınımı, içmeyenlere göre daha yüksektir ve tetragastrine karşı duyarlılık artmıştır (20) (21). Bunun yanı sıra, ülseri olsun olmasın, sigara içenlerde Serum pepsinojen I seviyeleri içmeyenlere göre yüksektir. Sigara içen duodenal ülserli kişilerde duodenal ülsersiz sigara içenlere göre serum pepsinojen I seviyesi yüksektir.

**Nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAID)** ciddi yan etkileri, insidansları genelde düşük olmakla birlikte, özellikle yaşlılar, kadınlar ve öncesinde ülserli olanlarda hayatı tehdit edici yan etkiye sahiptir.

NSAID kullanımından dolayı gelişen üst GİS kanama komplikasyonlarının mortalitesi % 10'dur. Nonsteroidler mide antrumuna ve bunun yanı sıra duodenuma doğrudan ve dolaylı olarak prostoglandin sentez inhibisyonu mekanizması ile zarar verir. Bir çalışmada varis dışı üst GİS kanaması nedeni ile gelen hastaların %40'ından fazlasında NSAID alma öyküsü saptanmıştır. Bu oran, toplumdaki NSAID kullanım oranının açıkça üzerindedir (22). Amerika'da toplumun %1.2'nin günlük NSAID aldığı tahmin edilmektedir (23).

**Alkol** % 20 konsantrasyon üzerinde transmural gastrik potansiyel farkı azaltmakta olup, akut mukozal hasar oluşturmaktadır (24).

% 5'den düşük konsantrasyonlarda etanol, mide asit salgısını hafifçe artırmakta yüksek konsantrasyonlar da ise azaltmaktadır (25). Şarap ve bira, mide salgısının gerçek uyarıcısıdır

ve bunların bileşimleri, serum gastrin artışına sebep olur. Ancak bunların ülserogeneziyle ilişkisi gösterilememiştir (26-27). Bazı çalışmalarda ise alkol tüketimi ile peptik ülser arasında doğrudan bir korelasyon bulunmamakla birlikte, kafein tüketimi ve alkol tüketimi ve sigara içimi arasında bir korelasyon bulunmuştur (20).

**Diyet** ile duodenal ülser arasında ilişki kurmayı sağlayacak yeterli bulgu yoktur. Ancak kafeinli ve kafeinsiz çaylar, kahveler, cola, bira, süt, şarap mide asitinin güçlü uyarıcısıdır. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda, içeceklerin tüketimi ile artmış duodenal ülser riski arasında bir bağlantı bulunamamıştır (26-27). Ülser tedavisinde verilen yumuşak gıda ve sütün günde 3 kez yemekten daha fazla asit salınımına neden olduğu daha da önemlisi iyileşmeyi geciktirdiği bilinmektedir. Bu nedenle, ağrı uyandıran yiyecekler dışında yiyecek kısıtlamasına gerek yoktur. Ancak yüksek oranda kepek içeren yiyeceklerin ülser iyileşmesini kolaylaştırdığı ve reküransı önlediği bildirilmiştir. (26) (28) (29).

**Akut Stress** çok ağır stresler insanlarda akut hemorajik gastrit de denilen bir erozyon oluşabilir.

**Kronik Stress** Her ne kadar bazı çalışmalarda ülser hastalarının aşırı bağımlılık gösteren hipokondriak oldukları iddia edilmiş ise de, yapılan başka bir çalışmada duodenal ülserli ve normal kişiler arasında emosyonel faktörler açısından bir fark bulunamamıştır. Özet olarak çok iyi tanımlanmış bir ülser kişilik tipi yoktur. Ancak bazı çalışmalarda, yine de gündelik psikososyal faktörlerin peptik ülser gelişimdeki rolleri çok iyi belirlenmemiştir. Bununla birlikte, peptik ülser hastaları psikopatik sapmalar, şizofreni ve hipomanikler popülasyona göre daha fazladır (30).

**PATOLOJİ:** Peptik ülser, klasik olarak, yüzeyden bazale doğru 4 tabaka gösterir:

- 1) Fibrinoprülan debris
- 2) Nötrofil infiltrasyonu
- 3) Granülasyon dokusu
- 4) Kollegenoz skar

Ülser muskularis mukozası altına yayılır. Ülser kraterine, komşu mide veya duvarı ödem ve nötrofil infiltrasyonu ile akut bir inflamasyon gösterir. Duodenal ülser komşu yüzey epiteli normal kişilerden daha fazla gastrik metaplazi (yani duodenal kolimnar epitelin gastrik tipe

yüzeyel mukoza hücresi göstermesi) göstermektedir. İyileşme ile komşu dokudaki epitel hücreleri ülser kenarından içeriye girer. Granülasyon dokusu tabanı örter ve fibroz tabaka kontrakte olarak ülseri küçültür; kalıcı bir skar oluşturur (34).

### **Fizyopatoloji**

50 yıldan beri, duodenal ülserli hastalardaki fizyopatolojik anomalilerin anlaşılması için çaba sarfedilmektedir. Basit bir tanımla, duodenal ülser, agresif faktörlerle koruyucu faktörler arasındaki bir dengesizliğin bir sonucudur. Bu faktörler genetik, çevresel, infeksiyon veya fizyopatolojik faktörlerin bir sonucu olabilir. Duodenal ülser multifaktoryel bir hastalık olduğundan, duodenal ülser hastalarının hepsinde bir ya da birden fazla fizyopatolojik defektler oluşu şaşırtıcı değildir.

**Gastrik asit salınımı:** Yakın zamanlara kadar gastrik asit ve pepsin salgılanması, duodenal ülser patogenezinin odak noktası olmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda, duodenal ülser hastalarının 2/3 ile normal kontrol grubu arasında parietal hücre kitlesi açısından bir fark görülmemiştir. Duodenal ülser hastalarının 1/3'ünde parietal hücre sayısı ile maksimal asit salınımı arasında bir korelasyon vardır. Duodenal ülser hastalarının 1/3 istirahat ve uyarılmış asit ve pepsin salınımı normal sınırların üzerindedir.

Bununla beraber, duodenal ülser oluşumu için bir parietal hücre eşik değeri bulunmaktadır. Bu eşik değer, 1 milyar parietal hücre/mide veya 10 mmol/saat histamin veya pentagastrin ile mide stimüle edilmiş maksimal asit salınımıdır. Bu değer altında duodenal ülser oluşmaz. Yakın zamanlarda, duodenal ülser hastalarında 1 aylık plasebo tedavi ile asit ve pepsin sekresyonlarında bir değişiklik olmadan % 40-%50 bir iyileşme görülmüştür. Bu nedenle, ülserogenezde ve ülserin iyileşmesinde, sekretuar faktörler dışında başka faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (1).

**Basal asit salınımı:** Duodenal ülser hastalarında 1/3'ünde parietal hücre kitlesi artmış olduğundan Bazal Asit Salınımının (BAO) artmış olması şaşırtıcı değildir. Lam ve arkadaşları yedi ayrı çalışmayı analiz ederek, duodenal ülser hastalarının %10-40'nda BAO'nun anormal derecede artmış olduğu gözlemlenmiştir (35).

BAO artışının özgül mekanizması bilinmemektedir. Ülser oluşumunda yemekler arası veya gece asit salınımındaki artış BAO'dan daha önemlidir (36). Bazı araştırmalarda (Bazal asit out pute) BAO/PAO(pik asit out pute) oranının artmış olduğu saptanmıştır (37-38). Bu artış

vagal tonus artışına bağlanmakla birlikte, vagal tonusun doğrudan ölçülememesinden dolayı sınınamamaktadır (39).

Vagal kolinerjik stimülasyon gastrik asit salınımının güçlü bir uyarıcısı olduğundan, bazı MSS peptitlerinin salınımı vagus yolu ile gastrik sekresyonunu değiştirebilir. Vagotomi, genellikle ülser iyileşmesi ile sonuçlandığından, vagal faktörlerin duodenal ülser patogeneğinde suçlanmasına yol açmaktadır. Özet olarak, duodenal ülser hastalarında bazal asit salınımı ve noktürnal asit sekresyonu normal kişilere göre artmıştır. Bu bulguların fizyopatolojisinin izahi bilinmemektedir. Son zamanlardaki gözlemlere göre ülser iyileşmesinde gece asit sekresyonunun ilaçla bastırılmasının gün içinde baskılanmasından daha önemlidir (39).

**Histamin ve pentagastrin ile uyarılmış Asit Salınımı :** Son zamanlarda MAO'da (maksimal asit salınımı) ölçülmesinde Histamin tuzları ya da sentetik analogları yerine pentagastrin kullanılmaktadır. MAO doğrudan parietal hücre kitlesi ile ilişkili olduğundan, duodenal ülser hastalarında MAO yüksek olmakla birlikte normal kişilerle çakışmaktadır. Lam, on yedi araştırmayı birleştirerek, duodenal ülser hastalarında 1/3 MAO veya PAO normalin üst sınırında ya da yüksek olduğunu bildirmiştir (35). Bu da, parital hücre kitlesinde olduğu gibi, duodenal ülser hastalarının 1/3'ünde anormal artmış sekretuar kapasitesi olduğunu göstermektedir.

**Yemekle stimüle olmuş Asit salınımı:** Yemekle stimüle olmuş asit salınımı, mide asit sekresyonunun nöral ve humoral uyarıcı ve baskılayıcı faktörlerin bir sonucu ve çalışmaların çoğunda, duodenal ülser hastalarının % 60'ında yemekle stimüle olmuş asit salınımının arttığı bildirilmiştir (35). Feldman ve arkadaşları, yakın zamanlarda yaptıkları araştırmalarda, büyük bir duodenal ülser hasta grubunda yemekle uyarılmış asit pik yanıtlarında büyük bir farklılık bulamamışlardır. Ancak, pentagastrin ile uyarılmış pik asit salınımının önemli derecede arttığını saptamışlardır (40). Malagelade ve arkadaşları, yemekle uyarılmış pik yanıt artışından çok salgılanma yanıtının süresinin uzama eyiliminde olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu da, duodenal ülserde yemekler arası daha fazla asit salınımı sekresyonunu açıklamaktadır (41).

**Gastrin :** İnsanda, 17 ve 34 aminoasit uzunluktaki gastrinler, dolaşan şekillerin başlıcalarıdır. G-17 yoğunluğu, mide antrumunda yüksek iken, duodenumda G-34 baskındır. Normal ve duodenal ülser hastalarının bazal ve postprandial gastrin yoğunlukları antrumdaki gastrin yoğunluklarına ilişkin araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Çalışmaların çoğunda istirahat plazma gastrin seviyeleri, duodenal ülser ve normal kişilerde benzer bulunmuştur(44).

