

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN GASTRİK
HÜCRE PROLİFERASYONU VE APOPİTOZİS ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Gökhan TEMİZ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2007

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN GASTRİK
HÜCRE PROLİFERASYONU VE APOPİTOZİS ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Gökhan TEMİZ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tülay SARIÇAM**

ESKİŞEHİR

2007

TEŞEKKÜR

Hayatın kendisi kadar karışık, hayatın kendisi kadar heyecan verici, tıp eğitiminin temel taşlarından biri olan İç Hastalıkları branşında 5 yıl önce emekleyerek başladığım uzmanlık eğitimimde bugün en azından kendi başıma ayakta durabilmemi sağlayan tüm hocalarıma, tezimi hazırladığım süre boyunca bilgi ve emeğini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Tülay SARIÇAM'a, tezimle ilgili immünohistokimyasal çalışmaları gerçekleştiren Prof. Dr. Vural ŞAHİNTÜRK'e ve Arş. Gör. Dr. Murat KILIÇOĞLU'na, istatistiksel değerlendirmelerde benden yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a, asistanlığım boyunca omuz omuza çalıştığım ve birlikte geçirdiğimiz her anından keyif aldığım tüm arkadaşlarıma, her türlü sıkıntımı paylaşan ve desteğini hiç esirgemeyen başta eşim olmak üzere tüm aileme teşekkürü bir borç bilirim

ÖZET

Temiz, G. Helikobakter pilori enfeksiyonunun gastrik hücre proliferasyonu ve apoptozis üzerine etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. Helikobakter pilori (HP) enfeksiyonunun direkt veya apoptozise ikincil olarak hücre proliferasyonuna neden olabileceği öne sürülmektedir. Yaşam boyu süren bu artmış döngü ise mutasyonel değişiklikler için majör bir risk faktörüdür ve gastrik kanser gelişim hızındaki artışın nedeni olabilir. Biz çalışmamızda HP pozitif olarak saptanan hastalarda eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrasında gastrik hücrelerde görülen apoptozis ve proliferasyon arasındaki ilişkileri araştırdık. Çalışmamıza endoskopi endikasyonu konmuş, endoskopik patolojik bulgusu olan ve hem korpus hem de antrum biopsi örneklerinde HP pozitif olan 26 hasta ve kontrol grubu olarak endoskopik bulguları normal olan ve HP negatif olan 9 olgu alındı. HP pozitif hastalara 14 gün süreyle Lansoprazol+Klaritromisin+Amoksisilin tedavisi verildikten sonra 6 hafta süreyle lansoprazol ile idame tedavisi verildi ve kontrol endoskopileri yapıldı. Biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi Sydney klasifikasyonuna göre yapıldı. Değerlendirmelerde gastrik hücrelerin proliferasyonu PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) ekspresyonu, apoptozis değerlendirilmesi ise Bcl-2 α ve Bax ekspresyonu ile yapıldı. Tedavi sonrasında korpus ve antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon skorunda anlamlı bir azalma gözlemlendi. HP enfeksiyonu olan hastalarda PCNA, Bcl-2 α ve Bax 'ın birbirinden bağımsız olarak ekspresse edildikleri; tedavi sonrası eradikasyon sağlananlarda özellikle hem korpus hem de antrumda Sydney klasifikasyonu ile Bcl-2 α arasında pozitif ilişki olduğu; antrumda ise Bax ekspresyonunun negatifleştiği saptandı. HP pozitif malignite şüphesi olan olgularda prekanseröz lezyon saptanmasa bile immünohistokimyasal boyaların Sydney klasifikasyon skoruna üstünlüğü olmadığı; eradikasyon sonrası yüksek skorlu hastaların aralıklı kontrollerinin yapılmasının gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori enfeksiyonu, eradikasyon tedavisi, proliferasyon, apoptozis.

ABSTRACT

Temiz,G. The effect of Helicobacter pylori infection on gastric cell proliferation and apoptosis. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2007. It has been thought that Helicobacter pylori infection may cause to cell proliferation either directly or secondary to apoptosis. This increased turn over of cell motion is a major risk factor for mutational changes and may be the reason for increased cancer development rate. In this study, we aimed to evaluate the apoptosis and gastric cell proliferation before and after the eradication therapy for Helicobacter pylori. We included 26 patients who were positive for Helicobacter pylori and 9 healthy subjects who were negative. 26 patients were took eradication therapy which was included Lansoprazole + Claritromycine + Amoxicillin for 14 days and then these patients were took Lansoprazole therapy for 6 weeks. Biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi Sydney klasifikasyonuna göre yapıldı. Histopathological evaluation of biopsy specimens were made according to Sydney classification. Proliferation rates of gastric cells were evaluated with PCNA expression (Proliferating Cell Nuclear Antigen) and the apoptotic rates of gastric cells were evaluated with Bcl-2 α and Bax expression. After treatment we found a significant decrease on Sydney classification score in corpus and antrum. In addition, we found that in patients who have HP infection PCNA, Bcl-2 α ve Bax were expressed independently from each other also we found that after eradication there was a positive correlation between Sydney classification score and Bcl-2 α both in corpus and antrum localizations but the expression of Bax had been negative in antrum. We didn't find any correlation between H.pylori and PCNA levels which is an indicator of cell proliferation. In conclusion, according to these findings we thought that in the patients who have a malignancy risk even in the absence of precancerous lesions, Sydney classification score has a great importance. For this reason, patients who have high Sydney classification scores must be followed-up regularly for the risk of malignancy.

Key Words: Infection of Helicobacter Pylori, Eradication Therapy, Proliferation, Apoptosis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Helikobakter Piloni'nin Tarihçesi	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Bulaşma Yolları	5
2.3.1. İatrojenik	5
2.3.2. Fekal-Oral	5
2.3.3. Oral-Oral	6
2.4. Mikrobiyolojik Özellikleri	6
2.5. Patogenez	7
2.6. Apoptozis ve Helikobakter Piloni	10
2.7. Helikobakter Piloni'nin Tedavisi	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. İstatistik	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB	Antibiyotik
AP	Aktivasyon Proteini
ASA	Asetil salisilik asit
Cag-PAI	Cag Patojenite Adacığı
FDA	Food and Drug Administration
HE	Hematoksilen Eozin
HP	Helikobakter Piloni
IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IL	İnterlökin
İMT	İntestinal metaplazi
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MHC	Major Histokompatibilite
MNL	Mononükleer lökosit
NF	Nükleer Faktör
NIH	National Institute of Health
NSAID	Non Steroid Anti İnflamatuar Drug
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen
PMNL	Polimorfonüveli lökosit
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
TBS	Tris buffered saline
TH	T-Helper
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
WHO	World Health Organisation

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. HP nin dünyada görülme sıklığı.....	4
4.1. Cinsiyet ve yaşa göre olguların dağılımı.....	20
4.2. Hasta grubunun endoskopik bulgulara göre dağılımı.....	21
4.3. Kontrol grubunun Sydney klasifikasyon parametrelerine göre.....	21
Dağılımı	
4.4. Tedavi sonrasında hasta grubunda eradike olan ve olmayan.....	25
hastaların dağılımı	
4.5. Antrumda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Sydney Klasifikasyon	26
puanları	
4.6. Korpusta tedavi öncesi ve tedavi sonrası Sydney Klasifikasyon	27
puanları	
4.7. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında korpus lokalizasyonunda.....	27
Sydney Klasifikasyon parametrelerinin açılımı	
4.8. Hasta grubunda antrum lokalizasyonunda	28
Sydney Klasifikasyon parametrelerinin açılımı	
4.9. Korpusta tedavi öncesi ve tedavi sonrası Bcl skorları	28

TABLOLAR

Sayfa

2.1. HP ile enfekte olmada risk faktörleri	4
2.2. HP için FDA tarafından onaylı bazı tedavi rejimleri.....	13
4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı	19
4.2. Hasta grubunda tedavi öncesinde endoskopik patolojilerin	20
lokalizasyona göre dağılımı	
4.3. Antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon parametrelerinin	22
açılımı	
4.4. Hasta ve kontrol grubunun Sydney klasifikasyon puanı, Bax, Bcl	22
ve PCNA immünohistokimyasal boya skorları açısından karşılaştırılması	
4.5. Kontrol grubunun korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyonu	23
ve immünohistokimyasal boyalar açısından karşılaştırılması	
4.6. Kontrol grubunun antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyonu.....	23
ve immünohistokimyasal boyalar açısından karşılaştırılması	
4.7. Hasta ve kontrol grubunun immünohistokimyasal boya skorlarına göre.....	24
dağılımı	
4.8. Hasta grubunun tedavi öncesinde korpus lokalizasyonunda.....	24
Sydney klasifikasyonu ve immünohistokimyasal boyalar açısından	
karşılaştırılması	
4.9. Hasta grubunun tedavi öncesinde antrum lokalizasyonunda.....	25
Sydney klasifikasyonu ve immünohistokimyasal boyalar	
açısından karşılaştırılması	
4.10. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında hasta grubunda	26
Sydney klasifikasyon puanları ve immünohistokimyasal	
boyaların karşılaştırılması	
4.11. Hasta grubunda eradikasyon sonrasında korpus	29
lokalizasyonunda Sydney klasifikasyonu ile immünohistokimyasal	
boyaların korelasyonu.	

4.12. Hasta grubunda eradikasyon sonrasında antrum lokalizasyonunda	29
Sydney klasifikasyonu ile immünhistokimyasal boyaların korelasyonu	
4.13. Tedavi sonrasında eradike olan olgular ile kontrol grubunun.....	30
Sydney klasifikasyonu ve immünhistokimyasal boya skorları	
4.14. Kontrol ve tedavi sonrasında eradikasyon sağlanan olguların	30
korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ve	
immünhistokimyasal boyalar ile korelasyonu	
4.15. Kontrol ve tedavi sonrasında eradikasyon sağlanan olguların.....	31
antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ve	
immünhistokimyasal boyalar ile korelasyonu	

1. GİRİŞ

Gram negatif, çubuk şeklinde spiral bir bakteri olan Helikobakter pilori (HP) ilk kez 1983 yılında tanımlanmıştır (1). Helikobakter pilori enfeksiyonu insanda rastlanılan en sık kronik enfeksiyondur. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının Helikobakter pilori enfeksiyonuna sahip olduğu, gelişmekte olan ülkelerde prevalansın % 80-90, gelişmiş olan ülkelerde ise % 20-50 düzeyinde olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon temel olarak bakterinin oral yolla alımı ile kazanılmakta ve aile içinde geçişler olmaktadır (2-4).

Kronik aktif gastritin en önemli sebebi olarak bilinen Helikobakter pilori aynı zamanda Klas I gastrik karsinojen olarak kabul edilmektedir. Helikobakter pilori'nin gastrik mukozada kronik gastrik atrofi, metaplazi ve displaziye yol açarak peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfomaya yol açtığı bilinmektedir (5-7). Buna karşın Helikobakter pilori enfeksiyonuna bağlı gelişen gastrik mukozal hasar ve hücre proliferasyon hızı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Helikobakter pilori ile enfekte olan bireylerde gastrik epitelyal hücre proliferasyonunda artış gözlenmiştir. Helikobakter pilorinin direkt etkiyle veya apoptozise ikincil olarak hücre proliferasyonuna neden olabileceği öne sürülmektedir. Yaşam boyu süren bu artmış döngü ise mutasyonel değişiklikler için majör bir risk faktörüdür ve gastrik kanser gelişim hızındaki artışın nedeni gibi gözükmemektedir (8,9). Enfeksiyonunun başarılı bir şekilde eradike edilmesi gastrik epitelyal hücre proliferasyonunda anlamlı bir azalmaya dolayısıyla gastrik kanser insidansında azalmaya yol açabileceği ileri sürülmektedir (10).

Çalışmamızda Helikobakter pilori enfeksiyonunun gastrik epitelyal hücre proliferasyonu ve apoptosisle ilişkilerinin; Helikobakter pilori eradikasyon tedavisinin belirtilen parametrelerle birlikte histolojik bulgular üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Helikobakter Piloni'nin Tarihçesi

Gram (-), 2-5 µm boyunda, spiral veya kıvrımlı, mikroaerofilik özellikleri olan Helikobakter pilori (HP) bundan yaklaşık yüz yıl önce ilk kez İtalyan patolog Giulio Bizzozero tarafından bir köpeğin midesinde gösterilmiştir. Mikroorganizmanın kültürünün yapılabilmesi ancak 1982 yılında mümkün olabilmektedir. 1983 yılında Barry Marshall ve Robin Warren gastrik biyopsi örneklerinde Helikobakter piloriyi ürettiklerini bildirmişler ve bunun sonucunda 2005 yılında Nobel ödülü almışlardır. (1)

1994'te NIH (National Institute of Health) yayınladığı konsensusda HP nin gastrik ülserin en önemli etkeni olduğu ve bu mikroorganizmaya sahip gastrik ülserli hastaların eradikasyon tedavisi almaları gerektiği bildirilmiştir (11).

Erken yaşta karşılaşılan HP enfeksiyonunun gastrik karsinom gelişimine yol açabileceğini bildiren pek çok çalışmanın yayınlanması ile WHO' nun bir alt kolu olan International Agency for Research on Cancer HP yi Grup I karsinojen olarak kabul etmiştir (12).

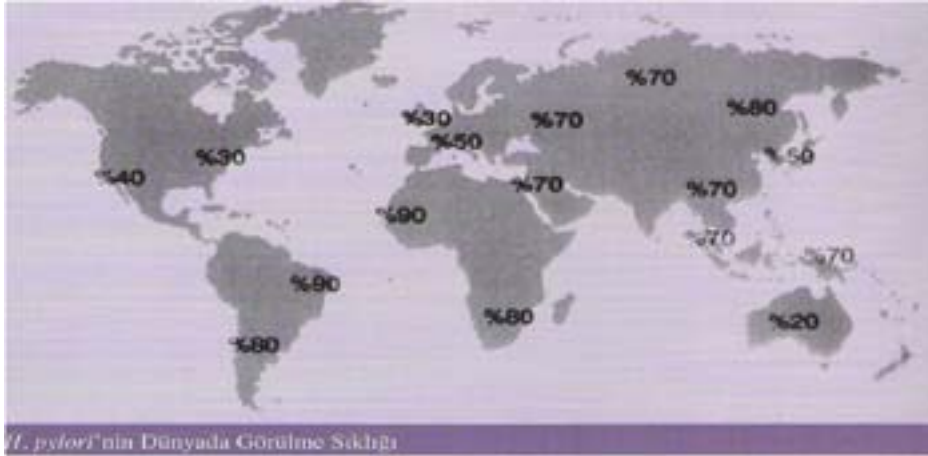
2.2. Epidemiyoloji

HP dünya nüfusunun yarısından çoğunda gözlenen kronik bir enfeksiyon hastalığının etyolojik ajanıdır. Duodenal ülserli hastaların % 90 dan fazlasında, malign ülserli hastaların % 70-80' inde görülürken, non ülser dispepsisi olan hastalarda görülme sıklığı % 50'nin üstündedir. HP antrum ağırlıklı kronik gastrite yol açarken, bu bakteriyi taşıyan bir kısım olguda peptik ülser, mide kanseri ve lenfoma gelişebilmektedir (13). Gastrik ülser ve gastrik lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalarda HP'ye rastlanma oranı % 90 lara kadar çıkmıştır (14,15). HP enfeksiyonunun spontan eradikasyonu bazı istisnalar dışında mümkün değildir. Geçirilen bir enfeksiyon esnasında alınan bazı antibiyotiklerle tesadüfen eradikasyonu veya yine HP 'ye bağlı gelişen kronik gastrit, gastrik atrofi zemininde bakterinin yaşaması için uygun ortamın kaybolması durumu hariç HP için eradikasyon tedavisi gerekmektedir (13). HP nin yalnız insanlar için patojen olması

ve insandan insana geçisin bildirilmesi de bu bakteriyi önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Mitchell ve ark. (16)'nın yaptığı bir çalışmada endoskopi personeline HP nin sıklığının % 52 olması bu bakteriyi sağlık çalışanları açısından da bir risk haline getirmektedir.

