

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları İhtisas eğitimim süresince, değerli yardımları olan Prof. Dr. Fatih Hilmiođlu'na, tezin hazırlanması yönünden büyük katkıları olan Doç. Dr. Bülent Yıldırım'a, yine yetişmemde önemli rolleri olan değerli hocalarım, Doç. Dr. Haluk Şavlı'ya, Doç. Dr. İsmet Aydođdu'ya, Doç. Dr. Hülya Taşkapın'a, Yard. Doç. Dr. Murat Aladađ'a, Yard. Doç. Dr. Melih Karıncaoğlu'na, Yard. Doç. Dr. Bülent Kantarçeken'e, Yard. Doç. Dr. İbrahim Şahin'e, Yard. Doç. Dr. İrfan Kuku'ya, Yard. Doç. Dr. Emin Kaya'ya, teşekkür ederim.

Tez hazırlama çalışmalarım sırasında endoskopik değerlendirme ve biyopsi alınması konusunda yardımlarından dolayı Uzman Doktor Murat Harputluođlu ile Endoskopi Ünitesi Hemşire ve Personellerine, histopatolojik değerlendirmelerde önemli katkılarından dolayı başta Prof. Doktor Engin Aydın başta olmak üzere, Patoloji Ana Bilim Dalındaki değerli Öğretim Üyeleri ile Araştırma Görevlilerine ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında büyük destekleri olan çalışma arkadaşlarım İç Hastalıkları Araştırma Görevlilerinin tümü ile, her zaman büyük yardımları olan aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.	3
2.1.FONKSİYONEL DİSPEPSİ.	3
2.2.GASTROÖZEFAGİAL REFLÜ HASTALIĞI.	5
2.2.1.REFLÜ ÖZEFAJİT..	5
2.2.2.GASTROÖZEFAGİYAL REFLÜ ETİYOLOJİVE PATOGENEZİ	6
A.ANTİREFLÜ MEKANİZMA.	6
A.1.ALT ÖZEFAGUS SFİNKTERİ.	6
A.2.DİYAFRAGMA.	6
A.3.ANOTOMİK ÖZELLİK	6
A.4.HİATAL HERNİNİN ANTİREFLÜ BARIYERE ETKİSİ	7
B.REFLÜ SIVISININ ETKİSİ	7
C.ÖZEFAGİYAL KLİRENS MEKANİZMASI.	7
D.ÖZEFAGUS EPİTELİNİN DRENCİ.	8
2.2.3.NSAİD VE GER HASTALIĞI.	8
2.3.HELICOBACTER PYLORI.	9
2.3.1.HELICOBACTER PYLORI İÇİN GENEL ÖZELLİKLER.	9
2.3.2.HELICOBACTER PYLORİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ.	11
A.Helicobacter pylorinin sağlıklı kişilerdeki prevalansı.	11
B.Genetik Faktör.	11
2.3.3.HELICOBACTER PYLORİNİN VİRULANSI.	11
2.3.4.HELICOBACTER PYLORİNİN PATOFİZYOLOJİSİ	11
2.3.5.HELICOBACTER PYLORI TANI TESLERİ.	12
2.4.PEPTİK ÜLSER.	12
2.4.1.PEPTİK ÜLSER TANIMI..	12
2.4.2.PETİK ÜLSERİN TARİHÇESİ	13
2.4.3.PEPTİK ÜLSER PATOGENEZİ.	13
2.4.4.PEPTİK ÜLSERDE FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.	14
A.Duedenal Ülser	14
B.Gastrik Ülser	15
2.4.5.PEPTİK ÜLSER ETİYOLOJİSİ	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1.HASTA SEÇİMİ.	17
3.2.ENDOSKOPI.	17
3.3.BİYOPSİ ALINMASI	18
3.4.PATOLOJİK İNCELEME.	18
3.5.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
4.BULGULAR	20
5.TARTIŞMA	30
6.SONUÇ	40
7.ÖZET	41
8.KAYNAKLAR	42

1.AMAC VE GİRİŞ :

Dispepsi toplumda oldukça sık karşılaşılan bir semptomdur. Bu şikayetlerle hastaneye başvuran kişilerin yapılan incelemeleri sonucunda büyük bir bölümünde herhangi bir tanı konulamayıp, yeterli takip yapılamamaktadır. Bu yüzden hastaların şikayetlerinde de değişiklik olmamaktadır. Genellikle, dispeptik şikayetlerle hastaneye başvuran hastalara rutin tetkikleri; kan biyokimyasal testleri, tam kan sayımı vb. yapıp, daha sonrada özefagogastroduedenoskopi yapılır, bu şikayetlerin nedeni açıklanmaya çalışılır. Bu hastaların büyük bir bölümü endoskopik olarak normal değerlendirilir. Ayrıca bu grup hastalar daha sonra çeşitli polikliniklerce değerlendirilip, bazılarında organik, metabolik veya psikiyatrik bir tanı konulur, bazılarında ise de, bu tanılarından hiçbiri konulamaz. Rutin tetkiklerle tanı konulamayan, dispeptik semptomları devam eden ve fonksiyonel dispepsi olarak adlandırılan bu hastalarda neden bulunamadığı için çoğu kez çeşitli araştırmalar yapıp, özellikle mevcut tedavilere yanıtlarına göre hastalık hakkında yorumlar yapılmıştır.

Bizim amacımız, dispeptik yakınması olan, fonksiyonel dispepsi olarak tanımlanan üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinde, normal endoskopik bulgular görülen hasta grubunda, özefagus ve kardiya histopatolojik olarak değişiklikleri saptamak ve yine dispeptik yakınmalara neden olan, endoskopi ile duodenal ülser görülmüş hastalarla karşılaştırma yapmaktır. Ayrıca her iki hasta grubunda da semptomlar ile endoskopik bulgular ve histopatolojik sonuçlar arasında bağlantı olup olmadığı da özellikle değerlendirmektir.

Dispeptik yakınması olan hastalarda saptanan histopatolojik değişiklikler ile *Helicobacter pylori* infeksiyonu arasındaki ilişki de yeniden gözden geçirilip, bu hastalarda kardiya ve özefagusta inflamatuvar değişiklik yapma konusunda tek

başına helicobacter pylori infeksiyonunun yeterli olabilir veya bundan başka sebeplerin, örneğin gastroözefagial reflü gibi, olması gerekli olabileceğini saptamak ta amaçlanmıştır.

Aynı şekilde duodenal ülserli hastalarda , özefagus ve kardiyadaki inflamasyon ile fonksiyonel dispepsi olan gruptaki hastalardaki özefagus ve kardiya inflamasyon arasında farklılıkların olup olmamasının saptanması da amaçlarımızdan birisidir.

Hastanemize başvuran dispeptik yakınmaları olan ve çeşitli tetkikleri yapıldıktan sonra özefagogastroduodenoskopi endikasyonu konulan hastalarda, semptomlara, özgeçmişe, alışkanlıklara yönelik anamnez alınıp, hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip, onayları alındıktan sonra, uygun hasta grubuyla çalışma kararlaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. FONKSİYONEL DİSPEPSİ:

Fonksiyonel Dispepsi, üst gastrointestinal sistemin disfonksiyonundan kaynaklanan semptomlar topluluğudur. Fonksiyonel dispepsi semptomları ; kusma, erken doyma, epigastrium ağrısı, şişkinlik, huzursuzluk, bulantıdır. Bu semptomların hepsi veya birkaçının devamlı yada aralıklı olarak üç ay sürmesine fonksiyonel dispepsi (nonülser dispepsi) denir. Toplumda yaygınlığı %25-30 dur(1).

Fonksiyonel dispepsi tanısı konulmadan önce, bulantı, kusma, şişkinlik, epigastrik ağrı yapabilecek diğer organik ve metabolik nedenler araştırılıp, bu nedenlerin olmadığı gösterilmelidir(1).

Fonksiyonel dispepsi nedenleri çok fazla araştırmaya konu olmuştur. Fonksiyonel dispepsisi olan hasta grubunda, normal sağlıklı kontrol grubuna göre, Helicobacter pylori sıklığı artmıştır(2). Fakat, Helicobacter pylori prevalansının, yaş, sosyo-ekonomik düzey, ülser hikayesi olma gibi birçok parametreyle farklılık göstermesi, karışıklık oluşturur (3).

Fonksiyonel dispepsi ile Helicobacter pylori infeksiyonu arasında tam bir ilişki gösterilememiş fakat, ileri yaş, erkek cinsiyet, aspirin alımı, sigara kullanımı ile, semptomlarda artış olduğu gösterilmiştir(4). Nonülser dispepsi hastalarının %30-60 ında Helicobacter pylori varlığı gösterilmiştir(5). Fonksiyonel dispepsinin Helicobacter pylori ile ilişkisi açıklamak için 1995 yılında çok merkezli randomize ve karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir(6). Fonksiyonel dispepsili hastaların çoğunda mide asit salgısı normaldir. Ayrıca mideye asit perfüze edilmesi hastaların büyük bir bölümünde rahatsızlık oluşturmaz. Bu durum aside bağlı disfonksiyonun vakaların az bir kısmında rol oynadığını gösterir. Aynı şekilde H. Pylori eradikasyonu yapılan non ülser dispepsili hastalarda az bir kısmında semptomlarda azalma gözlenmesi, Fonksiyonel dispepsi ile H. Pylori arasında net bir ilişki olmadığını gösterir(2). Fonksiyonel dispepsili hastaların % 25-50 sinde yemekten sonra antrum hareketlerinde azalma veya mide boşalmasında gecikme görülür. Ayrıca gastrik yavaş dalgalarda ritim düzensizliği görülmüştür.

Fakat bu bulgularla , non ülser dispepsinin oluşması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır(2). Nonülser dispepsili hastalarda hipotalamik kolinarjik reseptör sensitivitesi ölçülüp, patofizyolojik karışıklıklar İçerdiği gösterilmiştir(7).

Son zamanlarda üst gastrointestinal sisteme ait yakınması olan kişilerde, psikosomatik tedaviler üzerinde durulmuş; uzun süreli psikoanalitik çalışmalar yapılmış, laboratuvar imkanlarıyla ölçülebilecek psikolojik testler geliştirilmiş, istatistiksel karşılaştırmalar sonucunda bu hipotezin özgünlüğünde gerilemenin olduğu ilgi çekmektedir(8).

Geğirme refleksi sırasında alt özefagus sfinkterinde geçici olarak gevşemenin olması mide kompliyansı normal olmasına rağmen, en az % 50 kişide distansiyon ve rahatsızlık vardır. Bu durum afferent sinirlerdeki kusurun visseral hiperaljiye neden olduğunu düşündürür. Bu hastalarda periferik ağrı eşiğinde değişimin olmaması, genel bir defekt olmayıp, kusurun sadece barsaklarda olduğuna işaret eder(2). Fonksiyonel dispepsili hastanın birçoğu, epigastik ağrıları, antisekretuar, antiasit tedaviye cevap vermeleri, peptik ülseri taklit eder. Moynihan hastalığı da denilen bu durumda asit hipersekresyonu söz konusu değildir(9). Organik dispepsisi olan hastada ilaveten fonksiyonel dispepsi de bulunabilir. Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi uygulanmış, organik olarak düzelmiş fakat semptomları devam eden, peptik ülser hastalarının bir kısmı fonksiyonel dispepsi hastalarıdır(9). Helicobacter pylori peptik ülser ve gastrik kanser için pirimer risk faktörüdür. Bu mikroorganizmanın eradike edilmesiyle peptik ülser rekürrensi azaltılabilir. Fakat non ülser dispepsi olarak kaydedilen vakalarda ki, bu hastalarda, endoskopi ile normal görünümünden farklılık saptanamaz. Non ülser dispepsili hastalarda, Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinin uygulanıp, uygulanmaması açıklık kazanmamıştır(10).

Greenberg, 100 non ülser dispepsi hastasına Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi uyguladıktan sonra, hastaları semptomlarında çok fazla bir farklılık gözlemeyip, Non ülser dispepsili hastalarda H. pylori eradikasyonu normalde uygulanan bir durum değildir. Non ülser dispepsi semptomlarına H. pylori

infeksiyonu neden değildir(11). Organik ve fonksiyonel dispepsili hastalarda Helicobacter pylorinin antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç açısından farklılık yoktur. Her iki grupta da aynı ölçüde tedavi direnci olmuştur (12). Nonülser dispepsili hastalarda elektrogastrografi ile gastrik boşalma ölçümü yapıp, %76 hastada gastrik hareketlerde bozulma saptanmış. Fakat bu bulgularla semptomlar arasında ilişki bulunamamıştır(13)

2.2. GASTROÖZEAGIAL REFLÜ HASTALIĞI:

2.2.1. REFLÜ ÖZEFAJİT :

Gastroözefagial reflü hastalığı(GER), mide içeriğinin herhangi bir efor harcamaksızın özefagusa doğru hareketinin meydana getirdiği patolojik sonuçları ifade etmektedir. Özefagus, farenks, larenks ve solunum yoluna ait semptomları içerir. Ciddi GER Hastalığı 40 yaşından sonra artış gösterir. Erkekelerde kadınlardan daha yaygındır. GER hastalarının %5inde ülser, %4-20 sinde darlık, %8-20 sinde Barret özefagusu gelişir(14). Normal olarak, insanlarda yemeklerden sonra görülün, günde 10-15 defa olan fizyolojik bir olaydır. Semptomatik veya asemptomatik olabilir. Amerika Birleşik Devletleri toplumunun %7-10 unda her gün, %15-40 ı her ay reflü semptomları hissetmektedir. Özefagus patolojilerin %75 inden sorumlu olan GERH çok farklı klinik sunumlarla kendini gösterir. Bu klinik değişiklikler; basit retrosternal yanma, ülseratif özefajit, özefagus striktürü, malign değişim riski taşıyan Barret Özefagus gibi klinik bulgulardır(15). Reflü, özefagus epitelinde endoskopi ile tanınabilen erezyon ve ülserasyonlar yapar. Reflü özefajit ilerlemesi ile özefagial striktür ve kolumnar epitelial metaplazi, Barret Özefagus gelişir. Gastroözefagial Reflü hastalığının komplikasyonları özefagusta sınırlı değildir. Bazı hastalarda gastrik içeriğin orofarenkse kaçmasıyla, boğaz ağrısı, dil yanması, dişlerde erezyona neden olur. Aynı şekilde gastik materyalin larenks ve trekeaya kaçmasıyla, larenjit, akciğer sorunları, ilerleyici öksürük, bronşit ve astım meydana gelir(16). Geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmaları verilerine göre gastroözefagial reflü saptanan hastalarda, Helicobacter pylori ile ilişkisi çok az bulunmuştur. Virulansı çok olan CagA suşu, eroziv özefajit ve gastroözefagial reflüsü olan hastalarda oldukça nadirdir.

