

Helikobakter Piloni'nin Gastrit ve Peptik Ülser Hastalığındaki Rolü

THE ROLE OF HELICOBACTER PYLORI IN GASTRITIS AND PEPTIC ULCER DISEASE

Belkıs UNSAL*

* Dr. Atatürk Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İZMİR

Helikobakter pilori (HP) mide mukozasında kolonize olan; spiral, gram(-), mikroaerofilik bir bakteridir. Özellikle antrumda yerleşir. Mukus tabakasına yerleşmeden önce gastrik asiditede yaşar. Üreaz enzimi, bu bakteriyi diğer bakterilerden farklı olarak asitin zararlı etkilerinden korur. Organizmanın ekolojik nişi, gastrik mukus tabakası ile çevrili gastrik mukozadır. Bakteri, ekolojik nişine yerleşir ve burada yıllarca kalabilir (1). Hayat boyu süren koloni-zasyonu sırasında sessiz mutasyonlar ve genomik yeniden düzenlemeler oluşabilir. Bu da kişisel türlerin gelişmesine yol açar.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde insanların çoğu HP ile enfektedir (2-9). Organizma hasarı minimalde tutar. Kişiler genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte tüm enfekte kişilerde histolojik gastrit vardır. İnflamasyona yol açtığı için bakteri patojen olarak nitelendirilir (10-14). Herhangi bir mikrobik hastalığın patogenezinde iki esas vardır: Kolonizasyon ve doku hasarı. Bu esaslar HP için de geçerlidir.

Helicobacter Piloni'nin Patojenik Faktörleri

I-Kolonizasyon Faktörleri

II- Hastalığı Oluşturucu Faktörler

III- Hastalığı Devam Ettirici Faktörler

I-Kolonizasyon Faktörleri:

1- Üreaz,

2- Motilite,

3- Bakteriyel adezinler ve reseptörler.

1-Üreaz: HP'nin üreaz (-) mutantları, gastrik mukozada kolonize olmuyorlar (15). HP'nin üreaz aktivitesi, majör kolonizasyon faktörüdür. Üre, üreaz enzimi sayesinde amonyağa dönüştürülür. Amonyak, bakteri et-

rafında alkali bir ortam sağlayarak bakteriyi korur. Üreazın aktive olması için ortamın asit olması gerekir.

2-Motilite: Hayvan modellerinde motil olmayan HP mutantları kolonize olmuyorlar (16). Bakterinin spiral şekli, onun mukus gibi viskoz bir ortamda kolayca hareketini sağlar. Helikobakter pilori'nin flaA ve flB genleri ile kodlanan 2-6 adet kıllı flajeli vardır. Flajellerin kıllıfları, protein ve lipopolisakkarit (LPS) ihtiva eder ve hastalığın patogenezinde rol oynar (17).

3-Bakteriyel adezinler ve reseptörler: HP, salgıladığı adezinler yardımı ile gastrik epitelyuma yapışır. Elektromikrograflarda aynı E. Coli'ye benzeyen sıkı bir yapışma görülmektedir (18). Adezyon, gastrik hücre yüzeyi için spesifiktir. En iyi şekilde gastrik metaplazi alanlarında gösterilir. Helikobakter pilori'nin muhtemel hücre yüzey adezinleri Tablo 1'de görülmektedir. Peptik ülser tedavisinde kullanılan bizmut tuzlarının invitro olarak HP'nin lipit bağlanmasını inhibe ettiği bilinmektedir (19). HP'nin gastrik pitlerdeki mukus hücrelerine bağlanmasında glikoprotein yapısındaki "Fucosylated" maddesi aracılık eder (20,21). Lewis kan grup antijenleri, bu mukus hücrelerine yapışmada aracılık ederler. Fucosylated reseptörlerinin A ve B kan grubuna sahip kişilerde, O kan grubuna sahip kişilere göre azalmış olduğu düşünülmektedir. Bu, O kan grubuna sahip kişilerde gastrik ülser gelişmesinin daha fazla risk oluşunu açıklayabilir.

