

T.C
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOBİLİYER HASTALIKLARDA
HELİCOBACTER PYLORİ ÜST ENDOSKOPİK BULGULAR
VE TÜMÖR MARKIRLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adil COŞKUN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU

AYDIN – 2005

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesindeki desteklerinden dolayı Gastroenteroloji B.D. Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU'na ; uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımını esirgemeyen İç Hastalıkları AD Başkanımız Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK'e; her an desteğini hissettiğim Hematoloji B.D. Başkanı Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN'a; tez çalışması sırasında endoskopilerin yapılmasında yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Hadi YAŞA ve Doç. Dr. A.Vahit YÜKSELEN'e, istatistiklerin yapılmasındaki yardımları için Doç. Dr. Gürhan KADIKÖYLÜ'ye; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, destek ve paylaşımlarını eksik etmeyen İç Hastalıkları AD öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Doç. Dr. Engin GÜNEY, Doç. Dr. Ayşin Öge, Doç. Dr. Harun AKAR, Doç. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Doç.Dr. Sabri BARUTÇA, Yrd. Doç. Dr. Nezih MEYDAN'a; tez çalışmasının yazımı sırasında her zaman yanımda olan Uzm. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU'a; tüm çalışma arkadaşlarıma

en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Sevgi, sabır ve sonsuz destekleri ile daima yanımda olan sevgili eşim ve kızıma sonsuz teşekkürler.

Dr. Adil COŞKUN

Aydın, 2005

KISALTMALAR

Hp: Helicobacter pylori

PPI: Proton pompa inhibitörü

HBV: Hepatit B virüsü

IFN: İnterferon

HCV: Hepatit C virüsü

AFP: Alfa-fetoprotein

CA 19-9: Karbohidrat antijen 19-9

CEA: Karsinoembriyonik antijen

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

GGT: Gama glutamil transpeptidaz

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

LPS: Lipopolisakkarit

CLO: Campylobacter like organism.

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR

KISALTMALAR

ÖZET ve SONUÇ 1

SUMMARY 2

GİRİŞ VE AMAÇ 3

GENEL BİLGİLER

Helicobacter Pylori ve Yapısı 4

Epidemiyoloji 4

Patogenez 6

Klinik 9

Tanı Yöntemleri 11

Tedavi 14

Tümör Markırları 14

Kronik Hepatit B 15

Kronik Hepatit C 16

Siroz 17

Safra Kesesi Hastalıkları 17

MATERYAL VE METOD 19

BULGULAR 21

TARTIŞMA 23

KAYNAKLAR 29

ÖZET VE SONUÇ

İç Hastalıkları uzmanlık tezi olarak yapılan bu çalışmada kronik viral hepatit B, C, siroz, benign safra yolu hastalığı olan 72 hasta, dispeptik yakınmaları olan 18 kontrol grubu yer aldı. Son yıllarda hepatobiliyer hastalıklarda (kronik viral hepatitler, siroz, malign-benign safra kesesi hastalıkları) *Helicobacter pylori* (Hp) sıklığının arttığı bunun yanında özellikle inflamasyon ve kanserogeneizde rol alabileceği konusu da araştırılmaktadır.

Hepatobiliyer sistem kökenli tümör markırları (CEA, CA19-9, AFP) tanısal amaçtan çok hastalığın takibinde kullanılmaktadır. Bunların kronik viral hepatitler, siroz, malign-benign safra yolu hastalıklarının patogenezindeki rolü ve tanısındaki yeri tartışmalıdır.

Bizim değerlendirmemizde benign safra yolu hastalıklarında her ne kadar ılımlı yükseklikler görülse de CEA, CA19-9, AFP düzeyleri anlamlı değildi. Kronik viral hepatit B, C’de aynı durum söz konusuydu. Sadece sirozlu hasta grubunda anlamlı olarak CA19-9 yüksekliği vardı. Sirozlu hastalarda CA19-9 düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu durum, safra yollarında artmış CA19-9 üretimi, kolestaz ve azalmış klirens nedeni ile kan düzeyinin arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Malign bir süreçle ilişkilendirilmemiştir.

Hasta sayımız kısıtlı olsa da kronik viral hepatit B ve C, siroz, benign safra yolu hastalığına sahip kişilerde endoskopik Hp incelemesi kontrol grubundan farklılık göstermemektedir. Genel kural olarak ileri yaşta dispeptik yakınmalı ve kanama, anemi gibi uyarıcı semptomu olan kişilerde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır. Hp’nin tayini, sonrasında tedavisi ile peptik ülser ve komplikasyonları önlenmiş olur. Hp’nin hepatobiliyer sistem kanserogenezindeki olası rolünü de azaltabiliriz.

SUMMARY

In this study which has done as the internal medicine “specialization” thesis, 72 patients of chronic viral hepatitis B, C, cirrhosis and benign cholecystopathy and 18 cases with dyspeptic complaints as the control group were took part. In the recent years, H. Pylori (Hp) prevalence increase in hepatobiliary diseases (chronic viral hepatitis, cirrhosis, malign-benign cholecystopathies) and possibility of its role especially in the inflammation and carcinogenesis matter were also investigated.

Tumor markers (CEA, CA19-9, AFP) are used for follow-up of the disease, not for the purpose of diagnosis in the hepatobiliary system cancers. Their role in the chronic viral hepatitis, cirrhosis, malign-benign cholecystopathies and their place in the diagnosis are controversial.

In our evaluation, even moderate increases are seen in benign cholecystopathies, CEA, CA 19-9, AFP level detection has not found significant. It's also same in chronic viral hepatitis B,C. The significant CA 19-9 increase has seen only in cirrhotic patient group. CA 19-9 level increase in cirrhotic patients has been reported. This condition has been explained as serum level increase because of increased CA 19-9 production, cholestasis and decreased clearance. CA 19-9 increase in cirrhotic patients has not been associated with a malign process.

Even our patient number is limited, endoscopic Hp examination has no significant difference between the individuals with chronic viral hepatitis B and C, cirrhosis, benign cholecystopathy and the control group. As a general rule, upper gastrointestinal system endoscopy should be performed in the individuals who are elderly, has dyspeptic complaint and has alerting symptoms as hemorrhage and anemia. Peptic ulcer and it's complications can be prevented with Hp detection and then. We can also decrease the possible role of Hp in carcinogenesis of hepatobiliary system.

GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (Hp), dünyada en sık rastlanan kronik infeksiyon hastalığının etyolojik ajanıdır. Hp'nin peptik ülser hastalığı, gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfoma geliştirdiği kesindir. Dispepsi ve nasofarenks kanserinde etken olabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda hepatobiliyer hastalıklarda (kronik viral hepatitler, siroz, malign-benign safra kesesi hastalıkları) sıklığının arttığı bunun yanında özellikle inflamasyon ve kanserogeneizde rol alabileceği konusu da araştırılmaktadır.

Hepatobiliyer sistem kökenli tümör markırları (CEA, CA19-9, AFP) tanısal amaçtan çok hastalığın takibinde kullanılmaktadır. Ancak kronik viral hepatitler, siroz, benign safra yolu hastalıklarının patogeneizindeki rolü ve tanısındaki yeri tartışmalıdır.

Biz çalışmamızda kronik viral hepatit B, C, siroz, benign safra yolu hastalıklarında endoskopik yöntemle Hp'nin sıklığını, tümör markırlarının bu patolojilerdeki yerini belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HELİCOBACTER PYLORİ VE YAPISI

İn vitro şartlarda ilk kez 1982 yılında izole edilen bakteri, morfolojik ve fizyolojik özellikleri ile ilk izolasyon yeri dikkate alınarak *Campylobacter pyloridis* olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu organizma üzerinde yoğun araştırmalar yapılmış, genetik özellikleri dikkate alınarak 1989'da Hp şeklinde yeniden isimlendirilmiştir (1).

Hp gram negatif, kıvrık veya spiral şekilde, 0,5-0,9µm kalınlığında, 2-4µm uzunluğunda, bir ucunda 4-7 kirpiği bulunan bir organizmadır. Spor oluşturmaz (2,3). Hareketli, oksidaz, katalaz ve üreaz pozitifdir (4,5). Hp mikroaerofildir, en iyi üreme %5 O₂ ve %5-10 CO₂'li ortamda, 33-40 °C ısı ve 6,9-8,0 pH aralığında gerçekleşir. İn vitro düşük pH'yı tolere edemez (2,6).

Üreaz aktivitesi, düşük pH'da yaşayabilmesine olanak sağlamakta ancak pH: 4-8 arasında üre olmadan da yaşayabilmektedir. Asit çok az ya da hiç yoksa pH'yı 8'in üzerine çıkarır ve böylece kendi kendini yok eder.