Helicobacter pylori ve gastrik fizyoloji, mikroorganizmanın gastrik asit sekresyonu üzerine az da olsa süpressif etkisi, Kuzey Amerika , Batı Avrupa ve dünyanın diğer ülkelerindeki bilim adamları tarafından incelenmiştir. Helicobacter pylorinin gastroözefagial reflü üzerindeki etkisi, sadece gastrik asiditenin artmasında pozitif etkisinden kaynaklanır. Gastroözefagial reflü mekanizmasında rol alan diğer etkenler üzerinde rolü yoktur(17).

2.2.2. GASTROÖZEFAGİAL REFLÜ ETYOLOJİ VE PATOGENEZİ:

A. ANTİREFLÜ MEKANİZMA:

A.1.ALT ÖZEFAGUS SFİNKTERİ:

Normalde istirahat halinde alt özefagus sfinkter basıncı mide basıncından daha yüksektir. Mide içeriğinin reflüsüne karşı engel oluşturur. Anatomik olarak görülmesi de manometrik olarak gösterilmiştir. Distal özefagusun 1.5-3 cm.lik alt bölümü sirküler kaslardan oluşup, lümen içindeki basınç, mide içindeki basınçtan 10-40 mmHg. daha yüksektir. Gastroözefagial reflü de alt özefagus sfinkterin fonksiyonu bozulmuştur. Alt özefagus sfinkteri hipotoniktir veya, özefagus içerisindeki basınç yetersiz kalmıştır (23)

A.2.DİYAFRAGMA:

Özefagus, torakstan karın içine diyafragmanın sağ bölümündeki hiatus özefagus içinden geçerek girer. İnspiryum sırasında diyafragma kasılıp, aynı anda diyafragmanın krusları distal özefagusu sıkıştırır. Bu sıkıştırma, inpirasyon sırasında ve intra abdominal basıncın arttığı durumlarda, reflü için önemli bir bariyer oluşturur. Bu durum ile diyafragma kruslarının, eksternal sfinkter gibi görev yapıp, alt özefagusta gevşeme meydana gelir (16).

A.3. ANATOMİK ÖZELLİK:

Bazen anatomik yapı, diyafragma kruslar ve alt özefagus sfinkterine anti reflü mekanizmada yardımcı olur. Örneğin, özefagus ve mide arasında birleşme

yerinde açının özelliği ile (his açısı) kanat şeklinde bir yol izleyerek, reflünün engellenmesine yardımcı olur(16). Frenoözefagial ligament, mukozal rozet reflünün önlenmesinde etkili olan diğer anatomik bariyerlerdir(14).

A.4. HİATAL HERNİNİN ANTİREFLÜ BARIYERE ETKİSİ:

Gastroözefagial reflüsü olan çoğu hastada siliding tipi hiatal herniye rastlanır. Diyafragma kuruslarından, özefagogastrik bileşke ve midenin fundus bölümünün bir kısmı, göğüs kafesi içine doğru çıkmıştır. Hiatal herninin büyüklüğü ile orantılı olarak, ve batın içi basıncın etkisiyle mideni yukarı doğru elevasyonu gastroözefagial reflü oluşmasını destekler(16). Gastroözefagial reflüsü olan hastaların çoğunda hiatal herni vardır. Fakat, hiatal hernisi olan hastaların sadece küçük bir kısmında önemli derecede gastroözefagial reflü hastalığı vardır(14).

B. REFLÜ SIVISININ ETKİSİ:

Reflü sıvısının etkisine katkı sağlayan mide içeriği; hidroklorik asit, pepsin, safra tuzları ve pankreas enzimlerinden oluşur. Mide içeriğinin pH sı hangi maddenin zararlı olacağını belirler. Dekonjuge safra tuzları ve pankreas enzimleri nötral pH da önemli doku hasarı oluşturur. Asidik pH da ise safra tuzları çözünmez ve pankreas enzimleri inaktiftir. Asit reflüsünde 2 nin altındaki pH değerlerinde veya pepsin yada konjuge safra tuzları varlığında mukozal hasarın derecesi hızlanır.GER hastalığı olan hastaların çoğunda, mide asit sekresyonu normaldir. Bununla beraber, safra tuzları az miktarda tespit edildiği ve nötral pH da pepsin zararsız olduğu için, bu hastalarda zarar veren nedenin asit olduğu düşünülmektedir(16).

C. ÖZEFAGİAL KLİRENS MEKANİZMASI:

Özefagus lümenine aşındırıcı bir madde girdiğinde, özefagus bu maddeyi hızla temizlemeye başlar. Özefagusun dört önemli temizleme mekanizması vardır. Bunlar: Yer çekimi, peristaltizm, tükürük salgısı ve özefagial bikarbonat sekresyonudur. Özefagus lümeni içine bol miktarda asit girdiğinde bu mekanizmaların hepsi, kombine olarak çalışır. Gastroözefagial reflü hastalarında özefagus peristaltizminde reflü hastalığı, özefagial klirensteki yetersizlikle ilişkilidir. Örneğin reflü özefajiti gözlenen

sklerodermada bozukluk ile ilişkili olarak, bu hastalarda özefagusun klirensi bozulmuştur. Uyku sırasında uzanmış haldeyken yer çekimi etkisinin gerilemesi, uykuda tükürük salgısının ve yutkunmanın azalması ile de özefagial klirens bozulup, reflü oluşumu kolaylaştırır. Sigara içilmesiyle, reflü sıklığında artış görülmüştür. Belki de bu durum, tükürük salgısını azaltıp, özefagusu asite karşı savunmasız bırakır(16).

D. ÖZEFAGUS EPİTELİNİN DİRENCİ:

Özefagusun hasarlanmasını engelleyen birkaç tip epiteliyal koruyucu faktör vardır. İlk olarak hidrojen iyonlarının özefagus lümenine geldiğinde yassı epitel ile direkt karşılaşmasını engelleyen epitel öncesi koruyucu faktör vardır. Bu epitel öncesi savunma faktörü, yüzeysel bölümde mukus tabaka, orta bölümde su tabakası ve alt tabakada epitelin üstünde bikarbonat iyonları tabakası, bileşenlerinden oluşur. Bu epitel öncesi koruyucu faktörler, özefagus epitelini korumada çok güçsüzdür. Epitel öncesi koruyucuların gücünü aşan durumlarda, epiteliyal koruyucu faktörlerle karşılaşılır. Hidrojen iyonları özefagus epitelinin yüzeyi ile karşılaşır. Epitelin membranı hidrojen iyonunun geçişine karşı tampon görevi yapar. Hidrojen iyonları epitel membranından epitel içine doğru geçmeye başladığında ise hücreler arası bağlantı bölgelerinde bulunan ve interselüler materyal olan lipit ve musin, hidrojen iyonuna karşı koruyucu etki gösterir. Bu bariyerlerin yeterli olmadığı, asit yoğunluğun fazla olduğu durumlarda ise, intraselüler koruyucu mekanizmalar; protein, fosfat, bikarbonat devreye girer (16). Özefagus epitel hücreleri hidrojen iyonunu şu şekilde tamponlar ve uzaklaştırır: Hücre içi fosfat ve proteinlerin etkimesi, karbonik anhidraz enzimi ile bikarbonat üretimi ve iyonik taşıyıcıların hücre içi hidrojen ve klor ile hücre dışı sodyum ve bikarbonatın değiştirilmesidir. Özefagus kan akımı oksijen, besin öğeleri ve bikarbonatı taşır, hidrojen ve karbondioksiti uzaklaştırır. GER hastalığı olanlarda özefagus epitel hücrelerinin replikasyon hızı artar(14).

2.2.3. NSAİD VE GER HASTALIĞI:

Epidemiolojik çalışmalar sonunda aspirin ve diğer NSAİD(non steroid antiinflamatuvar) ilaçların alınması GER hastalığı oluşmasına neden olur. Özefagial striktürü olan hastalarda özefagial hasarın özellikle NSAİD alımından olduğu

görülmüştür. Birçok NSAİD preparatları, mukoza üzerine zararlı etkileri, görülmüştür (14).

2.3.HELICOBACTER PYLORI:

2.3.1. HELICOBACTER PYLORI İÇİN GENEL ÖZELLİKLER:

Helikobakter pilori, ilk defa 1983 yılında gastrik ülser ve gastriti olan insanların midesinde gösterildi(18). İnsan midesinde infeksiyon yapan gram negatif bir bakteridir(19). İlk kez kampliyobakter pylori (curved rod) olarak adlandırıldı. Daha sonra, biokimyasal ve genetik özelliklerinin Kampliyobakter genusu ile ayrı özellikleri olduğu gösterilip, Helicobacter pylori olarak isim değişikliği yapıldı. Özellikle Mikrobiyologlar, Camplyobacter konusunda çalışmalar yapıp, sürekli yayınlar halinde Camplyobacter ile Helicobacter pylori arasındaki farkları ortaya koydular. Gastroenterologlar ise, peptik ülser üzerindeki etkisini araştırdılar. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar sonunda, Helicobacter pilorinin peptik ülser, gastrit, gastrik adenokarsinom, gastrik B hücreli lenfoma,ve nonülser dispepsi ile ilişkili olduğu bulundu.(24) Helicobacter pylori ve diğer helicobacter türleri, insan gastrointestinal sisteminin diğer bölümlerinden, karaciğerden de izole edildi(21). Ağız boşluğu içinde, diş plaklarında Streptococcus mutans ile beraber Helicobacter pylorinin de varlığı tespit edilmiştir(22). Helicobacter pilori infeksiyonları akut, kronik infeksiyonlar olabileceği gibi sadece taşıyıcılık şeklinde de olabilir(23).

Helicobacter pylori, spiral şeklinde kıvrık, bir ucunda 4-7 flajellası bulunan, hareketli, oksidaz, üreaz, katalaz pozitif olan mikroaerofilik bir mikroorganizmadır. İdeal olarak, 37 santigrat derecede %98 nemli ortamda, %5-15 O₂ içeren CO₂ li ortamda 4-7 günde ürer(24). En iyi üretildiği besiyerleri, %10 at kanı içeren Brucella besiyeri, % 10 koyun kanı içeren Butzler besiyeri ve Skirrow agar besiyeridir(25). Helicobacter pylori midenin antrum kısmına yerleşip, mukus içinde yaşar. Helicobacter mustelea, Helicobacter acinoniks, Helicobacter nemestrinae, gastrik helicobacterlerdir. Bunlar DNA-DNA hibrididasyon çalışmalarını ile saptanmıştır(26). Helicobacter pylorinin tipi ile gastrik mukozada inflamasyon yapma yeteneği arasında ilişki vardır. CagA ve VagA genotipine sahip olan helicobacter pylorinin infeksiyon yapıcı özelliği fazladır(27).

Antrumda başlayan yüzeysel gastrit ilerleyip, pangastirit şeklinde tüm mide bölümlerine, veya midenin tüm katmanlarına yayılır. İnflamasyon derinleşip, tam kat mukozal gastrit, atrofi, intestinal metaplazi, displazi gibi histopatolojik değişikliklere yol açabilir(28). Ayrıca *Helicobacter pylori* mide kanseri için de risk faktörüdür. Gastrik kanser, dünyanın çeşitli coğrafik bölgelerinde farklı oranlarda görülür. Endüstrileşmiş ülkeler ve Amerika'da gastrik kanser insidansında azalma olmasına rağmen, mide kanseri dünyada görülen kanserler içerisinde ikinci sıklıkta görülen kanserdir. *Helicobacter pylori* ile multifokal atrofik gastrit arasında ilişki vardır. Multifokal atrofik gastrit, kanser oluşmasında yüksek risk oluşturur, multifokal atrofik gastriti olanlara *Helicobacter pylori* eradikasyonu yapılmasıyla, kanser gelişmesi önlenir(29).

Helicobacter pylori infeksiyonu ve buna bağlı kronik antijenik stimülasyon, mukozada lenfoid foliküllerin yamalı tarzda birikimine yol açar. Bu birikimler zaman içinde MALT (Mucosa associated lymphoid tissue) lenfomaya ilerleyebilir. MALT lenfoması beta hücre monoklonitesi göstermektedir(30). *Helicobacter pylori*'nin kronik infeksiyonunun meydana getirdiği histopatolojik değişiklikler iyi tanınmasına rağmen, *Helicobacter pylori* eradikasyonundan sonraki oluşan klinik ve patolojik değişimler tam olarak bilinmemektedir. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun tedavisiyle, kronik gastrit, premalign lezyonlar, lenfoid hiperplazi, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve displazi ilerlemesi durdurulmuştur(31).

Kronik gastrit, atrofik kronik gastrit ve atrofik olmayan kronik gastrit olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki tip gastritin de *Helicobacter pylori* infeksiyonuyla ilişkisi vardır. Gastrik kanser ise atrofik kronik gastrit ile ilişkilidir(33,34).

Helicobacter pylori gastrit ve peptik ülser gelişmesinde etkili olur. Bu etkide genellikle iki değişik durum söz konusudur. İlk durum, *Helicobacter pylori*'nin antrumda daha yoğun olarak yerleşmesi ve asit sekresyonun artması sonucunda duodenal ülser ve duodenit gelişmesidir. İkinci durumda ise, *Helicobacter pylori*'nin antrum ve korusa yerleşip, asit sekresyonunu azalmış olduğu atrofik pangastirit oluşturmasıdır. Bunun sonucunda, gastrik ülser ve gastrik kanser gelişir. Atrofik gastritli hastalara *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi uygulandıktan sonra, asit sekresyonda parsiyel iyileşme gösterilmiştir(34). *Helicobacter pylori*'nin kokoid

formu ve spiral şeklindeki formunun infeksiyon yapıcı özellikleri, enzim aktiviteleri, genetik değişiklikleri, araştırılıp, farklılık olmadığı görülmüştür(10).

2.3.2. HELICOBACTER PYLORI NİN EPİDEMİYOLOJİSİ

A. Helicobacter pylorinin sağlıklı kişilerdeki prevalansı:

Helicobacter pylori infeksiyonu çocukluk çağında edinilir. Gelişmekte olan ülkelerde çocukları büyük bir bölümü 10 yaşına kadar Helicobacter pylori ile enfekte olmuştur. Gelişmiş ülkelerde ise, yaşla ilişkili olarak, prevalansında yükselme görülür. ABD de Helicobacter pylori prevalansı çeşitli etnik gruplarda sosyoekonomik seviyeleriyle ilişkili olarak değişiklikler gösterir(20). Helicobacter pylori, duodenal ülserli hastaların %90 ında, gastrik ülserli hastaların %70 inde antrumda pozitif bulunmuştur. Asemptomatik olanlarda ise Helicobacter pylori prevalansı, çeşitli toplumlarda farklılık göstermekle beraber, %40-%60 arasındadır(35).