HP çocukluk çağında kazanılan bir enfeksiyon olmasına rağmen enfeksiyonunun görülme yaşı ile toplumun sosyoekonomik durumu arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında bu bakteriye yakalanma oranı sıfıra yaklaşmışken yine geliştirmekte olan ülkelerin aksine erişkinlerde bu oran sadece % 20-60 dolayındadır (17). Yaşla birlikte enfeksiyonun da görülme sıklığı artmaktadır. Bunun nedeni ise muhtemelen yetişkinlerin çocukluk döneminde aldıkları HP' yi halen taşıyor olmaları olabilir.(2)

Geri kalmış ülkelerde çocuklar bakteriyi 2-8 yaşında almakta ve yaşamın ilk dekadının sonunda % 75' i enfeksiyonu kazanmış hale gelmektedir (18,19). Geri kalmış ülkelerde ise erişkinlerin % 80 den fazlası enfektedir. Ndip ve ark. (20)'nın 176 Kamerunlu çocuk arasında yaptığı bir çalışmada Helikobakter pilori dışkı antijeninin yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada 0-2 yaş arasındaki çocuklarda bu antijene rastlanma sıklığı % 38 iken 7-10 yaş arasındaki çocuklarda ise % 71 olarak bildirilmiştir. Ndip ve ark. (20)'a göre bu artıştan düşük sosyo-ekonomik durum, parmak emme, aynı suda banyo yapma ve uzun süreli meme emme sorumludur. Burkina Faso da yapılan bir çalışmada yerli populasyon arasında Helikobakter pilori seroprevalansı (IgA veya IgG antikor pozitifliği) 0.5-15 yaş arası popülasyonda % 86-100 olarak bulunurken 16-65 yaş grubunda % 40-58 olarak bulunmuş ve bunun nedeni olarak koyunlarla yakın temas içinde olmak gösterilmiştir (21). Çocuklarda erken yaşlarda kazanılmış enfeksiyonun erken dönemde eradike edilmesi ileri yıllarda reenfeksiyon ihtimalini arttırdığı erişkinlerde ise eradikasyon tedavisi sonrasında reenfeksiyon oranının daha düşük olduğu belirtilmektedir. Erişkinlerdeki bu durum immün sistemin tekrar enfekte olmayı engelleme özelliğine bağlanmaktadır. (13).



Şekil 2.1. HP nin dünyada görülme sıklığı

Tablo 2.1. de HP ile enfekte olmada bazı risk faktörleri gösterilmiştir.

Helikobakter Pylori İle Enfekte Olmada Risk Faktörleri
* Sosyo ekonomik koşulların kötü olması
* Kalabalık bir ailenin bireyi olmak
* Yurt, yetimhane gibi kalabalık ortamda yaşamak
* Yaşam koşullarının hijyenik olmaması
* Tüketilen yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması
* Ebeveynlerin Helikobakter Pylori Taşınması
* Enfekte mide içeriğine maruz kalma (Endoskopist, Hemşire vs..)

Tablo 2.1. HP için risk faktörleri-Türk Gastroenteroloji Vakfı, Gastroenteroloji'den alınmıştır (13).

Ülkemizde de HP enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Bu konuda Özden ve ark. (22)'nin yapmış olduğu bir çalışmada HP (+) serolojiye sahip kişilerin yaşlara göre dağılımı şu şekildedir: 7-12 yaş grubunda % 79, 13-18 yaş grubunda % 83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda % 96, 30-34 yaş grubunda % 91, 35-39 grubunda % 83, 40-65 yaş grubunda ise % 94 . Abasıyanık ve ark. (23)'nin 1 ile 82 yaş arasındaki 309 kişide yaptığı bir çalışmada ise serum Helikobakter pilori IgG antikor seroprevalansının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada 1-9 yaş arasındaki olgularda antikor prevalansı % 42 iken 60-69 yaş arasındaki olgularda antikor prevalansı % 100 olarak bulunmuştur.

2.3. Bulaşma Yolları

HP nin asıl bulaşma yolunun ne olduğu henüz hala tam olarak ortaya konulamamıştır. Grubel ve ark. (24) ev sineğinin HP bulaşmasında potansiyel bir taşıyıcı olduğunu ve gıdaları kontamine ederek HP'yi bulaştırabileceğini göstermişlerdir. Bu hipoteze göre ev sinekleriyle bulaş sağlık koşullarının kötü olduğu dünyanın geri kalmış bölgelerinde HP enfeksiyonun bulaşması için en önemli yol olabilir. Kişiden kişiye bulaş günümüzde en olası yol olarak kabul görmektedir ve üç şekilde olabilir:

2.3.1. İatrojenik

Kişiden kişiye bulaşmada ilk ve en önemli yol iatrojenik yoldur. Bu yolda kontamine bir hastanın gastrik mukoza veya mide içeriğine temas etmiş olan gastrik bir tüp veya endoskopun yeterince dezenfekte edilmeden başka bir hastaya kullanılması bulaşmaya yol açmaktadır (25). Özellikle endoskopist ve gastroenterologlar arasında mesleksi olarak kazanılmış HP enfeksiyonları bildirilmiştir (2, 26,27).

2.3.2. Fekal-Oral

İkinci en olası yol ise fekal oral yoldur. Helikobakter pilori, enfekte çocukların dışkılarından izole edilebilmiştir (2). Buna karşın HP nin erişkin dışkısından izole edilebilmesi daha az görülen bir durumdur (28-31). Dışkı ile kontamine edilmiş su enfeksiyonun kaynağı olabilir. Güney Kolombiya And bölgesinde dere, ırmak ve yüzme havuzlarında yüzen çocuklarda yapılan bir çalışmada enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu çocuklar arasından içme suyunu doğal kaynaklardan alanlarda Helikobakter prevalansı yüksek olarak bulunmuştur. (32).

2.3.3. Oral-Oral

Üçüncü en olası yol oral-oral yoldur. Sadece birkaç çalışma oral kavitede Helikobakter piloriyi gösterebilmiştir. Sporadik olarak izole edilen bölgeler ise sadece diş plağı ve tükürüktür (3,31). Diş hekimleri arasında Helikobakter pilori enfeksiyonu ise yaygın değildir (33). Bununla birlikte, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir (2). Oral kaviteden elde edilen bakterilerin spesifitesinde ve polimeraz zincir reaksiyonunda sorunlar yaşanmaktadır. Oral-oral bulaşma, bazı etnik kabilelerde görülen önceden çiğnenmiş gıdaların yenilmesi, anne ve çocuğun aynı kaşığı kullanması, kusmuğun aspirasyonu veya yakın oral-oral temasın gerçekleşmesi ile oluşabilir (2-4). 1994-95 yıllarında Victoria, Avustralya da yapılan bir çalışmada artmış diş plakları ile Helikobakter pilori pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ancak bu çalışmada bulaşma şekli ortaya konulmamıştır (34).

İnfeksiyonun aile içi kümeleşme göstermesi kişiden kişiye bulaşmanın bir yol olduğunu gösterebilir ancak bu aynı zamanda bulaşmaya yol açan bir kaynağın örneğin kirlenmiş su veya gıdanın varlığının da bir göstergesi olabilir.

2.4. Mikrobiyolojik Özellikleri

HP, Gram (-), 2-5 µm boyunda, spiral veya kıvrımlı olabilen, 4-6 arasında kamçıya sahip, hareketli, mikroaerofilik bir bakteridir. Çoğalması için 33-40 derecelik, pH'nın 6.9-8 arasında olduğu hafif alkali bir ortama ihtiyaç duyar. Kamçısı kılıflıdır ve distalinde terminal bulblara sahiptir. Dış yüzünde kalın bir glikokaliks tabaka bulunur. Campylobacter grubundan farklı olarak, aksial flamanı yoktur, düzgün bir hücre çeperine sahiptir, hareket için visköz bir ortama ihtiyaç duyar, üreaz ve katalaz üretebilir. Canlıda spiral şekillidir, üremesi için uygun ortam bulamadığında koksoid (küremsi) bir şekil alabilir (35,36). Koksoid form normal laboratuvar şartlarında kültüre edilemez ancak bu formların da canlı ve hatta enfeksiyöz olduğunu belirten veriler mevcuttur (37-40). Koksoid formun bakterinin uyuyan (dormant) formu olduğu ve konakçıya ait olan bir çevrede bakterinin hayatta kalmasını sağladığı öne sürülmektedir (41,42). Koksoid şekilli bu formun bakterinin kişiden kişiye bulaşmasında ve anti mikrobiyal tedavi sonrasında gelişen relapslardan sorumlu olup olmadığı hala tartışma konusudur

HP'yi dokularda gösterebilmek için Hematoksilen-Eozin, Warthin-Starry gümüş boyası, Gram boyama ve Giemsa ile Akridin oranj kullanılmaktadır. Dokuda mukus tabakasının altında, epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülürler. Doku örneklerinde spiral şekilli olmalarına rağmen kültür ortamında basil yapıda, kıvrık, sirküler şekildedir. İdeal olarak biyopsi örneği hemen kültüre ekilmelidir. Kanlı zengin besi yerinde düzgün, yarı geçirgen, pigmentsiz koloniler oluşturur, şekerleri ise etkilemez. Biyopsi örneği hemen kültüre ekilemeyecekse taşıma besi yerleri kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan besi yerleri Nutrient broth, Brucella broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi bir taşıma besi yeri olabilir. Oda ısısı veya +4 °C de 4-5 saat saklanır. Ekimin ardından inkübasyon nemli, 37 derecede, mikroaerofilik ortamda yapılmalıdır

HP oral yolla alındıktan sonra mukus içinde artan hareketi ile kendisi için uygun olan ortama ulaşmakta, adezinleri ile yapışmayı sağlayıp oluşturduğu üreaz enzimi ile de çevresindeki asit ortamı nötralize etmekte ve böylece kendine uygun bir yaşam alanı oluşturmaktadır. Mikroaerofilik özelliği nedeni ile kolayca üreyebilmektedir. Ortaya çıkan tüm klinik tablodan ise konağın verdiği yanıt sorumludur.

2.5. Patogenez

Gastrik mukoza bakteriyel enfeksiyonlara karşı oldukça dirençlidir. Helikobakter pilori bu ekolojik bölgeye mukusa girebilme, mukusta yüzebilme, epitel hücrelerine tutunabilme, immün yanıttan kaçabilme ve bütün bunların bir sonucu olarak kolonize olup çoğalabilme gibi özellikleri ile oldukça iyi uyum sağlamıştır. Bakteri vücuda alındıktan sonra gastrik lümenal içeriğin bakterisidal aktivitesinden kaçmak için mukozal tabakaya girer. Üreaz üretimi ve motilite bu aşama için olmazsa olmaz özelliklerdir. Üreaz enzimi üreyi hidrolize ederek karbondioksit ve amonyak oluşumuna neden olur. Böylece bakterinin asidik bir çevrede hayatta kalmasına yol açar (43). Enzim aktivitesi pH bağımlı bir üre kanalı ile kontrol edilmektedir. Bu kanal düşük pH da açılırken yüksek pH da kapanarak ortam pH'ını stabil tutmaya çalışır. Motilite kolonizasyon için gereklidir ve Helikobakter pilorinin flagellaları gastrik nişlere uyum sağlamıştır (44).

Helikobakter pilori çok sayıda bakteri-yüzey komponentleri sayesinde epitel hücrelerine sıkıca bağlanır. Bu adezyon komponentlerinden en iyi bilinenlerinden biri 78 kD lik bir dış membran proteini olan ve Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanan BabA proteinidir (45). Pek çok hayvan modelli çalışmalardan elde edilen verilere göre adezyon, özellikle de BabA aracılı adezyon Helikobakter pilori enfeksiyonu ile yakından ilişkilidir (46).

Pek çok Helikobakter pilori 29 gen içeren 37 kb lik genomik bir fragman olan Cag patojenite adacığın (Cag-PAI) sahiptir. Bu genlerden kodlanan proteinler bakteriden konakçı hücreye CagA proteini geçişine neden olan kompleks bir sekresyon aparatı oluştururlar. CagA epitelyal hücreye girdikten sonra fosforile olur ve SHP-2 tirozin fosfataza bağlanarak growth faktör benzeri bir hücresel cevaba ve konak hücre tarafından sitokin salınmasına yol açar.

Helikobakter pilori enfekte bütün insanlarda sürekli gastrik inflamasyona neden olur. Konağın verdiği bu inflamatuvar yanıt bölgeye ilk önce nötrofillerin daha sonra da T ve B lenfositleri ile plazma hücresi ve makrofajların gelmesine yol açar. İnflamatuvar hücrelerin bu göçü ile birlikte epitelyal hasar başlar. Helikobakter pilorinin gastrik epitel hücresine tutunmasıyla birlikte konakçı yanıtı başlar, patojen ajan gastrik epitel hücre yüzeyindeki Klas II major histokompatibilite kompleks (MHC Klas II) molekülüne bağlanır ve gastrik epitel hücrelerinin apoptosisini indükler (47). Gastrik epitel hücresinde bu aşamadan sonra gelişecek değişiklikler cag-PAI de kodlanan proteinlere ve gastrik epitel hücresindeki cagA nın translokasyonuna bağlıdır. Helikobakter pilori üreazı ve porinleri nötrofillerin kemotaksisi ve ekstrasvazyonuna katkıda bulunmaktadır (48,49).

Helikobakter pilori'nin bir diğer önemli virülans faktörü de 95 kD lik, sekrete edilen bir egzotoksin olan VacA' dır. Ancak VacA'nın patogenezdaki rolü hala tartışmalıdır. Vac A kendini epitel hücre mebranına gömer ve bikarbonat ya da organik anyonlar gibi bakteri için önemli maddelerin geçişine izin veren hegzamerik anyon selektif, voltaj bağımlı bir kanalın oluşumuna yol açar. VacA ayrıca mitokondrial membranı da kendine hedef olarak seçer ve sitokrom C açığa çıkmasına yol açarak apoptosisi indükleyebilir (50). Hayvan modellerinde VacA negatif mutantların kolonize olabildiği, hastalarda da VacA inaktif soyların izole edilebildiği gösterilmiştir. Bütün bunlar VacA nın kolonizasyon için gerekli olmadığı görüşünü

desteklemektedir. Buna karşın yapılan fare modellenli bir çalışmada VacA negatif mutantların vahşi tip bir bakteri tarafından saf dışı bırakıldığı dolayısıyla VacA'nın bakterinin gücünü arttırdığı rapor edilmiştir (51).