EPİDEMİYOLOJİ

Hp, dünya nüfusunun yarıdan çoğunda görülen ve dünyada en sık rastlanan kronik bir infeksiyon hastalığının etyolojik ajanıdır (4,6-8). Nedeni olduğu infeksiyonun gerçek yaygınlığı, tanısal testler yapılmaksızın ampirik tedavi uygulanması nedeniyle bilinmemektedir (9).

Hp görülme sıklığı ülke ve yaş gruplarına göre büyük farklılıklar göstermektedir (4,10-13). Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun hemen tamamı çocukluk çağından itibaren infeksiyona yakalanmakta, spontan eradikasyon hemen hemen mümkün olmadığından hastalık prevalansı yaşla artış göstermektedir (4).

Sosyoekonomik ve eğitim düzeyinin düşük olması Hp infeksiyonunun gelişme riskini artırmaktadır. Gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik düzelme ve sanitasyon sorunlarının çözümü, yaşam kalitesinin yükselmesi infeksiyonun yeni kuşaklarda azalmasına yol açmıştır. Ekonomik durumu iyi olanlarda ve yüksek eğitim görenlerde Hp görülme sıklığı düşüktür (14-16). Ayrıca kalabalık bir ailenin bireyi olmak, yurt gibi kalabalık ortamda yaşamak, yaşam koşullarının hijyenik olmaması, tüketilen yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması, ebeveynlerin Hp taşıması, infekte mide içeriğine maruz kalma (endoskopist, hemşire vs.) Hp ile infekte olmada risk faktörlerini oluşturur (6,17). Alkol ve sigara kullanımı da sosyoekonomik ve kültürel duruma bağlı olarak infeksiyonun sıklığını arttıran faktördür. ABO kan grup sistemi ile Hp seropozitifliği arasında ilişki bulunamamıştır.

Anne sütündeki IgA, yenidoğanı bir yıl süreyle Hp infeksiyonundan korur (16).

Gelişmiş ülkelerde infeksiyonun prevalansı %25-50 iken, gelişmekte olan ülkelerde popülasyonun %70-90'ı Hp taşımaktadır (16,18).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada Hp sıklığı %79.7 olarak bildirilmiştir (18).

1998’de Us ve Haşçelik; bu oranı 1 yaş altında %17,4, 1-4 yaş grubunda %15,5, 5-9 yaş grubunda %30,6, 10-14 yaş grubunda %47,3, 15-19 yaş grubunda %58,4, 20-29 yaş grubunda %62,6, 30-39 yaş grubunda %67,6, 40-49 yaş grubunda %81,3, 50 yaş üstündeki grupta ise %66,3 olarak bulmuşlardır. Türk toplumunda Hp infeksiyonunun erken yaşlardaki prevalansının yüksek oluşunu; sosyoekonomik durum ve geleneksel yaşam koşullarına bağlamışlardır (19).

Hp’ye genetik yatkınlık kabul görmemekle birlikte, ikiz incelemeleri genetik yatkınlığı desteklemektedir (8).

Bugün için Hp’nin major rezervuarının insan olduğu düşünülmektedir (4,8,20,21).

Hp'de bulaş:

Hp oral-oral veya fekal-oral yolla bulaşmaktadır. İatrojenik olarak gastrik mukoza örnekleri ile temas sonucunda veya iyi temizlenmemiş endoskoplar aracılığı ile insandan insana bulaş bildirilmiştir. Endoskopide kullanılan aletlerin temizliğine önem verilmesi iatrojenik bulaş sıklığını azaltmaktadır (4,16,22,23).

Hp'nin insan, özellikle çocuk gaitasından izole edilmiş olması fekal-oral bulaşımının olabileceği lehinedir (4). Sanitasyon sorununu çözmemiş toplumlarda yüksek oranda Hp görülmesi ve infekte ailelerin çocuklarındaki enfeksiyon sıklığı fekal-oral geçişin lehine olan bir başka delili oluşturmaktadır. Ayrıca toplu yaşamak zorunluluğu olan yerlerde sıklıkla görülmesi de bu görüşü desteklemektedir (11,20). Tükürük, dental plak ve dışkıda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile Hp varlığı gösterilmiştir (4,22-24). Fekal-oral yol ile bulaş gelişmekte olan ülkelerde daha fazla iken, gelişmiş ülkelerde oral-oral bulaş daha siktir (14-20).

Hp, seksle veya öpüşmekle bulaşmaz (6,25).

PATOGENEZ

Hp enfeksiyonu mide mukozasında inflamasyon, lokal ve sistemik antikor yanıtlarına yol açar. Mide mukozasındaki etkilerini virulansı ve patojenik faktörleriyle yapmaktadır (26,27). Hp bir asidofilik bakteri değildir ve pH<3 olan asit ortamda barınamaz, spiral şekli ve flagellaları sayesinde mukus tabakasını geçerek mukozal yüzeye yerleşmektedir (7,17,28,29).

Bakteri ağız yoluyla alınıp mideye ulaşınca, asidik ortamdan kendini korumak için hücre çeperinde bulunan üreaz etkisiyle üreyi parçalar. Üreaz etkisiyle açığa çıkan bikarbonat ve amonyum mikroçevreyi değiştirerek mide asidinden korumaktadır (7,28,30).

Üreaz, hücrelere doğrudan toksik etki göstererek hücreler arası sıkı bileşkelerde hasara yol açtığı gibi oluşan amonyum iyonu da hidrojen iyon geri difüzyon sistemiyle etkileyerek epitel hücrelerini hasarlandırır (7,31). Ayrıca üreaz enzimi monosit ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonuna yol açıp inflamasyonu şiddetlendirerek yine gastrik epitele zarar verilmesine neden olur, mukozal hasarı potansiyalize eder (4,7).

Hp kolonize olduktan sonra, orada tutunmak ve klirens uğramamak için bir takım yollara başvurur. Süperoksit dismutaz, süperoksiti hidrojen peroksite dönüştürür. Katalaz da hidrojen peroksiti parçalar ve suya dönüştürür. Bu şekilde bakteri nötrofillerin kendisi için ürettiği serbest oksijen radikallerinin toksik etkilerinden kendini koruyabilmektedir. Proteaz enzimi ise mide mukozasını kaplayan mukusu parçalayarak bakterinin kolonizasyonunu sağlamaktadır (7,26,32,33).

Birçok patojen için Hp de belirli doku veya hücre tipini tercih etmekte ve başarılı bir tutunma için çeşitli mekanizmalar kullanmaktadır. Elektron mikrograflar in vivo ve in vitro hücrelerde bakterinin adhezin pedestaller oluşturarak mide mukozasına çok sıkı tutunduğunu göstermiştir (30). Hp yalnızca gastrik tip epitel hücrelerini tutup, intestinal epitel hücrelerini etkilememektedir (4). Genellikle de, asit salgılayan paryetal hücrelerin bulunmadığı antrumu tercih etmektedir (28,29,34).

Duedonumdan alınan biyopsi örneklerinde gastrik metaplazi alanlarındaki gastrik tip hücrelere Hp'nin kolonize olduğu görülürken, komşu ince barsak hücrelerinde kolonizasyon görülmemektedir. Bu da Hp'nin gastrik tip hücreye trofizmi olduğunu göstermektedir (28,30).

Lipopolisakkarit (LPS) ve özellikle Lipid A bakterinin ekolojik ortam adaptasyonuna yardım eder. Lipid kısım immunolojik ve endotoksik özelliklerden sorumludur. LPS'lerin oluşturduğu düşük immunolojik aktivite Hp'nin mide mukozasında uzun süre kalmasına ve kronik infeksiyon oluşturmaya yol açmaktadır (28,35,36). Bakteri bu şekilde konağa

minimal zarar vererek kendi yaşamını sürdürür. Konak çoğu kez sağlıklı taşıyıcı konumundadır (37).

İnfeksiyonun devamlılığını sağlayan bir diğer faktör bakterinin kokoid forma girebilme özelliğidir. Kokoid formlar çevre koşullarına dirençli olduğundan reinfeksiyon gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (38).

Hp virulansında rol oynayan ve vakuolizasyon yapan sitotoksin ile bağlantılı olan Vac A geni tüm Hp suşlarında bulunmasına rağmen suşların ancak %50'sinde vakuolizasyon yapan sitotoksin (tox^+) sentezler. Sitotoksin aktivitesinin eksik olduğu (tox^-) türlerin gen dizilimi farklıdır (7,35).

Sitotoksin ile ilişkili gen A (Cag A), sitotoksik olmamasına rağmen antijenik ve serolojik olarak belirlenebilir ve ayrıca Vac A ekspresyonu için gereklidir. Cag A, Vac A sitotoksinin transkripsiyonu, ekspresyonu ve fonksiyonunda önemli rol oynar (8).

Sitotoksin üreten türler nötrofilleri aktive eden IL-8'i indükler. $\text{Tox}^- \text{Cag A}^+$ türler IL-8'i indükleyebilirken; $\text{Tox}^+ \text{Cag A}^-$ türlerin IL-8'i indükleyebilmesi, IL-8'in indüksiyonunda sitotoksinin yanı sıra Cag A'nın da rol oynadığını göstermektedir.