Avrupa'da yapılan bazı çalışmalarda, postprandial hipergastrinemi gözlemlenirken, Amerika'da yapılan çalışmalarda bu gözlemlenmemiştir. Bazı araştırmalarda antral gastrinde bir artış ya da somatostatin yedeğinde bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Şu anda duodenal ülser hastalarında ne somatostatin ne de gastrinde primer bir değişiklik olduğuna dair bir kanıt yoktur. Antral gastrin hücresi hiperfonksiyonuna dair nadir bir sendrom vardır. Buna gastrin hücresi hiperplasisi de denir; ailevidir ve duodenal ülser ile bağıntılı olduğuna da değinilmiştir (45).

**Gastrine duyarlılık:** Duodenal ülser hastalarının, normal kişilere göre gastrinin küçük dozlarına karşı aşırı yanıt ya da duyarlılık gösterdikleri kabul edilebilir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalara ait veriler çelişkilidir. Bazı araştırmalarda, duodenal ülser hastalarında % 25-45 eksojen pentagastrine duyarlılığın artmış olduğu bildirilirken, bazı araştırmalarda böyle bir farklılık saptanmamıştır (35). Lam, 200 hastada yaptığı araştırmada hipersekretuar genç yaşta ülser gelişenlerde, geç yaşta ülser gelişen hipersekretuarlara göre pentagastrin duyarlılığının artmış olduğunu ve normosekretuarlarda duodenal ülserin geç başlamış olanlarında da pentagastrin duyarlılığının arttığını bildirmiştir (42). Ayrıca ülserli hastalarda endojen gastrine duyarlılığın (yemekle uyarılmış) artmış olduğunu gözlemlemiştir (43),(46) (47).

**Gastrin sekresyon inhibitörleri:** Yağ gastrik sekresyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Duodenal ülserde pH'nın asite kayması ile gastrik asit sekresyonunun bir inhibitörü olan sekretin salgılanır. Duodenal ülserde feed back mekanizmasındaki bozukluk azalmış sekretin serbestleştirilmesi ile birlikte pankreasta bikarbonat sekresyon azalması ya da az mide asit sekresyonunun inhibisyonundaki yetersizlik şeklindedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda, yağ ve asit ile oluşan duodenumdan mideye yönelik olarak çıkan nörohumoral inhibitör olaylarda duodenal ülserlilerde bir değişiklik olduğuna dair bir kanıt yoktur (48).

**Mide boşalımı:** Duodenal ülser'de mideden duodenuma geçişinin artışı ya da asit sekresyonunda artış ya da hızlanmış gastrik boşalım ya da hepsi bir arada olabilir. Erken dönemde yapılan çalışmalarda asitli ve sıvı yiyeceklerin normal kişilere göre duodenal ülser hastalarında midenin daha çabuk boşaldığını bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise, mide boşalım zamanının duodenal ülser hastalarının hepsinde değil bir kısmında arttığı görülmüştür. Lam ve arkadaşları, Williams ve arkadaşları asitli yiyeceklerin duodenal ülser hastalarında normal kişilere göre daha hızlı boşaldığını bildirmişlerdir.

**Duodenal Ülserde Savunma Faktörleri:** Duodenumda kendisine zarar verecek etkilere karşı kendini koruma kapasitesi oluşturan birçok etmen vardır. Duodenal ülser hastalarında agresif faktörlerdeki değişikliğin normal kişilere göre belirgin olmamasından dolayı, son zamanlardaki ilgi daha çok ülserin oluşma yerine yani proksimal duodenum üzerinde yoğunlaşmıştır.

**Mukus bikarbonat tabakası:** GİS yüzeysel epiteli, bikarbonat sentezlemek ve/veya transport edebilmek yeteneğine sahiptir. Bikarbonat olasılıkla Na ile birlikte mukus bariyerinin altındaki apikal hücre membranına geçmektedir. Bu nedenle mide lümeninden apikal hücre membranına doğru bir pH gradienti vardır (50). Duodenal mukoza bikarbonat sekresyonu üzerinde yapılan gözlemlere göre:

- 1) İstirahat halinde duodenumda bikarbonat sekresyonu tüm mide bikarbonatından iki kat fazladır.
- 2) Proksimal duodenumdan distal duodenuma doğru bir bikarbonat gradienti vardır.
- 3) Bikarbonat sekresyonunun güçlü agonistleri A ve E sınıfı prostoglandinler luminal asidifikasyon ve bazı GİS (örn. VIP) hormonlarıdır.
- 4) Epitelyal bikarbonat sekresyonu indometasin gibi prostoglandin inhibitörleri ile inhibe olmaktadır. Bu nedenle bikarbonat yapımının sürdürülmesinde endojen prostoglandin rol oynar. Aktif duodenal ülserde bulbustaki bikarbonat yapımı normal kişilere göre hem istirahatte hem de luminal asidifikasyona yanıt olarak belirgin bir şekilde azalmıştır. Buna karşılık, distal duodenumundaki istirahat ve asit ile uyarılmış bikarbonat yapımları benzerdir. Gastroduodenal bikarbonat yapımının güçlü bir agonisti olan prostoglandin E2' nin inaktif duodenal ülser hastalarında belirgin olarak daha az bikarbonat yapımına yol açması, bikarbonat sekresyonunda sekretuar ya da subsellüler bir defekt olduğunu düşündürmektedir (50).

**Mukus tabakası:** GİS epitelinden mukozayı örten suda çözünmeyen bir mukus tabakası salgılanır. Mukusun asit tamponlama kapasitesi düşüktür. Mukustan 13.500 Daltonluk B12 vitamini geçerken, 35.000 Daltonluk olan pepsin geçişi inhibe edilmektedir. Bununla beraber, pepsin protein çekirdek bölgesindeki disülfid bağlarını kopararak mukusu eritebilir ve bunun sonucu olarak oluşan mukus alt birimlerin vizkozitesi düşüktür ve jel oluşturmazlar. Gastrik ülser ve duodenal ülser hastalarına ait olan ön bilgiler mukozayı örten mukusun normal kişilere

göre daha zayıf olup, bunun hızlı sindirmeye sebep olan pepsinojen I salınımına bağlı olduğu kabul edilmektedir.

**Helicobacter Pylori ile duodenal ülser arasındaki ilişki:** Bilimsel olarak kabul edilmiş olan Helicobacter pylori ve gastrit arasındaki ilişki, Helicobacter pylori ve duodenal ülser arasında henüz gösterilememiştir. Ancak Helicobacter pylori taşıyan insanların küçük bir kısmında % 10'da duodenal ülser gelişmektedir. Bu nedenle, Helicobacter pylori hastalığının iyileşmesi için eradikasyonunun gerekmesinden dolayı, duodenal ülser de bir risk faktörü olarak kabul edilir.

Bazı çalışmalarda Helicobacter pylori eradikasyonundan sonra başka nedenlerle de (genetik, sigara içimi gibi çevresel faktörler) yükseldiğini kabul edilen pepsinojen düzeyinin normale döndüğü gözlemlenmiştir. Uzun zamandan beri peptik ülserin gastrit ile birlikte görüldüğü bilinmektedir(51).

Duodenal ülser ile birlikte olan gastrit öncelikle antrumu tutar. Antrum mukozasının yüzeyel ve tüm katlarında tek tük lenfoid folikülleri ile birlikte plazma ve lenfosit infiltrasyonu görülür. Buna hemen hemen her zaman lamina propria içinde yer alan ya da faveoller ve yüzey epitelini infiltre eden nötrofili eşlik eder. Grandüler atrofi hafiftir veya hiç yoktur. Korpusun korunduğu diffuz antral gastritte pariteal hücre kitlesi etkilenmemiş, dolayısıyla asit yapımı normal ya da artmış olabilir (52).

Yapılan bazı epidemiyolojik ve izleme çalışmalarında gastritin ülserleşmeyi başlattığına dikkat çekilmektedir. Sipponen ve arkadaşları, gastritli ve gastritsiz (41) kişiler üzerinde yaptıkları on yıllık bir izleme çalışmasında, başlangıçta mide histolojisi normal olanlarda duodenal ülser gelişme riski % 0.8, antral gastrit olanlarda ise % 12.4 bulmuşlardır. Bu çalışma ışığında, kronik gastrit toplumda sık olmakla birlikte, yalnızca bunların %10-15'de septomatik peptik ülser gelişmektedir(53). Kronik duodenit ile bunu izleyen bir ülser krateri gelişimi arasında sıkı bir bağlantı vardır. Duodenitin sabit bulgusu yüzeyel gastrik metaplazidir (Duodenal epitelin hücreleri ve goblet hücreleri arasına gastrik tipte mukus hücresini yerleşmesi). Helicobacter pylori infeksiyonu gastrik epitel hücreleri ile sınırlıdır. Gastrik metaplasi Helicobacter pylorinin duodenuma yerleşmesine olanak verir(54,55).

Johnstones aktif duodenit veya duodenal ülserli hastaların hepsinde Helicobacter pyloriyi göstermeyi başarmıştır (56). Gastrik metaplazi yalnızca duodenit ile kısıtlı değildir. Sağlıklı bireylerde de görülebilir. Bulber duodenumda asiditenin gastrik metaplasi gelişmesinde önemli bir etmen olduğu gösterilmiştir. Helicobacter pylori infeksiyonu ile kronik gastrit

arasında patolojik ilişki kronik duodenitte gösterilememiştir. *Helicobacter pylori* antrum ve corpusda kolonize olma eğilimindedir. Ancak, aktif yangı antrumda daha belirgindir.

Bu nedenle artmış asit salgılama kapasitesi hem *Helicobacter pylori* infeksiyonunun doku cevabını yani gastritin antruma sınırlı kalışını hem de duodenumdaki gastrik metaplasinin varlığının altında yatan nedendir. Bu iki temel faktör, duodenal ülser ile gastrik ülseri ayırdettirir (Antral gastrit + gastrik metaplası). Kronik aktif inflamasyon sonucunda mukozal direnç düşer ve zayıflamış mukoza üzerindeki asit-peptik atak eroziv duodenite sonra da ülsera sebep olur. İnfeksiyonun eradiksiyonu ile gastrik ve duodenal histoloji iyileşir, *Helicobacter pylori* antikör titresinde düşüş olur. Ureaz testi (-) olur. Mide biopsilerinde *Helicobacter pylori* gösterilemez ve kültürde üretilmez. Genel olarak, duodenal ülser hastalarında açlık serum gastrini normal fakat postprandial gastrin salınımı artmıştır. Bu artış *Helicobacter pylori* ve inflamasyon ile ilgili görülmektedir.(57) *Helicobacter pylori* infeksiyonu gastrik epitelin HCl hemostasisinin fizyolojik mekanizmasını bozar, *Helicobacter pylori* infeksiyonunda mide içi asiditesi normalde olması gerektiği gibi gastrin yapımını azaltmaz. Antral mukus tabakasındaki amonyak G hücresi üzerindeki negatif feed beck etkisini azaltır. İnflamasyon mediatörleri IL1, PAF, TNF $\alpha$  da ayrıca hipergastrinemiye yol açabilir (58). Bundan başka bir, bakteri ürünüde parital hücre fonksiyonu baskılanmasına karşı bir yanıt olarak kompensatuar gastrini aşırı salgılatıyor olabilir. Genel olarak, parietal hücre kitlesindeki artışın trofik bir hormon olan gastrinin uzun süreli stimülasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun eradikasyonundan sonra bozulmuş olan gastrin hemostasisi normalleşir fakat bu asit sekresyonunda bir azalmaya yol açmaz. Duodenal ülser açıkça multifaktoriyel bir hastalıktır ve birçok değişik ve değişken risk faktörlerinin etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Her ne kadar tüm *Helicobacter pylori* ile enfekte kişilerin bazısında ülser oluşup, bazısında ülser oluşmaması *Helicobacter pylori* kökenleri arasındaki virülans farklılıklarına bağlı olabilirse de, bunun nedeni olasılıkla duodenal ülserin multifaktoriyel oluşudur.