Helikobakter pilori ile infekte kişilerin gastrik epitel hücrelerinde yüksek düzeyde interlökin-1 β , interlökin-2, interlökin-6, interlökin-8 ve TNF- α bulunmaktadır (52-55). Bunların arasında, gastrik epitel hücrelerinden ekspresse edilen ve çok güçlü bir nötrofil aktive edici kemokin olan interlökin-8 merkezi bir role sahiptir. Cag-PAI içeren Helikobakter pilori soyları Cag-PAI negatif olan soylara göre çok daha güçlü bir interlökin-8 yanıtının oluşmasını uyarırlar, bu yanıt nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve erken yanıt transkripsiyon faktör protein 1 aktivasyonuna (AP-1) bağlıdır (56,57). Helikobakter pilorinin yüzey proteinlerinden biri olan 150 kD lik nötrofil aktive edici protein ise fagosit aktivasyonuna yardım edebilir ancak bu durumun klinik sonuçla ilişkisi henüz belirsizdir (58).

Helikobakter pilori enfeksiyonu çok güçlü bir şekilde sistemik ve mukozal humoral yanıtı indükler ancak bu antikor üretimi enfeksiyonun eradikasyonuna yol açmadığı gibi doku hasarını da tetikleyebilir (59). Bazı Helikobakter pilori ile infekte hastalarda mide korpusunun artmış atrofi ile ilişkili olabilecek şekilde gastrik paryetal hücrelerin H/K ATPaz enzimine karşı oto antikorlar gelişir (60).

Spesifik immün yanıt esnasında bazı farklı subgrup T hücreleri uyarılır. Bu hücreler mukozal yanıtı katılarak kommensal bakteriler ile patojeniklerin birbirinden ayırt edilmesine katkıda bulunur. CD4 ekspresse eden immatür T hücreleri TH1 ve Th2 hücreleri olarak iki fonksiyonel alt gruba farklılaşır. Th 1 hücreleri interlökin-2, interferon γ sekrete ederken Th 2 hücreleri interlökin-4, interlökin-5 ve interlökin-10 sekrete ederler. Th2 hücreleri B hücrelerini ekstrasellüler patojenlere karşı uyarırken Th1 hücreleri intrasellüler patojenlere karşı uyarır. Helikobakter pilori invaziv olmayan bir bakteri olması ve güçlü bir humoral yanıt uyarması nedeniyle Th2 hücre yanıtını uyarması beklenirken paradoksik bir şekilde Helikobakter pilori spesifik gastrik mukozal T hücreleri genellikle Th1 fenotipine sahiptir (61). Farelerde yapılan gen çalışmalarında Th1 hücre yanıtında salgılanan sitokinlerin gastrit oluşumuna yol açtığı buna karşın Th2 sitokinlerinin ise gastrik inflamasyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (62). Bu Th1 farklılaşması Helikobakter pilori enfeksiyonuna karşı gelişen artmış interlökin-18 üretimi nedeniyle olabilir (63). Farklılaşmış olan bu Th1

yanıtı Helikobakter pilori spesifik T hücre klonlarının Fas aracılı apoptozu ile birleşince Helikobakter pilorinin persistan bir şekilde insan vücudunda kalmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir .(64)

Proteinlerin Cag-PAI aracılı translokasyonuna ilaveten Helikobakter pilori enfeksiyonu pek çok farklı mekanizma ile de epitel hasarına yol açabilir. Epitel hücre hasarı aktive nötrofiller tarafından üretilen reaktif nitrojen veya oksijen ürünleri ile oluşabilir (65). Ayrıca kronik inflamasyon epitel hücre döngüsünü ve apoptozisi arttırabilir (66).

2.6. Apoptozis ve Helikobakter Piloni

Programlanmış hücre ölümü olarak da adlandırılabilir olan apoptozis hücrenin kendi ölümüne aktif bir şekilde katılmasıyla karakterize oldukça karmaşık bir durumdur (67,68). Apoptozisin bir başka hücre ölüm şekli olan nekrozdan ayrılmasını sağlayan en önemli fark işte bu aktif katılım durumudur ki bu bir nevi hücrenin intiharı olarak da adlandırılabilir. Nekrozda tamamen patolojik nedenlerden dolayı hücre enerji kaynaklarında bir azalma ve hücresel çözünme söz konusuysen apoptoziste ölümü başlatan uyarı tamamen fizyolojiktir. Nekrozda hücreler hacim olarak genişleyip patlayarak ölürken apoptoziste hücre büzülür ve en sonunda çevre hücreler tarafından absorbe edilir.

Programlanmış hücre ölümünün organizmalarda pek çok önemli işlevi yerine getirdikleri anlaşılmaya başlanmıştır. Programlanmış hücre ölüm mekanizmalarının moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması, organizmada anormal görünen veya istenmeyen hücreleri (kanseri hücreleri gibi) ortadan kaldırabileceği görüşünün giderek daha fazla yer almasını sağlamıştır (69).

Gastrik mukozal bütünlük epitelyal hücre proliferasyonu ile ölümü arasındaki denge ile sağlanmaktadır (8) Normalde apoptozis ile kaybedilen hücrelerin yerini proliferasyon ile elde edilen yeni hücreler almaktadır (70) ancak bu denge Helikobakter pilori tarafından bozulabilir. HP nin mukozal kolonizasyonu sonrasında bakteri yoğun bir lokal inflamatuvar cevap oluşmasına ve ortama bol miktarda lenfosit ve nötrofillerin gelmesine neden olmaktadır. Aktive olan bu hücreler bir takım sitokinlerin salınmasına ve ortama diğer inflamatuvar hücrelerin göçüne yol açmaktadır. Apoptozisin gelişmesinde bu sitokinler gerek hücre ölümünü

hızlandırarak gerekse bazı basamaklarda bloke ederek rol oynamaktadır. HP enfeksiyonu ortama gelen bu hücrelerin uyarılmasının yanı sıra gastrik mukoza hücrelerini de uyarır ve bu hücrelerden de bazı proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlar (71-73). Bu proinflamatuvar sitokinlerden en bilinenleri interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interferon- γ (IL- γ) dir. Gastrik epitelyal hücrelerde apoptozisin indüklemesi apoptozise konakçı cevabı olarak hücre proliferasyonunda artışa neden olmaktadır (74,75). Bu yanıt eğer aşırı derecede olacak olursa gastrik mukozanın proliferasyonunda normalin çok üzerinde bir artış gelişecek ve gastrik neoplazi riski artacaktır (8,9). Gerçekten de Helikobakter pilori ile intestinal tip gastrik kanser ve MALT lenfoma arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Helikobakter pilori kolonizasyonunu çocukluk çağında oluştuğunu ve günler ya da haftalar içerisinde yüzeysel gastrit geliştiği bilinmektedir. Enfekte olan ancak gastrik kanser gelişimi gözlenmeyen pek çok olgunun bulunması akla malignite gelişiminde konak faktörünü de getirmiştir. Gerçekten de konakçıda bulunan TP53 mutasyonu ya da kişiden kişiye interlökin-1 β ekspresyonunun farklılık göstermesi atrofik gastrik gelişimini hızlandırmakta sonrasında da yıllar içerisinde intestinal metaplazi, displazi ve sonucunda gastrik adenokarsinom gelişimine yol açmaktadır. Helikobakter pilorinin midede yerleştiği bölge de gastritin patolojik sonucunu etkileyebilir. Antral gastriti olan olgularda asit salgısı normal ya da artmış olarak bulunurken bu olgular düodenal ülser gelişimine de daha yatkındırlar ancak korpusta belirgin gastriti ya da pangastriti olan olgularda atrofik gastrite gidiş daha belirgindir ve ilerde gastrik ülser ya da kanser gelişme riski artmıştır (76). Tüm bunlara ilaveten yaklaşık % 10 olguda görülen RAS mutasyonu da intestinal tip gastrik kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır. Zucca ve ark. (77) yaptıkları bir çalışmada Helikobakter pilori enfeksiyonunun klonal B hücre proliferasyonuna neden olduğunu ve bunun da MALT lenfoma gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiş ve enfeksiyonun tedavi edilmesiyle bu riskin azaldığını öne sürmüşlerdir.

2.7. Helikobakter Piloni'nin Tedavisi

Helikobakter Piloni tedavisinin asıl amacı mikroorganizmanın tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Tam bir eradikasyonun sağlanması sonrasında reinfeksiyon oranları düşüktür. Klinik olarak uygun Helikobakter Piloni tedavi rejimlerinde beklenen eradikasyon oranı en az % 80 olmalıdır. Böyle bir etki sağlarken yan etki ve bakteride direnç gelişiminin indüklenme ihtimali de en düşük olmalıdır. Helikobakter pilori enfeksiyonunun tedavisinde antibiyotikler mide asiditesi nedeniyle her zaman beklenen etkiyi gösterememektedir. Bu nedenle tedaviye proton pompa inhibitörleri (PPI) veya ranitidin bismut sitrat gibi asiditeyi azaltacak tedavi ajanlarının eklenmesi gerekmektedir. PPI'lar benzimidazol türevi ilaçlar olup yarı ömürleri bir iki saat civarında olmasına rağmen paryetal hücrelerde yeni proton pompa sentezini gerektirmeleri veya istirahat halindeki pompaların aktifleşmelerini gerektirdikleri için etkileri çok daha uzun süren ilaçlardır (78,79). Lipofilik oldukları için paryetal hücre membranını rahatlıkla geçerler ve asidik paryetal hücre kanallıklarına girerler. Asidik olan bu ortamda protonlanan ilaç aktif form haline geçer ve H/K ATPaz enzimi ile kovalen bir bağ oluşturarak asit salgısını geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. PPI'ların Helikobakter pilori tedavisinde asit sekresyonunu azaltıcı etkilerinin yanı sıra antimikrobiyal etkileri de mevcuttur. Bu etkinin temeli henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da görüşler bakterinin üreaz enzimini inhibe etmesinden dolayı bakteri üzerinde anti mikrobiyal etki doğurduğu savını desteklemektedir ancak bu antimikrobiyal etki bakteriyi sadece suprese etmekte tamamen ortadan kaldıramamaktadır bu nedenle PPI kullanan hastalarda zaman zaman tanıdık yanlış negatif sonuçlar oluşmaktadır (80). Bütün bu bilgiler değerlendirildiğinde kombinasyon tedavileri gündeme gelmektedir. Kombinasyon tedavilerinde bir veya iki tane antimikrobiyal ajanın olması tedavi ihtimalini yükseltmekte ve bakterinin ilaca karşı direnç geliştirmesini de büyük ölçüde engellemektedir. Antibiyotiklerle kombine PPI tedavi süresi konusunda da tam bir görüş birliği bulunmamaktadır; literatürlerde AB tedavi süresince PPI tedavisi veya AB tedavisi kesildikten sonra toplam 2 aya varan hatta eradikasyon sağlanamayan olgularda daha uzun süreli PPI tedavisi öneren yayınlar bulunmaktadır (81).

Kombinasyon tedavilerinde kullanılan başlıca antibiyotikler amoksisilin, klaritromisin, metronidazol, tetrasiklin ve bizmuttur. Dispeptik şikayeti olan her

hastaya eradikasyon tedavisi başlanması, çocukluk çağından başlayarak hemen her infeksiyon için uygunsuz antibiyotik başlanması ve başlanılan tedavilerin yarım bırakılması gibi nedenler yüzünden günümüzde mevcut antibiyotiklere özellikle de klaritromisin ve metronidazole karşı değişik oranlarda direnç gelişimi söz konusudur. Metronidazole karşı Amerika Birleşik Devletlerinde % 54 e varan direnç gelişimi bildirilirken klaritromisine karşı ABD de % 7-11, Fransasa ise % 10 direnç gelişimi bildirilmiştir (82,83). Amoksisiline karşı direnç gelişimi nadirken tetrasikline karşı direnç gelişimini ortaya koyabilecek yeterli çalışma yoktur (84). Bugün için Food and Drug Administration (FDA) ın önerdiği bazı kombinasyon tedavileri mevcuttur (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. de HP için FDA tarafından onaylı bazı tedavi rejimleri gösterilmiştir

Helikobakter Pylori Enfeksiyonu İçin FDA Onaylı Tedavi Rejimleri

- Omeprazol (40 mg/gün) + Klaritromisin (500 mg, günde 3 kez) 2 hafta süreyle, sonrasında Omeprazole 20 mg/gün 2 hafta süreyle
- Omeprazol (20 mg/gün) + Klaritromisin (500 mg günde 2 kez) + Amoksisilin (1gr, günde 2 kez), 10 gün süreyle
- Lansoprazol (30 mg, günde 2 kez) + Klaritromisin (500 mg, günde 2 kez) + Amoksisilin (1 gr, günde 2 kez), 10 gün süreyle
- Lansoprazol (30 mg, günde 2 kez) + Klaritromisin (500 mg, günde 3 kez) + Amoksisilin (1 gr, günde 2 kez), 10 gün süreyle
- Lansoprazol (30 mg günde 3 kez) + Amoksisilin (1 gr, günde 3 kez), 2 hafta boyunca **
- Esomeprazol (40 mg günde 1 kez) + Amoksisilin (1 gr günde 2 kez) + Klaritromisin (500 mg günde 2 kez), 10 gün boyunca
- Ranitidin bizmut sitrat (400 mg günde 2 kez) + Klaritromisin (500 mg günde 3kez) 2 hafta süreyle, sonrasında Ranitidin bizmut sitrat 400 mg günde 2 kez 2 hafta süreyle
- Bizmut subsalisilat (525 mg günde 4 kez) + Metronidazol (250 mg günde 4 kez) + Tetrasiklin (500 mg günde 4 kez) 2 hafta süreyle ve bir H2 reseptör antagonistini 4 hafta süreyle eklenmesi
- ** Bu ikili tedavi rejiminin etkisi sınırlıdır ve ancak klaritromisine karşı bilinen bir intoleransı olan, klaritromisin kullanamayan ya da klaritromisine rezistan enfeksiyona sahip hastalarda gündeme getirilmelidir

Tablo 2.2. HP için önerilen tedavi rejimleri- Suerbaum ve ark.dan (85) alınmıştır.

Tedavi sonrasında Helikobakter pilori için rutin test yapılması sadece ülser komplikasyonu, gastrik MALT lenfoması veya erken gastrik kanseri olan hastalar için önerilmektedir ancak Helikobakter pilori infeksiyonunun tedavisinden sonra rekürren semptomları olan hastalara eradikasyon tedavisinden 30 gün sonra üre nefes testi yapılması ve test sonucu negatif gelen hastaların non ülser dispepsi olarak kabul edilmesi veya tanının yeniden gözden geçirilmesi önerilirken test sonucu pozitif gelen hastalarda eradikasyon tedavisinin başarısız olduğu ve alternatif bir

eradikasyon tedavi kombinasyonu (bkz. Tablo 2.2.) uygulanması gerektiği ya da antibiyogram sonucuna göre en uygun antibiyoterapinin seçilmesi gerektiği görüşü savunulmaktadır (86).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır

Çalışma kapsamına Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran endoskopi endikasyonu konmuş dispeptik yakınmaları olan hastalar alınmıştır.