Cag A geni, mide epitel hücrelerinde IL-8 salınmasına neden olan genlerin bulunduğu patojenite adacığının son bölümüne yerleşmiştir. Sadece Cag A(+) H.pylori suşları epitel hücrelerden IL-8 salınmasına neden olmaktadır (39).

Yapılan epidemiyolojik taramalarda serum Anti Cag A IgG ve mukozal IgA antikorları Hp ile infekte duodenal ülserli hastaların %100'ünde, ülseri olmayanların sadece %60'ında rapor edilmiştir (28,29,40). Teorik olarak Cag A antikorunun yokluğu duodenal ülser olmadığını gösterir (4).

Hp'ye karşı konakta yanıt:

Hp, konakta lokal ve sistemik hem spesifik, hem de non-spesifik yanıtın oluşmasına yol açmaktadır. Bu bakteri bir kez mukus tabakasını geçip mide yüzey epiteline temasa

geçince, inflamasyon kaçınılmazdır. Yani Hp'nin mevcudiyeti, her zaman doku zararlanması ve akut ya da kronik gastritisin histopatolojik bulgularıyla birliktedir. Hp, non-spesifik savunma mekanizmalarından, mukus, asit, pepsin, lizozim, laktoferin ve diğer antimikrobiyal ajanlardan bir yolunu bulup mide yüzeyini örten mukus tabakasına ulaşabilmektedir. Epitel hücresi ile tanışan Hp, salgıladığı virülans faktörleriyle epitelde değişime yol açar ve epitel hücresinden IL-8 isimli proinflamatuvar sitokin salınır. Polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ile, konak savaşını başlatır. Makrofajların da aktive olup devreye girmesiyle, inflamatuvar süreç başlar ve yaşam boyu devam eder. Hp antijenleri ile temasa geçen immatür B lenfositlerinin ilk yanıtı, IgM tipi antikor iken, sonra IgA ve IgG salınımı başlar. Araştırmalar Hp'nin sekretuar IgA ile kaplandığını ve bu işlemin bakterinin epitele yapışmasına engel olduğunu düşündürmektedir. IgG ise, bakteri eradike olmadığı sürece yaşam boyu varlığını devam ettirmektedir. Maalesef oluşan humoral immunolojik yanıt eradikasyonu sağlayamamaktadır (6,8).

T lenfositlerinde artışın yanı sıra, B lenfositlerinin de artışı antikor sentezi ve sekresyonuna yol açar. Ortaya çıkan T ve B lenfosit artışı, enfeksiyonu kontrol edemediğinden süreç kronik bir döngüye döner. Gelişen kronik atrofik gastritis, hem humoral hem de hücrel immunolojik yanıtın başarısızlığının ifadesidir (6).

KLİNİK

Hp'nin peptik ülser hastalığı, gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfoma geliştirdiği kesin olmakla beraber, dispepsideki rolü tartışmalıdır (6,7).

Hp enfeksiyonuna özel bir semptomun olmaması; bakterinin virulans ve konak duyarlılığındaki farklılığa bağlıdır.

Peptik Ülser

Duodenal ülserli hastaların %90'dan fazlası, gastrik ülserli hastaların %70-90'ı Hp ile infektidir. Aktif duodenitte gastrik metaplazi ile Hp enfeksiyonu arasında sıkı ilişki vardır ve bu ülser için prekürsör bir lezyondur (4).

Carrick ve arkadaşları (4) yaptığı bir çalışmada duodenumda Hp'nin varlığının duodenal ülser riskini 51 kat artırdığını göstermişlerdir.

Gastrik Adenokarsinom

Hp kronik gastrite yol açtığından ve kronik gastritin de mide kanseri gelişmesinde bilinen bir risk faktörü olduğundan bu mikroorganizmanın karsinogeneizde rolü göz ardı edilemez.

Bu bakterinin hayatın erken dönemlerinde alınması kanser riskini artırmaktadır.

Hp ve mide kanseri ile ilgili yapılan EUROGAST çalışmasında, Hp ile infekte kişilerde mide kanseri riskinin 8 kat fazla olduğu gösterilmiştir (4,8).

Gastrik Lenfoma

Normalde mide mukozasında lenfoid doku yoktur. Çoğu mide lenfoması B lenfositlerinden kaynaklanır ve MALT diye adlandırılır. Hp enfeksiyonu gastrik MALT lenfoma riskini belirgin olarak artırmaktadır. Ayrıca non Hodgkin gastrik lenfoma gelişimine de neden olmaktadır. Retrospektif biyopsi çalışmalarında MALT lenfomasının %90 Hp ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Hp eradikasyonu ile tümör histolojisinde düzelme görülür. Patogenez olarak kronik antijenik stimülasyonun poliklonal lenfoid yanıt oluşturduğu ve bunlardan birisinin neoplastik transformasyona uğradığı düşünülmektedir (4,6,7,8).

TANI YÖNTEMLERİ

Hp infeksiyonunun tanısını koymak için yapılan testler iki gruba ayrılabilir: üst gastrointestinal endoskopi gerektiren ve gastrik biyopsi örneklerinin incelenmesine dayanan invaziv testler ve invaziv olmayan testler (6,17,21).

Serolojik testler haricinde diğer bütün testler için, hastanın son bir ay içinde antibiyotik, antiasit, H₂ reseptör blokeri, proton pompa inhibitörü kullanmamış olmasına dikkat edilmelidir.

İnvaziv testler

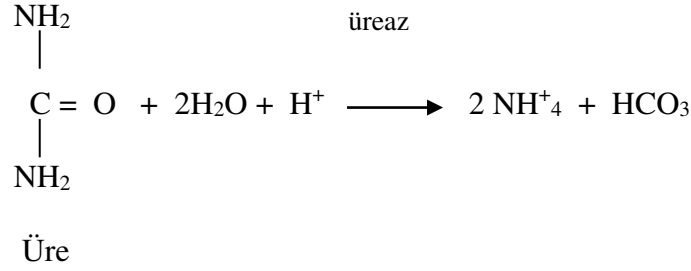
Üreaz Testi:

Basit, güvenilir ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle Hp infeksiyonu tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testlerin (CLO test) duyarlılık ve özgüllüklerinin %95'in üzerinde olduğu bildirilmesine rağmen sağaltılan hastaların izlenmesi için uygun bir test değildir (28,41).

Biyopsi örneğinin üreli bir ortama konması ile, Hp'nin aşırı miktarda salgıladığı üreaz üreyi parçalayarak NH₃ ve bikarbonata çevirir. Ortamın pH'sı yükselir ve bu pH değişikliği bir renk indikatörü ile gösterilir. Endoskopide alınan biyopsi örneği üre sıvı besi yerine veya agar jeline yerleştirilir, pH indikatörü olarak genellikle fenol kırmızısı kullanılır. Testin esas biyopsi örneğinde daha önceden oluşmuş üreaz aktivitesinin varlığına dayalıdır. Biyopsi materyalinde üreaz varsa üreyi parçalar, açığa çıkan amonyak pH'yı 7'nin üzerine çıkarır ve renk sarı-kahverengiden pembeye dönüşür (6,7,28).

Biyopsi örneğinin yetersizliğinden, bakteri sayısının azlığından yakın zamanda proton pompa inhibitörü (PPI) ve antibiyotik kullanımına bağlı supresyondan dolayı yalancı negatif sonuç elde edilebilir. Yalancı pozitiflik nadirdir ve üreaz yapan başka bakterilerin varlığında ortaya çıkar (6,17).

Resim-1: Üreaz testi



Kültür:

Hp tanısı için en özgül yöntemdir, ancak duyarlılığı düşüktür (21). Bakterinin kültürde üretilmesi ile kesin tanı konması yanında, üretilen bakterinin antibiyotiklere karşı in vitro duyarlılığı, moleküler tiplendirme yöntemleri ile virülans faktörleri araştırılabilir ve reinfeksiyon, relaps veya mikst infeksiyon ayırımı yapılabilir. Özellikle antibiyotik allerjisi olan, antimikrobiyal sağaltıma yeterli yanıt alınamayan ve antibiyotik direnci yüksek olan ülkelerde yaşayanlarda mutlaka kültür yapılmalıdır .

İdeal olanı biyopsi materyalinin kanlı zengin besiyerine ekilmesidir. 37°C’de, mikroaerofilik, nemli ortamda 5-7 gün içinde üreme gerçekleşir. Hp’nin kolonileri küçük, gri, şeffaf ve zayıf β hemolizlidir. Gram boyasıyla tipik morfolojik yapının gözlenmesi ve üreaz, katalaz, oksidaz tepkimelerinin pozitif oluşu ile Hp tanımlanmaktadır (3,20).