B.Genetik Faktör:

Monozigot ikizlerde, her ikisinde birden Helicobacter pylori ile enfekte olması, heterozigot ikizlerde aynı anda her ikisinde de infeksiyon olmasından daha yüksek oranlarda bulunmuştur(20).

2.3.3. HELICOBACTER PYLORI NİN VİRÜLANSI:

Helicobacter pylorinin virülansı, kolonizasyon faktörü ve doku hasarından sorumlu faktör olmak üzere, iki grup virülans faktörü vardır. Helicobacter pylorinin motilite, üreaz enzimi, hipoklorhidri oluşturma, adezyon yapıcı özelliği, ATP ase enzimi, kolonizasyon faktörleridir. Lipopolisakkaridaz enzimi, lökosit aktive edici faktör, CagA ve VagA protein ise doku hasarından sorumlu olan faktörleridir(20).

2.3.4. HELICOBACTER PYLORI NİN PATOFİZYOLOJİSİ:

Helicobacter pylori üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyum ve karbondioksit hidroliz eder. Amonyum bakterinin etrafını alkalileştirip, kolonizasyonu sağlar. Helicobacter pylorinin spiral şekli ve flajellaları mukus tabakasına geçmesine yardımcı olur. Oluşturduğu proteazlardan adezin ile midenin yüzey epiteline yapışır.

Proteaz ve lipaz ile de epitel yüzeyinde hasar yapar. Hidrojen iyonlarının mide epiteline diffüzyonu artmasıyla hasar derinleşir.

Helicobacter pylori mukus ve mide epitel hücreleri arasında kolonize olur. Plaketalet aktive edici faktör salgılar, monositleri aktive eder, yüzey proteinleri ile de mukozaya nötrofil ve monositlerin toplanmasını sağlar, inflamasyonun başlamasını sağlar. Bakterinin CagA ve VagA genotip özelliği gösteren suşları ile, atrofik gastrit, peptik ülser, mide kanseri arasında ilişki kurulmuş, MALT lenfoması ise, konakçıya ait bir patoloji olarak görülmüştür(36). *Helicobacter pylori*, insan midesinde mukus içerisinde yerleştikten sonra, gastrik epitelde zararlı etki gösterebilmesi için, membran proteinleri AlfaAB, bakteriyel lipopolisakkarit ile oligomerik Lewis x komponenti oluşturur(37). *Helicobacter pylori* tip1 CagA pozitif , epitelinde translokasyon ile CagA proteini içerir. Bu protein trozin fosforilazdır. CagA ile ilgili bakteri intimaya dokunduğunda, intörlökin 8 salgılanır. Bakteri ve hücrenin dokunmasından sonra, interlökin 8 salgılanması için gerekli olan işaretler tam olarak bilinmemektedir. Bunun için çok sayıda çalışma ile yeni membran proteinleri araştırılmaktadır. Bunlar alfaAB, HopZ, ve bab grup membran proteinleridir(38).

2.3.5. HELICOBACTER PYLORI TANI TESTLERİ:

Endoskopik inceleme sırasında alınan biopsilerle yapılır. Bunlar, histoloji, kültür, hızlı üreaz, simir testleridir. Hızlı üreaz testi, gastrik biopsi örneği, 2saat fenolde tutulmuş %10 luk üre çözeltilisinde bekletilip renk değişikliğinin oluşmasına göre yorumlanan testtir. Aynı zamanda, *helicobacter pylori* için non spesifik test olan gram, gümüş boyası, giemsa ile biopsi örneği boyanıp bakterinin morfolojik olarak tanınmasına dayalı testler de kullanılmaktadır. Üre nefes testi, sintigrafik ölçümler yapılır. Serolojik testler de vardır. Bakteriye karşı oluşmuş İgG tipi antikorların kanda ELİSA ve İFA ile bakılmasıyla yapılır. Aynı zamanda, dışkıdan ve tükrükten de antikorlar bakılmaktadır(35).

2.4. PEPTİK ÜLSER:

2.4.1. PEPTİK ÜLSER TANIMI:

Gastrointestinal sistemde muskularis mukozayı aşan hasar ülser olarak tanımlanır. Peptik ülser genellikle mide pilor ve bulbusta izlenir. Ancak özefagus ve

postbulber duedenumda da görülür. Asit pepsin patagenesinde önemli rol oynar. Gastrik ülser ve peptik ülserde kronik Helicobacter pylori infeksiyonunun önemi büyüktür. Helicobacter pylori infeksiyonu, Gastrik ülser ve peptik ülserden sorumlu olduğu gibi, gastrik kanser ve gastrik lenfomadan da sorumludur. Stres ülseri olarak da bilinen, çağın zaman aspirin olan, non steroid antiinflamatuvar ilaçların alınmasıyla da mide ve duodenum da ülserler oluşur. Son veriler socunda, ülser oluşumunda merkezi rol, helicobacter pylori infeksiyonunun olmasıyla beraber, asit ve pepsin etkisi de vazgeçilmez nedendir. Ülser gelişimi, agresif faktörler (özellikle gastrik asit ve pepsin) ile mukozanın savunma faktörleri veya direnç faktörleri arasındaki dengeye bağlıdır. Asit pepsin nin koroziv etkisine karşı, gastroduodenal mukozanın koruyucu, savunma sistemlerinin yetersiz kalmasıyla, peptik ülser oluşur. Geçmişte, peptik ülser patogenezinde, birçok fikir ileri sürülmüş. Fakat yapılan çalışmalar sonunda, gastrin salgısı anormol olan, peptik ülserli hastalarda, Helicobacter pylori infeksiyonunu rastlanmıştır. Bununla birlikte, peptik ülser oluşumunda merkezi etmen henüz tam olarak anlaşılamamıştır(39).

2.4.2. PEPTİK ÜLSERİN TARİHÇESİ:

19. yüzyılda peptik ülser çok fazla tanınmıyordu. İlk defa Sir Arthur Hurst 1909 yılında geçmiş 66 yıl süresince, Londra Guy Hatanesinde yaptığı nekropsiler ile sadece 70 duodenal ülser vakası kaydetti. 1900 yılına ait bilimsel yazılarda 200 çalışma ülser ile ilgilidir, toplam 70 adet duodenal ülser bildirilmiştir. Gastrik ülser ilk defa 1835 yılında, Jean Cruveilhier tarafından tanımlandı. Cruveiller hastalığı olarak bilindi (la maladie de Cureiller) Gastrik ülser, duodenal ülserden daha sonra tanınmaya başlandı. 19 yüzyılda, sosyoekonomik durumu düşük genç bayanlarda rastalandı. 19 yüzyıl boyunca, peptik ülser olma sıklığı araştırılıp, batılı erkeklerde %10, batılı bayanlarda %4 civarında bulundu(40).

2.4.3. PEPTİK ÜLSER PATOGENEZİ:

Son yirmi yılda yapılan araştırmalar sonucunda duodenal ülser ve gastrik ülser etyolojinde üç farklı görüş ortaya çıktı. Birinci görüş; duodenal ülser ve gastrik ülser farklı gruplarda çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelir. Peptik ülser hastalığı, etyolojisinde genetik, çevresel etkenler veya bunların her ikisi beraber

bulunan diabetes mellitus, hipertansiyon gibi diğer kronik hastalıklar arasında yer almalıdır. İkinci görüş, asit salgısının duodenal ve gastrik ülser patogeneğinde merkezi rol oynamasıdır. Bu görüş, spesifik antisekretuar olan H₂ reseptör blokerlerinin çıkması ile büyük gelişme sağladı. Üçüncü görüş ise, özellikle midenin antrumunda yerleşen, antral gastrit ve midenin diğer bölümlerinde inflamasyon yapan *Helicobacter pylorinin* keşfiyle beraber başladı. *Helicobacter pylorinin* mukozal inflamasyonun devam etmesi ile peptik ülser oluşumunda önemli rolü olduğu dikkatleri çekti (40).

2.4.4. PEPTİK ÜLSERDE FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER:

A. Duodenal Ülser:

Asit sekresyonu artmıştır. Schwarz'ın 'no asit, no ülser' kuralı, az istisnai durumla birlikte devam etmektedir. Bu görüş spesifik H₂ reseptör blokerlerinin, proton pompa inhibitörlerinin kullanımından sonra önem kazanmıştır. Cox'un postmortem yaptığı çalışmada, duodenal ülserlilerde gastrik mukozal parietal hücrelerinde ve asit salgısında artma olduğu görülmüştür. Bundan başka, Asya, Çin, İskoçya Amerika'da birçok çalışma yapıp, asit sekresyonunda artış görülmüş, bazı çalışmalarda ise, normal asit sekresyonu görülmüştür. G hücre hiperfonksiyonu, gastrinoma, familial G hücre hiperplazisinde, postprandiyal gastrin sekresyonu artmış olup, duodenal ülser gelişimini kolaylaştır (40). Düşük pH da normal kişilerde, gastrik asit sekresyonu ve gastrin sekresyonu inhibe edilir. Duodenal ülserlilerde ise bu inhibasyon zayıflamıştır. Postprandiyal asit sekresyonu da aktif duodenal ülserli hastalarda artış göstermiştir. Benzer şekilde duodenal ülserlilerde gece, uyku sırasında asit sekresyonunda da artış görülmüştür. Gece yarısı alınan H₂ reseptör blokerlerinin ülser iyileşmesinde yararlı olması bu görüşü desteklemektedir(40).

Gastrik taşıma, gastrik içerik, post prandiyal asit artışı, duodenal ülser gelişiminde önemli görülmekle beraber, gastrik boşalma süresinin duodenal ülserlilerde çok fazla bir anormallik göstermediği anlaşılmıştır(40). Bunlardan başka ülser gelişiminde etkili olduğu düşünülen bir diğer husus, mide içindeki aşırı asit sekresyonunu nötralize eden pilor boyunca bulunan bikarbonat sekresyonudur. Bu konuyu, Isenber ve arkadaşları araştırmıştır. Duodenal ülserli hastalarda, ülser olmayan kontrol grubuna göre, dışarıdan verilen asit perfüzyonuna karşı bikarbonat

sekresyonunun az olduğunu saptamışlardır(40). Peptik ülser oluşumunda histaminin etkisi net olarak anlaşılmamıştır. Nörotansmitterlerin (adrenalin, noradrenalin, dopamin) ise, artmış olduğu gözlenmiştir. Platelet aktive edici faktör ve lökotrienlerin de artmış olduğu saptanmıştır. Somotastatin; sekretin, kolesistokinin, graft faktör salınması, motilin, gastrin, glukagon, gastrin inhibitör polipeptid salınmasını inhibe eder. Duodenal ülserli hastaların %25 inde somatostatin hücrelerinde artış olduğu, bu artışın gastrin salgılayan hücrelerle orantılı olduğu saptanmıştır. Gastrik ve duodenal ülserli hastalarda epitelial graft faktörde azalma görülmüştür. Prostaglandin E2 gastriintestinal sistem mukozasında doğal koruyucu etkisi vardır. Duodenal ve gastrik ülserli hastaların biyopsilerinde prostaglandin ölçmek zor bir metottur. Birçok çalışma, dolaylı olarak, prostaglandin ölçümü olan, yağ dokuda linoleik asit ölçümü, diyetle linoleik alımı üzerinde olmuştur. Saharon, Ahlaquist, Hiller, Pugh gibi araştırmacıların yaptığı ayrı, ayrı çalışmalarda ise gastrik ve duodenal mukozalar incelenip, ülserli hastalarda, Prostaglandin E2, Tromboxan B2, 6-keto- prostoglandin F1 düşüklük bulunmuştur(40). Little, duodenal ülserli hastalarda, müsin ve glikoprotein salgılanmasının normal olduğunu gösterdi. Gastrik ülserde ise, gastrik mukusun hidrofobik özelliğinin azaldığı gözlemlendi(40).

B. Gastrik Ülser:

Johnson gastrik ülseri üç sınıfa ayırdı. Tip1; asit sekresyonunun azalmasıyla ilişkili korpus ülseri, Tip2; duodenal ülserle beraber olan gastrik ülser, Tip3; prepylorik ülser. Son iki tip ülserde genel olarak, asit sekresyonu artmış veya normaldir. Gastrik ülserde bazal asit sekresyonu normal olup, postprandiyal asit sekresyonunda artış vardır. Korpus ülseri ve prepylorik ülserinde pentagastrin asit stimülasyon testine cevabı tersdir. Prepylorik ülser ve gastrik ülserde asit sekresyonu düşük olmasına rağmen, postprandiyal asit sekresyonu artmıştır. Pepsin ve pepsinojen salgısı, gastrik ülserde normal olanlardan farklılık göstermez. Gastrik ülserde gastrik içeriğin yavaş boşalmasının etkisinin olmadığı görüldü. Gastrik boşalmayı etkileyen iki önemli neden; duodenal ülserde oluşan prepylorik stenoz ve gastrik hipomotilitedir. Gastrik ülser oluşumunda bir başka hipotez duodenogastrik reflüdür. Antrum pilor arasındaki bir bölümün motilitesinin bozuk olmasına bağlı

olarak, duodenum içeriğinin kopusa gelmesi burada hasar ve ülserasyon oluşturmasıdır(40).

2.4.5. PEPTİK ÜLSER ETYOLOJİ:

Genetik faktörler, çevresel faktörler, analjezik kullanımı (NSAİ ve kortikosteroidler), sigara kullanımı, stres, Helikobakter pilori infeksiyonu, diyet faktörleri üzerinde durulmuştur(40).

Duodenal ülserde ailevi ilişki kurulmuştur. Duodenal ülserlilerde % 50ye varan aile hikayesi vardır. Ayrıca duodenal ülserlilerde HLA B5 pozitifliği artmıştır. Sigara içenlerde ülser tekrarı sıktır. Sigara, pankreas bikarbonat sekresyonunu azaltarak duodenum asidifikasyonunu artırır. Alkol yüksek konsantrasyonda alındığında mukozal erezyon kanama yapar, ama ülser üzerinde alkolün etkisi açık değildir. Stres ile ülser ilişkisi artık geçerli değildir. Bazı gıdaların alınması, dispeptik yakınma yol açar. Fakat bunları ülser yapıcı etkisi açık değildir. Diyetle linoleik asitten eksik beslenmenin ülser ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kortikosteroidler tek başlarına ülser yapmazlar, fakat NSAİ ilaçlarla beraber kullanımlarında ülser oluşmaktadır(41).