Çalışma öncesi bilgilendirilmiş hasta onay formları dolduruldu, çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (31.10.2006 tarih ve 12 sayılı karar).

Çalışmamıza endoskopik inceleme sonrasında patolojik bulgu saptanan ve hem korpus hem de antrum biopsi örneklerinde Helikobakter pilori pozitif saptanan, tedavi sonrası endoskopik bulguları normal olan 26 hasta alındı. Kontrol grubu olarak da endoskopik bulguları normal olan ve Helikobakter pilori negatif olarak saptanan 9 olgu alındı. Çalışma kapsamı dışında bırakılan olgular:

- 1) Son 2 aydır asit süpresyon tedavisi alanlar
- 2) Kronik karaciğer parankim hastalığı olan olgular
- 3) Kronik renal yetmezliği olan hastalar
- 4) Son 2 aydır antibiyotik tedavisi alan hastalar
- 5) Son 1 haftadır anti koagulan kullanan hastalar
- 6) Kanama diatezi olan hastalar
- 7) Helikobakter pylori (+) olan ve verilecek standart eradikasyon tedavisindeki antibiyotiklere karşı hassasiyeti olan olgular
- 8) Başlangıçta çalışmaya dahil olma rızasını gösteren ancak daha sonra çalışmadan çıkma talebi olan olgular

Çalışmaya dahil olan tüm olgularda histopatolojik değerlendirme ve inflamasyon skorlaması Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı tarafından yapıldı.

Sekiz saatlik açlık sonrasında Olympus 200 serisi videoendoskop ile midenin korpus büyük krvatür orta kesimi ve prepilorik antrum bölgelerinden ayrı ayrı biyopsi forsepsleri kullanılarak helikobakter pilori ve sitopatolojik inceleme için ikişer doku örneği alındı. Helikobakter Piloni tanısı için alınan biyopsi örneklerinde

hem gram boyası hem de üreaz pozitifliğinin saptanması esas olarak alındı. Helikobakter pylori (+) olan 26 hasta ve Helikobakter pylori (-) olan 9 kontrol grubu hastadan alınan gastrik biyopsi örnekleri histopatolojik bulgular yanı sıra immünohistokimyasal boya yöntemiyle de proliferasyon ve apoptosis yönünden değerlendirildi. Tüm örneklerde histolojik değerlendirme Sydney sınıflandırmasına göre yapıldı.

İmmünohistokimyasal boyama yapılırken üç farklı yöntem kullanıldı. Bunlardan PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) ile örnekler proliferasyon açısından değerlendirilirken, bcl-2 α ve Bax antikoru ile apoptosis değerlendirildi. Helikobakter pylori (+) olan tüm hastalara Lansoprazol + Amoksisilin + Klaritromisin eradikasyon tedavisi verildikten 8 hafta sonra hastanın iznine bağlı olarak kontrol endoskopi yapıldı.

Hastalardan alınan mide biyopsi örnekleri %10'luk formaldehit fiksasyonu sonrası 3 saat akan suda yıkandı. Alkol serilerinden geçirilen dokular parafin ile bloklandı. 5 μ m'lik kesitler her lam üzerine 3 kesit gelecek şekilde toplandı. Bir blokta toplam 8 lam kesit alındı. Lamalar numaralandırılarak 1 ve 5 numaralı olanlar Hematoksilen Eosin (HE) ile boyandı. Diğer lamalar immünohistokimyasal boyamada kullanıldı. İmmünohistokimyasal inceleme için kullanılan antikorlar Lab Vision Corporation firmasından alındı. 2 ve 6 numaralı lamalar bcl-2 α Ab-1 (Clone 100/D5; Rev 013004O) ile, 3 ve 7 numaralı lamalar PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) Ab-1 (Clone PC10; Rev 030602E) ile, 4 ve 8 numaralı lamalar Bax (Apoptosis Marker) Ab-1 (Clone 2D2; Rev 061802H) ile boyandı.

HE ile boyanan preparatlar Sidney Klasifikasyonuna göre dört kriter kullanılarak aşağıdaki gibi değerlendirildi (87).

- 1- PMNL (Polimorfonüveli lökosit) 0 (yok), + (hafif), ++ (orta), +++ (şiddetli)
- 2- MNL (Mononükleer lökosit) 0 (yok), + (hafif), ++ (orta), +++ (şiddetli)
- 3- İMT (İntestinal metaplazi) 0 (yok), + (hafif), ++ (orta), +++ (şiddetli)
- 4- Atrofi (Bez atrofisi) 0 (yok), + (hafif), ++ (orta), +++ (şiddetli)

Sydney Klasifikasyon puanı yukarıda belirtilen dört parametrenin puanları toplanarak hesaplandı.

İmmünohistokimya boyama yöntemi aşağıda belirtildiği gibi uygulandı:

- 1- Lam üzerine alınan kesitler 60°C'lik etüvde 1 saat parafininin erimesi için bekletildi.
- 2- Otomatik takip makinesine lamalar konarak xylol alkol serilerinden geçirilen lamalar boyama için hazır hale getirildi.
- 3- Dokular yüksek basınç ve nemli ortamda 1/10'luk Citrate Buffer içinde 10 dakika tutuldu.
- 4- Hidrojen peroksidazda 10 dakika bekletildi.
- 5- Önce distile su ile 1 dakika sonra Tris Buffered Saline (Rev 121503B) ile 2 defa yıkandı.
- 6- Ultra V Blok'ta 5 dakika bekletildi.
- 7- Primer Antikor (PCNA, bcl-2 α , Bax) 60 dakika uygulandı.
- 8- Tris buffered saline (TBS) ile 2 kez yıkandı.
- 9- Biotinize Goat Anti-Mouse antikoru 10 dakika uygulandı.
- 10- TBS ile 2 kez yıkandı.
- 11- Streptavidin Peroksidaz 10 dakika uygulandı.
- 12- TBS ile 2 kez yıkandı.
- 13- Kromojen uygulandı.
- 14- Çeşme suyunda yıkandı ve Hematoksilen ile zemin boyaması yapılarak özel jeli ile lam kapatıldı.

İmmünohistokimya boyama değerlendirilmesi 2 ayrı histolog tarafından 40x büyütmede 3 ayrı alan taranarak semi-kantitatif yöntemle boyanan hücrelerin yoğunluğuna (sayısına) göre 0(yok), 1(az), 2(orta), 3(çok) olarak yapıldı.

3.1.İstatistik

Analizlerde SPSS for Windows 15.0 kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak özetlendi. Frekans tabloları oluşturuldu. Çalışmada;

- 1) Wilcoxon testi
- 2) McNemar testi
- 3) Fisher exact ki-kare testi
- 4) Mann Whitney U testi
- 5) Spearman korelasyon katsayısı two-tailed
- 6) (Two sample) Kolmogorov-Smirnov testi

- 7) Student t testi kullanıldı.
- 8) $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

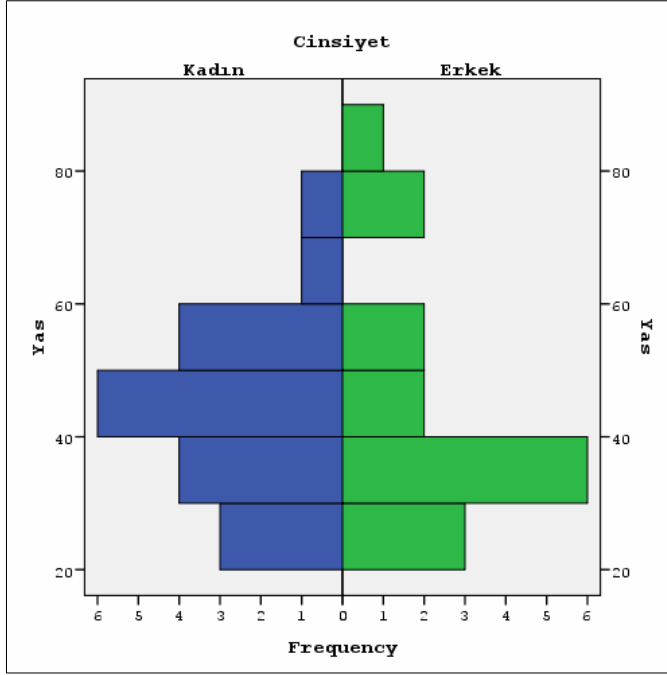
Çalışmamız kapsamına kontrol grubu olarak 9 olgu alındı. Hasta grubu olarak endoskopik incelemede patolojik bulgu saptanan ve korpus ve antrum biopsi örneklerinde Helikobakter pilori pozitifliği olan; standart eradikasyon tedavi sonrası endoskopik bulguları normale dönen ve hem korpus hem antral biopsi örneklerinde Helikobakter pilori negatifliği sağlanan 26 hasta alındı.

Kontrol grubunun tamamına Sydney klasifikasyonu, PCNA, Bax ve Bcl-2α immünohistokimyasal boya uygulanırken hasta grubunda olguların tamamına tedavi öncesi ve sonrası Sydney klasifikasyonu ve PCNA immünohistokimyasal boyası, 16 hastaya ise Bcl-2α ve Bax immünohistokimyasal boya uygulandı. Çalışmaya alınan ve Helikobakter pilori pozitif saptanan ve eradikasyon tedavisine başarılı yanıt alınan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında yukarıdaki parametrelerde anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı araştırıldı.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	p
Vaka Sayısı	26	9	>0.05
Cinsiyet (Kadın)	14	5	>0.05
Yaş (yıl)	43,42±15,67	46,2±19,76	>0.05
ASA/NSAID Kullanımı	10	5	>0.05

Tedavi öncesinde Helikobakter pilori pozitif saptanan grup ile kontrol grubu arasında yaş (Hasta grubu: aralık 20-81 yıl; kontrol grubu: aralık 22-78 yıl) ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.1.).

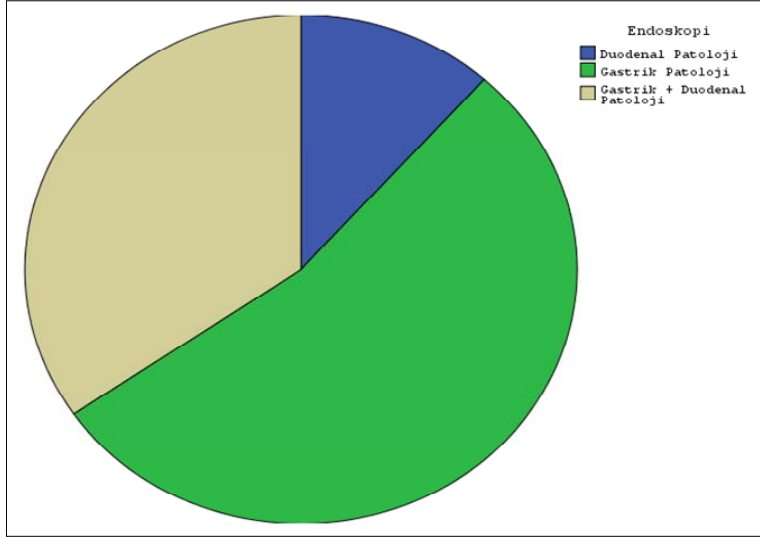


Şekil 4.1. Cinsiyet ve yaşa göre olguların dağılımı

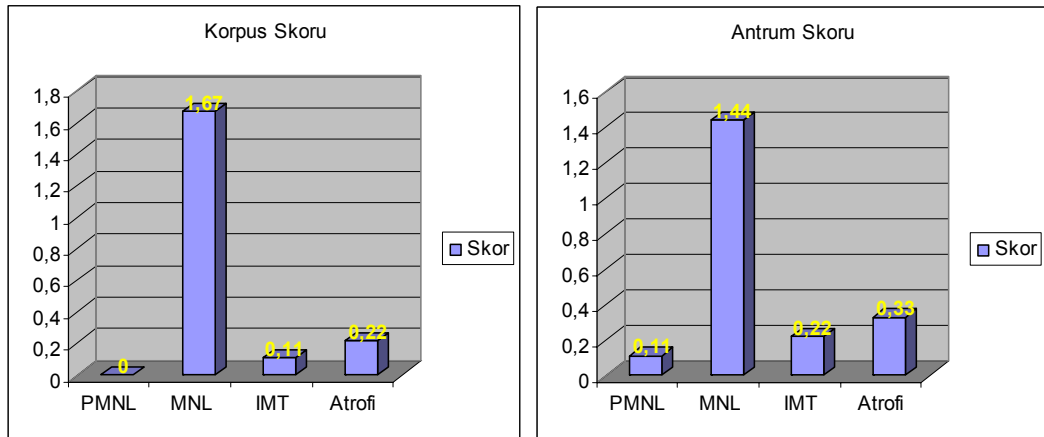
Tablo 4.2. Hasta grubunda tedavi öncesinde endoskopik patolojilerin lokalizasyona göre dağılımı (Şekil 4.2.)

	Tedavi Grubu (n=26)	% Dağılımı
Gastrik Patoloji	14	53,8
Duodenal Patoloji	3	11,5
Gastrik + Duodenal Patoloji	9	34,6

Endoskopik olarak gastrik patoloji saptanan 14 hastanın 6 sında proximal gastrit, 3 ünde antral eritematöz gastrit, 3 ünde pangastrit, 2 sinde gastrik ülser saptandı. düodenal patolojisi olan 3 hastanın 2 sinde bulbitis, 1 inde ise duodenal ülser saptandı. 2 hastada pangastrit + düodenal ülser, 2 hastada gastroduodenit, 4 hastada antral eritematöz gastrit + bulbitis ve 1 hastada da antral eritematöz gastrit + duodenal ülser birlikteliği saptandı.



Şekil 4.2. Hasta grubunun endoskopik bulgulara göre dağılımı



Şekil 4.3. Kontrol grubunun Sydney klasifikasyon parametrelerine göre dağılımı

Kontrol grubunda Sydney klasifikasyon parametrelerinin dağılımına bakıldığında korpus lokalizasyonunda en belirgin yığılmanın MNL skorunda olduğu gözlemlendi. Bu lokalizasyonda MNL skoru ile sırasıyla PMNL, IMT ve Atrofi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,05$). Antrum lokalizasyonunda en belirgin yığılmanın MNL skorunda olduğu gözlemlendi. Bu lokalizasyonda MNL skoru ile sırasıyla PMNL, IMT ve Atrofi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$ ve $p<0,05$) (Şekil 4.3.)

Tablo 4.3. Antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon parametrelerinin açılımı.

	Korpus			Antrum		
	Kontrol	Hasta	p	Kontrol	Hasta	p
PMNL	0	0,2	>0,05	0,11	0,26	>0,05
MNL	1,67	2,2	<0,05	1,44	2,47	<0,05
IMT	0,11	0,1	>0,05	0,22	0,21	>0,05
Atrofi	0,22	0,2	>0,05	0,33	1,21	>0,05

Hasta grubunda korpus lokalizasyonunda Sydney Klasifikasyon parametrelerine baktığımızda en belirgin yığılmanın mononükleer hücre grubunda olduğu saptandı. Antrum lokalizasyonunda da benzer şekilde MNL skorunun hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$)

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun Sydney klasifikasyon puanı, Bax, Bcl ve PCNA immünohistokimyasal boyama skorları açısından karşılaştırılması

	Korpus			Antrum		
	Kontrol	Hasta	P	Kontrol	Hasta	p
Sydney	2	2,82	>0,05	2,11	4,2	<0,01
Bcl	0,63	1,81	<0,05	1,33	2	>0,05
Bax	1,33	0,88	>0,05	0,44	0,27	>0,05
PCNA	0,67	1	>0,05	2	1	>0,05

Bu tabloya göre korpus lokalizasyonunda hasta ve kontrol grubu arasında Bcl immünohistokimyasal boyamada $p<0.05$, antrum lokalizasyonunda hasta ve kontrol grubu arasında Sydney klasifikasyon puanında $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel olarak fark saptandı.

