

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GASROENTEROLOJİ
BİLİM DALI

KOLESTEROL KESE TAŞLARININ ETYOLOJİSİNDE
HELİOBAKTER PİLORİ

729804

YANDAL UZMANLIK TEZİ

129804

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SALİH .Ö ÇOLAKOĞLU

TEZ DANIŞMANI
BÖLÜM BAŞKANI

TEZ DANIŞMANI
BÖLÜM BAŞKANI

UZM. DR. BAHRİ ABAYLI

ADANA 2003

TEŞEKKÜR

Gastreteroloji yan dal uzmanlığı süresince, benim yetişmemde yardımlarını esirgemeyen, tez hocam sayın Prof.Dr. Salih Çolakoğlu başta olmak üzere, Prof.Dr. Hikmet Akkız, Prof.Dr. Macit Sandıkçı, Prof.Dr. Yılmaz Ergün'e, tezim sırasında yardımlarından dolayı, Prof.Dr.Fatih Köksal, Prof.Dr.İlhan Tuncer, Prof.Dr. Haluk Demiryürek, Yard.Doç. Tamer İnal'a, tezimin istatistiğini yapan Uzm.Dr. Murat Öksüz'e, oda arkadaşım Uzm.Dr.Fatih Yüksel Işıksal'a, Gastroenteroloji Bilim Dalının diğer kıymetli elemanlarına ve her zaman desteğini hiç esirgemeyen eşim Dr.Cansu Abaylı'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT	VII
KISALTMA LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. SAFRA KESESİ TAŞLARI	2
2.1.1. Tanım, epidemiyoloji ve patofizyoloji.....	2
2.1.2. Safra taşı oluşumunda lokal faktörler	4
2.1.2.1. Kolesterol kristal çekirdekleşmesi	4
2.1.2.2. Safra kesesinin rolü.....	5
2.1.2.3. Enfeksiyon.....	7
2.1.2.4. Pigment taşları	7
2.1.2.5. Diğer lokal faktörler.....	9
2.1.2.5.1. Genler (With-1 ve ApoE)	9
2.1.2.5.2. İlaçlar	10
2.1.2.5.2.1. Seftriakson	10
2.2. Klinik	11
2.2.1. Biliyer kolik.....	12
2.2.2. Akut kolesistit.....	12
2.2.3. Koledokolitiazis.....	13
2.2.4. Kese taşı ile oluşan pankreatit	14
2.2.4.1. Tanım, epidemiyoloji ve patofizyoloji.....	14
2.2.4.2. Klinik belirtiler	14
2.3. Tanısal çalışmalar	15
2.3.1. Laboratuvar testleri.....	15
2.3.1.1. Endoskopik Retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP).....	15
2.3.1.2. Safra mikroskopisi	16
2.3.1.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans (MR)Görüntülemesi	16

2.3.1.4. Hepatobiliyer Sintigrafi.....	16
2.3.2. Yaklaşım	16
2.3.2.1. Asemptomatik taşlar	16
2.3.2.2. Semptomatik taşlar.....	17
2.3.2.2.1. Akut kolesistit	17
2.3.2.2.2. Koledokolitiazis	17
2.4. Helikobakter pilori.....	18
2.4.1. Epidemiyoloji	18
2.4.2. Helikobakter pilori'nin bulaşma yolları.....	18
2.4.3. Helikobakter pilori'nin özellikleri	19
2.4.3.1. Helikobakter pilori'nin virulans faktörleri	20
2.4.3.2. Helikobakter pilori enzimleri.....	21
2.4.3.3. Helikobakter pilori'ye karşı konakta yanıt	23
2.4.4. H.piloriye bağlı akut infeksiyon	24
2.4.4.1. Helikobakter pilori'ye bağlı kronik gastrit.....	24
2.4.4.2. Helikobakter pilori – peptik ülser	24
2.4.4.3. Helikobakter pilori – mide adenokarsinomu	25
2.4.4.4. Helikobakter pilori ve gastrik MALT lenfoması	26
2.4.4.5. Helikobakter pilori ve fonksiyonel dispepsi (non-ülser dispepsi)	26
2.4.4.6. H.pilori ve gastro-özofajial hastalığı.....	26
2.4.5. Helikobakter pilori ve NSAİ ilaçlar.....	26
2.4.6. Helikobakter pilori ve mide asit sekresyonu arasında ilişki.....	27
2.5. Helikobakter pilori infeksiyonu'nun tanısı	27
2.5.1. İnvaziv testler	28
2.5.1.1. Histopatoloji	28
2.5.1.2. Sitoloji	28
2.5.1.3. Bakteri kültürü.....	28
2.5.1.4. Biyopsi üreaz testi.....	29
2.5.1.5. Hp-PCR (polimeraz chain reaksiyon)	29
2.5.2. Non-invaziv testler.....	29
2.5.2.1. Seroloji	29
2.5.2.2. Üre nefes testi	29
2.5.2.3. Gaita antijen testi	30

2.6. Helikobakter pilori infeksiyonun tedavisi.....	30
3.MATERYAL VE METOD	32
3.1. Hastalar	32
3.2. Safra kesesi kültürü	32
3.3. Kese taşlarında16S rRNA –PCR analizi.....	32
3.4. Safra kesesinde Helikobakter spp’nin histopatolojik incelenmesi	33
3.5. Kese taşlarında kolesterol tayini	34
3.6. İstatistiki yöntem	34
4.BULGULAR.....	35
4.1. Safra kesesi kültür sonuçları	35
4.2. Taşın 16Sr RNA-PCR incelenmesi	35
4.3. Kesenin H.pilori için histopatolojik incelenmesi	35
5. TARTIŞMA.....	37
6.SONUÇLAR.....	40
7. KAYNAKLAR	41
8. ÖZGEÇMİŞ.....	54

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Kese taşı oluşmasında risk faktörleri.....	11
Tablo 2. Safra taşlarına bağlı komplikasyonların ayırıcı tanısı	12
Tablo 3. Laparoskopik kolesistektomi için kontrendikasyonlar.....	17
Tablo 4. Helikobakter pilori ile enfekte olmada risk faktörleri	19
Tablo 5. H.pilori'nin virulans faktörleri	21
Tablo 6. H.pilori'nin enzimleri	22
Tablo 7. Helikobakter pilori infeksiyonunun sonuçları	27
Tablo 8. Farklı metodlar kullanılarak safra kesesi, safra taşı ve post-mortem hastalarda Helikobakter pozitifliği.....	35
Tablo 9. Postmortem ve Çalışma Hastalarının Demografisi.....	36



ÖZET

Yapılan çalışmalar, kolesterol ve pigment safra kesesi taşlarının oluşmasında, farklı mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir. Yakın zamanda, çoğu araştırmacı kolesterol kese taşlarının oluşmasında, enfeksiyonun rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada biz, kolesterol kese taşlarının bakteriyel yapısı, bu taşlarda ve kese dokusunda mikrobiyolojik kültür, histopatolojik boyama, polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemleri ile *Helikobakter pilori* varlığını araştırdık.

Bu çalışmada safra kesesi taşı olan 48 hasta incelendi. *Helikobakter pilori* ve diğer bakteriler için safra kesesi kültürü yapıldı. Safra kesesi aynı zamanda 3 histopatolojik boyama metodu (Warthin-Starry, haematoxylin-eosin and gram boyama) ile *H.Pilori* araştırıldı. Safra kesesi taşlarında, 16S rRNA-PCR amplifikasyon ile *H.pilori* araştırıldı. Kontrol grubu olarak postmortem, kese taşı olmayan hastaların keselerinde 3 histopatolojik metod ile *Helikobakter* araştırıldı.

Safra kesesi kültürlerinde, *E.coli*:6, *pseudomonas*:4, *clostridium*:2, *H.pilori*:3 hastada üretildi. Safra kesesi taşlarında, PCR amplikasyon ile 4 hastada *H.pilori* bulundu. *Helicobacter*, 3 histopatolojik metod (hemotoxilen-eozin:1, Warthin-Starry:6 and gram:1) ile toplam 7 örnekte gösterildi. *Helikobakter* 2 farklı histopatolojik metod ile bir örnekte bulundu. *H.pilori*, 3 farklı metod (safra kesesi kültürü, taş-PCR ve warthin-starry) ile 1 hastada bulundu.

Sonuç: Bizim bulgular, kolesterol kese taşlarında, *H.pyloriyi de* içeren bakterilerin önemli rollerinin olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *H.pilori*, histopatolojik boyama, kolelitiazis, kültür, PCR

ABSTRACT

Many studies suggest that different mechanisms are responsible leading to the formation pathogenesis of pigmented and cholesterol gallstones. Recently, many investigators suggest that infection could have an important role in the formation of cholesterol gallstones. In this study, we aimed to investigate the presence of bacterial structures, in cholesterol gallstones and particularly presence of *H.pylori* infection in gallstones by microbiological cultivation, histopathological staining and polymerase chain reaction (PCR).

We examined 48 patients with gallstones in this study. Gallbladder cultivations were done for *Helicobacter pylori* and other bacteria. Gallbladder has also been examined by 3 histopathological staining methods (Warthin-Starry, haematoxylin-eosin and gram staining) for *H.pylori*. 16S rRNA-PCR amplification was performed for *H.pylori* in gallstones. In control group, 20 post-mortem gallbladder without gallstones were investigated by 3 histopathological methods for *H.pylori*.

While different bacteria (E.coli:6, pseudomonas:4, clostridium:2) were isolated in 10 gallbladder samples, *H.pilori* was found in 3 gallbladder samples by cultivation. *H.pilori* was found in 4 gallstones by PCR amplification. *Helicobacter pylori* was demonstrated by 3 histopathological methods, totally in 7 samples (hemotoxilen-eozin:1, Warthin-Starry:6 and gram:1). *Helicobacter pylori* was also found in 1 samples by 2 histopathological methods. *H.pylori* was found in totally 1 samples by a 3 different methods (gallbladder cultivation, gallstone PCR and warthin-starry histopathological method) that we used.

Conclusions: Our data have shown that bacterial population such as *H.pylori* could have a possible role in the formation of cholesterol gallstones.

Key words: Cholelithiasis, cultivation, histopathological staining, H. pylori, PCR

KISALTMA LİSTESİ

Hp:Helikobakter pilori

PCR: Polymerase Chain Reaction

CCK:Kolesistokinin

TPN:Total Parenteral Nütrisyonel

CMV:Sitomegalovirus

USG:Ultrasonografi

ERCP:Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

BT:Bilgisayarlı Tomografi

MR:Magnetik-Rezonans

H.pilori:Helikobakter Piloni

LPS:Lipopolisakkarit

İL-8:İnterlökin-8

TNF:Tümör Nekrozis Faktör

İFN:İnterferon

SOD:Süperoksit Dismutaz

ADH:Alkol Dehidrogenaz

NSAİ:Non-Steroid Anti İnflamatuvar

MALT:Mucosal Associated Lenfoid Tissue

COX-1:Cylo-Oxygenase-1

COX-2 Cylo-Oxygenase-2

İF:İntrensek Faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesinde, kolesterol ve pigment taşlarının oluşmasında farklı mekanizmalar sorumludur.

Daha önceki çalışmalar; pigment taşlarının bilhassa kahverengi tipinin oluşmasında bakterilerin rolünün olabileceğini göstermiştir. Bakteriler; beta glukuronidaz, fosfolipaz, safra asit hidrolaz I enzimleri ile, biliyer lipid hidrolizasyonunu katalize etmekte ve kalsiyum açığa çıkarmaktadırlar, kalsiyuma duyarlı anyonlar ile kalsiyum tuzları oluşmaktadır.

Bu olaylar, kahverengi pigment taşlarının çekirdek teşkilini ve taş oluşumunu hızlandırır. Özellikle propionibakter pigment safra taşı oluşmasında, bu mekanizma bir faktör olarak ileri sürülmüştür. Bunun tersine saf kolesterol taşlarının oluşmasında kolesterol satürasyonu ve solubilitésinin esas olduğuna inanılmaktadır.

Ancak, safra taşı oluşmasında bakterilerin önemi halen tartışmalıdır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, kolesterol kese taşlarında, bakteriyel rRNA ile dokümanete edilen DNA arası benzerlik olduğunun gösterilmesi, safranin mikrobiyolojik analizleri ve safra taşının elektron mikroskopik görüntülenme çalışmaları, kolesterol safra taşlarının gelişiminde bakterilerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Özellikle Propionibakter acnes'in safra taşı oluşumunda bir faktör olarak olabileceği bildirilmesinin yanında, çeşitli çalışmalarda safra örneklerinde ve safra kesesi mukozasında, safraya dirençli Helicobacter türlerinin varlığı ortaya konmuştur. Helikobakter pilori (*Hp*) komponentleri ve H.p'ye karşı oluşan spesifik antikorlar, safra örneklerinde bulundu ve bakteriyel infeksiyonların safra taşı oluşmasında, kolaylaştırıcı bir faktör olduğunu gösterdi. Kolesterol taşlarında H.p içeren mikstt bakteri popülasyonu yanında, H.p'ye özgül-DNA varlığı saptandı.

Biz, yapmış olduğumuz bu çalışma ile safra kesesinin kolesterol taşlarında bakteriyel yapıların mevcut olup olmadığını ve özellikle H.p'nin safra kesesi taşlarındaki varlığını kültür, histokimyasal boyama ve polymerase chain reaction (PCR) yöntemleri ile araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SAFRA KESESİ TAŞLARI

2.1.1. Tanım, epidemiyoloji ve patofizyoloji

Kolelitiazis, safra kesesinde büyük taşların veya mikroskopik kristallerin varlığı olarak tanımlanır. Safra çamuru, safra yollarında veya safra kesesinin içinde, yoğun müsin glikoproteinleri, kalsiyum bilirubin ve kolesterol kristallerinin bulunmasıdır (1,2). Safra çamurunun gelişmesi genellikle taş oluşumundan daha öncedir (3). Koledokolitiazis, koledoktaki taş anlamına gelir.

Kolelitiazisin gerçek insidansı bilinmez. Çünkü, çoğu hastalarda klinik belirti yoktur. Batı Avrupada, tüm toplumun yaklaşık %5-22'si, Amerikada tüm toplumun yaklaşık %10'unda safra kesesi taşı vardır (4,5). Kadınlardaki kese taşı oranı, aynı yaş grubundaki erkeklerden üç kat daha fazladır.

Çoğu safra kesesi taşları, kolesterol (kolesterol içeriği %50 den daha fazla) taşlarıdır, %20-30'u siyah ve kahverengi pigment taşlarıdır (6,7).

Kolesterol safra taşlarının oluşumunu hızlandıran metabolik ve fizyolojik olaylar.

1. Kolesterolün hipersekresyonu ile birlikte, safra kesesi epiteli tarafından artmış müsin sekresyonu ve safra kesesi kontraksiyonunun azalması esas nedendir.
2. Kolesteroleden zengin veziküllerin oluşması ve kolesterol ile safranin hipersatüre hale gelmesidir.
3. Safrada, çekirdeklemeyi engelleyen proteinler (N- aminopeptidaz, fosfolipaz C, fibronektin, immünglobülin-G, M, alfa-1 asit protein, haptoglobilin, alfa 1-antikimotripsin, müsin, apoprotein A-1) ve pronükleatig proteinler arasında, değişen denge nedeni ile kolesterol kristalizasyonunun hızlanması (8,9).
4. Safra kesesi kontraksiyonunun azalması, kesenin depo fonksiyonunun azalması ve bunun sonucunda uzamış safra stazına neden olması. Bunun sonucu olarak, kesenin yeterli dolamaması ve hepatik safra içeriğinin büyük bir kısmının, karaciğerden direk ince barsaklara yönelmesi.
5. Safra kesesinin hareketinin azalması ile intestinal geçiş zamanının azalması, kolelitiazisli hastalarda gözlenen olaylardır.

Son iki faktör, kolik asidin anaerobik bakteriler ile deoksikolik aside dönüşmesi, safra tuzlarının uzun süreli teması ince barsaklarda, hepatik safranin miktarını artırır.

Hidrofobik deoksikolik asit safra tuzu çok daha litojenik olup, safra kesenin hareketini azaltır ve kese taşı oluşmasını hızlandırır (10).

Kolesterol safra taşı gelişmesini artıran epidemiyolojik faktörler (11).