Histoloji:

Endoskopi esnasında alınan antrum ve korpus doku örnekleri formalinde fikse edilir. Histolojik kesitlerin Giemsa veya Warthin-Starry ile boyanması en yaygın kabul gören yöntemdir. Aynı zamanda inflamasyonun derecesi, modeli, atrofi, metaplazi, displazi gibi ek bilgiler de verir (6,21). Duyarlılığı %80-90, özgüllüğü %95-100 oranındadır (42).

Moleküler Yöntemler:

PCR hedef DNA bölgesini çoğaltmaya yönelik duyarlı bir yöntemdir. Epidemiyolojik çalışmalar ve Hp türleri arasındaki genetik farklılıkların ortaya

ıkarılmasında kullanılır. Yapılan çalışmalarda testin duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur. PCR'unun dezavantajı kontaminasyon riskinin yüksek olmasıdır (42).

Non-İnvaziv Testler

Üre Nefes Testi:

Non-invaziv testler arasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Testin temeli oral yolla alınan ^{13}C veya ^{14}C işaretli ürenin Hp'nin yaptığı üreaz enzimi ile parçalanması sonucu açığa çıkan CO_2 'in ekspiryum havasında saptanması esasına dayanır (7).

Hp tedavisinden sonra, eradikasyonun gösterilmesinde uygun bir non-invaziv tanı yöntemidir. Mide ameliyatı geçirenler ve 1-2 hafta önce PPI kullananlarda yanlış negatif sonuç vermesi dezavantajıdır (6,17,42).

Seroloji:

Serum örneklerinde veya tam kanda Hp'ye karşı oluşan spesifik IgG seviyelerinin saptanması esasına dayanır. Toplum taramalarında kullanılan standart testtir (6). Serolojik tanıda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), kompleman fiksasyon, lateks aglutinasyon, Western blot ve immunofloresan yöntemler kullanılmaktadır. ELISA en yaygın kullanılan testtir (20,42).

Testte kullanılan antijene göre duyarlılık ve özgüllük %80-100 arasında değişmektedir. Serumda Hp'ye karşı antikorun olması kişinin řu an infeksiyon geçirdiği anlamına gelmez, herhangi bir zamanda bakteri ile karşılaştığını gösterir.

Tedavi:

Günümüzde, tedavi için kesin endikasyonlar sadece, Hp ilişkili duodenal ve gastrik ülserasyon ile düşük dereceli B hücre MALT lenfomadır.

Düşük derecedeki eradikasyon oranları yüzünden tek ajanlı tedavi kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalar, çok ilaçlı tedavilerin (üçlü tedavi) en etkin tedavi olduğunu %96 'ya kadar ulaşan eradikasyon oranlarıyla göstermiştir.

Önerilen 14 günlük üçlü tedavi Amoksisilin (1gr günde 2kez) veya Metranidazol (500mg günde 2 kez) + Klaritromisin (500mg günde 2 kez) + Proton pompa inhibitörü (PPI) (günde 2 kez)'dir (17,21).

Tümör Markırları

Tümör markırları, değişik kanser tiplerinde kan, idrar veya dokularda normalden fazla bulunabilen ve hastalığın yaygınlığı ile artıp, azalan glikolipid veya lipoprotein yapısında maddelerdir. Tümör belirleyicileri tümörün kendisi tarafından vücudun kansere bir yanıtı olarak üretilebilir veya benign durumlarda artış gösterebilirler. Böbrek yetmezliği veya kolestazlı karaciğer yetmezliklerinde düzeyleri artabilir.

Tek başına markırların düzeylerinin değerlendirilmesi anlamlı olmaz çünkü;

- 1)Tümör markırlarının seviyesi benign durumlarda da artabilir.
- 2)Kanserli hastaların hepsinde düzeyleri artmayabilir.
- 3)Özellikle erken evrelerde seviyelerinde artış izlenemeyebilir.
- 4)Bir çok tümör belirleyicisi tek bir kanser türüne spesifik değildir (43).

Alfa- Fetoprotein

Gelişmekte olan fötüs tarafından üretilir. Doğumdan sonra azalarak yetişkinde ölçülemeyecek düzeye iner. Fötüs karaciğerinde, "yolk sac" da ve gastrointestinal traktüste bulunur. AFP düzeyindeki artış hepatosellüler kanseri, testis yada overin germ hücreli tümörünü düşündürür. Çok nadiren mide kanserinde de artış olabilir. Siroz, hepatit, ataksi

telenjiyektazi, Wiskott-Aldrich sendromu ve hamilelik gibi benign durumlarda da artabilir (43-45).

CA 19-9

İlk olarak kolorektal kanserde yükseldiği tespit edilmiş olsa da, pankreas, mide ve safra yolları kanserlerinde de yükselir. CA 19-9 düzeyi ile hastalığın yaygınlığı arasında ilişki vardır. Safra taşı, kolesistit, pankreatit ve siroz gibi benign durumlarda da artış olabilir (45-48).

Karsinoembriyonik Antijen

CEA hücre yüzeylerinde bulunan fetal bir glikoproteindir. Gastrointestinal traktüs, pankreas ve karaciğerde üretilir. Küçük miktarlarda hem kanda hem de yetişkinlerde birçok dokunun hücrelerinde bulunur. Kolorektal kanserli hastalarda, özellikle metastatik hastaların takibinde, tedavinin takibinde ve rekürrensin gösterilmesinde kullanılır. Melanoma, lenfoma, meme, akciğer, mide, serviks, mesane, böbrek, karaciğer, over ve tiroid kanserlerinde de artış olabilir. Tütün, CEA düzeyini artırabilir, inflamatuvar barsak hastalıkları, pankreatit ve karaciğer hastalıkları gibi benign durumlarda da artış gösterebilir (43,47).

Kronik Hepatit B

HBV, Hepadnoviridae ailesinin Orthohepadnovirüs cinsinde yer alan hepatotropik, sitopatik olmayan, zafı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı problemidir. Karaciğerde yaptığı hasar konakçının immün sisteminin enfekte hepatositlere karşı geliştirdiği yanıt sonucu meydana gelir.

Kronikleşme ihtimali yaşa göre değişir. Aktif olarak enfekte annelerin yenidoğanları, olguların % 90'ndan fazlasında kronik taşıyıcı olmaktadır. Bağışıklık sistemi yeterli erişkinlerde kronikleşme riski ise % 5 düzeyindedir. Kadınlarda erkeklerden daha seyrek görülmektedir.

AIDS, lenfoma, kanser kemoterapisi alanlar, hemodiyaliz hastaları gibi hastalarda akut enfeksiyonun kronik hale dönme riskinin yüksek olduğu görülmektedir.

Hastalar genellikle asemptomatiktir ve belirgin fizik bulguları yoktur. Kronik B hepatitinde tanı koydurucu laboratuvar bulgusu serolojik viral göstergelerdir.

Tedavide amaç; viral replikasyonun baskılanması ve siroz ile hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonlar gelişmeden önce karaciğer hastalığında remisyonun sağlanmasıdır.

Tedavide İnterferon ve Lamivudin kullanılmaktadır. Özellikle Lamivudine direçli vakalarda Adefovir dipivoksil bir kurtuluş yolu olmuştur (49,50).

Kronik Hepatit C

HCV 40-50 nm büyüklüğünde, Flaviviridae ailesinden RNA içeren bir virüstür. HCV enfeksiyonları siroz ve karaciğer kanserinin en sık nedenleri arasında yer alır.

6 adet majör genotipi bulunur. Dünyada en fazla bulunan genotip 1a ve 1b (yaklaşık %75) olup ülkemizde en fazla bulunan ise genotip 1b dir. Genotip 1b tedaviye zor yanıt verir.

HCV'nin oluşturduğu hastalıkta konağın immün sistemi önemli rol oynamaktadır. Konağın immün yanıtı genellikle enfeksiyonu kontrol altına alamayıp hastalık çoğunlukla kronikleşmektedir (%80-90).

Hastalığın kronikleşmesi CD4 ve CD8 T hücre yanıtının yetersiz oluşuna bağlanmaktadır. HCV erkeklerde ve siyah ırkta daha fazla kronikleşmektedir. Tanı için Anti-HCV pozitifliği ile birlikte aynı zamanda 6 aydan daha uzun süre HCV-RNA'nın pozitif olması gereklidir.

Kronik C hepatinin seyri genellikle yavaş olup klasik olarak kabul edilen 20 yılda siroz, 30 yılda da hepatosellüler karsinoma gelişimine neden olmaktadır.

Tedavi için karar verirken öncelikle karaciğer biyopsisi yapılmalı, hastalığın aktivasyonu ve evresi (fibrozis derecesi) tayin edilmelidir.

IFN ve ribavirin kombinasyonu kronik hepatit C hastalarında en etkili tedavi şeklidir (51,52).

Siroz

Karaciğer yapısının yaygın olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibröz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır.

Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C olup alkolik ve biliyer hastalıklarda onu izlemektedir.

Kardinal patolojik bulgular hepatik parankimin irreversibl kronik hasarını ve rejenerasyonla birlikte olan fibrozisini yansıtır.

Asit ve/veya sarılığın ortaya çıktığı olgulara “dekompanse”, olmadığı olgulara “kompanse” siroz adı verilir.

Laboratuvar bulguları siroz tanısında önemli yer tutar. En çok tanı koydurucu olan albüminde azalma ve protrombin zamanında uzamadır. Bilirubindeki artış ise ileri evre hastalığın ve kötü prognozun bir göstergesidir.

Endoskopi ile özofagus varislerinin varlığı ve derecesinin saptanması, konjestif gastropatinin gösterilmesi mümkün olur. Klinik ve laboratuvar bulgularının belirgin olmadığı olgularda siroz tanısının kesinleştirilmesinde karaciğer biyopsisi zorunludur (53,54).

Safra Kesesi Hastalıkları

Kolelitiazis

Safra taşları batı ülkelerinin çoğunda oldukça sıktır. Safra taşları normal veya anormal safra içeriğinin bir araya gelmesi veya çökmesi sonucu meydana gelirler. 3 ana tipe ayrılırlar. Kolesterol ve karışık taşlar toplamın %80'ini, pigment taşları da geriye kalan %20'sini

oluşturur. Taş yapıcı safra oluşumunda en önemli mekanizma kolesterolün safra ile salgılanmasının artmasıdır. Diğer mekanizmalar kolesterol monohidrat çekirdekleşmesi, bunun ardından kristal birikimi ve taşın büyümesi ile safra kesesinde boşalmanın gecikmesi ve staz şeklinde motor fonksiyonda bozukluktur. Bilirubin pigment taşları oluşturmak üzere bir araya toplanabilir veya karışık kolesterol safra taşlarının gelişimi için bir çekirdek oluşturabilir. Batı ülkelerinde kronik hemolitik durumlar ve alkolik karaciğer hastalığı pigment taşı insidansının artışıyla birlikteedir. Safra kesesi ultrasonografisinin kolelitiazis tanısındaki doğruluğu çok yüksektir (54-56).

Akut Kolesistit

Safra kesesi duvarının akut inflamasyonu genellikle sistik kanalın bir taş tarafından tıkanması sonucu olur. İnflamatuvar yanıt 3 faktör tarafından uyarılır. Bunlar; lümen içi basıncın artmasına ve kese duvarında oluşan iskemiye bağlı gerilmenin yol açtığı mekanik inflamasyon, lizolesitinin ve diğer lokal doku faktörlerinin neden olduğu kimyasal inflamasyon ve bakteriyel inflamasyondur. Akut kolesistitin tanısı genellikle karakteristik öykü ve fizik muayeneye dayalı olarak konulur(55).

MATERYAL VE METOD

Hastalar

Çalışmaya Ocak 2004 – Mayıs 2005 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Bilimdalı Polikliniğine başvuran hepatobiliyer hastalığı olan (Kronik hepatit B, C, siroz, safra kesesi hastalığı) 72 hasta (36 kadın ve 36 erkek) ve 18 (9 kadın ve 9 erkek) dispeptik yakınması olan hasta dahil edildi. Mide operasyonu ve kolesistektomi operasyonu geçirenler çalışma dışı bırakıldı. Kronik viral hepatit B ve C tanısı, hastalarda viral seroloji ve histopatolojik olarak kondu. Siroz tanısı klinik, laboratuvar, ultrasonografi ve bazı hastalarda histopatolojik olarak belirlendi. Safra kesesi hastalığı ise klinik ve ultrasonografik olarak değerlendirildi.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Karaciğer fonksiyon testi (GGT, ALP, AST, ALT, Total protein, Albumin, Globulin, Total Biluribin, İndirek Biluribin, Direk Biluribin) değerlerine otoanalizör cihazında (Architect C 8000 cihazı) 1-877-4 nolu Abbott kiti kullanılarak, fotometrik yöntemle kalorimetrik ölçüm esası ile bakıldı. Tam kan analizi “ Gen-S Coulter” cihazı ile çalışıldı. Tümör markırları (CEA, CA19-9, AFP) kemilüminisans yöntemle Roche Elecsys 1010/2010 kiti kullanılarak “Modular Analytics E170” cihazında çalışıldı. Viral seroloji “Triturus Mikroelisa Cihazında”, Hepatit B için Biorad, Hepatit C için Innogenetics kiti kullanılarak değerlendirildi. Ultrasonografi Toshiba Aplio 80 cihazı kullanılarak yapıldı.

Üst GİS Endoskopisi

Adnan Menderes Üniversitesi Gastroenteroloji Bilimdalı bünyesindeki endoskopi ünitesinde uygulandı. Sol lateral dekübit pozisyonundaki hastalar en az 4 saatlik açlık sonrasında Pentax EG 2940 flexible video endoskopi aleti ile tetkik edildi. İşlem öncesi orofarenkse % 10'luk Xylocain sprey ile premedikasyon uygulandı. Tüm hastalardan antrumdan hızlı üreaz testi için (CLO test) bir adet biyopsi alındı. Biyopsi örneği üre sıvı

besi yerine kondu. pH indikatörü olarak fenol kırmızısı kullanıldı. Biyopsi örneğinde Hp'den gelen üreazın üreyi parçalaması, açığa çıkan amonyağın pH'da artışa neden olması ve rengin sarı-kahverengiden pembeye dönüşmesi ile test pozitif kabul edildi. Bu testin değerlendirilmesi için 20 dakika beklendi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 11.0 programına kaydedilerek analizler yapıldı. Sonuçlar $\pm$ standart sapma olarak verildi. İstatistiksel yöntem olarak sayısal verileri karşılaştırmada Oneway-ANOVA testi, sayısal olmayan verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kronik hepatit B, C, siroz, benign safra yolu hastalığı bulunan 72 hasta (4 grupta), dispetik yakınmaları olan 18 kontrol dahil edildi.

Kronik Hepatit B grubunda yaş ortalaması 48 ± 12 , 13 erkek, 2 kadın, kronik hepatit C grubunda yaş ortalaması 56 ± 9 , 3 erkek, 15 kadın, siroz grubunda yaş ortalaması 58 ± 8 , 14 erkek, 10 kadın, safra yolu hastalığı (2 akut kolesistit, 13 kolelitiazis) grubunda 61 ± 13 , 6 erkek, 9 kadın hasta vardı. Sirozlu hasta grubumuzda en önemli etiyoloji viral hepatitlerdi (B hepatiti 8 hasta, C hepatiti 5 hasta). Yaş ortalaması 41 ± 10 , 9 erkek, 9 kadın kontrol olarak değerlendirildi. (tablo 1)

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	kontrol	Hepatit C	Hepatit B	Safra kesesi hastalıkları	Siroz
Sayı	18	18	15	15	24
Yaş ortalaması	41 ± 10	56 ± 9	48 ± 12	61 ± 13	58 ± 8
Cins (K/E)	9/9	15/3	2/13	9/6	10/14

Beş grup arasında Hp pozitifliği değerlendirildi. Hp pozitifliği en fazla kronik hepatit B grubunda (%80) bulundu. Bu oran kontrol grubunda %50 idi (tablo-2)

Tablo-2:Hasta ve kontrol grubunun Hp pozitifliği ve endoskopik bulguları

	Hp pozitifliği N:sayı	Endoskopik bulgu (var/yok) N:sayı
Kontrol	9	12/6
Hepatit C	8	16/2
Hepatit B	12	13/2
Safra kesesi hastalıkları	5	14/1
Siroz	9	23/1

*: $p>0.05$

Gruplar arasında endoskopik bulgular değerlendirildi (tablo-3)

Tablo 3: Endoskopik Bulgular

	Alkalen reflü gastrit	Peptik ülser	Gastrit	Portal gastropati	Normal
Kontrol	1	1	10	-	6
Hepatit B	1	1	10	-	2
Hepatit C	4	2	11	-	2
Siroz	1	2	9	15	1
Safra kesesi hastalıkları	1	3	11	-	1

Gruplar arasında CEA(N:0-3.4 ng/ml), CA19-9 (N: 0-27 U/ml), AFP(N:0,7 ng/ml) düzeyleri değerlendirildiğinde sadece siroz grubunda kontrolden anlamlı olarak yüksek CA19-9 değeri tespit edildi(P=0.014). (tablo-4)

Tablo-4: Hasta ve kontrol grubunda CEA, CA19-9, AFP sonuçları

	Kontrol	Hepatit C	Hepatit B	Safra Kesesi Hastalıkları	Siroz
CEA (ng/ml)	2.45±1,55	2,91±1,78	2.63±1.83	2.00±0.95	2.64±1.10
CA19-9 (U/ml)	9.20±8.03	20.21±27.23	15.40±14.83	12.89±14.14	30.26±43.57*
AFP (ng/ml)	2.34±2.90	3.30±2.11	6.21±10.46	1.54±0.67	25.72±70.72

*p <0.05 : Kontrol ve siroz grupları arasında

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda kronik viral hepatit B ve C, siroz, bening safra yolu hastalığına sahip kişiler ile sağlıklı kontrol grubu arasında gastrointestinal sistemde Hp pozitifliği açısından fark bulmadık. Son yapılan çalışmalarda hepatobiliyer yolda bazı helicobacter türlerinin olabildiği ve hastalıklarında rol oynayabileceği söylenmektedir.