Tablo 4.5. Kontrol grubunun korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyonu ve immünohistokimyasal boyalar açısından karşılaştırılması

		Sydney	Bax	PCNA	Bcl-2
Sydney	r	1,000	-0,086	-0,658	-0,088
	p	.	0,825	0,076	0,835
Bax	r	-0,086	1,000	-0,311	-0,217
	p	0,825	.	0,453	0,606
PCNA	r	-0,658	-0,311	1,000	0,300
	p	0,076	0,453	.	0,513
Bcl-2	r	-0,088	-0,217	0,300	1,000
	p	0,835	0,606	0,513	.

Kontrol grubunda korpus lokalizasyonunda gerek Sydney klasifikasyon puanları ile immünohistokimyasal bulgular arasında gerekse her üç immünohistokimyasal boyamanın birbirleri ile arasında negatif ya da pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.6. Kontrol grubunun antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyonu ve immünohistokimyasal boyalar açısından karşılaştırılması

		Sydney	Bcl-2	Bax	PCNA
Sydney	r	1,000	-0,425	-0,549	0,224
	p	.	0,254	0,125	0,563
Bcl-2	r	-0,425	1,000	0,269	-0,698*
	p	0,254	.	0,484	0,037*
Bax	r	-0,549	0,269	1,000	-0,387
	p	0,125	0,484	.	0,303
PCNA	r	0,224	-0,698*	-0,387	1,000
	p	0,563	0,037*	0,303	.

Kontrol grubunda antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanları ile immünohistokimyasal bulgular arasında negatif ya da pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmazken Bcl ve PCNA immünohistokimyasal boyalar arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($p < 0.05^*$, $r = -0.698$)

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun immünohistokimyasal boya skorlarına göre dağılımı (n= hasta sayısı)

	Skor	Korpus		p	Antrum		p
		Hasta (n)	Kontrol (n)		Hasta (n)	Kontrol (n)	
Bcl	0-1	9	7	>0.05	10	5	>0.05
	2-3	17	2	<0.05	16	4	>0.05
Bax	0-1	17	5	>0.05	19	8	>0.05
	2-3	9	4	>0.05	7	1	>0.05
PCNA	0-1	19	3	>0.05	16	8	>0.05
	2-3	7	6	>0.05	10	1	>0.05

Bu tabloya göre tedavi öncesinde immünohistokimyasal boya skorlarında en belirgin yığılmanın korpus lokalizasyonunda Bcl-2 skoru 2 ve 3 olan hastalarda olduğu görüldü. Bu veri istatistik olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Diğer lokalizasyonlarda ve boyalarda dağılımlarda anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 4.8. Hasta grubunun tedavi öncesinde korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyonu ve immünohistokimyasal boyalar açısından karşılaştırılması

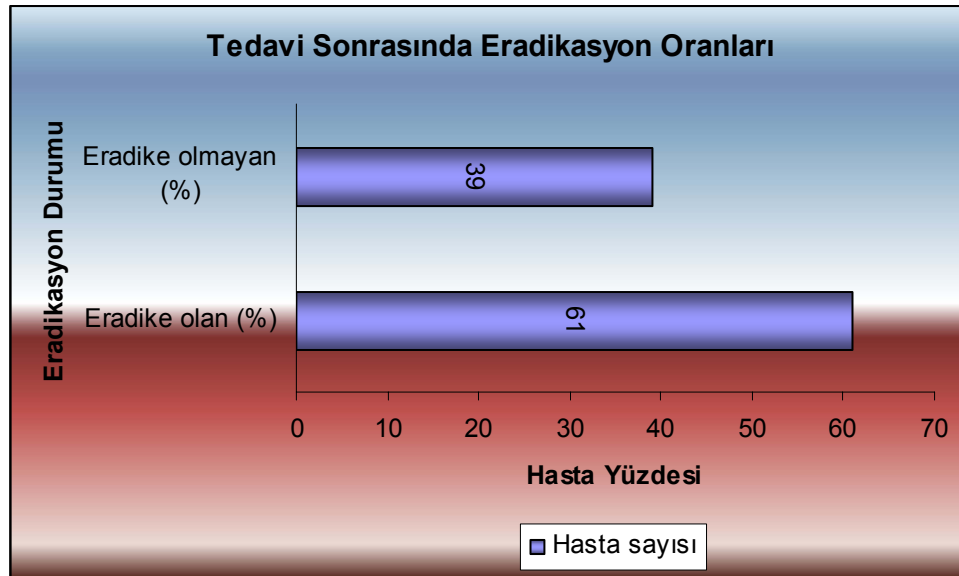
		Sydney	Bcl-2	Bax	PCNA
Sydney	r	1,000	-0,071	-0,042	-0,123
	p	.	0,787	0,871	0,586
Bcl-2	r	-0,071	1,000	-0,083	0,334
	p	0,787	.	0,753	0,190
Bax	r	-0,042	-0,083	1,000	0,120
	p	0,871	0,753	.	0,648
PCNA	r	-0,123	0,334	0,120	1,000
	p	0,586	0,190	0,648	.

Hasta grubunda tedavi öncesi dönemde korpus lokalizasyonunda gerek Sydney klasifikasyon puanları ile immünohistokimyasal bulgular arasında gerekse her üç immünohistokimyasal boyamanın birbirleri ile arasında negatif ya da pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.9. Hasta grubunun tedavi öncesinde antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyonu ve immünhistokimyasal boyalar açısından karşılaştırılması.

		Sydney	Bcl-2	Bax	PCNA
Sydney	r	1,000	0,474	0,126	0,221
	p	.	0,087	0,641	0,348
Bcl-2	r	0,474	1,000	0,291	0,351
	p	0,087	.	0,312	0,218
Bax	r	0,126	0,291	1,000	0,288
	p	0,641	0,312	.	0,279
PCNA	r	0,221	0,351	0,288	1,000
	p	0,348	0,218	0,279	.

Hasta grubunda tedavi öncesi dönemde antrum lokalizasyonunda gerek Sydney klasifikasyon puanları ile immünhistokimyasal bulgular arasında gerekse her üç immünhistokimyasal boyamanın birbirleri ile arasında negatif ya da pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.



Şekil 4.4. Tedavi sonrasında hasta grubunda eradike olan ve olmayan hastaların dağılımı

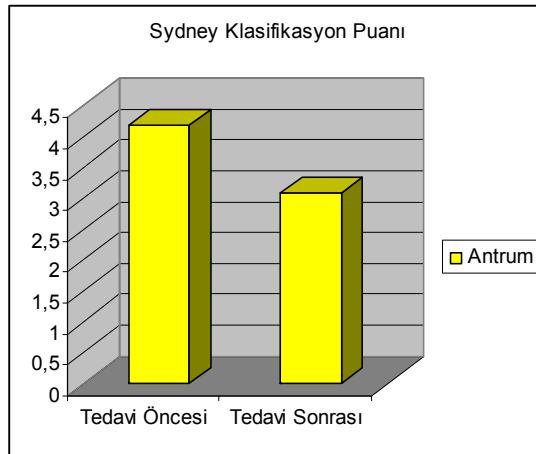
Eradikasyon tedavisi öncesinde 26 hastanın tamamı Helikobakter pilori pozitifken eradikasyon tedavisi sonrasında 16 hasta hem antrum hem de korpusa

Helikobakter pilori açısından negatif olarak saptandı. Eradikasyon oranı % 61 olarak bulundu ($p<0.001$) (Şekil 4.4.)

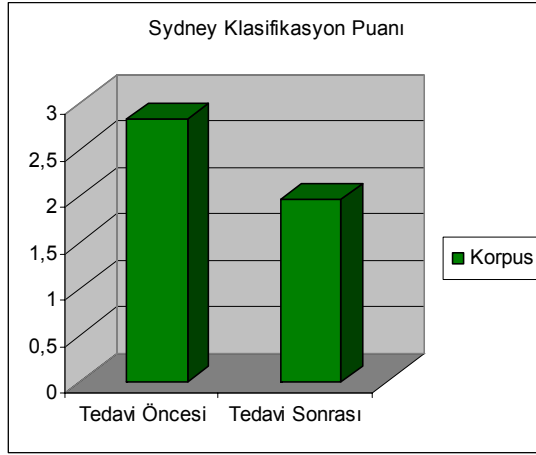
Tablo 4.10. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında hasta grubunda Sydney klasifikasyon puanları ve immünohistokimyasal boyaların karşılaştırılması

	Korpus			Antrum		
	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Sydney	2.82	1.95	<0.05	4.20	3.09	<0.01
Bcl	1,81	0,81	<0.05	2,0	1,82	>0.05
Bax	0,88	1,00	>0.05	0,27	0	>0.05
PCNA	1	1	>0.05	1	0,81	>0.05

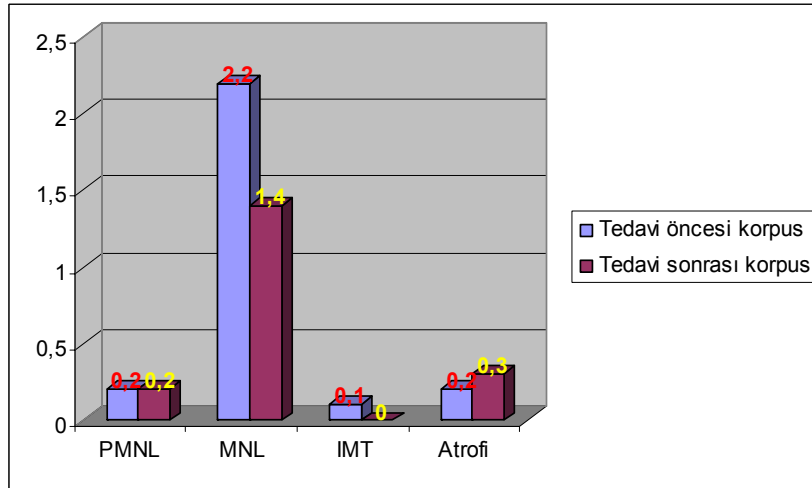
Bu tabloya göre hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönem kıyaslandığında korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ve Bcl skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken antrum lokalizasyonunda sadece Sydney klasifikasyon puanında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi (Şekil 4.5., 4.6., 4.9.), immünohistokimyasal boya skorlarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.



Şekil 4.5. Antrumda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Sydney Klasifikasyon puanları ($p<0.01$)

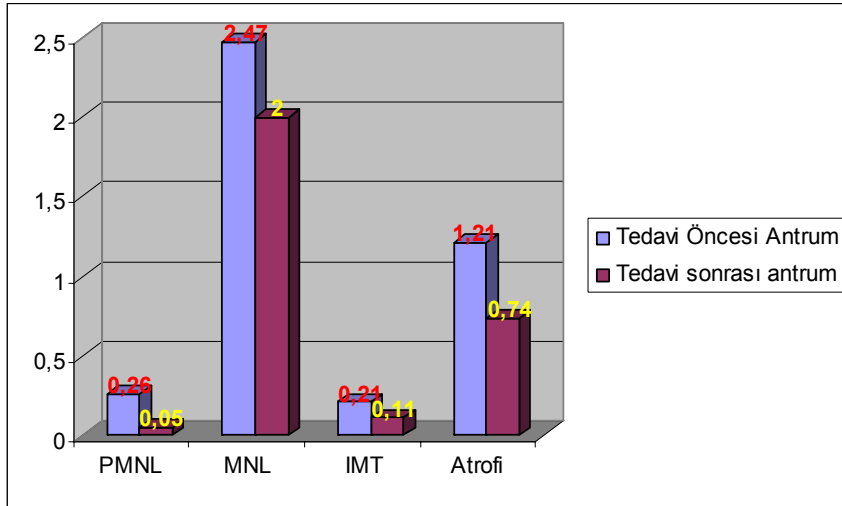


Şekil 4.6. Korpusta tedavi öncesi ve tedavi sonrası Sydney Klasifikasyon puanları ($p<0.05$).



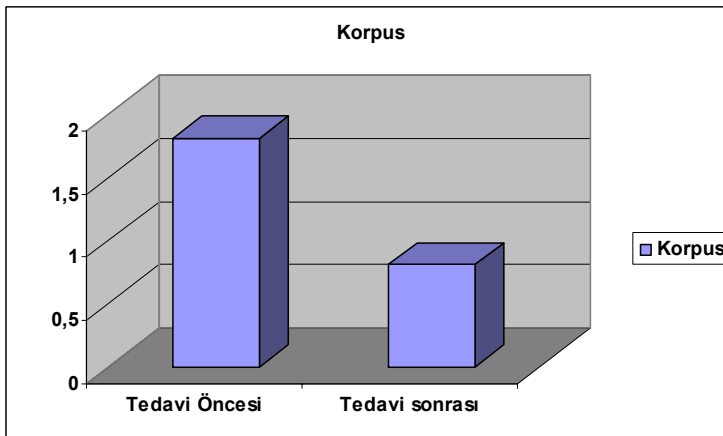
Şekil 4.7. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon parametrelerinin açılımı

Korpus lokalizasyonunda Sydney Klasifikasyon parametrelerine baktığımızda en belirgin yığılmanın mononükleer hücre grubunda olduğu saptandı (Şekil 4.7.). Tedavi sonrasında mononükleer hücre skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme saptandı ($p<0.001$).



Şekil 4.8. Hasta grubunda antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon parametrelerinin açılımı.

Antrum lokalizasyonunda Sydney Klasifikasyon parametrelerine baktığımızda en belirgin yığılmanın yine mononükleer hücre grubunda olduğu saptandı (şekil 4.8.). Tedavi sonrasında mononükleer hücre ve atrofi skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p<0.05$). Ayrıca antrum lokalizasyonda saptanan atrofi skoru korpus lokalizasyonundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).



Şekil 4.9. Korpusta tedavi öncesi ve tedavi sonrası Bcl skorları ($p<0.05$)

Tablo 4.11. Hasta grubunda eradikasyon sonrasında korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyonu ile immünohistokimyasal boyaların korelasyonu.

		Sydney	Bcl-2	Bax	PCNA
Sydney	r	1,000	0,544*	-0,262	-0,069
	p	.	0,029*	0,328	0,759
Bcl-2	r	0,544*	1,000	0,045	0,095
	p	0,029*	.	0,869	0,727
Bax	r	-0,262	0,045	1,000	0,003
	p	0,328	0,869	.	0,992
PCNA	r	-0,069	0,095	0,003	1,000
	p	0,759	0,727	0,992	.

Tedavi sonrasında korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ile Bcl-2 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$, $r = 0.544$) pozitif bir korelasyon saptandı.

