



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ POZİTİF VE NEGATİF GASTRİTLERDE
İNFLAMATUAR HÜCRE PROFİLİNİN DİĞER MORFOLOJİK
PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ULAŞ ALABALIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2011



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ POZİTİF VE NEGATİF GASTRİTLERDE
İNFLAMATUAR HÜCRE PROFİLİNİN DİĞER MORFOLOJİK
PARAMETRELERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ULAŞ ALABALIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. HÜSEYİN BÜYÜKBAYRAM

DİYARBAKIR-2011

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yardım ve desteğini esirgemeyen, her zaman hoşgörülü davranan, her konuda rahatlıkla ulaşıp danıştığım, engin bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol gösterici olan değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM'a,

Bilimsel ve mesleki deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Bülent MIZRAK, Yrd. Doç. Dr. Selver ÖZEKİNCİ, Yrd. Doç. Dr. Uğur FIRAT ve Yrd. Doç. Dr. Ayşenur KELEŞ'e,

İstatistiksel değerlendirmede yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. İsmail YILDIZ hocama,

Beraber çalışmaktan ve tanışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Uzm. Dr. Asuman ÇELİK, Dr. Bülent ARAL, Dr. Gülseren ÖZEL, Dr. Songül YERLİKAYA KAVAK, Dr. Yılmaz YILDIZ ve Dr. Yahya AVCI'ya,

Çalışmamın immünohistokimya kısmında yardımcı olan arkadaşlarım teknisyen Neval TANIŞ ve biyolog Cemal ÇAVUŞ başta olmak üzere bölümümüzde çalışan tüm arkadaşlarıma,

Bu tezin hazırlanmasında maddi destek sağlayan 'Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü (DÜBAP)' ne,

Hayatımın her aşamasında sevgisini ve desteğini esirgemeyen anneme, babama, eşim Ayşegül'e ve kızlarım Nehir ile Ela'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	iii
İngilizce Özet (Abstract)	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	v
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Mide Embriyolojisi	3
2.2. Mide Histolojisi	4
2.3. Midenin Anatomi ve Fizyolojisi	8
2.4. Gastrit	9
2.5. Helicobacter Pylori	15
2.5.1. Tarihçe	15
2.5.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	17
2.5.3. Enfeksiyonun Bulaşması	18
2.5.4. Morfolojik, Fizyolojik ve Mikrobiyolojik Özellikleri	19
2.5.5. Patogenez	21
2.5.6. H.pylori Enfeksiyonlarında Tanı	27
3. Gereç ve Yöntem	30
3.1. İmmünohistokimyasal Yöntem	31
3.2. İstatistiksel Yöntem	33
4. Bulgular	34
5. Tartışma	55
6. Sonuçlar	65
7. Kaynaklar	66

ÖZET

H. pylori dünya nüfusunun neredeyse yarısının midesine yerleşmiş bir gram negatif patojendir. H. Pylori peptik ülser, gastrit, adenokarsinoma ve MALT Lenfoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) gibi çeşitli hastalıklarda hatta bazı mide dışı hastalıkların patogeneziyle bile alakalı olmasının yanında, kronik aktif gastritin etiolojisinde en sık ve en önemli faktördür.

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji departmanındaki 100 adet H.pylori pozitif kronik gastrit ve 20 adet h. pylori negatif gastrit vakasında histokimyasal olarak giemza ve immünohistokimyasal olarak CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD68, CD79 ve CD138 boyaları kullanılarak detaylı inflamatuvar hücre analizi yaptık.

CD138 pozitif plazma hücreleri tüm hastalarda en yüksek yoğunluktaki hücre tipiydi. Aynı zamanda plazma hücrelerinin h. pylori 3+ olan grupta diğer gruplara oranla anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. B lenfositleri boyamak için kullandığımız CD20 ve CD79 antikorları ile boyamada gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. CD20 ve CD79 boyanma oranlarının, CD20 ile biraz daha yüksek boyanmış olsa bile, korele olduğunu tespit ettik. CD3 antikoru ile gruplar arasında T lenfosit yoğunluğu açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte T lenfosit alt gruplarını incelediğimizde, CD4 antikoru ile boyanan T-helper lenfositlerin ve CD8 antikoru ile boyanan sitotoksik T lenfositlerin yoğunluğunun, h. pylori kolonizasyon yoğunluğu arttıkça azaldığını saptadık. CD10, germinal merkez hücrelerini boyayan ve MALT lenfomada negatif olan bir antikordur. Çalışmamızda CD10 ile pozitif boyanmış germinal merkez hücresi bulunan vaka sayısında h. pylori yoğunluğunun artışıyla hafif bir artış izledik ancak bu artış h. pylori 3+ olan grupta yoktu. Yine MALT lenfomada negatif olan CD5 antikoru ile, h. pylori miktarı arttıkça CD5 pozitif lenfosit sayısının azaldığını tespit ettik.

Anahtar kelimeler, H. pylori, gastrit, MALT lenfoma, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD68, CD79 ve CD138

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a Gram-negative pathogen that colonizes the stomach of approximately half of the world's population. *Helicobacter pylori* is the most frequent and significant factor in the etiology of chronic active gastritis, in addition to being implicated in various illnesses such as peptic ulcer, gastric adenocarcinoma, and MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), even in the pathogenesis of some extragastric diseases.

In this study, we made a detailed inflammatory cell analysis by using Giemsa histochemically and CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD68, CD79 $\square$ and CD138 stains immunohistochemically on 100 *h. pylori* positive chronic gastritis cases and 20 *h. pylori* negative gastritis cases of the pathology department of Medical Faculty of Dicle University.

CD138 positive plasma cells has the highest density between the inflammatory cell types. Also we determined that the plasma cells are present with the highest density in the group *H. pylori* 3+ when compared with the other groups. Between the groups there are statistically no any difference of CD20 and CD79 $\square$ stains which we use to stain B lymphocytes. Although the ratios of CD20 staining is slightly higher, we determined that CD20 ve CD79 $\square$ staining ratios is corelated. As well as there is no any significant difference of T lymphocyte density of CD3 stain between the groups, when subsets of T lymphocytes are examined we determined that the density of the T helper lymphocytes that is stained by CD4 and the density of cytotoxic T lymphocytes that is stained by CD8 decreases when *h. pylori* colonization density increases. CD10 is an antibody which stains the germinal central cells and is negative in MALT lymphomas. In our study we monitored an increase in number of cases which has germinal central cells that are stained by CD10 but this increase doesn't exist in the group *h. pylori* 3+. We determined that the numbers of CD5 positive lymphocytes are decreased when the amount of CD5 that is also an antibody which is negative in MALT lenfoma and amount of the *h. pylori* increaes.

Key words, *H. pylori*, gastritis, MALT lymphomas, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD68, CD79 $\square$ $\square$ $\square$ CD138

SİMGELER VE KISALTMALAR

APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxilation
CagA: Cytotoxin associated gene
COX: Siklooksijenaz
CO₂: Karbondioksit
ERK: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
Gro- α : Büyüme faktörü- α
H: Hidrojen
H. pylori: Helicobacter pylori
HCL: Hidroklorik asit
HCO₃: Bikarbonat
HPSA: Dışkı antijen testi
Hsp: Isı şok proteini
HÜT: Hızlı üreaz testleri
H₂CO₃: Karbonik asit
H&E: Hematoksilen eozin
IARC: Uluslar arası kanser araştırma ajansı
IFAT: İmmünfloresan antikör testi
IFN: İnterferon
IKK: İkB kinaz
IL: İnterlökin
LPS: Lipopolisakkarid
MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MAPK: Mutasyonla aktive edilen protein kinaz
NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testleri
NF- κ B: Nükleer faktör- κ B
NH₃: Amonyak
NIH: National institute of health
NK: Doğal katil hücreler
NOS: Nitrik oksit radikalleri
ORF: Open reading frame
PBS: Phosphate Buffered Saline
PAK-1: p21-aktive edilmiş kinaz-1
PAS: Periodic Acid Schiff
PAS-AB: Periodic Acid Schiff-Alcian Blue
sIgA: Sekretuar immünglobülin A
Tc: Sitotoksik T lenfosit
Th: T helper lenfosit
TNF- α : Tümör nekrotizan faktör- α
VacA: Vacuolating toxin
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü- α
VIP: Vazoaktif intestinal peptit
WHO: Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrit mide mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanabilen, histolojik bir tanıdır. Kronik gastritler önceden tip A ve B olmak üzere ikiye ayrılırdı. Kronik gastrit olgularının çoğu tip B gastrittir. Özellikle *Helicobacter pylori* (h. pylori) ve diyet gibi luminal faktörler sonucunda gelişir. Normalde mide mukozasında, lamina propriada ve özellikle yüzey epitelinde nadir lenfosit ve plazma hücreleri izlenebilir. Ancak lamina propriada bir büyük büyütme alanında 2-5 arası lenfosit, plazma hücresi ve makrofajın bulunması kronik gastrit lehine bir bulgudur.

H. pylori, kronik gastrit, gastrik ülser, mide adenokarsinomu ve MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lenfomaya neden olabilen, Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından birinci sınıf karsinojen olarak ilan edilmiş bir mikroorganizmadır. Ülkemizde asemptomatik ve semptomatik gruplardaki h. pylori prevalansının % 45 ile % 100 arasında değiştiği, ortalama olarak da yaklaşık % 85 olduğu bilinmektedir. Üreaz aktivitesi, h.pylori suşlarının mide asidine rağmen hayatta kalma ve üreyebilmeleri için gerekli olan en önemli özellikleridir.

H.pylori infeksiyonları patogeneğinde mikroorganizmanın midenin asit ortamına uyum sağlamasında rol alan üreaz aktivitesi ve mukus tabakasını incelten musinaz ve fosfolipaz A2 ve C gibi proteazlar ve mukus içerisinde hareketi sağlayan flagellar yapı gibi kolonizasyon faktörleri, gastrik hücrelere bağlanmayı kolaylaştıran hücre duvarı protein yapıları ve lipopolisakkarid (LPS) gibi adezyon faktörleri, sitokrom oksidaz sistemi enzimleri, demir bağlayan proteinler, konak hücre elemanları ile antijenik homoloji gösteren Hsp (ısı şok proteini) ve Lewis antijenleri gibi konak savunmasından kaçış faktörleri ile gastrik mukozada hasara neden olan CagA (cytotoxin associated gene) ve VacA (vacuolating toxin) gibi efektör proteinleri içeren virulans faktörleri rol oynarlar.

İnflamasyon bölgesinde biriken nötrofil lökositler, monositler, B ve T lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin, h. pylori antijenleri ile ilişkisi sonucu aktive olan T helper (Th) ve sitotoksik T (Tc) lenfositler, IL-12 (interlökin), IL-18 ve IFN- γ (interferon- γ)'nın etkisi ile bölünerek çoğalmaya başlarlar. İlk cevap Th2'nin kontrolündeki humoral cevap olup, karakteristiği IgM, sIgA (sekretuar

immüoglobulin-A) ve IgG dir. İnfeksiyonun kronikleşmesi ile antijen sunan hücrelerde IL-12 üretimi başlar. IL-12 doğal katil hücreler (NK) tarafından IFN- γ (interferon- γ) sekresyonuna sebep olur. Bu sitokinin sekresyonu ile, dolaşımdaki Th hücre profili de değişir, Th2 ve T0 sayısı azalır, buna karşılık, Th1 sayısı artar. Sonuç olarak doku yıkımı ile karakterize hücresel immünite, yani patolojik otoimmün cevap başlar. Böylece bir taraftan hücresel hasar artarken diğer taraftan da T hücreler tarafından uyarılmış B-lenfositlerin plazmositlere proliferasyonu sonucu, B hücre bazlı foliküler gastrit başlar. Bu ülserleşmiş veya foliküler yapıdaki primer lezyonlar MALT lenfoma veya mide kanseri için prekürsör lezyonlardır.

Bu araştırmada Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalında 2009-2010 yılları arasında tanı almış, 100 adet h. pylori pozitif gastrit ve 20 adet h. pylori negatif gastrit vakası retrospektif olarak morfolojik özelliklerine göre, Sydney klasifikasyon sistemi esas alınarak yeniden değerlendirildi. Tüm olguları immünohistokimyasal olarak CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD68, CD79 α ve CD138 antikorları ile boyayıp her vakadaki inflamatuvar hücre profilini ortaya koyarak, h. pylori varlığının ve/veya kolonizasyon miktarının inflamatuvar hücre profiline etkisi olup olmadığı araştırdık. Literatürde h. pylori pozitif gastritler ile ilgili yapılmış olan çalışmaların genellikle ya h. pylori varlığı ve yokluğu üzerine ya da sınırlı sayıda inflamatuvar hücre tipini araştırmak üzere yapılmış olduğunu tespit ettikten sonra literatüre bu konuda yapılmış olan en geniş kapsamlı ve yüksek vaka sayısına sahip böyle bir çalışmayı eklemeyi, bununla da literatürdeki karışıklık ve eksiklikleri gidererek başta MALT lenfoma ve mide adenokarsinomu olmak üzere, h. pylori'nin neden olduğu hastalıkların patogeneze ışık tutabilecek daha detaylı ve kapsamlı çalışmalara yol gösterici olabilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Embriyolojisi

Sindirim sistemine ait organların kökeni embriyonun ventral tarafında, korda dorsalis'in önünde, endoderma'nın kıvrılması sonucunda meydana gelen primitif barsak dokusudur. Primitif barsak epitelinin büyük bir kısmı ve sindirim kanalının bezleri endoderm'den meydana gelir. Sindirim kanalının duvarına katılan kas, bağ dokusu ve diğer tabakalar primitif barsağın endoderm'ini çevreleyen splanknik mezenşimden gelişir (1).

Primitif sindirim kanalı ağızdan anüse kadar, forgut (baş barsak), midgut (orta barsak), hindgut (son barsak) olmak üzere üç bölüme ayrılır. Her bölümden farklı yapılar gelişir. Kavitas oris, dil, tonsiller, tükrük bezleri, üst ve alt solunum sistemi, özofagus, mide ve duodenumun ana safra kanalının açılma yerinin proksimalinde kalan bölümü forguttan, duodenumun safra kanalının açılma yerinin distalinde kalan bölümü, ince barsaklar, çekum, apendiks vermiformis, transvers kolonun 2/3 sağ bölümü midguttan, transvers kolonun 1/3 sol bölümü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum, anal kanalın üst bölümü, mesane epiteli ve üretranın büyük bölümü hindguttan gelişir (2).

İntrauterin hayatın 4. haftasında özofagus taslağının hemen altında primitif barsak borusunda iğ şeklinde bir genişleme sonucu mide taslağı oluşur. Mide taslağının arka kısmı ön kısmına göre daha çabuk ve daha hızlı büyür. Bundan dolayı midenin ön tarafı arka tarafına göre daha kısa kalır. Arka taraf şişkin asimetrik bir torba halini alır. Arka tarafın fazla büyümesi sonucunda midenin serbest olan pilor parçası öne kayar ve karın arka duvarından uzaklaşır. Kardias parçasının öne doğru gitmesine septum transversum engel olur. Bu aşamada mide orta çizgi üzerinde, saggital durumda bulunur. Midenin arka kenarı yani büyük kurvatürü, mezogastrium dorsale aracılığıyla arka tarafa, ön kenarı yani küçük kurvatürü mezogastrium ventrale aracılığıyla karın ön duvarına bağlıdır.

Bir taraftan midenin arka tarafının fazla büyümesi, diğer taraftan gelişmekte olan karaciğerin basıncı sonucu mide orta çizgi üzerindeki saggital konumunu uzun

süre muhafaza edemez ve küçük kurvatur sağa, büyük kurvatur sola dönmeye başlar. Mide taslağının ilk rotasyonu olan bu hareket, midenin uzun eksenini etrafında ve saat yönünde 90 derecelik dönüşle sonuçlanır. Bu dönüşle midenin sol yüzü öne, sağ yüzü arkaya yerleşirken, mideyi innerve eden sol n.vagus öne, sağ n.vagus arkaya arkaya geçer. Mezogastrium dorsale de bu dönme hareketinden etkilenecek sola doğru çekilir ve mide arkasında peritoneal bir cep şeklinde bursa omentalis oluşturur.

Mide ikinci hareketini ön arka eksen etrafında yapar, bu dönüş sonucunda pilor kısmı sola ve aşağı yerleşir. Mide son şeklini alır ve uzun eksenini sol üstten sağ alta doğru uzanır. Bu şekilde mide taslağı embriyonel hayatın yedinci haftasında erişkin insan midesine benzer hal alır (3).

2.2. -Mide Histolojisi

Mide gıda sindirimi ve hormon salgılanmasında görev alan, hem ekzokrin hem de endokrin bir organdır. Histolojik olarak kardial, fundus, korpus ve pilor olmak üzere dört kısımda incelenir. Histolojik özellikler bakımından fundus ve korpus benzer özellikte olduğundan üç bölümde de incelenebilir. Mide histolojik olarak içten dışa doğru tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika serosa olmak üzere dört tabakadan oluşur (1).

1-Tunika mukoza:

Mide mukozası tek katlı prizmatik epitelin altında uzanan lamina propria ve daha derinde bulunan muskularis mukozadan oluşur.

a- Lamina Epitelyalis: Yüzey epiteli, yüzeyi ve gastrik çukurcukları örten epitel tek katlı prizmatik epitelidir ve epitel hücrelerinin tümü mukus salgılar. Salgılanan mukus kalın bir tabaka oluşturarak hücreleri kuvvetli asidik etkidenden korur. Epitel hücrelerinin çekirdekleri yuvarlaktan ovale kadar değişen şekil gösterir ve bazale yakındır. Mukoid salgı, hücrelerin apikal sitoplazmasını doldurur (4).

Mukoid bezler bulundukları anatomik bölgeye göre isimlendirilir. Bunlar;

1-Kardia bezleri: Kardial, özofagus ile mide arasında 5-40 mm genişliğinde, dar, sirküler bir banttır. Sayısı en az olan bezler kardial bezleridir. Mide mukozasının

%10'undan daha azını kaplar. Bezin üst kısmında farklılaşmamış hücreler(kök hücreler) mevcuttur. Seyrek olarak “amine precursor uptake and decarboxylation“ (APUD) hücreleri de bulunmaktadır. Salgı yapan hücrelerin çoğu mukus ve lizozim üretir, arada HCL (hidroklorik asit) salgılayan birkaç pariyetal hücre bulunabilir.

2-Fundus ve korpus bezleri: Bu bölümlerin lamina propriası dallanmış gastrik bezler ile doludur. Gastrik mukozanın yaklaşık %70-75'ini oluşturur. Gastrik bezler beş tip hücre içerir. Bunlar; müköz boyun hücreleri, kök hücreleri, esas hücreler, pariyetal hücreler ve endokrin hücrelerdir. Her bir tubuler bez istmus, boyun ve taban olmak üzere üç bölümden oluşur. Bezlerin istmus bölümü yüzey mukus hücrelerinden oluşur. Boyun parçasında kök, pariyetal ve müköz boyun hücreleri, tabanında ise pariyetal, esas (zimogen) ve endokrin hücreler bulunur.

3-Pilor bezleri: Pilor bezleri midenin duodenuma yakın son 4-5 cm'lik kısmında bulunur. Mide mukozasının yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Pilor bezleri müköz hücreler, parietal hücreler ve kök hücreler içerir. Bu bezler dikkate değer miktarda lizozim enzimi yanı sıra mukus salgılar. Gastrin salgılayan gastrin (G) hücreleri pilor bezinin müköz hücrelerinin arasında bulunur. Gastrin, gastrik bezlerin parietal hücrelerinden asit salgılanmasını uyarır. Diğer enteroendokrin hücreler (D hücreleri) somatostatin salgılar. Bu hormon gastrin dahil diğer hormonların salgılanmasını inhibe eder.

Mide müköz glandlarında bulunan hücreler;

i-Kök hücreleri(farklılaşmamış hücreler): Boyun bölgesinde az sayıda bulunur. Alçak boylu prizmatik hücrelerdir. Sitoplazmalarında müköz granüller ya çok azdır, ya da hiç görülmez. Müköz boyun hücreleri ile parietal, esas ve enteroendokrin hücrelere farklılaşır.

ii- Yüzey mukus ve boyun mukus hücreleri: Yüzey mukus hücreleri ince bir mukus zar salgılar ve boyun müköz hücreleri mide yüzeyini koruyan oldukça yapışkan bir bariyer oluşturur. Mukus genellikle karbonhidrat ve bikarbonat iyonları bakımından zengin glikoproteinlerden oluşur ve mide lümenindeki proteolitik enzimlerin ve de hidroklorik asitin etkisini önler. Yüzeyel mukus hücreleri bazalde

çekirdekleri olan, uzun prizmatik epitel hücreleridir ve kesintisiz, bütün gastrik lümeni saran bir tabaka oluşturur. Hücrelerin apikal kısımları mûsin granûllerile dolu olduğundan soluk boyanır. Yüzey mukus hücreleri aynı zamanda lûmende bikarbonat iyonlarının salınımı için enerji sağlayan çok sayıda mitokondriyi de içerir. Yüzey mukus hücreleri dallanmış tubuler bezlerin açıldığı gastrik çukurcuklara doğru uzanır. Bezlerin üst kısmındaki boyun bölgesinde bulunan boyun mukus hücreleri gastrik çukurcuklardaki ve luminal yüzeydeki yüzey mukus hücrelerinden daha küçük ve kübiktirler. Hematoksilen ve eosin (H&E) boyalı kesitlerde görûlmeleri zordur. PAS (Periodic Acid Schiff) ile daha iyi görûlürler. Mukusları daha alkalen olan yüzüyel mukus hücrelerinden farklı olarak daha asitli ya da sialomûsin gibi daha nötral mûsin üretirler.

iii-Pariyetal (oksintik) hücreler: Pariyetal hücreler daha çok gastrik bezlerin üst yarısında bulunur, tabanında seyrekler. Geniş, yuvarlak veya poligonal, tek, merkezi yerleşimli çekirdekleri vardır. Mitokondiden zengin, endoplazmik retikulumdan göreceli olarak fakir olduğuna için sitoplazması eozinofilik boyanır. Pariyetal hücreler hidroklorik asit, potasyum klorür, eser miktarda diğer elektrolitler ve gastrik intrinsek faktör salgılar. Bu hücrelerde bol miktarda bulunan karbonikanhidraz enziminin etkisiyle H_2CO_3 (karbonik asit)'ün ayrışması sonucu H (Hidrojen) ortaya çıkar. H_2CO_3 oluştuktan hemen sonra sitoplazmada H ve HCO_3 (bikarbonat)'e ayrışır. Bazal membranda asetilkolin, gastrin ve asit salınımını tetikleyen histamin için reseptörler vardır. Pariyetal hücrelerin bir salgısı da intrinsek faktördür. İntrinsek faktör B12 vitamini ile kompleks yaparak B12 vitamininin ileum tarafından absorbe edilmesini sağlar.

iv-Esas (zimojen) hücreler: Bez hücrelerinin çoğunu oluşturdıklarından esas (chief) hücreler denir. Genellikle bezlerin tabanında bulunurlar. Kübikten prizmatığa değişen şekildedirler ve yuvarlak, bazal yerleşimli bir çekirdeğe sahiptirler. Sitoplazmaları çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum ve serbest ribozom içerdiğinden bazofilik olup salgı granülleri apikal sitoplazmalarını daha da granüler gösterir. Sitoplazmalarındaki granüllerde inaktif pepsinojen enzimi bulunur. İnaktif pepsinojen midenin asit ortamına salgılandığında oldukça aktif proteolitik enzim olan

pepsine dönüşür. Esas hücreler aynı zamanda bir diğer sindirim enzimi olan lipazı da üretir.

v-Enteroendokrin hücreler: Gastrointestinal sistemin hormon üreten hücreleri olan enteroendokrin hücreler, özefagustan kolona kadar epitel içinde yoğun olarak bulunan, küçük, piramidal hücrelerdir. Oval çekirdekleri genellikle ökromatiktir. Olasılıkla embriyonik endoderminden köken almışlardır. Sayıca azdır, esas hücrelerle bazal membran arasına yerleşmişlerdir. Metabolik ve boyanma özellikleri göz önüne alınarak arjentaaffin, arjirofil veya APUD hücreleri olarak da adlandırılırlar. Rutin kesitlerde görülmeleri zor olsa da immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik olarak görülebilirler. Bu hücreler sindirim kanalının kaslarını etkileyerek peristaltik hareketlerini arttıran serotonin ve parietal hücrelerden HCL'nin salınımını uyaran gastrini salgırlar. Bunların yanı sıra motilin, kolesistokinin, sekretin ve VIP (vazoaktif intestinal peptit) gibi otuzdan fazla gastrointestinal hormon üretirler (1).

b- Lamina Propria:

Gastrik bezler ve lamina muskularis mukoza arasında bulunan bağ dokusu yapısıdır. Kollajen ve retiküler liflerden oluşur. Az miktarda elastik lif içerir. Lamina propriada lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri ve birkaç adet plazma hücresi bulunur. Burada çok sayıda lenfositten oluşan diffüz lenfoid doku da bulunmaktadır. Ayrıca kapillerler, lenfatikler, arterioller ve sinir lifleri de bulunur.

c- Lamina Muskularis Mukoza:

İçte sirküler dışta longitudinal uzanan ince düz kas tabakasıdır. Bazı yerlerde düz kas lifleri lamina propriada bezler arasına, yüzeye doğru uzanır. Bu uzantıların kontraksiyonu müköz membrana baskı uygular ve bezlerin boşalmasını kolaylaştırır.