II-Hastalığı Oluşturucu Faktörler:

1-Sitotoksinler: Serolojik çalışmalar, sitotoksine karşı nötralize edici antikörlerle gastrit, peptik ülser ve gastrik karsinomlu kişilerdeki hastalık arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmaktadır (22,23). 128 kD proteinle kodlanan bir gen, sitotoksin yapımı ile birliktedir. Cytotoxin associated gen A (CagA), sitotoksin aktivitesine aracılık eder ve muhtemelen bu aktivite için 87kD vacuolating cytotoxin A (VacA) proteinine ihtiyaç duyar (24). Yeni CagA (+) türlerin interlekin-8 (IL-8) ve Tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinleri uyardığına inanılmaktadır (25). Bu türlerde sürekli bir mukozal sitokin yapımı, nötrofil aktivasyon ve reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) lokal yapımı vardır (26). Tüm bunlar, kişilerin ülser eğilimli hale gelmesinde rol

Geliş Tarihi: 20.05.1996

Yazışma Adresi: Dr. Belkıs UNSAL
Mithatpaşa Cad. 524/6
Güzelyalı-İZMİR

Tablo 1. Helikobakter pilori'nin muhtemel hücre yüzey adezinleri

Sınıf

Fimbrial sialik asite spesifik hemaglutininler
Afimbrial yüzey aglutininler
Sialik asite özgül olanlar
Diğer şekerlere özgül olanlar
Lipit bağlayan adezinleri tanıyanlar
Gangliotetraosilseramit
Triaosilseramit
Fosfaidiletanolamin
Sulfomüsin bağlayıcı proteinler
Sulfatit
Heparin sülfat

oyunar. Bazı kişilerde ülser geliştiği halde, bazı kişilerde gelişmemesi, HP'nin bu tipleri ile açıklanabilir. Vakuol yapıcı sitotoksin, yalnızca gastriti olanlardan çok, peptik ülseri olanlarda izole edilmiştir (27). Bu sitotoksinin oral olarak verilmesi, farelerde ülserasyona ve gastrik lezyonlara neden olmaktadır (28). Yeni çalışmalar, CagA'nın en sitotoksik tür olduğunu ve yukarıdaki bilginin aksine ekspresyonu için, vakuol yapıcı sitotoksine ihtiyacı olmadığını desteklemektedir (29,30). CagA'ya karşı antikorların kronik yüzeyel gastriti olanların yalnızca %60'ında bulunduğu halde peptik ülseri olanların %100'ünde bulunmaktadır (31). En yeni gözlemler ise duodenal ülserlilerin %20'sinde CagA antikorlarının olmadığı yolundadır (32). Bu nedenle CagA seropozitivitesi ülserasyonun artmış olasılığı için bir marker olabilir. Fakat CagA ve peptik ülser hastalığının birlikteliği ile ilgili mekanizma henüz açık değildir.

2-Gastrik mukozal bariyerin bozulması: Invitro olarak HP, primer defans mekanizması olan mukus hücrelerinin sekretuar cevabını inhibe etmektedir (33). Aynı zamanda mukus hücrelerinin apikal yüzeyindeki hidrofobik özellikli fosfolipitten zengin koruyucu tabakayı bozar (34). Antimikrobial tedavi, yüzey hücrelerindeki anormallikleri azaltır. Değişiklikler, invitro olarak HP tarafından yapılan fosfolipaz A2 ve C ile fosfolipit tabakasında oluşturulabilir (35,36). Etkileri, bizmut tuzları ile inhibe edilir. Bu fosfolipazlar, hücre ölümünü teşvik edebilirler ve HP'nin potansiyel sitotoksinler olarak düşünülebilirler.