1. Yükselen endojen (puberte, gebelik) veya eksojen (oral kontraseptif, postmenapozal hormon replasmanı tedavisi) östrojenler, safradaki kolesterol saturasyonunu artırır. Safra oluşmasını hızlandırır.
2. Şişmanlık, kolesterol ile safranin hipersaturasyonunu sağlar. Kolesterolü hepatik havuzun genişlemesi ile birlikte, HMG-CoA redüktazın aktivitesini artırır.
3. Hızlı kilo kaybı, beraberinde yağ kısıtlı diyet uygulaması'nda var ise, uzamış safra kesesi stazı ile birlikte, safrada kolesterol salınımını artırır.
4. Yaş ile birlikte, kolesterol 7- alfa- hidroksilaz'ın aktivitesinde azalma, kolesterol saturasyonunda artmaya neden olur ve taş oluşumunu hızlandırır.
5. Hiperlipidemi, safra kese taşı oluşumu ve safra kolesterol hipersaturasyonu ile sıklıkla birlikte.
6. Barsak hareketlerini azaltan hastalıklar (viral infeksiyonlar, ilaçlar, diabetik otonomik disfonksiyon) litojenik sekonder safra asitlerinin (deoksi kolik asit) üretimini artırır ve taş oluşumunu hızlandırır.
7. Genetik risk faktörleri, bazı popülasyonlarda (pima yerlileri, kızılderiiler) kese taşı prevalansını artırır.
8. Uzun süreli parenteral beslenme, kesede safranin uzun süreli stazına neden olur. Taş oluşumunu hızlandırır.
9. İlaç tedavisinin (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, seftriakson, oktreotid) aynı zamanda kese taşı riskini artırıcı özelliği vardır.
10. Medulla spinalis hasarı olan ve terminal ileum hastalığı olan hastalarda, safra taşı prevalansı yüksektir.

Siyah pigment taşlarının oluşması, kolesterol taşlarından farklıdır. Bu taşlar kalsiyum bilirubin, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat ve glikoprotein matriksi içerir (11). Siyah pigment taşlarının patogeneğinde esas faktör, ankonjuge bilirubinlerin, kalsiyumla birleşerek iyi çözünmeyen kalsiyum tuzlarının oluşması ve safra ankonjuge bilirubin supersaturasyonu ile konjuge bilirubinlerin (aşırı hemoliz, siroz, alkolün aşırı kullanılması, pankreatit) artan üretimi sonucudur (12,13,14).

Kahverengi pigment taşları genellikle safra yollarının tıkanması ve safra yollarının anaerobik infeksiyonu ile oluşur. Enterik bakteriyel invazyon, safra çözünürlük dengesini bozar, çözünebilir kolesterolün enzimatik parçalanması ve ankonjuge bilirubinlerin, kalsiyum tuzlarından, serbest safra asitlerinden ve bakteriyel sentetik ürünlerden taş glikoprotein matriksinin oluşmasını hızlandırır. İnflamasyona cevap olarakda, safra epiteli ile sekrete edilen müsin miktarı artar (15,16).

2.1.2. Safra taşı oluşumunda lokal faktörler '

2.1.2.1. Kolesterol kristal çekirdekleşmesi

Kolesterol taşlarının oluşumunda en önemli basamak, satüre safradaki, kolesterol kristallerinin çökmesi ve çekirdek oluşumudur. Kolesterol ve fosfolipidler ünilemler veziküller şeklinde karaciğerden sekrete edilir. Safra asitleri ile birlikte veziküller ve mikst miçellerin oluşumunda, dinamik değişiklikler ortaya çıkar. Mikst miçeller, lipid taşınmasının daha termodinamik stabil şekilleridir ve nispeten çekirdekleşmeye dirençlidir. Safra yollarından bunların geçişi sırasında, veziküller eriyebilir hale gelir ve kümeler oluşturabilirler. Böyle süreçler, çekirdek oluşmasında en önemli noktalardan biridir. Safradaki veziküller homojen değildirler. Kesedeki safra veziküllerinin, hepatik safra veziküllerinin çekirdek oluşma sürecinde içine almaları muhtemeldir. Veziküllerin hepatik ve safra olmak üzere, bu iki tipindeki farklılıklar, içerdikleri lipid miktarının farklı olmasından kaynaklanır. Bu veziküllerde kolesterol oranı, fosfolipid oranından daha fazla olursa çekirdekleşme kolaylaşır (17). Safra kesesinde, safra asitlerinin yüksek konsantrasyonu, miçeller faza dönüşüm sürecinde, kolesterolü tercih eder ve fosfolipidleri içine almaz. Daha sonraki veziküller, kolesterolden zengindirler ve çekirdekleşmeyi kolaylaştırırlar. Safra süper satürasyonu, kese taşı oluşumunda tek başına yeterli değildir ama gereklidir. Safra taşı olmayan çoğu insanda'da safraları süper satüre olabilir (18). Bu incelemeler, kolesterol çekirdek oluşması için, ilave diğer faktörlere gereksinim olduğunu göstermektedir. Bundan dolayı pronükleler veya antinükleer faktörlerin varlığı ortaya atılmıştır. Total safra proteinlerinin içeriği, kristalsiz örnekler ile karşılaştırıldığında, kolesterol kristalli olan safrada daha yüksek oranda olduğu görülür (19). Bu da pronükleatör olarak proteinlerin rolünün olduğunu göstermektedir. Safra kesesi taşlarının oluşmasında, müsinin rolü yoğun bir biçimde çalışılmış konulardan biridir. (20). Yüksek molekül ağırlıklı olan müsin, kese mukusunun esas organik bileşimidir. Multipl oligosakkarit yan zincirleri ile polipeptid çekirdekten ibarettir. Bilirubin, fosfolipid ve

kolesterolleri bağlayan yoğun hidrofobik bölgeleri vardır (21). Bundan dolayı müsin glikoproteinleri, teorik olarak lipid proteinlerini ve miçelleri tuzağa düşürür ve onun bağlantı yerlerine uzun süreli bağlanma özelliği bulunmaktadır. Bu birleşme, lipid membranlarının erimesini kolaylaştırır. Multilameller veziküller şekli oluşur. Kolesterol daha sonra çökmeye başlar. Süpersatüre safraya müsinin ilave olması, kolesterol kristal oluşma zamanını hızlandırır ve başlangıç kolesterol kristal oluşumunun hızlanması, safra kesesi epiteline yakın müsin tabakasında ortaya çıkar (22,23,24). Kristal nükleasyonundan sonra, müsin glikoproteini büyüyen kristaller arasına girer, kolesterol safra taşlarının çekirdeğini teşkil eder, kristal ve taşın büyümesini kolaylaştırır (25,26). Kalsiyum bilirubinat, taş oluşumunda bu yolu kullanması muhtemeldir, çünkü bu yol, safra veziküllerine ve ankonjuge bilirubinlere bağlıdır (27). Müsin hipersekresyonu, insanlarda taş oluşması için bir ön şarttır (28). Müsin sekresyonu, prostoglandinlere bağlıdır ve non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar ile sekresyonu inhibe edilir (aspirin gibi) (29). Müsin salınmasında prostaglandinler yanında, litojenik safra, hidrofobik safra asitleri ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin'de uyarıcı özelliği vardır (30,31,32). İn vitro çalışmalarda, pronükleatör olarak görev yapan bir çok protein saptanmıştır. Bunlardan birisi, düşük molekül ağırlıklı konkanavalin-A'yı bağlayan glikoproteinlerdir. Bu proteinin aynı zamanda, fosfolipaz C gibi hızlandırıcı görevi vardır (33,34). Alfa-1 asit glikoprotein, safrada pronükleatör görev yapan bir proteindir. Ayrıca (aminopeptidaz N, immünglobülin G ve M, haptoglobülin, fibronektin, alfa 1- antikimotripsin, kalsiyum bilirubinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfatın, kolesterol kristalizasyonun oluşmasında rolleri gösterilmiştir (35). Değişik elektrolitlerin safra kesesinden sekresyonu ve glikoproteinlerin, kalsiyumu düzenleyici özelliği vardır (36,37). Bu çalışmalara rağmen, kese taşı olan hastalarda safra kalsiyumunun seviyesi hakkında yeterli veri yoktur. Antinükleatör olarak görev yapan bazı proteinler bulunmuştur. Bunlar apolipoprotein A1, A2 (38), immünglobülin A, biliyer proteinlerdir (39). Lesitin bağlayan biliyer glikoproteinler bulunmuş, bunların kristal büyümesini ve kristal çekirdekleşmesini baskılayıcı etkileri gösterilmiştir.

2.1.2.2. Safra kesesinin rolü

Safra kesesinin mukozal fonksiyonu, safra çamuru ve taş oluşmasında önemlidir. Safra kesesinin sadece depo görevi değil, aynı zamanda emilim, sekresyon gibi fonksiyonlarının yanında, kesenin kolesterolü sentez ve metabolize etme özelliği de bulunmaktadır.

Hidroksi metil glutaril koenzim redüktaz enzimi, kolesterol sentezini düzenler. Aslında bu enzim, karaciğer dokusunda daha fazla, safra kesesinde daha az bulunur. Ancak kolesterol esterifikasyonunu katalize eden bu enzimin aktivitesi, safra kesesinde karaciğerden birkaç kat daha fazladır. (40).

Kolesterol metabolizması değişmemesine rağmen, safranin saturasyonu ve kolesterol içeriği değişebilir, bu durum kesede taşı olan hastalarda saptanmıştır.

Kese epiteli bu süreçte, safrayı asidifiye eden hidrojen iyonu ve müsin sekrete edebilir (41). Aynı zamanda güçlü bir konsantre etme kabiliyeti ile birlikte su ve elektrolit absorbe etme özelliği vardır (42). Sekresyon ve absorpsiyon süresindeki değişiklikler, litojenik süreçte rol oynayabilir. Kese taşı olan insanlarda, kesedeki safranin asidifikasyon etme özelliği bildirilmiştir. Bu önemli bir bulgudur çünkü, kalsiyum tuzlarının artması, yüksek PH'ı tercih eder (43,44). Daha sonraki çalışmalarda, biliyer asidifikasyon ve iyonize kalsiyum konsantrasyonunun, kolesterol taşı olan hastalarda değişmediği gösterilmiştir (45).

Normal safra kesesinin kontraksiyonunun, safra kesesi taşının oluşumunu engelleyici özelliği vardır. Çünkü safra kesesinde oluşan staz, kese taşı ve çamurunun gelişmesinde önemli bir aşamadır. Staz oluştuğunda, müsin jelleri safra kesesi lümeninde birikebilir. Bu jellerin artan yoğunluğu, mekanik boşalmayı engelleyebilir. Artan kolesterol çekirdeklenmesi, kristalin büyümesi, enzimatik veya non enzimatik bilirubin konjugatlarının hidrolizasyonları daha sonra ortaya çıkacaktır. Ankonjuge bilirubin oluşması, kalsiyum ile birlikte artar.

Gebelik ve parenteral beslenme gibi durumlarda, staz ile birlikte safra kesesinde diğer değişiklikler görülür (46). Hormonal değişiklikler ve prostaglandinler bu durumların çoğunu izah eder. Hormonların değişikliklerinin çoğu, gastrointestinal polipeptid olan, kolesistokinin (CCK) ile ilişkilidir. Bu hormon intestinal hücrelerden, yemek sonrası salınır ve oddi sfinkterinin relaksasyonunu ve kese kontraksiyonunu sağlar. Total parenteral nütrisyon (TPN) ile beslenme veya açlık durumlarında, CCK sekresyonunun baskılanması, safra kesesi hareketlerinin azalmasına neden olur (47,48). CCK antagonisti olan, somatostatin analogu oktreotidinde, kese hareketini baskılayıcı özelliği vardır (49). Şişman hastalarda, CCK'ne kese duvarının cevabı azalmıştır (50). Bundan dolayı parenteral beslenme, açlık, somatostatin veya analoglarının kullanımı, şişmanlık kese çamuru ve taş oluşumunu hızlandırabilir. Gebelerde, progesteronun yüksek seviyeleri, kese duvarının düz kaslarının kasılmasını baskılayarak, taş ve çamur oluşumunu hızlandırabilir

(51). Medulla spinalis hasarında, safra stazı artırır ve kese taşı oluşumunu hızlandırabilir (47).

2.1.2.3. Enfeksiyon

Kese taşlarının patogeneğinde enfeksiyonların rolü, her zaman tartışma konusu olmuştur ve hala üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Daha önceki çalışmalarda sadece pigment taşlarının oluşmasında enfeksiyon suçlanmıştır (52). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, kolesterol taşlarının oluşmasında enfeksiyonun rolünün olduğunu göstermektedir. Moleküler teknikler kullanılarak, enterobakter ve propiyonobakter acnesi'de içeren, bakteriyel-DNA mikst kolesterol taşlarında bulunmuştur (53). Elektron mikroskopisi kullanılarak, mikst kolesterol taşlarının pigment kısmında bakteriler gösterilmiştir (54). Mikst taşların patogeneğinde, bakteriyel kolonizasyonu içeren çekirdeğin, çoğu saf kolesterol taşlarından farklı olduğu gösterilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonların, taş oluşmasındaki etkileri taşın büyümesinde veya oluşumunu hızlandırmasından kaynaklanır. Bundan dolayı, bir hipotez ortaya konulmuştur. Kolesterol litojenesis, safranin kolesterol süpersatürasyonu ile sonuçlanan, biliyer lipidlerin hepatik sekresyonunda, değişiklikler ile başlar. Kesede mûsin hipersekresyonu ve staz gelişmesi, kimyasal mediatörlerin rolünün olduğunu göstermektedir. Muhtemelen safra, giderek daha fazla konsantre olmakta ve nispeten veziküler fraksiyon zenginleşmektedir. Artan veziküller, kümeler oluşturmaya başlar. Safra stazı geliştiğinde, çekirdek oluşmasını baskılayan ve hızlandıran faktörler arasında bozulan denge, hızlandıran faktörler lehine artar ise, bu durum kolesterol kristal oluşumu ve çekirdekleşmeyi kolaylaştıracaktır. Oluşan kristaller, safra kesesinin içindedir. Kalsiyum, bilirubin ve mûsin gibi bileşikler konglomeratlar oluşturur ve kristallerin büyümesi kolaylaşır. Safra kesesinde staz devam ederse, kolesterolün boşalması zorlaşır ve taş oluşumu artar.

2.1.2.4. Pigment taşları

Pigment taşlarının veya kalsiyum bilirubinatlardan patogenezi, kolesterol taşlarına nazaran daha az anlaşılmıştır. İndirekt bilirubin karaciğer tarafından alınır ve glukuronik asitle konjugasyona uğrar. Diglukuronidler şeklinde sekrete edilir, fakat ankonjuge monoglukuronidlerin küçük miktarı kalır. Safra tuzları, ankonjuge bilirubin ve bilirubin monoglukuronidlerin sekresyonu için gereklidir (55). Bilirubinin ankonjuge şekli hidrofobiktir. Bilirubin polimerleri veya kalsiyum tuzları gibi çökekti oluşturabilir (56). Asidik çevre, bilirubin ve kalsiyum dengesini değiştirebilir. Safra kesesi mukozasında,

asitik ortam oluşmadığında, kalsiyum iyonları suda daha fazla çözünür ve kalsiyum tuzlarının çökmesini hızlanır. Aynı zamanda, müsin glikoproteinleri, mukozadan salınan hidrojen iyonlarını tutarak, ortamın pH'ını yükseltir (57). Safra tuzu konsantrasyonu ve bilirubinin çözünürlüğü azalır. Uzamış açlık süresince veya safra stazında, safra daha asidik pH'ya sahip olup, konsantrasyonu artar. Bu durumda, bilirubin daha az çözünür ve daha konsantre olur, bu durum çökmeyi hızlandıracaktır (58).

Fosfolipidlerin, pigment çamuru oluşmasında muhtemel rolleri vardır (59). Çalışmalarda fosfolipidler, pigment taşlarının çekirdeğinde tespit edilmişlerdir (60). İlave olarak yüksek fosfolipid konsantrasyonu, bilinmeyen bir mekanizma ile ankonjuge bilirubinin çözünürlüğünü değiştirebilir (61). Karbonhidrattan zengin diyet, yağ asid sentetaz gibi enzimleri uyararak, fosfolipid sentesini artırabilir. Bu işlem taş oluşumunda önemlidir.

Parenteral beslenme ve benzer durumlarda enzimlerin bu uyarısı, yüksek hepatik safra fosfolipid konsantrasyonunu açıklayabilir. Bilirubin ve kalsiyumun, biliyer konsantrasyonlarındaki değişiklikler taş oluşumunu hızlandırmaktadır. Safra kesesinde bilirubin ve kalsiyum, miçellerin yüzeyinde, safra tuzlarına bağlanan bilirubin ile miçeller tarafından taşınır (62). Bilirubin konsantrasyonu, safra tuzu erime kapasitesini aşarsa, bu durumda, kalsiyum bilirubinatlar çökecektir. TPN'daki hastalarda, kalsiyum ve bilirubin'in karaciğer içi safra konsantrasyonları artar, buna karşın safra kesesinde sadece kalsiyumun safra konsantrasyonu artar (63), kolesterol, fosfolipid, safra tuzlarının konsantrasyonları değişmez (64). Bundan dolayı biliyer kalsiyum konsantrasyonu ve bilirubin/safra oranı, TPN'lu hastalarda artacağından, kalsiyum bilirubinat tuzlarının süpersatürasyonu ile çökeltiler oluşmaktadır.