Hp'nin intestinal sistem dışı etkileri için bazı mekanizmalar öne sürülmektedir. Bunlar lokal inflamasyonun sistemik etkileri, süregen infeksiyonun kronik inflamasyona, immun yanıtı etkisi, tek başına kronik infeksiyon etkisidir. Son yıllarda IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler ile ICAM-1 gibi adezyon molekülleri de suçlanmaktadır (57). Özellikle karaciğer ve safra yollarında tespit edilen helicobacter türlerinin proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı ve lenfoid proliferasyona yol açtığı öne sürülmektedir. Midedeki inflamatuvar hücrelerden salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin, portal sistem yolu ile karaciğer sinuzoidlerine ulaştığı varsayılır. Bu yol direkt bakterinin hepatobiliyer varlığı için de öne sürülmektedir. Bilindiği gibi safra bakterisi içermez. Yüksek düzeyde sitokinlerin endotele adezyonu ile mononükleer sistem hücreleri karaciğer hücre hasarında rol oynayabilir. Özellikle hasarlı karaciğer dokusunda bu etki daha yıkıcı olabilir. Hasarlı dokuda helicobacter türlerinin ortadan kaldırılmasının zor olabileceği söylenmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle B ve C hepatiti nedenli sirozda yüksek oranda tespit edilen helicobacter pozitifliği bu mekanizmalar ile açıklanabilir (55,56).

Helicobacterin malign potansiyelini nasıl ortaya çıkardığının patolojik mekanizması bilinmemektedir. Mevcut görüş, Hp tarafından üretilen amonyeminin sitopatik etkisiyle ortaya çıkabileceğini öngörmektedir. Başka bir yolla, Hp ile infekte gastrik mukozada gösterilen telomeraz'ın katalitik subünitesinin aktivitesindeki artış ile ilişkilendirilebilir.

Telomeraz aktivitesindeki artışın benign hücreleri malign hücrelere dönüştürme kapasitesinin varlığı bilinmektedir ki, hepatik ve biliyer maligniteleri de içine alan bir

gastrointestinal malignitede bu aktivite gösterilmiştir. Deneysel kanıtlar, yeni bir Hp membran proteininin, viral ras onkogeniyle konjuge olarak tümörogenik hücre üretme yeteneğini göstermiştir. Hp enfeksiyonunu hem gastrik, hem de safra yolları karsinomlarıyla ilişkilendirecek bir başka olasılık da, bcl-2 üzerinden apoptozu değiştirmek ve diğer hücre genlerini etkilemek yoluyla, Hp'nin inflamatuvar proliferasyon ve hücre döngüsünü kuvvetlendirmesidir (55-57).

Fukuda ve arkadaşlarının çalışmasında hepatobiliyer sistem kanserli olgularda, benign hepatobiliyer hastalıklara göre yüksek oranda helicobacter DNA'sı tespit edilmiştir. Bunu Helicobacterin biliyer epitel kinetiklerini etkileyerek (proliferatif nükleer antigen üzerinden) yaptığını ifade etmişler (58).

Hepatobiliyer sistem kanserlerinde tek başına etiyolojik faktör olabileceği gibi, kanser gelişimde yardımcı rolde oynayabileceği yorumunu yapmışlardır(56).

Gastrik sistemde tespit edilen Hp pozitifliğinin hepatobiliyer sisteme etkisi açık değildir. Ancak yapılan çeşitli çalışmalarda helicobacter türlerinin kontrollere göre daha sık olarak safra yolu, B ve C ye bağlı karaciğer kanserleri ile safra kesesi taşlarında özellikle safra sıvısında ve karaciğer dokusunda fazla bulunmuştur. Mide dokusunda sıklık ile hepatobiliyer yoldaki sıklık arasındaki ilişki açık değildir (59).

Bizim çalışmamızda hepatobiliyer hastalıklarda Hp pozitifliği kontrol grubundan farklı değildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kronik viral B hepatitinde %80 idi. Bu oran kontrol grubunda %50 idi. Ponzette ve arkadaşlarının (60) çalışmasında B hepatitine bağlı sirozlu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek oranda Hp pozitifliği tespit edilmiş. Bu çalışmada Hp pozitifliği %90 bulunmuş. Hp serumda anti-Hp IgG antikoruna bakılarak tespit edilmiş. Bu testin özelliği duyarlılığı ve özgüllüğü, kullandığımız hızlı üreaz testine göre düşüktür. Bizim hasta sayımızın az olması ve Hp için

kullanılan test, sonucu etkilemiş olabilir. Son yıllarda artmış şekilde kullanılan PPI de pozitifliği etkileyebilir.

Sirozlu hastalarımızda Hp pozitifliği %37,5 idi. Literatürde bu oran değişkendir. Ancak hastaların sıklıkla PPI kullanmakta olmaları ve genel olarak ülkemizde sirozlu hastaların artmış antibiyotik kullanımı bu sonucu ortaya çıkarmış olabilir. Bu tedavileri almamış olan saf sirozlu hasta bulmak hemen hemen imkansızdır. Batılı toplumlarda PPI kullanımı %30'lardadır (61).

Sirozlu hastalarda Hp pozitifliğinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalarda bu durum peptik ülser hastalığındaki artışla da ilişkilendirilmiştir. Calvet ve arkadaşlarının (61) çalışmasında sirozlu hastalarda peptik ülser %10 olarak bulunmuş. Toplumda peptik ülser sıklığı açık değildir. Ancak sirozu olmayan hastalarda yapılan peptik ülser değerlendirmelerinden yaklaşık olarak 2-5 kat daha fazladır. Bizim çalışmamızda sirozlu hastalarımızın 2'sinde (%8.3), kontrol grubunda ise 1 hastada(%5.5) peptik ülser hastalığı vardı. Bazı çalışmalarda Hp pozitifliği sirozlu hastalarda düşüktür (62,63). Sirozlu hastalarda portal gastropati ile konjestif gastropati, bozulmuş mukus ve bikarbonat sekresyonu, azalmış mukozal prostaglandin düzeylerinin peptik ülser gelişiminde rol oynayabileceği unutulmamalıdır. Sirozlu hastalarda Hp taraması ve eradikasyonu maliyet-etkin görünmemektedir. Yine de bu konuda yeterli bilgi yoktur. Ülser rekürrensleri ve komplikasyonları açısından Hp tespitini önerenlerde vardır (61-63).

Zullo ve arkadaşları (64) 226 sirozlu hastayı kapsayan çalışmalarında endoskopik olarak Hp pozitifliğini %59.7 ile kontrol grubundan (%60.5) farklı bulmamışlar. Ancak peptik ülser hastalığı kontrol grubunda fazlaymış. Sirozlu hastalarda Hp için olmasa bile gastrik lezyonlar için endoskopi önerilmiştir.

Siringo ve arkadaşları (65) 153 sirozlu hastadaki Hp pozitifliğini anti-Hp IgG bakarak araştırmışlar. Sağlıklı 1010 kan donörü ile karşılaştırmışlar. Sırası ile anlamlı olarak %76,5

ve % 41.8 pozitiflik bulunmuş. Hp pozitifliği siroz etiyojisinden bağımsızmış. Bu durum sirozdaki peptik ülser ile ilişkilendirilememiş, ancak Hp pozitifliği olanlar incelendiğinde daha çok hastaneye yatırıldığı ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldığı görülmüş.

Giannini ve arkadaşları (66) sirozlu hastalarda Hp'nin sitokrom P-450 aktivitesini bozduğunu göstermişlerdir. Bu enzim birçok maddenin metabolize olmasından sorumludur. Sonuç olarak sirozlu hastalarda, Hp enfeksiyonunun, karaciğer bozukluklarına bağlanan ilaç metabolizması bozukluklarına öncülük yapabilir yorumunu yapmışlardır.

Çalışmamızda kolesistit ve safra kesesi taşıını içeren benign safra yolu hastalıklı hastalarda Hp pozitifliği %33,3 idi. Literatürdeki az sayıda çalışmada safra kesesi taşının oluşumunda da Hp suçlanmaktadır. Hasta sayımızın kısıtlı olması yanında, safra yolu hastalığına sahip kişilerin dispeptik yakınmaları nedeni ile gelişigüzel PPI kullanması bu düşük oranımızı açıklayabilir. Safra kesesi hastalığı olanların sosyo ekonomik düzeyi, diğer gruplarımıza göre yüksekti.