Özet olarak, *Helicobacter pylori* multifaktoriyel olan duodenal ülser diatezinde dominant bir faktör olarak kabul edilmektedir.



## HLA HAKKINDA GENEL BİLGİ (59-60-61)

HLA, T hücrelerinin vücudun kendinden olanı ve olmayanı tanıyışını kontrol eden önemli bir gen kompleksidir.

HLA terimi, ilk kez greft rejeksiyonlarında rol oynayan antijenleri tanımlamak için kullanılmıştır.

İlk kez 1958 yılında Dausset, daha sonra 1960 yıllarının başında Payne Van Roudt tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar, kan transfüzyonları ya da çoğul gebelik sonrasında oluşan antilenfositik antikorları analiz ederek birçok insan lökosit antijeni tanımlamışlardır. Bu nedenle, bu antijenleri Human Lökosit Antigenes baş harfleri alınarak H.L.A. sistemi adı verilmiştir.

İlk kez Dausset, çoğul transfüzyon yapılan hastanın serumlarında bazı kişilerin lökositlerini aglutine eden antikorların varlığını göstermiştir. Aynı araştırmacı, "Mac" adını verdiği ilk lökosit antijenini tarif etmiştir. Bu antijen, günümüzde HLA A2 olarak bilinmektedir. Daha sonra doku reddinde rol oynayan bu ürünlerin antijenlerinin belli bir gen bölgesi tarafından kodlandığı bulunmuş ve insanda 6. kromozomun kısa kolunda bulunan gen kompleksinde MHC (major histokompilite gen kompleksi) denmiştir. Daha sonra bu gen kompleksinin doku reddinde rol oynayan ve oynamayan başka bazı proteinler de kodladığı bulunmuştur.

MHC gen kompleksinin başlıca kodladığı moleküller, Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III molekülleridir. Sınıf I ve Sınıf II MHC molekülleri immünolojik olaylarda rol oynar.

Sınıf I MHC gen loküsünde A,B,C loküsleri bulunur. Sauthernblat tekniği ile MHC I A bölgesine yakın 20-30 kadar psödogen olduğu gösterilmiştir. Bunların evrimsel genlerin artıkları olduğu sanılmaktadır. Sınıf II MHC loküsünde DQ, DR, DP genleri ayrıca bu genlerin  $\alpha$  ve  $\beta$  alt genleri de vardır. Ayrıca DZ  $\alpha$  ve DQ  $\beta$  genleri de vardır. Ancak DZ  $\alpha$  ve  $\beta$  DQ'nun neyi kodladığı bilinmemektedir.

### MHC genlerinin ortak özellikleri

Sınıf I genleri, MHC I tarafından kodlanmayan B2 mikroglobüline nonkovalent bağlarla bağlanan 44 KiloDaltonluk  $\alpha$  proteini kodlar. Bu MHC I gen ürünleri hemen hemen her dokudaki çekirdekli hücrelerin plasma membranlarında exprese edilir. Olasılıkla bulunmadığı dokular beyin, eritrositler ve trofoblastlardır. Sınıf II Genleri yalnızca belli immünolojik olarak

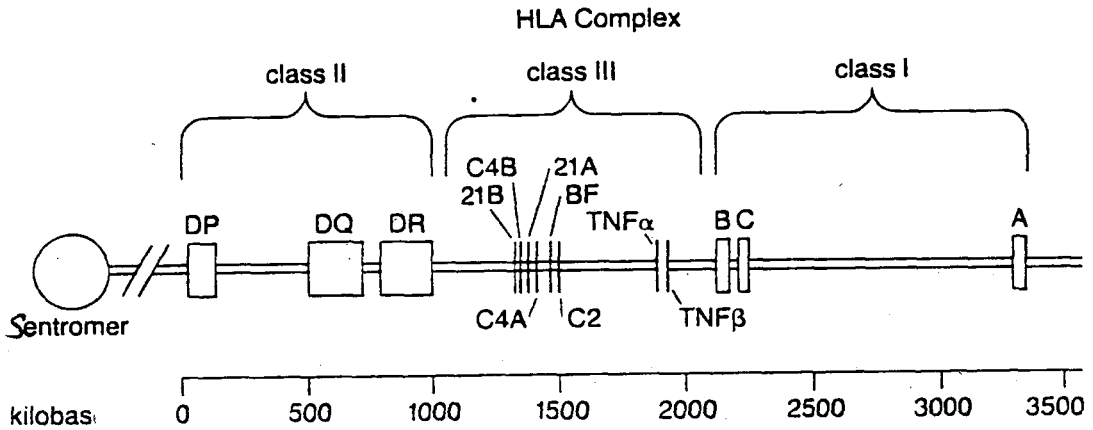
aktif hücrelerde exprese edilen transmembranöz  $\alpha$  ve  $\beta$  heterodimerini oluşturan  $\alpha$  zinciri 33 kilo Dalton  $\beta$  zinciri 27 kilo Dalton olan zinciri kodlar.

MHC II gen ürünlerinin exprese edildiği hücreler makrofaj B hücreleri, uyarılmış T hücreleri endotel hücreleri ve derideki Langerhans hücrelerindeki bazen geçici olarak tiroid ve bazı organların aktive olmuş hücrelerinde exprese edilir.

İlk olarak B hücresinde bulundundan, B hücre antijeni olarak da adlandırılırlar. Diğer hücrelerde ve istirahat halindeki T helper ve somatik hücrelerde hiç bulunmazlar.

Sınıf III genleri ise, Sınıf I ve Sınıf II bölgeleri arasında C2, C4a, C4b komplement komponentleri ile ısı şok proteinleri, TNF  $\alpha$ , TNF  $\beta$ , BF, ScP450, 21 hidroxilazı kodlayan genleri içeren bölgeyi tanımlamak için kullanılır. Sınıf III gen bölgesinde BF yakın olarak RD geni bulunmuştur. Yapısı MHC genlerinden farklıdır ve ürünün fonksiyonu bilinmemektedir. HLA gen kompleksi 3.500 kilo bazdan fazla bir alanı kaplamaktadır ve bu aralık 50'den fazla gene yetecek alana sahiptir.

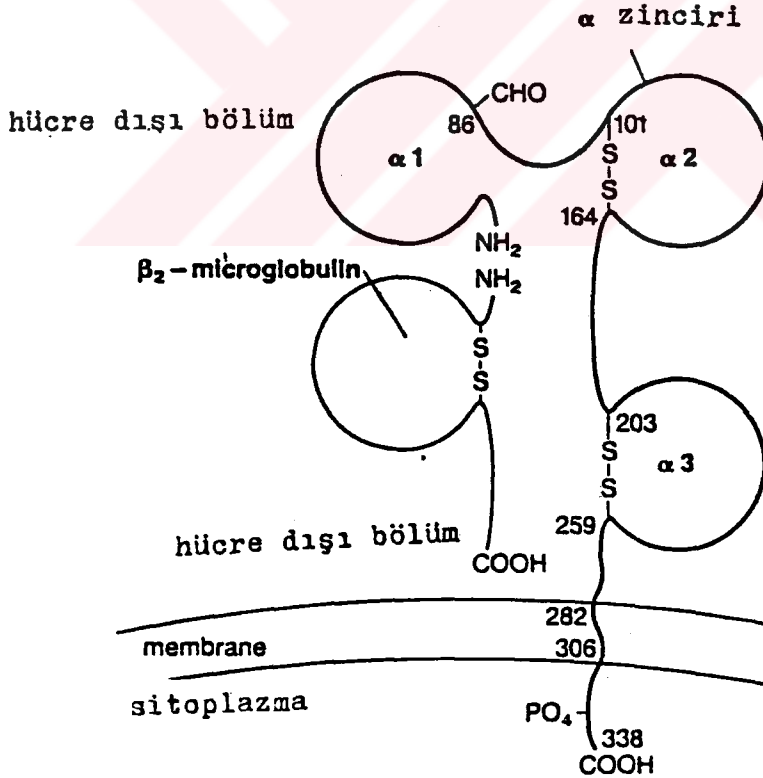
Sınıf I gen bölgesinde HLA A civarında 20-30 kadar non klasik gen tanımlanmıştır. Bu genlerin non klasik olan HLA E, F, G  $\beta$ 2 mikroglobülin ile ilişkili intakt bir glikoproteini kodladıkları sanılmaktadır. Bu genler, evrim sırasında arta kalmış gen artıklarıdır; bunlar çok az polimorfiktir ve kısıtlı doku dağılımına sahiptir. Örneğin HLA G embriogenetik eksrasellüler membranlarda exprese edilir.