2-Tunika Submukoza:

Tunika submukoza bağ dokusu, kan ve lenf damarlarından oluşur. Kollajen ve az miktarda elastik lif içerir. Yapısında lenfoid hücreler, makrofajlar ve mast hücrelerinin yanı sıra venöz pleksuslar bulunur.

3-Tunika Muskularis:

Üç yönde düzenlenmiş olan kas liflerinden oluşmuştur. Dış tabakada longitudinal, orta tabakada sirküler, iç tabakada ise oblik uzanan kas lifleri vardır. Orta tabaka pilor bölgesinde kalınlaşarak pilor sfinkterini oluşturur. Bu yapı midenin boşalma mekanizmasına yardım eder (4).

4-Tunika Seroza:

Mide duvarının en dıştaki tabakasıdır. İnce gevşek bağ dokusu yapısındadır, dıştan mezotelyum ile örtülüdür. Büyük ve küçük kurvaturda mezenterium ile devam eder (1).

2.3. Midenin Anatomi ve Fizyolojisi

Mide diyafragma altında epigastrik, umblikal ve sol hipokondriak bölgede yer alan, sindirim sisteminin en geniş bölümüdür. Özofagogastrik bileşke T12 hizasında, pilor ise L1 hizasındadır.

Midenin ön duvarı ve arka duvarı uzun eksen boyunca sağ ve solda birer eğrilikle birleşmişlerdir. Sağdaki konkav eğriliğe kurvatura minör, sol taraftaki konveks eğriliğe kurvatura major denir. Gastroözofagial bileşkeden ve insisura angularisten çekilen iki horizontal çizgi ile mide bölümlere ayrılır. Gastroözofagial bileşkeden çekilen çizginin üzerindeki bölüme fundus, her iki çizgi arasında kalan bölüme korpus, insisura angularisten çekilen çizginin altındaki alana antrum denir.

Mide proksimalden distale doğru beş bölgeye ayrılır:

1-Kardia: Midenin en proksimali olan 2-3 cm genişliğindeki bölümüdür.

2-Fundus: Midenin kardial düzeyinin üstünde kalan kubbe şeklindeki bölümüdür.

3-Korpus: Midenin orta bölümü olup, fundus ile antrum arasındaki bölgedir.

4-Antrum: İnsisura angularisten başlayarak midenin 1/3 distal kısmını oluşturur.

5-Pilorik sfinkter: Midenin en distal ucu olup, kalın musküler bir tabakayla sarılıdır (5).

Midenin arterleri; trunkus çölyakus'un her üç dalından gelen damarlardır. Küçük kurvatur A.hepatika proprianın dalı olan a.gastrika dekstra ve trunkus çölyakusun dalı olan a.gastrika sinistra ile beslenir. Büyük kurvatur A.gastroduodenalisin dalı olan a. gastroepiploika dekstra ve A.lienalisin dalı olan a.gastroepiploika sinistra ile beslenir. Bu büyük arterlerden çıkan küçük arter yapıları submukozada anastomoz yaparak submukozal pleksusu oluşturur.

Midenin venleri; arterleri takip ederler ve aynı ismi alırlar. Midenin venleri, portal sisteme drene olurlar. V.gastrika sinistra ve v. gastrika dekstra direkt olarak vena portaya dökülürler. Vv gastrika breves ve v.gastro-omentalis sinistra, v.lienalis katılırlar. V.gastro-omentalis dekstra ise v.mesenterika superiora dökülür. Kardias bölümündekiler de özefagusun venleri ile önemli anastomoz (porto-kaval anastomoz) yaparlar.

Midenin Lenf Drenajı; büyük ve küçük kurvatur boyunca arterlerine eşlik eden lenfatiklerle olur. Tunika submukoza ve tunika seroza altında iki pleksus oluştururlar. Bu pleksuslardan çıkan lenf damarları, midenin ön ve arka yüzlerinde kenarlara doğru uzanarak buralarda bulunan "nodi lymphatici gastrici"lere açılırlar. Bu nodüllerden çıkan lenf damarları da midenin arterlerini takip ederek "nodi lymphatici coeliaci"ye bağlanırlar.

Midenin Sinirleri; parasempatikler n.vagus'tan gelirler. Preganglionik sempatikleri 6-9. torakal medulla spinalis segmentlerinden çıkan n.splanchnikus'lar aracılığı ile pleksus çölyakusa gelir. Bu lifler ganglion (ggl.) çölyakumda nöron değiştirirler. Postganglionik lifleri midenin damarları etrafında ağlar oluşturarak mideye giderler. Mideden kaynaklanan ağrı duyusunu ileten lifler sempatik liflerle birlikte seyreder ve göbeğin üstünde epigastrium bölgesinde hissedilir (6).

2.4. Gastrit:

Gastrit mide mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Gastrit histolojik bir tanıdır. Sonuçta atrofi ve metaplaziye yol açabilen mukozal

değişiklikler ile karakterli, lenfosit ve/veya plazma hücrelerinin baskınlığıyla kronik inflamasyon tarzında olabileceği gibi bazen nötrofil lökosit infiltrasyonu ile akut gastrit formları da görülebilir. Etiyolojide farklı etkenler ve gastrit derecelendirmesinde çeşitli sınıflandırmalar olmasına rağmen Sydney klasifikasyon sistemi yaygın kabul görmüştür (tablo-1) (7,8).

Tablo 1: Sydney gastrit klasifikasyonu

Gastrit tipleri	Etiyolojik faktörler
Non-atrofik	H. pylori ve diğer faktörler?
Atrofik	
• Otoimmün (Tip A)	Otoimmünite
• Multifokal atrofik (Tip B)	H. pylori Diyet ve çevresel faktörler
Özel formlar	
• Kimyasal	Safra, NSAİD ve diğer ajanlarla kimyasal irritasyon
• Radyasyon	Radyasyon hasarı
• Lenfositik	İdiopatik? İmmün mekanizmalar? Gluten, H.pylori ve Tiklopidin benzeri ilaçlar
• Noninfeksiyöz	Crohn, sarkoidoz, Wegener hastalığı, idiyopatik, yabancı cisimler
• Eozinofilik	Yiyecek alerjisi
• İnfeksiyöz gastritler	Bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler

Akut gastrit tablosu biyopsi materyallerinde nadir görülür. İnflamasyon genellikle geçici ve asemptomatiktir ya da minör gastrointestinal rahatsızlık ile birlikte olabilir. İnflamasyonun beraberinde mukoza içinde kanama olabilir, ağır durumlarda erozyon veya ülserasyon gelişebilir (9). Mide mukozasının koruma mekanizmaları henüz tam olarak bilinmediği için gastrit patogenezi de tam bilinmemektedir.

Akut gastritin hafif formunda lamina propriada sadece orta derecede ödem ve hafif vasküler konjesyon görülür. Yüzey epiteli korunmuştur. Yüzey epiteli hücreleri arasında veya mukoza glandlarının epitelinde ve lümeninde seyrek nötrofil mevcuttur. Bazal membranın üzerinde (epitelyal alanda) nötrofillerin varlığı anormaldir ve aktif inflamasyonu (aktivite) gösterir. Daha ağır mukoza hasarında

erozyon ve hemoraji gelişir. “Erozyon” mukozada oluşan defektin muskularis mukozayı geçmediği yüzey epitel kaybını tanımlar. Kuvvetli akut inflamatuvar infiltrasyon ve lümene fibrin içeren pürülan eksuda çıkışıyla birlikte görülür. Hemoraji koyu noktasal alanlar oluşturur. Erozyon ve hemoraji birlikte görülüyorsa “akut eroziv hemorajik gastrit” olarak adlandırılır.

Anatomik değişikliklerin ağırlığına bağlı olarak akut gastrit tamamen asemptomatik olabileceği gibi epigastrik ağrı, bulantı, kusma, hematemez, melena ve fatal kan kaybı şeklinde de ortaya çıkabilir. Etken ortadan kalktıktan sonra etkenin şiddeti ve maruz kalma süresine bağlı olarak mukoza birkaç gün içinde tamamen normale dönebilir (10).

Kronik gastritler önceden tip A ve B olmak üzere ikiye ayrılırdı. Kronik gastrit olgularının çoğu tip B gastrittir. Özellikle *h. pylori* ve diyet gibi luminal faktörler sonucunda gelişir. İnflamasyona bağlı değişiklikler başlangıçta hafif ve antrumda sınırlı iken şiddetlenerek proksimale doğru yayılabilir. İnflamatuvar değişiklikler, fundusta genellikle hafif ve mukozanın yüzeyel kısmındayken, antrumda ise genellikle şiddetli ve tam kat tutulum görülür. Antrumdaki bezlerde intestinal metaplazi ve kistik dilatasyon ile sonuçlanan atrofi gelişimi görülebilir (10,11). Erişkinlerde görülen B tipi atrofik gastritin endoskopik görünümü yer yer mukozal solukluk, yer yer hiperemik görünüm, atrofinin ilerlediği olgularda ise mukozanın incelmesine bağlı olarak submukozal damarların belirginleşmesi şeklindedir. Buna karşın çocuklarda *h. pylori*’ye ilişkin B tipi atrofik gastritin endoskopik görünümü yoğun mononükleer yanıt ve lenfoid topluluklara bağlı olarak çok sayıda küçük nodüller veya kaldırım taşı manzarasında olup karakteristiktir (12). Serum gastrin düzeyleri normal yada hafif düşüktür. Fundik bezlerin tam kaybı ve aklorhidri hiç görülmez, bu yüzden pernisiyöz anemi nadirdir.

Tip A (otoimmün tip) gastrit ise pariyetal hücrelere özellikle de asit üreten H, K-ATPaz enzimine yönelik otoantikorlardan kaynaklanır. Hipoklorhidri veya aklorhidri ve hipergastrinemi karakteristik olarak mevcuttur. Otoimmün hasar; asit ve intrinsik faktör üretiminin azalması ile sonuçlanan multifokal atrofi gelişimine neden olur. İntrinsik faktör eksikliği nedeniyle pernisiyöz anemi sık görülür. Otoimmün gastritli hastalarda midede kanser gelişme riski %2-4’dür (10).

Normalde mide mukozasında lamina propriada ve özellikle yüzey epitelinde nadir lenfosit ve plazma hücreleri izlenebilir. Ancak lamina propriada bir büyük büyütme alanında 2-5 arası lenfosit, plazma hücresi ve makrofajın bulunması kronik gastrit lehine bir bulgudur (7). Kronik aktif gastritte ise kronik inflamatuvar hücrelere eşlik eden nötrofilik infiltrasyon görülür ve hemen daima h. pylori enfeksiyonu ile birlikte olduğu kabul edilir. H. pylori gastritinde eğer antrum ve korpustan yeterli sayıda biyopsi alınırsa hemen tümünde nötrofiller lamina propriada, epitel ya da foveolar lümen içinde görülebilir. Nötrofiller h. pylori varlığının oldukça sensitif göstergesidir ve enfeksiyon tedavisinden sonra birkaç gün içinde kaybolurlar.

Kronik inflamatuvar hücreler h. pylori eradikasyonundan sonra yavaş bir şekilde kaybolur ve normal düzeyine inmesi 1 yıl ya da daha fazla süre alabilir. Bazı araştırmacılar tedaviden yıllar sonra bile özellikle antrumda kronik inflamatuvar hücrelerin normal sayısından daha fazla oranda görülebileceğini tespit etmişlerdir. Patojen ajanın olmamasına karşın eradikasyon sonrasında inflamatuvar reaksiyonun neden uzun süre ortadan kalkmadığı kesin bir şekilde açıklanamamaktadır. Olasılıkla otoimmün bir fenomenin neden olduğu sürekli antijenik uyarı sonucunda mide mukozasında inflamatuvar süreçler devam etmektedir(13,14).

H. pylori'nin midede gelişen intestinal metaplazi hücrelerinde ve normal duodenum mukozasında bulunmaması, buna karşın duodenumda ortaya çıkan metaplastik mide epitel hücrelerinde bulunması ve çoğalması bakterinin mide mukozasına afinitesi olduğunu göstermektedir. Literatürde midenin değişik bölgeleri arasında h. pylori varlığı ve yoğunluğu açısından çeşitli farklılıklar bildirilmiştir. Bazı yazarlar h. pylori'nin antrumun mukus üreten hücrelerine ve mukusa yüksek afinitesi olması nedeniyle, midenin her yerinde kolonize olmakla birlikte antrum ağırlıklı yerleşim gösterdiği bildirirken (15), bazıları ise bölgeler arasında fark olmadığını rapor etmişlerdir (16,17). Hu ve arkadaşları (18) ise yaptıkları çalışmada midenin her üç bölgesinden alınan biyopsi materyallerinde bakteri görülme oranı bakımından fark bulunmamakla birlikte inflamatuvar yanıtın antrumda daha şiddetli olduğunu bildirmiş, sebep olarak da korpus mukozasının h. pylori gastritine antrum mukozasından daha dirençli olduğunu ve h. pylori'nin önce antrumda kolonizasyon yaptığını göstermişlerdir.

Ciddi mukozal hasara neden olan tüm patolojik süreçlerin sonucunda gelişen atrofi, mide mukozasında glandüler dokunun kaybı olarak tanımlanır. Glandüler kayıp ya glandüler tabakanın destrüksiyonu ile karakterli ülserasyon veya erozyonu takiben oluşabilir ya da uzun süreli kronik bir inflamasyonun sonucu olarak güve yeniği tarzında tek tek glandüler yapıların kaybı şeklinde ortaya çıkar. Kronik inflamasyon ve fibrozis nedeni ile glandlar arası mesafenin artması da tanıyı güçleştirir. Antrumda normalde de fazla olan bağ dokusunun varlığı nedeniyle minör atrofi derecelerini saptamak güçtür, ayrıca pitler ve glandüler yapılar oksintik mukozaya göre daha düzensiz dağılım gösterir. Antral atrofiyi ölçmenin kolay bir yolu 3-4 sıra olan glandların 1-2 sıraya düşmesidir (7). Gelişen atrofi; etiyolojik yükün (%95 h. pylori) heterojen yerleşimine ve etkisine bağlı olarak, genellikle mukozanın en ince olduğu alan olan insisura angularisden başlayıp multifokal yayılan tarzdadır (19). Ayrıca antrumda intestinal metaplazi görülmesi de atrofi varlığı için güçlü bir gösterge olarak kullanılabilir, ancak metaplazi atrofiden bağımsız bir süreçtir. Bununla birlikte hem antrum hem de korpus mukozasında atrofi, artmış mide kanser riski ile bağlantılı olan intestinal metaplazi gelişimi ile yakından ilişkilidir(20,21).

Kronik gastritlerde lenfoid folikül ve intestinal metaplaziye de dikkat edilmelidir. H. pylori infeksiyonunda lenfoid folikül, kardial ve korpusa benzer olarak daha az görülürken, antrumda daha sık görülmektedir. Germinal merkez belirginliği gösteren lenfoid foliküller genellikle derin mukozal alanlarda izlenir. Bu durum h. pylori'ye karşı bir immün yanıt varlığının göstergesidir ve h. pylori için patognomoniktir (22).

İntestinal metaplazi prevalansı hastalığın süresi ile ilişkilidir. Genellikle antrum ve korpus bileşkesinde başlar ve zamanla hem proksimal hem de distale doğru yayılabilir. En sık ve yaygın olarak pilor ve korpus bileşkesinde küçük kurvaturda bulunur. Midedeki erozyonların iyileşmesi sırasında hasardan pek etkilenmeyen ve inflamasyonun mikroskobik kanıtlarının görülmediği müköz boyun bölgesinden orjin aldığı gösterilmiştir (11). Başlangıçta sadece epitelyal değişiklikler izlenirken zamanla mide yüzey epiteli viliform bir yapı kazanır. İntestinal metaplazi ve h. pylori gastritinin ikisi de en sık antrumda görüldüğünden, h. pylori gastritinin

metaplaziye neden olabileceği (17), başka bir çalışmada ise *h. pylori*'nin intestinal metaplazi oluşmasında promotor rol oynayabileceği, bu yolla da displazi ve kanser gelişimine zemin hazırlayabileceği öne sürülmüştür(23). Metaplazi morfolojik olarak fırçamsı kenar ve paneth hücresi içerip içermemesine göre komplet, inkomplet ya da ince ve kalın barsak tipleri olarak ikiye ayrılır. Glikoprotein içeriğine göre ise üçe ayrılır. En erken izlenen metaplastik değişiklikler sialomüsin sekrete eden goblet hücreleri ve absorptif enterositlerin görülmesidir. Epitel, asid müsin negatif absorptif hücreler ve Alcian-Blue pozitif sialomüsin içeren goblet hücrelerinin varlığı ile normal ince barsağa benzediği için ince barsak, tip I ya da komplet intestinal metaplazi olarak adlandırılmaktadır. Zamanla enterositler kaybolur ve yerine sitoplazmalarında bol mukus içeren kolumnar hücreler geçer. Bu hücrelerde iyi gelişmiş fırçamsı kenar yoktur ve paneth hücreleri nadir görülür. Hem goblet hem de kolumnar hücrelerde sulfomüsin varlığı saptanabilir. Artık kalın barsağa benzeyen epitel inkomplet, kolonik tip ya da tip III intestinal metaplazi olarak adlandırılır (10,11).

Asidik glikoproteinler en iyi pH 2.5'ta PAS-AB (Periodic Acid Schiff-Alcian Blue) tekniği ile mavi ya da mor boyanarak gösterilir. Oysa nötral müsinler yüzey ve foveolar epitel yanı sıra nonmetaplastik mide mukoza glandlarında bulunur ve schiff ile magenda pembesi boyanır.

1-Tip 1 (İnce barsak tipi, Komplet): Sialomüsin içeren goblet hücreleri nonsekretuar absorptif hücreler arasında dağılmış olarak izlenir. PAS-AB tekniği ile mavi boyanır, absorptif hücreler ise magenda pembesi boyanır.

2-Tip 2 : Sialomüsin içeren goblet hücreleri nötral müsin ya da sialomüsin içeren mide absorptif hücreleri arasında izlenir.

3-Tip 3 (kolonik tip, inkomplet): bol sulfomüsin içeren kolumnar hücreler yanı sıra daha az miktarda sialomüsin ya da sulfomüsin içeren goblet hücreleri ile döşeli kıvrıntılı ve dallanmalar gösteren kriptler ile karakterizedir. Sulfomüsin içeren hücreler High İron Daimine ile kahve-siyah boyanarak sialomüsin içeren hücrelerden ayırt edilebilir (11,24). Metaplazide oksintik mukozanın ortadan kalkmasıyla mide pH'ı yükselir ve sonuçta endojen mutajenlerin oluşumuna neden olabilecek

bakterilerin çoğalması kolaylaşır. Çalışmalarda intestinal metaplazinin yaygınlığı ve tipi ile ilişkili olarak mide kanseri görülme riskinin arttığı gösterilmiştir. Komplet tip (tip 1) metaplazinin en düşük riski taşıdığına inanılır, oysa kalın barsak özellikleri taşıyan metaplaziler mide kanser gelişimi ile yakın ilişki gösterir (9,21).

2.5. Helicobacter Pylori:

2.5.1. Tarihçe:

H. pylori, yüzyılımızın başından beri insan mide salgıları içinde görülmesine karşın, kronik aktif gastrit ve peptik ülserler ile midenin adenokarsinomu arasındaki ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır (25). Bir bakteri ile gastrik yakınmaların muhtemel ilişkisi ilk defa Alman bakteriyolog Bottcher G. ve arkadaşı Fransız Letulla M. (1875) tarafından ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılar ülser tabanında ve kenarında bakteri kolonilerini göstererek, kültür ortamında üretemedikleri bu bakterilerin ülere neden olduğunu ileri sürmüşlerdir(25,26). Bottcher hayvanların gastrointestinal sisteminde spiral bakterinin varlığını bilimsel olarak bildirmiştir (27). Dr Jarowski W. (1889) insandan aldığı mide yıkama suyu sedimentlerini incelemiş, sıvı içerisinde çomak şeklindeki bakterilerin yanı sıra, spiral şekilli basillerin varlığını göstererek, bunlara “Vibrio regula” adını vermiştir. Bu araştırmacı tarihe “spiral bakteriler gastrit etkenidir” iddiasını ilk ileri süren araştırmacı olarak geçmiştir.(25,26) Krienitz (1906) mide kanserinde benzer mikroorganizmaların varlığını gösterdikten sonra, Muhlen, Luger, Neuberger de ülseratif özellikteki mide kanserlerinde bu yapıları göstermişlerdir. Neuberger aynı zamanda sağlıklı kişilerin mide suyu ve mide mukozasında da spiral bakterinin varlığını göstermiştir (28). Steer H.W. ve Colin Jones 1975 yılında gastrik biyopsi örneklerinde epitele yakın konumda bakterilerin varlığını gösterirken, Rollasan ve arkadaşları da 1981 yılında gastrik spiral bakteriyi göstermişler, ancak midenin yüksek asiditesi nedeniyle burada bir mikroorganizmanın yaşayabilmesine ve hastalık yapabilmesine ihtimal vermemişlerdir. Yapılan araştırmaların çoğunlukla postmortem çalışmalar olması, hastalık etkeni olabileceği bildirilen mikroorganizmaların genellikle bulaş kaynaklı olabileceği şüphesine yol açmıştır (25,26,29).

Nihayet, patolog Robin Warren (1979) h. pylori ile gastroduodenal hastalıklar arasındaki ilişkiyi keşfetmiş ve Barry J. Marshall (1982) mikroorganizmayı kültür ortamında üretebilmiştir. İki araştırmacı yaklaşık 4 yıl süren çalışmalarını 1983 yılında Lancet dergisinde yayınlanan makaleleri ile Tıp Dünyasına duyurmuşlardır. Patolog Warren R. yıllardır gastritli olgularda gözlemlediği bakteriyel yapıları gastroenteroloji asistanı Marshall B.J. ile birlikte değerlendirmeye başlayarak “gastrit-bakteri ilişkisi” konusundaki çalışmaların ilk adımını atmışlardır. H. pylori’nin virulans çalışmalarında hayvan modeli başarılı olmadığından Koch postulatlarını gerçekleştirmek için Dr. Marshall bu bakteri ile gönüllü olarak kendisini infekte etmiş ve bir süre sonra kendisinde gastrit tablosunun geliştiğini görmüştür. Bu gözlemlere dayanan Dr.Marshall, bu bakterinin sadece mideyi infekte etmekle kalmayıp, mide dokusunda inflamasyonu arttırdığını da deneysel olarak ispatlamıştır. Buna göre, bu bakterinin özellikle antral gastrit ve ülser ile etyolojik ilişkisi olduğu kesinlik kazanmıştır (25,28,30).

H. pylori infeksiyonlarının öneminin anlaşılması üzerine, ilk olarak “Avrupa Helicobacter pylori Çalışma Grubu” oluşturulmuştur (1987). Bakterinin gastrik kanser ile ilişkisinin dört çalışma ile ispatlanmasından (1991) sonra da, WHO’nun bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC - International Agency for Research on Cancer Working Group) mevcut verileri yeniden gözden geçirerek h. pylori’yi insanlarda birinci sınıf karsinojen olarak ilan etmiştir (1994). Yine aynı yılda NIH (National Institute of Health) konsensusunda h. pylori’nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu ve ülserli hastaların bu mikroorganizmanın eradikasyonu için tedavi olmaları gerektiği kabul edilmiştir. H. pylori infeksiyonunun gastrik Non-Hodgkin Lenfoma, diğer lenfoproliferatif hastalıklar ve MALT lenfoma gelişmesiyle de ilişkisi bulunmuştur (26,31,32).

Virulansın tespitine yönelik çalışmalarla VacA ve CagA toksinlerinin keşfedilmesi, türler arasında virulans farklılıklarının anlaşılmasını sağlamıştır (33,34).

Marshall B.J. ve Warren R.’ye h. pylori ile ilgili çalışmaları sebebi ile 2005 yılında “Fizyoloji ve Tıp bilimleri” alanında Nobel ödülü verilmiştir (35,36).

2.5.2. Epidemiyoloji ve Prevalans:

H. pylori ve diğer gastrointestinal ve enterohepatik helikobakterlerin ilk mikroorganizmalar kadar eski ve insanoğlunun evrimsel olarak ayrıma uğradığı yıllardan çok daha önce (yaklaşık 100 Milyon yıl) ilk primatlarda ve büyük memelilerde mide mukozasında yerleşen ve florayı oluşturan temel bakterilerden olduğu tahmin edilmektedir. Modern dünya ile temasları olmayan Güney Amerika yerlilerinde yapılan mide biyopsi çalışmalarında, Asya kökenli genotipe uygun h. pylori suşlarının gösterilmesi, bu bakterinin mide mukozasındaki kolonizasyonunun, Berring boğazından ilk göçlerin tahmini geçmişi ile ilişkili olmak üzere, bilimsel anlamda, en azından 11–13.000 yıllık bir geçmişe dayandığını göstermiştir. H. pylori, muhtemelen insanların Afrika boynuzundan Asya'ya oradan da dünyaya dağıldığı ilk göçten beri, mide mukozasında yerleşik olarak bulunduğu düşünülmektedir (37).