Tablo 4.12. Hasta grubunda eradikasyon sonrasında antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyonu ile immünohistokimyasal boyaların korelasyonu

		Sydney	Bcl-2	Bax	PCNA
Sydney	r	1,000	0,641*	.	0,212
	p	.	0,014*	.	0,356
Bcl-2	r	0,641*	1,000	.	0,274
	p	0,014*	.	.	0,343
Bax	r
	p
PCNA	r	0,212	0,274	.	1,000
	p	0,356	0,343	.	.

Tedavi sonrasında antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ile Bcl-2 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ($r = 0.641$, $p < 0.05$) pozitif bir korelasyon saptandı. Antrum lokalizasyonunda tedavi sonrasında tüm hastaların Bax skoru 0 olarak bulunduğu için korelasyonu yapılamadı. ,

Tablo 4.13. Tedavi sonrasında eradike olan olgular ile kontrol grubunun Sydney klasifikasyonu ve immünohistokimyasal boya skorları

	Korpus			Antrum		
	Hasta grubu, tedavi sonrası	Kontrol	p	Hasta grubu tedavi sonrası	Kontrol	p
Sydney	1,95	2	>0,05	3,09	2,11	>0,05
Bcl	0,81	0,63	>0,05	1,82	1,33	>0,05
Bax	1	1,33	>0,05	0	0,44	>0,05
PCNA	1	0,67	>0,05	0,81	2	>0,05

Bu tabloya göre tedavi sonrası dönemde korpus ve antrum lokalizasyonlarında hem Sydney klasifikasyon puanlarında hem de immünohistokimyasal boya skorlarında hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Tablo 4.14. Kontrol ve tedavi sonrasında eradikasyon sağlanan olguların korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ve immünohistokimyasal boyalar ile korelasyonu

		Sydney	Bcl-2	Bax	PCNA
Sydney	r	1,000	0,414	-0,047	-0,115
	p	.	0,098	0,854	0,620
Bcl-2	r	0,414	1,000	-0,230	0,373
	p	0,098	.	0,375	0,154
Bax	r	-0,047	-0,230	1,000	0,106
	p	0,854	0,375	.	0,687
PCNA	r	-0,115	0,373	0,106	1,000
	p	0,620	0,154	0,687	.

Bu tabloya göre kontrol ve tedavi sonrasında eradike olan hastalarda korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ve immünohistokimyasal boya skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon sağlanmamıştır.

Tablo 4.15. Kontrol ve tedavi sonrasında eradikasyon sağlanan olguların antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ve immünohistokimyasal boyalar ile korelasyonu

		Sydney	Bcl-2	Bax	PCNA
Sydney	r	1,000	0,076	-0,529	0,039
	p	.	0,773	0,029	0,866
Bcl-2	r	0,076	1,000	0,072	-0,180
	p	0,773	.	0,783	0,489
Bax	r	-0,529	0,072	1,000	-0,329
	p	0,029	0,783	.	0,197
PCNA	r	0,039	-0,180	-0,329	1,000
	p	0,866	0,489	0,197	.

Bu tabloya göre kontrol ve tedavi sonrasında eradike olan hasta grubunda antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ile Bax skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$, $r = -0.529$) negatif bir korelasyon saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Helikobakter pilori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanılan kronik enfeksiyonlardan biridir ve her yaştan insanı etkilemektedir. Kronik aktif gastritin etyolojik ajanı olan bu mikroorganizmanın peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve Maltoma etyolojisinde de rol oynadığı bilinmektedir ve bu nedenlerden dolayı mikroorganizma Klas I gastrik karsinojen olarak kabul görmekte ve 1994 yılında NIH'in yayınladığı konsensusa göre de bu bakteriye sahip gastrik ülserli hastaların eradikasyon tedavisi alması önerilmektedir.(88)

Tanıda endoskopi esnasında alınan biyopsi örneğinden yapılan hızlı üreaz testi, kültür ve sitoloji altın standarttır (89). Üre nefes testi % 95 sensitivite ve % 100 spesifite ile hala önemini korumaktadır ancak proton pompa inhibitörü ya da antibiyotik kullanımından etkilenmesi ve yanlış negatif sonuçlar verebilmesi önemli bir dezavantajdır (13). Bu nedenle test uygulamasından en az iki hafta önce PPI kullanımının kesilmiş olması gereklidir. Gayta örneğinden HP için antijen bakılması üre nefes testinin yapılamadığı durumlarda kullanılabilir ve üre nefes testi kadar doğru sonuçlar verebilir (90). Biz de çalışmamızda, altın standart olarak kabul edilen, endoskopik girişim esnasında alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesini tanıda kullandık ve yanlış negatif sonuçlara yol açmaması nedeniyle endoskopik işlemiden en az iki ay öncesine kadar hastaların PPI ve/veya antibiyotik kullanmıyor olmasını kriter olarak aldık.

Günümüzde hangi eradikasyon tedavisinin daha etkili olduğuna dair tartışmalar devam etmektedir. Maastricht 2 konsensus raporunda eradikasyon tedavisinin atrofik gastrit gelişimini önlediği bildirilmiştir ve bu nedenle atrofik gastritli hastalarda eradikasyon tedavisi önerilmektedir (91). Eradikasyon tedavisinin olumlu etkileri bildirilse de tedavi süresi ve şekli konusunda fikir birliği henüz tam olarak oturmamıştır. Catalano ve ark.(92) 3 günlük antibiyoterapi ile duodenal ülserli hastalarda Helikobakter pilori eradikasyonunda olumlu sonuçlar bildirmiştir. Benzer şekilde Gisbert ve ark.(93) 5 günlük ranitidin bizmut sitrat, amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol tedavisinin Helikobakter pilori tedavisinde etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Buna karşılık Bhasin ve ark. (94) tarafından yapılan çalışmalarda proton pompa inhibitörü, klaritromisin, amoksisilin ile 14 günlük tedavi ile 7 günlük

tedavi protokolüne göre, daha yüksek eradikasyon oranları elde edilmiştir. Bağlan ve ark. (95)'nin 2005 yılında yaptığı bir çalışmada ülkemizde *Helikobakter pilorinin* klaritromisine karşı direnci yaklaşık % 55 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde Özden ve ark.(89) proton pompa inhibitörü, klaritromisin+amoksisilin ile yapılan bir haftalık tedavide %72, iki haftalık tedavide %90 eradikasyon elde edildiğini ve iki haftalık tedavinin uygun olduğunu belirtmiş ancak son yıllarda artan klaritromisin direnci nedeniyle de bizmut içeren tedavi protokollerinin kullanılmasının da uygun olduğunu öne sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda lansoprazol+klaritromisin ve amoksisilin tedavi protokolünü 2 hafta süreyle hastalarımıza uyguladık. 2 haftalık tedavi sonrasında proton pompa inhibitörü tedavisine 6 hafta süreyle daha devam ettik. Çalışmamızda bu tedavi protokolüyle *Helikobakter pilori* eradikasyon oranını % 61 olarak bulduk. Hastaların % 39' unun başarısız eradikasyonunun nedeni, Özden ve arkadaşlarının da belirttiği gibi, ülkemizde son yıllarda artan klaritromisin direnci olabilir. Tedaviye dirençli olgularda imkan varsa kültür ve antibiyogram sonucuna göre bizmut, tetrasiklin veya rifambutin gibi yeni ilaçlarla eradikasyon tedavisi denenebilir. Eradikasyon tedavisi sonrası takiplerde üre nefes testi önerilen uygulamadır ancak bu testin uygulanamıyor olması durumunda tedaviden en erken 4 hafta sonra yapılacak olan ve tercihen monoklonal antikor tayinini içeren gayta incelemeleri de yapılabilir (10)

Helikobakter pilori ile ilişkili gastritin tanımlanması sonrasında kronik gastritlerin sınıflandırılması tamamen değişmiştir. Karışıklıkları ortadan kaldırmak ve fikir birliği oluşturmak amacıyla 1990 yılında Sydney'de yapılan Dünya Gastroenteroloji Kongresinde Sydney Klasifikasyonu tanımlanmıştır. Her ne kadar *Helikobakter pilori* antrumunda daha fazla görülse de Sydney klasifikasyonuna göre değerlendirme yapmak için korpusun da değerlendirilmesi ve bu bölgeden de biyopsi alınması gereklidir. Çalışmamızda 26 hastanın 14 ünde sadece gastrik lokalizasyonda endoskopik patoloji saptadık. Gastrik patoloji saptadığımız hastaların 6 sında sadece proksimal gastrit varken 3 hastada pangastrit mevcuttu ve bu 14 hastanın sadece 3 ünde antral eritematöz gastrit vardı. Gastrik ülseri olan hasta sayısı ise 2 idi. Bunun aksine gastrik + duodenal patolojiye aynı anda sahip olan hastaların sayısı ise 9 du ve bu hastaların 5 inde duodenal patolojiye antral eritematöz gastrit eşlik ederken 4 ünde pangastrit tablosu mevcuttu. Tek başına duodenal patolojisi olan hasta sayısı ise

sadece 3 t . Çalışmamızda saptadığımız bu dağılım literatür ile uyumlu olacak şekilde Helikobakter pilorinin duodenumda lezyon oluşturması için artmış gastrin sekresyonuna bağlı artmış mide asiditesinin duodenal bölgeye aşırı asit geçişine yol açtığı ve bulbusta gastrik metaplazi gelişimi sonrasında Helikobakter pilorinin bu bölgeye yerleşebildiği bilgisini desteklemektedir (13). Ancak alışmamızda proksimal gastriti olan olgu sayısının da azımsanamayacak düzeyde olması bizim sadece antrumdan biyopsi alınmaması yönündeki görüşümüzü desteklemektedir ve çalışmamızda hastalarımızdan korpus lokalizasyonundan da biyopsi almamızın nedenlerinden biri de budur. Nitekim Büyükbayram ve ark.(96)'nın yaptığı bir çalışmada da olguların %60'ında antrum ve korpusta, %4' nde sadece antrumda ve %1'inde sadece korpusta Helikobakter pilori gözlenmiş ve buna dayanılarak sadece korpus veya sadece antrumdan biyopsi alınırsa Helikobakter pilori değerlendirilmesinde yanılgılar olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yine aynı çalışmada Helikobakter pilori'nin eşlik ettiği gastritlerde intestinal metaplazi ve atrofinin antrumda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim alışmamızda da hastalarımızın Sydney klasifikasyon puanlarının antrum lokalizasyonunda korpusa göre daha yüksek olduğu (Bkz. Tablo 4.10.) Sydney klasifikasyon parametrelerinden olan atrofinin de yine antrum lokalizasyonunda korpusa göre daha yüksek olduğu saptandı (Bkz. şekil 4.7. ve 4.8.) ancak korpustaki Sydney klasifikasyon puanının da kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Her iki lokalizasyondaki Sydney klasifikasyon puanı Helikobakter pilori eradikasyon tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gerilemiştir (sırasıyla korpusta $p<0.05$, antrumda $p<0.01$) (Bkz. Tablo 4.10.).

Helikobakter pilori mide kanserlerinin % 75 inden sorumlu tutulsa da enfekte kişilerin sadece küçük bir yüzdesinde kanser geliştiğinden bu süreç pek çok araştırmaya konu olmuştur (97). Gastrik kanser gelişimindeki sürecin sırasıyla kronik gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve en nihayetinde gastrik karsinom şeklinde olduğu bilinmektedir. Bu sürecin en başında yer alan kronik gastritin en sık rastlanılan etyolojik nedeni olan Helikobakter pilori'nin eradikasyonunun önemi işte bu nedenle daha da artmaktadır. Mide adenokarsinomlarının sınıflamasında en sık kullanılanı Lauren sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre mide adenokarsinomları intestinal tip ve diffüz tip olarak ikiye

ayrılmaktadır (98). İntestinal tip daha ziyade midenin distal kısmını tutma eğilimindeyken diffüz tip ise intestinal tipin aksine mide proksimalini tutma eğilimindedir (99). Helikobakter pilori enfeksiyonuyla ilişkili olarak mide tümörü lokalizasyonunu analiz eden bazı çalışmalarda fundus, korpus ve antrumdaki mide kanseriyle Helikobakter pilori enfeksiyonu ilişkili bulunurken, kardiyadaki tümörler için ilişki bulunamamıştır (100). Lokalizasyon neresi olursa olsun her iki tip de Helikobakter pilori ile yakından ilişkilidir ancak Helikobakter pilori ile gastrik karsinoma ilişkisi daha çok intestinal tip gastrik karsinoma ile kurulmuştur (101). Diffüz tipte patogeneze yer alan mekanizmanın aktif bir inflamasyon olduğu düşünülürken intestinal tipte sorunun daha önceden gelişmiş intestinal metaplazi zemininden kaynaklandığı düşünülmektedir (102).

İnflamasyonun mide epitelyal hücrelerinde apoptozis ve hücre proliferasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Apoptozisteki azalma veya hücre proliferasyonunda artma gastrik karsinogeneze rol oynamaktadır. Erişkin ve pediatrik yaş gruplarında yapılan değişik çalışmalarda gastrik epitelyal apoptozis ve proliferasyonun arttığı ve eradikasyonla normale döndüğü gözlenmiştir (101). Yapılan pek çok çalışma Helikobakter pilori ile indüklenen kronik gastrit ve hücre proliferasyonu arasındaki ilişkiyi proliferen hücreleri immünohistokimyasal yöntemlerle göstererek ortaya koymuştur. Bu yöntemlerden en sık kullanılanları Ki-67 ve PCNA'dır. Ki-67 proliferen hücrelerde bulunan, hücre siklusunun özellikle geç G, S, M fazlarında izlenen bir non histon proteindir ve hücre siklusu boyunca hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (103). PCNA ise hücre siklusunun geç G1 ve S fazlarında sentezlenen bir nükleer proteindir ve düzeyi hücre proliferasyonu ve DNA sentezi ile yakından ilişkilidir. Brenes ve ark.(104) normal mukoza ile kıyaslandığında Helikobakter pilori ile enfekte gastrik mukozanın hiperproliferatif bir durumda olduğunu ve kontrol grubu ile kıyaslandığında Helikobakter pilori pozitif olan olgularda PCNA indeksinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada Helikobakter pilori eradikasyonu sonrasında tedavi olan olgularda PCNA indeksinde anlamlı düşüşler bildirilmiştir. Akbulut ve ark.(105)'nin yaptığı bir çalışmada ise histopatolojik olarak Helikobakter pilori ile ilişkili kronik gastrit tanısı almış olan 331 vakada intestinal metaplazi alanlarında artmış PCNA ekspresyonu saptanmış ancak Helikobakter pilori'nin

varlığı ve yoğunluğu ile gastrik epitelyal proliferasyon arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızdaki bu bulgularımız Akbulut ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu olarak yorumlanmıştır.