Kalsiyum dengesi, siyah ve kahverengi pigment taşlarının oluşmasında, çok önemlidir. Çünkü, her iki örnekte de kalsiyum bilirubinat ön plana çıkar. Karaciğerdeki safra, kalsiyum karbonatla süpersatüre olur. Kese epiteli, safrayı asidifiye eder ve kalsiyum karbonatın çözünürlüğünü artırır. İnflamasyonlu safra kesesinde, safrayı asidifiye etme özelliği kaybolur ve pigment taşlarının oluşmasına yardımcı olur. Safra kese epiteli, safraya muköz glikoproteinleri sekrete eder, bunlar bilirubin ve diğer hidrofobik lipidleri bağlar. Bu maddelerin varlığı, kahverengi ve siyah pigment taşlarında gösterilmiştir.

Biliyer staz ve uzun süreli aç kalan hastalarda, pigment çamuru ve taşın oluşumu hızlanacaktır. Safra oluşumunda, biliyer stazlı hastalarda bir çok değişiklikler ortaya çıkar. Safra asitlerinin, karaciğer içi safra konsantrasyonları azalır. Aynı zamanda, safra

asitlerinin kesedeki konsantrasyonu da azalır. Total lipid konsantrasyonu başlangıçta artarsada daha sonra azalır (65). Stazlı hastalarda, safra kesesi mukozasının su emiliminin artması sonucu, kalsiyum ve bilirubinlerin safra konsantrasyonu açlıkta artacaktır (66). Açlıkta safra pH'sı azalır. Bu değişiklikler kalsiyum bilirubinat çökelmesi oluşumunu kolaylaştırır.

Pigment taşlarının aynı zamanda, kronik düşük şiddetli infeksiyon ve safra yolları infeksiyonu gibi, beta-glukronidaz enzim seviyelerini artıran durumlar ile birlikteliği vardır (67). Biliyer beta glukronidazın rolü tartışmalıdır. Bununla beraber, bu enzim tarafından konjuge bilirubinlerin hidrolizi sonucunda, monoglukronid ve ankonjuge şekiller oluşur. Siyah pigment taşlarının oluşmasında, bu enzimin rolü tartışmalıdır. Beta-Glukronidaz, infekte olmayan safrada tespit edilmiştir. Bu durumda enzim muhtemelen epitelden salgımlanmaktadır (68,17). Bundan dolayı bilirubin dekonjugatları, biliyer infeksiyonun yokluğunda ortaya çıkabilir. Böyle durumlarda safra kesesi stazi, kalsiyum bilirubinatlarm çökmesinde gerekli olacaktır. Aynı zamanda, bilirubinlerin nonenzimatik hidrolizide görülür (69).

Pigment taşı oluşumunda, diğer bir faktör, karaciğer bilirubin ekskresyonun artmasıdır. Bu artan ekskresyon, kronik hemoliz, orak hücreli anemi, talassemisi gibi kan hastalıklarında muhtemel patojenik faktördür (70,71). Bu hastalarda yüksek safra bilirubin değerleri ve karaciğerden fazla miktarda bilirubin oluşumu vardır.

2.1.2.5. Diğer lokal faktörler

2.1.2.5.1. Genler (With-1 ve ApoE)

Kolesterol taşlarının oluşmasında, diğer ilginç gelişme spesifik genetik faktörlerin rolüdür. Otozomal dominant yolla, kese taşı oluşmasında katkısı olan bir gen, farelerde tespit edilmiştir. Bu gen ile farelerin hidroksimetil glutaril koenzim-A redüktaz enzim aktivitesini azaltmadığı görülür ve yağlı diyet alındığında, kolesterol sentezi artar (72).

Bu farelerde aynı zamanda, safrada kolesterol süpersatürasyonu ve biliyer kolesterol sekresyonunun artmış olduğu görülür. Kolesterol 7-alfa hidroksilaz ve sterol-27 hidroksilazın aktivitesi safra tuzu sentezi için hız belirleyici enzimlerdir. Bu genlerin homologu, henüz insanlarda bulunamamıştır. İnsanlarda genetik faktör olarak, Apolipoprotein-E loküsünün polimorfizmi tespit edilmiştir. Apolipoprotein-E'nin üç farklı alleli vardır (apoE2, apoE3 (wild tip), apoE4). Bu molekül, diyetle alınan lipidlerin emilimi, transportu, periferel doku ve karaciğer dağılımında rol oynamaktadır. Biliyer lipid

içeriği farklı olmamasına rağmen, Apo- E4 allelinin eksprese eden hastalarda, kesedeki taşların kolesterol içeriğinin arttığı görülür. (73). Apo E4 allelinin sıklığı, taşsız şahıslar ile karşılaştırıldığında, taş nedeni ile kolesistektomi yapılan hastalarda daha yüksektir. Apo E4 allelinin varlığı, sadece litotripsi ile safra taşlarının hızla ortadan kaldırılmasını göstermez aynı zamanda tekrarlayan taşların varlığında gösterebilir (74). E4 allelinin, kolesterol taş oluşturma mekanizması açık değildir. Bu alleller, hepatosit alımını etkileyebilir ve lipidlerin biliyer sekresyonu ve bu yolla kolesterol çözünürlüğünü değiştirebilir. Safrada bulunan bu proteinin E4 allelinin, pronükleatör olarak etki göstermesi muhtemeldir (75).

2.1.2.5.2. İlaçlar

Oktreotid, somatostatinin doğal analogudur. Akromegalili hastalar, uzun süreli tedavide bu ilacı kullanırlar. Akromegali ile birlikte, gastrointestinal nöroendokrin tümörler ve sekretuvuar diyare içinde bu ilaçlar kullanılabilir. Akromegali'li hastalar, bu ilacı kullanan hastalar için karakteristiktir. Bu hastalarda, oktereotid tedavisi başladıktan sonra, taş ve biliyer çamur oluşmasında anormal yüksek insidans gözlenir (76,77). Akromegali için, yüksek doz oktereotid tedavisi alan hastalarda, bir yıllık tedaviden sonra, safra taşı ve çamur oluşma insidansı %67'dir (39). Taş ve çamurun oluşması, oktereotid tedavisinin dozundan ziyade uzun süreli kullanılmasına bağlıdır. Bu olay litojenik safranin oluşumunu sağlar, hepatik safranin sekresyonu ve yapısını bozar (78), açlık durumlarında ise, safra asidine bağımlı safrayı ve duktuler biliyer sekresyonunu inhibe edebilir. Somatostatin ve oktereotid aynı zamanda, yemek sonrası safra sekresyonunu inhibe edebilirler (79,80).

Oktreotid, safra kesesindeki suyun, emilimini hızlandırır ve safrayı konsantre hale getirir (81). Oktreotid, safradaki kalsiyum, total protein, bilirubin monoglukuronidlerinin miktarını artırabilir (82). Kolesterolü, safra asidini veya kolesterolün biliyer konsantrasyonunu etkilemez (83). Oktreotid ve somatostatin aynı zamanda oddi sfinkterinin hareketini de etkileyebilir.

2.1.2.5.2.1. Seftriakson

Bu seftriakson antibiyotiği, safraya divalent anyon olarak ekskrete edilir. Bilirubin, kalsiyum ve karbonat anyonları ile aynı şekilde, safrada taş ve çamur oluşumunu hızlandırabilir. Safra kesesinde konsantre olduğu için, safradaki seftriakson konsantrasyonu safrada, serum konsantrasyonundan yaklaşık 20-150 kat daha fazladır (84).

Aslında antibiyotikle ilişkili safra çamuru, kalsiyum /seftriakson oranının 1/1 olduğunda, bilirubin granülleri ve küçük miktarda kolesterol monohidratları oluşturabilir. Bu bileşikler mikroskopide, kolesterol kristallerinin bir tabakası olarak ortaya çıkar. Daha önce yapılan çalışmalarda, seftriakson ile ilişkili safra çamurunun oluşma oranı %25-46 olarak bulunmuştur (85). Bu ilaçla tedavi edilen hastaların sadece %19' unda biliyer belirtiler ortaya çıkmaktadır. ilaçla oluşan safra çamuru, ilaç tedavisi kesildikten sonra hızla geriler. Safra taşı, biliyer kolik, akut kolesistit gibi klinik tablo yapabilir (86). Lyme hastalığının tedavisinde, uzun süreli bu ilacı alan hastaların %1,8'inde, safra kesesi ve safra yollarında patolojiler gözlenmiştir. Bu ilaçları kullanan hastaların, genç yaşta olması, günde 2gr'dan daha yüksek dozda almaları, safra çamuru gelişme riskini artırmaktadır. Bu ilacı kullanan ve daha sonra kolesistektomi uygulanan hastaların yaklaşık %86'ında, safra kesesinde 2-10 mm çaplarında taşlar bulunmuştur (87). Safra kesesi taşı oluşumunda risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Safra kese taşı oluşmasında risk faktörleri

Yaş	İleri yaş
Vücut değişiklikleri	Obesite, kilo kaybı
Çocuk doğurma	Gebelik
İlaçlar	Filbrik asit deriveleri, steroidler, kontraseptifler, Oktreotid, seftriakson
Etnik	Skandinavya ırkı, kızıl derililer
Aile	Safra taşı aile hikayesi
Cinsiyet	Kadın
Beslenme	Total parenteral beslenme
İleal ve diğer metabolik hast	Crohn, Diabetes Mellitus, Kronik hemoliz, alkolik siroz
	Primer biliyer siroz, trunkal vagatomi vs

2.2. Klinik

Safra taşlarının oluşumu sonucu, gelişen komplikasyonların klinik göstergeleri farklılık gösterecektir. Ağrının yeri, süresi, kitlenin varlığı, ateş ve laboratuvar değerleri, doğru tanı konulmasında yardımcı olacaktır. Kese taşı komplikasyonları ve ayırıcı tanısı Tablo 2'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Safra taşlarına bağlı komplikasyonların ayırıcı tanısı

Değişiklikler	Biliyer kolik	Akut kolesistit	Kronik kolesistit	kolanjit	akut pankreatit
Ağrı yeri	Epigastrium	Sağ üst kadranda	sağ üst kadranda	sağ üst kadranda	epigastrium
Ağrı süresi	<3 saat	>3 saat	değişken	değişken	değişken
Kitle ele gelmesi	hayır	evet	hayır	±	±
Ateş	--	±	±	±	±
↑beyaz küre	--	±	±	±	±
↑amilaz	--	±	---	±	±
*					

2.2.1. Biliyer kolik

Safra kesesinde taşı olan hastaların, yaklaşık olarak 1/3'ünde klinik belirti gözlenir. Biliyer kolik ağrısı, sistik kanalın taş ile tıkanması sonucu ortaya çıkan bir spazmdır. Akut kolesistitdeki ağrı ise, safra kesesi duvarının inflamasyonu ile oluşur (88). Kolaylaştırıcı bir faktör olmaksızın, sıklıkla kolik ağrısı gelişebilir. Tipik olarak ağrı, ani başlar, 15 dakikalık yoğun ağrılı periyotlar ile birlikte, yaklaşık 3 saat devam edebilir. Ağrı, sağ omuza ve interskapuler alana yayılım gösterebilir (Tablo 2). Tüm dünyada biliyer ağrı hakkında yanlış görüşler vardır ve bu yanlışlıklar şöyle özetlenebilir. a) Biliyer kolik tabiri yanlıştır, çünkü ağrı devamlıdır ve kolik değildir. b) Ağrı yeri primer olarak epigastriumdur, buradaki ağrıyı nonbiliyer olarak yorumlamak yanlıştır. c) yağ intoleransı oluşması, biliyer kolik tarzı bir ağrının özelliği değildir.

2.2.2. Akut kolesistit

Akut kolesistit'in en yaygın nedeni, akut inflamasyon ile sonuçlanan kese taşları ile sistik kanalın tıkanmasıdır. Akut kolesistit vakalarının yaklaşık %90'ında, safra kesesinde taş vardır. Akut kolesistit'in klinik tablosu, lokal inflamasyon (sağ üst kadranda kitle, hassasiyet) ve sistemik toksisiteyi (ateş, lökositoz) içerir. Akut kolesistit atağı geçiren hastaların çoğunda, daha öncede geçirilmiş bir atak vardır. Akut kolesistitdeki ağrının tipik özelliği, üç saatten daha uzun sürmesi, daha sonra ağrının epigastriuma ve sağ üst kadrana yerleşmesidir. Klinik değişikliklerin bu sırası, önce visseral periton sonra parietal peritonun olaya iştirak etmesi ile oluşur. Yaşlı hastalarda klinik tablo hafif olup,

lokalize hassasiyet tek bulgu olabilir, ateş ve ağrı olmayabilir (89). Hastaların %30 - 40'ında, kese ve komşu omentum palpabl kitle olarak ele gelebilir. Sarılık, akut kolesistitli hastaların yaklaşık %15'inde görülür. Sarılığın patogenezi, sistik kanalda sıkışan taşa ikincil, inflamasyon ve ödem gelişmesidir. Hidropik kese, koledok veya birleşik hepatik kanalın kompresyonuna neden olur ve Mirizzi sendromu gelişebilir. İlerlemiş vakalarda, kese açık renklidir (mukoid sıvı ile doludur ve safar kese hidropsu gelişir). Nadir olmakla birlikte, büyük kese taşlarının yapmış olduğu erozyon sonucu, genellikle duodenuma perforasyon olabilir. Daha sonra taş, pilor kanalı, duodenum, terminal ileum tıkanıklığına neden olabilir (gastrik çıkış obstrüksiyonu veya Bouveret sendromu gibi). Kronik kolesistitli hastalarda, genellikle daha önceden hasta, akut kolesistit veya biliyer ağrı atakları geçirmiştir. Bunun sonucu olarak, kese fibrotik bir hal alır ve kese palpe edilmeyebilir. Biliyer kolik, ani olarak başlar, 15 dakikalık yoğun bir ağrılı periyot ile birlikte üç saatten daha uzun sürebilir.

Akut kolesistitli hastaların, yaklaşık %5-10'unda safra kesesinde taş olmayabilir. Bu durum, ağır bir ameliyat geçiren yaşlı hastalarda, uzun süreli parenteral beslenenlerde, büyük travma geçiren ve geniş yanığı olan hastalarda ortaya çıkabilir. Patogenezi genellikle, kimyasal inflamasyon, iskemi ve biliyer staz suçlanmıştır. Komplikasyonlar, taşlı kolesistitten çok, taşsız kolesistitte ortaya çıkar. Safra kesesinin ultrasonografik incelemesi, safra kesesinde taş varlığından şüphelenilen hastalarda ilk uygulanacak tetkiktir.

Nadir olarak, sitomegalovirus (CMV), kriptosporidia gibi infeksiyonlar kolesistite veya immün yetmezlikli hastalarda kolanjite neden olabilir.

2.2.3. Koledokolitiazis

Koledokolitiazis, koledokta taşın bulunmasıdır. Akut süpüratif kolanjit, koledokolitiazisin en sık komplikasyonudur. Bu komplikasyonda, %70 oranında klinik olarak, ağrı, sarılık, ateş (üşüme ve titreme) vardır. Charcot'un triadı olarak adlandırılır. Hastalık ilerlerse hipotansiyon, bilinç kaybı, endotoksemik şok ve multipl karaciğer apsesi görülebilir. Diğer taraftan kolanjit, bazen kısa süreli olur ve kendini sınırlayabilir. En sık görülen infeksiyöz ajanlar E. coli, Klebsiella, Psödomonas ve %15 oranında anaerob infeksiyonlardır. Akut biliyer pankreatit diğer bir komplikasyondur (90). Pankreatiti, kolesistitten ayırmak zor olabilir. Hiperamilazemi, hem pankreatit hem de kolesistitli hastalarda yüksek bulunabilir.