Midenin asit sekresyonuna ve diğer sindirimle ilgili yapısal ve fizyolojik özelliklerine uyum sağlamak üzere, farklı coğrafi bölgelerde genetik yapısında değişimler gösteren h. pylori halen tüm dünyada, insanların ortalama %50'sinin midesinde kolonizasyon göstermektedir. H. pylori'nin mide mukozasındaki prevalansı ve insidansı gelişmişlik oranlarına ve yaşa göre ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde % 60–85 arasında değişen prevalans, gelişmiş ülkelerde kişisel hijyene verilen önem ve yapılan başarılı eradikasyon çalışmaları ile % 10-30'lara kadar geriletilmiştir. Bu oran; Asya'da % 70-80, Afrika'da % 70-90, Kuzey Amerika'da % 30-40, Güney Amerika'da % 80-90, Batı Avrupa'da % 30-50 ve Doğu Avrupa'da % 70 olarak bildirilmiştir (38,39).

Ülkemizde asemptomatik ve semptomatik gruplardaki h. pylori prevalansının % 45 ile % 100 arasında değiştiği, ortalama olarak da yaklaşık % 85 olduğu bilinmektedir (28,40,41).

H. pylori'nin yaş gruplarına göre dağılımı da gelişmekte olan ülkeler ile gelişmiş batı ülkeleri arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde infeksiyon çocukluk çağında hızla kazanılmakta ve adölesan çağa gelmeden toplumun büyük bir kısmı infekte olmaktadır (42,43). Batı ülkelerinde ise

erişkinlerin % 80-90'ı infekte durumdayken, çocuklarda bu oran % 5-10 civarındadır (43,44).

H. pylori, konağın immun cevabı tarafından eradike edilemediği için yaşam boyu devam eden kronik kolonizasyon şekillenmektedir. Ancak, uygun antibiyotik kombinasyonları ile eradikasyon sağlanabilmektedir. Her ne kadar 1990'lı yıllarda tanı almış hastalarda birinci seçenek antibiyotiklerin yer aldığı kombine tedavilerle yüksek eradikasyon sağlanabilmişse de, 2000'li yılların başından itibaren özellikle endemik ülkelerde bu antibiyotiklere karşı direnç gelişmiş ve tedavide başarısızlık oranları artmıştır. Gelişmiş ülkelerde eradikasyon sonrası tekrar infeksiyon gelişimi oranı yıllık % 1'den daha az olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 15-40'a kadar çıkmaktadır. İlk seçenek tedavi protokolleri ile başarısızlık halinde ikinci seçenek, ikinci seçenекle başarısızlık halinde ise üçüncü seçenek ilaçlarla başarı şansı % 30'u geçmemektedir. Bu veriler *H. pylori* infeksiyonları ve komplikasyonlarının, gelişmiş ülkelere çok, hastalığın epidemiler şeklinde seyrettiği gelişmekte olan ülkelerin problemi olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır (45,46).

2.5.3. İnfeksiyonun Bulaşması:

H. pylori infeksiyonlarında, düşük sosyo-ekonomik şartlar, kalabalık aile ortamı, sanitasyon yetersizliği, anne-babanın bu bakteri ile infekte olması gibi ailesel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. *H. pylori*'nin insan dışında doğal kaynağı veya taşıyıcısı bulunmamaktadır (39,47). Buna karşılık, Dore ve arkadaşları (48) yaptıkları bir çalışmada; çoban köpekleri ve koyunlarla direkt temas eden çobanlarda *H. pylori* pozitifliğini % 98 oranında bulmuşlar, aynı bölgede yaşayan, fakat direkt hayvan teması olmayan kontrol grubunda ise bu oranı % 43 olarak saptamışlardır. İnsanlar arasında bulaşmada fekal-oral ve oral-oral yol ile kontamine endoskopların kullanımı önemlidir. *H. pylori*'nin cinsel yolla geçtiğini gösteren hiçbir epidemiyolojik veri yoktur (28,39,47).

H. pylori infeksiyonu sıklıkla çocukluk döneminde kazanılır ve çocuklar yetişkinler arasında infeksiyon için bir vektör olarak da rol oynarlar. Çocuklar arasındaki infeksiyon sıklığı, özellikle diğer aile bireyleri infekteyse, daha yüksektir.

H. pylori infeksiyonu infekte annelerin çocuklarında, infekte olmayanlara göre beş kat daha fazla görülmüştür (49,50). Çocukluk döneminde birden fazla suş midede kolonize olabilir, ancak suşların çoğu spontan olarak eradike olurken, mide mukozasına ve konağın immün sistemine direnç gösterebilen genotip konakta kalıcı kolonizasyon oluşturabilir (51). Baskın genotip aileseldir ve bu baskın yerleşim diğer suşlarla bir yarış sonu kazanılan bir kalıcılık olmayıp, ailenin şartlarına uyum sağlamış mide kolonizasyonuna adaptasyonun sonucudur. Rhesus maymunlarında 7 farklı suşun birlikte verildiği deneysel infeksiyonlarda da uzun süreli kalıcı kolonizasyonu sadece bir suşun başardığı gösterilmiştir. Kişi ve çevre hijyeni bozuk toplumlarda hayatın her döneminde yeniden infeksiyon riski mikst infeksiyon ihtimalini artırmaktadır (34,51).

H. pylori'nin insanlar arasında oral-oral yolla geçebildiği, öpüşmenin bir bulaş yolu olabileceği gibi oral kavitede kolonize olan suşlarla mideye bakteri geçişinin sürekli olabileceği de ileri sürülmüştür (39,52). Diş etlerinde ve diş plaklarında kolonize olan *h. pylori*'nin, özofagus ve üst gastrointestinal sistem kanserleri ile ilişkisi epidemiyolojik araştırmalarla gösterilmiştir (52,53,54). *H. pylori* ile infekte hastalarda kullanılan ve yeterli dezenfeksiyon işlemi uygulanmamış endoskopların kullanılması ile görülen bulaşda oral-oral geçiş örnek olarak gösterilmektedir. Fare modeli çalışmalarda dışkıda görülen *h. pylori* suşlarının spiral ve dormant formları ile fekal-oral bulaşın mümkün olduğunun gösterilmesi, özellikle gelişmekte olan ülkelerde insanlarda da fekal-oral bulaşmanın önemli olabileceğini düşündürmektedir (47,52).

2.5.4. Morfolojik, Fizyolojik ve Mikrobiyolojik Özellikleri:

H. pylori; virgül, martı, “S” veya spiral şeklinde görülebilen, 2.5-5.0 µm uzunluğunda, 0.5-1.0 µm genişliğinde, bir uçta bulunan 1-6 adet arasında değişen sayıdaki kılıflı flagellaları ile son derece hareketli, sporsuz ve kapsülsüz, mikraerofilik, gram negatif çomaktır (26,55,56). *Helicobacter*'leri *Campylobacter*'lerden ayıran en önemli morfolojik özellikleri; kılıflı polar demetler halindeki sayısı 1-6 arasında olan flagellar yapısı, aksiyal flamanının olmaması, visküz bir ortamdaki optimal hareket yeteneği ve düzgün hücre duvarıdır. Ayrıca, *H.*

pylori sahip olduğu güçlü üreaz ve katalaz enzimleri ile de Campylobacter ailesinden ayrılmaktadır (57,58).

H. pylori dokuda oksintik kanalların içerisinde, epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülürler. Gerek dokudan hazırlanmış kesit veya yaymalar, gerekse besiyerindeki kolonilerden hazırlanan preparatlar, Gram boyası ile boyanabilecekleri gibi, karşıt boya olarak karbol fuksinin kullanıldığı Gram boyası, giemza, sadece sulu fuksin veya iyi süzölmüş karbol fuksinle 1–2 dakika muamele edilerek boyanabilir. Histopatolojik incelemeler için biyopsi kesitleri Warthin-Stary gümüşleme yöntemi ile boyanabilir (57).

H. pylori'nin karakteristik morfolojik özellikleri dokudan hazırlanmış preparatlarda daha açık gözlenirken, besiyerinden hazırlanmış yayma preparatlarda, kıvrımları nispeten kaybolmuş, ince çomaklar şeklindeki görünüm dominanttır. Ayrıca, mikroorganizmanın antibiyotikler veya dezenfektanlar gibi kimyasal, oksijen veya ısı farkı gibi fiziksel olumsuzluklarla karşılaşması halinde, tedavi başarısızlıklarından sonraki reaktivasyonlardan sorumlu olan, canlı ve metabolik yönden aktif oldukları halde kültür ortamlarında üretilmeyen, hücre duvarları defektli “dormant form” olarak adlandırılan kokoid formda da görülebirlirler (44).

Üreaz aktivitesi, h. pylori suşlarının mide asidine rağmen hayatta kalma ve üreyebilmeleri için gerekli olan en önemli özellikleridir. Üreaz, ya nitrojen metabolizmasında kullandığı yaklaşık 37.5 kDa'luk argininaz enzimi yardımı ile L-arginine'i, L-ornithin'e ve üreye çevirmek sureti ile metabolik olarak proteinlerden üretilen üreyi veya doku aralıklarından sızan ve mide sıvısındaki konsantrasyonu kan düzeyinde, yani 1-3 mM olan, üre ve bikarbonatı, amonyak ve karbamat (carbamic asit)'a hidrolize ederek, ortamı güçlü olarak alkalize eder. İyi tamponlanmamış ortamda üreaz aktivitesine bağlı olarak ortamın pH'ı 9,5'e kadar çıkabilir. Yüzeydeki üreaz veya serbest üreaz pH 7-8 aralığında optimum seviyede üretilirken, pH≤4 olduğunda üretimi ve aktivitesi tamamen durur. Buna karşılık, pH 6.5 iken eser miktarda ölçölen internal veya sitoplazmik üreaz aktivitesi, pH<2.5 iken 15 kat artmaktadır. Bu bulgular h. pylori suşlarının midenin asit ortamına adaptasyonunda hücre dışı üreazdan çok, asidik ortamda aktive olan sitoplazmik üreazın etkili olduğunu göstermektedir (26,44).

H. pylori suşlarında üreaz aktivitesi sadece midede kolonizasyon ve çoğalma için değil, aynı zamanda patogeneze için de son derece önemli bir virulans faktörüdür. Üreaz, sekretuvar Ig'leri (immunoglobulin) sülfidril bağlardan kopararak, antikorların opsonizan aktivitesine karşı bakteriyi korur. Diğer taraftan mide mukozası yüzeyinde yarattığı pH değişikliğine bağlı olarak mide bezlerinden sekrete edilen H⁺ iyonlarının mide lümenine geçişini engelleyerek diffüzyon yolu ile mukozaya geri alınımına yol açar. Üreaz aktivitesi sonucu açığa çıkan NH₃ mide mukoza hücreleri arasındaki sıkı bağları ve bağ kompleksini kopararak mukoza bütünlüğünün bozulmasına sebep olur.

H. pylori suşlarında aside toleransta, üreaz enzimi dışında hücre duvarı protein profilindeki adaptif değişimler de önemli rol oynar. Üreaz geni delesyona uğratılmış mutant suşlarda, asit ile temasa bağlı olarak, toleransı sağlamak üzere hücre duvarı ile ilişkili en az 11 gende ekspresyonel değişimler olduğu gözlenmiştir (57).

2.5.5. Patogeneze:

H. pylori'nin neden olduğu gastroduodenal patolojide mikroorganizmaya ait çok sayıdaki virulans faktörünün yanı sıra, konak ve çevreye ait faktörlerin de birlikte etkili olduğu bilinmektedir. Bugüne kadar hiçbir virulans faktörü veya predispozan faktörün tek başına spesifik bir patoloji ile ilişkisi fizyopatolojik olarak açıklanamamıştır (59,60). Ancak mikroorganizmanın konağın immün cevabından kaçışı ve kaçışta etkili olan faktörlerle konak mukozası arasındaki ilişki virulansa yönelik çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Muhtemelen, konakta oluşan cevap, çoğu kez konağa minimal zarar verirken, bazı olgularda uzun süreçte denge, iyice konak aleyhine bozularak, çeşitli mide hastalıklarına neden olmaktadır (28,59,60,61,62).

H. pylori infeksiyonları patogenezinde mikroorganizmanın midenin asit ortamına uyum sağlamasında rol alan üreaz aktivitesi ve mukus tabakasını incelten musinaz ve fosfolipaz A2 ve C gibi proteazlar ve mukus içerisinde hareketi sağlayan flagellar yapı gibi kolonizasyon faktörleri, gastrik hücrelere bağlanmayı kolaylaştıran hücre duvarı protein yapıları ve LPS gibi adezyon faktörleri, sitokrom oksidaz

sistemi enzimleri, demir bağlayan proteinler, konak hücre elemanları ile antijenik homoloji gösteren Hsp ve Lewis antijenleri gibi konak savunmasından kaçış faktörleri ile gastrik mukozada hasara neden olan CagA ve VacA gibi efektör proteinleri içeren virulans faktörleri rol oynarlar (44,60,61,63,64).

Asidofilik bir bakteri olmamasına rağmen *h. pylori* midedeki asit sekresyonu, hareketlilik ve kalın musin tabakasının yarattığı olumsuz şartlara rağmen mukus içerisinde kolonize olmayı başarır. Midede kardial ve antral ile duodenumdaki gastrik hücre metaplazisi görülen alanlarında kolonize olan *h. pylori*, % 80-98 oranında lümen ve oksintik kanallarda mukus içerisinde, % 2-20 oranında ise gastrik hücrelerin üzerinde yerleşirler. Mikroorganizma mide mukozasında epitel hücreler dışında nöroendokrin hücreler ve nötrofillere karşı da tropizm gösterir (62).

Midede lümen ve mukoza arasında viskoelastik bir mukus tabakası yer almaktadır. *H. pylori*'nin bu mukus tabakası içindeki hareketi, bir tarafında bulunan kılıflı flagellaları sayesinde son derece hızlı bir şekilde olmaktadır. Spiral yapı da hareketini son derece kolaylaştırmaktadır. Bu üstün hareket kabiliyeti sayesinde asidik bir ortam olan lümen, nötr bir ortam olan mukus tabakasına hızlı bir şekilde ulaşmasını sağlar. *H. pylori*'nin hareketliliği en önemli virulans faktörü olarak kabul edilmektedir (61,65). *H. pylori*'nin bütün proteinlerinin yaklaşık olarak %6'sından fazlasını oluşturan üreaz, bakterinin asidik mide ortamında yaşaması için gereklidir. Üreaz enziminin eksprese edilebilmesi için kofaktör olarak nikel ihtiyacı duyulur. Üreaz enzimi mide hücrelerinden salınan üreyi parçalar. Ürenin parçalanması esnasında açığa çıkan CO₂ (karbondioksit) ve amonyakın bakteriyi koruduğu gibi, aynı zamanda mide epitelinde hasar yaptığı gösterilmiştir (57,66).

H. pylori'nin mide epiteline spesifik olarak yapışmasında Lewis ve BabA (blood group antigen-binding adhesin) antijenlerinin etkili olduğu, özellikle de, BabA2 ile atrofik gastrit, artmış epitel proliferasyonu ve gastrik karsinomalar arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (67,68,69). *H. pylori*; midede kolonizasyonu engelleyici faktörlere karşı koyabilecek birçok yapı elemanları, enzim ve toksinlere sahiptir. Bu elemanlar; flagellalarla sağlanan güçlü hareket yeteneği, üreaz enzimi, bağlanmadan sorumlu proteinler (adezinler), musinaz gibi suda çözünür ekstraselüler mediyatör proteinler, katalaz enzimi, proliferasyonu inhibe eden

proteinler, VacA ve CagA toksini ile Thioredoxin'dir (69,70). H. pylori'nin infekte mukozadaki kronik inflamasyon alanlarında, artmış makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri tarafından ortama veya fagolizozomal füzyonda fagozom içerisine sekrete edilen oksijen radikallerine karşı korunmasında süperoksit dismutaz (SOD), oksidaz ve katalaz enzimleri hayati öneme sahiptir (28,62,68). H. pylori suşları proteinlerin disülfid bağlarını keserek denatüre edebilen Thioredoxin (CD59) enzimine sahiptir. Bu enzim sayesinde mukus tabakasındaki mucusları ve daha da önemlisi konak tarafından sekrete edilen nonspesifik ve spesifik IgA, IgG ve IgM gibi immunoglobulinleri denatüre edip vücut savunmasından korunurlar (71,72).

H. pylori'nin mide kolonizasyonu sıklıkla asemptomatik seyretmekte, taşıyıcıların ancak % 15-20'sinde hayatın herhangi bir döneminde gastroduodenal patoloji şekillenmektedir. Bu düşük insidans h. pylori ile gastroduodenal hastalıklar arasındaki etiyolojik ilişkiyi kuşkulu hale getirir de, insanlarda yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar ve eradikasyon tedavisinin klinik sonuçlarının yanı sıra, Pigtail macaque ve Rhesus maymunları ile yapılan deneysel çalışmalarda h. pylori'nin yüzeysel gastrite yol açtığı ispatlanmıştır (59,61,62,73). H. pylori patogenezi ile ilgili çok sayıda iddia bulunmakla birlikte, bakteriye ait güçlü antijenik özelliğe sahip toksin, enzim ve yapısal elemanların yarattığı kronik inflamasyonun midedeki doku hasarından sorumlu olduğu ispatlanmıştır. İmmunopatogeneze dışında, h. pylori enfeksiyonu esnasında 4-4.5'a kadar yükselen mide pH'ı, midede adi bakteriler ve metabolitlerinin artışına izin vermektedir. Bu metabolitler içerisinde bulunan nitrat ve nitritler çeşitli gıdalar veya ilaçlarla alınan aminler ve amidlerle birleşerek karsinojen nitrozo aminler ve nitrik oksid radikalleri (NOS) gibi N-nitrozo bileşiklerini oluşturmaktadır. Kronik inflamasyonda yer alan polimorf nüveli lokositler, lenfositler ve makrofajların yarattığı oksijen ve nitrik oksit radikalleri de NOS'lar gibi mukozal hücrelerde hasarı ve neoplastik transformasyonu tetikleyebilmektedir. Diğer taraftan h. pylori ile infekte hastalarda mukozal askorbik asit miktarının düştüğü ve lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu metabolitlerdeki değişim de karsinogenezi tetiklemektedir. Bu olaylar sonucunda h. pylori ile kolonize kişilerin % 2-4'ünde, kronik aktif gastritle başlayan gastrik kolonizasyon yaklaşık 10 yıllık bir süre içerisinde mukoza hücrelerindeki hasara bağlı olarak diffüz veya intestinal tip adenokarsinoma ile sonlanabilmektedir.

Nitekim *H. pylori* pozitif kişilerde mide kanseri gelişme riski, negatif hastalara göre en az 20 kat fazla bulunmuştur. *H. pylori*'nin genetik yapısındaki rekombinasyon yeteneği ve gen esnekliği özelliği bu bakteriye ait virulans genlerinin de önemini tartışılır hale getirmektedir. Mesela, mide kanseri insidansının yılda 235.000 olgu veya % 0.4 gibi oldukça yüksek oranda görüldüğü Japonya ve Çin gibi ülke izolatlarında virulansla ilişkilendirilemeyen *cagA* ve *vacA* gibi bazı genler Batı dünyasında gastrik adenokarsinoma ve peptik ülser için prediktif değer taşımaktadır (73).

cagPAI, *cagA*, *cagE*, *cagG*, *cagH*, *cagI*, *cagL*, *cagM*, ve *virB11* gibi 27'den fazla genden oluşan bir ORF (open reading frame) bölgesidir. Bu gen adası diğer bakterilerde olduğu gibi bakterinin ortama adaptasyonu ile ilgili, özellikle de Tip-IV sekresyon sisteminde rol alan agresif proteinleri kodlar. *cagPAI* genleri, ya aralıksız olarak peşpeşe dizilerek bir bütünlük gösterir veya araya giren insersiyon segment IS605 ile ayrılmış sağ, *cagPAI-I* ve sol, *cagPAI-II* olarak tanımlanan iki alt üniteye bölünürler. *cagPAI-II* subünitinin 3' ucunda yer alan ve tip IV sekresyon sisteminin en önemli komponenti olan *cagE* geni virulans faktörlerinin hücre membranından salgılanmasını sağlayan 101 kDa luk bir polipeptidi kodlar. *cagPAI*'de yer alan *cagA* geni *cagPAI* için bir indikatör olarak kullanılmaktadır. Ancak bakterinin konağa uyum çabasının bir sonucu olarak *cagPAI*'de *cagA*'nın da dahil olduğu genlerde yüksek oranda delesyonel mutasyonlar görülmektedir (74). Bilinmeyen bir bakteriden aktarıldığı düşünülen ve glutamat rasemaz (Ras) geni içerisine yerleşen bu gen adası suşlar arasında horizontal olarak aktarılmaktadır. *cagPAI* taşıyan suşlar tip I suşlar olarak tanımlanırlar ve bu suşlar ülser ve mide kanserleri gibi ciddi klinik tablolarla ilişkilendirilirler. *cagPAI* taşımayan suşlar ise tip II suşlar olarak tanımlanıp, daha çok non-ülser dispepsi gibi benign gastrointestinal rahatsızlığı olan hastalardan izole edilirler (73). *CagA* geni, Tip I suşlarında, güçlü immünojen ve sitotoksin olan, *CagA* olarak tanımlanan, bir dış membran proteinini kodlar. Bu toksin etnik ve bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte klinik izolatların % 50-100'ünde üretilir ancak büyük yapısal farklılıkları vardır. Çok sayıdaki çalışmada immünojenik aktiviteyi artıran bu farkın Asya ülkelerinde sık görülen mide kanseri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür(75,76). Buna karşılık, gastrik adenokarsinoma, duodenal ülser, mide ülseri, non-ülser dispepsi ve asemptomatik gruplardan izole

edilen Avrupa ve Asya kökeni suşların karşılaştırıldığı çok sayıdaki çalışmada ise cagA genotiplerinin ileri sürüldüğü gibi prognozu etkilemediği gösterilmiştir (77,78,79,80,81,82).

Hücre sitozolü içerisindeki CagA, fosforilasyondan bağımsız olarak, özellikle, antral ve fundik mukoza hücrelerinde, önce PAK-1 (p21-aktive edilmiş kinaz-1) ve MAPK (Mutasyonla Aktive Edilen Protein Kinaz) kinazları aktive eder. MAP kinazların aktivasyonu ile NF- κ B (nükleer faktör κ B) indüklenir. NF- κ B'nin uyarılması ile TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü), IL-8, GRO- α (Büyüme Faktörü alfa), VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme (Growth) Faktörü) ve C-X-C kemokinlerin ekspresyonunda artış görülür. CagA'nın Ras/MAPK üzerinden NF- κ B'yi aktive etmesi ile sadece IL-8 üretimini sağlanmakta, IL-1 β üretilmemektedir. Diğer taraftan cagPAI'a sahip suşlarda peptidoglikan ve CagA'dan bağımsız olarak I κ B kinaz (IKK) da NF- κ B indükleyebilmektedir. Peptidoglikan, CagA ve IKK tarafından kolektif olarak üretilen proinflamatuvar sitokinler inflamasyonu başlatırlar (73,83,84). İnflamasyon bölgesinde biriken nötrofil lökositler, monositler, B ve T lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin, h. pylori antijenleri ile ilişkisi sonucu aktive olan Th ve Tc lenfositler, IL-12, IL-18 ve IFN- γ 'nın etkisi ile bölünerek çoğalmaya başlarlar. İlk cevap Th2'nin kontrolündeki humoral cevap olup, karakteristiği IgM, sIgA ve IgG'dir. Enfeksiyonun kronikleşmesi ile antijen sunan hücrelerde IL-12 üretimi başlar. IL-12 doğal katil hücreler tarafından IFN- γ sekresyonuna sebep olur. Bu sitokinin sekresyonu ile, dolaşımdaki Th hücre profilinde değişir, Th2 ve T0 sayısı azalır, buna karşılık, Th1 sayısı artar. Sonuç olarak doku yıkımı ile karakterize hücresel immünite, yani patolojik otoimmün cevap başlar. Böylece bir taraftan hücresel hasar artarken diğer taraftan da T hücreler tarafından uyarılmış B-lenfositlerin plazmositlere proliferasyonu sonucu, B hücre bazlı foliküler gastrit başlar. Bu ülserleşmiş veya foliküler yapıdaki primer lezyonlar MALT lenfoma veya mide kanseri için prekürsör lezyonlardır. Otoimmün gastrit ile h. pylori gastriti farklı olarak kabul edilmekle birlikte, otoimmün gastrit ile korpus predominant atrofik gastrit histolojik olarak birbirine çok benzemektedir. İmmunolojik çalışmalar aslında bu iki gastrit türünde h. pylori kökenli olduğunu göstermektedir. CagA tarafından uyarılan ERK-1 ve ERK-2 (extracellular signal-related kinase), MAP kinazlar hücrede Bcl ailesinden olan anti apoptotik (Bcl-2, Mcl-1 ve Bclx) ve pro-apoptotik

(Bax, Bak ve Bad) proteinlerin ekspresyonunu etkileyerek, özellikle Bcl-2 üretimini azaltır, bax üretimini artırır. Bcl-2 mitokondriaya bağlı caspas-3'ü inaktive ederek vakuolizasyon ve apoptozu engeller. Bu engelleme hatalı hücre proliferasyonunun apoptozis yolu ile temizlenmesinin önünü keser ve neoplastik hücrelerin transformasyonunu artırır (73). *H. pylori* tarafından indüklenmiş proinflatuvar sitokinlerden TNF- α da bir endojen tümör promotordur ve bu Tip-alpha olarak tanımlanan gen familyası proteinlerini indükler. Tip-alpha ve HP-MPI, *h. pylori* karsinogenik proteinleri olarak tanımlanır. Diğer taraftan COX-2 (cyclooxygenase-2) ekspresyonundaki artış, *h. pylori* tarafından indüklenmiş kronik gastritin, midenin distalindeki adenokarsinomaya dönüşümü için çok güçlü bir risk faktörüdür ve ayrıca midedeki diğer kanserler içinde muhtemelen yapıcı bir faktördür (73,85). Mongolian gerbillerde yapılan çalışmalarda *cagA* pozitif *h. pylori* suşlarının gastrik adenokarsinoma ve displaziye provoke ettiği gösterilmiştir. Bu suşlar özellikle β -catenin sinyalini aktive ederek ve gastrik hücre membranında ve nükleusunda β -catenin birikimine sebep olur. β -catenin ile ilişkili genler gastrik karsinogenez için bir başlatıcı faktör olarak kabul edilir (73,86). Diğer taraftan korpus dominant atrofik gastrit, mide kanseri için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. *H. pylori* suşlarının mide korpusuna kolonizasyonunda *cagPAI* ve *cagA* nın şart veya çok önemli bir faktör olduğu yine gerbillerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (65,73). Bu kolonizasyon, düşük asiditeli korpus predominant atrofinin sebebidir ve prekanseröz lezyon olan atrofi ve mide kanserine gider. Bütün bu verilere dayanarak *CagA*'nın bir onkoprotein olduğu söylenebilir (73).