III-Hastalığı devam ettirici faktörler

Helikobakter pilori yüzey aktif fosfolipitleri olan surfaktanları bozabilecek kapasitede olmasına rağmen, aside karşı gastrik mukozal bariyerle uyur. Organizma bu surfaktan tabakası ile kaplanarak asite karşı korunur (37). Bunun da ötesinde; HP hücreleri, polifosfat granülleri ihtiva eder ki bu, dejenere epitelyumla birlikte olan bakterinin enerji kaynağıdır (38). HP, antibiyotik rezistansı geliştirebilir. Metronidazole rezistans olan vakalarda doğal transformasyon oluşur (39). Bizmut tuzları ve antibiyotikler aynı zamanda intakt membranları ve polifosfat enerji rezervleri olan kokoid formların yapımını oluşturur (40,41) ki bunlar, zamanla oluşan dejenere kokoid formlardan farklıdır (41).

HP enfeksiyonunun aşamaları Tablo 2'de, HP'ye bağlı gastroduodenal hastalıkta yapı ve fonksiyonlarda görülen değişiklikler de Tablo 3'de görülmektedir.

Ülser Hastalığı ile HP Arasındaki İlişki

-Mukozal inflamasyonun nedeni HP enfeksiyonudur,

-HP enfeksiyonu hem midede hem de duodenumda inflamasyona yol açar.

-HP enfeksiyonu, gastrik ve duodenal ülserle birlikte değişik gastrit paternler oluşturabilir.

-Enfeksiyon, duodenal ülser hastalığında asit salınımında değişikliğe yol açar.

Mukozal inflamasyonun oluşumunda İmmünopatoloji esastır. Antijen, gastrik mukozaya nasıl penetre olur? Endositozis, antijenin dağılımında bir yol olabilir(42). Bir başka yol da ya sıkı bileşkelere hasar

Tablo 2. Helikobakter pilori enfeksiyonunun aşamaları

Bakterinin alımı
Mukus tabakasına doğru hareketi
Mukozaya yapışması
Bakteriyel çoğalma
İnvazyon ve doku hasarı
İnternalizasyon
Konakçı tarafından eradike edilmesi için aktif girişim
Nötrofil cevabı
Kronik inflamatuvar hücre cevabı
Humoral immün cevap
Enfeksiyonun kontrolü
İmmün cevabın azalarak kronik hastalık paterninin gelişmesi

Tablo 3. Helikobakter pilori'ye bağlı Gastro-duodenal hastalıkta yapı ve fonksiyonlar

Gastrik yapı:
İnflamasyon
Sitokinler, oksijen radikalleri vs.
Nötrofillerin mukozaya göçü
İntestinal metaplazi
Yüzeyel hücrelerin, parietal hücrelerin ve endokrin hücrelerin yıkımı
Gastrik fonksiyon:
Artmış gastrin salınımı
Gastrinin işlenmesinde azalma
Asit sekresyonunda muhtemel artış
Hiperpepsinojenemi
Duodenal yapı:
İnflamasyon
Azalmış yüzey alanı
Metaplastik gastrik epitelyum
Duodenal Fonksiyon:
Azalmış bikarbonat sekresyonu
Lokal asit sekresyonu
Anormal motor fonksiyon (?)

veya antijen ve toksinlerin adezyon aracılı transferi ile toksik ürünlerin hücre yüzeyine dağılması şeklindedir. Mukoza penetrasyonu ile dokuya dağılan majör antijen üreazdır. Bakteri yüzeyinde çok sayıda partikül görülür. Bu partiküller esas olarak bakteri tarafından salgılanan üreazdan oluşur (43). HP üreazı gastrik mukoza derinliklerinde bulunabilir ve protein, immünolojik olarak tanımlanır (44). Isı şok proteini olarak isimlendirilen diğer bir antijen de insanlarda immünojeniktir (45). Gastrik infalamasyonda rol oynadığı düşünülen diğer moleküller, invitro olarak hem polimorflara hem de mononükleer hücrelere kemotaktik olarak bulunmuştur (46,47).