2.2.4. Kese taşı ile oluşan Pankreatit

2.2.4.1. Tanım, epidemiyoloji ve patofizyoloji

Akut pankreatitli hastaların yaklaşık %50'sinden daha fazlasında temel neden safra kesesindeki taşlardır. Akut biliyer pankreatitin oluşmasında birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlardan birisi, birleşik safra yollarındaki, taşın yer değiştirerek, major papillayı tıkaması ile klinik tablonun başlamasıdır. Bu tıkanıklık devam ederse, biliyer ve pankreasın lümen içi basıncı artar, hızlı bir şekilde pankreatik ödemden, hemoraji ve nekroza kadar ilerleyen tablo oluşur. Bu teori, akut pankreatitli hastaların %90'ının dışkısında, kese taşlarının bulunması ile doğrulanmıştır. Diğer bir teori ise, yer değiştirerek gelen taşın major papillayı rüptüre etmesidir. Bu, geçici veya sürekli olarak pankreatik sfinkterin yetersiz çalışmasına neden olur. Safra, aktive olmuş enzimler, bakteri ve toksinler pankreatik kanala geçer ve daha sonra akut pankreatit oluşur. Üçüncü bir teori, major papillada sıkışan kese taşı ile, pankreatik ve biliyer kanal arasında birleşik kanal aracılığı ile pankreatik kanala safranin kaçışı sonucu pankreatit gelişebilir. Bu üç teorinde kese taşı olan hastalarda, pankreatit gelişmesinde katkıları olması muhtemeldir (91)

2.2.4.2. Klinik belirtiler

Akut kese taşı ile oluşan pankreatitli hastalarda, epigastrium, sol ve sağ üst kadranda ağrısı ile birlikte yaygın karın ağrısı ortaya çıkar. Ağrı tipik olarak ışınsal tarzda sırta vurur. Abdominal ağrı, sabit, şiddetli ve parenteral ağrı kesiciler yapılsa bile, saatlerce devam edebilir. Akut pankreatitli hastalarda, şiddetli bulantı ve ihatçı kusmalar vardır. Orta ve şiddetli biliyer pankreatitli hastalarda, değişen mental durum, sistemik toksisite belirtileri (taşikardi, hipotansiyon, ateş, takipne) muayenede tespit edilir. Serum bilirubin değerlerinin yükselmesine neden olan sıkışan taş ise, cilt ve görülebilir müköz membranlarda sarılık görülebilir. Diafragmanın irritasyonu ile hastaların solunumu sık ve yüzeysel bir hal alır. Palpasyon ve oskültasyon ile toraks muayenesinde, sol akciğer bazalinde solunum seslerinin azaldığı gözlenebilir.

Abdominal palpasyon ile epigastrium ve sağ üst kadranda hassasiyet ve kasılma gözlenebilir. Barsak sesleri, şiddetli pankreatitli hastalarda ve ileus gelişenlerde azalabilir (91).

Ranson kriterleri ile hastalığın gidişi ve şiddeti değerlendirilebilir. Hastanın yatışındaki bu kriterler;

1. Hastanın yaşının 55 yaşından fazla olması

2. Beyaz kürenin 16000/mm³ üzerinde olması
3. Serum glukoz değerinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması
4. Serum laktat dehidrogenaz değerinin 350 IU/L'nin üzerinde olması
5. Serum aspartat aminotransferaz değerinin 250 U/L'nin üzerinde olması

Hastaneye yatışından itibaren 48 içindeki kriterler;

1. Hematokrit değerinin 10'dan daha fazla azalması
2. Kan üre nitrojen değerinin 5 mg/dL'den daha fazla artması
3. Serum kalsiyum değerinin 8 mg/dL'den daha düşük olması
4. Parsiyel O₂ basıncının 60 mm Hg'dan düşük olması
5. Baz defisitinin 4mEq/L'den daha fazla artması
6. Ölçülen sıvı sekestrasyonunun 6 L'den daha fazla olması (91).

2.3. Tanısal çalışmalar

Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarının değerlendirilmesinde, değişik laboratuvar ve radyolojik tetkikler vardır.

2.3.1. Laboratuvar testleri

Abdominal ultrasonografi, safra kesesinde taşın varlığını göstermek için mutlaka kullanılmalıdır. Ultrasonografi (USG) ile 2 mm'den daha büyük taşların saptanmasında sensitivite ve spesifitesi yaklaşık %95'dir. USG'den önce en az 8 saatlik bir açlık devresi olması gerekir. Kese safra ile dolu ve gergin görünümündedir. USG, koledokolitiazisi olan hastaların yaklaşık %50'sinde tanı koydurucudur (92). İntra ve ekstrahepatik safra yollarının değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. Özellikle distal koledok taşlarında, USG ile doğru tanı koyma oranı yaklaşık %76'dır. USG ile akut kolesistitli hastalarda, perikolesistik sıvı (asit yokluğunda), duvar kalınlaşması (albümin eksikliği olmadan), radyolojik Murphy bulgusunun (hasta nefes alırken proba bastırılınca, hasta nefes alamaz ve nefesini tutar ise pozitif kabul edilir) müspet olması gözlenir.

2.3.1.1. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP)

Koledokolitiazisin saptanmasında en kıymetli metoddur (93). ERCP'nin hem tanısal hem de tedavi edici özelliği vardır. ERCP ile birleşik safra yolunda, taşın görülme oranı yaklaşık %95'dir.

2.3.1.2. Safra mikroskopisi

Hepatik ve duktal safranın incelenmesinden ziyade, safra kesesindeki safranın incelenmesi esas alınmalıdır. Safra çamurunun ve kristallerin değerlendirilmesinde, safra örnekleri aspirasyonla alınır, santrifüj edildikten sonra, ışık mikroskopisinde incelenir.

2.3.1.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans İmaging (MRI)

Özellikle bu tetkikler üç açılı görüntü sağladıkları için, tanı yöntemi olarak ERCP kadar etkilidir (94,95). İnceleme öncesi özel bir hazırlığı gerektirmez. Safra kesesinin daha iyi dolması ve gastrointestinal hareketlerin daha az olması için hastaların birkaç saat aç bırakılması yeterlidir. Bazı uygulamacılar incelemenden önce antispazmodik ajan, ağızdan negatif kontrast veya sekretin kullanımını önermektedir. Sekretin, pankreas ve biliyer kanallardan bikarbonat salınımını artırarak, kanalların daha iyi görüntülenmesini sağlar. Sekretinin ilk etkisi Oddi sfinkterinin kasılmasını sağlamaktır. Bunlar noninvazivdir ancak tedavi edici özelliği yoktur.

2.3.1.4. Hepatobiliyer Sintigrafi

Yüksek oranda spesifite ve sensitivite ile akut kolesistit tanısını doğrular veya ekarte ettirir (96). İki ile dört saatlik bir açlık devresinden sonra, iminodiasetik asit ile işaretli ^{99m}Tc verilir, 30-45 dakika içinde kese, safra yolları ve ince barsaklar görülür hale gelir. Safra kesesi görülemiyorsa, tanı akut kolesistit lehinedir. Yalancı pozitif sonuçlar; uzun süreli açlık, kronik alkolizmde ve kronik kolesistit durumlarında görülebilir (97).

2.3.2. Yaklaşım

Kolelitiazis kliniği değişkendir. Hastalarda hiçbir belirti olmayabilir. Bir veya daha fazla akut kolesistit, kese gangreni, safra kesesi kanseri gibi klinik tablo ile hasta hekime başvurabilir.

2.3.2.1. Asemptomatik taşlar

Tüm taşların yaklaşık %60-80'i asemptomatiktir (98). Diabetik hastalarda, safra kesesi taşlarının doğal gidişi genellikle iyidir (99). Profilaktik kolesistektomiye genellikle ihtiyaç olmaz, ancak yüksek kanser riski olan hastalarda kolesistektomi yapılmalıdır. Kese karsinom riski, 10 mm'den daha büyük polipi, 2,5 cm'den daha büyük taşı, kalsifiye safra kesesi, tifo taşıyıcılığı olan hastalarda yüksektir.

2.3.2.2. Semptomatik taşlar

Daha önce bir atak geçiren hastada, bir yıl içinde tekrar atak gelişme oranı %38-50'dir (100). Bunlarda, biliyer komplikasyonların gelişmesi çok muhtemeldir (101). Komplikasyon gelişme riski yılda %1-2 civarındadır. Semptomatik tedavinin amacı, operasyon riskini azaltmak olmalıdır (102, 103).

2.3.2.2.1. Akut kolesistit

Çoğu hekimler, hasta stabil hale geldikten sonraki, 24-48 saat içinde operasyonu düşünür. İşlemin laparoskopik yapılmasının bir çok avantajları vardır. Bunlar, hastanın operasyon sonrası ağrısının az olması, daha kısa sürede işine dönmesini sağlaması, klinikte yatış süresinin kısa olmasıdır. İleri derecede cerrahi riski olan hastalarda, transpapiller endoskopik kolesistektomi veya perkütan kolesistektomi düşünülmelidir (104,105). Tablo 3'de laparoskopik girişim için kontrendikasyon teşkil eden durumlar gösterilmiştir.

Tablo 3. Laparoskopik kolesistektomi için kontrendikasyonlar

Genel anestezi için yüksek risk
Morbid obezite
Abse, peritonit, fistül ve perferasyon gibi bulgular
Dev taş
Portal hipertansiyon, şiddetli hiperkoagulabilite durumu
Safra kesesi malignitesi
3. Trimesterde gebelik

2.3.2.2.2. Koledokolitiazis

Koledokolitiazis ile birlikte safra kesesinde taşın varlığı düşünülüyorsa hastalığın klinik durumu önemlidir (106,107). Genellikle sarılık, obstrüktif kolanjit, USG'de dilate safra yolları görünümü varsa, en kısa zamanda ERCP, sfinkterotomi ve taş ekstraksiyonu yapılmalıdır. ERCP ile safra yolları temizlendikten sonra, hasta kolesistektomi yapılması için birkaç gün içinde operasyona alınmalıdır. Karaciğer enzimlerinde minimal de olsa bir yükseklik tespit edilirse, bu durumda açık operasyon önerilmelidir. Bu hastalarda, mutlak suretle intraoperatif kolanjiyografi, operasyon sırasında uygulanmalıdır (108).

2.4. Helikobakter Pilon

Başlangıçta Helikobakter pilori (Hp), B tipi kronik gastritin (kronik aktif gastrit) nedeni olarak kabul edildi. Daha sonra yapılan çalışmalarda, H.p'nin peptik ülser hastalığının (duodenal ülser veya gastrik ülser) çoğunda, etyolojik ajan olduğu gösterildi. Günümüzde Hp infeksiyonunun, mide kanseri ve mide lenfoması etyolojisinde rol alan, temel faktörlerden biri olduğu görüşü kabul görmektedir.

2.4.1. Epidemiyoloji

Helikobakter pilori, dünya nüfusunun çoğunda görülen kronik bir infeksiyon hastalığının nedenidir. H.p, yaşam boyu süren kronik gastrite, tüm bakteri taşıyıcılarında ayırım gözetmeksizin neden olurken, bu kronik süreçte bir kısım olgularda, peptik ülser hastalığı, mide kanseri ve mide lenfoması gelişebilmektedir. Bu infeksiyonun spontan eradikasyonu söz konusu değildir. H.p'ye bağlı gelişen kronik gastrit, gastrik atrofiye doğru ilerler ve pangastrit oluşursa, gelişen yeni ortam, H.p'nin devam etmesine uygun olmayacağından, yangının külleri arasında H.p kaybolur. Bu olasılıklar dışında, H.pilon, eradikasyon tedavisi yapıncaya kadar yaşamını devam ettirmektedir.

H.p, çocukluk çağında kazanılan bir infeksiyondur. Fakir ülkelerde çocuklar, bu bakteriyi 2-8 yaşında almaktadır. On yaş civarındaki çocukların yaklaşık %75'i infeksiyonu kazanmış durumdadır. Çocukluk çağında infeksiyon eradike edilse bile, reinfeksiyon sorun teşkil etmektedir. Eradikasyon yapılırsa, tekrar enfekte olma kolay değildir. Yetişkin çağı immünolojisinin, tekrar enfekte olmaya imkan vermediği düşünülmektedir.

Günümüzde zengin, gelişmiş ülkelerde ise çocukluk çağında bu bakteri ile enfekte olma olasılığı çok düşüktür. Bazı çalışmalarda, H.p'nin görülme sıklığı %0-5 arasındadır. Zengin ülkelerde erişkinlerde ise, Hp görülme sıklığı %20-60'dır. Yaş ile bu sıklık artmaktadır. Bu sıklığın nedeni ise, çocukluk çağında alınan infeksiyonun taşınması olarak kabul edilir.

Epidemiyolojik veriler, çocukluk çağı sosyoekonomik koşullarının, en önemli belirleyici neden olduğunu ortaya koymaktadır. İnfeksiyonun fakir ülkelerde daha yaygın olduğu bir gerçektir.

2.4.2. Helikobakter pilori'nin bulaşma yolları

Helikobakter pilorinin doğal kaynağı bugün için bilinmemektedir. İnsan dışı bir rezervuar kesin olarak gösterilememiştir. Bazı doğal ve hayvan kaynakları bildirilmiş ise

de, bu doğrulanamamıştır. H.p insan midesinde, mide epiteline temas halinde, mukus tabakası içinde yaşamaktadır. Mide dışında, gastrik metaplazi veya ektopik mide alanlarındada yaşayabilir.

H.p'nin cinsel yolla veya öpüşmekle bulaşmadığı kabul edilir. Enfeksiyonun aile içi bulaşmasının, özellikle çocuklar arasında olduğu düşünülmektedir. Hayvanlardan insanlara bulaşan bir enfeksiyon olma olasılığı çok zayıftır. Bu enfeksiyonun bulaşmasında, fekal-oral, oral-oral yolun da rol oynadığı kabul edilmektedir. H.p bulaşmasındaki risk faktörleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Helikobakter pilori ile enfekte olmada risk faktörleri

Fakir bir ülkede doğmak
Sosyo-ekonomik koşulların kötü olması
Kalabalık bir ailenin bireyi olmak
Yurt gibi kalabalık bir ortamda yaşamak
Yaşam koşulların temiz olmaması
Tüketilen yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması
Ebeveynlerin Hp taşıması
Enfekte mide içeriğine maruz kalma

2.4.3. Helikobakter pilori'nin özellikleri

Helikobakter pilori, gram negatif, çubuk şeklinde spiral bir bakteridir. 0,5-3 mikrometre boyutlarında olup, unipolar, 3-6 arasında değişen kamçısı vardır. Kamçıları ile mide suyu ve mukus tabakası arasında rahatça hareket edebilme yeteneği kazanmıştır. Bu bakteri, mide asidine karşı oldukça hassastır. Mide asit salgısının azaldığı durumlarda (ateşli hastalıklar, viral enfeksiyonlar gibi) kolayca yüksek hareket kabiliyeti ile midenin asidik lümeninden mukus tabakasının yüksek pH'lı ortamına geçmektedir. H.p, nötral pH'da optimum üreme gösterir. Mide epiteli ile mukus tabakası arasına yerleşir. Bu, midenin hafif alkali yapısı H.piloriyi, midenin bakterisidal etkisinden korur. H.p, salgıladığı üreaz ile üreyi parçalar ve ortaya çıkan bikarbonat ve amonyum, ortamı bu bakterinin yaşaması için uygun hale getirir.

Helikobakter pilori ve mide arasındaki temas-yapışma, bakterinin salgıladığı adezinler ile olmaktadır. Enteropatojenik E-kolide olduğu gibi, H.p'de mikroskopik

yapışma ya da adezyon çıkıntıları (ayakçıklar) oluşturarak, mide epitelini ile ilişki sağlar. H.p, mikroaerofilik ortamda, yavaş üreyen bir bakteridir.

2.4.3.1. Helikobakter pilori'nin virulans faktörleri

Birçok bakteriyel hastalık, etken bakterinin özgül virulans faktörleri ile oluşmaktadır. H.p, virulans faktörlerden oldukça zengin bir bakteridir. Fakat bu faktörler ile konakta oluşan yanıt, çoğu kez konağa minimal zarar verirken, bazı olgularda uzun süreçte denge, konak aleyhine bozularak, çeşitli mide hastalıklarına neden olmaktadır.

Helikobakter pilori, flagellası sayesinde hareket edebilmektedir. Antruma lokalize olan bakteri, korpusta da zamanla yerleşebilmekte ve pangastrit yapabilmektedir. Gastrik metaplazi geliştiğinde, bulbusa göç ederek, bulbusta iltihaplanmaya neden olmaktadır. H.p'nin en önemli özelliği, aşırı üreaz enzimi salgılamasıdır. Üreaz, üreyi parçalayarak amonyum ve bikarbonat oluşturur. Açığa çıkan amonyağın, mide epitelinde hasar yaptığı gösterilmiştir.

Bazı araştırmacılar, bazı virulans faktörlerini göz önüne alarak, H.piloriyi iki tipe ayırmışlardır. Tip I'in hem epitel hücrelerinde vakuol oluşumuna neden olan, vakuol yapan sitotoksin (Vac A), hem de sitotoksin ile ilişkili antijen (Cag A) içerdiği, Tip II'nin ise, VacA ve Cag A içermediği kabul edilmektedir. Tip I'in, duodenal ülser ve aşırı inflamasyon ile birlikteliğinin sık olduğu gösterilmiştir. Tip I'in atrofik gastrit ve mide kanseri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüşse de deliller henüz yeterli değildir.

Gram negatif bakterilerin en önemli virulans faktörü, lipolisakkarit (LPS) yapısında endotoksinidir. H.p'nin LPS aktivitesi düşüktür. Bu özelliği, bakteriye uzun yıllar yaşama şansı sağlaması yanında, enfeksiyonun uzun yıllar devam etmesine de imkan sağlar.