VacA geni memeli hücrelerinde vakuolizasyona yol açan *VacA* proteinini kodlar. Bu protein bütün ekstrasellüler toksinler gibi iki parçalıdır. Küçük parça p37 apoptozisten sorumlu iken, p58 olarak tanımlanan büyük parça küçük parça ile birlikte vakuolizasyondan sorumludur. *H. pylori* suşlarında iki genetik element birbirleri ile kesinlikle bağlantılı olmasa da *vacA* genellikle *cagA* ile birlikte TipI suşlarında aktif olarak üretilir. Asya kökenli suşların % 98'inde *vacA* ve *cagA* birlikte görülür. Gende bir işaret bölgesi "s" ve bir de yüksek toksisite ile ilişkili olan proteinin kodlandığı orta bölge "m" bulunmaktadır. *VacA* nın p33 ve p58 bölgeleri *VacA* nın vakuolizan, internalizasyon ve bağlanma aktivitelerini düzenlemek üzere birbirlerine yardım ederler. *VacA* proapoptik proteinler olan Bax ve Bak'ı aktive

ederek mitokondriden sitokrom-C salınımını indükler. VacA tarafından indüklenen apoptozis hücre vakuolizasyonundan bağımsızdır (73,75,77,79,82,82).

H. pylori infeksiyonlarının insidansı ve prognozunda hastaya ait; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, genetik yatkınlık, eğitim düzeyi ve aile yapısı gibi faktörlerin etkisi epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (52,59,62,73).

MALT'a ait organlarda doğal immunité proteinleri içerisinde yer alan, midede pilordaki mukus salgılayan hücrelerde, akciğerde özellikle tip II alveoler hücrelerde, terde, plasentada ve amniyotik sıvıda görülen SP-D (surfactan protein D) proteinleri bakterilerde LPS'ye bağlanıp hem hareketlerini durdururarak invazyon yeteneklerini sınırlamakta hem de fagositozu kolaylaştırmaktadır. İnsanlarda 10q22.2-23.1 kromozomda kodlanan SP-D gen aktivitesinin h. pylori infeksiyonlarında arttığı gösterilmiştir (30,73). Yine MALT'la ilgili t(11;18)(q21;q21) spesifik kromozomal translokasyonu h. pylori'li hastalarda MALT lenfomaya zemin hazırlamaktadır. Kronik inflamatuvar hastalıklarda tetiklenerek lenfomaları başlatan bu yapı, pulmoner lenfomalarda olduğu gibi MALT lenfomada da sık görülmüş ve cagA tarafından indüklenen radikallerin bu gen bölgesini aktive ederek MALT lenfomayı başlattığı ileri sürülmüştür. H. pylori infeksiyonlarında kilo kaybı, anemi ve gelişme geriliği görülen bazı hastalarda fundus bezlerinde mRNA ve salgılanan leptin seviyesinde azalma, buna karşılık, plazma leptin seviyesinde ise artış kaydedilmiştir (73).

2.5.6. H. pylori İnfeksiyonlarında Tanı:

H. pylori infeksiyonlarında tanı klinik bulgular, klinikte elde edilen materyalde mikroorganizmanın kendisinin, genomuna ait spesifik dizilerinin, antijenlerinin veya antijenlerine karşı konakta gelişen antikor cevabının gösterildiği mikrobiyolojik yöntemler ve histopatolojik incelemelerle konur (87). H. pylori infeksiyonlarında tedavi ve tanı kriterlerinin belirlendiği Maastrich uzlaşmasına göre; infeksiyonların sporadik olarak görüldüğü gelişmiş ülkelerde, hastaların endoskopi ile klinik ön tanılarının konulması ve endoskopi esnasında alınan biyopsi materyali ile laboratuvar tanının desteklenmesi istenmektedir. Bu ülkelerde endoskopik girişim ve biyopsi materyali gerektirmeyen non-invaziv testler de ikinci derecede tanı kriteri

olarak önerilmektedir. Buna karşılık, infeksiyonların endemik şekilde görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı ve 45 yaş üzeri hastalar ile alarm semptomlara sahip bütün yaş grubundaki hastalar hariç, tanıda endoskopi, pahalı ve zaman alıcı olması sebebi ile önerilmemekte, tanının klinik bulgulara dayandırılması ve non-invaziv testler yardımı ile de desteklenmesi önerilmektedir. Son yıllarda birinci seçenek antibiyotiklere direnç gelişimindeki artış, endemik ülkelerde de alarm semptomlar olmaksızın biyopsi bazlı tanıyı gerekli hale getirmiştir. Endoskopik muayene; lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak klinik prognozu, gastritin formlarını ve tanı için hangi yöntemin (Üre Soluk Testi, biyopsi alınması veya kültürde izolasyon gibi) daha uygun olacağını belirlemesi açısından son derece önemlidir (38,88,89).

H. pylori infeksiyonlarının doğru ve hızlı tanısı, tedaviye erken başlanması ve eradikasyon tedavisinde başarının takibi için önemlidir. H. pylori infeksiyonlarında klasik mikrobiyolojik tanı; Dışkı Antijen Testleri (HPSA - H.pylori Stool Antigen Tests), Üre Soluk Testleri (ÜST) ve serolojik testleri içeren non-invaziv testler ve endoskopik muayeneyi de zorunlu kılan biyopsi bazlı; Hızlı Üreaz Testleri (HÜT), kültürde izolasyon ve Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri'ni (NAAT) içeren invaziv testler ile konmaktadır (87,89).

H. pylori infeksiyonlarında histolojik tanı dokudaki inflamasyonun ve varsa rekarsinojen değişimlerin şiddetini belirlemek amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü çeşitli faktörlerin etkisi altında olmakla beraber sırası ile <% 90 ve >% 95'dir. Muhtemel örnekleme hataları mikroorganizmanın farklı kolonizasyon yoğunluğuna bağlı olabilir. İnfekte midede pilorun küçük kurvaturünden alınan örneklerde pozitif bulma şansı % 90'ın üzerine çıkmaktadır. Duyarlılık antrum ve gövdeden en az iki örnek alınması ile arttırılabilir. Kullanılan boyama yöntemi de sonuçları etkiler. Sıklıkla, modifiye Giemsa, Warthin-Stary, modifiye McMullen ve Gimenez gibi histokimyasal veya IFAT (İmmün Floresan Antikor Testi) ve İmmünperoksidaz gibi immunohistokimyasal boyalar kullanılmaktadır. İmmunohistokimyasal boyalar histolojik muayenede en duyarlı ve özgül metodlar olup altın standarttır (87,88,89).

H. pylori'nin seçici kültür ortamlarında üretilmesi tanıda altın standarttır. Optimal şartlarda duyarlılık ve özgüllük sırası ile <%90 ve %100'dür.

Son yıllarda moleküler biyolojik tanı yöntemleri H. pylori biyolojisi, infeksiyonlarının tanısı, spesifik virulans faktörlerinin tayini, konakta ortaya çıkan cevabın genetik temeli, antibiyotik direncinin belirlenmesi, eradikasyon tedavisinden sonraki tekrarlayan infeksiyonların nedeninin tespit edilmesi ve kültürde üretilemeyen kokoid formların tanımlanması gibi amaçlar için yoğun olarak kullanılmıştır. Ancak nükleik asit amplifikasyonu bazlı teknikler, canlı ve ölü bakteri ayırımını yapamadıkları için yalancı pozitif sonuçlar verebileceklerinden eradikasyon tedavisinin takibinde önerilmemiştir. H. pylori izolatlarında moleküler tanı yöntemleri kullanılarak belirlenen gen mutasyonları, suşların coğrafî ve etnik dağılımlarının yanı sıra kolonize toplulukların etnik geçmişlerini tayinde de önemli bilgiler üretmiştir. Moleküler yöntemlerle, kültür ortamlarında üretilen bakterilerin yanı sıra, tükürük ve diş plakları, mide sıvısı ve biyopsi örnekleri ile dışkı gibi örneklerde de H. pylori suşlarına ait spesifik nükleik asit dizilerini direkt olarak araştırmak mümkündür (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komiyonu tarafından, 10-TF-17 proje numarası ile desteklenen çalışmamız için, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra (54-09.06.10), Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, 2009-2010 yılları arasında, arşivi kayıtlarından taranarak, rastgele olmak üzere 100 adet “H. pylori pozitif gastrit” ve 20 adet “H. pylori negatif gastrit (kontrol grubu)” vakası seçildi. Bu vakalara ait tüm preperatlar ışık mikroskobu (nikon-eclipse 80i) ile Sydney klasifikasyon sistemine göre (tablo 2) tekrar değerlendirildi (7). Hastalar h. pylori kolonizasyonuna göre, h. pylori negatif, h. pylori 1+, h. pylori 2+ ve h. pylori 3+ gruplarına ayrıldı. H. pylori tespiti için giemza boyası kullanıldı.

Tablo-2: Biyopsi spesmenlerinin histopatolojik olarak Sydney Sistemine göre histolojik evrelemesinde yer alan parametreler ve dörtlü skala değerleri

H. Pylori Yok → 0 Hafif (1-3 bakteri) → 1 Orta (Bakteri tabakası) → 2 Şiddetli (Bakteri kümeleri) → 3	Kronik İnflamasyon Normal → 0 (2-5 lenfosit, plazma ve makrofaj) Hafif (40 x 10 hücreden fazla) → 1 Orta (40 x 11-20 hücre) → 2 Şiddetli (21 hücreden fazla) → 3	
Akut İnflamasyon (aktivite) Yok → 0 Hafif (5'ten az PNL) → 1 Orta (5-10 PNL) → 2 Belirgin (11'den fazla PNL) → 3	Atrofi Yok → 0 Hafif → 1 Orta → 2 Şiddetli → 3	İntestinal metaplazi Yok → 0 Hafif → 1 Orta → 2 Şiddetli → 3

Tüm olguların parafine gömülü doku bloklarından her olgu için ayrı ayrı olmak üzere, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD68, CD79 α ve CD138 antikorları ile kontrol dokusu da kullanılarak immünohistokimyasal boyama yapıldı.

3.1. İmmünohistokimyasal Yöntem

- Olguların seçilen bloklarından 4 µM'lik kesitler poly-L-Lysinli adhezivli lamlara alındı.
- Lamlar 62 derecelik etüvde 60 dakika bekletildi.
- Deparafinizasyon işlemi için 4x5 dakika boyunca ksilen ve 4x5 dakika boyunca da %96'lık alkol solüsyonlarında bekletildi.
- Antijen retrieval amacıyla plastik taşıyıcılara konulan kesitlerden CD8, CD138 ve CD79α boyanacak olanlara pH 6 sitrat buffer, CD4, CD10 ve CD5 boyanacak olanlara pH 8 EDTA (Ethylene diamine Tetraacetic Acid) solüsyonları eklenerek 4 defa 5 dakikalık sürelerle toplam 20 dakika mikrodalga fırında (800W) kademeli bir şekilde şoklandı. CD3, CD20 ve CD68 boyanacak kesitler ise pH 6 sitrat solüsyonu eklenip, Biocare's Decloaking Chamber'da yüksek basınçta 125 °C'ye kadar ısıtılarak şoklandı.
- Kesitler oda sıcaklığında 20 dakika soğutuldu.
- Kesitler oda sıcaklığında 10 dakika distile su içerisinde bekletildi.
- Lamlar kurutulup dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizildi.
- Dokulara 20 dakika protein blok (Ultra V Blok) (ScyTek, USA) damlatılarak bekletildi.
- Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) solüsyonu ile 2x5 dakika yıkandı.
- Hazırlanan kesitler primer antikör olarak, CD10 (CD10 Ab-2: Cat# MS-728-S, 1,0 ml) ve CD4 (CD4 Ab-8: Cat# MS-1528-S, 1,0 ml) ile 60 dakika, CD5 (CD5 Ab-1: Cat# MS-393-S, 1,0 ml), CD8 (CD8 (SP16): Cat# RM-9116-S, 1,0 ml), CD79α (CD79α Ab-1: Cat# MS-357-P, 0,1 ml), CD138 (CD138 Ab-2: Cat# MS-1793-S, 1,0 ml), CD3 (CD3: Cat# CME 324 C, 1,0 ml), CD20 (CD20 (L26): Cat# CM 004 C, 1,0 ml) ve CD68 (CD68 (KP1): Cat# CM 033 C, 1,0 ml) ile 30 dakika inkübe edildi. Primer antikörler hakkında ayrıntılı bilgi tablo-3'de verilmiştir.
- Kesitler PBS solüsyonu ile 2x5 dakika yıkandı.
- Kesitlere Biotinylated link antibody (ScyTek, USA) damlatılıp 20 dakika bekletildi.
- Kesitler PBS solüsyonu ile 2x5 dakika yıkandı

- Kesitler daha sonra Streptavidin/HRP solüsyonu(ScyTek, USA) ile 20 dakika, ışık görmeden muamele edildi.
- Kesitler PBS solüsyonu ile 2x5 dakika yıkandı
- AEC (3-Amino-9-Etilkarbazol) Single solüsyonunda 10 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkandı.
- Mayer's Hematoksilen (Bio-Optica,USA) ile 1 dakika nükleer zıt boyanma yapıp distile su ile yıkandı.
- Lamlar oda sıcaklığında kuruduktan sonra Aqueus Mounting (ScyTek, USA) kapama maddesi ile kapatıldı.

Tablo-3: İmmünohistokimyada kullanılan primer antikorlar

Antikor	Hedef hücre	Dilüsyon	İnkübasyon	Firma
CD3	T lenfositler	1:300	30 dk	Biocare Medical, USA
CD4	T-helper lenfositler	1:10	60 dk	Thermo Scientific, USA
CD8	Sitotoksik T lenfositler	1:50	30 dk	Thermo Scientific, USA
CD5	T lenfositler ve mantle zondaki B lenfositler	1:30	30 dk	Thermo Scientific, USA
CD20	B lenfositler	1:100	30 dk	Biocare Medical, USA
CD79 α	B lenfositler	1:40	30 dk	Thermo Scientific, USA
CD10	Germinal merkez hücreleri	1:30	60 dk	Thermo Scientific, USA
CD68	Makrofajlar	1:300	30 dk	Biocare Medical, USA
CD138	Plazma hücreleri	1:15	30 dk	Thermo Scientific, USA

İmmünohistokimyasal boyama işlemi uygulanan tüm olgulara ait preparatlar ışık mikroskopisi altında incelenerek her antikor için ayrı ayrı olmak üzere, pozitif boyanmanın en iyi temsil edildiği alanlar seçilerek 40'lık büyütmede pozitif boyalı hücreler sayıldı ve her bir boya için bu şekilde 10 farklı alan değerlendirilerek, alanlardaki pozitif boyanmış hücrelerin yüzdeleri hesaplandı. İmmünohistokimyasal boyanmanın gradelemesinde, ‘boyanmış hücre yoksa grade:0, %1-10 arası hücre

boyanmışsa grade:1, %11-50 arası hücre boyanmışsa grade:2 ve %50'nin üzerinde boyanmış hücre varsa grade:3” derecelendirme sistemi kullanıldı (90).

3.2. İstatistiksel Yöntem:

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi, istatistik paket programı SPSS for Windows (SPSS Inc. Chicago) üzerinde yapıldı. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri, tanımlayıcı istatistikler olarak kullanıldı. Tüm grupların karşılaştırılmalı analizinde “Kruskal Wallis varyans analiz testi”, grupların ikili çapraz karşılaştırmasında “Wilcoxon-Mann-Whitney U test”, parametreler arasındaki korelasyonu belirlemede “Spearman's korelasyon testi” kullanılarak istatistiksel sonuçlara ulaşıldı. Hipotez karşılaştırmalarında çift yönlü hipotez ve 0,05 yanılma olasılığı dikkate alındı.

4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına 2009-2010 yılları arasında gönderilen 100 adet ‘H. Pylori pozitif gastrit’ ve ‘20 adet H. Pylori negatif gastrit’ tanımlı mide biyopsi materyallerine ait preparatlar incelendi.

Hastaların yaşları 15 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş $44.75 \pm 18,22$ olarak hesaplandı. Ortalama yaş h. pylori negatif grupta $60,15 \pm 15,58$, h. pylori 1+ olan grupta $46,36 \pm 16,44$, h. pylori 2+ olan grupta $36,92 \pm 14,69$ ve h. pylori 3+ olan grupta $43,19 \pm 19,96$ idi. Hastaların 60’ı erkek (%50), 60’ kadın (%50)’di. H. Pylori derecesi ile hasta cinsiyetleri arasındaki ilişki tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4: H. pylori derecesine göre cinsiyet dağılımı

H. pylori	Cinsiyet				TOPLAM
	Erkek		Kadın		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	15	75	5	25	20
Hafif (+)	20	60,6	13	39,4	33
Orta (++)	14	34,1	27	65,9	41
Şiddetli (+++)	11	42,3	15	57,7	26
Toplam	60	50	60	50	120

100 H.pylori pozitif gastrit vakasında H. pylori pozitiflik durumları Sydney klasifikasyon sistemine göre 33 vakada 1+ (hafif), 41 vakada 2+ (orta) ve 26 vakada 3+ (şiddetli) olarak saptandı (Şekil 1). Tüm vakalarda. Sydney parametrelerinin ve immünohistokimyasal boyanma sonuçlarının h. pylori kolonizasyonuna göre oluşturulmuş gruplarda vaka sayıları bazında dağılımı tablo 5’da verilmiştir.

Tablo 5: H. pylori kolonizasyonuna göre oluşturulmuş gruplarda Sydney parametreleri, immünohistokimyasal boyanma sonuçlarının dağılımı ve Kruskal-Wallis varyans analiz testi ile yapılan istatistiksel incelemesi

Sydney parametreleri ve immünohistokimyasal boyalar	Boyanma durumu	H. pylori (sayı)				p
		(-)	(+)	(++)	(+++)	
İnflamasyon	0	0	0	0	0	0,000
	1	8	10	1	1	
	2	12	23	38	17	
	3	0	0	2	8	
Aktivite	0	11	10	2	3	0,000
	1	4	12	14	3	
	2	4	10	19	10	
	3	1	1	6	10	
Atrofi	0	9	25	36	23	0,001
	1	7	7	4	3	
	2	3	1	1	0	
	3	1	0	0	0	
İntestinal Metaplazi	0	9	26	35	21	0,003
	1	8	7	5	4	
	2	2	0	1	1	
	3	1	0	0	0	
Lenfoid Folikül	-	17	25	24	21	0,086
	+	3	8	17	5	
CD3	0	0	0	0	0	0,306
	1	0	0	0	1	
	2	20	33	41	25	
	3	0	0	0	0	
CD4	0	0	0	0	0	0,000
	1	1	2	9	16	
	2	19	31	32	10	
	3	0	0	0	0	

CD8	0	0	0	0	0	0,000
	1	8	16	27	26	
	2	12	17	14	0	
	3	0	0	0	0	
CD5	0	0	0	0	0	0,000
	1	0	8	12	19	
	2	20	25	29	7	
	3	0	0	0	0	
CD20	0	0	0	0	0	0,731
	1	0	1	1	0	
	2	20	32	40	26	
	3	0	0	0	0	
CD79α	0	0	0	0	0	0,304
	1	0	1	2	3	
	2	20	32	39	23	
	3	0	0	0	0	
CD10	-	17	25	24	21	0,086
	+	3	8	17	5	
CD68	0	0	0	0	0	0,473
	1	19	30	39	26	
	2	1	3	2	0	
	3	0	0	0	0	
CD138	0	0	0	0	0	0,000
	1	0	0	0	0	
	2	20	33	41	0	
	3	0	0	0	26	
Nötrofil lökosit	0	0	0	0	0	0,042
	1	20	26	31	17	
	2	0	7	10	9	
	3	0	0	0	0	

Eozinofil lökosit	0	0	0	0	0	1,000
	1	20	33	41	26	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Mast hücresi	0	0	0	0	0	0,150
	1	20	31	41	26	
	2	0	2	0	0	
	3	0	0	0	0	

20 hastada 1+ (hafif), 90 hastada 2+ (orta) ve 10 hastada 3+ (şiddetli) inflamasyon görüldü. H. pylori miktarı arttıkça inflamasyon şiddetinin yüksek olduğu hasta sayısının arttığı izlendi. Kruskal Wallis testi ile analiz yapıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). H. pylori kolonizasyonu ile inflamasyon derecesi arasındaki ilişki tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: H. pylori kolonizasyon derecesinin inflamasyon derecesine göre dağılımı

H. pylori	İNFLAMASYON				Total
	Negatif	1+ (hafif)	2+ (orta)	3+(şiddetli)	
Negatif	0	8	12	0	20
Hafif	0	10	23	0	33
Orta	0	1	38	2	41
Şiddetli	0	1	17	8	26
Total	0	20	90	10	120

Toplam 94 hastada çeşitli derecelerde aktivite izlendi (Şekil 2). Bu aktivitenin derecesi 33 hastada 1+ (hafif), 43 hastada 2+ (orta) ve 18 hastada 3+ (şiddetli)’ ti. H. pylori miktarının artışıyla aktivite derecesi yüksek hasta sayısının arttığı dikkati çekti. Kruskal Wallis testi ile varyans analizi yapıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). H. pylori kolonizasyonu ile aktivite arasındaki ilişki tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: H. pylori kolonizasyon derecesinin aktivite derecesine göre dağılımı

H. pylori	AKTİVİTE				Total
	Negatif	1+ (hafif)	2+ (orta)	3+(şiddetli)	
Negatif	11	4	4	1	20
Hafif	10	12	10	1	33
Orta	2	14	19	6	41
Şiddetli	3	3	10	10	26
Total	26	33	43	18	120

Toplam 27 hastada atrofi saptandı. Bu hastalardaki atrofi derecesi 21 hastada 1+ (hafif), 5 hastada 2+ (orta) ve 1 hastada 3+ (şiddetli) olarak değerlendirildi. H. pylori miktarı arttıkça atrofi derecesi yüksek olan hasta sayısı azalmaktaydı. Kruskal Wallis testi ile varyans analizi yapıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). H. pylori kolonizasyonu ile atrofi arasındaki ilişki tablo 8’de verilmektedir.

Tablo 8: H. pylori kolonizasyon derecesinin atrofi derecesine göre dağılımı

H. pylori	ATROFİ				Total
	Negatif	1+ (hafif)	2+ (orta)	3+(şiddetli)	
Negatif	9	7	3	1	20
Hafif	25	7	1	0	33
Orta	36	4	1	0	41
Şiddetli	23	3	0	0	26
Total	93	21	5	1	120

İntestinal metaplazi toplam 29 hastada görüldü (Şekil 3). Bu 29 hastadaki intestinal metaplazi derecesi 24 hastada 1+ (hafif), 4 hastada 2+ (orta) ve 1 hastada da 3+ (şiddetli) bulundu. Kruskal Wallis testi ile varyans analizi yapıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). H. pylori kolonizasyonu ile intestinal metaplazi arasındaki ilişki tablo 9’da verilmiştir. H. pylori miktarı arttıkça intestinal metaplazi derecesi yüksek hasta sayının azaldığı, ancak bu azalmanın atrofi derecesindeki azalma kadar dikkat çekici olmadığı izlendi. Atrofi görülen 27 hastanın 15 ‘inde aynı zamanda değişik derecelerde intestinal metaplazi de görüldü. Ayrıca 14 vakada atrofi olmadığı halde intestinal metaplazi bulunduğu tespit edildi. Atrofi ve intestinal metaplazi arasında Spearman's testi ile

yapılan korelasyon değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi ($p<0,001$). Bu durum atrofi ve intestinal metaplazinin iç içe geçmiş ancak birbirinden bağımsız iki süreç olduğu görüşünü desteklemiştir.