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1.HASTA SEÇİMİ:

Hastanemize başvuran dispeptik yakınması olan 50 hasta ile görüşüldü. Hastaların semptomlarına ve özgeçmişlerine yönelik anamnezleri alındı. Bu hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Endoskopileri sırasında; normal endoskopi sonuçları ve sadece duodenal ülser gözlenenlerde, histopatolojik değişiklikler araştırıldı. Bu grup hastalarda, mikroskopik düzeyde Özefajit ve gastrit olup olmadığı, sıklığı ve helicobacter pylori ile ilişkisi değerlendirildi. Hastaların dispeptik yakınmaları, ilaç, sigara, alkol, başka hastalıklar açısından sorgulandı. Son bir ay içerisinde özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, H2 reseptör blokerleri, antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri dahil olmak üzere hiç ilaç kullanmamış, rutin tetkikleri normal, gebelik, malign hastalıklar, metabolik ve hematolojik bozukluğu olmayan, hastalar çalışmaya dahil edildi.

27 kadın 23 erkek (kadın/erkek:1.17) olmak üzere toplam 50 hastanın endoskopi ile üst gastrointestinal sistem incelemesi yapıldı. Hastalarda biyokimyasal ve parametreler açısından anlamlı değişiklik yoktu. Tüm hastaların yaşları 18-82yaş (erkekler 48.9±15, kadınlar 39.3±13 yaş) arasında değişiklik gösterdi. Hastaların sigara, alkol, nonsteroid antiinflamatuvar ve diğer ilaçların kullanımı açısından anamnezleri alındı. Enaz 1 ay öncesinden itibaren hiç ilaç kullanılmamış olmalarına dikkat edildi. Dispeptik semptomları; bulantı, kusma, karın ağrısı, reflü, göğüs ağrısı, şişkinlik, kabızlık, ishal, epigastrik bölge ağrısı olarak sınıflandırıldı. Ağza acı tat gelmesi, retrosternal yanma ve retrosternal ağrı reflü gastroözefagial reflü semptomu olarak değerlendirildi ve kısaca reflü olarak değinildi. Daha önce herhangi bir gastrointestinal sistem kanaması geçirip, geçirmediği kaydedildi. Gastrointestinal sistem kanaması geçirenlerin enaz 1 yıldır kanama bulgularının olmamasına önem verildi. Hastalar; endoskopisinde duodenal ülser saptananlar Grup1 ile dispeptik semptomları olup ta endoskopisi normal görülenler Grup2 olarak ikiye ayrıldı.

3.2. ENDOSKOPİ :

Tüm hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Endoskopi ile tamamen normal görünen Grup2 ,veya duodenal ülser görülen Grup1 olarak hastalar ikiye ayrıldı. Her iki grupta da midenin diğer bölümleri ve özefagusu normal olarak

gözlendi. Endoskopi ile midenin diğer kesimleri ve özefagusta patolojik bulgu saptananlar ve hiatus hernisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tipik Endoskopik Özefajit görüntüsünün sınıflanması:

Evre 0: Mukozal anormallik yok.

Evre1: Makroskopik lezyon yok fakat, eritem, hiperemi, mukozada kırılabilirlik mevcut.

Evre2: Özefagus mukozasında 5 cm süren ve mukoza yüzeyinin %10 undan daha azını içeren yüzeysel aşınma mevcut.

Evre3: Özefagus mukozasında 5 cm devam eden ve mukoza yüzeyinin %10 dan %50 si arasında oluşan yüzeysel aşınma veya ülserasyon mevcut.

Evre4: Özefagus mukozasında 5 cm devam eden ve mukoza yüzeyinin %50 den daha fazlasını içeren belirgin aşınma ve ülserasyon mevcut (42).

Bu kriterlere göre bizim hasta grubumuzun hepsi Evre0 olan bölümün içindedir.

3.3. BİYOPSİ ALINMASI:

Endoskopik inceleme yapıp, uygun hasta grubu tesbit edildikten sonra, kardiyaadan iki adet biyopsi alınıp, daha sonrada özefagogastrik bileşkenin 5 santimetre proksimaline ilerlenip, buradaki özefagusdan iki adet biopsi alındı. Her bir bölümden alınan biyopsiler ayrı ayrı kurutma kağıtlarına konulup, %10 formaldehit içeren iki ayrı kutu içerisine konuldu. İki kutu içerisinde özefagus ve kardiya biyopsileri işaretlenip histopatolojik inceleme yapılmak üzere Patologlarla görüşüldü.

3.4. PATOLOJİK İNCELEME:

Kardiya ve özefagustan alınan biyopsi materyeli 24 saat %10 luk formaldehitte bekletilip fikse edildikten sonra, giderek artan yoğunluktaki alkoller ile takibi yapılan dokulardan 5 mikronluk parafin kesitler alındı. Kesitler rutin olarak Hemotaksilen-eozin ile boyandı. Helicobacter pylori için ise Modifiye Giemsa ile boyanıp ışık mikroskopu ile Patologlar tarafından inceleme yapıldı.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Descriptive analizi kullanıldı. Bu program kullanılarak hastaların endoskopik tetkik sonuçları, patolojik inceleme sonuçları ve semptomları arasında farklı karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca non parametrik testlerden Ki-kare testi kullanılıp sayısal değerler arasındaki istatistiksel anlamlı olup olmadıkları değerlendirildi. $P < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastalar 18-82 yaşları arasında, erkek/kadın oranı 1:1.17 olan, yaş ortalaması 43.76 ± 15.17 olan, dispeptik semptomlu olan toplam 50 kişiydi.

Gastroözefegial reflü semptomu tarif edenlerle, reflü semptomu tarif etmeyenler eşitti. Reflü semptomu her iki grupta değişen oranlarda saptandı. Endoskopik görünümleri, duodenal ülserli olanlarda (Grup1) %42 sinde, endoskopik görünümleri normal olanlarda (Grup2) %58 inde vardı, reflü semptomu pozitif. Grup2 de Grup1 den daha fazla oranda reflü semptomu görüldü.

Sadece 3 hastanın HbsAg pozitifliği olup, diğerlerinde negatif. Hastaların hiçbirinde anti HCV pozitifliği ve antiHIV pozitifliği yoktu.

2 kişi daha önceden gastrointestinal sistem kanaması geçirmişti. Bunlardan bir kişi hemoroid nedeniyle alt gastrointestinal sistem kanaması, bir tanesi ise duodenal ülseri olan gruptakilerden aktif olmayan üst gastrointestinal sistem kanaması idi. Bu kanamalardan sonra enaz 1 yıl süre geçmişti.

Sigara kullanan 15 kişi (%30), kullanmayan ise 35 (%70) kişiydi. Hastaların tümü enaz 1 aydır herhangi bir ilaç kullanmamış olup, çok önceden ilaç kullanımları açısından, 25 (%50) kişi hiç ilaç kullanmamış, 14 (%28) kişi nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar kullanmış, 11(%22) kişi ise H2 reseptör blokleri kullanmıştı.

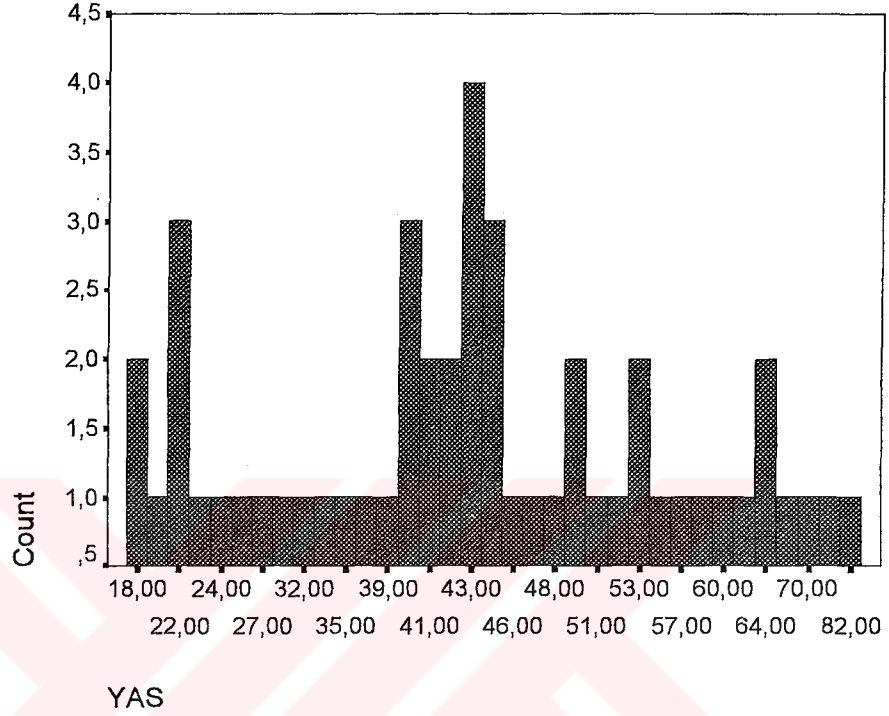
Sigara kullanımı Grup1 de %42, Grup2 %16 ye göre bir miktar daha fazla olduğu görüldü. 26 duodenal ülseri olan vakanın, 11 tanesinde sigara kullanımı varken, Grup 2 de ise 24 kişiden sadece 4 kişide sigara kullanımı mevcuttu.

Alkol alımı 3 kişi tüm hastaların %6 sında vardı. Bunların hiçbirinde alkol bağımlılığı yoktu. Hastaların hiç birinde herhangi bir nedenle ameliyat olma öyküsü yoktu.

Hastaların biyokimyasal parametrelerinde; Glukoz : 92 ± 17.7 p:0.9, BUN: 16.11 ± 5.78 p: 0.5, AST: 20 ± 8.47 p:0.4 , ALT: 22.16 ± 11.79 p:0.9 , ALP: 109 ± 36.36 p: 0.9, Kolesterol: 183 ± 32.72 p: 0.9, Trigliserit: 121.92 ± 65.0 p: 0.9 , LDH: 343 ± 126.26 p: 0.9 olarak hesaplandı. Buna dayanarak hastaların tetkik sonuçlarında istatistiksel olarak ta anlamlı farklılıkların olmadığı görüldü.

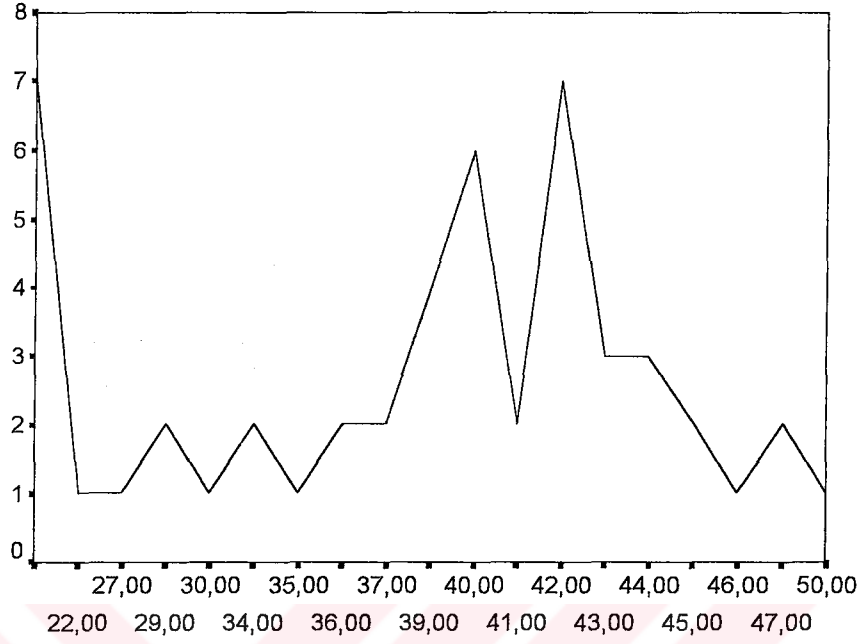
Tam kan sayımları ve sedimantasyonlarında da aynı şekilde anlamlı olarak hastalar arasında farklılıklar yoktu. Lökosit: 7200 ± 2300 p: 0.3, Hemoglobin:

12.19±1.9 p: 0.6, hematokrit:39.51±5.7 p:0.2, MCV: 83.51±6.56 p:0.3,
Sedimentasyon: 18.98±14.56 p:0.9.



GRAFİK 1: Hastaların yaşlarına göre dağılımı. K:E=1.17:1, median: 43.7±15.17
p:0.9.

Semptomların hastalarda görülme oranları: Kusma: %30, bulantı: %2, reflü: %50, disfaji: %4, dispepsi: %100, epigastrik ağrı: %90, şişkinlik: %80, kabızlık: %42, ishal: %10, karın ağrısı: %92, göğüs ağrısı: %42. Bu semptomlardan bütün hastalarda dispeptik yakınma mevcut olup, en fazla hastalar karın ağrısı, göğüs ağrısı ve epigastrik ağrıdan şikayet etmekteydi.

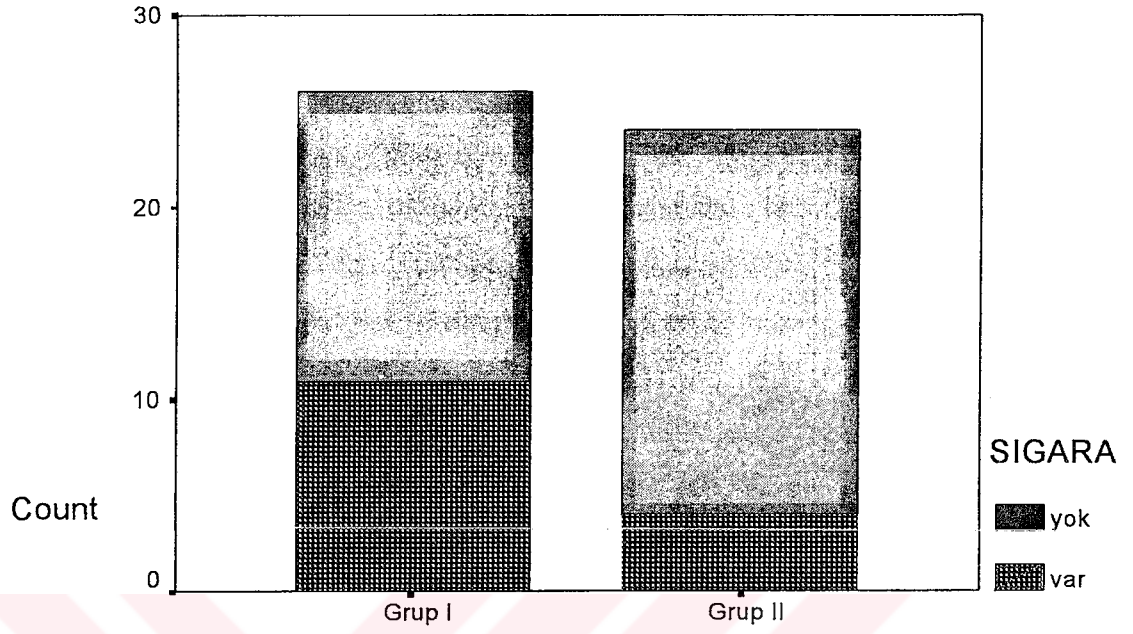


HTC

GRAFİK 2: Hastaların hematokrit değerlerinin dağılımı. Median: 39.51 ± 5.7 . p:0.2.