H.p'nin invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması, mide bezlerinin lümeni içerisine saklanabilmesi, konakçının savunma sisteminden etkilenmemesine olanak sağlar. Konakçı bağışıklık sistemi, bakterinin salgıladığı faktörler nedeni ile bakteriden haberdardır. H.p'den açığa çıkan kemotaktik proteinler, etkilenmiş mide epitelinden açığa çıkan interlökin-8'in (IL-8), kemoatraktif proteinlerin, sitokinlerin, nötrofil ve lenfositlerin ortama göç etmesine yol açar. Ayrıca mononükleer hücreler ve nötrofillerden salgılanan interlökinler, tümör nekrozis faktör (TNF), interferon (İFN), inflamatuvar yanıtın yanı sıra, immünolojik yanıtın (lokal veya sistemik) oluşmasına neden olur.

H.p'nin kendini savunma amacı ile geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi, superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz üretmesidir. Bu iki enzim, H.p'nin

nötrofillerinin fagositik vakuolünde yok edilmesini önlemektedir. SOD, süperoksiti hidrojen peroksit'e dönüştürür, katalaz da hidrojen peroksiti, oksijen ve suya parçalar. H.p'nin oksidaz aktivitesi de vardır. Su ve peroksid dizmutaz aktivitesinden yoksun mutant H.p'nin, hayatta kalma şansı bulunmamaktadır. Bu enzim (SOD), H.pilori için yaşamsal önem taşımaktadır. İnfekte bireylerin, lamina propriasında görülen kronik inflamasyonlu alanda, H.p'ye karşı IgM, IgA, IgG, lenfosit ve plazma hücrelerinin bulunmasına rağmen, H.p korunma özellikleri ve yaşam koşulları nedeni ile, konağın savunma sisteminden kaçmaktadır. Bu nedenle, süregelen inflamasyonun yanı sıra, H.p'de yaşamına devam etmektedir. Tablo 5'te H.p'nin virülans faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 5. Helikobakter pilori'nin virülans faktörleri

Faktör	Etki
Spiral şekil	mukusta hareketi sağlar
Flagellalar	mukusta yüzmeyi sağlar
GM3 ganglioizid	mide mukus epiteline seçicilik
Lewis aglütininlerine bağlanma	
Üreaz	midede yaşam koşullarını ayarlar
Katalaz	H ₂ O ₂ 'den korur
Fosfolipaz	mukus ve epitel metabolizmasını bozar
Proteaz	epitel ve mukus membranını bozar
Vakuol yapıcı toksin	epitel hücresinde hasar oluşturur
Düşük molekül ağırlıklı proteinler	nötrofil ve mononükleer hücreleri çeker

2.4.3.2. Helikobakter pilori enzimleri

Helikobakter pilori, metabolik gereksinimleri için virülansı gösteren bir çok enzim üretmektedir. Midede kolonizasyonu kolaylaştırmak için, aşırı miktarda üreaz salgılar. Ayrıca, ürettiği fosfolipaz ve proteaz ile de hem mukus hem de mukoza üzerine hasar yapıcı etki ortaya koyar.

Helikobakter pilori'nin ürettiği üreaz, alkol dehidrogenaz (ADH), fosfolipaz ve proteolitik enzimler, mukus ve mide epiteli için toksik özelliği vardır. ADH'n oluşturduğu asetaldehit, mukozal hücreleri için toksiktir. Fosfolipaz ve izolesitin oluşmasına neden olur, neticede mide epitelinde hasara yol açar. Katalaz ve sodyum dismutaz, toksik oksijen metabolitlerini zararsız suya çevirir. Bu mekanizma, bakteriyi nötrofillerin öldürücü

etkisinden korur. H.P'nin ürettiği enzimler, midenin normal lüminal ve mukozal ortamını bozmakla birlikte, kendisi için uygun yaşam koşullarını sağlar. H.p ile ilişkili enzimler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Helikobakter pilori'nin enzimleri

Enzim	Etkisi
Üreaz	Hp'nin yaşam koşulunu sağlar
Toksik enzimler	
<i>Fosfolipaz</i>	Toksik lizolesitin teşekkülü
<i>Alkol dehidrogenaz</i>	Asetaldehit teşekkülü
Proteolitik enzimler	
<i>Proteolitik aktivite</i>	Proteinleri parçalar
<i>Hemolitik aktivite</i>	Eritrositlere karşı etki
Antioksidan enzim	
<i>Katalaz</i>	Makrofajlarda canlı kalmasını sağlar
Sodyum dismutaz	Oksijen metabolitlerini inaktive eder
Metabolik enzimler	
Laktat dehidrogenaz	Pürivatı laktata çevirir
Pürivat dekarboksilaz	Pürivatı asetaldehite çevirir
Pürivat dehidrogenaz	Pürivatı asetata çevirir
Aldolaz	Glukoz ve pürivatı asetata çevirir
Adenin-guanin-hipoksantin	Pürin nükleotid teşekkülü
Fosforibozil transferin	
Fosfataz	Fosfat metabolizması
ATP az	Enerji metabolizması
Fosfotransferaz aktivitesi	Hp'nin anaerobik solunumuna imkan verir
Fumarat redüktaz	

2.4.3.3. Helikobakter pilori'ye karşı konakta yanıt

Helikobakter pilori, konakta hem lokal hem sistemik, hem spesifik hem de non-spesifik yanıtı neden olur. Non-invaziv olan bu bakteri, lüminal yüzey infeksiyonu oluşturmaya rağmen, mukozada yoğun inflamasyona neden olmaktadır.

Bu bakteri, bir kez mukus tabakasını geçip mide yüzey epiteline geçerse inflamasyon başlar. Genellikle kronik gastritin histopatolojik bulguları ile birliktedir.

Hp'nin virulans faktörleri, konağın 'bakteriye karşı nonspesifik savunma mekanizmalarını genellikle çaresiz bırakmaktadır. H.p, non spesifik savunma mekanizmalarından, mukus, asit, pepsin, lizozin, laktoferin ve diğer antimikrobiyal ajanlardan, bir yolunu bulup mide yüzeyini örten mukus tabakasına ulaşmaktadır. Mide mukozası, H.p'nin mideye ulaşmasını engelleyen son bariyerdir. H.p, mukus ana yapısını oluşturan glikoprotein ağının spiral ve flagellar yapısının yanında, kendi enzimlerinin katkısı ile mukoza yüzeyine ulaşır.

H.p gibi yetenekli diğer bir bakteri de, Helikobakter heilmannii'dir. H.p epitele ulaştığında, çıkıntıları ile epitele yapışır. Bazen, diğer bakterilerin birbirlerine yapışma noktası olan, tight-junctionlara sığınmaya çalışır. Bazen glandlara ulaşabilir ancak lamina propriaya geçtiği bugüne kadar bildirilmemiştir.

Epitel hücresi ile ilk temasta, İL-8 salınımı olur. Ayrıca serbest kalan antijenler ve kemotaktik faktörler de devreye girerek, ayrıca polimorfonükleer lökositlerin devreye girmesi ile konak savaşını başlatır. Makrofajların da devreye girmesi ile inflamatuvar yanıt başlar ve yaşam boyu devam eder. Lamina propriada özellikle fagosit ve plazma hücreleri dikkati çeker. Bu ortamda yüksek seviyede sitokin varlığı gözlenir. Özellikle TNF-alfa, İL-6, İL-8, İL-10 yüksektir.

Mide epiteline toksik etki yapan, konak nötrofillerinden salınan lökotrien-4 seviyesi oldukça yüksektir. Fagositler, toksik oksidatif radikaller ile birlikte proteolitik enzimleri de salgılar. H.p antijenleri ile temasa geçen, olgunlaşmamış-B lenfositlerinin ilk yanıtı, İgM tipi antikorlar iken, sonra İgG ve İgA salınımı başlar. İgM yanıtı, H.p infeksiyonunun ilk birkaç ayında gözlenir, sonra İgG ve İgA salınımı başlar. İgG, bakteri var olduğu sürece mevcudiyetini devam ettirir. Bakteri yükü azaldığında, İgA seviyesi de azalır. Maalesef oluşan immünolojik yanıt bakteriyi eradike edememektedir.

Normalde mide mukozasında, lenfoid hücreler bir araya gelmez. H.p'de ise, bazı olgularda lenfoid agregatlar saptanmaktadır. Ortaya çıkan T ve B lenfositleri infeksiyonu kontrol edemediğinden dolayı olay kronikleşir. Gelişen atrofik gastrit bunun göstergesidir.

2.4.4. Helikobakter piloriye bağlı akut infeksiyon

Bakteri alındıktan sonraki birinci haftada mide sekresyonunda azalma, şiddetli epigastrik ağrı, kusma, baş ağrısı, aşırı gaz gibi belirtiler oluşmaktadır. Yüzey epitelinde dejenerasyon, nötrofil infiltrasyonu ile karakterize akut gastrit izlenebilir. Gelişmekte olan toplumlarda, yetişkin toplumun yaklaşık %85-95'inde H.p'ye bağlı kronik gastrit olduğu düşünülecek olursa, nadir de olsa bu evrede konak savunma sistemi ile spontan eradikasyon olasılığı olabilmektedir. Fakat' genellikle akut infeksiyon kronikleşme eğilimindedir. İnfeksiyonlar genellikle, akut hastalığın üçüncü ayında kaybolur, varsa da minimaldir. Bu evrede olguların büyük bir kısmında, asit sekresyonu azalmışken bazılarında arttığı görülmektedir. Histopatolojik incelemede, mukozada lenfoplazmositer hücre artışı izlenmektedir. Artık olay nötrofil ve lenfoplazmositer hücreler ile infiltre kronik aktif gastrit evresine girmiştir. Buradaki gastrit, yüzeysel bir gastrittir. Yıllar sonra kronik aktif gastrit, kronik atrofik gastrit, gastrik atrofi (intestinal metaplazi, displazi) gelişecektir. Bu sürecin hızında kişisel, çevresel, genetik faktörlerin yanı sıra bakteriye ait virölans faktörlerinin'de rolü vardır.

2.4.4.1. Helikobakter pilori'ye bağlı kronik gastrit

Kronik gastritin başlıca nedeni H.p'dir. Kronik sürecin seyrinde bazı olgularda, peptik ülser, mide kanseri bazende nadir olmakla beraber mide lenfoması gelişmektedir. Olguların çoğunda, kronik atrofik gastrit temel bulgudur. Atrofik gastrit, üç topografik tip olarak ortaya çıkar. Tip A (korpusta, otoimmün gastrit), Tip B (antrumda), Tip A-B (hem antrumda hem korpusta, pangastrit) gastritidir. Atrofik gastritin, H.p'ye bağlı infeksiyonda son evre olduğu kabul edilir.

H.p'ye bağlı bazı olgularda, atrofi gelişmezken bazı olgularda oluşabilir, gelişmesinde kişisel (genetik, immünolojik) faktörler, bakteriye ait faktörler, jeografik faktörlerin üzerinde durulduğu gibi çevresel faktörlerin de rolü olabileceği bildirilmektedir. Çevresel faktörlerden, tuzlu yiyecekler, safra reflüsü, vitamin azlığı (C vit), çinko ve selenyum eksikliği düşünölmektedir.

2.4.4.2. Helikobakter pilori – peptik ülser

H.p, peptik ülser hastalığının esas etyolojik ajanıdır. H.p ile enfekte olan hastaların %15-20'sinde, sonraki dönemde peptik ülser olma riski vardır. H.p, duodenal ülser etyolojisinde %95, gastrik ülserde %70-85 oranında etkili faktördür. H.p pozitif hastalarda bu ajan hastalık eradike edilirse, peptik ülser de eradike edilmektedir.

H.p'ye bağı antral gastrit olgularında, artan asit salgısı nedeni ile bulbusa aşırı asit gelir. Aşırı asite bağı olarak gastrik metaplazi ortaya çıkabilir. Gastrik metaplazi alanlarında salgılanan mukus, mide mukusuna benzediğinden, H.p antrumdan bulbusa geçerek buraya yerleşir ve bulbite neden olabilir. Bu bölgedeki, asitin geriye diffüzyonu ile ülser oluşabilir. Peptik ülser, bir çok faktöre bağı oluşan bir hastalıktır ve olmaz ise olmazı asittir.

Helikobakter pilori negatif olgularda peptik ülser görülürse, bu klasik nonsteroidal antiinflatuvar (NSAİ) ilaçlara ya da Zollinger-Ellison, bazofilik lösemi, mastositozis gibi aşırı asit sekresyonu olan hastalıklar sonucudur.

Başarılı Hp eradikasyonundan sonra, ülser nüksü yılda %1-4 oranında olduğu bildirilmektedir. H.p eradike edilmeyenlerde ise nüks yaklaşık %80 dir.

Zengin ülkelerde son elli yılda, H.pilori görülme sıklığı hızla düştüğünden, peptik ülser etyolojisindeki rolü azalmaktadır. Bu ülkelerde, aspirin ve diğer NSAİ ilaçlara bağı ülser sıklığı artmaktadır.

Midenin asit salgılamadığı durumlarda, midede ne H.p görülür ne de peptik ülser rastlanır. Anasidide olan olgularda, peptik ülser görülürse bu malign ülser veya inflamatuvar (Crohn, tüberküloz) ülserler düşünülmelidir.

H.p, duodenal ülser ve mide kanseri etyolojisinde rol almakla beraber, duodenal ülser gelişen vakalarda mide kanseri gelişmemektedir.

2.4.4.3. Helikobakter pilori – mide adenokarsinomu

Helikobakter pilori müsbet hastalarda, mide kanseri gelişme riski %1-3 olarak bildirilmektedir. Ayrıca batı ülkelerinde, H.p sıklığındaki düşüşle birlikte, mide kanseri oluşma riskinde de düşme gözlenmektedir. H.p'nin neden olduğu kronik atrofik gastritin, mide kanseri için ön lezyon olduğu kabul edilmektedir.

Mide kanseri, özellikle korpus kaynaklı atrofik gastrit veya pangastrit durumlarında gözlenmektedir. H.p mide kanseri gelişmesinde tek neden değildir. Helikobakter pilori, akut gastrit, kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, gastrik atrofi, metaplazi, displazi ve invaziv mide kanseri süreçlerinden sorumludur.

Mide kanseri gelişmesinde düşük asidide, genetik faktörler ve bakteriye ait bazı özelliklerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Teşkilatı, H.pilori'yi I.sınıf kanserojen ajanlar içine almıştır.

2.4.4.4. Helikobakter pilori ve gastrik MALT lenfoması

Normal gastrik mukozada, inflamatuvar hücreler yoktur. H.p infeksiyonu, polimorfonükleer ve mononükleer hücrelerin infiltrasyonuna neden olur. Zamanla mide mukozasında lenfoid infiltrasyon (mukoza asociated lenfatic tissue –MALT) hakim duruma geçebilir.

H.p, tüm mide mukozasında saptanabilirse de korpusta genellikle inflamasyon hafif olsa bile, yüzeysel hatta bazen hiç yoktur. H.p 'doğal seyrinde, antrumdan korpuse ilerleme yapabilir ve sonuçta asit sekresyonunda azalma, pariyetal hücre kaybı ve atrofi gelişebilmektedir.

Normalde mide mukozasında lenfoid doku yoktur. Sadece kronik H.p infeksiyonunda görülür. MALT-lenfoması (low grade lenfoma) olguları'nın %72-98'inde, H.p pozitifliği vardır. Helikobakter pilori eradikasyonundan sonra, lokalize düşük evreli mide lenfomasında tam veya kısmi gerileme görülebilir.

2.4.4.5. Helikobakter pilori ve fonksiyonel dispepsi (non-ülser dispepsi)

Fonksiyonel dispepsi, üst abdomen odaklı kronik veya tekrarlayan ağrı yada rahatsızlık hissi ile karakterizedir. Endoskopide organik bir lezyon olmadığı gibi, biyokimyasal testlerde normaldir. Fonksiyonel dispepsili hastaların %20-25'inden, H.p'nin sorumlu olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bu gruptaki olgular, eradikasyon tedavinden yararlanmaktadır.

2.4.4.6. H.pilori ve gastro-özofajial reflü hastalığı

H.p ile gastro-özofajial reflü hastalığı arasındaki ilişki açık değildir. Araştırmacılar bir ilişki olmadığını söylemekle birlikte, korpus ağırlıklı infeksiyonda, azalmış asit sekresyonunun, reflü özofajitinden koruyabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Özellikle bu durum, hiatal herni, alt özofagus sfinkter disfonksiyonu, özofagus motilite bozukluğu olan olgular için geçerli olduğu bildirilmektedir.

H.pilori pozitif duodenal ülserli hastalarda, H.p eradikasyonundan sonra reflü özofajitin görüldüğünü gösteren yayınlar olmakla birlikte, daha sonraları yapılan çalışmalarda bu durum ispatlanamamıştır.