Tablo 9: H. pylori kolonizasyon derecesinin intestinal metaplazi derecesine göre dağılımı

H. pylori	İNTESTİNAL METAPLAZİ				Toplam
	Negatif	1	2	3	
Negatif	9	8	2	1	20
Hafif	26	7	0	0	33
Orta	35	5	1	0	41
Şiddetli	21	4	1	0	26
Total	91	24	4	1	120

Toplam 76 hastada, değişen büyüklük ve sayıda lenfoid agregatlar saptandı. Bu hastaların 11 tanesinde h. pylori'nin negatif, 15'inde 1+ , 32 tanesinde 2+ ve 18'inde 3+ olduğu tespit edildi. Lenfoid agregat izlenen 76 hastanın 33 tanesinde immünohistokimyasal olarak uygulanan CD10 boyası ile germinal merkezler izlendi ve bu 33 hastadaki lenfoid agregatın, hiperplazik lenfoid folliküller olduğu tespit edildi (Şekil 4).

H.pylori negatif olan 20 hastanın 3'ünde, h. pylori 1+ olan 33 hastanın 8'inde, h. pylori 2+ olan 41 hastanın 17'sinde ve h. pylori 3+ olan 26 hastanın 5'inde CD10 ile boyanmış germinal merkez hücreleri görüldü (Şekil 5). H. pylori kolonizasyon derecesi ile CD10 pozitifliği arasındaki ilişki tablo 10'da verilmiştir. H. pylori durumuna göre yapılan ikili karşılaştırmalarda h. pylori'nin negatif ve 2+ olduğu gruplar arasında CD10 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 10: H. pylori kolonizasyon derecesi ile CD10 pozitifliği arasındaki ilişki

H. pylori	CD10				TOPLAM
	Negatif		Pozitif		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	17	85	3	15	20
Hafif (+)	25	75,8	8	24,2	33
Orta (++)	24	58,5	17	41,5	41
Şiddetli (+++)	21	80,8	5	19,2	26
Toplam	87	72,5	33	27,5	120

CD5 boyası ile 39 hastada grade 1, 81 hastada ise grade 2 boyanma saptandı. CD5 pozitif lenfositler daha çok lamina propriada dağınık halde ve germinal merkezler çevresinde bulunmaktaydılar (Şekil 6). H. pylori miktarı arttıkça CD5 pozitif lenfosit sayısında azalma dikkati çekti. Mann-Whitney U testi ile gruplar arasındaki çapraz karşılaştırmalarda h. pylori negatif - h.pylori 1+, h.pylori negatif - h.pylori 2+, h. pylori negatif - h.pylori 3+, h. pylori 1+ - h.pylori 3+ ve h. pylori 2+ - h.pylori 3+ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,01$). H. pylori 1+ - h.pylori 2+ grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). H. pylori kolonizasyon derecesi ile CD5 pozitifliği arasındaki ilişki tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: H. pylori kolonizasyon derecesinin immünohistokimyasal olarak CD5 boyanma durumuna göre dağılımı

H.pylori	CD5								Toplam
	Negatif (-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	0	0	20	100	0	0	20
Hafif (+)	0	0	8	24,2	25	75,8	0	0	33
Orta (++)	0	0	12	29,3	29	70,7	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	19	73,1	7	26,9	0	0	26
Toplam	0	0	39	32,5	81	67,5	0	0	120

Hastalarda B lenfosit durumunu saptamak için uygulanan CD20 ve CD79 α immünohistokimyasal boyalarından CD20 ile 120 vakanın 2'sinde grade 1, 118'inde grade 2, CD79 α ile ise 6 hastada grade 1, 114 hastada da grade 2 boyanma izlendi. CD20 ve CD79 α boyanma gradeleri arasında Spearman's testi ile yapılan korelasyon değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi ($p<0,001$). Çok sayıda vakada CD20 ile CD79 α 'ya oranla daha yüksek bir yüzdeyle boyanma görülürken bazı hastalarda eşit düzeyde boyama izlendi. Hiçbir vakada CD79 α ile boyanma oranı CD20'den fazla değildi. CD20 pozitif B lenfositler daha çok germinal merkezlerde ve az miktarda da lamina propriada dağınık halde izlendi (Şekil 7). H. pylori kolonizasyon derecesine göre oluşturulmuş gruplar arasında CD20 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). H. pylori kolonizasyon derecesinin CD20 boyanmasına göre dağılımı tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: H. pylori kolonizasyon derecesinin immünohistokimyasal olarak CD20 boyanma durumuna göre dağılımı

H.pylori	CD20								Toplam
	Negatif (-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	0	0	20	100	0	0	20
Hafif (+)	0	0	0	0	33	100	0	0	33
Orta (++)	0	0	2	2,4	39	97,6	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	0	0	26	100	0	0	26
Toplam	0	0	2	1,7	118	98,3	0	0	120

CD79 α pozitif B lenfositler de CD20 ile pozitif boyananlar gibi germinal merkezi belirgin lenfoid follikül bulunan hastalarda daha yoğun miktarda bulunmaktaydı. CD79 α pozitif B lenfositler daha çok germinal merkezlerde ve az miktarda da lamina propriada dağınık halde izlendi (Şekil 8). H. pylori miktarına göre oluşturulmuş grupların hiçbirisi arasında CD79 α boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). H. pylori kolonizasyon derecesinin CD79 α boyanmasına göre dağılımı tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: H. pylori kolonizasyon derecesinin immünohistokimyasal olarak CD79 α boyanma durumuna göre dağılımı

H.pylori	CD79α								Toplam
	Negatif (-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	0	0	20	100	0	0	20
Hafif (+)	0	0	1	3	32	97	0	0	33
Orta (++)	0	0	2	4,9	39	95,1	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	3	11,5	23	88,5	0	0	26
Toplam	0	0	6	5	114	95	0	0	120

İmmünohistokimyasal olarak CD3 ile 1 vakada grade 1 boyanma izlenirken 119 vakada grade 2 boyanma izlendi. Grade 1 boyanma görülen vakada h. pylori 3 pozitif. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). H. pylori kolonizasyon derecesinin CD3 boyanmasına göre dağılımı tablo 14'te verilmiştir. CD3 pozitif T lenfositler çoğunlukla lamina propriada, bazen de epitel içinde izlendi (Şekil 9). Lenfoid follikül bulunan vakalarda germinal merkez etrafında yoğun olarak CD3 pozitif T lenfosit izlendi. CD3 pozitif T lenfositler, plazma hücrelerinin en yoğun olduğu h. pylori 3+ grubunda diğer gruplara oranla daha az bulunmasına rağmen sadece 1 vakada grade 1 izlendi.

Tablo 14: H. pylori kolonizasyon derecesinin immünohistokimyasal olarak CD3 boyanma durumuna göre dağılımı

H.pylori	CD3								Toplam
	Negatif(-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	0	0	20	100	0	0	20
Hafif (+)	0	0	0	0	33	100	0	0	33
Orta (++)	0	0	0	0	41	100	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	1	3,8	25	96,2	0	0	26
Toplam	0	0	1	0,8	119	99,2	0	0	120

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan CD4 boyası ile T helper lenfositler 28 vakada grade 1, 92 vakada ise grade 2 pozitif boyandı. H. pylori miktarı arttıkça CD4 pozitifliğinde azalma dikkati çekti ve gruplar arasındaki çapraz karşılaştırmalarda h. pylori negatif - h.pylori 3+, h. pylori 1+ - h.pylori 3+ ve h. pylori 2+ - h.pylori 3+ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,001$). H. pylori kolonizasyon derecesinin CD4 boyanmasına göre dağılımı tablo 15'te verilmiştir. CD4 pozitif T helper lenfositler çoğunlukla lamina propriada dağınık halde ve germinal merkezi belirgin lenfoid follikül görülen hastalarda germinal merkez çevresinde izlenirken çok az bir kısmı intraepitelyal alanda izlendi (Şekil 10).

Tablo 15: H. pylori kolonizasyon derecesinin immünohistokimyasal olarak CD4 boyanma durumuna göre dağılımı

H.pylori	CD4								Toplam
	Negatif (-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	1	5	19	95	0	0	20
Hafif (+)	0	0	2	6,1	31	93,9	0	0	33
Orta (++)	0	0	9	22	32	78	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	16	61,5	10	38,5	0	0	26
Toplam	0	0	28	23,3	92	76,7	0	0	120

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan CD8 boyası ile sitotoksik T lenfositler 77 vakada grade 1, 43 vakada ise grade 2 pozitif boyandı. H. pylori miktarı arttıkça CD8 pozitifliğinde azalma dikkati çekti. Gruplar arasındaki çapraz karşılaştırmalarda h. pylori negatif - h.pylori 3+, h. pylori 1+ - h.pylori 3+ ve h. pylori 2+ - h.pylori 3+ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,001$). H. pylori kolonizasyon derecesinin CD8 boyanmasına göre dağılımı tablo 16'da verilmiştir. CD8 pozitif sitotoksik T lenfositler lamina propriada diğer lenfositler arasında dağılmış halde ve intraepitelyal alanlarda izlendi (Şekil 11).

Tablo 16: H. pylori kolonizasyon derecesinin immünohistokimyasal olarak CD8 boyanma durumuna göre dağılımı

H.pylori	CD8								Toplam
	Negatif (-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	8	40	12	60	0	0	20
Hafif (+)	0	0	16	48,5	17	51,5	0	0	33
Orta (++)	0	0	27	65,9	14	34,1	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	26	100	0	0	0	0	26
Toplam	0	0	77	64,2	43	35,8	0	0	120

Genel olarak CD4 pozitif T helper lenfosit sayısının CD8 pozitif sitotoksik T lenfositlerden daha fazla olduğu tespit edildi. CD4 pozitif T helper lenfositler genelde lamina propriada, dağınık halde veya lenfoid foliküller etrafında bulunurken, CD8 sitotoksik T lenfositler intraepitelyal ve lamina propriada saçılmış halde izlendi. İntraepitelyal lenfositlerin büyük kısmı CD8 pozitif sitotoksik T lenfositlerdi.

Hastalarda en yoğun görülen inflamatuvar hücrenin CD138 ile pozitif boyanan plazma hücreleri olduğu görüldü (Şekil 12). H. pylori negatif, 1+ ve 2+ olan tüm hastalarda CD138 ile grade 2 boyanma izlendi. H. pylorinin 3+ olduğu tüm hastalarda CD138 ile grade 3 boyanma saptandı. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda h.pylori negatif - h.pylori3+, h.pylori 1+ - h.pylori 3+ ve h.pylori 2+ - h.pylori 3+ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,001$). H. pylori kolonizasyon derecesinin CD138 boyanmasına göre dağılımı tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: H. pylori kolonizasyon derecesinin immünohistokimyasal olarak CD138 boyanma durumuna göre dağılımı

H.pylori	CD138								Toplam
	Negatif (-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	0	0	20	100	0	0	20
Hafif (+)	0	0	0	0	33	100	0	0	33
Orta (++)	0	0	0	0	41	100	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	0	0	0	0	26	100	26
Toplam	0	0	0	0	94	78,3	26	21,7	120

Makrofajları belirlemek için kullanılan CD68 boyası ile 6 hastada grade 2, 114 hastada ise grade 1 boyanma görüldü. Makrofajlar lamina propriada ve yüzey epiteline yakın alanlarda daha çok bulunmaktaydılar (Şekil 13). CD68 boyası ile grade 2 boyanma gösteren 6 hastanın 2'si h. pylori negatif, 3'ü h. pylori 1+ ve 1'i h. pylori 2+ olan gruptaydı. H. pylori miktarına göre oluşturulmuş grupların hiçbirisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). H. pylori kolonizasyon derecesinin CD68 boyanmasına göre dağılımı tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18: H. pylori kolonizasyon derecesinin immünohistokimyasal olarak CD68 boyanma durumuna göre dağılımı

H.pylori	CD68								Toplam
	Negatif (-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	19	95	1	5	0	0	20
Hafif (+)	0	0	30	90,9	3	9,1	0	0	33
Orta (++)	0	0	39	95,1	2	4,9	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	26	100	0	0	0	0	26
Toplam	0	0	114	95	6	5	0	0	120

Hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde yapılan eozinofil lökosit sayımında, tüm vakalarda grade 1 eozinofil lökosit saptandı. Eozinofil lökositlerin oranı %1-5 arasında değişmekteydi.

Yine hematomksilen-eozin boyalı kesitlerde yapılan sayımda 26 vakada grade 2, 94 vakada da grade 1 nötrofil varlığı dikkati çekti. Grade 2 nötrofil lökosit saptanan 26 hastadan 1 tanesinde aktivite negatifken 1'inde hafif, 9'unda orta şiddette ve 15'inde ise şiddetli aktivite izlendi. H. pylori miktarının artışıyla nötrofil lökosit grade'i yüksek hasta sayısının arttığı dikkati çekti. Gruplar arasındaki çapraz karşılaştırmalarda, h. pylori negatif - h.pylori 1+, h.pylori negatif - h.pylori 2+, h. pylori negatif - h.pylori 3+ grupları arasında nötrofil lökosit açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). H. pylori kolonizasyon derecesinin nötrofil lökosit grade'ine göre dağılımı tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19: H. pylori kolonizasyon derecesinin nötrofil lökosit durumuna göre dağılımı

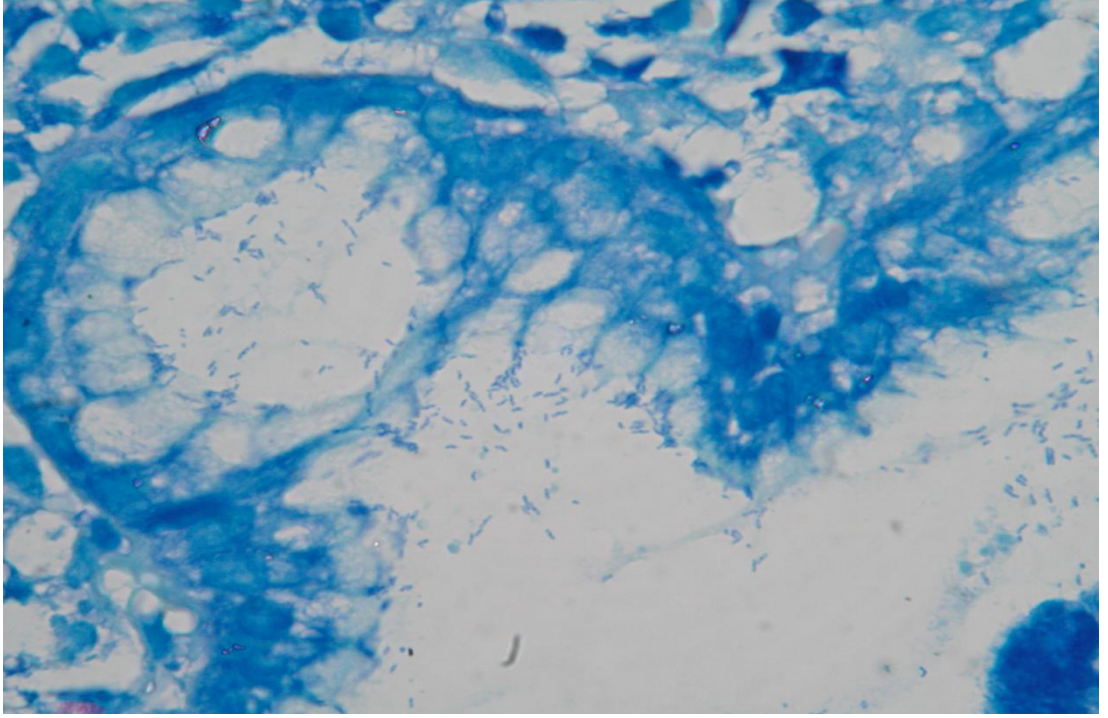
H.pylori	Nötrofil Lökosit								Toplam
	Negatif (-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	20	100	0	0	0	0	20
Hafif (+)	0	0	26	78,8	7	21,2	0	0	33
Orta (++)	0	0	31	75,6	10	24,4	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	17	65,4	9	34,6	0	0	26
Toplam	0	0	94	78,3	26	21,7	0	0	120

Giemza boyalı camlarda yapılan mast hücresi sayımında 118 hastada grade 1, 2 hastada ise grade 2 mast hücresi görüldü (Şekil 14). H. pylori miktarına göre oluşturulmuş gruplar arasında çapraz karşılaştırmalarda grupların hiçbirisi arasında mast hücresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). H. pylori kolonizasyon derecesinin mast hücresi grade'ine göre dağılımı tablo 20'de verilmiştir.

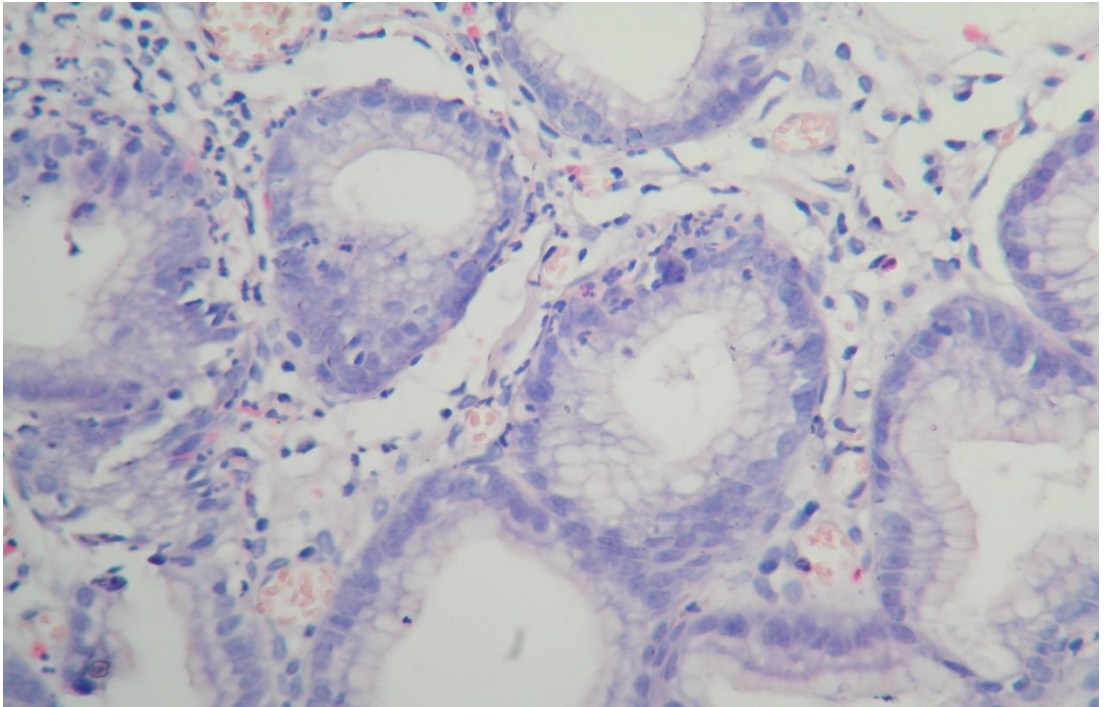
Tablo 20: H. pylori kolonizasyon derecesinin mast hücresi durumuna göre dağılımı

H.pylori	Mast Hücresi								Toplam
	Negatif (-)		Hafif (+)		Orta (++)		Şiddetli(+++)		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Negatif (-)	0	0	20	100	0	0	0	0	20
Hafif (+)	0	0	31	93,9	2	6,1	0	0	33
Orta (++)	0	0	41	100	0	0	0	0	41
Şiddetli(+++)	0	0	26	100	0	0	0	0	26
Toplam	0	0	118	98,3	2	1,7	0	0	120

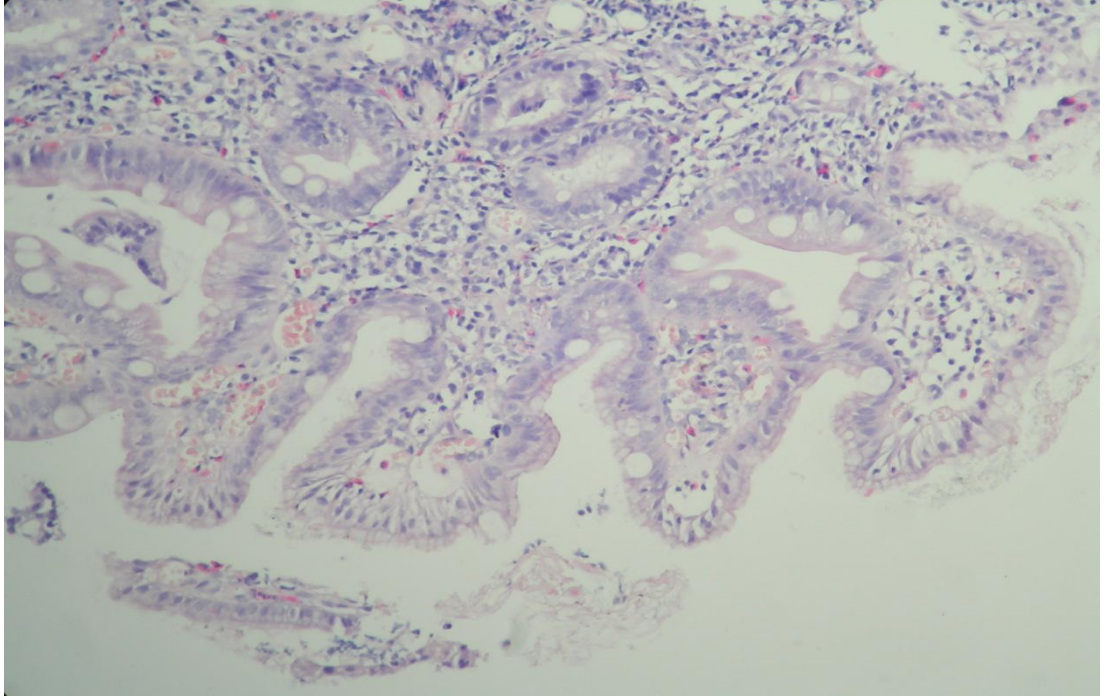
OLGULARIMIZA AİT RESİM ÖRNEKLERİ



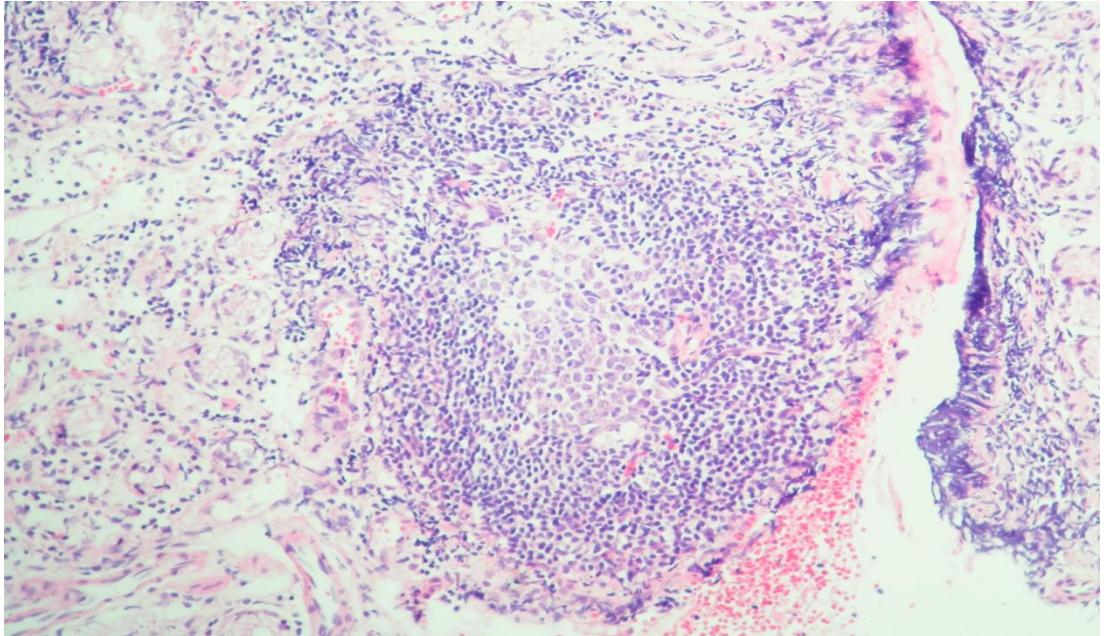
Şekil 1: Giemza boyası ile kronik gastritli hastanın mide biyopsisindeki h. pylori kolonizasyonu görülmekte (Giemsa, 1000X)