Apoptosisi göstermede kullanılan bir diğer yöntem de Bcl-2α monoklonal antikor kullanılmasıdır. Bcl-2 18. kromozomda yer alan bir protoonkogendir ve 26 kD luk bir protein sentezleyerek apoptozisi inhibe eder. Bu şekilde Bcl-2 hücrenin DNA hasarı veya benzeri mekanizmalar ile immatüritesine katkıda bulunmaktadır. Apoptozisi engellenen hücrelerde displazi ya da metaplazi gibi kanser gelişimine yol açabilecek hücresel değişiklikler oluşmaktadır. Nitekim Lauwers ve ark.(106)'nın yaptığı bir çalışmada intestinal tip mide kanserlerinde Bcl-2 ekspresyonu % 88 olarak saptanırken diffüz tip mide kanserlerinde ise bu oran % 7 olarak belirtilmiştir. Topal ve ark.(107) da yaptıkları bir çalışmada Helikobakter pilori ile Bcl-2α ilişkisini araştırmışlar ve sonuçta Helikobakter pilori enfeksiyonunun kronik gastritis gelişiminden sonra atrofi, intestinal metaplazi gelişiminde önemli bir rol oynadığı, nötrofil aktivasyonu ile anlamlı bir ilişkisi olduğu ve yine Helikobakter pilori yoğunluğu arttıkça kronik gastritis derecesi, aktivite derecesi ve atrofi derecesinin arttığını öne sürmüşlerdir buna ilaveten apoptozisi arttırdığı bilinen Helikobakter pilori'nin, direkt olarak değil de, indirekt olarak atrofi ve intestinal metaplazi oluşumuna yol açarak antiapoptotik bir gen olan Bcl-2 ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda Helikobakter pilori yoğunluğunu değerlendirmedik ancak çalışmamızda korpus lokalizasyonunda tedavi öncesi dönem ile tedavi sonrası dönem kıyaslandığında tedavi öncesi dönemde görülen Bcl-2α ekspresyonunun tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gerilediği görüldü ($p<0.05$). Benzer bulgu atrofik değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu antrum lokalizasyonunda eradikasyondan sonra gözlenmedi (Bkz. Tablo 4.10.). Bu bulgularımız Helikobakter pilorinin belki de atrofi gelişmeden önce Bcl-2α ekspresyonunu etkileyebileceğini; atrofik değişiklikler geliştikten sonra eradikasyonun ekspresyon üzerinde önemli rolü olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrası eradike olan olgularımızın verilerini değerlendirdiğimizde korpusta ve antrumda Sydney klasifikasyon puanı ile Bcl-2 skoru arasında pozitif bir ilişki saptadık (Bkz. Tablo 4.11 ve 4.12). Bu pozitif

korelasyon tedavi öncesi dönemde yaptığımız değerlendirmede mevcut değildi. Bu nedenle tedaviye rağmen Sydney klasifikasyon puanı ile apoptosisin göstergesi olan Bcl-2 α arasındaki pozitif korelasyonun varlığı H.Pilordinin indirekt yolla Bcl-2 α ekspresyonuna neden olduğunu belirten çalışmalarla uyumlu olarak yorumlanabileceği gibi inflamasyona neden olan daha baskın ikincil faktörlerinde göz önüne alınması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca bu bulgumuz eradike edilen H.pilori ile enfekte hastaların inflamasyonun şiddeti ve belki de Helikobakter pilori ile olan kronik enfeksiyonun süresine bağlı olarak en azından eradikasyonun erken dönemlerinde hala yüksek bir apoptotik indekse sahip olabileceklerini de gösterebilir. Çalışmamızda hastaların uzun süreli takibi yapılmadığı için yüksek apoptotik indeks süresini belirlemek mümkün olmamıştır; bu nedenle bulgularımız immünohistokimyasal boyamanın yapılamadığı ve yüksek Sydney klasifikasyon skoruna sahip hastaların eradike olsalar ve prekanseröz lezyonlara sahip olmasalar bile diğer hastalara göre daha yakından takip edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir. Helikobakter pilordinin temel tutulum yeri olan antrumdaki korelasyon katsayısının korpustan daha yüksek olması bu görüşümüzü desteklemektedir (Korpusta $r = 0.544$, $p < 0.05$; antrumda $r = 0.641$, $p < 0.05$). Imrie ve ark.(108) gastrik adenokarsinomu önlemenin en etkin yolunun çocukluk çağındaki Helikobakter enfeksiyonunu engellemek olduğunu bu nedenle özellikle hangi yaşta enfeksiyonun alındığını ve geçiş yolunu ortaya koymanın da hayati öneme sahip olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde El-Omar ve ark.(109) yaptıkları bir çalışmada gastrik kanser aile öyküsüne sahip enfekte çocukların profilaktik olarak Helikobakter pilori için eradikasyon tedavisi alabileceklerini öne sürmüştür. Bizim çalışmamızda hastalarımızın ortalama yaşını 43.42 ± 15.67 yıl (aralık 20-81) (Bkz. Tablo 4.1.) olarak saptamamıza rağmen Helikobakter pilori enfeksiyonuna ne kadar zamandır sahip olduğunu değerlendirmemiz mümkün değildi. Ancak Türkiye’de yapılmış çalışmalara baktığımızda Helikobakter pilori açısından pozitif serolojiye sahip hasta oranlarının 7-12 yaş grubunda % 79, 13-18 yaş grubunda % 83 gibi azımsanamayacak bir oranda saptanması Türkiye’de Helikobakter pilori enfeksiyonunun kazanılma yaşını ortaya koyması açısından önemlidir (22).

Apoptosisi regüle eden bir diğer protein de yine Bcl protein ailesine mensup olan Bax tır. Bu nedenle immünohistokimyasal yöntemler ile Bax monoklonal

antikoru kullanılarak apoptosiz düzeyleri belirlenebilmektedir. Bcl-2 α apoptozisi inhibe ederken Bax aşırı ekspresyonu hücrelerde apoptozise olan yatkınlığı arttırmaktadır. Bax ve Bcl-2, Bax/Bax veya Bcl-2/Bcl-2 şeklinde homodimerler veya Bax/Bcl-2 şeklinde heterodimerler oluşturabilirler. Gerek Bcl-2 α gerekse Bax bir tümör baskılayıcı protein olan p53 ün hedefidirler. DNA hasarı onarılamayacak düzeyde olduğunda p53 Bax proteinini indükleyerek apoptozisi başlatır. Bu nedenle Bcl-2 nin Bax'a olan oranı pek çok tipte hücrenin apoptozise olan direnç veya hassasiyetini belirlemektedir (110-111). Liu ve ark.(112) yaptıkları bir çalışmada Helikobakter pilori negatif gastrik prekanseröz lezyonu olan hastalar ile kıyaslandığında Helikobakter pilori pozitif gastrik prekanseröz lezyonu olan hastalarda Bax ekspresyonunun anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Eradikasyon sonrasında ise Bax ekspresyonunda tedavi öncesi döneme göre anlamlı bir düşüş gözlemlemişler ve bunun gastrik epitelyal hücre proliferasyonu ve apoptosisi azaltarak gastrik karsinogenez riskini azaltabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda Helikobakter pilori varlığı ile Bax ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Buna karşın tedavi sonrası dönemde antrum lokalizasyonunda kontrol ve eradike olan hasta grubunun korelasyon sonuçlarına bakıldığında Bax ekspresyonu ile Sydney klasifikasyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bunun muhtemel nedeni tedavi sonrasında eradike olan hasta grubunda özellikle inflamasyonun daha şiddetli gözlemlendiği antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı azalmasına rağmen onarılamayacak düzeyde DNA hasarı engellendiğinden Bax protein ekspresyonunun eradikasyon sonrasında negatifleşmesi ve hastalarımızın büyük kısmında yapılan endoskopilerde intestinal metaplazi ya da gastrik displazi derecelerinin düşük olması ile ilgili olabilir. Çünkü onarılamayacak düzeyde DNA hasarı varlığında Bax ekspresyonunda artış gözlenmekte ve bu da genellikle prekanseröz lezyonlarda saptanabilmektedir. Bizim bu görüşümüzü doğrularcasına Anagnostopoulos ve ark.(113) yaptıkları bir çalışmada Bax proteininin supresyonu ve Bcl-2 proteininin aşırı ekspresyonu durumunun gastrik karsinogenezin gastrik displastik değişiklikler oluşmadan önceki erken bir basamağı gösterebileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda da özellikle antrum lokalizasyonunda tedavi sonrası Bcl-2 α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşme gösterirken Bax ekspresyonunun tüm

olgularda gözlenmemiş olması bu bulguyla uyumlu olarak değerlendirilebilir. Bu durumdaki hastaların gastrik adenokarsinom gelişimi açısından daha yakın takibe alınması olası bir karsinom gelişiminin daha erken ve kontrol edilebilir bir seviyede yakalanabilmesine imkan sağlayabilecektir.

Sonuç olarak çalışmamızda H.Pilori infekte olan hastalarda belirgin inflamasyonun antrum lokalizasyonunda olduğu; protoonkogen olan PCNA, Bcl-2 α ve Bax'ın birbirinden bağımsız ekspresse edildikleri; tedavi sonrası özellikle hem korpus hem de antrumda Sydney klasifikasyonu ile Bcl-2 α arasında pozitif ilişki olduğu; antrumda ise Bax ekspresyonunun negatifleştiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamız H.Pilori pozitif malignite şüphesi olan olgularda prekanseröz lezyon saptanmasa bile Sydney klasifikasyonunun önemli olduğunu; eradikasyon sonrası yüksek skorlu hastaların uygun aralıklı kontrollerinin yapılmasının gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya endoskopi endikasyonu konmuş dispeptik yakınmaları olan ve endoskopi sonrasında Helikobakter pilori pozitif saptanan 12 erkek ve 14 kadın olgu ile kontrol grubu olarak 4 erkek 5 kadın olgu alındı. Tedavi öncesi değerlendirmede;

1) Hasta ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grubunun yaş ortalaması 43.42 ± 15.67 (aralık: 20-81 yıl) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 46.20 ± 19.76 (aralık: 22-78 yıl) olarak bulundu.

2) Kontrol grubunun Sydney klasifikasyon parametrelerinin açılımına bakıldığında hem antrum hem korpus lokalizasyonunda en belirgin yığılmanın MNL skorunda olduğu görüldü ($p < 0.05$)

3) Hasta grubu ile kontrol grubu Sydney klasifikasyon parametrelerinin açılımı açısından karşılaştırıldığında MNL skorunda hem antrum hem korpus lokalizasyonunda kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

4) Korpus lokalizasyonundan alınan örnekler değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında Bcl-2 α immünohistokimyasal boyamada $p < 0.05$, antrum lokalizasyonundan alınan örneklerde ise hasta ve kontrol grubu arasında Sydney klasifikasyon puanında $p < 0.01$ düzeyinde istatistiksel olarak fark saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında Bax ve PCNA immünohistokimyasal boyamada anlamlı fark saptanmadı.

5) Kontrol grubunda korpus lokalizasyonunda gerek Sydney klasifikasyon puanları ile immünohistokimyasal bulgular arasında gerekse her üç immünohistokimyasal boyamanın birbirleri ile arasında negatif ya da pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

6) Bcl-2 α immünohistokimyasal boya skorlamasında en belirgin yığılmanın 2 ve 3 puan grubunda olduğu görüldü.

7) Hasta grubunda tedavi öncesi dönemde korpus ve antrum lokalizasyonunda gerek Sydney klasifikasyon puanları ile immünohistokimyasal bulgular arasında gerekse her üç immünohistokimyasal boyamanın birbirleri ile arasında korelasyon saptanmadı.

8) Helikobakter pilori pozitif olan 26 olgunun tedavi sonrasında 16 sının Helikobakter pilori yönünden negatif olduğu görüldü. Eradikasyon oranı % 61 olarak hesaplandı.

9) Hasta grubunda tedavi öncesi dönem ile tedavi sonrası dönem kıyaslandığında Korpus lokalizasyonunda Bcl-2 α skorunda anlamlı bir gerileme gözlemlendi.

10) Hasta grubunda tedavi öncesi dönem ile tedavi sonrası dönem kıyaslandığında hem korpus hem de antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanında anlamlı bir düşüş gözlemlendi.

11) Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrasında korpus lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon parametrelerinin açılımına bakıldığında MNL skorunda anlamlı bir azalma saptandı.

12) Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrasında antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon parametrelerinin açılımına bakıldığında MNL ve Atrofi skorunda anlamlı bir azalma saptandı.

13) Hasta grubunun tedavi öncesi Sydney klasifikasyon parametrelerinin açılımına bakıldığında antrum lokalizasyonundaki Atrofi skorunun korpus lokalizasyonundaki atrofi skorundan anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi.

14) Hasta grubunda eradikasyon tedavisi sonrasında korpus ve antrum lokalizasyonunda Bcl-2 α ve Sydney klasifikasyonu arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı.

15) Kontrol ve tedavi sonrasında eradike olan hasta grubunda antrum lokalizasyonunda Sydney klasifikasyon puanı ile Bax skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptandı.

KAYNAKLAR

- 1) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984;1311-1315.
- 2) Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1997, 10: 720–741.
- 3) Me'graud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1995, 9 (Suppl. 2): 85–91.
- 4) Me'graud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection: where are we in 1995? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1995, 7: 292–295.
- 5) Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-71.
- 6) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-6.
- 7) Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302:1302-5.
- 8) Xia HH-X, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:16–26.
- 9) Staunton MJ, Gaffney EF. Apoptosis. Basic concepts and potential significance in human cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:310–19.
- 10) Malfertheiner P, Me'graud F, O'Morain C. Business Briefing *European Gastroenterology Review* 2005.s.59,60,998,999
- 11) NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. 1994; Vol:12 No:1 Feb 7-9.

- 12) International Agency for Research on Cancer: Anonymous live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon France: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
- 13) Türk Gastroenteroloji Vakfı. Gastroenteroloji. İç:Özden A,editör. *Helicobacter pylori*. Fersa Matbaacılık; Eylül 2002.s.113-126.
- 14) Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter Pylori* associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338: 1175-76.
- 15) Forman D. The prevalance of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther.1995;9(suppl2):71-76.
- 16) Mitchell HM, Lee A, Carrick J. Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists:further evidence to support person to person transmission of *Campylobacter pylori*. Scand J Gastroenterology.1989;24:396.
- 17) Logan R P H, Walker M M. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2001; 323: 920-922.
- 18) Megraud F.Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection.Gastroenterol Clin North Am. 1993;22(1):73-88.
- 19) Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology Clinics of North America 2000; 29: 559-579.
- 20) Ndip RN, Malange AE, Akoachere JF, MacKay WG, Titanji VP, Weaver LT. *Helicobacter pylori* antigens in the feces of asymptomatic children in the Buea and Limbe health districts of Cameroon: a pilot study. Trop Med Int Health 2004;9:1036–40.
- 21) Cataldo F, Simpoire J, Greco P, Ilboudo D, Musumeci S. *Helicobacter pylori* infection in Burkina Faso: an enigma within an enigma. Dig Liver Dis 2004;36:589–93.
- 22) Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö, Çetinkaya H, Soylu K. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiyojisi. Gastroenteroloji 1992;cilt 3,sayı 4: 664-668.