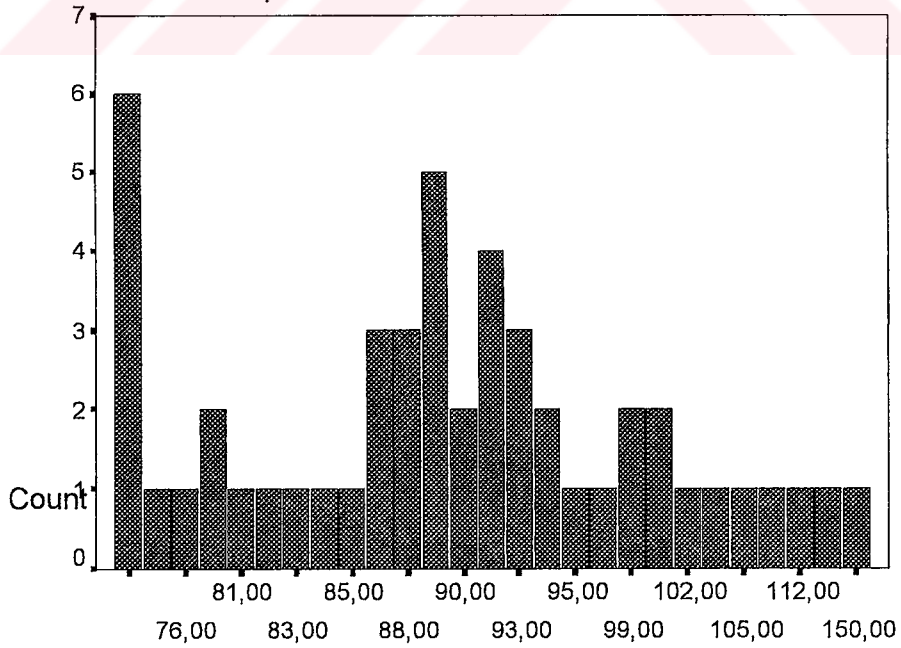
Grup1 ve Grup2 deki hastalar, tüm kan tetkikleri açısından farklılık göstermemekteydi. Semptomların her iki grup arasında dağılımı olarak bazı farklılıklar vardı. Bulantı Grup1 de %46, Grup2 de %62, kusma Grup1 de % 30, Grup2 de % 29, reflü Grup1 de %42, Grup2 de %58, disfaji Grup1 de 0, Grup2 de %8, şişkinlik Grup1 de % 84, Grup2 de %87, kabızlık Grup1 de %38, Grup2 de %45, ishal grup1 de %3, Grup2 de % 16, epigastrik ağrı Grup1 de %96, Grup2 de %16, göğüs ağrısı Grup1 de %34, Grup2 de %50, karın ağrısı Grup1 de %3, Grup2 de %12 olarak bulunmuştur. Anlamli olarak, epigastrik ağrı, Grup1 de Grup 2 den daha fazla olarak bulunmuştur. Göğüs ağrısının ise Grup2 de Grup 1 den daha fazla olması anlamli olarak bulunmuştur.

Daha önceden ilaç kullanma anamnezi olanlar ise, NSAİD Grup1 de %26, Grup2 de %33, H2 reseptör blokeri Grup1 de %19, Grup2 de %25, hiç ilaç kullanmamış olan Grup1 de % 53, Grup2 de %41 olarak oranlanmıştır. İlaç kullanma anamnezi açısından her iki grup arasında anlamli bir fark görülmemiştir.



ENDOSKOPI

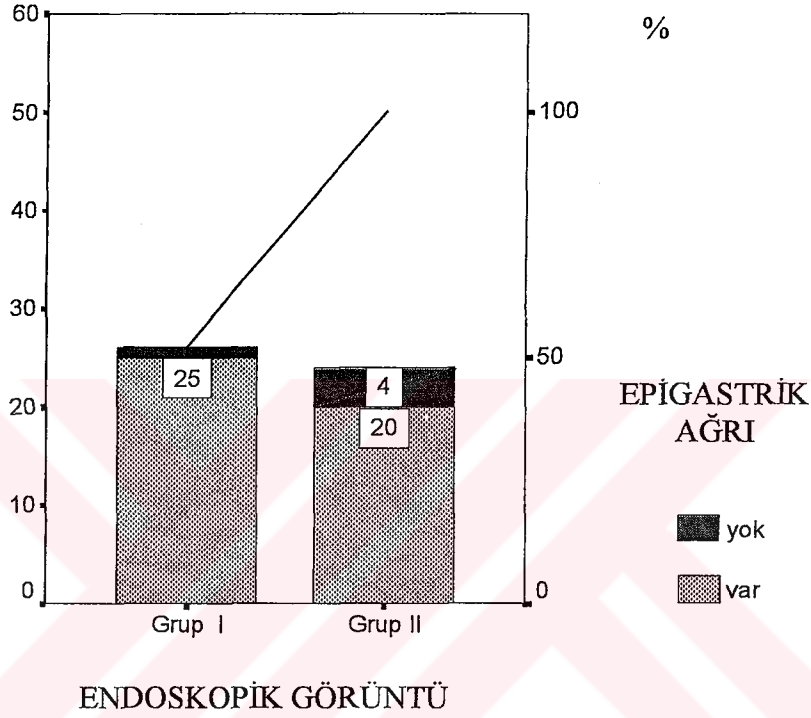
GRAFİK 3: Hasta gruplarının sigara kullanımı. Grup1de %42 Grup2de %16.



GLUKOZ

GRAFİK 4: hastaların kan Glukoz değerleri. (median:92.18±17.72, p:0.9)

Reflü semptomu 25 (%50) kişide vardı, bu hastaların endoskopik incelenmesinde 11 kişide (%44) duodenal ülser, 14 kişide (%56) normal sonuçlar görülmüştür. Reflü semptomu olan hastaların endoskopik değerlendirilmeleri sonucunda da anlamlı bir farklılık yoktu. Değerler birbirine çok yakındı.



GRAFİK 5: Epigastrik ağrı olan hastaların dağılımı.

Hastalara endoskopi yapıp, % 48 normal endoskopi, %52 duodenal ülser görüldü. Tüm hastaların, kardiya ve özefagusları endoskopik olarak normal değerlendirildi. Bu hastaların özefagus ve kardiyaında alınan biyopsilerin patolojik incelenmesi sonunda, tüm hastaların %70 inde helicobacter pylori pozitifliği bulundu. Özefagusta patolojik olarak toplam 10 (%20) kişide değişiklik saptandı. Bunlar içinden 4 tanesi normal endoskopik sonuçları olan Grup 2 de, 6 tanesi duodenal ülserli Grup1 de idi. Her bir grubun kendi içerisinde özefajit saptanma oranları; Grup2 de %16, Grup1 de %23 olarak bulundu. Grup 1 de özefagus patolojik sonuçları; 1 kişide intestinal metaplazi, 1 kişide özefagus epitelinde hipertrofi, 1 kişide özefagus epitelinde akantozis ve özefajit, 3 kişide özefajit

şeklinde çeşitlilik gösterirken, Grup 2 de ise, 1 kişide özefagus epitelinde özefajit ve akantozis, 3 kişide özefajit şeklinde değişiklikler vardı.

Grup 1 de Helicobacter pylori negatifken hiç özefajit saptanmamıştır. Grup 2 de ise Helicobacter pylori negatifken 3 özefajit saptanmıştır. Grup2 de Helicobacter pylori negatifliğinde özefajit bulunma oranı %27.27 dir. Tüm Grup2 içerisinde ise özefajit saptanması %16 dır. Helicobacter pylori pozitifken Grup 1 de özefajit (özefagustaki diğer patolojilerle beraber) %27.27 dir. Tüm Grup1 içinde özefajit saptanması %23 dür. Grup 1 de Helicobacter pylori pozitifliğinde özefajit bulunma oranı daha yüksekken (%27.27), Grup2 de Helicobacter pylori negatifken özefajit saptanma oranı (%27.27) daha yüksektir.

Özefajit saptanan hastaların Grup2 de 1 kişide kardiya normal, 3 kişide kardiya kronik aktif gastrit (%75), Grup1 de ise, özefagus patolojisi olan 6 hastanın tümünde kardiya kronik aktif gastrit (%100) görülmüştür. H.pylori negatifken grup 2 de hiç özefajit saptanmamıştır. (%0). Grup2 de Helicobacter pylori pozitifken özefajit %7 oranında saptanmıştır.

TABLO 1: Hastaların endoskopik görüntüleri ile histopatolojik olarak özefagus değişimleri ve Helicobacter pylori pozitifliği arasındaki ilişki.

		Özefagus histopatolojisi.					Toplam
		akantoz	hiperpla	in.metap	normal	özefajit	
negatif	d.ulser (Grup1)				4		4
	Normal (Grup2)				8	3	11
	Toplam				12	3	15
pozitif	d.ulser (Grup1)	1	1	1	16	3	22
	Normal (Grup2)	1			11	1	13
	Toplam	2	1	1	27	4	35

P > 0.05

(in.metap: özefagusta intestinal metaplazi, hiperpla: özefagus epiteli hiperplazisi, k.a.gast: kronik aktif gastrit, akantoz: özefagusta akantozis.)

TABLO 2: Hastaların endoskopik görüntüleri ile özefagus ve kardiya patolojileri arasındaki ilişki.

		Kardiya histopatolojisi		Toplam
OZEFA	GUS	k.a.gast	normal	
akantoz	d.ulser (Grup1)	1		1
	Normal (Grup2)	1		1
	Toplam	2		2
hiperpla	d.ulser (Grup1)	1		1
in.metap	d.ulser (Grup1)	1		1
normal	d.ulser (Grup1)	16	4	20
	Normal (Grup2)	15	4	19
	Toplam	31	8	39
özefajit	d.ulser (Grup1)	3		3
	Normal (Grup2)	3	1	4
	Toplam	6	1	7

P > 0.05

(in.metap: özefagusta intestinal metaplazi, hiperpla: özefagus epiteli hiperplazisi, k.a.gast: kronik aktif gastrit, akantoz: özefagusta akantozis.)

TABLO 3: Grup1 ve Grup2 hastalarda kardiya biyopsi sonuçları ile Helicobacter Pylori arasındaki karşılaştırma

		Kardiya histopatolojisi				
			Grup1	Grup2	Toplam	
H.PYLORİ	negatif	Kardiya	k.a.gastrit	2	4	6
			normal	2	7	9
		Toplam		4	11	15
pozitif	Katdiya	k.a.gastrit	20	13	33	
		normal	2		2	
	Toplam		22	13	35	

.(k.a.gastrit:kronikaktifgastrit, kardiya:kardiya histopatolojisi). p>0.05

TABLO 4: Reflü semptomlarına göre ,Grup1 ve Grup2 hastalarda histopatolojik olarak kronik aktif gastrit saptanmasının karşılaştırması .

Kardiya histopatolojisi					
REFLÜ			Grup1	Grup2	Toplam
Var	KARDİYA	k.a.gastrit	9	10	19
		normal	2	4	6
	Toplam		11	14	25
yok	KARDİYA	k.a.gastrit	13	7	20
		normal	2	3	5
	Toplam		15	10	25

P>0.05

(REFLÜ: gastroözefagial reflü semptomu, k.a.gastrit: kronik aktif gastrit, Kardiya: kardiya histopatolojisi).

5. TARTIŞMA

Daha önce yapılmış çalışmalarda da bizim çalışmamızla benzer özellikler kullanılmış olup, çeşitli fikirleri desteklemek için histopatolojik tanı ile birlikte endoskopik tetkik değerlendirilmiştir.

Der R ve arkadaşları, 141 hastanın gastroözefagial bileşkesinden, kardiyak mukozasından biyopsi alıp, patolojik olarak, biyopsilerin derecesi akut ve kronik olarak sınıflandırmışlar. İnflamasyonun 111 kişiden 107 (%79) sinde antrum ve korpusda inflamasyon olmadan yalnızca kardiyada inflamasyon bulmuşlar. *Helicobacter pylori* ise, 141 hastanın 20sinde(%14) pozitif bulunmuştur. hastada pangastritis saptanıp, bunların 15 inde *Helicobacter pylori* pozitif bulunmuştur. Kronik karditli hastaların özefagusunda 24 saat boyunca pH ölçülüp, özellikle alt özefagus seviyesinde yüksek asidite saptanmıştır. Akut inflamasyon 141 hastadan sadece 26 sında (%18.4) bulunmuştur. Akut karditli hastaların özefagus pH sında kayda değer bir değişiklik saptanmamıştır. Kardiya akut inflamasyonu olup beraberinde distal gastriti bulunan hastaların *Helicobacter pylori* pozitif bulunmuştur. Sonuçta, Kardiyanın kronik inflamasyonu, asit reflüye, akut inflamasyonu ise, *Helicobacter pylori* infeksiyonuna bağlanmıştır(43).

Parakrama T. ve arkadaşları Gastroözefagial reflü ile oluşan histopatolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Endoskopi ile, gastroözefagial bileşkesinde, değişik saptanan 71 hastadan lezyon olan bölümlerinden biyopsiler alınıp, bu hastaların daha sonra, özefaguslarında 24 saat boyunca pH metre ile asit ölçümleri yapılmış. 53 hastada gastroözefagial reflü bulunmuştur. Fakat bu 53 hastanın 9 unda endoskopiyle tanınabilen anormal kolumnar epitel görülmüştür. Tüm hastalardaki sonuçlar ise; kardiyak mukozada veya oksintokardiyak mukozada lezyon olmasına göre ayırıp değerlendirilmiştir. 71 hastanın 68 inde kardiyak mukozada inflamasyon bulunmuş. İntestinal metaplazinin prevalansındaki yükseklikle, kardiyak ve oksintokardiyak mukozalardaki inflamasyonun uzunluğu arasında ilgi olduğu görülmüş. Sonuç olarak; gastroözefagial reflü histolojik kriterlerin kardiyak mukoza ve oksintokardiyak mukozada olarak ayırım yapılarak sunulması, sadece kardiyak mukoza olarak sunulmasından daha hassastır. Reflünün olup olmamasında

diagnostik kriter olarak kullanılacak ilk histolojik özelliştir, Sonucuna varmışlardır(44).