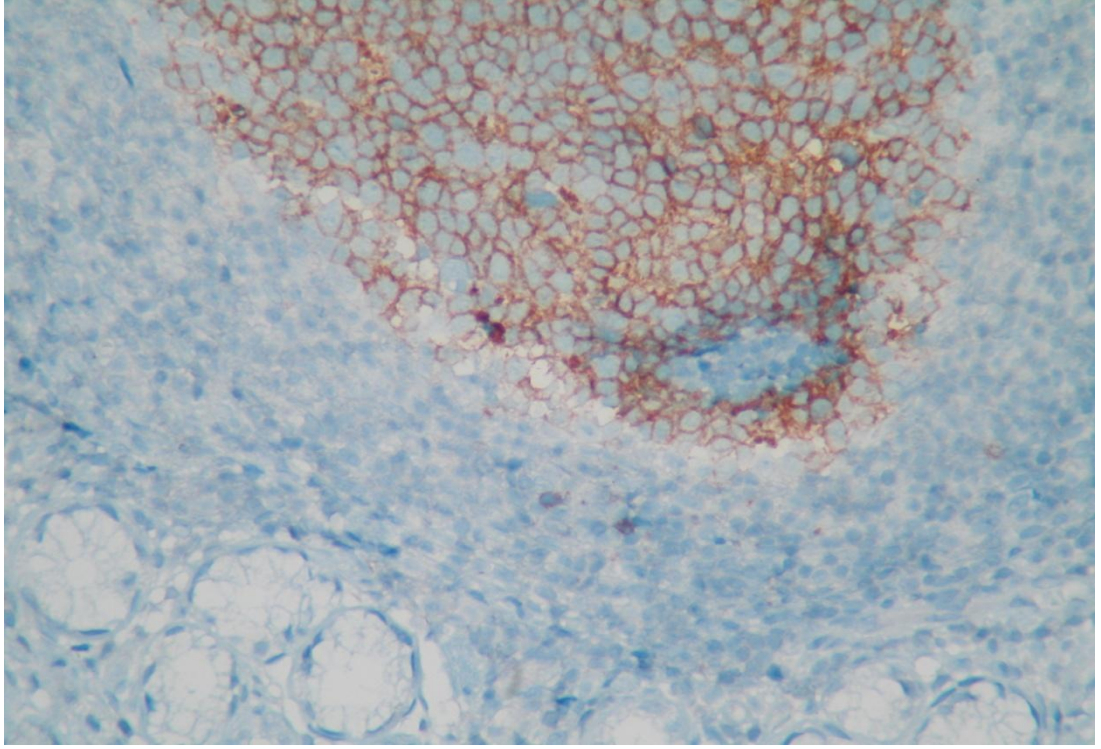
Şekil 2: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada nötrofil lökositlerin gland epitellerini şiddetli biçimde infiltre ettiği görülmekte (H&E, 400X)



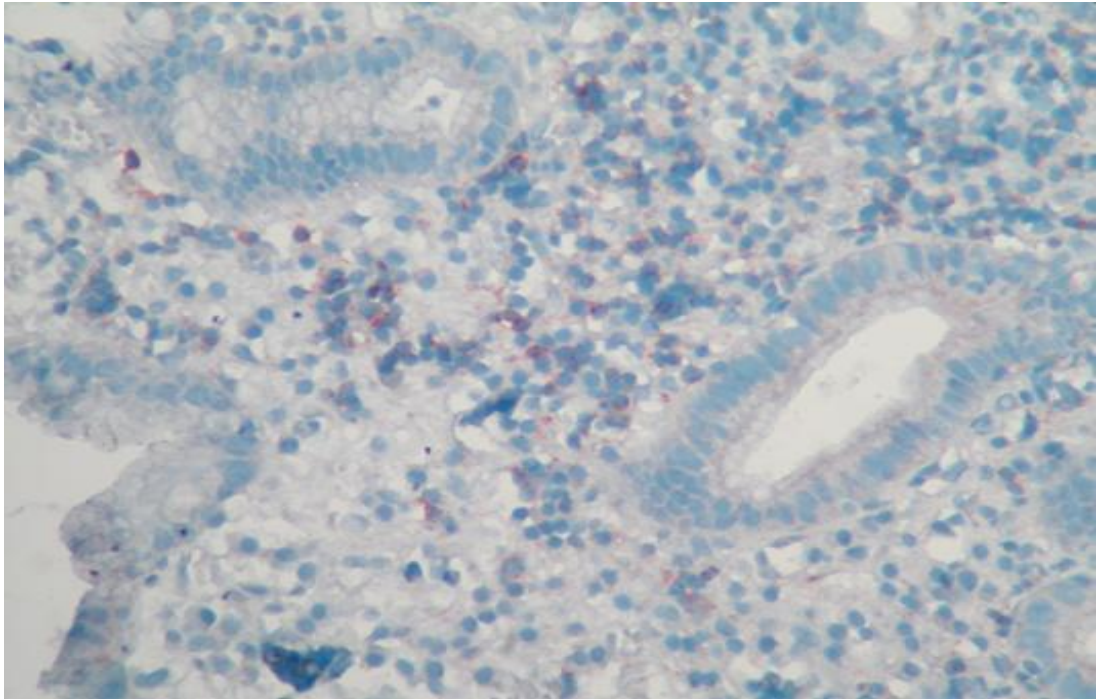
Şekil 3: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, yüzey epitelinde villiform görünüm ve goblet hücre artışı ile karakterli intestinal metaplazi görülmekte (H&E, 200X)



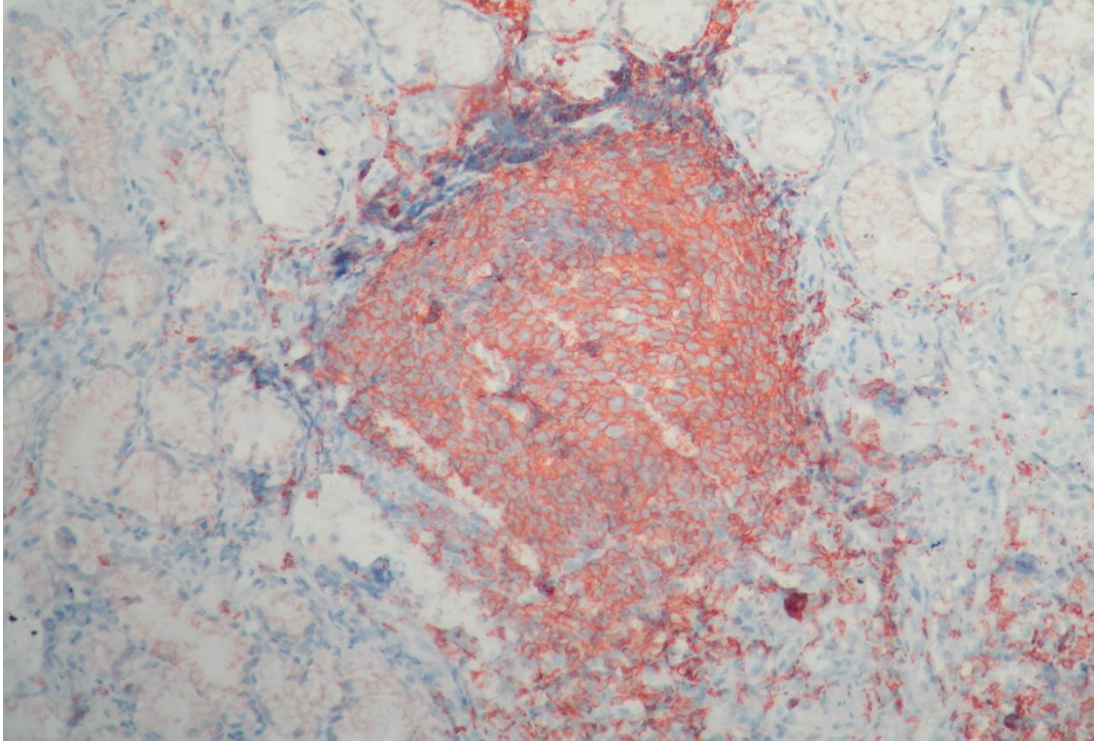
Şekil 4: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, lenfositlerin bir araya gelerek oluşturduğu lenfoid follikül yapısı izlenmekte (H&E, 100X)



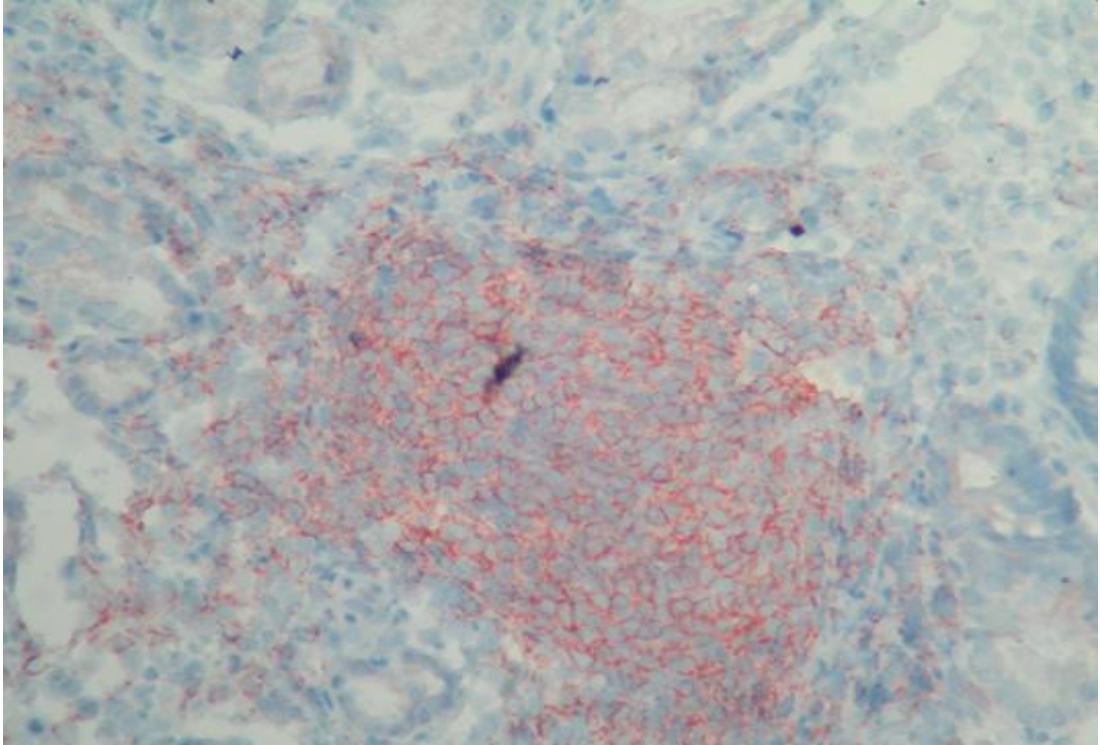
Şekil 5: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, lenfoid folliküldeki germinal merkez hücrelerinin CD10 ile boyanması görülmekte (İmmünperoksidaz, 200X)



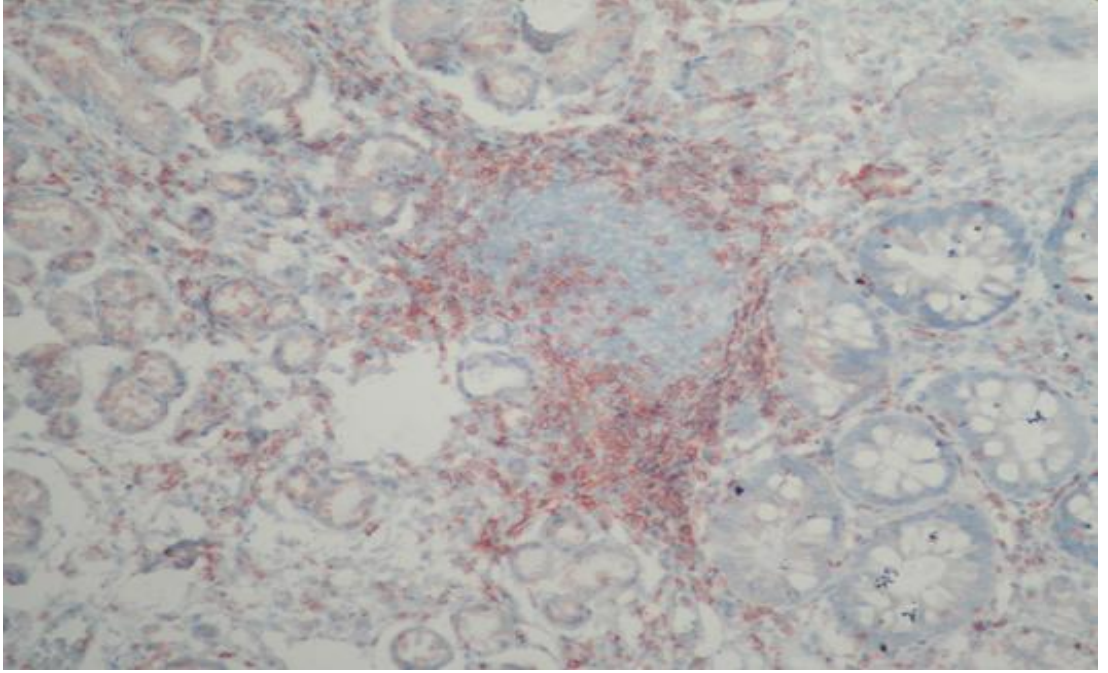
Şekil 6: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, lenfositlerin CD5 ile boyanması görülmekte (İmmünperoksidaz, 400X)



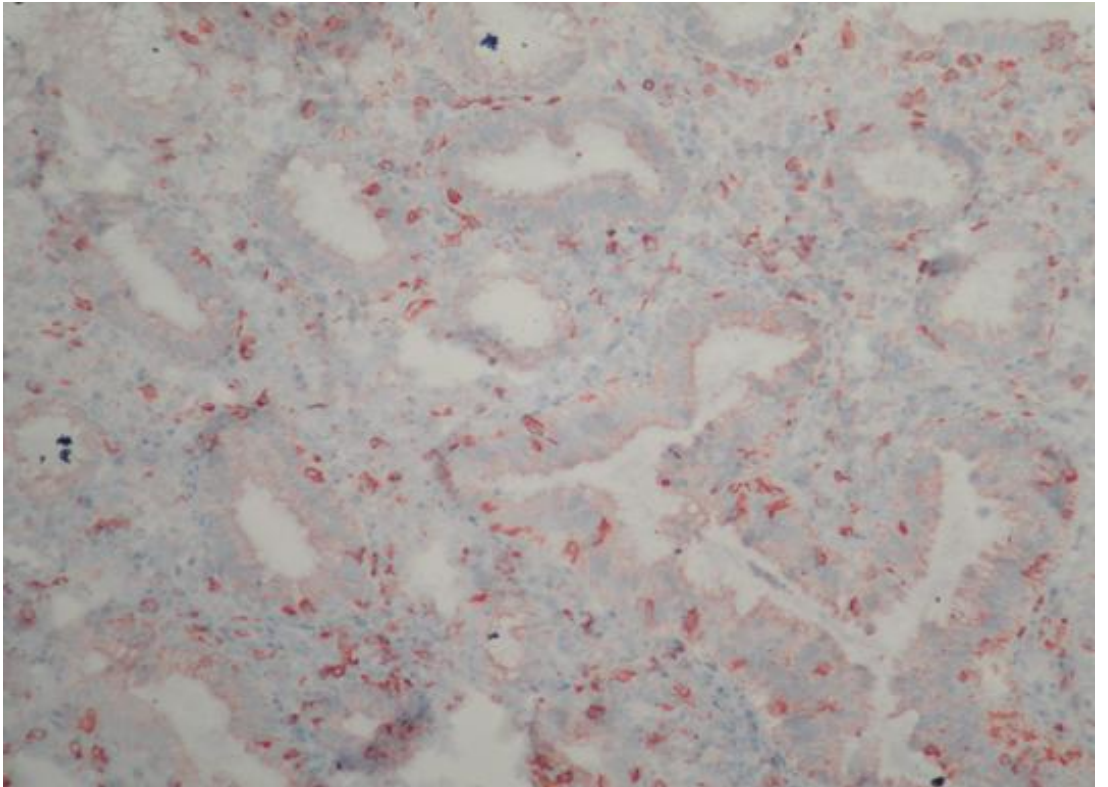
Şekil 7: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, B lenfositlerin CD20 ile boyanması (İmmünperoksidaz, 100X)



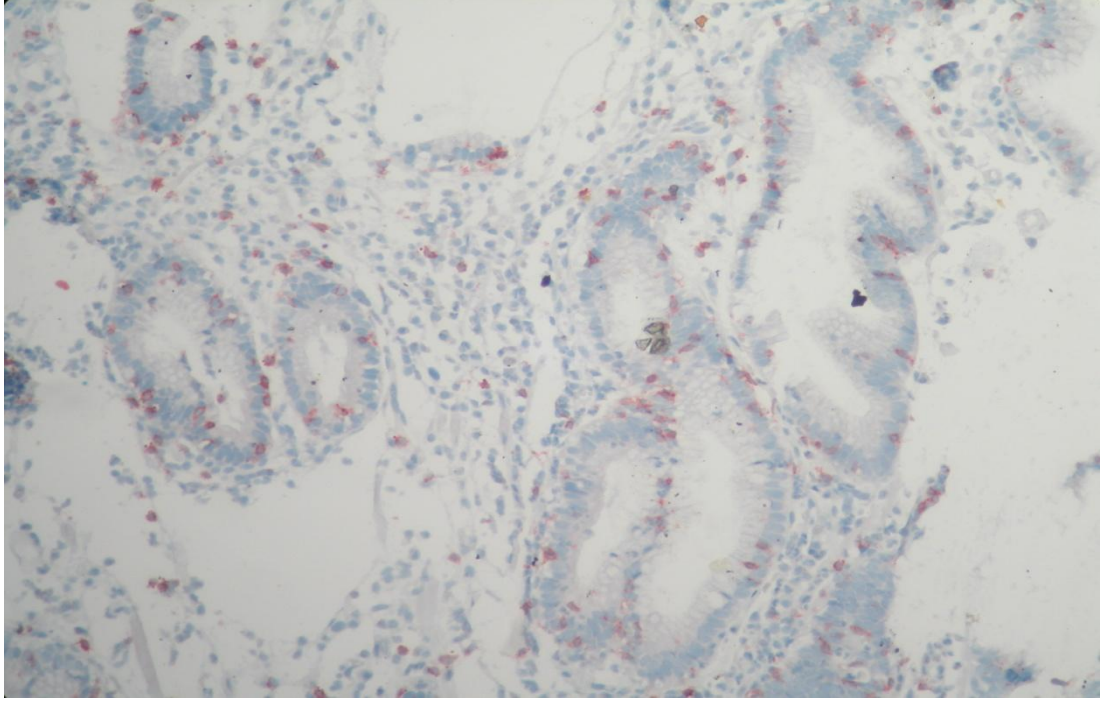
Şekil 8: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, B lenfositlerin CD79α ile boyanması (İmmünperoksidaz, 200X)



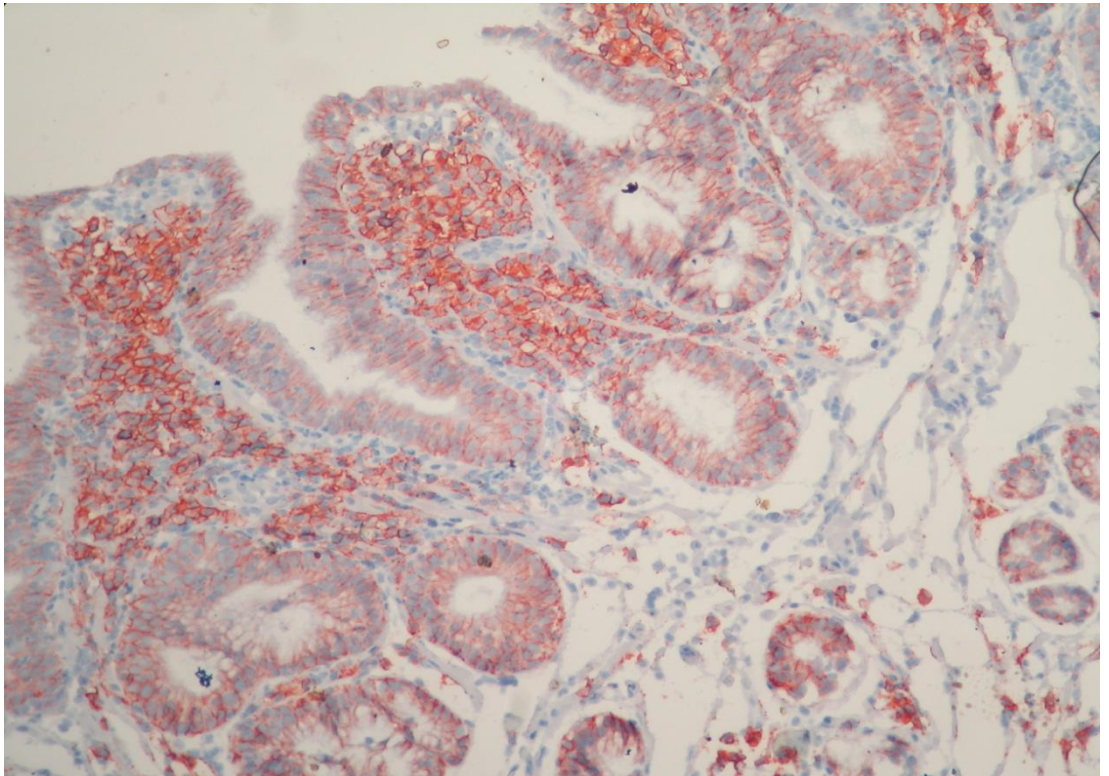
Şekil 9: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, T lenfositlerin CD3 ile boyanması görülmekte (İmmünperoksidaz, 100X)



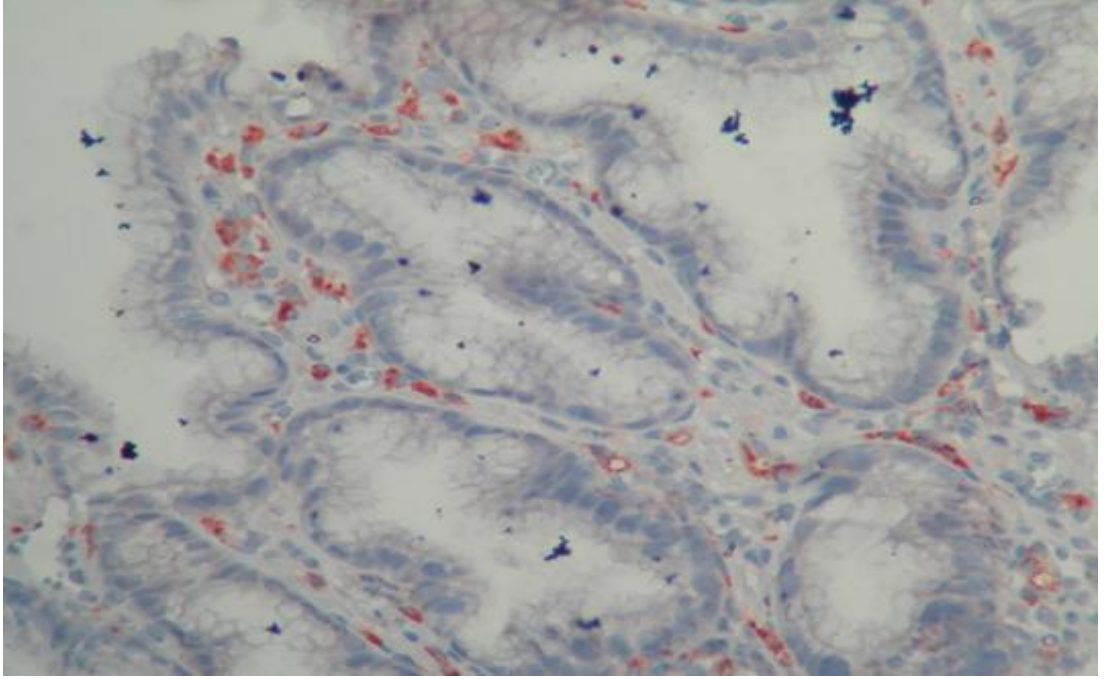
Şekil 10: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, T helper lenfositlerin CD4 ile boyanması (İmmünperoksidaz, 200X)



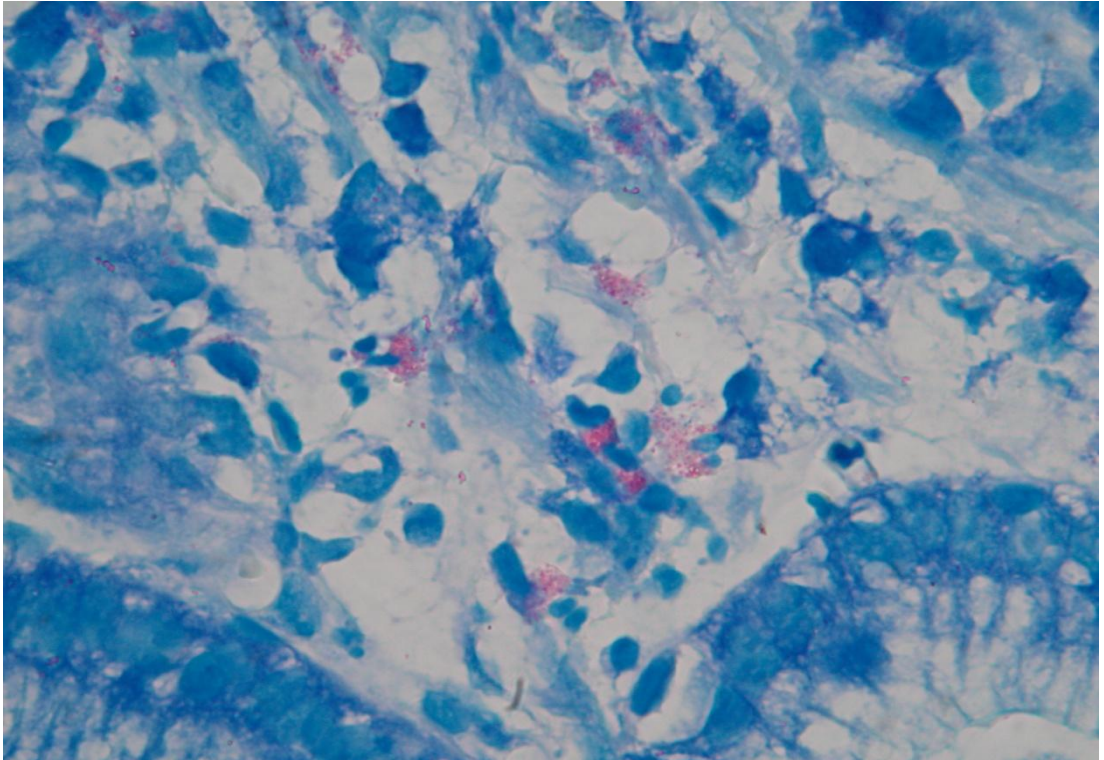
Şekil 11: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, sitotoksik T lenfositlerin CD8 ile boyanması görülmekte (İmmünperoksidaz, 200X)



Şekil 12: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, plazma hücrelerinin CD138 ile boyanması (İmmünperoksidaz, 200X)



Şekil 13: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, makrofajların CD68 ile boyanması görülmekte (İmmünperoksidaz, 400X)



Şekil 14: H. pylori pozitif kronik gastritli bir hastada, giemza boyası ile mast hücreleri görülmekte (Giemsa, 1000X)

5. TARTIŞMA

H. pylori, kronik gastrit, peptik ülser, mide adenokarsinomu ve MALT lenfomaya neden olabileceği ıspatlanmış spiral şekilli gram negatif bir bakteridir (25,26,31). H. pylori'nin keşfedilmesi gastritin tüm formlarının etyolojisi hakkındaki kabul görmüş fikirleri tamamen değiştirmiş ve bu organizma ile oluşan enfeksiyonun non-otoimmün kronik gastritin birincil nedeni olduğu belirlenmiştir (91). H.pylori enfeksiyonu sıklıkla çocukluk döneminde kazanılır (49,50) ve tüm dünyada, insanların ortalama %50'sinin midesinde kolonizasyon göstermektedir (38,39). Ülkemizde asemptomatik ve semptomatik gruplardaki h. pylori prevalansının % 45 ile % 100 arasında değiştii, ortalama olarak da yaklaşık % 85 olduğu bilinmektedir (28,40,41).