- 23) Abasıyanık MF, Tunç M, Salih BA. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004 Nov;50(3):173-7.
- 24) Grubel P, Hoffman JS, Chong FK, Burstein NA, Mepani C, Cave DR. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997,35: 1300–1303.
- 25) Akamatsu T, Tabata K, Hironga M, Kawakami H, Uyeda M. Transmission of *Helicobacter pylori* infection via flexible fiberoptic endoscopy. *American Journal of Infection Control*, 1996, 24: 396–401.
- 26) Lin SK, Lambert JR, Schembri MA, Nicholson L, Korman MG. *Helicobacter pylori* prevalence in endoscopy and medical staff. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1994,9: 319–324.
- 27) Chong J, Marshall BJ, Barkin JS, McCallum RW, Reiner DK, Hoffman SR, O'Phelan C. Occupational exposure to *Helicobacter pylori* for the endoscopy professional: a sera epidemiological study. *American Journal of Gastroenterology*, 1994, 89: 1987–1992.
- 28) Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet*, 1992, 340: 1194–1195.
- 29) Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, Axon AT, Tompkins DS, Dixon MF, Quirke P. PCR identification of *Helicobacter pylori* in faeces from gastritis patients. *Lancet*, 1993, 341: 447.
- 30) Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *Helicobacter pylori* from faeces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology*, 1994, 107: 1671–1674.
- 31) Namavar F, Roosendaal R, Kuipers EJ, de Groot P, van der Bijl MW, Pena AS, de Graaff J. Presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity, oesophagus, stomach and faeces of patients with gastritis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1995, 14: 234–237.

- 32) Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramirez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, Lopez Quinones M, Collazos Parra T. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission paths. *American Journal of Epidemiology*, 1996, 144: 290–299.
- 33) Lin SK, Lambert JR, Schembri MA, Nicholson L, Johnson IH. The prevalence of *Helicobacter pylori* in practising dental staff and dental students. *Australian Dental Journal*, 1998, 43: 35–39.
- 34) Peach HG, Pearce DC, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection in an Australian regional city: prevalence and risk factors. *Medical Journal of Australia*, 1997, 167: 310–313.
- 35) Benaissa, M., P. Babin, N. Quellard, L. Pezenec, Y. Cenatiempo, and J. L. Fauchère. 1996. Changes in *Helicobacter pylori* ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. *Infect. Immun.* 64:2331–2335.
- 36) Berry, V., K. Jennings, and G. Woodnutt. 1995. Bactericidal and morphological effects of amoxicillin on *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:1859–1861.
- 37) Cellini L., Allocati N., Angelucci D., Lezzi T., Di Campi E., Marzio L., and Dainelli B. 1994. Coccoid *Helicobacter pylori* not culturable in vitro reverts in mice. *Microbiol. Immunol.* 38:843–850.
- 38) Cole, S. P., D. Cirillo, M. F. Kagnoff, D. G. Guiney, and L. Eckmann. 1997. Coccoid and spiral *Helicobacter pylori* differ in their abilities to adhere to gastric epithelial cells and induce interleukin-8 secretion. *Infect. Immun.* 65:843–846.
- 39) Shahamat, M., U. Mai, C. Paszko-Kolva, M. Kessel, and R. R. Colwell. 1993. Use of autoradiography to assess viability of *Helicobacter pylori* in water. *Appl. Environ. Microbiol.* 59:1231–1235.
- 40) Sörenberg, M., M. Nilsson, H. Hanberger, and L. E. Nilsson. 1996. Morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid form. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 15:216–219.
- 41) Eaton, K. A., C. E. Catrenich, K. M. Makin, and S. Krakowka. 1996. Coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *J. Infect. Dis.* 173:1288–1289.

- 42) West, A. P., M. R. Millar, and D. S. Tompkins. 1990. Survival of *Helicobacter pylori* in water and saline. *J. Clin. Pathol.* 43:609.
- 43) Mobley HLT. *Helicobacter pylori* urease. In: Achtman M, Suerbaum S, eds. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology*. Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001:155-70.
- 44) Josenhans C, Suerbaum S. *Helicobacter* motility and chemotaxis. In: Achtman M, Suerbaum S, eds. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology*. Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001:171-84.
- 45) Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Boren T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998;279:373-7.
- 46) Guruge JL, Falk PG, Lorenz RG, Dans M, Wirth HP, Blaser MJ, Berg DE, Gordon JI. Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:3925-30.
- 47) Fan X, Gunasena H, Cheng Z, Espejo R, Crowe SE, Ernst PB, Reyes VE. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000;165:1918-24.
- 48) Tufano MA, Rossano F, Catalanotti P, Liguori G, Capasso C, Ceccarelli MT, Marinelli P. Immunobiological activities of *Helicobacter pylori* porins. *Infect Immun* 1994;62:1392-9.
- 49) Mai UE, Perez-Perez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med* 1992;175:517-25.
- 50) Galmiche A, Rassow J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, de Thillot V, Just I, Ricci V, Solcia E, Van Obberghen E, Boquet P. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000;19:6361-70.
- 51) Salama NR, Otto G, Tompkins L, Falkow S. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* plays a role during colonization in a mouse model of infection. *Infect Immun* 2001;69:730-6.

- 52) Crabtree JE, Wyatt JL, Trejdosiewicz LK, Peichl P, Nichols PH, Ramsay N, Primrose JN, Lindley IJ. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994;47:61-6.
- 53) Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JL. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991;32:1473-7.
- 54) Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by *cagA* gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997;41:442-51.
- 55) Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Imanishi J. *Helicobacter pylori cagA* gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996;110:1744-52.
- 56) Naumann M, Wessler S, Bartsch C, Wieland B, Covacci A, Haas R, Meyer TF. Activation of activator protein 1 and stress response kinases in epithelial cells colonized by *Helicobacter pylori* encoding the *cag* pathogenicity island. *J Biol Chem* 1999;274:3;1655-62.
- 57) Keates S, Keates AC, Warny M, Peek RM Jr, Murray PG, Kelly CP. Differential activation of mitogen-activated protein kinases in AGS gastric epithelial cells by *cag*⁺ and *cag*-*Helicobacter pylori*. *J Immunol* 1999;163:5552-9.
- 58) Evans DJ, Evans DG, Takemura T, Nakano H, Lampert HC, Graham DY, Granger DN, Kvietys PR. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infect Immun* 1995;63:2213-20.
- 59) Perez-Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Intern Med* 1988;109:11-7.
- 60) Negrini R, Savio A, Appelmelk BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997;2:Suppl 1:S13-S16.
- 61) Harris PR, Smythies LE, Smith PD, Dubois A. Inflammatory cytokine mRNA expression during early and persistent *Helicobacter pylori* infection in nonhuman primates. *J Infect Dis* 2000;181:783-6.

- 62) Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, Harris PR, Ghiara P, Smith PD. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN-gamma, gene-deficient mice. *J Immunol* 2000;165:1022-9.
- 63) Tomita T, Jackson AM, Hida N, Hayat M, Dixon MF, Shimoyama T, Axon AT, Robinson PA, Crabtree JE. Expression of interleukin-18, a Th1 cytokine, in human gastric mucosa is increased in *Helicobacter pylori* infection. *J Infect Dis* 2001;183:620-7.
- 64) Wang J, Brooks EG, Bamford KB, Denning TL, Pappo J, Ernst PB. Negative selection of T cells by *Helicobacter pylori* as a model for bacterial strain selection by immune evasion. *J Immunol* 2001;167:926-34.
- 65) Zhang QB, Nakashabendi IM, Mokhashi MS, Dawodu JB, Gemmell CG, Russell RI. Association of cytotoxin production and neutrophil activation by strains of *Helicobacter pylori* isolated from patients with peptic ulceration and chronic gastritis. *Gut* 1996;38:841-5.
- 66) Rudi J, Kuck D, Strand S, von Herbay A, Mariani SM, Krammer PH, Galle PR, Stremmel W. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand system in *Helicobacter pylori*-induced gastric epithelial apoptosis. *J Clin Invest* 1998;102:1506-14.
- 67) Schwartz LM, Kozl L, Kay BK. Gene activation is required for developmentally programmed cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 6594-698, 1990.
- 68) Osborne B.A., Induction of genes during apoptosis: examples from the immune system. *Seminars in Cancer Bio.* 6: 27-33, 1995.
- 69) Çalışkan M. Apoptosis: Programlanmış Hücre Ölümleri. *Türk J Zool* 24 (2000) Ek Sayı, 31-35 © TÜBİTAK
- 70) Hall PA, Coates PJ, Ansari B, Hopwood D. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. *J Cell Sci* 1994;107:3569-77.
- 71) Peek RM, Blaser MJ: Pathophysiology of *Helicobacter pylori* induced gastritis and peptic ulcer disease. *Am J Med* 102:200 -207, 1997

- 72) Sharma SA, Tummuru MK, Miller GG, Blaser MJ: Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation in vitro. *Infect Immun* 63(5) :1681-1687, 1995
- 73) Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J: Expression of cytokine mRNA in gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 30(12) :1153-1159, 1995
- 74) Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;38:498–501.
- 75) Anti M, Armuzzi A, Iascone E, Valenti A, Lippi ME, Covino M, Vecchio FM, Pierconti F, Buzzzi A, Pignataro G, Bonvicini F, Gasbarrini G. Epithelial-cell apoptosis and proliferation in *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:153–9.
- 76) İç Hastalıkları. İç:Akpınar H, Soytürk M, editör. Gastritler. Ankara: Güneş Kitapevi;2003.s.1512-1514
- 77) Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Bosshard G, Cazzaniga G, Pedrinis E, Biondi A, Cavalli F. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated-lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998;338:804-810.
- 78) Playford RJ, Podas T, Modlin I. Pantoprazole, Prout and the proton pump. *Hosp Med* 1999;60:500-4.
- 79) Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc* 2000;40:52-62.
- 80) Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton Pump Inhibitors: An Update. *Am Fam Physician* 2002;66:273-80.
- 81) Pilotto A, Perri F, Leandro G, Franceschi M; Aging and Acid-Related Disease Study Group . Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the outcome of reflux esophagitis and chronic gastritis in the elderly. A randomized, multicenter, eight-month study. *Gerontology*. 2006;52(2):99-106.

- 82) Weissfeld AS, Simmons DE, Vance PH, Trevino E, Kidd S, Greski-Rose P. In vitro susceptibility of pre-treatment isolates of *Helicobacter pylori* from two multicenter United States clinical trials. *Gastroenterology*. 1996;110:A295
- 83) Mégraud F. What is the relevance of resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial agents? In: *Helicobacter pylori: Basic mechanisms to clinical cure*, 1996. Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Boston, London; 1996:348–56.
- 84) Dore M P, Realdi G, Mura I, Osato M S, Graham D Y, Sepulveda A R. Amoxicillin resistant strains of *Hp* undergo reversible loss of resistance after storage. *Gut* 1997;41
- 85) Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347(15):1175-1186.
- 86) Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93(12):2330-2338.
- 87) Misiewicz JJ. The Sydney System: A new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991 May-Jun;6(3):207-8.
- 88) Parsonnet J. *Helicobacter pylori*. *Infect Dis Clin North Am*. 1998 Mar;12(1):185-97.
- 89) Özden A. *Helicobacter Pylori* 2006 “WGO-OMGE Practice Guideline” ve “Maastricht III Florence Consensus Report 2005”. *Güncel Gastroenteroloji*;2006 Aralık: 287-291.
- 90) Kocazeybek B, Memişoğlu R, Memişoğlu N, Arıtürk S, Ordu A, Köksal V, Şarman K, Tufan YÜ, Demiroğlu C. *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonlarında Dışkıda Antijen Saptama: Tanı ve Tedavi Sonrası Eradikasyonunun İzlenmesindeki Rolü. *Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2003; 17 (4): 399-403.
- 91) Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Study Group (EHPHG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16: 167-180.

- 92) Catalano F, Branciforte G, Catanzaro R, Cipolla R, Bentivegna C, Brogna A. *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcer: three-day antibiotic eradication regimen. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1329-34.
- 93) Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. High efficacy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole twice daily for only five days in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2001; 6:157-62.
- 94) Bhasin DK, Sharma BC. Comparison of seven and fourteen days of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin therapy for eradication of *helicobacter pylori*: a report from India. *Helicobacter* 2000;5:84-7.
- 95) Bağlan PH, Bozdayı G, Özkan M, Özden A. Klaritromisin direnęli *Helicobacter pylori*'nin saptanmasında, E-Test ve Agar Dilüsyon metodlarının karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2005; 4 (2): 83-87.
- 96) Büyükbayram H, Uzunlar AK, Yılmaz F, Yaldız M, Dursun M, Arslan A. Gastrik biyopsilerin Sydney sistemine göre histolojik değeriendirmesi. *Türk Patoloji Dergisi*, 2000;16(3-4): 116-120.
- 97) Testino G, Cornaggia M, Valentini M: *Helicobacter pylori* pre-neoplastic changes, gastric cancer. A point of view. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:357-9.
- 98) Lauren R. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma: An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
- 99) Crawford JM. Gastric carcinoma. in: Cotran RS, Kumar V. Collins T, eds. *Cotran: Robbins pathologic basis of disease*. 6. th ed. WB Saunders: Philadelphia, 1999:798-802.
- 100) Siman JH. Forsgren A, Berglund G, Floren CH. Association between *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma in the city of Malmö, Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1215-21.
- 101) Demiray M, Manavoęlu O. *Helicobacter pylori* ve gastrik karsinogenez. *Uludaę Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi*, 2003;29 (2): 29-33.

- 102) Axon A. Review article: Gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl. 4):83-88.
- 103) Heidenreich A, Schenkman NS, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McCarthy WF, Heidenreich B, Moul JW. Immunohistochemical expression of Ki-67 to predict lymph node involvement in clinical stage I non seminomatous germ cell tumors. *J Urology* 158: 620-625, 1997.
- 104) Brenes F, Ruiz B, Correa P, Hunter F, Rhamakrishnan T, Fontham E, Shi TY. *Helicobacter pylori* causes hyperproliferation of the gastric epithelium: pre- and post-eradication indices of proliferating cell nuclear antigen. *Am. J. Gastroenterol.* 1993;88 (11):1870-1875.
- 105) Akbulut M, Demirkan N, Düzcan E. PCNA expression in chronic gastritis due to *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17 (2): 84-89.
- 106) Lauwers GY, Scott GV, Karpeh MS: Immunohistochemical evaluation of bcl-2 protein expression in gastric adenocarcinomas. *Cancer*, 1995;75: 2209-2213.
- 107) Topal D, Göral V, Yılmaz F, Kara İH. The relation of *Helicobacter pylori* with intestinal metaplasia, gastric atrophy and BCL-2. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15 (3): 149-155.
- 108) Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Is *Helicobacter pylori* Infection in Childhood a Risk Factor for Gastric Cancer? *Pediatrics* 200;107;373-380.
- 109) El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, Williams C, Fullarton G, McColl KE. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000 ;118(1):22-30.
- 110) Maeda S, Amarsanaa J, Mitsuno Y, Hirata Y, Akanuma M, Ikenoue T, Ogura K, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M. Relationship between nuclear factor-kappa B activation and virulence factors of *Helicobacter pylori* in Japanese clinical isolates. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 556-562.
- 111) El-Rifai W, Powell SM. Molecular biology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 128-140

- 112) Liu HF, Liu WW, Wang GA, Teng XC. Effect of *Helicobacter pylori* infection on Bax protein expression in patients with gastric precancerous lesions. *World J. Gastroenterol.* 2005;11(37):5899-5901.
- 113) Anagnostopoulos GK, Stefanou D, Arkoumani E, Sakorafas G, Pavlakis G, Arvanitidis D, Tsianos E, Agnantis NJ. Bax and Bcl-2 protein expression in gastric precancerous lesions: immunohistochemical study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005;20(11):1674-1678.