Bizim, safra yolu tümörlü hastalarda Hp'yi değerlendirmememiz eksiklikti.

Bulajic ve arkadaşları (67) çalışmalarında, safra ve midede PCR ile Hp araştırmışlar. Hp'nin birçok toplumdaki sıklığı nedeniyle, bu organizmanın benign ve malign safra yolları hastalıklarının oluşumunda etken olabileceği yorumunu yapmışlardır.

Hepatit C'li hastalarımızda Hp pozitifliği %44,4 idi. Literatürdeki oran % 40 ile %84 arasında değişmektedir. Yüksek oranlar C hepatiti ilişkili karsinomda bildirilmiştir.

Literatürden farklı olarak gruplarımızda Hp pozitifliğinde artış bulmadık.

Van Nieuwkerk ve arkadaşları (68) değerlendirmelerinde; kronik B ve C hepatiti ile Hp'nin geçiş yollarının farklı olduğunu, cinsel davranış, kan ürünleri ile temasın Hp kolonizasyonu için risk olmadığını vurgulamışlardır. Ancak ortak noktalardan birisi düşük sosyoekonomik düzey ile her ikisinin arttığıdır.

Kronik viral hepatit B, C, siroz, bening safra yolu hastalıkları içeren hasta grupları ile kontrol grubunda karşılaştırdığımız CEA, AFP değerleri ile fark yokken sadece sirozlu hastalarda CA19-9 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak farklı idi. Yapılan az sayıda çalışmada sirozlu hastalarda CA19-9 düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu durum safra yollarından artmış CA19-9 üretimi, kolestaz nedeni ve azalmış klirensi nedeni ile kan düzeyinin arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu artış yanlış pozitif artış şeklinde değerlendirilmiştir. Ve sirozlu hastalarda karaciğer kanserinin tespitinde gösterge olarak kullanılmamasını vurgulamışlardır (69,70).

Tangkijvanich ve arkadaşları (71), IL-6 ve CA19-9 ölçümünü benign karaciğer hastalıkları ile kolanjiokarsinomda kıyaslamışlar. Her iki parametrenin birlikte değerlendirildiğinde safra yolu kanserlerinde özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Özellikle kendi popülasyonları gibi safra yolu tümörünün fazla olduğu bölgeler için tarama testi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir.

AFP sirozlu hastalar dahil kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermemesine rağmen kontrol grubundan yüksekti. AFP yüksekliğinin bir sebebi sirozdur. Buna rağmen bilindiği gibi AFP özellikle viral nedenli sirozlu hastaların takibinde 6-12 ay arasında olası kanser gelişimi açısından ölçülmelidir (43;44)

CEA kolon ve hepatopankreatikobiliyarsistem olmak üzere tüm gastrointestinal kökenli tümörlerde yükselebilir. Maestranzi ve arkadaşlarının (47) çalışmasında benign sebepli karaciğer hastalıklarında (alkolik karaciğer hastalıkları, kronik viral hepatit B, C, primer biliyer siroz) ılımlı CEA yüksekliği olabileceğini belirtmişlerdir. Yine çalışmalarında hepatosellüler karsinomlu 2 olguda belirgin yükseklik tespit etmişler, bunu metastazla ilişkilendirmişlerdir.

Uygun ve arkadaşları (72), radyolojik bulgular, sitoloji, histopatoloji ve endoskopik retrograd pankreatikokolanjiografi (ERCP) çoğu zaman pankreatik ve biliyer sistem

hastalıklarının tanısında yeterli olmasına rağmen, bu işlemlerin her zaman başarılı olmadığı durumlarda ERCP ile edilen safra sıvısında CEA düzeylerini malign ve bening safra yolu hastalıklarında araştırmışlar. Malign hastalıklarda safra sıvısında CEA düzeyini yüksek bulmuşlardır. Ancak bu yüksekliğin serum ölçümünden farklı olmadığı, sadece tanıyı destekleyebileceği yorumunu yapmışlardır. Bu yorum daha önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir (46,48).

Akdoğan ve arkadaşlarının (73) benzer çalışmasında da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bening ve malign 37 hasta değerlendirilmiş. Sonuç olarak malign ve benign safra yolları hastalıkların ayırıcı tanısında serum CEA, CA19-9 düzeyinin tayini anlamlıyken, safra da her iki tümör antijeninin tayini güvenilir olmayan işaretleyiciler olarak yorumlanmıştır.

Sonuç olarak bening safra yolu hastalıklarında her ne kadar ılımlı yükseklikler görülse de CEA, CA19-9, AFP düzeyinin tayini anlamlı görünmemektedir. Kronik viral hepatit B, C ve sirozda aynı durum söz konusudur.

Hasta sayımız kısıtlı olsa da kronik viral hepatit B ve C, siroz, bening safra yolu hastalığına sahip kişilerde Hp incelemesi kontrol grubundan farklılık göstermemektedir. Ancak genel kural olarak dispeptik yakınması olan, ileri yaşta ve kanama, anemi gibi uyarıcı semptomu olan; hasta grubumuz gibi malignite riski de olanlarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır (74). Hp tayini ve eradikasyonu ile peptik ülser, komplikasyonları önlenir. Hp'nin kronik viral hepatit B, C ve sirozda olası kanserogenezdaki rolü azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1994; 89: 116-28
2. Meyer-Rosberg K, Scott DR, Rex D, Melchers K, Sachs G. The effect of environmental pH on the proton motive force of Helicobacter pylori. Gastroenterology. 1996; 111: 886-900.
3. Versolovic J, Fox J.G. Helicobacter. In: Murray PR, Baron E, Pfaller M, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology. 7th edition, Washington D.C: American Society for Microbiology press, 1999; pp.727-37.
4. Kadanalı A, Özkurt Z. Helicobacter pylori İnfeksiyonu: Epidemiyoloji, Patogenez ve İlişkili Hastalıkları. Klimik 2004; 3: 146-50.
5. Sipponen P, Hyvarinen H. Role of H pylori in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Gastroenterology. 1996; 28: 3-6.
6. Özden A. Helicobacter Pylori. In:Memik F (Ed). Klinik Gastroenteroloji. Nobel Kitabevi İstanbul; 2005, pp:160-73.
7. Onbaşı KT, Şahin HA, Şahin İ, Şahin HG, Onbaşı O. Helicobacter pylori. Sendrom. 2001; 3: 73-8.
8. Baykal Y, Kocabalkan F. H pylori İnfeksiyonunun Ülser ve Kanserle İlişkisi. Sendrom. 2000;10: 86-91.
9. Personnet J. Helicobacter pylori: the size of the problem. Gut. 1998; 43: 6-9.
10. Costas M, Owen R.J, Bickley J, Morgan D.R. Molecular techniques for studying the epidemiology of infection by Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol. 1991; 181: 20-32.
11. Desforjes J.F. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. N Eng J Med. 1991; 324: 1043-48.
12. Pajares JM. Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Spain. Hepatogastroenterol. 2001; 48: 1556-59.

13. Williams MP, Pounder RE. *Helicobacter pylori*: from the benign to the malignant. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 11-16.
14. Shinchi K, Ishii H, Imanishi K, Kono S. Relationship of cigarette smoking, alcohol use, dietary habits with *Helicobacter pylori* infection in Japanese Men. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32: 651-55.
15. Personnet J, Blaser M.J, Perez-Perez G.I, Hargrett-Bean N, Tauxe R.V. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology.* 1992; 102: 41-6.
16. Feldman RA, Eccersley AJ, Hardie J.M. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. *Br Med Bull.* 1998; 54: 39-53.
17. Knigge KL. The role of *H pylori* in gastrointestinal disease. A guide to identification and eradication. *Postgrad Med.* 2001; 110: 71-2, 77-8, 81-2.
18. Altındış M. Afyon bölgesinde *helicobacter pylori* enfeksiyon sıklığı. *Genel Tıp Dergisi* 2001;11:109-113.
19. Us D, Hasçelik G. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish Population. *J Infect* 1998; 37: 148-50.
20. Kocabeyoğlu Ö. *Helicobacter pylori* infeksiyonlarının epidemiyolojisi, patogenezi ve laboratuvar tanısı. *Klinik.* 1992; 5: 11-4.
21. Atherton C, Blaser M. *Helicobacter pylori* infections. In: Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson L (edt). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th Ed., McGraw-Hill Companies, 2005 pp. 886-89.
22. Goodman KJ, Correa P. The transmission of *Helicobacter pylori*. A critical Review of the evidence. *Int J Epidemiol.* 1995; 24: 875-87.