Şekil I. 6. kromozom üzerinde bulunan HLA kompleksinde yer alan farklı sınıfların yerleşimi

## MHC GEN ÜRÜNLERİ

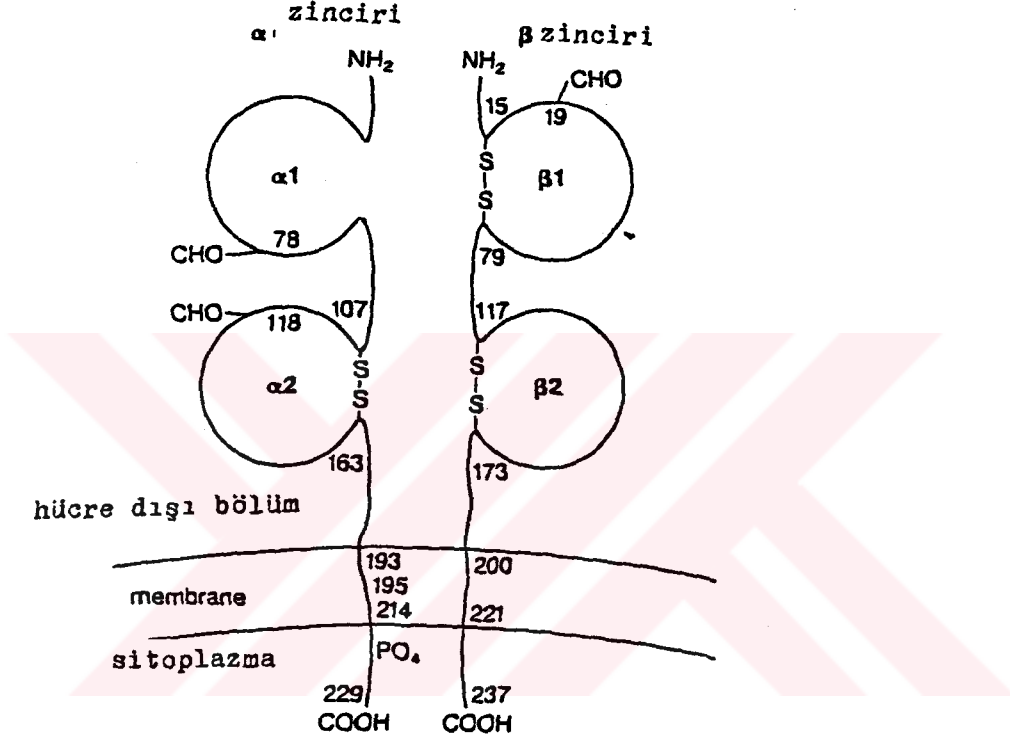
Tüm MHC I molekülleri 12 kiloDaltonluk  $\beta_2$  mikroglobülini adı verilen hafif zincir ile 44 kiloDaltonluk bir  $\alpha$  ağır zincirden oluşan heterodimerdir.  $\beta_2$  mikroglobülini MHC geni dışında kromozom 15 üzerindeki gen tarafından kodlanır.  $\beta_2$  mikroglobülini insanlar arasında farklılık göstermez ve MHC I farklılaşmasında rol oynamaz. Sınıf I moleküllerinin ağır zinciri,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  bölgeleri tarafından oluşturulur ve hafif zincirli  $\beta_2$  mikroglobülini olan 4 bölgeden oluşur.  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  bölgeleri yüksek derecede pleomorfizm gösterir. Bu bölgelerde aminoasit substitüsyonları her sınıf MHC I ürünlerinde farklıdır. X-R kristalografide aşırı değişken bölgeler  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  tarafından oluşturulan peptid bağlayıcı çukurun tabanının yan kısımlarında yerleşmiştir. Amino asit dizilerindeki farklılıklar hangi proteinlerin bağlanacağını belirtmektedir. Ayrıca bu bölgeler allograft rejeksiyonunda antikor ve CD8 T hücreleri tarafından tanınan bölgelerdir.  $\alpha$  bölgesinin değişkenliği az olmakla birlikte CD8 T'nin  $\alpha$  zinciri ile ilişkiye giren bu bölgeye sahip olduğundan, var olan polimorfizmi önem kazanabilir.



Şekil 2. Sınıf I HLA'nın moleküler yapısı.

**Sınıf II MHC molekülleri** 33 kiloDaltonluk bu ağır zincir  $\alpha$  ve 22 kiloDaltonluk hafif zincir olan  $\beta$  zincirden oluşan heterodimerdir.

$\alpha$  zincirin  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  zincirin de  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  alt birimlerinden oluşur.  $\beta_1$  ve  $\alpha_1$  bölgeleri değişken  $\beta_2$  ve  $\alpha_2$  bölgeleri ise sabit bölgelerdir. Peptit bağlayıcı çukur  $\beta_1$  ve  $\alpha_1$  bölgesi olup, aminoasit dizilişlerindeki farklılıklar bu bölgelerin değişkenliğini belirler. Bu bölgeler antijenik peptit parçasını bağlayarak CD4 T hücre reseptörü tarafından tanınan ligantı oluşturur.



Şekil 3. HLA DR molekülünün şematik yapısı.

### ALELLERİN TANIMI ve PLEOMORFİZM (62-63-64-65-66)

MHC geni 6. kromozomun kısa kolunda yer aldığından MHC gen kompleksinin crossing over"ı çok nadirdir ve bu kompleks tek bir birim halinde, HLA haplotipi olarak geçmektedir.

HLA lokuslarının polimorfizmi ekspresyonun kodominant olmasından dolayı aieleler arasında HLA antijenlerinin segregasyon paternlerinin analizi ile birbirlerinden ayırt ettirilir. Bir aile içindeki HLA araştırması birçok HLA antijeni bulunmasına rağmen ayırt edilmesi oldukça kolaydır.

HLA antijenlerine karşı oldukça özgüllük gösteren antikorlar mevcuttur.

**Sınıf I MHC antijenlerinin tanımı (62):** Tiplendirilecek kişinin T lenfositleri + Antiserum karıştırılır. Burada kompleman aracılığı (Tiplendirilecek kişinin T lenfositleri + Antiserum) ile hücrenin ölmesi ile oluşturulan hücre hasarı esasına dayanır.

**Sınıf II MHC antijeninin tanımı** HLA D'nin tiplendirilmesi tamamen farklıdır. Mikst lenfosit kültür reaksiyona göre değerlendirilir. HLA D tiplendirilmesinde kullanılan hücreler, aynı HLA D özgülüğüne sahip 2 idantik kopyaya sahip hücreler arasından seçilir ve bunlara homozigot tiplendirme hücresi adı verilir. Tiplendirilecek kişinin B hücresi + homozigot tiplendirme hücresi karıştırılır, uyarılma varsa o doku tipinden değildir; uyarılma yoksa o doku tipindedir.

Son zamanlarda HLA D tayininde de antiserum tekniği kullanılmaktadır. Yakın zamanlarda D bölgesi antijenleri serolojik olarak da gösterilmeye başlanmıştır. Şu anda 25'in üzerinde HLA A, 50'nin üzerinde HLA B, 20'nin üzerinde HLA DR, 15'in üzerinde HLA DQ, 15'in üzerinde HLA DP alelleri tanımlanmıştır. Daha duyarlı ileri tekniklerin kullanılması ve etnik olarak karışık toplulukların incelenmesi ile bu sayılar artmaktadır.

### İSİMLENDİRME(63)

Şu anda geçerli isimlendirme kuralları, o genin lokusunu belirleyen harf ve antijen sayısı ile belirtilmektedir. Örneğin HLA B5 W harfi tanımlanması çok zor olan ve uluslararası toplantılarda tanınmamış olan allelerin tanımında kullanılır.

HLA C'de komplement genleri ile karışıklığı önlemek için W harfi kaldırılmamıştır.

A	B	C	D	DR	DQ	DP	
A1	B5	B51(5)	Cw1	Dw1	DR1	DQw1	DPw1
A2	B7	Bw52(5)	Cw2	Dw2	DR2	DQw2	DPw2
A3	B8	Bw53	Cw3	Dw3	DR3	DQw3	DPw3
A9	B12	Bw54(w22)	Cw4	Dw4	DR4	DQw4	DPw4
A10	B13	Bw55(w22)	Cw5	Dw5	DR5	DQw5(w1)	DPw5
A11	B14	Bw56(w22)	Cw6	Dw6	DRw6	DQw6(w1)	DPw6
Aw19	B15	Bw57(17)	Cw7	Dw7	DR7	DQw7(w3)	
A23(9)	B16	Bw58(17)	Cw8	Dw8	DRw8	DQw8(w3)	
A24(9)	B17	Bw59	Cw9(w3)	Dw9	DR9	DQw9(w3)	
A25(10)	B18	Bw60(40)	Cw10(w3)	Dw10	DRw10		
A26(10)	B21	Bw61(40)	Cw11	Dw11(w7)	DRw11(5)		
A28	Bw22	Bw62(15)		Dw12	DRw12(5)		
A29(w19)	B27	Bw63(15)		Dw13	DRw13(w6)		
A30(w19)	B35	Bw64(14)		Dw14	DRw14(w6)		
A31(w19)	B37	Bw65(14)		Dw15	DRw15(2)		
A32(w19)	B38(16)	Bw67		Dw16	DRw16(2)		
Aw33(w19)	B39(16)	Bw71(w70)		Dw17(w7)	DRw17(3)		
Aw34(10)	B40	Bw70		Dw18(w6)	DRw18(3)		
Aw36	Bw41	Bw72(w70)		Dw19(w6)			
Aw43	Bw42	Bw73		Dw20	DRw52		
Aw66(10)	B44(12)	Bw75(15)		Dw21	DRw53		
Aw68(28)	B45(12)	Bw76(15)		Dw22			
Aw69(28)	Bw46	Bw77(15)		Dw23			
Aw74(w19)	Bw47			Dw24			
	Bw48	Bw4		Dw25			
	B49(21)	Bw6		Dw26			
	Bw50-(21)						

Şekil 4 : Şu ana kadar tanımlanmış HLA Antijenleri(64)

	Avrupalı Beyazlar	Kuzey Amerikalı Beyazlar	Amerikalı Siyahlar	Afrikalı Siyahlar	Japonlar	Amerikalı Kızılderililer
HLA-A	(228)a	(290)	(128)	(102)	(195)	(89)
A1	15.8	16.1	8.1	3.9	1.2	2.5
A2	27.0	28.0	16.3	9.4	25.3	45.3
A3	12.6	14.1	7.0	6.4	0.7	0.6
A23	2.4	1.9	10.6	10.8		
A24	8.8	7.3	5.1	2.4	37.2	23.2
	2.0	2.6	0.4	3.5		0.6
A25	3.9	3.4	2.3	4.5	12.7	-
A26	5.1	5.1	2.8	-	6.7	
A11						
A28	4.4	4.2	5.8	8.9	-	2.8
A29	5.8	3.6	2.3	6.4	0.2	0.6
A30	3.9	2.9	13.0	22.1	0.5	1.1
A31	2.3	4.5	2.8	4.2	8.7	19.9
A32	2.9	3.7	1.9	1.5	0.5	1.1
A33	0.7	1.2	5.1	1.0	2.0	0.6
AW43	-	-	-	4.0	-	-
Blank	2.2	1.3	16.5	11.0	4.2	1.8
HLA-B	(228)	(290)	(128)	(102)	(195)	(89)
B5	5.9	5.9	4.9	3.0	20.9	14.0
B7	10.4	10.5	12.6	7.3	7.1	0.6
B8	9.2	10.4	5.5	7.1	0.2	1.7
B12	16.6	13.8	14.0	12.7	6.5	1.7
B13	3.2	2.6	0.4	1.5	0.8	-
B14	2.4	5.1	4.6	3.6	0.5	-
B18	6.2	3.1	3.6	2.0	-	0.6
B27	4.6	5.6	0.8	-	0.3	6.2
B15	4.8	5.9	4.7	3.0	9.3	13.7
B38	2.0	2.5	0.4		1.8	
B39	3.5	1.4	0.4	1.5	4.7	14.5
B17	5.7	4.9	11.2	16.1	0.6	-
B21	2.2	3.8	4.4	1.5	1.5	-
BW22	3.6	2.3	3.9	-	6.5	0.6
B35	9.9	8.6	12.5	7.2	9.4	22.1
B37	1.1	1.7	1.2	-	0.8	-
B40	8.1	9.2	3.9	2.0	21.8	16.6
BW41	-	-	-	1.5	-	-
BW42	-	-	-	12.3	-	-
Blank	3.6	2.8	11.0	17.9	7.6	7.8

Şekil 5 : HLA Antijenlerinin Etnik dağılımı(65)

## **HLA Özgüllüğü ve Geçiş Dengesizliği(59-60-61)**

Bir A genindeki antijen BCD bölgesindeki herhangi bir antijenle birlikte geçebileceğinden, insan toplumundaki haplotip sayısı çok büyüktür. 2 özdeş olmayan kromozomun birlikteliği de göz önüne alınırsa, olası genotiplerinin sayısı oldukça büyük boyutlardadır.