Geçen yıllar içinde Helicobacter pylori, ülser, gastrit, reflü üzerinde çok sayıda bildiri, yayınlandı. Bunların arasında Labenz ve arkadaşlarının çalışması önemlidir. Duodenal ülser tedavisi almış, reflü özefajiti olan ve reflü semptomları olan hastalarda Helicobacter pylori yüksek sıklıkta pozitif bulunması, araştırmalar için dönüm noktası oldu. Diğer çalışmalarla uygun olarak, Helicobacter pylori eradikasyonundan üç yıl sonra reflü özefajit semptomların ortaya çıkma sıklığı %26 dır. % 13 kişide ise Helicobacter pylori enfeksiyonu devam etmiştir.

Helicobacter pylori eradikasyonu yapılanlarda genellikle tedavi sonunda yeniden enfeksiyon oluşmuştur. Labenzin bu gözlemi, çok ilginçtir fakat, patofizyolojik olarak açıklamak basit değildir. Helicobacter pylori eradikasyonundan sonra, asit salgısının artmaya devam etmesi, asit sekresyonu azaltan tedavilere rağmen reflü oluşması, reflü hastalığının oluşmasında etkili olan açıklık kazanmamış, sebeplerin olduğunu ortaya koymuştur. Mide kopus mukozasının kronik enfeksiyonu, parietal hücrelerin fonksiyonunu ve asit süprese edici maddelere karşı kolaylıkla asit süprese cevabı engellerler. Kronik enfeksiyonda asit oluşumu azdır. Özefagusa asit reflüyü azaltır. İnfekte olmayan mide korpus mukozasının asit süpressanlara cevabının yetersiz olması, asit reflüsüne etkisi olabileceği de tartışma konusu olmuştur (45).

Murai T ve arkadaşları, dispeptik yakınması olan 451 Helicobacter pylori pozitif olan hastalarda, Helicobacter pylori eradikasyonundan sonra reflü özefajit sıklığını araştırmıştır. 451 hastanın endoskopiyle 347 peptik ülser, 100 normal, 4 kişi reflü özefajit olarak saptanıp, hepsinde Helicobacter pylori pozitif bulunmuş. Bu hastaların hepsine uygun Helicobacter pylori eradikasyonu yapılmış. Tedaviden sonra 227 hastada reflü semptomları tespit edilmiştir.

Tedaviden önce reflü semptomu olmayan 440 kişiden 23 ünde eradikasyon tedavisi sırasında reflü özefajit gelişmiş (%5.4). Tedaviden önce özefajiti olan hastalarda , enfeksiyonun başarılı tedavisinden sonra, 3 kişide semptomlarda değişiklik olmamıştır. Tedaviye rağmen enfeksiyon devam eden 19 hastada sadece

bir kişide reflü özefajit gelişmiştir.(%5.2). Sonuç olarak, Japon toplumunda Helicobacter pylori infeksiyonu eradikasyonundan sonra reflü özefajit gelişmiştir(46).

Benzer çalışma, Rokkas T ve arkadaşları tarafından Yunanistanda yapılmış, sonuçta, Helicobacter pylori için yapılan eradikasyon tedavisi gastroözefagial reflü oluşumunda etkili olarak bulunmuştur(47).

B.E. Shenk ve arkadaşları ise omeprazolun gastroözefagial reflü üzerindeki etkisini 147 GER hastasında araştırmış: Hastaların, endoskopileri yapıp, biyopsi alınmış. Özefajit açısından Savary-Miller kriterlerine göre sınıflama yapıp, ve helicobacter pylorinin pozitif veya negatif olmasına göre de hastalar gruplandırılmış. Hastalara 20 mg./gün Omeprazol verilip semptomlara ve endoskopik düzelmeye göre takipler sonlandırılmış. Ortalama 56 hafta hastalar takip edilip, şu sonuçlar çıkartılmış: Helicobacter pylori pozitif GER hastalarında Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinden sonra, yüksek doz asit süpreyon tedavisini devam etmek gereksizdir. Helicobacter pylori pozitif olan gruba, Helicobacter pylori negatif olan grup arasında GER semptomlarının iyilik halinin devam etmesinde ihtiyaç duyulan omeprazol dozunda farklılık yoktur(48).

T. Filipec-Kanizaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; Reflü özefajiti olan duodenal ülserli hastalarda Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinin, reflü semptomlarında azaltıcı etkisi araştırılmış. 575 hasta, endoskopi yapıp, helicobacter pylori pozitif olan duodenal ülserli hastalar tespit edildikten sonra, reflü özefajit olup olmadığına göre iki gruba ayrılmış. Tüm hastalara Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi verildikten 4-6 hafta sonra, reflü semptomları sorulmuş. Endoskopik olarak özefajit saptanmış hastalarda Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinden sonra semptomlarda kayda değer bir değişiklik saptanmamış(49).

H.M.T. El-Zimaity ve arkadaşları, gastroözefagial bileşkede oluşmuş gastrik kanserli hastaların, gastrik mukozasını histolojisini inceleyip, şu sonuçları saptamışlardır: Tüm hastalarda aktif Helicobacter pylori infeksiyonu vardır. Hastaların % 53 ünde tüm midede atrofik gastrit, % 100 ünde tümörün lokalize olduğu, kardiya çevresinde atrofik gastrit, %47 sinde, midenin diğer bölümlerinde

ise atrofik gastrit yoktur. Bu sonuçlara dayanarak, gastroözefagial bileşkede oluşan kanserlerin etyolojisinde *Helicobacter pylori* ve buna bağlı atrofik gastrit etkenlerden birisidir. Bundan başka, kronik inflamasyona neden olan gaströözefagial reflü de gastroözefagial kanserlerin oluşmasında rol oynar(50).

Yacoub WR ve arkadaşları, gastrik ülser (13), duodenal ülser (47), non ülser dispepsi(6), özefajit(24) i olan 90 hastadan gastrik ve duodenal biyopsiler alıp, immunperoksidaz boyası ile boyayıp, gastrin üreten G hücrelerini, somotastatin üreten D hücrelerini ve serotonin üreten EC hücrelerini kantitatif olarak incelediler. Hastalarda yaş, nonsteroid anti inflamatuvar ilaç alımı, cinsiyet, sigara, alkol kullanımı, semptomların özelliği açısından anlamlı farklılıkların olmadığını görmüşlerdir. Çalışma sonucunda; ılımlı duedeniti olan dört hastada, duenumdan alınan biyopsilerde, G hücrelerinin yoğunluğunda azalma gözlenmiştir. Antral intestinal metaplazi saptanan dört hastanın duenumunda ise G hücrelerinin artmış olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla, asit-peptik bozuklukta, D,G ve EC hücrelerinin sayısının, primer patofizyolojik rolü yoktur, görüşü ortaya çıkmıştır(51).

Wolf C ve arkadaşları karditin etyolojisini araştırmak üzere, 664 hastayı endoskopik inceleme ile kardit tespit edip, kardiya ve distal squama-kolumnar köşeden biyopsi alıp, patolojik inceleme yapmışlar. Hematoksilen-eozin, Alcian blue, modifiye giemsa ile boyayıp incelemişler. Mukoza inflamatuvar ve metaplastik değişiklikler açısından sınıflandırılmışlardır. Bu çalışmada *Helicobacter pylori* için de değerlendirme yapılmıştır. Hastaların çoğunluğunda normal squamokardiyak bileşke endoskopik olarak saptanıp, % 19.3 kısa kolumnar segment (1-3 cm) bulunmuştur. İlk grup hastalarda, squamokolumnar köşe biopsisi %71.9 kardiak-karışık mukoza, %90.6 kardit ve *Helicobacter pylori* pozitif saptanmıştır. İkinci grup ta ise, %80 kardiyak-karışık mukoza bulunmuştur. Bunlardaki kardit ile reflü özefajit ve hiatal herni oranı %87.4 olarak hesaplanmıştır. Kardit etyolojisinde iki önemli sonuç çıkmıştır: Endoskopik olarak normal görünüp, patolojik olarak kardit saptanan özefagokardiyak köşe inflamasyonundan *Helicobacter pylori* sorumludur. Endoskopik olarak da düzensizlik görülen özefagagastrik köşe inflamasyonundan gastroözefagial reflü sorumludur(52).

Chen YY ve arkadaşları, klinik ve histopatolojik olarak özefajit gelişimi, *Helicobacter pylori*'nin ve gastroözefageal reflünün kardit ve özefajit gelişimine katkısını araştırmışlar. Klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak herhangi bir farklılık olmayan 116 hastanın sonuçları kaydedilip, özefajit saptanan hastaların dökümantasyonu yapmışlardır. Hastaların hiçbirinde gastroözefegial reflü hastalığının semptomları olmayıp, özefajit saptanan hastalarda *Helicobacter pylori* ile ilişkili kardit ve distal tip gastrit bulunmuştur. Bu hastalarda, gastrik inflamasyonun derecesi ile *Helicobacter pylori* bulunması arasındaki oranlar ölçülüp; hastaların %92 sinde gastrik kardit bulunmuş. Hafif inflamasyonda %12, orta inflamasyonda % 40, ciddi inflamasyonda %57 oranında *Helicobacter pylori* pozitifliği bulundu. Bu çalışmadan gastroözefegial reflü semptomları olmayan endoskopik ve histopatolojik olarak kardit ve distal tip gastrit ile *Helicobacter Pylori* enfeksiyonunun ilişkisi vardır, sonucuna varılmıştır(53).

Villani L ve arkadaşları, reflü semptomları ile endoskopik ve histopatolojik sonuçları karşılaştırmışlar: Hastaların dispeptik semptomları açısından anamnezleri alınmış. Gastroözefegial reflü semptomları olan 221 hastaya endoskopi yapıp, distal özefagus, kardiya, angulus, korpus, antrum ve duodenumdan biyopsi alınıp patolojik incelenmesi yapılmıştır. Biyopsi sonuçları Sidney kriterlerine göre sınıflandırılmış. Hastaların semptomları ile histopatolojik sonuçları karşılaştırılıp; reflü semptomu olan hastalarda endoskopik ve patolojik olarak özefajit, retrosternal yanma semptomu olanlarda ise kardit saptanıp özefajit saptanmamıştır. Ülser benzeri epigastrik ağrısı olanlarda kardit ve özefajit görülmeyp, distal tip gastrit, duodenit görülmüştür. Dismotilite semptomları olanlarda ise, endoskopik ve histopatolojik olarak değişiklik görülmeyp, normal sonuçlar çıkmıştır. Semptomlar ayrı ayrı ele alınıp incelendiğinde, ülser benzeri epigastrik ağrısı olanlarla, aktif duodenit, antral gastrit ile ilgili, retrosternal yanması olanlarla da proksimal gastritler ilişkilidir, sonuçlarına ulaşmışlardır. (54).

Voutilainen M ve arkadaşları gastroözefagial reflü hastalığı ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun ilişkisini ve oluşan klinik , histopatolojik sonuçları araştırmıştır: 1053 kişiye endoskopi yapıp, eroziv özefajit ile gastroözefegial reflü

ve *Helicobacter pylori* infeksiyonu arasındaki ilgiyi saptamak amaçlı, özefagustan, özefagogastrik bileşkeden(kardiyadan), korpus ve antrumdan biyopsiler alıp; 790 (%75) hastada kronik kardit görülmüştür. Karditli hastaları %70 inde *Helicobacter pylori* pozitif bulunmuştur. İstatiksel analizler sonunda, *Helicobacter pylori* kronik kardiyaya gastriti ve midenin diğer bölümlerinde de gastriti olan grup için risk faktörü olduğu görülmüştür. Midenin diğer bölümleri normal olup, kardiyaya gastriti ve özefajiti olan grupta ise *Helicobacter pylori* risk faktörü olarak görülmemiştir. Kardiyada intestinal metaplazi görülmesi açısından değerlendirildiğinde ise, kronik pangastritli grupta %19, sadece karditi olan grupta %7 olarak bulunup, çalışma sonunda; iki tip kardiyaya gastriti sebebi vardır. Birincisi *Helicobacter pylori* infeksiyonuyla ilişkili kronik pangastrit ile beraber olan kardit, ikincisi, midenin diğer bölümleri normal olup gastroözefegial reflüye bağlı sadece kardiyada lokalize gastritidir, neticesi elde edilmiştir(55).

Graham DY ve Yamaoka Y, Reflü özefajit ve bunun komplikasyonları, duodenal ülser, kardiyaya gastriti ile *Helicobacter pylori* ilişkisini araştırmışlardır. Sonuçta, *Helicobacter pylori* CagA pozitif ve negatif olmak üzere ayrılıp, *Helicobacter pylori* nin her iki suşunun asit oluşturma, inflamasyon başlatma, etkinliği gözlenmiştir. *Helicobacter pylori* nin fonksiyonel CagA suşu sayesinde, duodenumda yoğunlaşp inflamasyon başlattığı saptanmıştır. Aynı şekilde midenin diğer bölümlerinde de inflamasyon başlayıp, duodenal ülser, corpus gastriti, asit inhibisyonun derecesine göre de multifokal atrofik gastrit oluşmuştur. *Helicobacter pylori* corpus gastritinde, asit sekreyonunda derin inhibisyon yaptığı saptanmıştır. *Helicobacter pylori* CagA geni inflamasyonda kullanılan belirleyici markerdir. Fakat gastrik kanser de ve duodenal ülserde güvenilirliği sınırlıdır, sonuçları elde edilmiştir.(56).