2.4.5. Helikobakter pilori ve NSAİ ilaçlar

Klasik NSAİ ilaçlar, bağımsız olarak ülserojeniktirler (cyclo-oxygenase-1 ve 2 (COX-1 ve COX-2)'yi birlikte inhibe edenler). NSAİ ilaçlar, duodenal ülserli hastaların %52'sinden sorumlu iken, gastrik ülserli hastaların %25'inin etyolojisinden mesuldür.

Bundan dolayı, uzun süre NSAİ ilaç alma zorunluluğu olan hastalarda, H.pilori araştırılmalı, mevcut ise eradike edilmelidir. Böylece hem ülser oluşma hem de komplikasyon riski azaltılmış olur.

2.4.6. Helikobakter pilori ve mide asit sekresyonu arasında ilişki

H.p'ye bağlı inflamasyon korpusta ise pariyetal hücreler inhibe edilir. Bu olaya muhtemelen İL-1 aracılık eder. İnflamasyon devam ederse, pariyetal hücrelerdeki azalma da devam eder. H.p eradike edilirse asit salınımı normale döner.

H.p inflamasyonu antrum ağırlıklı ise, gastrointestinal polipeptid hormonların sekresyonunda önemli bozukluklar oluşabilir. Antral somatostatin seviyesi ve D-hücre yoğunluğunda azalma görülebilir. Bu nedenle, G-hücrelerine baskılayıcı etkisi ortadan kalkabilir. Bazal ve yemek sonrası gastrin sekresyonu artar. Artan gastrin, mide asit sekresyonunu artırabilir. Gastrin ayrıca, trofik etkisi ile parietal hücre kitlesini de artırabilir.

H.pilori infeksiyonu eradike edilirse, nötrofil infiltrasyonu süratle düzelir, kronik inflamasyon hücreleri ise yavaşça kaybolur. Somatostatin hücreleri ve D-hücre yoğunluğu normale döner. Aynı zamanda serum gastrin seviyesi de zamanla normale dönecektir.

Antrumda kronik inflamasyona bağlı total atrofi gelişirse, gastrin sekresyonu da tedrici olarak azalır. H.p'ye bağlı gelişen pangastrit var ise bilhassa yaşlı hastalarda asit, intrinsek faktör (İF), pepsinojen-I ve gastrin salınımı ileri derecede azalabilir. H.p'nin etyolojisinde yer aldığı hastalıklar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Helikobakter pilori İnfeksiyonunun sonuçları

İnfeksiyonun sağlıklı kişilere bulaşması
Gastrit %100
Peptik ülser %15-20
Mide adenokarsinomu %1
Gastrik lenfoma %0,01
Fonksiyonel dispepsi %25

2.5. Helikobakter pilori infeksiyonu'nun tanısı

H.p infeksiyonunun tanısında, sensitivite ve spesifitesi yüksek testler mevcuttur. Tedaviye karar verilecekse, testler yapılmalıdır. Test pozitif çıksa bile, tedavi düşünülüyor ise test yapılmamalıdır. Tanıda kullanılacak testler iki gruba ayrılır.

1. İnvaziv testler (direkt testler-endoskopi gerektirir.)
2. Non-ınvaziv testler

2.5.1. İnvaziv testler

2.5.1.1. Histopatoloji

Endoskopi esnasında antrum ve korpustan alınan biyopsiler, formalinle fikse edilir. Hematoksilen – eozin, Giminer, Warthin- Starry veya Giemza ile boyanır. Tecrübeli patoloğların elinde histopatoloji altın standarttır. H.p'yi göstermede, sensitivite ve spesifitesi %90'dan fazladır. Histopatoloji, aynı zamanda gastritin şiddetini, metaplaziyi ve mevcutsa displaziyi de gösterebilir.

H.pilori, dokuda mukus tabakası altında epitel hücresi yüzeyinde, mide bezlerinin lümeninde görülür. Proton pompa inhibitörleri ve antibiyotikler yanlış negatifliğe neden olabilir.

2.5.1.2. Sitoloji

Biyopsi örneği lam üzerine sürülerek gram boyası ile boyanırsa, gram negatif spiral basiller kolayca görülür. Giemza boyası da başarılıdır. Sonuçlar histoloji kadar güvenlidir.

2.5.1.3. Bakteri kültürü

H.p mikraerofilik bir bakteridir. H.p, 37 C°de, %10 CO₂, %5 O₂ varlığında optimal üreme olur. Kanlı zengin besi yerinde, düzgün pigmentsiz, 0,5 mm çapında koloniler oluşturarak ürerler. Kültürde başarılı olmak için, biyopsi materyalinin hemen kanlı zengin besi yerine ekilmesi gerekmektedir. Hemen ekim yapılmayacaksa brucella broth, nutrient broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi taşıma besi yerlerinden birine konulması gerekir. Taşıma ortamı olarak, %10'luk glukoz veya serum fizyolojikli solüsyonlarda kullanılabilir. Böylece oda ısısında veya +5 derecede 5-6 saat saklanabilir.

H.p'nin üremesi için bir çok besi yeri kullanılır. Bunlar, brucella agar, Mueller-Hinton, tripticase soya, beyin-kalp infüzyon, bazal besi yerine %7-20 taze kan ilave edilerek hazırlanan vasatlar kullanılabilir. Besi yerine diğer bakterilerin üremesine engel olmak için besi yeri hazırlanırken, vankomisin, trimetoprim,3 kolistin, polimikstin B ilave edilmesi gerekir. Mantar üremesini engellemek içinde, amfoterisin B ilave edilir. Besi yerinde 2-3 gün içinde, H.p görülmeye başlar. Bazen bakterinin görülmesi 10 gün kadar devam edebilir. Üretilen H.p'de üreaz, katalaz, oksidaz enzimleri pozitifdir. Bizmut tuzlarının, proton pompa inhibitörlerinin, antibiyotiklerin testten önceki iki hafta içinde

kullanılması yanlış negatifliğe neden olabilir. Uzmanlaşmış laboratuvarlarda başarı %90'nın üzerindedir. Kültürde üretmek altın standarttır.

2.5.1.4. Biyopsi üreaz testi

Bu testin sensitivitesi %90, spesifitesi %100'dür. Yanlış negatif sonuç, biyopsi örneğinin azlığından veya yakın zamanda proton pompa inhibitörü veya antibiyotik kullanımından kaynaklanabilir. H.p, aşırı derecede üreaz salgıladığı için üreyi, amonyağa çevirir ve ortamın pH'sını artırır. Bu nedenle endoskopide alınan biyopsi örneği, üre-sıvı besisi yerine veya agar besisi yerine ekilir. Bu besisi yerinde genellikle pH indikatörü olarak, fenol kırmızısı bulunur. Biyopsi materyalinde üreaz varsa, üreyi parçalar, açığa çıkan amonyak pH'yı 7 ye yükseltir ve renk sarı-kahverengiden pembeye dönüşür.

Yanlış pozitif nadirdir. Aynı renk, üreaz üreten streptokok, stafilokok varsa ortaya çıkabilir.

2.5.1.5. Helikobakter Piloni-PCR (polimeraz zincir reaksiyon)

H.p'nin farklı suşlarının belirlenmesinde yararlı olduğu gibi, H.p tedavisinde kullanılan ilaçlara direnç olup olmadığı konusunda katkı sağlayabilir. Özellikle farklı suşlar ile aynı zamanda enfekte olup olmadığı konusunda yardımcı olabilir. Bakteri ölmüş olsa bile PCR müsbet sonuç verebilir.

2.5.2. Non-invaziv testler

2.5.2.1. Seroloji

Serum örneklerinde veya tam kanda, H.p'ye karşı oluşan IgG antikorlarının saptanması esasına dayanır. Toplum taramalarında kullanılan standart testtir. Serolojik testlerin sensitivite ve spesivitesi %85-95'dir. Aktif infeksiyonu gösterdiği gibi, geçirilmiş infeksiyonda da müsbet bulunabilir. Bakterinin eradikasyonunu göstermez. Bu test daha önce eradikasyonu yapılmamış hastalarda daha yararlıdır.

Serolojik testlerde yanlış negatif sonuçlar çocuklarda, yaşlılarda ve immün yetmezlikli hastalarda gözlenebilir. Çünkü, H.p infeksiyonuna immünolojik yanıt yetersizdir.

2.5.2.2. Üre nefes testi

C₁₃ (non-radyoaktif) veya C₁₄ (radyoaktif) izotoplar ile yapılan testler hem kolay hem de güvenilir testlerdir. Sensitiviteleri %95, spesifiteleri %100'dür. Üre nefes testinde, C₁₃ veya C₁₄ ile işaretlenmiş üre solüsyonu içilmeden önce ve içildikten 30 dakika sonra nefes örnekleri alınır. Midede üreaz varsa işaretli üre parçalanır ve nefesle işaretli ¹³C₁₃O₂ ve

¹⁴C02 olarak atılır. Yanlış negatif sonuç, testten 1-2 hafta önce proton pompa inhibitörü, antibiyotik veya bizmutlu bileşikler kullanılması ile olabilir. Midede bakteri yoğunluğu çok az ise yine yanlış negatif sonuç çıkabilir.

Üre nefes testi aktif infeksiyonu gösterir. H.p tedavisinden sonra, eradikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğini kontrol etmek için kontrolün tedavi bitiminden dört hafta sonra yapılması gerekir. Üre nefes testi en uygun non invaziv H.pilori tanı testi olarak kabul edilir.

2.5.2.3. Gaita antijen testi

H.p'nin gaitadan kültürü çok zordur. Yeni teknik ve metodlara gereksinim vardır. Gaitada H.p antijen varlığını göstermeye dayanan bu test, aktif infeksiyonu gösterdiği ve sensitivite-spesifitesi %90 ın üzerinde bildirilmiş olması nedeni ile, günümüzde oldukça önemsenmektedir. Bu testin coccoid forma geçmiş, H.p'nin varlığını bile ortaya koyması da diğer tanısal testlere üstünlüğüdür. Üre nefes testinde yanlış negatifliğe neden olan faktörler, bu testte de yanlış negatifliğe neden olmaktadır.

2.6. Helikobakter pilori infeksiyonu'nun tedavisi

Bir çok ilaç (antibiyotikler, H2 reseptör blokörleri, antiasitler), H.p'yi geçici olarak etkileyebilir. H.p'nin bu tarz etkilenmeleri sonucu, bakteri coccoid forma dönüşebilir. Bu baskılanma, sanki H.p yok edilmiş izlenimini verebilir. Tedaviden sonra dört hafta bakteri saptanamaz, daha sonra saptanırsa bu duruma, klirens ya da baskılanma denilir. Bazı araştırmacılar, bu süreyi 12-24 haftaya çıkarmanın daha doğru olacağını bildirmektedirler.

H.p infeksiyonunda kullanılacak ideal ilaç bugüne kadar bulunamamıştır. Fakat mevcut ilaçlarla iyi bir kombinasyon yapılırsa, eradikasyonda başarılı sonuç almak mümkündür. Yapılacak tedavinin en az %85'lik bir başarı sağlaması önerilmektedir. Yapılan çalışmalar, tek ve ikili tedavinin eradikasyonda pek yerinin olmadığını Proton pompa inhibitörü (PPI) 20 mg günde iki defa veya ranitidine bismut sitrate günde 2X400 mg göstermektedir. Yapılacak tedavi üçlü tedavi olmalı ve süreside en az 2 hafta olmalıdır.

1. PPI 2x20 mg tb
2. Klaritromisin 500 mg 2x1
3. Amoksisilin 2x1000 mg

İlaç yemekle veya yemekten hemen sonra alınmalıdır. Tedavi sağlanamaz ise, bizmut tuzu + iki antibiotik + PPI olarak dörtlü tedavi önerilir. Penisilin alerjisi olanlarda,

metranidazol 2x500 mg. veya tetrasiklin 2x500 mg. verilebilir. Üçlü tedaviye dirençli olgularda klaritromisin yerine rifabutin verilebilir (109).



3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, genel cerrahi polikliniğine başvuran, safra taşı tanısı konulmuş 48 hasta, 29'u bayan (yaş ortalaması 54, 24-80 arası), 19'u erkek (yaş ortalaması 50, 25-73 arası) çalışmaya alındı. Hastaların 40'ı kronik kolesistit, 3'ü nekrotizan kolesistit, 4'ü aktif kronik kolesistit, ve 1 hastada ilave olarak iyi diferansiye adenokarsinom tanısı aldı. Hastaların 46'sı elektif koşullarda opere edildi. Olguların 43'üne laparoskopik, 5'ine açık kolesistektomi uygulandı. Operasyonu takiben safra kesesi, steril şartlarda hemen mikrobiyoloji laboratuvarına oradan da patoloji laboratuvarına gönderildi.

3.2. Safra kesesi kültürü

Labarotuvarda safra duvarından steril eküvyonlar ile yapılan sürüntülerden, bir tanesi genel amaçlı bakteri izolasyonu için kanlı ve endo agar besi yerine, bir tanesi campylobacter izolasyonu için, bullteler selektif supplement içeren %7 at kanlı brucella agar besi yerine, bir tanesi de H.p için, novobiosin, trimetoprim ve vankomisin ile %7 at kanı içeren kolombia agar besi yerine ekim yapıldı. Helikobakter ve campylobakter için ekim yapılan besi yerleri mikroaerofilik şartlarda, enkübasyon amacı ile mikroaerofilik atmosfer üreten, gas-pak-gas üretim kitleri ile birlikte gas-pak sistemine yerleştirildi. Burada 72 saat süre ile inkübe edildi. Klasik bakteri identifikasyonu, koloni morfolojisi, gram boya alma özelliği, oksidaz aktivitesi ve fermentasyon testleri dikkate alınarak kondu. Uygun izolatlar glisin, ısı tolerans testleri ve hippurat aktiviteleri ile kesin olarak tanımlandı. H.p, besi yerinde üreyen morfolojileri gösteren uygun kolonilerde, oksidaz ve hızlı üreaz aktivitesi test edildi. Oksidaz, üreaz pozitif uygun makroskopik ve mikroskopik morfolojiye sahip izolatlar, H.p olarak kabul edildi.

3.3. Kese taşlarında 16S rRNA –PCR analizi

Toplam 48 hastadan steril şartlarda alınan 48 taş, steril şartlar altında, merkezden ikiye bölündü. Taşın ezilerek elde edilen matriksi, 1 ml ksilen içine alındı, vorteks ile parçalandı ve 90 C°'de 10 dakikada kaynatıldıktan sonra 10000g hızla, 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra, örnekler 3 defa 1x PCR buffer ile yıkandı, doku parçaları üzerine 100- 200 mikrolitre lizis tamponu konuldu (1mM Tris HCL, 0,1M EDTA, %0,5 SDS, 100-200 (g/ml proteinaz K). Örnekler 52 C°' de 2 saat

tutuldu daha sonra üzerine 100 mikrolitre (I fenol, kloroform, izoamil alkol(25:24:1) solüsyonu ilave edilerek vortekslenip, 5000 devirde santrifüj edildikten sonra, üst kısım alındı. Alınan kısım kadar kloroform, izoamil alkol (24:1) solüsyonu ilave edilerek, tekrar vortekslenip aynı süre ve devirde santrifüj edildi. Pelletin üzerinde kalan kısım alınarak, alınan hacmin 2,5 katı %70 lik soğuk etanol ilave edilip, -20 C°da 1 gece bekletildi. Daha sonra 13000 devirde, 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atılıp pellet TE (Tris EDTA) buffer veya 1x PCR buffer ile homojenize edildi. Çalışmada doku örneklerinde H.p genomunda 16S r-RNA gen bölgesi için özgül ve konservatif olan 349 bp' lik sahasının amplifikasyonu amaçlandı. Tek tüp içerisinde yapılan amplifikasyonda PCR karışımı aşağıdaki gibi hazırlanmıştır.

200 µM dNTP karışımı (dATP, dTTP, dGTP, dCTP)

0,5 µM Primer I

0,5 µM Primer II

2,5 Üaq polimeraz

4,5 µl 10 x PCR buffer

35µl distile su

10µl Kalıp DNA

Primer I 5'CCCAAGAAGCCAATAAAACCCAC3'

Primer II 5'CAAAGTCAAAACCGTAGAGCTGGC3'

Amplifikasyon protokolü

94 C° de.....4 dakika ön denatürasyon

94 C°de.....1 dakika denatürasyon

52 C° de.....1.30 dakika annealing

74 C°de2 dakika extention

74 C° de.....5 dakika

Amplifikasyon 35 siklusa tamamlandı.

Amplifikasyon sonrası PCR ürünleri, %2 lik agaroz jelde yapılan elektroforez ile analiz edildi.