Normal bir toplumda HLA A1 sıklığı % 16, HLA B8 sıklığı %10 varsayılırsa aynı kromozom üzerinde A1B8 sıklığı % 1:6 olarak beklenir. Fakat bu, pratikte geçerli değildir. Belli AB kombinasyonları, beklenenden daha sıktır. Buna geçiş dengesizliği denir. Örneğin toplumdaki A1B8 kompleksinin sıklığı % 8.8 dir. 2 mekanizması vardır:

- 1) Bu özelliğin kaynağı yakın zamana dayanır ve rekombinasyon için yeterli zaman olmamıştır.
- 2) Bazı evrimsel veya başka bazı etkenler gen çiftlerinin eşleşmesini kolaylaştırmaktadır. Fakat bu fenomen yaygın değildir.

## **HLA ve HASTALIK**

HLA antijenleri ile ilişkili olan hastalıkların bazı ortak özellikleri vardır:

- 1) Nedenleri ve fizyopatolojilerinin mekanizmaları bilinmemektedir.
- 2) Dağılımlarında kalıtsal özellikler göstermekle beraber, penetransları düşüktür. Bu nedenle, belli bir HLA antijeni ile aralarında mutlak bir bağıntısının gösterilmesi güçtür.
- 3) İmmünolojik anomaliliklerle birliktelikler.
- 4) Üreme üzerine bir etkisi yoktur.

## **HLA VE HASTALIK ARASINDAKİ BAĞINTININ GÖSTERİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER**

Hastalıklarda HLA kompleksi içindeki marker genler arasındaki bağıntıyı göstermek için topluluk ve aile çalışmalarından yararlanılır.

Bu iki çalışma tiplerinden elde edilen bilgiler farklıdır. Topluluk çalışmaları, belli bir HLA allelleri ile belli bir hastalık arasındaki ilişkiyi belirler.

Aile çalışmaları ise, hastalığın yatkınlaştırıcı gen ile HLA marker arasındaki genetik bağlantıyı gösterir. Topluluk çalışmaları kolay olduğu için, HLA ve hastalık arasındaki bilgilerin çoğu topluluk çalışmalarından elde edilmiştir.

Belirli bir hastalık ile belirli bir HLA arasındaki ilişkinin sayısal olarak gösterilmesine **relatif risk** denir ve ilişki **relatif risk hesabı** ile gösterilir.

Bu hastalıkla ilişkili HLA antijenine sahip kişilerde, hastalık gelişme olasılığının antijene sahip olmayan kişilerde hastalık gelişme olasılığı ile karşılaştırılması şeklindedir.

$$RR = \frac{P^+ \times C^-}{P^- \times C^+}$$

$P^+$  : HLA antijenine sahip hasta grubu.

$C^-$  : HLA antijenine sahip olmayan kontrol grubu.

$P^-$  : HLA antijene sahip olmayan hasta grubu.

$C^+$  : HLA antijene sahip kontrol grubu.

Relatif Risk 1'den büyük ise ve 1'den ne kadar yüksek ise, hasta popülasyonunda antijen daha sık demektir.

**Mutlak risk** ise o doku grubuna sahip kişilerde hastalık gelişme riskini belirler.

$$MR : \frac{P^+}{C^+ \times P}$$

P: Toplumdaki hastalığın genel prevalansı.

HLA ile ilişkili hastalarda belirlenen relatif risk oranları genellikle % 5-10 arasında olup, düşük değerdedir.

### **Belli HLA antijenleri ve Hastalıklar arasındaki ilişki**

HLA ve antijenleri ile ilgili hastalıklar arasındaki ilişki bugün için moleküler taklitçilik hipotezi ile izah edilmeye çalışılır. Buna göre hastalıkla ilişkili HLA antijeni hastalık ajanı ile yapısal ve immünolojik açıdan benzerlik gösterir. Bu benzerlik bireyde iki değişik yanıtın ortaya çıkmasına neden olur. İlki ajanın yapısı kendi HLA antijenine uyduğu için hastalık immün denetimden kaçarak, herhangi bir tepki ile karşılaşmadan hastalık yapar veya tam tersi, şiddetli bir immün yanıt ortaya çıkmasına sebep olur ve bu immün tepki bizzat HLA antijeninin kendisine olduğu için otoimmün hastalık başlar.



**FREKANS**

HASTALIK	Yardımcı Alleller	Hasta	Kontrol	Relatif Risk
İdiyopatik Hematokromozis	A3	76	28	8.2
Behçet Hastalığı	B5	41	10	6.3
Konjenital Adrenal Hiperplazi	BW47	9	1	15.4
Ankilozan Spondilit	B27	90	9	87.4
Reiter Hastalığı	B27	79	9	37.0
Akut Anterior Uveit	B27	52	9	10.4
Psoriasis Vulgaris	CW6	87	33	13.3
Dermatitis herpetiformis	DR3	85	26	15.4
Cölyak Hastalığı	DR3	79	26	10.8
IgA yetmezliği	DR3	64	26	5.0
Idiopathic Addison Hastalığı	DR3	69	26	6.3
Graves Hastalığı	DR3	56	26	3.7
İnsuline bağımlı Diabetes Mellitus	DR3/4	91	57	7.9
Myasthenia gravis	DR3	50	28	2.5
Sistemik lupus eritomatozus	DR3	70	28	5.8
Narkolepsi	DR2	100	22	
Multip skleroz	DR2	59	26	4.1
Romatoid Artrit	DR4	50	19	4.2

Şekil 6. Belli HLA antijenleri ve Hastalıklar arasındaki ilişki.

## OLGULAR

Araştırmaya, 36 duodenal ülserli erkek hasta, hasta yaş ortalaması  $42.1 \pm 17.9$  ile kontrol grubu olacak 36 sağlıklı GİS yakınmaları olmayan yaş ortalaması  $43.3 \pm 16.8$  erkek denek dahil edildi. Hasta grubu olarak CTF İç Hastalıkları Gastroentoloji Bölümüne GİS kanama ya da ülser yakınmaları ile başvuran hastalardan oluşturuldu.

Bu hastaların hepsinde mide-duodenum pasaj grafisi çekildi ve endoskopik olarak Duodenal ülser tanısı kondu. Çalışmaya Gastrik ve prepilorik ülseri olan hasta dahil edilmedi. Bu 36 erkek hastadan 24 tanesi üst GİS kanama nedeni ile hastaneye başvurmuştu.

Kontrol grubu olarak böbrek verici olan sağlıklı ve GİS yakınmaları olmayan erkek hastalardan oluşturuldu.

Her iki grupta Tarasaki yöntemi ile HLA B5 ve HLA B12 doku gruplarının varlığı araştırıldı ve kan grupları tayin edildi.

## YÖNTEM (64)

**A) Lenfositlerin hazırlanması:** Kan örnekleri heparinle yıkanmış enjektörlere alınır. 1:1 oranında PBS ile karıştırılır, santrifüj tüplerindeki 4 cc fikol üzerine yayılır, 2000 devirde 30 dakika santrifüj edilir. Oluşan 3 fazdan üstteki atılıp ortada halka şeklinde duran lenfosit, monosit, granülositlerden oluşan faz alınır. Bu fazın ayrıldığı tüp 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilip süpernatant dipte kalan hücreler PBS ile 3 kere yıkanır ve santrifüj edilir. Son yıkamadan sonra süpernatant atılır, tüplere 0,8 cc MN kwik eklenir. Lenfosit dışındaki hücrelerin ölmesi için 37 C derecede 15 dakika bekletilir. Üzerine 0.5 cc PBS yayılıp 2000 devirde 3 dakika santrifüj edilir. Ortada bir halka biçiminde biriken ölü hücrelerle birlikte süpernatant atılır. Dipte kalan hücrelerin üzerine PBS eklenir ve son kez yıkanır. 2000 devirde 3 dakika santrifüj edilir, süpernatant atılır. Dipte kalan hücreler T ve B lenfositlerinden oluşmaktadır, üzerine PBS eklenir ve ABC plağı ekilir. Kalan miktar 2000 devirde 3 dakika santrifüj edilir ve süpernatant atılır, dipte kalan hücrelerin üzerine önce 0.8 cc B1 kwik eklenir ve 37 C derecede 1 saat bekletilir. Üzerine 5 cc PBS yayılıp, 2000 devirde 3 dakika santrifüj edilir. Ortada bir halka biçiminde biriken ölü hücrelerle birlikte süpernatant atılır. Ardından dipte kalan hücrelerin B2 kwik eklenir.

Bu kez hiç beklemeden üzerine 0.5 cc PBS yayılıp, 2000 devirde 3 dakika santrifüj edilir. Süpernatant ve ortada bir halka şeklinde birikmiş olan ölü hücreler atılır. Dipte kalan hücreler B lenfositleridir, üzerine PBS eklenerek DR plağına ekime hazır hale getirilir.

## **B) Plakların Ekimi**

**Poliklonal HLA Plakları:** Derin dondurucudan çıkartılan HLA-ABC ve DR Plakları ısındıktan sonra ekime hazır hale gelir. ABC plağına T ve B lenfositleri DR plağına ise daha önce ayrılan B lenfositleri her çukura 50 mikrolitrelik Hamilton enjektörüyle 1 lambda olmak üzere konur, ABC plağı 30 Dakika, DR Plağı ise 1 saat bekletildikten sonra her çukura 250 mikrolitrelik Hamilton enjektörüyle 5 lambda tavşan komplemanı konur. ABC 1 saat DR plağı 1.5 saat bekleyip her çukura 5 lambda olmak üzere fiksatif ve ardından 2 lambda eozin koyulur. Plaklar buzdolabına kaldırılır, ABC plağı 1 saat DR plağı 6 saat sonra değerlendirilebilir.

Değerlendirme ölü hücrelerin sayısı ile saptanır. Hücrelerin %75-100'ü ölü ise test 8(+), %50-70'i ölü ise 6(+), %30-50'si ölü ise 4(+), %20-30'u ölü ise 2(+), %10-20'si ölü ise (-) %0-10 ölü hücre yok şeklinde okunur.

4(+) ve daha aşağı pozitiflikler değerlendirmeye alınmaz.

## **İSTATİSTİKİ YÖNTEM:**

Ki-kare testi kullanıldı.

### BULGULAR:

36 Duodenal ülserli erkek hastanın 12'sinde HLA B5 (+) yani % 33.3, HLA B12 ise 36 duodenal ülserli hastadan 2'sinde (+) yani % 5.55 bulunmuştu.