Wu JC ve arkadaşları gastroözefegial reflü hastalığında *Helicobacter pylori* nin yaygınlığını ve sıklığını araştırmıştır. *Helicobacter pylori* ve gastroözefegial reflü hastalığı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Asyalı toplumlarda *Helicobacter pylori* infeksiyonunun sıklığı yüksek olmasına rağmen, gastroözefegial hastalığı aynı oranda yüksek değildir. *Helicobacter pylori* nin gastroözefegial reflü hastalığını

başlatıcı etkisi ve helicobacter pylorinin kolonizasyonu ile gastroözefegial reflü arasındaki ilişki araştırıldı: Gastroözefegial reflü semptomları olan gruba kontrol amaçlı asemptomatik grup alındı. Her iki grupta da Helicobacter pylori pozitifliği hangi sıklıkta olduğu kaydedildi. Diagnostik kriter olarak, reflü semptomları ve endoskopik olarak özefajit görülmesi alındı. Helicobacter pylori için serolojik testler, endoskopik biyopsi ile histolojik tanı, hızlı üreaz testi ile ölçüm yapıldı. Gastrik biyopsiler hemotoxilen-eozin, giemsa ile boyandı. Helicobacter pylori yoğunluğu ve gastritin derecesi sınıflandırıldı. Sonuçta, 106 gastroözefegial reflü hastası ile 120 kişi kontrol grubunda, yaş, cins, açısından farklılık yoktu. Helicobacter pylori sıklığı gastroözefegial reflüsü olan grupta %32, normal gruptan(%61) düşük bulundu. Helikobakter pilori ile infekte gastroözefegial reflüsü olan grupta, midenin diğer bölümlerinde, antrum, duodenum, corpusda da inflamasyon gözlemlendi, sonuçlarına varılmıştır.(56)

Gastroözefegial reflü hastalığı toplumun önemli bir sağlık sorunudur. Mide ekşimesi Amerikalı yetişkinlerin %10 nunda ortak sorundur, mide ekşimesinin insanların yaşam kalitesindeki oluşturduğu zararlı etkileri önemlidir. Aynı derecede, yaygın olarak asit suprese edici ilaçların reçelenmesi sağlık harcamalarında bu ilaçlara ayrılan miktar açısından da önemlidir. Bundan başka, son zamanlarda, kronik mide ekşimesi semptomları özefegial adenokarsinom gelişiminde risk faktörü olarak gösterilmiştir. Özefegial adenokanser insidansının Batı Ülkelerinde diğer solid tümörlerden daha hızlı yükselmesi ve erken teşhis edilmezse son derece kötü prognozu olması özellikle önemlidir. Uzun süre ilaç tedavisi alan inatçı reflü semptomları olan ve olasılıkla malignite ile ilişkili hastalarda sık sık endoskopi yapmak gereklidir. Endoskopik sonuçlar oldukça değişkendir ve önceden belirleyiciliği özelliği yoktur. Yaklaşık olarak %60 hastada anormallik saptanmayıp, %30 hastada özefajit, %10 hastada goblet hücreleri içeren metaplastik kolumnar epitel ki Barret özefagus saptanır. Gastroözefegial reflüde özefagusun böyle farklı cevaplarının olması tam olarak anlaşılammıştır. Buna rağmen, reflü oluşma derecesi bir kısmından sorumlu olmalıdır. Özefegial hasarın dercelendirilmesinde, 24 saat pH monitarizasyonu ile gastroözefegial reflü arasındaki ilginin önemi

büyüktür. Barret özefagus, Saveri –Milller sınıflamasında Evre5, son dönem özefajit olarak görülmesine rağmen, özefajit Barret özefajit gelişiminden sorumlu risk faktörü değildir. Ayrıca, Endoskopist tarafından, asit süpressan tedavi almayan hastalarda özefagusta oluşan akut infalamatuvar değişikliklerden ayrı olarak Barret özefagusun gösterilmesi, önemlidir. Bununla birlikte Barret özefagusun infalamatuvar profili nitelendirilemez.(58) Kardit yüksek prevelansda kaydedilmesine rağmen çalışmalar arasında %8 den %96 ya dek değişen farklı oranlar vardır. Burada uyumun olmaması iki faktöre bağlıdır. Birincisi, bazı çalışmalarda, kardit ile beraber olan gastritin, gastrit vakalarından ayırımın yapılmamasıdır. İkincisi ise Helicobacter pylori infeksiyonunun ve gastritinin değişik toplumlarda farklı oranlarda görülmesidir. Genel olarak Helicobacter pylori gastriti kardit etyolojisinde predizpozan faktörlerdendir. Bir başka deyişle, kronik kardiya inflamasyonunu, Helicobacter pylori gastriti ortaya koyar. Gastriti olmayan normal kişilerde karditin olması ve endoskopi ile eroziv özefajitin gösterilmesi durumunda ise, bu inflamasyonun nedeninin gastroözefagial reflü ile ilgili olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda gastroözefagial köşede oluşan inflamasyonun , intestinal metaplazinin ve eroziv özefajitin 24 saat özefagial pH ölçülmesi ile bulunan gastroözefegial reflü ile bağlantısının olduğu, gösterilmiştir. Bununla birlikte, kronik kardit ve gastroözefagial reflü arasındaki ilişkinin olmadığı da yayınlanmıştır. Bizim sonuçlarımıza göre, gastrit ile birlikte olmayan kronik kardiya inflamasyonu, gastroözefegial reflü için bağımsız bir göstergedir. Normal gastrik histolojisi olan kardit ve gastroözefegial köşede intestinal metk hastalarda normal gastrik histolojisi ve sadece karditi olan hastalardan daha yaşlıdır(59).

Dispepsi toplumda oldukça sık rastalanan bir semptomdur. Kronik dispepsilerin %40-60 ına standart tetkiklerle sebep açıklanamaz. Bu hastaların semptomları, idopatik veya fonksiyonel dispepsi olarak sınıflandırılır. Etyopatogenezinde, infeksiyöz, psikolojik, sekretuvar, motor nöronal ileti bozukluğu suçlanmış fakat ispat edilememiştir. Sıklıkla ampirik ilaç tedavileri, antiasitler, gastrik asit sekresyon inhibitörleri, prokinetik ajanlar, psikofarmakolojik ajanlar verilip hastalığın takipleri yapılmıştır. Bu ajanlarla, hastalardaki tedavi etkinliği

değişik oranlarda olması, bu ajanların etkisinin yetersiz olduğunu göstermiştir. Plesebo ile yapılan çalışmalarda da yüksek oranlarda %30-50 cevap alınması da dikkat çekicidir. Plesebo ile oluşan etkinliğinin mekanizması açık değildir. Plesebo ile klinik yanıt alınmasına, santral sinir sisteminden endojen opiotların salınması ile oluştuğu düşüncesi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Fakat bu fikre karşı çıkan görüşler de vardır. Plesebo anksiyeteyi azaltarak ılımlı seviyede psikolojik etkiler yapıp, dispepsi semptomlarını indirekt olarak düzeltir. Medikal sorunları olanlarda sadece, psikolojik etkinin semptomları azaltmayacağı görüşü vardır. Bu görüş, kişisel anksiyetede plesebonun etkili olup, semptomların azalması ile ilişkili olduğuna dayanır. Bundan başka, fonksiyonel dispepsili bazı hastalarda kişisel streslerin yatıştırılamaması ile ilişkili periyodik olarak, barsak hareket bozukluğu ile birlikte, antral motilitenin azalması, gastrik hassasiyetin artması ve bundan dolayı dispeptik semptomların ortaya çıktığını iddia eden görüşler de vardır. Antral motilite azalması ve gastrik duyarlılığın artması patolojik nedenlere bağlıdır. Alternatif olarak, plesebonun hafif düzeyde etkisi vardır, gastrik semptomları iyileştirmeye ilişkisizdir, görüşü vardır(60).

Bizim çalışmamızda ise, endoskopi ile duodenal ülser görülmüş hastalar Grup1 ile dispeptik yakınması olup endoskopisi normal görülen hastalar Grup 2 den kardiya ve özefagus histopatolojik inceleme yapıldı. Grup 2 deki hastaların büyük bir çoğunluğunda 24 hastanın 17si, %70 inde, histopatolojik olarak kardiyada kronik aktif gastritis, bir kısmında 24 hastanın 4ü, %16 sında ise mikroskopik düzeyde özefajit bulunmuştur. Ayrıca Helikobakter pilori yönünden Grup 2 deki hastaların % 54 ünde Helicobacter pylori pozitif bulunmuştur. Grup 2 de Helicobacter pylori pozitif olup, beraberinde kardiyada kronik aktif gastrit % 54 oranında bulunurken, Helikobakter pilori negatif olup ta kardiyada kronik aktif gastrit %16 oranında bulunmuştur. Her ne kadar Helicobacter pylori oranının yüksek bulunmuş olmasına rağmen, bizim toplumumuzda ve gelişmekte olan toplumlarda Helicobacter pylori ile infekte kişi sayısının zaten yüksek olması nedeniyle bu grup hastalarda dispeptik semptomların özellikle reflü semptomlarının (retrosternal yanma, ağza acı tat gelmesi, epigastrik yanma) araştırılması için daha başka tanılarını, örneğin

Gastroözefegial reflü hastalığının da ekarte edilmesi gerekebilir. Bundan başka Helicobacter pylori negatif olan Grup 2 deki hastalar arasında ve kardiyada histopatolojik olarak kronik aktif gastrit %16 kişide tespit edilmiş olması da GER Hastalığının araştırılması gerekli olabileceğinin göstergesidir. Reflü semptomları olan hastalarda , olmayan hastalara göre daha yüksek oranda sırasıyla, %41, %29 kardiyada kronik aktif gastrit görülmesi ve histopatolojik olarak özefajit bulunmuş hastaların tümünde bu semptomların, özellikle ağza acı tat gelmesi ile epigastrik ağrı ve yanmanın olması, fonksiyonel dispepsi tanısı konulmadan önce daha ileri tetkik yapılması gerekebileceğini vurgulamaktadır.

Diğer taraftan Grup 1 deki hastalarda durum bir miktar değişiktir. Bu grupta , kronik aktif gastrit saptanıp reflü semptomu olanlar %34, reflü semptomu olmayanlar ise % 50 dir. Helicobacter pylori infeksiyonu açısından ise; kardiyada kronik aktif gastriti olanlarda %76, kardiyası normal olanlarda %07, tüm Grup 1 hastalarında %84 oranında pozitiflik vardır.

Bütün bu sonuçlar ışığında, Grup 2 özelliğindeki, dispepsi, özellikle reflü semptomu olan hastalara fonksiyonel dispepsi tanısı konulmadan önce daha ileri tetkikler, özefagus 24 saatlik pH ölçümü, sintigrafi, kardiya, özefagus ve midenin diğer bölümlerinden biyopsi alıp, histopatolojik olarak inceleme yapılması gerekli olabilir. Özellikle özefajit saptanan hastaların daha yakın takip edilmesi edilmesinde yarar vardır. Daha önceden yapılan diğer çalışmalarda bizim çalışmamızı desteklemektedir. Dispeptik semptomu olan hastaların % 40-60 ında endoskopik inceleme ile normal sonuçlar görülebilir(60).

Bir başka çalışma da ise, dispeptik yakınması olup, endoskopisi normal olan Helicobacter pylori pozitif hasta grubu iki yıl süreyle takip edilmiş. Sonuçta bu hasta grubunun bir bölümünde ilerleyen günlerde yapılan kontrol endoskopilerinde eroziv gastrit, bulbit, peptik ülser rastalanmıştır.

6.SONUÇ:

1. Dispeptik semptomu olan 50 hastanın değerlendirilmesi yapıldı. Hastaların, endoskopilerinde 26 kişide duodenal ülser 24 kişide normal endoskopik sonuç bulundu.

2. Reflü, hastaların yarısında olup yarısında yoktu. Dispeptik semptomlar tüm hastalarda vardı. Bu semptomlar özellikle epigastrik ağrı, göğüs ağrısı ve karın ağrısı olarak yoğunlaşma gösterdi.

3. Özefajit bulunması Grup1 de %23, Grup2 de %16 oranlarında olup her iki grup arasında büyük farklılıklar yoktu.

4. Kardiyada kronik aktif gastrit Grup1 de %84, Grup2 de %70 dir.

5. Helicobacter pylori Grup1 de %84, Grup2 de %54 pozitif bulunmuştur.

6. Histopatolojik olarak özefajit bulunmuş hastalar özellikle epigastrik ağrı, göğüs ağrısı ve reflü semptomları olan hastalardır.

7. Grup 1 de Grup2 den daha fazla sigara kullanımı tesbit edilmiştir.

8. Özefajit tespit edilenlerin çoğunluğunda Grup1 de %100, Grup2 de %75 kardiyada kronik aktif gastrit tespit edilmiş olup, Grup 1 de, %100 helicobacter pylori pozitifliği ile birliktelik gösterirken Grup 2 de sadece %25inde Helicobacter pylori pozitifliği vardır. Grup 2 de özefajit saptanmış hastalar içinde %75inde Helikobakter pilori negatifliğinin olması önemlidir.

9. Helicobacter pylori negatif olduğu halde özefajit ve kronik aktif gastrit saptanması, özefajit oluşmasının başka nedenlerinin örneğin gastroözefagial reflü hastalığının da araştırılması gerektiğini ortaya koyabilir.

10. Fonksiyonel Dispepsi tanısı konulmadan önce, hastaların endoskopileri normal olan bu grup hastaların bir kısmında özefajit bulunabileceği, bu yüzden, bu hastalarda özefagus ve midenin çeşitli bölümlerinden biyopsi yapıp, histopatolojik inceleme yapmak, özefajit ve diğer mikroskopik düzeyde patolojilerin saptanmasında yararlı olabilir.

7.ÖZET:

Fonksiyonel dispepsili hastalarda özefagus ve kardiyalarında histopatolojik değişikliklerin saptanması amaçlandı. Bu nedenle 50 hastaa ile görüşüldü. Hastaların, semptomları, ve özgeçmişleri ile ilgili anamnezleri alındı, Rutin tetkiklerine bakıldı. Hastaların metobolik, organik, infeksiyöz, pskiyatrik problemlerinin olmamasına dikkat edildi.

Daha sonra bu hastalara özefagogastroduedenoskopi yapıldı. Hastalar endoskopi sonucu duodenal ülser Grup1 ve endoskopi sonucu normal Grup2 olarak ikiye ayrıldı. Her iki grup hastanın kardiya ve özefagusdan 2 şer adet toplam 4 tane endoskopik biyopsi alındı. Biyopsiler Patologlar tarafından değerlendirildi.

Elde edilen bulgular değerlendirildi. Özefajit ve kardit her iki grupta da benzer oranlarda bulundu: Grup1 de %23, Grup2 de %16 oranlarındaydı. Helicobacter pylori infeksiyonu ise her iki grupta farklı oranlarda saptandı. Grup1 de %84, Grup2 de %54. Özefajit bulunan Grup1 deki hastaların hepsinde Helicobacter pylori pozitif bulunurken, Grup 2 deki hastaların sadece %25 inde Helicobacter pylori pozitif bulunmuştur. Özefajit saptanan tüm hastalarda özellikle epigastrik ağrı ve göğüs ağrısı semptomu tarif ediyordu.

Bunun sonucunda dispeptik yakınması olup standart tetkiklerle tanı konulamayan hastalara daha ileri tetkiklerin yapılıp, özefagus ve mide biyopsileri histopatolojik değerlendirme yapılıp, özefajit ve diğer tanılar saptanabilir. Bunlar sadece Helicobacter pylori ile ilişkilendirilmeden önce, başka hastalıklar da özellikle Gastroözefagial reflü hastalığının araştırılması gerekebilir.