Çalışmamızda, patolojik değerlendirmede Sydney klasifikasyonunu kullandık. Guarner ve ark. (92) çalışmalarında Sydney klasifikasyonunun kullanımıyla 0.81'in üzerinde ideal kappa değerlerine ulaşarak istatistiksel olarak minimal değerlendirme farklılıklarıyla sonuçların açıklanabileceğini vurgulamışlardır. Çünkü patolojik incelemenin sonuçları subjektif yorumlamaya dayalı olup tam bir tanısal uzlaşma da pratikte mümkün değildir. Ayrıca ülkemizde gerçekleştirilen başka bir çalışmada da Öztürk ve ark. (93), gözlemci patologlar arası uyumu araştırarak, Sydney sisteminin rutin uygulanabilirliğini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak bu sınıflamanın rutinde uygulanabilme potansiyeli taşıdığı ve uygulama sırasında karşılaşılan sorunların deneyim ve zamanla üstesinden gelineceğini vurgulamışlardır. Taşkın ve ark. (94), yaptıkları h. pylori eradikasyon çalışmasında, gastrik histolojinin değerlendiriminde, bizim de çalışmamızdaki patolojik spesmenlerin çoğunun elde edildiği antrum ve korpustan alınan örneklerdeki gastrit şiddeti için Sydney klasifikasyon sistemini kullanmışlardır.

Kronik inflamasyonun derecelendirilmesi özellikle tedavi öncesi hasta gruplarının karşılaştırılması ve uygulanması planlanan antibakteriyel tedavilerin etkisini göstermek amacıyla bir bazal ölçüm oluşturur (91,95). Çalışmamızdaki vakaların çoğunda h.pylori miktarı arttıkça inflamasyonun derecesi de artmaktaydı. Bu artışın, Kruskal Wallis varyans analiz testi ile dört grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu tespit ettik.

Sydney skorlamasında akut inflamasyon ögesinin ölçümü nötrofil aktivitesi ve nötrofil kökenli reaktif oksijen türlerinin dokuda oluşturduğu hasar ile belirlenmektedir (91,96). Çalışmamızda aktivite şiddeti de kronik inflamasyon şiddetinde olduğu gibi h. pylori miktarı arttıkça artmaktaydı ve tüm grupları analiz ettiğimizde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptandı. Bu durum literatürdeki “nötrofilik infiltrasyonun hemen daima h. pylori infeksiyonu ile birlikte olduğu kabul edilir (13,14)” bilgisini desteklemekle birlikte tam olarak doğrulamamıştır. H. pylori negatif olan 20 vakamızdan 9 tanesinde yüzeysel epitel ve gland epitellerinde değişen oranlarda nötrofil lökositler görülmüştür. H. pylori pozitif olan sadece 5 hastada aktivite izlenmemiş ve literatürdeki “H. pylori gastritinde, eğer antrum ve korpustan yeterli sayıda biyopsi alınırsa hemen tümünde nötrofiller lamina propriada, epitel ya da foveolar lümen içinde görülebilir (13,14)” bilgisine dayanarak bu hastalardan yeterli örnekleme yapılamamış olabileceğini düşündük.

Gastrik mukozanın atrofisi, glanduler dokunun kaybolması olarak tanımlanır. Atrofi, mukozanın incelmesine ve şiddetli mukozal hasara yol açan bir patolojik gelişimdir. Böylelikle glanduler katmanın hasarlanması sonrasında, mukozanın erozyonu veya ülserasyonu gibi uzamış inflamatuvar bir olayla sonuçlanabilir. Atrofiyi, spesmenin patolojik değerlendirilmesinde oluşmuş fibrozis veya mevcut destek dokunun yıkılmış olması ile saptamak mümkündür (93). Antrumda büyük miktarda bağ dokusu bulunması ve mukozasında derin çukurlar ile düzensiz glanduler dağılım nedeniyle minör derecede atrofiyi saptamak oldukça güçtür (97). Oksintik mukozadaki atrofi, asit sekresyonunun kaybına ve gastrik kanser riskinin artmasına neden olan intestinal metaplazi gelişimine bağlıdır. Antral mukozadaki büyük çapta atrofi, artmış bir malignensi riskini taşıyan intestinal metaplaziyle ilişkilidir. Atrofinin, intestinal metaplazi yokluğunda da bulunabileceği ve bu bakımdan metaplastik değişikliklerden bağımsız olarak değerlendirilerek derecelendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (93,98,99). Çalışmamızdaki hastalarda atrofi derecesinin h. pylori miktarı arttıkça azaldığı izlendi. Tüm grupların karşılaştırmalı analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı. Atrofiye benzer şekilde intestinal metaplazi derecesinin de h. pylori miktarı arttıkça azaldığı ve yine tüm grupların karşılaştırmalı analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu saptandı. Atrofi ve intestinal metaplazi arasında literatür bilgisini

destekler biçimde istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif korelasyon bulunduğu dikkati çekti.

Kronik gastrit olgularında lenfoid follikül varlığı da dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Normal mide mukozasında lenfoid follikül bulunmaz. Lenfoid folliküllerin sıklıkla h. pylori ile ilişkili kronik aktif gastritlerde bulunduğu rapor edilmiştir (100,101). Rossi ve ark. (101) köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, h. pylori enfeksiyonunu takip eden 8. haftada germinal merkezleri CD21 (B-lenfosit), çevresi ise CD3 (T lenfosit) ve CD4 (T-helper lenfosit) ile boyanmış hücrelerden oluşan lenfoid follikül yapılarının oluştuğunu göstermişlerdir. Germinal merkez belirginliği gösteren lenfoid foliküller genellikle derin mukozal alanlarda izlenir ve h. pylori için patognomonik olduğu öne sürülmektedir (22). Fritscher-Ravens ve ark. (102) çalışmalarında 40 biyopsiden 13'ünde (%33) lenfoid follikül bulunduğunu saptamış ve bu 13 hastanında 10'unun h. pylori pozitif, 3'ünün ise h. pylori negatif gastritli olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaki 120 hastanın toplam 33'ünde (%27,5) mukozal alanlarında derin ve daha yüzeysel yerleşmiş, germinal merkezi belirgin lenfoid follikül yapıları izlendi. Bu 33 hastanın 3'ü h. pylori negatif olan gruptaydı. Bu sonuç Fritscher-Ravens ve ark. (102)'nin sonuçlarıyla uyumlu olmakla birlikte germinal merkezi belirgin lenfoid follikül varlığının h. pylori için önemli bir uyarıcı faktör olduğu bilgisini yeterince desteklememektedir. Bununla birlikte h. pylori negatif olan gruptaki hastalardan yeterli örnekleme yapıp yapılamadığını ve bu hastaların daha önce h. pylori eradikasyon tedavisi alıp almadığını tespit edemedik.

Çalışmamızda germinal merkez hücrelerini göstermek için immünohistokimyasal olarak CD10 antikoru ile çalıştık. Boyanma görülen vakaları pozitif, boyanma olmayanları negatif olarak sınıflandırdığımızda germinal merkezi belirgin lenfoid follikül bulunan toplam 33 hastada geminal merkezlerin boyandığını, diğer hastalarda boyanma olmadığını gördük. Fritscher-Ravens ve ark. (102) çalışmalarında CD10 boyası ile germinal merkezlerdeki boyanmanın h. pylori pozitif olan grupla h. pylori negatif olan grup arasında farklılık göstermediğini gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da germinal merkez belirginliği olan tüm vakalarda benzer CD10 boyanma patternler olduğunu gördük. Bununla birlikte CD10

pozitif boyanmış vaka sayıları *h. pylori* miktarı arttıkça hafif bir artış göstermekte ancak *h. pylori* 3+ olan grupta tekrar düşmekteydi. Özellikle *h. pylori*'nin negatif olduğu grup ile 2+ olduğu grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı bir artış saptadık. Sonuç olarak *h. pylori* miktarının CD10 pozitif hücre görülme ihtimalini arttırabileceği ancak *h. pylori* 3+ olan grupta CD10 pozitif boyanmış hücre bulunduran hasta sayısının düşük olması nedeniyle bu konunun daha detaylı araştırılması gerektiğini düşündük.

Kronik *H. pylori* enfeksiyonunun antijenik stimulus sonucu lamina propriada lenfoid foliküler hiperplazinin gelişmesine neden olduğu, bunun da B lenfositlerden köken alan mide MALT lenfomasına kadar ilerlediği ileri sürülmektedir. *H. pylori* eradikasyonu hastaların önemli bir kısmında lenfomanın gerilemesine yol açmaktadır (103,104,105). Ayrıca Wotherspoon ve ark. (106) yaptıkları çalışmada MALT lenfomalı hastaların %92'sinde *h. pylori* bulunduğunu tespit etmişlerdir. MALT lenfomaların çoğu marjinal zon B hücrelerinden köken alırlar ve histolojik olarak 3 farklı komponentten oluşurlar: B-hücre folikülleri, plazma hücreleri ve sentrosit benzeri hücreler. MALT lenfomalarının ayırt edici özelliği mukozanın sentrosit benzeri hücrelerle infiltrasyonu ve lenfoepitelyal lezyonlardır (107). MALT lenfomaların immün fenotipini genellikle marjinal zon hücreleri oluşturur. Bu hücreler CD20, CD79 α , CD21 ve CD35 ile pozitif, CD10, CD5 ve CD23 ile negatif boyanır (108). Bunun yanında nadir ve daha çok baş-boyun yerleşimli olsa da CD5 pozitif marjinal zon B hücreli lenfomaların olabileceği de bildirilmiştir (109). Biz de çalışmamızda, literatürdeki eksikliği gidermek amacıyla, MALT lenfomada negatif olan ancak T lenfositleri ve mantle zondaki bazı B lenfositleri boyayabilen CD5 antikorunu kullandık ve *h. pylori* kolonizasyonunun, MALT lenfomada negatif olan bu antikorun ekspresyonunu gastritlerde ne şekilde değiştirdiğini göstermek istedik. Yaptığımız immünohistokimyasal çalışmada CD5 pozitif lenfositler lamina propriada dağınık halde ve germinal merkezlerin çevresinde bulunmaktaydı. Bazı vakalarda birkaç intraepitelyal CD5 pozitif lenfosit de vardı. Hastalarımızda *h. pylori* miktarı arttıkça CD5 pozitif lenfosit miktarında da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izledik. Bu azalmanın B lenfositler ve plazma hücrelerinin baskın olduğu, CD5 pozitif lenfositlerin genelde bulunmadığı MALT lenfomaya yol açabilen *h. pylori* ile ilişkili gastritlerde beklenebilecek bir durum olduğunu düşündük.

Normal mide mukozasında B lenfositler çok nadirdir (101,110). Rossi ve ark. (101) köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada h. pylori enfeksiyonundan sonraki 1., 2. ve 4. haftalarda tek tük B lenfosit görülmesine rağmen, 8 hafta sonra oluşan lenfoid folliküllerin germinal merkezlerinin immünohistokimyasal olarak CD21 boyası ile B lenfositlerden oluştuğunu ve dolayısıyla B lenfosit miktarında ciddi bir artış olduğunu göstermişlerdir. Hatz ve ark. (110) h. pylori pozitif ve negatif gastritli hastalarda inflamatuvar grade'i karşılaştırdıkları çalışmalarında immünohistokimyasal olarak CD22 boyası ile inflamatuvar grade artışı ile B lenfosit miktarında değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Terres ve ark. (111) CD19 boyası kullanarak B lenfositlerin hem h.pylori pozitif hemde h. pylori negatif gastritlerde lamina propria ve follikül merkezlerinde normal mide mukozasına oranla önemli miktarda arttığını gözlemlemişlerdir. Fritscher-Ravens ve ark. (102) CD19 boyası ile yaptıkları çalışmada h. pylori pozitif grupta negatif olanlara daha yüksek miktarda B lenfosit bulunduğunu belirlemişler. Oksanen ve ark. (112) 2005 yılında kardias biyopsileri üzerinde yaptıkları çalışmada h. pylori enfeksiyonunda CD20 boyası ile B lenfosit miktarını daha yüksek bulmuşlardır. Biz bu çalışmada, B lenfositleri saptama duyarlılığını arttırmak için hastalarımıza immünohistokimyasal olarak CD20 ve CD79 α boyalarını uyguladık. B lenfositlerin, her iki boya ile de lenfoid follikül bulunan hastalarda daha fazla olduğunu ve özellikle de germinal merkezlerdeki hücrelerin boyandığını tespit ettik. Daha az olmakla birlikte lamina propriada dağınık halde ve oldukça nadir olarak intraepitelyal bölgede birkaç B lenfosit saptadık. Tüm gruplardaki hastaların hepsine uyguladığımız CD20 ve CD79 α boya ile daha önce yapılan çalışmaların aksine h. pylori varlığının veya miktarının B lenfosit düzeyine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir etkisinin olmadığını gösterdik. Bununla birlikte bizim hastalarımızda da lenfoid follikül bulunan vakalarda B lenfosit miktarları artmış olarak izlendi. CD20 ve CD79 α boyanma oranları arasında, CD79 α ile hafif daha düşük düzeyde boyanma olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ve iki antikorun boyanma sonuçlarının korele olduğu tespit edildi.

Normal mide mukozasında bulunan az miktardaki lenfositin büyük bir kısmı T lenfositlerdir. Gastrik mukozadaki lenfositlerin %95'i CD3 ile pozitif boyanan T lenfositler iken lamina propriada CD4 pozitif T helper lenfositlerin baskın olduğu,

intraepitelyal alandaki lenfositlerin ise çoğunun CD8 pozitif sitotoksik T lenfositler olduğu gösterilmiştir. *H. pylori* infeksiyonunda lamina propriada CD3 ile pozitif boyanan T lenfositler artar. Ancak normal mide mukozasında çok nadir görülen B lenfositlerin oranı T lenfositlere oranla daha fazla artar ve sonuç olarak T lenfosit / B lenfosit oranı düşer (110). Rossi ve ark. (101) köpekler üzerindeki çalışmasında infeksiyonun 2. haftasında CD3 ile pozitif boyanan T lenfositleri içeren mononükleer hücre artışı izlemişlerdir. Hatz ve ark. da (110) *h. pylori* gastritinde CD3 pozitif hücre miktarının önemli oranda arttığını göstermişlerdir. Biz çalışmamızda T hücre miktarını ortaya koyabilmek için immünohistokimyasal olarak genel T hücre antikoru olan CD3'ü kullandık. CD3 ile 119 hastada grade 2, *h. pylori*'nin 3+ olduğu 1 hastada da grade 1 boyanma izledik. Tüm hastalarda T lenfositlerde artış görmekle birlikte *h. pylori*'nin 3+ olduğu grupta bu artışın biraz daha az miktarda olduğunu gözlemledik. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Hastalarımızda CD3 pozitif T lenfositler lamina propriada dağınık halde, lenfoid follikül izlenen vakalarda germinal merkez etrafında ve daha az miktarda da gland veya yüzey epiteli içinde bulunmaktaydı.

T lenfosit alt tiplerini incelemek amacıyla CD4 ve CD8 antikoru ile immünohistokimyasal çalışma yaptık. CD4 boyası ile T-helper lenfositleri genellikle lamina propriada dağınık halde veya lenfoid follikül çevresinde izledik. İntraepitelyal CD4+ hücre sayısı azdı. CD8 boyası ile sitotoksik T lenfositlerin çoğunlukla yüzeyel veya glandüler alanlarda epitel içinde, daha az olarak da lamina propriada ve follikül çevrelerinde bulunduğunu gözlemledik. T lenfosit alt tiplerinin bu dağılımı Rossi ve ark. (101), Hatz ve ark. (110), Terres ve ark. (111), Oksanen ve ark. (112) ve Broide ve ark.'nın (113) daha önce yaptıkları çalışmalarla tam olarak uyumludur. Terres ve ark. (111) çalışmalarında CD4 ve CD8 pozitif boyanmış T lenfositleri hem *h. pylori* pozitif hemde *h. pylori* negatif gastritlerde normale göre artmış olarak rapor etmişlerdir. Bizde hastalarımızda genel olarak *h. pylori* varlığından veya miktarından bağımsız olarak CD4 ya da CD8 ile pozitif boyanmış hücrelerde artış izledik. Hatz ve ark. (110) CD4 pozitif hücre miktarındaki artışı bakteri kolonizasyonu ile korele bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bunun tam tersine *h. pylori* kolonizasyonu arttıkça CD4 ve CD8 ile boyanmış hücre miktarı hafifçe azalmaktaydı. CD4 ve CD8 ile pozitif boyanmış hücre miktarı *h. pylori* 3+ olan grupta en azdı ve bu azlık diğer

gruplar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak da anlamlıydı. Bu durumu h. pylori 3+ olan gruptaki CD3 pozitif boyanmış toplam T lenfosit sayısının düşük olmasıyla açıklayabiliriz.

Hatz ve ark. (110) çalışmalarında normal mide mukozasında sadece birkaç plazma hücresi görmüşler. Oksanen ve ark. (112) h. pylori içeren ve içermeyen kardial biyopsilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da en yoğun görülen inflamatuvar hücre tipinin plazma hücresi olduğunu ve hiçbir vakada inflamatuvar hücre tipinin plazma hücrelerinde fazla olmadığını gözlemlemişler. Biz çalışmamızda plazma hücrelerini göstermek için immünohistokimyasal olarak CD138 antikorunu kullandık. Tüm gruplar değerlendirildiğinde en baskın inflamatuvar hücre tipi plazma hücreleriydi. H. pylori 3+ olan gruptaki tüm hastalarda CD138 ile grade 3 boyanma izlendi. Diğer gruplardaki hastaların tamamı grade 2 boyanmıştı. H. pylori 3+ olan grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir farklılık vardı. Fritscher-Ravens ve ark. (102) yaptıkları çalışmada h. pylori kolonizasyonu olan ve olmayan gastritli grupları karşılaştırmış ve h. pylori kolonizasyonu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek plazma hücresi bulunduğunu gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamız bu sonuçları desteklememekte ve h. pylori negatif olan grupta da tüm vakalarda orta yoğunlukta plazma hücresi görülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda rastlanmamış biçimde 3+ h. pylori kolonizasyonu bulunan grupta plazma hücrelerinin belirgin biçimde daha yüksek olması, h. pylori ile ilişkili hastalıkların patogenezinde önemli olabileceğini ancak bu konuda daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

Rossi ve ark. (101) köpekler üzerindeki çalışmalarında h. pylori enfeksiyondan 2 hafta sonra lamina propria'da birkaç adet, saçılmış tarzda yerleşen makrofaj görmüşler. H. pylori enfeksiyonundan 2 hafta sonra görülmeye başlanan makrofajları Fritscher-Ravens ve ark. (102) CD11c antikorunu ile boyayarak h. pylori pozitif olan grupta, negatif olan gruba oranla anlamlı oranda yüksek bulmuşlar. Buna karşın Oksanen ve ark. (112) h. pylori içeren ve içermeyen kardial biyopsilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında h. pylori pozitif olan grupta makrofajların hafifçe daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Makrofajları belirleyebilmek için bizde çalışmamızda immünohistokimyasal olarak CD68 antikorunu ile boyama yaptık. Diğer

Çalışmaların aksine h. pylori artışıyla CD68 ile pozitif boyanmış makrofajlarda çok hafif bir dūşūş gözlemledik. Ancak bu dūşūş istatistiksel olarak anlamlı olma düzeyinden çok uzaktaydı. Bu durum bizde gastritlerdeki makrofaj miktarının h. pylori kolonizasyonundan ziyade, inflamasyon derecesi başta olmak üzere başka morfolojik parametrelerden etkilendiği izlenimini uyandırdı.

Rossi ve ark. (101) alışmalarında enfeksiyondan 1 hafta sonra antrum ve korpus mukozasında ciddi ödem ve hiperemi yanı sıra glandlar çevresinde yoğun nötrofil lökosit gözlemlemişler. Yine aynı çalışmada ikinci haftadan itibaren bu nötrofil oranı azalmaya başlayıp mononükleer hücre hakimiyeti başlamış. 12. haftadan sonra mononükleer hücre popölasyonu içine serpişmiş ve gland içine girmiş nötrofil lökosit varlığı kronik aktif gastriti dūşündürmüş. Bizim alışmamızdaki hastaların çoğunda h. pylori miktarı arttıkça lamina propriadaki toplam nötrofil miktarı artış göstermekteydi. Bu durum her vaka için geçerli olmamakla birlikte h. pylori'nin negatif olduğu gruptaki vakaların tümünde grade 1 nötrofil lökosit görüldü. H. pylori negatif gastritli hasta grubunun h. pylori 1+, 2+ ve 3+ gastriti olan gruplarla karşılaştırdığımız zaman hepsiyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu gördük. Ayrıca h. pylori pozitif gruplar arasında da bakteri kolonizasyonu arttıkça nötrofil miktarının grade 2 olduğu vaka sayısında artış olduğunu gözlemledik. Bu sonuçlar neticesinde h. pylori infeksiyonunun lamina propriada gerek intraepitelyal, gerekse de glandlar arasında dağılmış haldeki nötrofil lökosit miktarını arttırdığını söyleyebiliriz. Nötrofil lökosit miktarını aktivite ile kıyasladığımız zaman ise çoęu vakada nötrofil lökosit miktarı arttıkça aktivite derecesinin de arttığını gördük. Grade 2 nötrofil lökosit bulunduran hastaların sadece 1 tanesinde aktivite olmadığını, aktivitenin 3+ olduğu 18 hastadan sadece 3'ünde grade 1 nötrofil lökosit bulunduğunu saptadık.

Eozinofil lökositler ve mast hücreleri klasik olarak allerjik reaksiyonlar ve parazitik infeksiyonlarda rol almakla birlikte son zamanlarda anjiogenezis, fibrotik yanıt ve malignensiler gibi bazı alanlarda da rol oynayabileceğine ilişkin çalışmalar yürütölmektedir (114,115,116,117). Normal gastrik mukozada çok az sayıda eozinofil lökosit ve mast hücresi bulunmaktadır (7,118). Her iki hücre tipi de h. pylori ile ilişkili gastritlerde artış gösterir (119,120). Radin ve ark.'nın (121) köpekler

üzerinde yaptıkları çalışma ile Hant ve ark'nın (122) kediler üzerinde yaptıkları çalışmalarda h. pylori ile ilişkili gastritlerde eozinofil lökosit miktarının arttığı gösterilmiştir. Aydemir ve ark.(123) çalışmalarında dispepsi şikayeti olan hastaları karşılaştırılmış ve h. pylori pozitif hastalarda h. pylori negatif hastalara oranla eozinofil lökositlerin daha fazla bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda tüm vakalarda eozinofil lökosit miktarı artmış olmakla birlikte, hem h. pylori negatif olan grupta hem de h. pylori pozitif olan gruplarda grade 1 eozinofil lökosit izlenmiştir. Kalebi ve ark. (124) Çalışmalarında h. pylori pozitif gastritlerde her büyük büyütme alanında (BBA) 0-31 arası eozinofil lökosit görmüşler. Bizim çalışmamızda da h. pylori pozitif olan gruplarda 2-26/BBA eozinofil lökosit bulunurken, h. pylori negatif grupta 1-10/BBA eozinofil lökosit bulunmaktaydı. Bu açıdan baktığımızda eozinofil lökosit miktarının h. pylori pozitif grupta artmış olduğunu rahatlıkla söyleyebiliriz ve h. pylori pozitif gastritlerin, gastrik mukozada eozinofil lökosit infiltrasyonuna yol açan hastalıklardan biri olduğunu düşünebiliriz.