36 kontrol grubunda ise HLA B5 7 (+) yani % 19.44, HLA B12 (+) ise, 5 hastada (+) yani % 13.88 bulundu.

Her iki grubun HLA B5 ve HLA B12 ve kan grupları tablolarda gösterilmiştir.

	HLA B5 (+)	HLA B5 (-)	TOPLAM
VAKA	12 (%33.3)	24 (%66.7)	36
KONTROL	7 (%19.4)	29 (%80.6)	36

	HLA B12 (+)	HLA B12 (-)	TOPLAM
VAKA	2 (%5.6)	34 (%94.4)	36
KONTROL	5 (%13.9)	31 (%86.1)	36

HLA B5 için RR :  $12 \times 29 / 7 \times 24 = 2.1$

HLA B12 için RR :  $2 \times 31 : 5 \times 34 = 0.4$

HLA B5 için MR:  $12 : 7 \times 0.10 = 1.8$

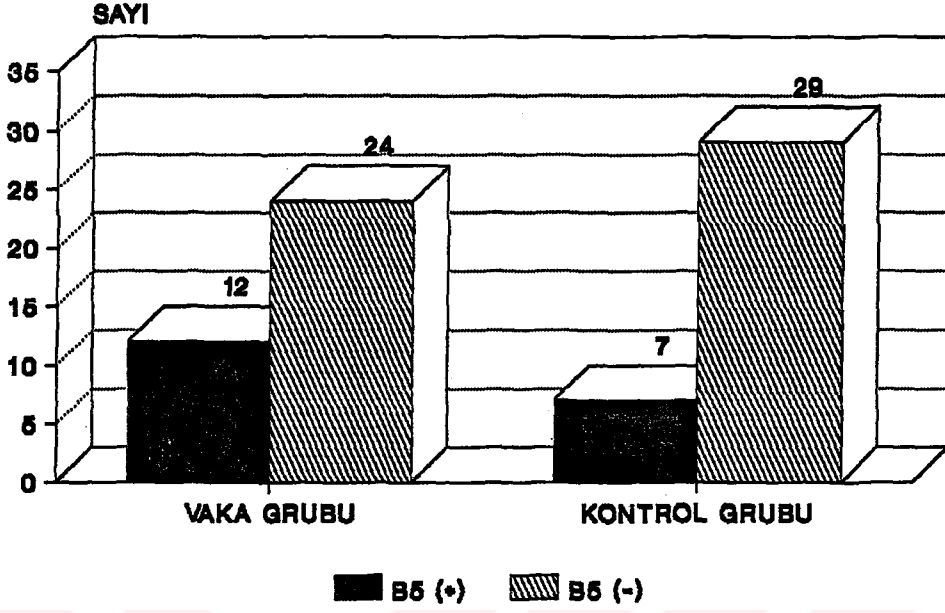
HLA B12 için MR:  $2 : 5 \times 0.10 = 0.4$

### Kan Gruplarının Dağılımı

	A	B	AB	O	TOPLAM
VAKA	14 (%38.8)	4 (%11.1)	1 (%2.7)	17 (%47.4)	36
KONTROL	20 (%55.5)	6 (%16.7)	2 (% 5.5)	8 %22.3)	36

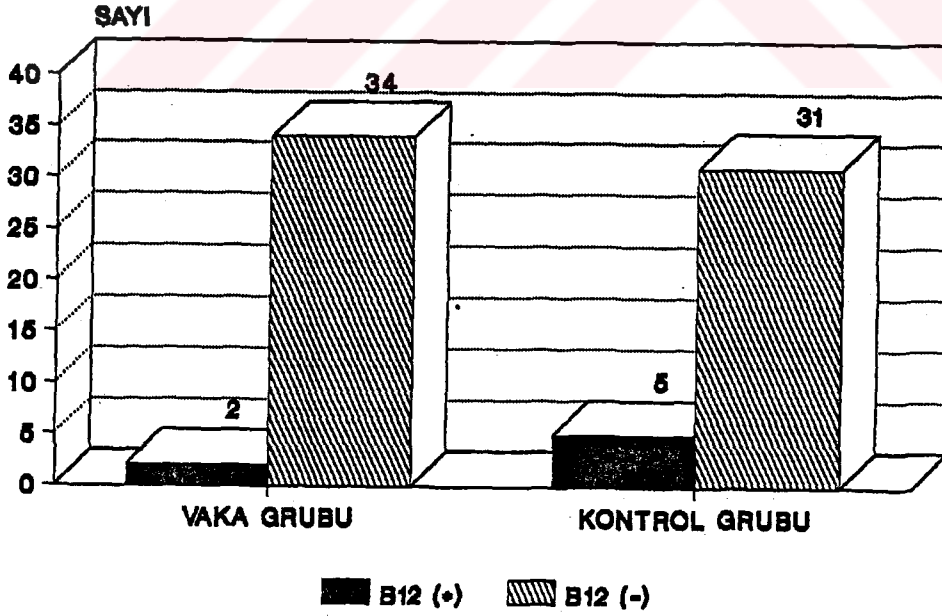
$X^2 = 4.96, p < 0.05$

Yapılan çalışmada duodenal ülserli hastalarda 0 kan grubu 17 hastada % 47.22 bulunurken, kontrol grubunda 8 kişide % 22.22 saptandı. Kontrol grubu ile duodenal ülserli hasta grubu karşılaştırıldığında, 0 kan grubunun duodenal ülserli hastalarda yüksek olduğu görülmüştür ( $P < 0.02$ ). HLA B5 +0 kan grubu ve HLA B12 + 0 kan grubu kombinasyonları açısından değerlendirildiğinde herhangi bir risk artışı saptanmamıştır.



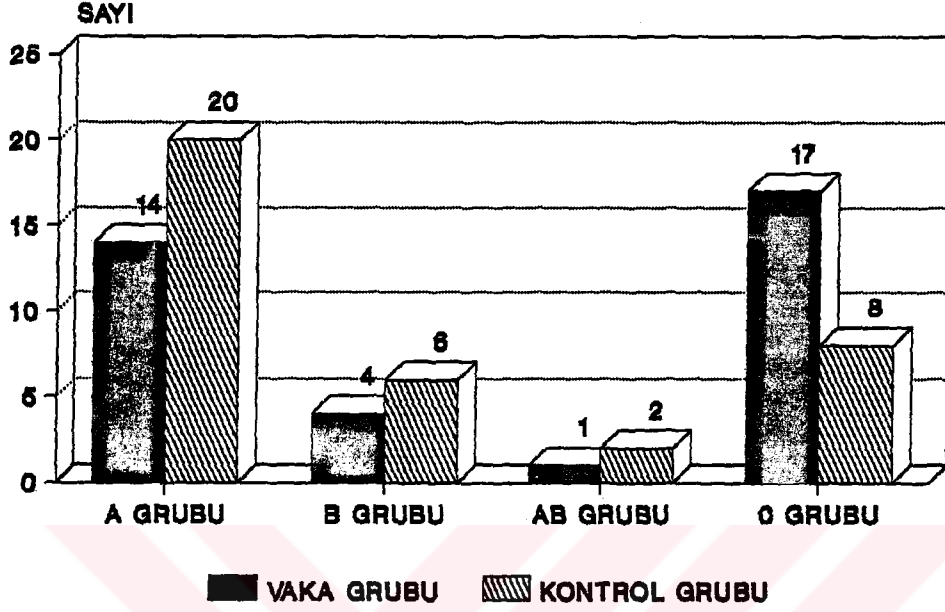
$\chi^2=1.79, p=0.18$

**Şekil 7 : HLA B5 Dağılımı**

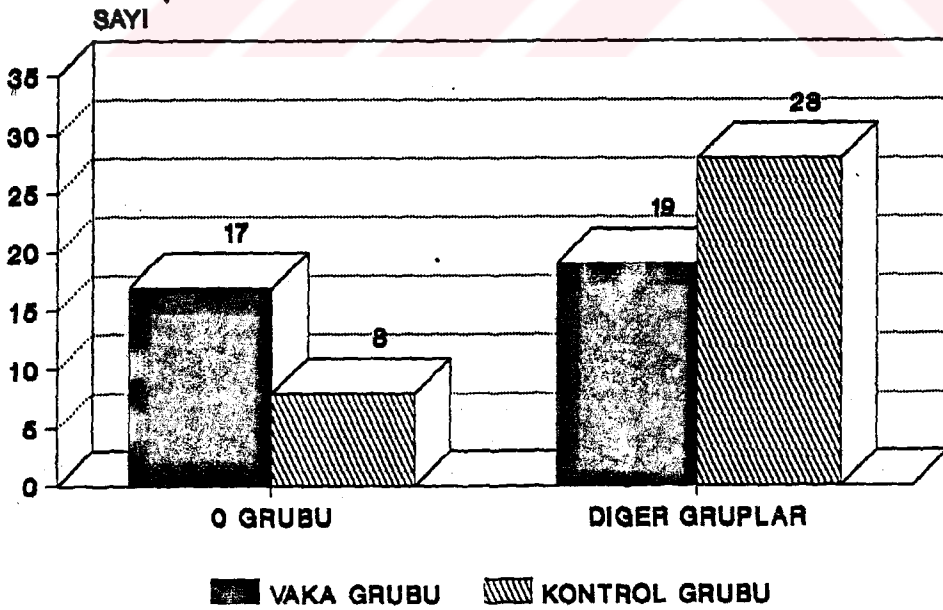


$\chi^2=1.42, p=0.29$

**Şekil 8 : HLA B12 Dağılımı**



Şekil 9 : Her iki grupta Kan gruplarının dağılımı



$\chi^2=4.96, p=0.02$

Şekil 10 : Her iki grupta O kan grubu ve diğer kan gruplarına göre dağılımı .