KAYNAKLAR

- 1.H. Uzunismail , Helicobacter pylori ve eradikasyonu. In: Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri İstanbul.(23):19-26, 2001.
2. Tadataka Yamada, David. H. Alpers, Chung W. Young, Don W Powell, Fred E. Silversteil, William L. Hasler, Peter G Traber, Willam M. Tierneil. Fonksiyonel Dispepsi. In: Tadataka Yamada. Lippincot Williams&Wilkins. Philadelphia. (33): 288-291, 2000.
- 3.Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is Helicobacter Pylori Associated with Nonulser Dyspepsia and will Eradication Improve Symtoms? A meta-analysis. Can J Gastroenterol . 13,560-2, 1999.
- 4.Nandukar S, Talley NJ, Xia H, et al. Dispepsia in the Community is Linked to Smoking and Aspirin use but not to Helicobacter Pylori Infection. Arch Intern Med. 13,158,1427-33, 1998.
- 5.Mc Quaid K.Dyspepsia. In: Slaisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6 th ed. Saunders, Philadelphia. 105-117, 2000.
6. Blum AL. Talley NJ. OMorian C ,van Zanten SV. Labenz j. Stolte mLouwre JA. Stubborard A. Lact of The Effect of Treating Helicobacter Pylori Infection in Patient Nonulcer Dyspepsia. N.Eng. J.Med. 105-17, 1998.
- 7.Dinan TG, Scott LV, Brady D, Keeling PW. Altered hypothalamic cholinergic responses in patients with nonulser dyspepsia: a study of pyridostigmine-stimulated growth hormone release. American J Gastroenterology. 97(8)-40, 2002.

8. Levenstein S. Bellyaching in These Pages: Upper Gastrointestinal Disorders in Psychosomatic Medicine. *Psycom Med* 64(5):767-72, 2002.
- 9.F. Beşışık. Fonksiyonel Dispepsi. In: Gastroenterohepatoloji. İÜTF Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları .İstanbul. (13): 51-55,2001.
- 10.Figueroa G, Faundez G, Troncoso M, Naverette P,Toleda MS. Imungloblin G Antibody Response to Infection With Coccoid Forms of Helicobacter Pylori. *Clin Diagn Lab Imm.* 9(5):10067-71, 2002.
- 11.B.E. Schenk,M.D, E.J.Kuipers, MD, Ph.D., E.C.Klinkenberg-Knol, M.D, Ph D,S.A. Eskes, M.D. and S.G.M. Meuwissen, M.D.,Ph.D. Helicobacter Pylori and Efficacy of Omeprazole Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of Gastroenterology.* (4): 884-887,1999.
12. Rosandic M, Pilas V, Falisevac V, Bevanda M,Korac B. Quantification of Helicobacter Pylori Resistance in Fonctional and Organic Dypepsia. *J Clin Pharm Ther.* 27 (5):353-5,2002.
13. Lopez Gaston, AR, Lopez De Luise GA, Sarmiento A. Electrogastrography and Gastric Emptying in Non organic Dyspepsia. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 26(5):285-92,1996.
- 14.Tadataka Yamada, David. H. Alpers, Chung W. Young, Don W Powell, Fred E. Silversteil, William L. Hasler, Peter G Traber, Willam M. Tierneil. Reflü Özefajit ve Özefagus İnfeksiyonları.İn:Tadataka Yamada. Lippincot Williams&Wilkins. Philadelphia. (33): 295-310; 2000.
- 15.Murat Tuncer. Gastroözefagial Reflü Hastalığı: Etyopatogenez, Semptomatoloji; Tanı ve Komplikasyonları.In:Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri İstanbul. (23):133-138, 2001.
- 16.Stuart Jon Spechler,MD. Gastroesophageal Reflux Disease&itsComplications. In:Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. A LANGE Medical Book. USA. (17) :245-259, 1996.
- 17.McColl KE. Helicobacter Pylori Causes or Worsens GERD: Arguments Against the Motion *Can.J Gastroenterol.* 16:615-617, 2002.

18. Marshall B. Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. *Lancett*. 1273-1275,1983.
19. Young K. Choi. Jeong H. Han. Han S. Joo. Identification of Novel Helicobacter Species in Pig Stomachs by PCR and Partial Sequencing. *J. Clin. Mikrobiology*. 3311-3315; 2001.
20. Walter L. Peterson. David Y. Graham. Helicobacter Pylori. In: Slaisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6 th ed. Saunders, Philadelphia. (39):604-615, 2000.
21. Nilsson.H.O. J Taneera. M. Castedal. E Glatz. R Olsson. T Wadstom Identification of H. Pylori and other Helicobacter species by PBR partial DNA sequencing in Human Liver samles from Patiant witt Primer Sclorazan Cholongitis or Primer Bilier Cirrohosis. *J. Clin Mikrobiol*. 38:1072-1076, 2000.
22. Eopan Thomas MD. The role of The Oral Cavity in H. Pylori İnfection. *American J. of Gastroenterology*. 112:1033-1036,1997.
23. David Y. Graham. Terapy of Helicobacter Pylori: Current Status and İssues. In: *Gastroenterology*. AGA, Atlanta. 18:52-58, 2000.
24. Macit Ü Sandıkçı , Fatih Köksal, Gastrointestinal Sistem infeksiyonları: Diğer İnfeksiyonlar ve Olası İnfeksiyonlar. In: *İnfeksiyon Hastalıkları*. Ayşe Wilke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay. İstanbul. (44):1005-1009,1996.
25. E. W. Koneman, S. D. Allen, W.M.Janda, P. C. Schreckenberger, W. C. Winn. Curved Gram Negative Bacill and Oxidase Positive Fermenters Camplyobacteracea and Vibrionaceae. In: *Text Book of Diagnostic Microbiology*. Lippincott. Philadelphia. 321-353,2000.
26. Lee a. O'Rurke J. Gastric Bacteria other then Helicobacter Pylori. *Gastroent. Clin North American* 21-22,1993.
27. Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SGM, Helicobacter Pylori and Atrophic Gastritis; Importans of the CagA status. *J. Natl Cancer Inst*. 87:1777-80,1995.
28. Asaka M. Tekada H. Sugiyama t. Kato M. What role Does Helicobacter Pylori Play Gastric Cancer? In: *Gastroenterology*. AGA, Atlanta. 113: 56,1997.

- 29.E.Isaac Faraji and Barbara B. Franc. Multifocal Atrophic Gastritis and Gastric Carcinoma. *Gastroenterology Clinics of North America*. (4):744-754, 2002.
- 30.Fatih Beşışık. Helicobacter Pylori Gastriti.In:Gastroenterohepatoloji. İÜTF Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları. İstanbul .(13):298-316,2001.
- 31.Labenz j, Blum AL, Stolte M, Börsch G, Curing Helicobacter Pylori İnfection in Patient with Duodenal ulser may Provoke Reflux Esophagitis. In:Gastroenterology.AGA, Atlanta. 112: 1442-7,1997.
- 32.Correa P. The Epidemiology and Pathogenesis of Chronic Atrophic Gastritis: Three Etiologic Entites. *Gastrointestinal Res*. (6):98-108,1980.
- 33.The Eurohepygast Study Group. Risk Factors for Atrophic Gastritis in a European Population: Results of The Eurohepygest Study. *Gut. An Int. J. Gastroenterology and Hepatology*. (50):779-785,2002.
- 34.Ruiz B, Correa P, Fontham ETH, et al. Antral atropy, Helicobacter Pylori Colonization and Gastric pH. *American J Clin Pathol*. 105:96-101,1996.
- 35.E. W. Koneman, S. D. Allen, W.M.Janda, P. C. Schreckenberger, W. C. Winn. Curved Gram Negative Bacill and Oxidase Positive Fermenters Camplyobacteracea and Vibrionaceae: Camplyobacter Genus. *Text Book of Diagnostic Microbiology*. Lippincott. Philadelphia. 14: 321-334,2000.
- 36.Hülya Uzunismail. Helicobacter Pylori Eradikasyon.In: Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri İstanbul. (23):26-28,2001.
- 37.Odenbreit S, Faller G, Haas R, Rol of the AlfaAB Protein and Lipopolysaccharide in Adhesion of Helicobacter Pylori to Human Gastric Tissu. *Int J Microbiol*. 292(3-4):247-56,2002 .
- 38.Odenbreit S, Kavermann H, Puls J, Haas R. CagA Tyrosine Phosphorilation and Interleukin 8 Induction by Helicobacter Pylori are Independent from AlpAB; HopZ, And Bab Groub Outher Memrane Proteins. *Int J Med Microbiol*. 292(3-4): 257-66,2002.

39. Lawrence S. Friedman. Walter L. Peterson. Peptic Ulcer and Related Disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill. New York. (284):1596-1605,1998.
40. Shiu. Kum Lam. Wai Mo Hui. Chi Kong Ching. Peptic ulcer Disease. Epidemiology, Pathogenesis and Etiology. In: Bockus Gastroenterology. Saunders Company . Philadelphia. (44): 635-653,1995.
41. Hülya Uzunismail. Peptik Ülser Hastalığı: Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonları. In: Gastrointestinal Sistem Hastalıkları. İÜTF Sürekli Tıp Eğitimi.(13):105-112, 2001.
42. Peter J Kahrilas. Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. From Hetzel.D.J. Reed, W. D. Et al. Healing and Relapse of severe Peptic Esophagitis After Treatment with Meprazole. In: Gastroenterology .AGA, Atlanta. 903-908,1995.
43. Der R, Demcester T, Peters S, groehen S, Lord RV, Chandrosoma P. Carditis: A Manifestation of Gastroesophageal Reflux Disease Amerikan J. Surg Pathol. 25:245-252, 2001.
44. Parakrama T. Chandrasoma, M.D.; Dilani M. Lokuthetty, M.D.; Tom R Demeester M.D.; Cedric G. Bremner, M.D.; Jeffrey H. Peters, M.D.; Stefan Oberg; M.D.; Susan Groshen, Ph.d. Definition of Histopathologic Changes in Gastroesophageal Reflux . Disease. American J. Surg Pathol. 24: 344-351,2000.
45. Labenz j, Blum AL, Stolte M, Börsch G, Curing Helicobacter Pylori Infection in Patient with Duodenal ulcer may Provoke Reflux Esophagitis. Gastroenterology. AGA. Atlanta. 112: 1442-7,1997.
46. Murai T, Miwa H, Ohkura R, İwazaki R, Nagahara A, Sato K, Yamada T, Ota K, Tanaka H , Kawebe M, Minowa T, Takei Y, Miyazaki A, Sato N, The Incidence of Reflux Esopagitis After cure of Helicobacter Pylori in a Japanese Population. Aliment Pharmacol Ther. (14):161-5,2000.

47. Rokkas T, Ladas SD, Liatsos C, Panagou E, Karameris A, Raptis SA, Effectiveness of Acid Suppression in Preventing Gastroesophageal Reflux Disease After Successful Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Dig Dis Sci.* 46(7):1567-72,2001.
48. B.E. Schenk, M.D., E.J. Kuipers, MD, Ph.D., E.C. Klinkenberg-Knol, M.D, Ph.D., S.A. Eskes, M.D. and S.G.M. Meuwissen, M.D., Ph.D. Helicobacter Pylori and Efficacy of Omeprazole Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of Gastroenterology.* (4): 884-887, 1999.
49. T. Filipic-Kanizaj, M. Katicic, B. Papa, M. Prskalo, M. Ticak, V. Colic-Cvrlje, S. Naumovski-Mihalic, B. Skurla, B. Sabaric. Effects of Eradication Therapy on Symptoms of Duodenal Ulcer Disease with or without Reflux Esophagitis. *European Helicobacter Study Group. A. From Strasbourg Workshop.* (5):09;2001.
50. H.M.T. El-Zimaity, T. Katsuyama, H. Ota, H. Watanebe, T. Hattori, D.Y. Graham. Gastric Histology in Patients With Carcinoma at the Gastroesophageal Junction. *European Helicobacter Study Group. A. From Strasbourg Workshop.* (5):11,2001.
51. Yacoub WR, Thomson AB, Hooper P, Jewell LD. Immunocytochemical and morphometric Study of Gastrin, Somatostatin, Serotonin Producing cell in the Stomach and Duodenum of Patients with Acid Peptic Disorders. *Can J Gastroenterol.* (10):395-400, 1996.
52. Wolf C, Seldenrijk CA, Timmer R, Breumelhof R, Smout AJ. Does it have two different etiologies? *Dig Dis.* 46(11):2424-32, 2001.
53. Chen YY, Antonilia DA, Spechler SJ, Zeroogian JM, Goyal RK, Wang HH. Gastroesophageal Reflux Disease Versus Helicobacter Pylori Infection as the cause of Gastric Carditis. *Mod Pathol.* 11(10):950-6,1998.
54. Villani L, Trespi E, Fiocca R, Brogna F, Colla C, Luinetti O, Tinelli C, Solcia E. Analysis of Gastroduodenitis and Esophagitis in Relation to Dyspeptic/Reflux Symptom. *Digestion.* 59(2):91-101,1998.

55. Voutilainen M, Farkkila M, Mecklin JP, Juhola M, Sipponen P. Chronic Inflammation at the Gastroesophageal Junction (Carditis) Appears to be a Specific Finding Related to Helicobacter Pylori Infection and Gastroesophageal Reflux Disease. The Central Finland Endoscopy Study Group. *American J Gastroenterol.* 94(11):3175-80, 1999 .
56. Graham DY, Yamaoka Y. H. Pylori and CagA: Relationships with Gastric Cancer, Duodenal Ulcer and Reflux Esophagitis and its Complications. *Helicobacter.* 3(3):145-151, 1998.
57. Wu JC, Sung JJ, Ng EK, Go MY, Chan WB, Chan FK, Leung WK, Choi CL, Chung SC. Prevalence and Distribution of Helicobacter Pylori in gastroesophageal Reflux Disease: A Study from the East. *American J Gastroenterol.* 94(7):1790-4, 1999.
58. R C Fitzgerald, B A Onwuegbusi, M Bajaj-Elliot, I T Saeed, W R Burnham, Diversity in The Oesophageal Phenotypic Response to Gastroesophageal Reflux: Immunological Determinants. *Gut* (50):451-459, 2002.
59. Markku Voutilainen M.D., Martti Farkkila M.D., Jukka-Pekka Mecklin M.D., Matti Juhola M.D., Pentti Sipponen M.D. and Central Finland Endoscopy Study Group. Chronic Inflammation at The Gastroesophageal Junction (Carditis) Appears to be a Specific Finding Related to Helicobacter Pylori Infection and Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Of Gastroenterology.* (11):94-98, 1999.
60. Fermin Mearin, M.D, Agustian Balboa, M.D., Natalia Zareta, M.D, Mercedes Cucala M.D, Juan-R malagelada, M.D., Placebo in Functional Dyspepsia: Symptomatic, Gastrointestinal motor, and Gastric Sensorial Responses. *American J. Gastroenterology.* (94):95-99, 1999.