3.4. Safra kesesinde Helikobakter spp'nin histopatolojik incelenmesi

Safra kesesi bir duvar boyunca açılarak, lümeni izlendi. Mukozaya lam sürülerek yayma yapıp, %70'lik alkol ile tespit edildi. Tam kat kese duvarını temsil edecek şekilde, her bir keseden üç ayrı örnek alınarak parafin blok hazırlandı. Parafin bloklardan yapılan 5 mikron kalınlıkta histolojik kesitlerde hematoksilin eozin, Warthin-Starry ve gram boyası

uygulandı. Safra keselerinin mukozalarından yapılan yayma preparatlara ise, giemza ile özel boyama yapıldı, ışık mikroskopisinde incelendi. H.p'nin mevcudiyeti araştırıldı. Aynı işlem, kontrol amaçlı alınan taş içermeyen, Adli Tıbb'a ait postmortem 20 olgunun safra kesesi örneklerine uygulandı.

3.5. Kese taşlarında kolesterol tayini

Safra kesesi taşlarının ağırlıkları ölçüldü. Gece boyunca, kloroform/metanol (2:1)'ün 5 mililitresinde ayrıştırıldı. Hareketli fazda, %100 metanol ile 250-x -4,6 mm Zorbax ODS column (Torrance, CA) kullanılarak, yüksek-performanslı likid kromatografi tarafından ayrışma yapıldı. Kolesterol miktarı, ELSD III mass dedektör ile tespit edildi. Her bir taşın ağırlığı ile kolesterol miktarının yüzdesi belirlendi. Tüm taşlar, mikst kolesterol taşı olarak değerlendirildi.

3.6. İstatistikî Yöntem

Değerler nonparametrik analiz testlerinden sonra, ortalama ve standart deviasyon olarak değerlendirildi: Mann-Whitney U testi ve qhi-square testi, gruplar arası önemi saptamada kullanıldı. P değeri iki yönlü idi, $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Safra kesesi kültür Sonuçları

Toplam 48 hastanın 12'inde bakteri üretildi. 6 hastada E Coli, 4 hastada Psödomonas, 2 hastada Campylobacter jejuni, 3 hastada H.p kültürde üretildi.

4.2. Taşın 16Sr RNA-PCR incelenmesi

Mikstt kolesterol taşı tespit edilen 48 örnekten, 4 hastada H.pilori tespit edildi.

4.3. Kesenin H.pilori için histopatolojik incelenmesi

Safra kesesinden hazırlanan histolojik kesitlerin mikroskopik incelenmesinde, Warthin-Starry ile toplam 6 hastada, bir hastadan hem Warthin-Starry hem de gram boyamada, bir hastada hematoksilen eozin yöntemi ile Helikobakter tespit edildi. Postmortem örneklerin mikroskopik incelenmesinde, 20 hastanın hiç birinde her üç boya yöntemi ile Helikobakter tespit edilemedi.

Tablo 8: Farklı metodlar kullanılarak safra kesesi, safra taşı ve post-mortem hastalarda Helikobakter pozitifliği.

Metodlar	Safra Taşı (n:48) N / %	Safra kesesi r(n:48) n / %	Postmortem (n:20) n / %
Bakteriyel			
Kültür		3 (6,25)	
PCR	4/ (8,3)		
Histolojik boyama			
Warrthyn-Starry		6 (12,5)	0
Gram		1 (2,08)	0
HE		1 (2,08)	0

HE:Haemotoxillene-eosine, PCR: Polymerase chain reaction,

Tablo 9: Postmortem ve Çalışma Hastalarının Demografisi.

	Kese Taşı	Postmortem
Örnekler (n)	48	20
Erkek / kadın (n)	29/19	12/8
Yaş ortalaması (range)	52 (24-80)	44 (18-60)
Histopatolojik tanı		
Kronik kolesistit	40	
Nekrotizan kolesistit	3	
Aktif kronik kolesistit	4	
Adenokarsinoma	1	
Kültür ile izole edilen diğer bakteriler		
<i>E.coli</i>	6	
<i>Pseudomonas species</i>	4	
<i>Campylobacter jejuni</i>	2	

5. TARTIŞMA

Safra kesesi taşlarında infeksiyonun rolü her zaman tartışma konusu olmuştur. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, sadece kahverengi taşların oluşmasında bakteriyel infeksiyonlar suçlanmıştır (110).

Moleküler biyolojik teknikler kullanılarak, propiobakter acnes ve değişik enterobakterileri içeren bakteriyel DNA, mikstt kolesterol taşlarında tespit edildi (111). Aynı zamanda bakteriyel DNA sekansları, koledoktaki mikstt kolesterol taşlarında, kahverengi pigment taşlarında'da görüldü fakat saf kolesterol taşlarında nadiren izlendi (112).

Safra yolları normal şartlarda sterilidir. Fakat safra taşı oluştuğunda bakteri, safra kesesi duvarında veya safradan kültürle üretilmektedir (113,114)

Bizim çalışmamızda, safra kesesi kültürlerinde 12 hastada bakteri ürettik. Büyük oranda gram (-), aerob, (E Coli, Psödomonas, daha az oranda C. jejuni) idi. Bu sonuçlar Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile benzerlik gösteriyordu. Tüm bu organizmalar normal barsak florası ile yakından ilişkili organizmalar bulundu (112).

Safra kesesi taşlarının başlamasında ve büyümesinde, suçlanan etkenlerden açığa çıkan ürünlerin yardımcı olması muhtemeldir. E coli - Beta glukuronidaz enzimi ile konjuge bilirubinden (115) kalsiyum bilirubinatt oluşturabilir. Psödomonas fosfolipaz A1 ve C ile (116), biliyer lesitinden kalsiyum palmitat ve stearat oluşturabilir (117). Biliyer lesitin, kolesterolün çözünürlüğünü azaltır ve çekirdek oluşturmasını hızlandırabilir (118). Lee ve arkadaşları, safra taşlı hastaların biliyer sistemlerinde, litojenik enzim üretme kabiliyeti olan bakterileri göstermişlerdir (112).

H.p infeksiyonunun, peptik ülser hastalığı (119), kronik gastrit (120), gastrik kanser (121), patogeneğinde çok önemli rolü mevcuttur. Bunun yanında cilt hastalıkları (122), koroner kalp hastalığı (123) gibi hastalıkların patogeneğinde etkili olabileceği gösterilmiştir.

Çıkarılan safra keselerinin mukozasında (124), safra örneklerinde (125,126) Hp'ye çok benzeyen bakteriler saptandı. Safra örneklerinde H.p varlığının, safra taşı oluşmasında bir risk faktörü olabileceği gösterildi (125).

İnsanların kolesterol taşlarında, H.p ile birlikte diğer bakterilerin tespit edilmesinde genellikle 16S r DNA-PCR amplifikasyonu ve bu temele dayalı DNA dizi analizleri için, southern-blotting gibi metotlar kullanılmaktadır. DNA dizi reaksiyonu sonucunda elde

edilen ürünler, temporal gradient jel elektroforezi ile analiz edildiğinde, türler arası farklılıklar oldukça net bir şekilde gösterilmiştir (127).

Bu çalışmada, kolesterol cinsi safra kesesi taşlarında 16S rRNA- PCR ile 4 hastada H.p tespit edildi. Bu hastaların üçünde aynı zamanda safra kese dokusunda yapılan kültürde H.p üretildi. Histopatolojik olarak yedi hastada, Helikobakter görüldü. Tüm hastaların sadece birinde her üç yöntem ile helikobakter pilori gösterildi. Bir hastada hem kese taşında PCR ile hem de histopatolojik olarak Warthin Starry yöntemleriyle H.p saptandı. Birlikte adenokarsinomu olan bir hastada, histopatolojik hemotoksilen eozin yöntemi ile helikobakter gösterildi. Kontrol olarak alınan, safra kesesinde taşı olmayan, postmortem örneklerin kese dokusunda, hiçbir hastada histopatolojik olarak her üç yöntem ile *Helikobakter* gösterilemedi.

Mikroskopik her üç yöntem ile, Helikobakterin kese taşı olanlar ile kontrol grubundaki örnekler arasında risk faktörleri araştırıldığında $P=0,07$ çıkmaktadır. Ancak, daha önce Çolakoğlu ve ark tarafından kese taşı olan 29 hastada, mikroskopik incelemede, her üç yöntem ile helikobakter araştırılmıştı (128). Bu hastaların dokuzunda Helikobakter gösterildi. Bu örneklerde dahil edildiğinde safra kesesi taşı oluşumunda, Helikobakter için risk incelendiğinde $P=0,026$ gibi anlamlı sonuç çıkmaktadır.

Her yöntemin kendi içinde yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuç verme riski bulunmaktadır. H.p'nin, safra kesesi örneklerinde konvansiyonel Warthin-Starry, hemotoksilen eozin, giemza gibi histolojik yöntemler yanında, kese taşının moleküler PCR ve kese dokusunun kültür tekniği ile birlikte araştırılması duyarlılığı artırmaktadır.

Safra kesesi kültürlerinde H.p üretmemiz, kese mukozasında helikobakterin bulunması, bize bunların kolonizasyonu ile safra kesesi mukozasında muhtemel olarak kronik inflamasyonun oluşturduğu, bu inflamasyonun, safra kesesi mukozasından asit sekresyonu yaptığı ve safradaki kalsiyum tuzlarının çözünürlüğünü azaltıp, içeriğinin pH'sını bozarak, lümende onların çökme riskini artırmakta olduğunu düşündürmektedir (126).

Safra kesesi taşlarının merkez kısmında Hp tespit etmemiz; daha önceki çalışmalarda, taşların dış kısmında H.p'nin gösterilememesi (126) taş oluşumunda Hp'nin aynı zamanda çekirdek oluşturma görevi üstlendiğini düşündürmektedir.

Midedeki yüksek Hp insidansına karşılık, safra taşlarında daha az oranda Hp görülmüş olması, az sayıda olguda asendan yolun kullanıldığını, safra kese taşı olmayan postmortem kontrol olgularında helikobakter varlığının gösterilememesi, safra kesesi

taşlarının oluşmasında H.p'nin önemli rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Eş zamanlı olarak, mide'de H.pilori araştırılması, sistemik antibiyotik ve PPI ile H.pi'nin eradikasyonu ile birlikte taş oluşumunda azalmaya neden olup olmadığının incelenmesi daha sonraki çalışmalarda bize yön gösterecektir.

İyi diferansiye adenokarsinom tanısı konulan bir örnekte, hematoksilen-eozin ile Helikobakter tespit edilmesi, safra kesesi ve yolları karsinomlarında geniş serilerde Hp'nin araştırılması konusunu gündeme getirmektedir. '



6. SONUÇLAR

1. Safra kesesi kültürlerinde, gram (-) bakterilerin üretilmesi ve bunların barsak florası ile benzerlik göstermesi, bu bakterilerin muhtemelen asendan yol ile keseye ulaşabileceğini göstermektedir.
2. Gram (-) bakterilerin de, kolesterol taşlarının etyolojisinde etkili olabileceğini göstermektedir.
3. Safra kesesi kültürlerinde H.p üretilmesi ve kese taşının merkezinde PCR ile H.p gösterilmesi, taş oluşumunda H.p'nin özellikle çekirdek oluşturmada etkili olduğunu düşündürmektedir.
4. Postmortem hastaların hiç birinde histopatolojik üç yöntem ile Helikobakter gösterilememesi, bu bakterinin kese taşı oluşmadan önce buraya geldiğini düşündürmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. **Ahmed A, Cheung RC, Keeffe EB.** Management of gallstones and their complications. *Am Fam PHysician*, **2000**; 61:1673-1680,1687-1688.
2. **Johnston DE, Kaplan MM.** Pathogenesis and treatment of gallstones. *N Engl J Med*, **1993**;328:412-21.
3. **Tait N, Little JM.** The treatment of gallstones. *BMJ*, **1995**; 311:99.
4. **Schaad UB, Tschappeler H, Lentze MJ.** Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis J*, **1986**; 5:708-710.
5. **Gonzalez-Koch A, Nervi F.** Medical management of common bile duct stones. *World Journal of Surgery*, **1998**; 22: 1145-1150.
6. **Johnston DE, Kaplan MM.** Pathogenesis and treatment of gallstones. *N Engl J Med*, **1993**; 328:412-421.
7. **Lee JG, Leung JW.** Choledocholithiasis, bacterial cholangitis, oriental intrahepatic stone disease, and parasitic disorders of the biliary tree. In DiMarino AJ, Jr, Benjamin SB (eds): *Gastrointestinal Disease. An Endoscopic Approach*, Vol. 2. Malden, MA, Blackwell Science, **1997**, pp 852-870
8. **Abei M, Nuutinen H, Kawczak P, et al.** Identification of human biliary alpha 1-acid glycoprotein as a cholesterol crystallization promoter. *Gastroenterol*, **1994**; 106:231-238.
9. **Chijiwa K, Koga A, Yamasaki T, et al.** Fibronectin: A possible factor promoting cholesterol monohydrate crystallization in bile. *Biochim Biophys Acta*, **1991**; 1086:44-48.

10. **Portincasa P, van de Meeberg P, van Erpecum KJ, et al.** An update on the pathogenesis and treatment of cholesterol gallstones. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1997; 223:60-69.
11. **Donovan JM.** Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am*, 1999; 28:75-97.
12. **Cahalane MJ, Neubrand MW, Carey MC.** Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver Dis*, 1988; 8:317-328.
13. **Ko CW, Lee SP.** Gallstone formation. Local factors. *Gastroenterol Clin North Am*, 1999; 28:99-115.
14. **Houdart R, Perniceni T, Darne B, et al.** Predicting common bile duct lithiasis: Determination and prospective validation of a model predicting low risk. *Am J Surg*, 1995;170: 38-43.
15. **Malet PF, Dabezies MA, Huang GH, et al.** Quantitative infrared spectroscopy of common bile duct gallstones. *Gastroenterol*, 1988; 94:1217-1221.
16. **Schoenfield LJ, Sjoval J, Sjoval K.** Bile acid composition of gallstones from man. *J Lab Clin Med*, 1966; 68:186-194.
17. **Ho YC, Ho KJ.** Human beta-glucuronidase: Measurement of its activity in gallbladder bile devoid of intrinsic interference. *Dig Dis Sci*, 1988; 33:335.
18. **Holzbach RT, Marsh M, Olszewski M, et al.** Cholesterol solubility in bile: Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. *J Clin Invest*, 1973; 52:1467.
19. **Halpern Z, Dudley MA, Lynn MP, et al.** Vesicle aggregation in model systems of bile: Relation to crystal nucleation and lipid composition of the vesicular phase. *J Lipid Res*, 1986; 27:295.

20. **Smith BF.** Human gallbladder mucin binds biliary lipids and promotes cholesterol crystal nucleation in model bile. *J Lipid Res*, **1987**; 28:1088.
21. **Smith BF, LaMont JT.** Hydrophobic binding properties of bovine gallbladder mucin. *Gastroenterology*, **1983**; 85:707.
22. **Afdhal NH, Niu N, Nunes DP, et al.** Mucin-vesicle interactions in model bile: Evidence for vesicle aggregation and fusion before cholesterol crystal formation. *Hepatology*, **1995**; 22:856.
23. **Lee SP, Nicholls JF.** Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology*, **1986**; 90:677.
24. **Lipsett PA, Fox-Talbot MK, Falconer SD, et al.** Biliary nonmucin glycoproteins in patients with and without gallstones. *J Surg Res*, **1995**; 58:386.
25. **Lee TJ, Smith BF.** Bovine gallbladder mucin promotes cholesterol crystal nucleation from cholesterol transporting vesicles in supersaturated model bile. *J Lipid Res*, **1989**;30:491.
26. **Smith BF, LaMont JT.** Identification of gallbladder mucin-bilirubin complex in human cholesterol **gallstone** matrix: Effects of reducing agents on in vitro dissolution of matrix and intact **gallstones**. *J Clin Invest*, **1985**;76:439.
27. **Tipping E, Ketterer B, Christodoulides L.** Interactions of small molecules with phospholipid bilayers: Binding to egg phosphatidylcholine of some organic anions (bromosulphophthalein, oestrone sulphate, haem, and bilirubin) that bind to ligandin and aminoazo-dye-binding protein A. *Biochem J* , **1979**;180:327.
28. **Lee SP, LaMont JT, Carey MC.** The role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol **gallstones**: Studies in the prairie dog. *J Clin Invest*, **1981**; 67:1712.