## OLGULAR

No	Rumuz	B5	B12	KAN GRUBU
1	A.T.	-	-	0 Rh (+)
2	Y.K.	-	-	ARh (-)
3	M.D.	-	-	ARh (+)
4	R.H.	-	-	ORh (+)
5	M.B.	-	-	ORh (+)
6	A.K.	+	-	ORh (+)
7	M.Ş.	-	-	BRh (+)
8	H.P.	-	-	ORh (-)
9	Ş.E.	+	-	ORh (+)
10	A.K.	-	-	ORh (+)
11	M.Ç.	-	-	ARh (-)
12	M.C.	+	-	ORh (+)
13	N.S.	-	-	ORh (+)
14	C.K.	-	-	ORh (+)
15	I.G.	-	-	ARh (+)
16	A.S.	+	-	ARh (+)
17	S.A.	+	-	BRh (-)
18	H.K.	-	-	ORh (+)
19	M.Ş.	-	-	ORh (+)
20	Ş.Ö.	+	-	ARh (-)
21	S.B.	+	-	ORh (-)
22	M.D.	-	-	ARh (+)
23	A.K.	+	-	BRh (+)
24	H.B.	-	-	ORh (-)
25	S.T.	-	-	ORh (+)
26	R.P.	-	-	ORh (+)
27	S.Ö.	+	-	ARh (+)
28	F.D.	+	+	ARh (+)
29	R.Y.	-	-	ABRh (+)
30	E.K.	-	-	ARh (+)
31	K.A.	-	-	ORh (+)
32	A.Ö.	-	-	ARh (+)
33	Y.Y.	+	+	ARh (+)
34	B.A.	+	-	ARh (+)
35	Y.H.	-	-	ARh (+)
36	K.Z.	-	-	ARh (+)

## KONTROL GRUBU

No	Rumuz	B5	B12	KAN Grubu
1	V.Y.	-	-	ORh (+)
2	A.F.	-	-	ARh (+)
3	Z.G.	-	-	ARh (+)
4	F.Ç.	-	-	ORh (+)
5	T.G.	+	-	ORh (+)
6	F.Z.	-	-	BRh (+)
7	S.B.	-	+	ARh (+)
8	M.B.	-	-	ARh (+)
9	F.G.	-	-	BRh (+)
10	R.Ç.	-	-	ARh (+)
11	N.P.	-	+	ORh (+)
12	R.G.	+	-	ABRh (+)
13	F.Ç.	-	-	ARh (+)
14	M.Ö.	-	-	ORh (+)
15	S.B.	-	-	ORh (+)
16	S.B.	+	-	ORh (+)
17	D.Ç.	-	-	ORh (+)
18	Ş.Ö.	-	-	ARh (-)
19	S.A.	-	-	BRh (+)
20	B.P.	+	+	BRh (+)
21	L.K.	-	-	ARh (+)
22	Ş.A.	-	-	ABRh (+)
23	M.Ü.	-	+	ARh (+)
24	E.G.	-	-	ARh (+)
25	R.S.	-	-	ARh (+)
26	M.D.	+	-	ARh (+)
27	Y.Ö.	-	-	BRh (+)
28	N.B.	-	-	ARh (+)
29	M.Ç.	-	-	ARh (+)
30	İ.İ.	+	-	BRh (+)
31	V.Ü.	-	-	ARh (+)
32	C.A.	-	-	ARh (+)
33	E.G.	-	+	ARh (+)
34	A.Ç.	-	-	ARh (+)
35	A.B.	+	-	ARh (+)
36	M.Ç.	-	-	ARh (-)



## TARTIŞMA

Bu çalışma, Türk popülasyonunda duodenal ülser ve HLA B5 ve HLA B12 ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Daha önce Türkiye'de Behçet hastalığı (65), Tip I Diabettes Mellitus hastalığında (66) (69), Graves hastalığında (67), Romatizmal ateş hastalığında (71), Lepramatöz lepra hastalığında (68), Reiter hastalığında (70), Romatizmal kalp hastalığında (72), doku grupları arasındaki bağıntıyı göstermeye yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

HLA B5 ve HLA B12 doku grupları sıklığı, dışarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre HLA B5 Avrupalı beyazlarda % 5.9 Kuzey Amerikalılarda % 5.9, Amerikalı siyahlarda % 4.9 Afrikalı siyahlarda % 3.0, Japonlarda % 20.09, Amerikan kızilderililerinde % 14.0, Türkiye'de ise İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji bölümünden alınan yayınlanmamış sonuçlara göre, HLA B5 sıklığı % 28, Hasan Yazıcı tarafından yapılan Behçet çalışmasının kontrol grubunda HLA B5 % 27 pozitifliği bulunurken, Türk Behçetlerinde % 84 bulunmuştur. HLA B12 sıklığı ise, Avrupalı beyazlarda % 16.6, Kuzey Amerikalılarda % 13.8, Amerikan siyahlarda % 14.0, Afrikalı siyahlarda % 12.7, Japonlarda % 6.8, Amerikalı kızilderililerde % 17, Türkiye'de ise İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji bölümünde % 15 bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ise, hasta grubuna HLA B5 sıklığı % 33.3, HLA B12 yüzdesi % 5.5, kontrol grubunda ise HLA B5 sıklığı % 19.44, HLA B12 sıklığı ise % 13.88 bulunmuştur. Bizim kontrol grubundaki HLA B5 yüzdesi (%19.44) Yazıcı'nın yaptığı kontrol grubundaki yüzde ve İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji Türkiye Transplantasyon genel sonuçları ile benzerdir (%28). HLA B12 sonuçlarımız da (% 13.88) İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji'de yapılan gerekli doku tiplendirmesi (%15) sonuçlarıyla uyumludur.

Doku Grupları ile duodenal ülser arasındaki ilk ilişkiyi Rotter ortaya çıkarmıştı. 1977 yılında, 54 erkek hastada, HLA B5 RR sıklığı 2.9 olarak saptanmış ve HLA B5 sahibi erkeklerde, bu oran 0 kan grubu ve non sekretuar durum birlikteliğinin oluşturduğu riskten daha büyük bulmuştu.

1979 yılında, Ellis, 78 erkek ve 24 kadın duodenal ülserli kadın hasta üzerinde yaptığı çalışmada HLA B12 doku grubu ile duodenal ülser arasında bir gelişim riski 2.1 bulmuştu. Aynı çalışma, üstteki çalışma ile birleştirildiğinde çıkan sonuçlarda HLA B12 için relatif risk 1.6, HLA B5 için RR 2 olarak hesaplanmış; 1980 yılında Bulgaristan'da yapılan çalışmada, duodenal ülserlilerde HLA B17 ve HLA BW12 sıklıklarının daha sık olduğu saptanmış; 1982 yılında Avustralya'da yapılan çalışmada, HLA B5 ve HLA B12 ve duodenal ülser arasında bir

ilişki bulunamamış; 1983 yılında yapılan çalışmada ise, duodenal ülserli hastalarda, HLA antijen dağılımları arasında bir fark bulunamamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada, duodenal ülserli hastalarda, HLA B5 için RR 2.1 bulundu. Bu sonuçta Rotter ve Ellis'in bulunduğu RR 2.9 ile uyumlu idi. Bizim çalışmadaki HLA B12 için RR 0.4 bulundu. Bu, Ellis'in yaptığı çalışmadaki HLA B12 RR (1.6) ile uyumlu değildi.

Kan gruplarına bakıldığında, 0 kan grubu ile duodenal ülser arasında anlamlı bir ilişki olduğuna yapılan çalışmalarda değinilmişti. Bizim yaptığımız çalışmada, duodenal ülser ile 0 kan grubu arasında anlamlı bir ilişki bulundu ( $p < 0.02$ ). Ancak HLA B5 + 0 kan grubu ve HLA B12 + 0 kan grubu kombinasyonu karşılaştırıldığında, bir risk artışı saptanamamıştır. Diğer kan grupları ile HLA B5 ve HLA B12 doku grupları arasında da bir ilişki bulunamamıştır. Peptik ülser etyolojisinde birçok faktörün birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Duodenal ülser gelişiminin genetik bir temeli olduğu çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlarla gösterilmiştir.

Duodenal ülserle;

- ikizlerde
  - yakın akrabalarda
  - hiperpepsinojen I
  - 0 kan grubu
  - Pepsinojen Fenotip A + 0 kan grubu
- olanlarda daha sık rastlanmaktadır.

Tüm bu bulgular, duodenal ülserin genetik bir komponenti olduğunu göstermiştir.

Bizim bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuç, HLA B5 doku grubu ile duodenal ülser arasında zayıf da olsa anlamlı bir bağlantı gösterilirken (RR 2.1), HLA B12 (RR 0.4) için böyle bir bağlantı gösterilemedi.

Bu çalışmanın sonucu olarak, zayıf da olsa, HLA B5 ile duodenal ülser gelişimi arasında bir bağlantı olabileceğini ancak, duodenal ülser gelişimi açısından başka risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

## ÖZET

36 duodenal ülserli erkek hasta ile 36 sağlıklı erkek böbrek vericisinden HLA B5 ve HLA B12 doku grubu tayini ve kan grubu tayini yapıldı.

HLA B5 ile duodenal ülser arasında zayıf olmakla beraber anlamlı bir bağıntı gösterilirken, HLA B12 ile böyle bir bağıntı gösterilemedi.

Bu sonuçları Rotter ve Ellis'in yaptığı çalışmalar ile kıyasladığımızda, HLA B5 açısından çalışma sonuçlarımız uyumlu idi. Bizim çalışmada HLA B5 için RR 2.1 bulunurken, Rotter ve arkadaşları 2.16 bulmuşlardır. Duodenal ülserli hastalarda, HLA B12 için, Ellis ve arkadaşları RR 1.6 bulurken, bizim yaptığımız çalışmada, HLA B12 için RR 0.4 bulundu. Bu sonuç, HLA B12 ile duodenal ülser arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren Ellis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucu ile uyumlu değildi.

Bu araştırmalar ve bizim yaptığımız çalışmalar küçük gruplar üzerinde yapıldığından, çelişkili sonuçların değerlendirilmesi için daha büyük gruplar üzerinde araştırmalar yapılması gerekmektedir.

0 kan grubu ile duodenal ülser ilişkisini incelediğimizde, 0 kan grubu ülser gelişim riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da, dışardaki literatür çalışmaları ile uyum göstermektedir.

Araştırılan doku Grubu ve 0 kan grubu kombinasyonlarının duodenal ülser gelişimi açısından ek bir risk oluşturmadığı görülmüştür.

## KAYNAKLAR

- 1) Isenberg J.I., McQuiaid K.R., Laine L., Rubim W.: Acid-Peptic Disorders in Textbook of Gastroenteroloji (ed in chief) Yamada T.J.B. Lippinco Company, 1991 pp. 1241-1272.
- 2) Kurata J.H. Ulcer epidemiology Gastroenterology 1989;96:569.
- 3) Lam S.K. Epidemiyology and genetics of peptic ulcer. Gastroenterology 1993 May; 5: 145-57.
- 4) Lam S.K. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer Gastroenterology 1994 May 13; 447-72.
- 5) Bantall HH, Mehlgan J.A. Roberts J.AF ABO Blood Groops in duodenal ulcer. Br Med J 1956;2:315.
- 6) Clarke CA, Edwards J.WYN, D.R.W Haddock, Evans Howel A.W., McConnell R.B. ABO Bloods in Duodenal Ulcer. Br Med J 1956;29:725-727.
- 7) Carke CA, Edwards J WYN, DRW Haddock, Evans Howel A.W., R.B. McConnell. Secretor character in Duodenal ulcer. Br Med J 1956;29:727-731.
- 8) Samloff IM, Liebmann WM, Panitch NM: Seum group I pepsinogens by radioimmunoassay in control subjets and patients with peptic ulcer. Gastroenterology 69:83-90, 1975.
- 9) J.Rotter, James Q, Samloff I, Charles T ed all. Duodenal ulcer diasase associated with elevated serum pepsinojen I. N. Engl. J. Med. 1979;300:63-67.
- 10) Samloff, IM, Secrist DM, Pissaro E JR. Serum I Pepsinojen levels and their relation to gastric asit secretion in patients with and without recurent ulcer. Gastroenterology 1976;70;309-313.