23. Roosendaal R, Kuipers EJ, Adriaan JC, Pena AS, Uytterlinde AM, Walboomers JM, Meuwissen SG, de Graaff J. Importance of the fiberoptic endoscope cleaning procedure for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens by PCR. *J Clin Microbiol.* 1994; 32: 1123-26.
24. Li C, Ha T, Ferguson DA Jr, Chi DS, Zhao R, Patel NR, Krishnaswamy G, Thomas E. A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission. *Dig Dis Sci.* 1996; 41:2142-9.
25. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993; 22: 73-88.
26. Dunn B.E. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*, *Gastroenterol Clin North Am.* 1993; 22: 43-57.
27. Wingate D.L. *Helicobacter pylori* infection and gastric motor dysfunction. *J Physiol Pharmacol.* 1996; 44: 21-9.
28. Maron AP. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 215: 22-31.
29. Lee A. The nature of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterology.* 1996; 214: 5-8
30. Tomb JF, Owen W, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 1997; 388: 539-47.
31. Labigne A, Cussac V, Courcoux P. Shuttle cloning and nucleotide sequences of *Helicobacter pylori* genes responsible for urease activity. *J Bacteriol.* 1991; 173: 1920-31.
32. Mooney C, Keenan J, Munster D, Wilson I, Allardyce R, Bagshaw P, Chapman B, Chadwick V. Neutrophil activation by *H. pylori*. *Gut.* 1991; 32: 853-7.
33. Muotiala A, Helander IM, Pihala L, Kosunen TU, Moran AP. Low biological activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect and Immun* 1992; 60: 1714-16.

34. Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity of *Helicobacter pylori*: a perspective. *Infect Immun* 1993; 61: 1601-10.
35. Shimoyama T, Crabtree J.E. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1998; 43: 2-5.
36. Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 1996; 215: 48-55.
37. Ohana M, Okazaki K, Oshima C, Andra's D, Nishi T, Uchida K, Uose S, Nakase H, Matsushima Y, Chiba T. A critical role for IL-7R signaling in the development of *Helicobacter Felis*-induced gastritis in mice. *Gastroenterology*. 2001; 121: 329-36.
38. Mattapallil JJ, Dandekar S, Canfield Dr, Solnick JV. A predominant Th1 type of immune response is induced early during acute *Helicobacter pylori* infection in rhesus macaques. *Gastroenterology*. 2000; 118: 307-15.
39. Megraud F. *Helicobacter pylori*: Bacterial factors and interaction with the epithelial cells. *Yale J Biol Med*. 1996; 69: 35-7.
40. Ito Y, Azumo T, Ito S, Miyaji H, Hirai M, Yamazaki Y, Sato F, Kato T, Kohli Y, Kuriyama M. Analysis and typing of the *vacA* gene from CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* isolated in Japan. *J Clin Mikrobiol*. 1997; 35: 1710-14.
41. Megraud F. Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 1996; 215: 57-62.
42. Cohen H, Laine L. Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 11: 3-9.
43. Börüban M.C. Tümör Belirleyicileri ve Klinikte Kullanımları. *Progress* 2003; 9: 427-29.
44. Sohda T, Tomioka Y, Inomata S, Morita I, Eguchi K, Aoyagi K, Watanabe H, Nakamura S, Sakisaka S. Alpha-fetoprotein (AFP)- and des-gamma-carboxy prothrombin

(DCP)-producing adenocarcinoma of the stomach with liver metastasis in a patient with chronic hepatitis C. *Intern Med.* 2005; 44: 294-8.

45. Brockmann J, Emparan C, Hernandez CA, Sulkowski U, Dietl KH, Menzel J, Wolters H, Glodny B, Senninger N. Gallbladder bile tumor marker quantification for detection of pancreato-biliary malignancies. *Anticancer Res.* 2000; 20: 4941-7.

46. Giannini E, Borro P, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, Testa E, Risso D, Lantieri PB, Antonucci A, Boccato M, Milone S, Testa R. Cholestasis is the main determinant of abnormal CA 19-9 levels in patients with liver cirrhosis. *Int J Biol Markers.* 2000; 15: 226-30.

47. Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Sherwood RA. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19-9 and CEA. *Ann Clin Biochem.* 1998; 35: 99-103.

48. Pavai S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia.* 2003; 58: 667-72.

49. Asmuth DM, Nguyen HH, Melcher GP, Cohen SH, Pollard RB. Treatments for hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1353-62.

50. Seo Y, Yoon S, Truong BX, Kato H, Hamano K, Kato M, Yano Y, Katayama M, Ninomiya T, Hayashi Y, Kasuga M. Serum hepatitis B virus DNA levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 753-57.

51. Kew M, Francois G, Lavanchy D, Margolis H, Van Damme P, Grob P, Hallauer J, Shouval D, Leroux-Roels G, Meheus A; Viral Hepatitis Prevention Board. Prevention of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2004; 11: 198-205.

52. Ishikawa T, Fukushima Y, Shiobara Y, Kishimoto T, Tanno S, Shoji I, Suzuki T, Matsui T, Shimada Y, Ohyama T, Nagai R, Miyamura T. Outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 1087-93.
53. Chung R, Podolsky D. Cirrhosis and its complications. In: Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson L(edt). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed., McGraw-Hill Companies, 2005 pp. 1858-69.
54. Silva MA, Wong T. Gallstones in chronic liver disease. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9: 739-46
55. Apostolov E, Al-Soud WA, Nilsson I, Kornilovska I, Usenko V, Lyzogubov V, Gaydar Y, Wadstrom T, Ljungh A. *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 96-102.
56. Leong RW, Sung JJ. Review article: *Helicobacter* species and hepatobiliary diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1037-45.
57. Dore MP, Realdi G, Mura D, Graham DY, Sepulveda AR. *Helicobacter* infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2002; 47: 1638-43.
58. Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Kitajima T, Matsuzaki S, Furui J, Kanematsu T. Comparative analysis of *Helicobacter* DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis*. 2002; 23: 1927-31.
59. Fan XG, Zou YY, Wu AH, Li TG, Hu GL, Zhang Z. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with hepatitis B. *Br J Biomed Sci*. 1998; 55: 176-8.
60. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Berrutti M, Turrini F, Rizzetto M. *Helicobacter pylori* seroprevalence in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Neth J Med*. 2000; 56: 206-10.

61. Calvet X, Navarro M, Gil M, Lafont A, Sanfeliu I, Brullet E, Campo R, Dalmau B, Rivero E, Mas P. Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients: role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 2501-7.
62. Tsai CJ. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1998; 43: 1219-25.
63. Chen JJ, Changchien CS, Tai DI, Chiou SS, Lee CM, Kuo CH. Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer. A serological study. *Dig Dis Sci*. 1994; 39: 1565-8.
64. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Folino S, Lauria V, Diana F, Winn S, Attili AF. *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46: 395-400.
65. Siringo S, Vaira D, Menegatti M, Piscaglia F, Sofia S, Gaetani M, Miglioli M, Corinaldesi R, Bolondi L. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis: relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. *Dig Dis Sci*. 1997; 42: 2024-30.
66. Giannini E, Fasoli A, Borro P, Chiarbonello B, Malfatti F, Romagnoli P, Botta F, Testa E, Fumagalli A, Polegato S, Savarino V, Testa R. Impairment of cytochrome P-450-dependent liver activity in cirrhotic patients with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 1967-73.
67. Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, Muller P, Reischl U, Stimec B, Lehn N, Lowenfels AB, Lohr M. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease. *Cancer*. 2002; 95: 1946-53.
68. Van Nieuwkerk CM, Kuipers EJ. Liver cirrhosis and peptic ulcer disease; a correlation with *Helicobacter pylori*? *Neth J Med*. 2000; 56: 203-5.

69. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, Pitt HA. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996; 171: 147-53.
70. Buffet C, Fourre C, Altman C, Prat F, Fritsch J, Choury A, Briantais MJ, Desgrez A, Etienne JP. Bile Levels of carcino-embryonic antigen in patient with hepatopancreatobiliary disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 131-4.
71. Tangkijvanich P, Thong-ngam D, Theamboonlers A, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin 6 and CA 19-9 in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 15-9.
72. Uygun A, Nazaroğlu K, Çetin C, Erdil A, Bağcı S, Gülşen M, Kayahan C, Karaeren N, Dağalp K. Biliyer sistem hastalıklarında safra ve serum karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyeleri. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1999; 10: 287-290.
73. Akdoğan M, Parlak E, Kayhan B, Balk M, Ersavaş G, Şahin B. Malign ve benign safra yolu hastalıklarının ayırıcı tanısında serum ve safra karsinoembriyotik antijen, karbohidrat antijen düzeyi güvenilir mi? *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2003; 14: 181-84.
74. Leone N, Pellicano R, Brunello F, Cutufia MA, Berrutti M, Fagoonee S, Rizzetto M, Ponzetto A. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. *Cancer Detect Prev*. 2003; 27: 494-7.