Normal mide mukozasında çok az sayıda mast hücresi bulunabilmektedir (7,118). H. pylori infeksiyonunda mide mukozasındaki mast hücre sayısında artış izlenir (119,120,125,126,127,128,129). Sulik ve ark. (130), H. pylori pozitif ve negatif gastritli hastalarla yaptıkları çalışmada özellikle h. pylori ile ilişkili gastritlerde mast hücrelerinin gastrit patogenezinde anahtar rol oynuyor olabileceğini düşünmüşlerdir. Benzer şekilde Nakajima ve ark. (131), gastritli mide biyopsilerinde anti human triptaz antikoru ile immünohistokimyasal olarak mast hücrelerinin varlığını göstermiş ve mast hücrelerinin gastrit patogenezinde önemli bir tetikleyici rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır. Moorchung ve ark. (132) ise çalışmalarında diğer çalışmaların aksine mast hücrelerinin bu açıdan önemli bir rolü olmadığı sonucuna varmışlardır. Biz çalışmamızda mast hücrelerini gösterebilmek için giemza boyası ile boyalı preparatları kullandık. Vakalarımızdan 2'sinde grade 2 mast hücresi bulunurken, diğer 118 vakada grade 1 mast hücresi bulunmaktaydı. H. pylori negatif olan grupta 2-16/BBA, h. pylori pozitif gruplarda 3-48/BBA mast hücresi vardı. H. pylori pozitif olan her hastada mast hücresi artmış olmasa bile genel olarak baktığımızda h. pylori varlığının mast hücrelerinin sayısını arttırdığını söyleyebiliriz. H. pylori miktarının ise mast hücre sayısı üzerine bir etkisini saptamadık. Bununla birlikte özellikle h. pylori 3+ olan grupta mast hücre sayısı, h.

pylori'nin pozitif olduğu diğeri iki gruba oranla biraz daha düşük olduğunu söyleyebiliriz. Grade 2 mast hücreli bulunan 2 hastamızda da h. pylori 1+'ti.

SONUÇLAR

- Çalışmamızda hastalarda h. pylori kolonizasyonu arttıkça inflamasyon ve aktivite şiddetinin arttığı, atrofi ve intestinal metaplazi şiddetinin ise azaldığı tespit edildi.
- H. pylori kolonizasyonundan bağımsız olarak atrofi ve intestinal metaplazi şiddetlerinin birbiriyle anlamlı biçimde korele olduğu izlendi.
- H. pylori kolonizasyonu arttıkça CD10 pozitif boyanmış vaka sayısının arttığı ve h. pylori'nin negatif olduğu grup ile 2+ olduğu gruplar arasında bu artışın istatistiksel anlamlı olduğu saptandı.
- Çalışmamızda h. pylori kolonizasyon miktarı arttıkça CD5 pozitif lenfosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi.
- CD20 ve CD79 α ile B lenfositlerin birbirine yakın boyanma patterni sergiledikleri ve istatistiksel olarak da korele oldukları görüldü.
- CD3 pozitif T lenfositler açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmadığı saptandı.
- H. pylori kolonizasyonu arttıkça CD4 ve CD8 pozitif lenfosit miktarında azalma izlenmekle birlikte CD4 pozitif lenfositler genelde lamina propriada dağınık halde, CD8 pozitif lenfositler ise daha çok intraepitelyal ve follikül çevresi alanlarda izlendi.
- Tüm hastalarda en çok görülen inflamatuvar hücre CD138 ile pozitif boyanan plazma hücreleriydi.
- Plazma hücre miktarı h. pylori 3+ olan gruptaki tüm hastalarda grade 3'tü ve diğer gruplardaki hastaların hiçbirinde grade 3 plazma hücresi izlenmedi.
- CD68 boyası ile vakalarda benzer boyanma patterni izlenmiş olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- Tüm hastalarda grade 1 eozinofil lökosit saptandı.
- H. pylori kolonizasyon miktarının artışıyla nötrofil lökosit grade'i yüksek hasta sayısının arttığı ve bu artışın h. pylori negatif olan grup ile diğer üç grubu karşılaştırınca istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü.
- Mast hücresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı izlendi.

7. KAYNAKLAR

- 1) William K.Ovalle, Netter Temel Histoloji, Müftüoğlu S, Ankara, Öncü Basımevi (Güneş tıp kitapçıları) 2009,sayfa 286
- 2) Keith L.Moore, Klinik yönleriyle insan embriyolojisi, Dalkıç H,8. BASKI, İstanbul, Nobel matbaacılık 2009, sayfa 213-215
- 3) William J.Larsen, human embryology, Philadelphia, 2001, Churchill Livingstone, sayfa 238-240
- 4) Stacey E.Mills, histology for pathologists, philadelphia, 2007, 1999 Lippincott William Wilkins, sayfa 591-596
- 5) Richard L.Drake,Gray's Anatomi,Yıldırım M,Ankara,Öncü Basımevi (güneş tıp kitapçıları), 2007, sayfa 272
- 6) Arıncı K, Elhan A, Anatomi, Kaplan, 1.cilt, Ankara, 1997, Güneş Kitabevi, sayfa 304-308
- 7) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P: Classification and grading of gastritis. The updates Sydney system Am J Surg Pathol. 1996 Oct;20(10):1161-81.
- 8) Owen DA: Gastritis and carditis. Mod. Pathol 16:325, 2003.
- 9) Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. Pathologic Basis Of Disease. VI. Ed WB Saunders, Philadelphia. 1999;789-97
- 10)Kumar V, Abbas K, Fausto N, Aster C, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8.baskı, Philadelphia, 2010, Elsevier, s 774,775
- 11)Cecilia MF-Preiser et al: The non-neoplastic Stomach in Gastrointestinal Pathology Plus: An atlas and text. 3.baskı, Philadelphia, 2008 Lippincott William Wilkins, s 190-192
- 12)E Hassal and JE Dimmick. Unique features of H.pylori disease in children. Dig Dis Sci 1991; 36: 417-23
- 13)Genta R, Segura AM; Will Curing Helicobacter Pylori Eliminate Gastric Cancer? Advances in Anatomic Pathology 1999; 3: 228-32.
- 14)Hoshi T, Sasano H, Kato K: Cell Damage and Proliferation in Human Gastric Mucosa Infected by Helicobacter pylori-A Comparison Before and After H. Pylori Eradication in Non-Atrophic Gastritis; Hum Patol 1999; 30: 1412-17

- 15) Satoh K, Kimura K, Yoshida Y, Kasano T, Kihira K, Taniguchi Y. A topographical relationship between *Helicobacter pylori* and gastritis: quantitative assessment of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. *Am J Gastroenterol*. 1991 Mar;86(3):285-91.
- 16) Bayerdörffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, Stolte M. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology*. 1992 May;102(5):1575-82.
- 17) Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut*. 1992 Jan;33(1):16-20.
- 18) Hu PJ, Li YY, Mitchell HM, Zhou MH, Chen MH, Du GG, Huang BJ, Lee A, Hazell SL. Oxyntic and antral gastritis in the People's Republic of China: diagnosis and relationship to *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1992 Jun;87(6):741-5.
- 19) Correa P, Yardley JH. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1):355-9.
- 20) Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, Lin YP, Zavala D, Taylor N, Mackinley D, de Lima E, Portilla H, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer*. 1990 Dec 15;66(12):2569-74.
- 21) Rosai J, stomach in: *Ackermans Surgical Pathology*, Philadelphia, 2004, Elsevier, sayfa650-652
- 22) Eidt s, Stolte M: Prevalance of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral andy body mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 22:9-15
- 23) Rugge M, Di Mario F, Cassaro M, Baffa R, Farinati F, Rubio J Jr, Ninfo V. Pathology of the gastric antrum and body associated with *Helicobacter pylori* infection in non-ulcerous patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia? *Histopathology*. 1993 Jan;22(1):9-15.
- 24) David A. Owen. *The Stomach. Diagnostic Surgical Pathology*. III Ed Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999; 1314-1318

- 25) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984;1311-1315.
- 26) Dunn BE, Cohen B, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*, 1997; 10(4):720-741
- 27) Kidd M, Modlin IM. A Century of *Helicobacter pylori*. *Digestion*, 1998; 59: 1-15.
- 28) Özden A. Midenizdeki Yabancı. *Türk Gastroenteroloji Vakfı yayınları*, 2003; 1-160
- 29) Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Phenotypes Associated With Peptic Ulceration. *Scand J Gastroenterol*, 1994; 29:1-5.
- 30) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to Fulfil Koch's Postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust*, 1985; 142:436-439.
- 31) Forman D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995; 9(2):71-76
- 32) Duynhoven YTHP, de Jonge R. Transmission of *Helicobacter pylori*: a Role for Food? *Bulten of the World Health Organization*, 2001; 79:455-460.
- 33) Kikuchi S, Jean E, Crabtree DF, Kurosawa M. Association between Infections with *cag A* - positive or -negative Strains of *Helicobacter pylori* and Risk for Gastric Cancer in Young Adults. *American Journal of Gastroenterology*, 1999; 94(12):3455.
- 34) Köksal F. *Helicobacter pylori* Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler. 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Haziran-01 Temmuz, Ankara, Program ve Bildiri Özet Kitabı, 2004; 99-111.
- 35) Pincock S. Nobel Prize winners Robin Warren and Barry Marshall. *The Lancet*, 2005; 366(9495):1429.
- 36) Megraud F. A Humble Bacterium Sweeps This Year's Nobel Prize. *Cell*, 2005; 123(6):975-976).
- 37) Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, Gutierrez O et al. *Helicobacter pylori* in North and South America before Columbus. *FEBS Letters*, 2002; 517:180-184.
- 38) Megraud F, Malfertheiner P, Morain C, Hungin A, Jones R, Axon et al.,

- Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16:167–180.
- 39) Goodman KJ. Transmission of *Helicobacter pylori* among sibling. *Lancet*, 2000; 355:358–362.
- 40) Oğuz D, Eskioğlu E, Köseoğlu T, Unver E et al. Üst Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında *Helicobacter pylori*. *Türk Gastroenterol Derg*, 1995; 6:440-446.
- 41) Durmaz-Çetin B, Gündüz A, Erdem L, Seber E, Sökmen M. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonları ve Dışkı Antijen Testinin Tanıdaki Değeri. *Klinik Dergisi*, 2004; 17(3): 177-180.
- 42) Alborzi A, Jafar S, Bahman P, Barat O et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2006; 5:259-261.
- 43) Torres J, Camorlinga PM, Perez G. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J Clin Microbiol*, 2001; 39:2677–80.
- 44) Köksal F. *Helicobacter pylori*. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Ed) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
- 45) Malizia T, Tejada M, Marchetti F et al. Synergic interactions of macrolides and proton pump inhibitors against *Helicobacter pylori*: a comparative in vitro study. *J Antimicrob Chemother*, 1998; 41:29–35.
- 46) Heep M, Kist M, Strobel S. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000; 19:538–541.
- 47) Gomes BC and Martinis ECP. The significance of *Helicobacter pylori* in water, food and environmental samples *Food Control*, Volume, 2004; 15:397-403.
- 48) Dore MP, Bilotta M, Vaira D, Manca A et al. High Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Shepherds. *Dig Dis Sci*, 1999; 44 (6):1161-1164.

- 49) Kato S, Fujimura S, Udagawa H, Shimizu H et al. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains in Japanese Children. *J Clin Microbiol*, 2002; 40:649–653.
- 50) Malaty HM, Kumagai T, Tanaka E, Ota H et al. Evidence from a Nine-Year Birth Cohort Study in Japan of Transmission Pathways of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Microbiol*, 2000;38:1971-1973.
- 51) Kalach N, Gergeret M, Benhamou PH et al. High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* strains in children. *J Clin Microbiol*, 2001; 39:394–7.
- 52) Rowland M, Daly L, Vaughan M, Higgins A, Bourke B, Drumm B. Age-Specific Incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2006; 130(1):65-72.
- 53) Erkisi M, Colakoglu S, Koksall F et al. Relationship of *Helicobacter pylori* infection to several malignant and non-malignant gastrointestinal diseases. *J Exp Clin Cancer Res*, 1997; 16(3):289-293.
- 54) Watabe K, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Lifestyle and Gastric Cancer: a Case-Control Study. *Oncol Rep*, 1998; 5:1191-1194.
- 55) Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve Tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2003;2:1-12.
- 56) Briede JJ, Pot RGJ, Kuipers EJ et al. The Presence of the *cag* Pathogenicity Island is Associated with Increased Superoxide Anion Radical Scavenging Activity by *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2005; 44:227-232.
- 57) Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993; 22(1):15-19.
- 58) Matsukura N, Onde M, Tokunaga A et al. Detection of serum Ig G antibody against *H.pylori* from childhood in Japanese population. *J Gastroenterol*, 1994; 29:403-405.
- 59) Peek RM, Blaser MJ. Pathophysiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastritis and Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*, 1997; 102:200-207.
- 60) Hocker M, Hohenberger P. *Helicobacter pylori* Virulence Factors - one Part of a Big Picture. *Lancet*, 2003; 362(9391):1231-1233.

- 61) Dunn BE. Pathogenesis mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993; 22(1):43-57.
- 62) Suerbaum S and Michetti P. *Helicobacter pylori* infections. *New Engl J M*, 2002; 347: 1175– 1186.
- 63) Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori* *iceA*, *cagA*, and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol*, 1999; 37:2274–2279.
- 64) Thoreson ACE, Hamlet A, Celik J, Bystrom M et al. Differences in Surface-Exposed Antigen Expression between *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Duodenal Ulcer Patients and from Asymptomatic Subjects. *Journal Of Clinical Microbiology*, 2000; 38(9): 3436–3441.
- 65) Moran AD. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*, 1996; 31(215):22-31.
- 66) Petra V, Marco Z, Nadia H, Christian P. Human immune response towards recombinant *Helicobacter pylori* urease and cellular fractions. *Vaccine*, 2005; 26:235-245.
- 67) Wirth HP, Yang M, Peek RM, Tham KT and Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology*, 1997; 113:1091-1098.
- 68) Raymond P, Diane P, Podzorski S, Ann W and Vasundhara T. Analysis of the *vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA*, and *babA2* genes in *Helicobacter pylori* from sixty-one pediatric patients from the Midwestern United States. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2003; 46:83-88.
- 69) Luciano LG, Ellen KF, Katia RL et al. *cagA*, *vacA* alleles and *babA2* genotypes of *Helicobacter pylori* associated with gastric disease in Brazilian adult patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2005; 51:231-235.
- 70) Marcelo LR, Godoy APO, Benvengo YHB et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA* and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian clinical isolates. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2003; 36:181-185.

- 71) Hongxiang L, Hongtao Y, Agnes RF et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*, 2002; 122:1286-1294.
- 72) Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS and Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production *Gastroenterology*, 2002; 123:414-424.
- 73) Hatakeyama M and Brzozowski T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, 2006; 11(1):14–20.
- 74) Kauser F, Khan AA, Hussain MA, Carroll IM et al. The cag Pathogenicity Island of *Helicobacter pylori* Is Disrupted in the Majority of Patient Isolates from Different Human Populations. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004; 42(11):5302–5308.
- 75) Van Doorn LJ, Figueiredo C, Rossau R, Jannes G et al. Typing of *Helicobacter pylori* vacA gene detection and cagA gene by PCR and reverse hybridization. *J Clin Microbiol*, 1998; 36:1271- 1276.
- 76) Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatino B et al. Differences in Genotypes of *Helicobacter pylori* from Different Human Populations. *Journal of Bacteriology*, 2000; 182(11):3210-3218.
- 77) Atherton J, Peek R, Tham K et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1997; 112:92–99.
- 78) Pan ZJ, Berg DE, van de Hulst RW, Su WW et al. Prevalence of vacuolating cytotoxin production and distribution of distinct vacA alleles in *Helicobacter pylori* from China. *J Infect Dis*, 1998; 178:220–226.
- 79) Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori* iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol*, 1999; 37:2274–2279.
- 80) Van Doorn LJ, Figueiredo C, Megraud F, Pena AS, Midolo P et al. Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1999; 116:823–830.

- 81) Zhou J, Zhang J, Xu C and He L. *cagA* genotype and variants in Chinese *Helicobacter pylori* strains and relationship to gastroduodenal diseases. *Journal of Medical Microbiology*, 2004; 53:231–235.
- 82) Yamazaki S, Yamakawa A, Okuda T, Ohtani M et al. Distinct Diversity of *vacA*, *cagA*, and *cagE* Genes of *Helicobacter pylori* Associated with Peptic Ulcer in Japan. *Journal Of Clinical Microbiology*, 2005; 43(8):3906–3916.
- 83) Kuklinski S, Vladimirova V, Waha A, Kamata H et al. Expression of galectin-3 in neuronally differentiating PC12 cells is regulated both via Ras/MAPK-dependent and -independent signalling pathways. *J Neurochem*, 2003; 87:1112–1124.
- 84) Hirata Y, Maeda S, Ohmae T, Shibata W et al. *Helicobacter pylori* induces I κ B kinase nuclear translocation and chemokine production in gastric epithelial cells. *Infect Immun*, 2006; 74:1452–61.
- 85) Brzozowski T, Konturek PC, Mierzwa M, Drozdowicz D et al. Effect of probiotics and triple eradication therapy on the cyclooxygenase (COX)-2 expression, apoptosis and functional gastric impairment in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Helicobacter*, 2006; 11:10–20.
- 86) Franco AT, Israel DA, Washington MK et al. Activation of β -catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102:10646–10651.
- 87) Yılmaz YA. *Helicobacter pylori*: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004;35:182-186.
- 88) Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current Standards in the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Digestive Diseases*, 2001; 19(2):116-122.
- 89) Vaira D, Gatta L, Ricci C and Miglioli M. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16(1):16–23.
- 90) Soo Won Hong, Mee Yon Cho, Chanil Park. Expression of eosinophil chemotactic factors in stomach cancer. *Yonsei Medical Journal*, 1999; 40(2): 131-136
- 91) Santra A, Chowdhury A, Chawdhuri S, et al. Oxidative stress in gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19:21-23.

- 92) Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, et al. Interobserver Variability in Application of The Revised Sydney Classification for Gastritis. *Human Pathology* 1999; 30 (12): 1431-1434.
- 93) Öztürk S, Serinsöz E, Kuzu I, et al. The Sydney System in the assessment of gastritis: Inter-observer agreement. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2001;12(1):36-39.
- 94) Taşkın V, Özyılkan E, Aydın A, Çetin F, Eskioğlu E, Köseoğlu T. Can resistant *Helicobacter pylori* infection be estimated histologically: Effects of gastric histology on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection. *Turkish Journal Of Gastroenterology* 2001; 12 (2): 126-129.
- 95) Kim H. Oxidative stress in *Helicobacter pylori*-induced gastric cell injury. *Inflammopharmacology* 2005;13:63-74.
- 96) Witteman EM, Mravunac M, Becx MJ, et al . Improvement of gastric inflammation and resolution of epithelial damage one year after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995; 48: 250-256.
- 97) Davies GR, Banatvala N, Collins CE, et al. Relationship between infective load of *Helicobacter pylori* and reactive oxygen metabolite production in antral mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 419-424.
- 98) Varis K, Kekki M, Harkonen M, Sipponen P, Samloff IM. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1991; 186:117-123.
- 99) Sipponen P, Riihela M, Hyvarinen H, Seppala K. Chronic nonatrophic (superficial) gastritis increases the risk of gastric carcinoma: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 336-340.
- 100) Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric Lymphoid Follicles in *Helicobacter pylori* Infection: Frequency, Distribution, and Response to Triple Therapy. *Human Pathology* 1993;24(6): 557-583
- 101) Rossi G, Fortuna D, Pancotto L, Renzoni G, Taccini E. Immunohistochemical Study of Lymphocyte Populations Infiltrating the Gastric Mucosa of Beagle Dogs Experimentally Infected with *Helicobacter pylori*. *Infection and Immunity* 2000; 68(8): 4769-4772

- 102) Fritscher-Ravens A, Petrash S, Tiemann M, Wacker H, Dörr T. Antigenic phenotyping of lymphoid cell and B cell gene rearrangement in type B gastritis and in gastritis not associated with *h. pylori* colonization. *Acta hematologica* 1999;102:77-82
- 103) Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary lowgrade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993 Sep 4;342(8871):575-7
- 104) Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Schulz H et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997 Oct;113(4):1087-90.
- 105) Thiede C, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Herrmann J, Ritter M et. al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997 Dec;113(6 Suppl): S61-4
- 106) Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991 Nov 9;338(8776):1175-6.
- 107) Jones DV, Levin B, Salem P. Intestinal lymphomas, including immunoproliferative small intestinal disease. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/ Management*. 1998: 1845-46.
- 108) Cecilia MF-Preiser et al: Lymphoproliferative Disorders of the gastrointestinal tract in *Gastrointestinal Pathology Plus: An atlas and text*. 3.bask1, Philedelphia, 2008 Lippincott William Wilkins, s 1170
- 109) Badstone P, Forsyth L, Goodlad JR. Cytogenetic evidence fort he origin of neoplastic cells in CD5-positive marginal zone B-cell lymphoma. *Human pathology* 2003; 34(10):1065-1067
- 110) Hatz RA, Meimarakis G, Bayerdörffer E, Stolte M, Kirchner T. Characterization of Lymphocytic Infiltrates in *Helicobacter pylori*-Associated Gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:222-228

- 111) Terres AM, Pajares JM. An increased number of follicles containing activated CD69+ helper T cells and proliferating CD71+ B cells are found in h. pylori-infected gastric mucosa. *The Am. J. Of Gastroenterology* 1998; 93(4):579-583
- 112) Oksanen A, Sankila A, Boguslawski K, Sipponen P, Rautelin H. Inflammation and cytokeratin 7/20 staining of cardiac mucosa in young patients with and without *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 2005;58:376–381
- 113) Broide E, Sandbank J, Scapa E, Kimchi NA. The Immunohistochemistry Profile of Lymphocytic Gastritis in Celiac Disease and *Helicobacter Pylori* Infection: Interplay between Infection and Inflammation. *Mediators of Inflammation* 2007;2007-8138 6 pag.
- 114) Munitz A, Levi-Schaffer F. Eosinophils: ‘new’ roles for ‘old’ cells. *Allergy* 2004;59:268–75.
- 115) Puxeddu I, Ribatti D, Crivellato E, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: a novel link between inflammation and angiogenesis in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:531–6.
- 116) Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;24:147–74.
- 117) Bachelet I, Levi-Schaffer F, Mekori YA. Mast cells: not only in allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:407–25.
- 118) Furuta GT. Emerging questions regarding eosinophil's role in the esophagogastrintestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:658–63.
- 119) Nakajima S, Bamba N, Hattori T. Histological aspects and role of mast cells in *Helicobacter pylori* infected gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 1):165–70.
- 120) Moorchung N, Srivastava AN, Gupta NK, Malaviya AK, Achyut BR, Mittal B. The role of mast cells and eosinophils in chronic gastritis. *Clin Exp Med* 2006;6:107–14.
- 121) Radin MJ, Eaton KA, Krakowka S, Morgan DR. *Helicobacter pylori* Gastric Infection in Gnotobiotic Beagle Dogs. *Infection And Immunity* 1990; 58(8): 2606-2612

- 122) Handt LK, Fox JG, Stalis HG, Rufo R. Characterization of Feline *Helicobacter pylori* Strains and Associated Gastritis in a Colony of Domestic Cats. *J of Clin. Microbiol.* 1995; 33(9): 2280-2289
- 123) Aydemir S, Tekin İÖ, Numanoglu G, Borazan A, Üstündağ Y. Eosinophil infiltration, gastric juice and serum eosinophil cationic protein levels in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and gastric ulcer. *Mediators of Inflammation* 2004; 13(5/6): 369-372
- 124) Kalebi A, Rana F, Mwanda W, Lule G, Hale M. Histopathological profile of gastritis in adult patients seen at a referral hospital in Kenya. *World J Gastroenterol* 2007; 13(30): 4117-4121
- 125) Van Dorn NEM, Van Rees EP, Namavar P, Ghiara P. The inflammatory response in CD1 mice shortly after infection with a CagA+/VacA+ *Helicobacter pylori* strain. *Clin Exp Immunol* 1999; 115:421–427
- 126) Basso D, Navaglia F, Brigato L, Di Mario F, Rugge M, Plebani M. *Helicobacter pylori* non-cytotoxic genotype enhances mucosal gastrin and mast cell tryptase. *Clin Pathol* 1999;52:210-214
- 127) Bliss PW, Healey ZV, Arebi N, Calam J. Na-methyl histamine and histamine stimulate gastrin release from rabbit G-cells via histamine H2-receptors. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1669±1674.
- 128) Esteves MI, Schrenzel MD, Marini RP, Taylor NS. *Helicobacter pylori* Gastritis in Cats with Long-Term Natural Infection as a Model of Human Disease. *American Journal of Pathology*; 156(2):709-720
- 129) Jing Chi, Miao Lu, Bao Yu Fu, S Nakajima, T Hattori. The effect of mast cell on the induction of *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *World J Gastroentero*, 2000; 6(3):440-441
- 130) Sulik A, Kemon A: Mast cell in chronic gastritis of children. *Pol Merkuriuzc Lek* 2001, 10(57):156-60.
- 131) Nakajima S, Bamba N, Hattori T: Histological aspects and role of Mast cells in *Helicobacter pylori* infected gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004:165-70.

- 132) Moorchung N, Srivastava AN, Gupta NK, Malaviya AK, Achyut BR, Mittal B: The role of mast cells and eosinophils in chronic gastritis. Clin Exp Med 2006, 6:107-114.