- 11) Jerome Rotter, Gloria Petersen, Michael Samloff, B Richard and all. Genetic Heterogeneity of hyperpepsinogenemic I and Normopepsinogenemic I Duodenal ulcer Disease Ann Int Med 1979;91;372-377
- 12) Micheal Samloff and Daniel Cole. Pepsinogen Phenotypes and ABO Blood Groups in controls and patients with duodenal ulcer, 1980;68;123.
- 13) I.L.Taylor, J.Calam, J.I.Rotter and all. Family Studies of Hypergastrinemic Hyperpepsinogenemic I. Duodenal Ulcer Ann of Int Med 1981;95;421-425.
- 14) J.I.Rotter, DL Rimoin, JM Gursky. HLA and associated with duodenal ulcer. Gastroenterology 1977;73;438-444.
- 15) A.Ellis and J.C. Woodrow. HLA and duodenal. Gut 1979;20;760-762.
- 16) Ilieva P., Minev M.; HLA antigen distribution in duodenal ulcer patients. Vutr-Boles 1980;19:71-3.
- 17) Hetzel D.J., Gabb BW., Bennet GD is there an HLA antigen association with duodenal ulcer. Digestion 1982;25:253-7.
- 18) Kong JY, Doran T. HLA antigens and peptic ulcer disease. Digestion 1983;26:99-104.
- 19) M.J.S. Langman, Allan R. Cooke. Gastric and duodenal ulcer and their associated diseases. The Lancet 1976 March 27; 680-683.
- 20) Gary D. Friedman, A.B. Siegelau, and Carl C., Seltzer PH.D., Cigarettes, Alcohol, coffee and peptic ulcer. N Engl J Med 1974, February 28; 469-472.
- 21) Bauerfiend P., Cilluffo T., Fimmel CJ. Does smoking interfere with the effect of histamine H2 reseptor antagonists on gastrik acidity in man. Gut 1987;28;549.

- 22) William R, Bartle, Pharm D, Aditya K, Gupta MA. Nonsteroidal Anti inflammatory Drugs and Gastrointestinal Bleeding. Arch Intern Med 1986, 146; 2365-2366.
- 23) Baum C, Kennedy DL, Forbers MD. Utilisation of Anti inflamatur drogs. Arthritis Rheum 1984; 28:686.
- 24) Stern AI, Hogen DL, Isenberg JI. A new method for quantitation of ion fluxes across in the in vivo human gastrik mucosa. Effect of Aspirin, acetaminophen, ethanol and hyperosmolar solutions. Gastroenterology, 1984;86;60.
- 25) Lenz HJ, Ferrari-Taylor J., Isenberg JI. Wine and five percent ethanol are potens stimulants of gastrik acid secretion in man. Gastroenterology 1983;83:1082.
- 26) Mc Artur K, Hogan D, Isenberg JI. Relative stimulatory effects of commonly in gested beveragers on gastrik acid secretion in man. Gastroenterology 1982;83;1082.
- 27) Peterson WL, Barnett C, Walsh J.H. Effect of intragastric infusions of ethanol and wine serum gastrin concentration and gastric acid secretion. Gastroenterology 1986; 91;1390.
- 28) Ryding A, Berstad A. Prophylactic effect of dietary fibre in duodenal ulcer disease. Lancet 1982;2;736.
- 29) Cohen S, Booth GH Jr. Gastric acid secretion and lower esophagial sphincter pressure in response to coffee and caffeine. N. Engl. J.Med. 1975; 293; 897.
- 30) Mark Feldman, Pamela Walker. Life events stress and psychosocial factors in men with Peptic Ulcer Disease. Gastroenterology 1986; 91: 1370.
- 31) Bonnevie O. Causes of death in duodenal and gastric ulcer. Gastroentorology 1977;73:1000.
- 32) Phillips MU, Ramsby GR, Conn HO. Portocaval anastomosis and peptic ulcer. Gastroenterology 1989;96:1419.

- 33) Lenz HJ, Hogan DL, Isenberg JI. The intestinal phase of gastric acid secretion in humans without portocaval shunt. *Gastroenterology* 1985;89;791.
- 34) Stemmerman GN, Marcus EB. Relative impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ulcer. *Gastroenterology* 1989;96:1419.
- 35) Lam SK. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. *Clin Gastroenterology* 1985;88:1390.
- 36) Moore JG, Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in men with active duodenal ulcer. *Dig. Dis. Sci.* 1986;31;1185.
- 37) Feedman M, Richardson CT. Effect of sham feeding on gastric acid secretion in healthy subjects and duodenal ulcer patients. Evidence for increased basal vagal tone in some ulcer patients. *Gastroenterology* 1980;79;796.
- 38) Kirkpatrick PM. Duodenal ulcer with unexplained marked basal gastric acid hypersecretion. *Gastroenterology* 1980;79;4.
- 39) Cheli R. Duodenitis and duodenal ulcer. *Digestion* 1968;1:175.
- 40) Blair A J III, Feedman M, Barnett C. Detailed comparison of basal and food stimulated gastric acid secretion rates and serum gastrin concentrations in duodenal ulcer patients and normal subjects. *J Clin. Invest* 1987;79;582.
- 41) Malagelade JR. Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1977;73;989.
- 42) Lam SK., Isenberg JI. Gastric acid secretion is abnormally sensitive to endogenous gastrin released after peptone test meals in duodenal ulcer patients. *J.Clin. Invest* 1980;65;555.

- 43) Lam SK, Isenberg JI, Grosman MI. Gastric acid secretion is abnormally sensitive to endogenous gastrin released after peptone test meals in duodenal ulcer patients. *J.Clin. Invest* 1980;65:555.
- 44) Taylor IL, Dockray GJ. Big and little gastrin responses to food in normal and ulcer subjects. *Gut* 1979;20:957.
- 45) Taylor IL, Calam J, Rotter JI. Family studies of hypergastrinemic hyperpepsinogenemic I duodenal ulcer. *Ann Int Med.* 1981;95:421.
- 46) Gross RA, Hogan D, Isenberg JI. The effect of fat on meal stimulated duodenal acid load, duodenal acid pepsin load and serum gastrin in duodenal ulcer and normal subjects. *Gastroenterology* 1978;75:357.
- 47) Kihl B, Olbe L. Fat inhibition of gastric acid secretion in duodenal ulcer patients before and after proximal gastric vagotomy. *Gut.* 1980;21:1056.
- 48) Dalton MD, Eisenstein AM, Walsh JH. Effect of secretion on gastric function in normal subjects and patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1976;71:24.
- 49) Scawen M, Allen A. The action of proteolytic enzymes on the glycoprotein from pig gastric mucus. *Biochem. J.* 1977;163:363.
- 50) Isenberg JL, Selling JA. Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in duodenal ulcer patients. *N. Eng J Med.* 1987;316:374.
- 51) Tytgat G.N.J., Noach L.A. and Rauws E.A.J. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterology clin North Am* March 1993;22:127-139.
- 52) Goodwin C.S, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis* gastritis and peptic ulceration. *J.Clin. Pathol* 1986;39:353-65.



- 53) Sipponen P, Sappala K, Aarynen M et al. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer. A case control study on risk of duodenal ulcer or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989;30;922-929.
- 54) Thomas CM, Rosenan A, Talliez A et al. *Campylobacter pyloridis* et pathologies gastroduodénales. *Ann Int Med* 1987;136;403-6.
- 55) Wyatt JJ, Rathbone BJ, Dixon MF, Heatly RV. *Campylobacter pylori* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis *J.Clin.Pathol.* 1987;40;841-8.
- 56) Johnston BJ, Reed PI, Alimm H. *Campylobacter* like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies. Relationship to inflammation *Gut* 1986;27;1132-1137.
- 57) Levi S, Beardshall K, Haddad G et al. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers in gastrin link. *Lancet* 1989;1:1167-1168.
- 58) Martin A, Sturniolo G.C., Glacomini D et al. Leucotrien B<sub>4</sub> in gastric and duodenal disease. *Gastroenterology* 1988; 94; 284 (abstr.)
- 59) Schwartz BD. The Human Major Histocompatibility Human Leucocyte Antigen HLA Complex in sites P.P. and Terr AD(eds) *Basic and Clinical Immunology* Lange and Appelton 1991 pp 45-72.
- 60) Joklik WK, Willet H.P, Amons DB, Willferd CM. *Zinsser Microbiology* 20 et. Appelton and Lange 1992 pp 264-285.
- 61) Owen M. Major histocompatibility complex in immunology second edition. Roitt I, Brostoff J, Male D(eds) 4.1-4.11. Gower Medical Publishing 1989. London.
- 62) Scientific and Technical Aspects of the major Histocompatibility complex. Eds Maulds MJ, Fawcett JK, Garner J.R. American Association of Blood Banks Arlington Virginia 1989;192-194.

- 63) Nomenclature for factors of HLA System 1991. Bodmer J.G, Marsh S.G.E, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich H.A, Mach B, Mayr WR, Parham P, Sasaruk T, Schreuter GM, Strominger J.L, Svegaard A, Terasaki D.I. Tissue Antigens 1992;39;161-173.
- 64) HLA Typing Problems and Solutions ed. Beate Schieße Biotest AG Dreich 1987.
- 65) Yazıcı H, Akokan G, Yalçın B, Müftüoğlu A. The high prevalans of HLA B5 in Behçet's disease Clin.Exp. Imminoloji 1977;30;259.
- 66) Yüce Yaşar. HLA Antijenlerinin Tip I Diabetiklerdeki Dağılımı, 1986 Uzmanlık Tezi.
- 67) Orhan Y, Azezli A, Çarin M, Aral F. Human Lymphocyte Antigens and Graves Disease in Turkey. J.Clin. Imminoloji 1993 13(5) 339-43.
- 68) Mat C, Yazıcı H, Özbakır F, Tüzün Y. Int. J. Dermatologie, May 1988 27(4) 246-7.
- 69) Özşahin H, Haktan M, Özbakır F, Aydın A, Yazıcı H. Diabet Met. Jul-August 1991 17(4) 421-3.
- 70) Tuncer T, Arman M.I, Akkuş A, Batur B, Ünal S. HLA B27 and Clinical Factures in Reiter's Syndrome Clin.Romotolog. 1992;11:239-42.
- 71) Ölmez U, Turgay M, Özenirler S, Tutkak H, Düzgün N, Duman M. Class I Antigens Association of HLA Class II and with Rheumatic Fever in a Turkish Population. Scend J.Rheumotol 1993;22;49-52.
- 72) Özkan M, Çarin M, Sönmez G, Şenocak M, Özdemir M, Yakut C. HLA Antigens in Turkish Race with Rheumatic Heard Disease Circulation 1993;87;1974-8.