29. **Rhodes M, Allen A, Lennard TWJ.** Mucus glycoprotein biosynthesis in the human gallbladder: Inhibition by aspirin. *Gut*, **1992**; 33:1109.
30. **Choi JW, Klinkspoor JH, Lee SP.** Lipopolysaccharide from *E. coli* stimulates mucin secretion by cultured dog gallbladder epithelial cells. [Abstract]. *Gastroenterology*, **1997**; 112:A1242.
31. **Klinkspoor JH, Kuver R, Savard CE, et al.** Model bile and bile salts accelerate mucin secretion by cultured dog gallbladder epithelial cells. *Gastroenterology*, **1995**; 109:264.
32. **Marks JW, Bonorris GG, Albers G, et al.** The sequence of biliary events preceding the formation of gallstones in humans. *Gastroenterology*, **1992**; 103:566, 1992.
33. **Everson GT.** Pregnancy and gallstones. *Hepatology*, **1993**; 17:159.
34. **Pattinson NR.** Identification of a phosphatidylcholine active phospholipase C in human gallbladder bile. *Biochem Biophys Res Commun*, **1988**; 150:890.
35. **Donovan JM, Leonard MR, Batta AK, et al.** Calcium affinity for biliary lipid aggregates in model bile: Complementary importance of bile salts and lecithin. *Gastroenterology*, **1994**; 107:831.
36. **Maler PF, Locke CL, Trotman BW, et al.** The calcium ionophore A23187 stimulates glycoprotein secretion by the guinea pig gallbladder. *Hepatology*, **1986**; 6:569, 1986.
37. **Moser AJ, Abedin MZ, Cates JA, et al.** Converting gallbladder absorption to secretion: The role of intracellular calcium. *Surgery*, **1996**; 119:410.
38. **Holzbach RT, Kibe A, Thiel E, et al.** Biliary proteins: Unique inhibitors of cholesterol crystal nucleation in human gallbladder bile. *J Clin Invest*, **1984**; 73:35.

39. **Secknus R, Yamashita G, Ginanni Corradini S, et al.** Purification and characterization of a novel human 15 kd cholesterol crystallization inhibitor protein in bile. *J Lab Clin Med*, **1996**; 127:169.
40. **Sahlin S, Ahlberg J, Reihner E, et al.** Cholesterol metabolism in human gallbladder mucosa: Relationship to cholesterol **gallstone** disease and effects of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid treatment. *Hepatology*, **1992**; 16:320.
41. **Igimi H, Yamamoto F, Lee SP.** Gallbladder mucosal function: Studies in absorption and secretion in humans and in dog gallbladder epithelium. *Am J Physiol*, **1992**; 263:G69.
42. **Diamond JM.** Transport of salt and water in rabbit and guinea pig gallbladder. *J Gen Physiol*, **1964**; 48:1.
43. **Everson GT.** Pregnancy and **gallstones**. *Hepatology*, **1993**; 17:159.
44. **Shiffman ML, Moore EW.** Acidification of gallbladder bile is defective in patients with all types of **gallstones**: A selective defect. *Gastroenterology*, **1988**;94:A591.
45. **Magnuson TH, Lillemoe KD, Zarkin BA, et al.** Patients with uncomplicated **cholelithiasis** acidify bile normally. *Dig Dis Sci*, **1992**;37:1517.
46. **Messing B, Bories C, Kuntslinger F, et al.** Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology*, **1983**; 84:1012.
47. **Apstein MD, Dalecki-Chipperfield K.** Spinal cord injury is a risk factor for **gallstone** disease. *Gastroenterology*, **1987**; 92:966.
48. **Doty JE, Pitt HA, Porter-Fink V, et al.** The effect of intravenous fat and total parenteral nutrition on biliary physiology. *J Parenter Enteral Nutr*, **1984**; 8:263.
49. **Fisher RS, Koch E, Levin G.** Effects of somatostatin on gallbladder emptying. *Gastroenterology*, **1987**; 92:88.

50. **Vezina WC, Paradis RL, Grace DM, et al.** Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people. *Gastroenterology*, **1990**; 98:1000.
51. **Wang DQH, Lammert F, Paigen B, et al.** Lith genes induce biliary cholesterol hypersecretion as a prelude to cholesterol **gallstone** formation in inbred mice [abstr]. *Gastroenterology*, **1997**; 112:A1411.
52. **Cetta F.** The role of bacteria in pigment gallstones disease. *Ann Surg*, **1991**;213:315.
53. **Swidsinski A, Ludwig W, Pahlig H, et al.** Molecular genetic evidence of bacterial colonization of cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, **1995**; 108:860.
54. **Stewart L, Smith AL, Pelligrini CA, et al.** Pigment gallstones form as a composite of bacterial microcolonies and pigment solids. *Ann Surg*, **1987**;206:242.
55. **Angelico M, DeSanctis SC, Gaudin C, et al.** Spontaneous formation of pigmentary precipitates in bile-salt depleted rat bile and its prevention by micelle-forming bile salts. *Gastroenterology*, **1990**;98:444.
56. **Cahalane MJ, Neubrand MW, Carey MC.** Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver Dis*, **1988**; 8:317.
57. **Cano N, Cicero F, Ranieri F, et al.** Ultrasonographic study of gallbladder motility during total parenteral nutrition. *Gastroenterology*, **1986**;91:313.
58. **Lee SP.** Pathogenesis of biliary sludge. *Hepatology*, **1990**; 12:200.
59. **Allen B, Bernhoft R, Blanckaert N, et al.** Sludge is calcium bilirubinate associated with bile stasis. *Am J Surg*, **1981**;141:51.
60. **Robins SJ, Fasulo JM, Patton GM.** Lipids of pigment gallstones. *Biochim Biophys Acta*, **1982**;742:21.
61. **Ostrow JD, Devers TS, Gallo D.** Determinants of the solubility of unconjugated bilirubin in bile: Relationship to pigment gallstones. In Berk PD, Berlin NI (eds):

Chemistry and Physiology of Bile Pigment. US Department of HEW, Washington, DC 1977; p 404

62. **Angelico M, DeSanctis SC, Gaudin C, et al.** Spontaneous formation of pigmentary precipitates in bile-salt depleted rat bile and its prevention by micelle-forming bile salts. *Gastroenterology*, 1990; 98:444.
63. **Magnuson TH, Ahrendt SA, Lillemoe KD, et al.** Short-term fasting increases biliary calcium and bilirubin. *J Surg Res*, 1991; 50:529.
64. **Muller EL, Grade PA, Pitt HA.** The effect of parenteral nutrition on biliary calcium and bilirubin. *J Surg Res*, 1986;40:55.
65. **Schlierf G, Schellenberg B, Stiehl A, et al.** Biliary cholesterol saturation and weight reduction--effects of fasting and low calorie diet. *Digestion*, 1981; 21:44.
66. **Shiffman ML, Kellum JM, Sugerman HJ, et al.** Gallstone formation following rapid weight loss: Rapid Ca^{++} ion in gallbladder bile increases prior to appearance [abstr]. *Gastroenterology*, 1990; 98:262.
67. **Cetta F.** Bile infection documented as initial event in the pathogenesis of brown pigment biliary stones. *Hepatology*, 1986; 6:482.
68. **Boonyapisit ST, Trotman BW, Ostrow JD.** Unconjugated bilirubin and the hydrolysis of conjugated bilirubin in gallbladder bile of patients with cholelithiasis. *Gastroenterology*, 1978;74:70.
69. **Ho YC, Ho KJ.** Human beta-glucuronidase: Measurement of its activity in gallbladder bile devoid of intrinsic interference. *Dig Dis Sci*, 1988; 33:335.
70. **Spivak W, DiVenuto D, Yuey W.** Non-enzymatic hydrolysis of bilirubin mono- and diglucuronide to unconjugated bilirubin in model and native bile systems. *Biochem J*, 1987; 242:323.

71. **BW, et al.** Factors Schull SD, Wagner CI, Trotman affecting bilirubin excretion in patients with cholesterol or pigment gallstones. *Gastroenterology*, **1977**; 72:625.
72. **Khanuja B, Cheah Y-C, Nishina PM, et al.** Lith1, a major gene affecting cholesterol gallstone formation among inbred strains of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1995**; 92:7729.
73. **Juvonen T, Kervinen K, Kairaluoma MI, et al.** Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism. *Gastroenterology*, **1993**; 104:1806.
74. **Portincasa P, van Erpecum KJ, van de Meeberg PC, et al.** Apolipoprotein E4 genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Hepatology*, **1996**; 24:580.
75. **Ma J, Yee A, Brewer B, et al.** Amyloid associated protein alpha-1 antichymotrypsin and Apo E promotes assembly of Alzheimer B-protein in filaments. *Nature*, **1994**; 372:92.
76. **Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, et al.** Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: Results of a multicenter trial in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, **1995**; 80:2768.
77. **Vance ML, Harris AG.** Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide: Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Intern Med*, **1991**; 151:1573.
78. **Ahrendt SA, McGuire GE, Pitt HA, et al.** Why does somatostatin cause gallstones? *Am J Surg*, **1991**; 161:177.
79. **Lewis MH, Baker AL, Ipp E, et al.** Effect of somatostatin on determinants of bile flow in unanesthetized dogs. *Ann Surg*, **1982**; 195:97.
80. **Magnusson I, Einarsson K, Angelin B, et al.** Effects of somatostatin on hepatic bile formation. *Gastroenterology*, **1989**; 96:206.

81. **Moser AJ, Abedin MZ, Giurgiu DIN, et al.** Octreotide promotes gallbladder absorption in prairie dogs. *Gastroenterology*, **1995**; 108:1547.
82. **Ahrendt SA, Kaufman HS, Pitt HA, et al.** Octreotide inhibits and CCK stimulates prairie dog sphincter of Oddi motility via noncholinergic pathways [abstract]. *Gastroenterology*, **1991**; 100:A307.
83. **Redfern JS, Fortuner WJ.** Octreotide-associated biliary tract dysfunction and gallstone formation: Pathophysiology and management. *Am J Gastroenterol*, **1995**; 90:1042, 1995.
84. **Park HZ, Lee SP, Schy AL.** Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. *Gastroenterology*, **1991**; 100:1665.
85. **Shiffman ML, Keith FB, Moore EW.** Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. *Gastroenterology*, **1990**; 99:1172.
86. **Jacobs RF.** Ceftriaxone-associated cholecystitis. *Pediatr Infect Dis*, **1988**; 7:434.
87. **Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, et al:** Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J Infect Dis*, **1995**; 171:356.
88. **Traverso LW.** Clinical manifestations and impact of **gallstone** disease. *Am J Surg* 1993;**165**:405-9.
89. **Raine PA, Gunn AA.** Acute cholecystitis. *Br J Surg* 1975;**62**:697-700.
90. **Soetikno RM, Carr-Locke DL.** Endoscopic management of acute **gallstone** pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;**8**:1-12.
91. **Antonhy N. Kalloo, Sergey V. Kantsevoy.** Gallstones and biliary diseases. *Gastroenterology* 2001;**10**:10-22
92. **Houdart R, Perniceni T, Darne B, et al.** Predicting common bile duct lithiasis: determination and prospective validation of a model predicting low risk. *Am J Surg* 1995;**170**:38-43.

93. **Prat F, Amouyal G, Amouyal P, et al.** Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bileduct lithiasis. *lancet* 1996;**347**:75-9.
94. **Neri E, Caramella D, Boraschi P, et al.** Magnetic resonance virtual endoscopy of the common bile duct stones. *Surg Endosc* 1999;**13**:632-3.
95. **Coakley FV, Schwartz LH.** Magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Magn Reson Imaging* 1999;**9**:157-62.
96. **Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, et al.** Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994;**154**:2573-81.
97. **Marton KI, Doubilet P.** How to image the gallbladder in suspected cholecystitis, *Ann Intern Med* 1988;**109**:722-9.
98. **Gracie WA, Ransohoff DF.** The natural history of silent **gallstones**: the innocent **gallstone** is not a myth. *N Engl J Med* 1982;**307**:798-800.
99. **Del Favero G, Caroli A, Meggiato T, et al.** Natural history of **gallstones** in non-insulin-dependent diabetes mellitus. a prospective 5-year follow-up. *Dig Dis Sci* 1994;**39**:1704-7.
100. **Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, et al.** The natural history of **cholelithiasis**: the National Cooperative **Gallstone** Study. *Ann Intern Med* 1984;**101**:171-5.
101. **Newman HF, Northup JD, Rosenblum M, et al.** Complications of **cholelithiasis**. *Am J Gastroenterol* 1968;**50**:476-96.
102. **Cesmeli E, Elewaut AE, Kerre T, et al.** **Gallstone** recurrence after successful shock wave therapy: the magnitude of the problem and the predictive factors. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:474-9.
103. **Cuschieri A.** Laparoscopic cholecystectomy. *J R Coll Surg Edinb* 1999;**44**:187-92.

104. **Chevallier F, Hastier P, Buckley MJ, et al.** Removal of a common bile duct stone via percutaneous cholecystostomy. *Endoscopy* 1999;**31**:517-8.
105. **Johlin FC, Neil GA.** Drainage of the gallbladder in patients with acute acalculous cholecystitis by transpapillary endoscopic cholecystostomy. *Gastrointest Endosc* 1993;**39**:645-51.
106. **Snow LL, Weinstein LS, Hannon JK, et al.** Management of bile duct stones in 1572 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1999;**65**:530-45.
107. **Montori A, Miscusi G, Masoni L, et al.** Endoscopic and surgical integration in the approach to biliary tract disease. *J Clin Gastroenterol* 1999;**28**:198-201.
108. **Sahai AV, Mauldin PD, Marsi V, et al.** Bile duct stones and laparoscopic cholecystectomy: a decision analysis to assess the roles of intraoperative cholangiography, EUS, and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1999;**49**:334-43.
109. **Özden A.** *Gastroenteroloji*. 1. Baskı, Ankara: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti, 2002.
110. **Cetta F:** The role of bacteria in pigment gallstones disease. *Ann Surg*, 1991; 213:315.
111. **Swidsinski A, Ludwig W, Pahlig H, Priem F.** Molecular genetic evidence of bacterial colonisation of cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, 1995;108:860-4.
112. **Dong KL, Phillip IT Tarr, Geoffrey Haigh, et al.** Bacterial DNA in mixed cholesterol gallstones. *A J Gastroenterology*, 1999; 94:3502-3506.
113. **Skar V, Skar AG, Stromme JH.** Beta-glucuronidase activity related to bacterial growth in common bile duct bile in gallstone patients. *Scand J Gastroenterol*, 1998;23:47-66.
114. **Akiyoshi T, Nakayama F.** Bile acid composition in brown pigment stones. *Dig Dis Sci* 1990;35:27-32.

115. **Maki T.** Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone: Role of E. Coli, beta-glucuronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation. *Ann Surg*, 1966;164:90-100.
116. **Nakano T, Yanagisawa J, Nakayama F.** Phospholipase activity in human bile. *Hepatology*, 1998;8:1560-4.
117. **Cahalane MJ, Neubrand MW, Carey MC.** Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver Dis*, 1998;8:317-28.
118. **Groen AK, Noordam C, Draper JAG, et al.** An appraisal of the role of biliary phospholipases in the pathogenesis of gallstone disease. *Biochim Biophys Acta*, 1989;1006:179-82.
119. **Cover TL, Blaser MJ.** Helicobacter pylori and gastroduodenal disease. *Annu Rev Med*, 1992;43:135-45.
120. **Marshall BJ, Warren JR.** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984;1:1311-4.
121. **McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ.** Helicobacter pylori and gastric acid: biological and therapeutic implications. *Gastroenterology*, 1986;110:926-38.
122. **Tebbe B, Geilen CC, Schulzke J-D, et al.** Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*, 1996; 34:685-686.
123. **Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al.** Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J*, 1994; 71:437-439.
124. **Kawaguchi M, Saito T, Ohno H, Midorikawa S, Sanji T, Handa Y, et al.** Bacteria closely resembling Helicobacter pylori detected immunohistologically and genetically on resected gallbladder mucosa. *J Gastroenterol*, 1996;31:294-8.
125. **Figura N, Cetta F, Angelico M, Montalto G, Cetta D, Pacenti L, et al.** Most helicobacter pylori-infected patients have specific antibodies, and some also have

H.pilori antigenes and genomic material in bile. Is it a risk factor for gallstone formation? *Dig Dis Sci*, **1998**;43:854-62.

126. **Myung S-J, Kim M-H, Shim KN, Kim Y-S, Kim E-K, Kim H-J, et al.** Detection of Helicobacter pylori DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis. *Dig Dis Sci*, **2000**;45:1405-12.
127. **Monstein HJ, Jonsson Y, Zdolsek J, Svanvik J.** Identification of Helicobacter pylori DNA in human cholesterol gallstones. *Scand J Gastroenterol*, **2002**;37:112-119.
128. **Çolakoğlu ÖS, Tuncer İ, Erdoğan Ş, Abaylı B, et al.** The importance of Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of gallstones. *12th World Congress Of International Association Of Surgeons And Gastroenterologists*. Istanbul-Turkey, October 30th-November 2nd **2002**:79.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Bahri ABAYLI
Doğum Tarihi ve Yeri : 1968, YOZGAT
Medeni Durumu : Evli, 1 çocuk babası
Adres : Yeşilyurt mah, 19 sok, Yonca Sitesi, D Blok
Kat 6/11, ADANA
Telefon : 0.322.228 20 47
E.Posta : babayli@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mezuniyet Derecesi : İyi
Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Numune Hastanesi, II.Dahiliye
Dernek Üyelikleri : Adana Gastroenteroloji Derneği
Yabancı Dil : İngilizce

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
EĞİTİM ARAŞTIRMA BAKANLIĞI