Antijenlerin penetrasyonundan sonra yüzel epitel dejenerasyonu oluşur. Beraberinde müsin azalması ile birlikte ekfolia hücreler görülür. Bu, HP'ye bağlı aktif kronik gastritin bir özelliğidir (48). Bakteriye ürünlerin epitelyal hücrelere direkt toksik etkisi olduğu düşünülmektedir.

Yüzey Epitel Dejenerasyonu Oluşturan HP Mediatörleri

Vakuol yapan sitotoksin,

Bakteriyel üreaz aktivitesi ile üretilen amonyak, kuvvetli bir hücresele toksindir.

Mono-N-Kloramin gibi diğer amonyum ürünleri: Aktive olmuş nötrofiller tarafından üretilen hipokloröz asit ile amonyağın etkileşimi sonucu oluşan Mono-N-Kloramin önemli bir hücresele toksindir (49).

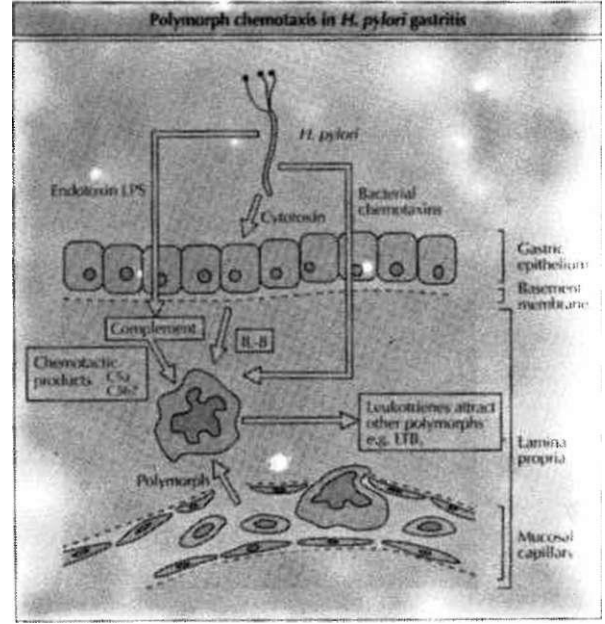
Fosfolipaz A2 ve C aktivitesi: HP tarafından üretilen fosfolipazlar, yüzey epitelinde hasar yaparlar. Fosfolipaz A2 ve C epitelyal hücre membranının fosfolipit tabakasını hasara uğratarak, hücresele bütünlüğü bozabilir. Fosfolipaz A2 ve C aynı zamanda araşidonik asiti serbestleştirir. Bu da lökotrienlere ve diğer ekosanoidlere çevrilir. Lökotrienler, membran permeabilitesini, mukus deşarji ve pro-inflamatuar etkileri ile artırırlar (50). Yine fosfolipazlar; mukoza tabakasını inceltir. HP'nin enfekte ettiği mukus, normal mukusa göre daha az hidrofobiktir (51).

Platelet Aktive Edici Faktör (PAF): HP tarafından ya direkt olarak üretilir veya mast hücrelerine salgılatılır (52). Bu madde, tromboza neden olarak, mikrodolaşımda oklüzyon ve iskemik hasar yaparak epitelyal bütünlüğü bozar.

Endotoksin: HP tarafından üretilen endotoksin de endotelyumda hasara ve mikrotrombüse yol açar.

Nötrofil Aktivitesi

Helikobakter pilori'ye bağlı kronik gastritte polimorf nötrofil infiltrasyonu varsa bu "kronik aktif gastrit" olarak nitelendirilir. Nötrofiller, organizmanın kolonize olduğu yerde görülür. HP'nin kolonize olmadığı intestinal metaplazi ve şiddetli atrofi durumlarında görülmez. Nötrofiller, başarılı bir eradikasyon tedavisinden



Şekil 1. Helikobakter pilori gastritinde polimorf Kemotaksısı

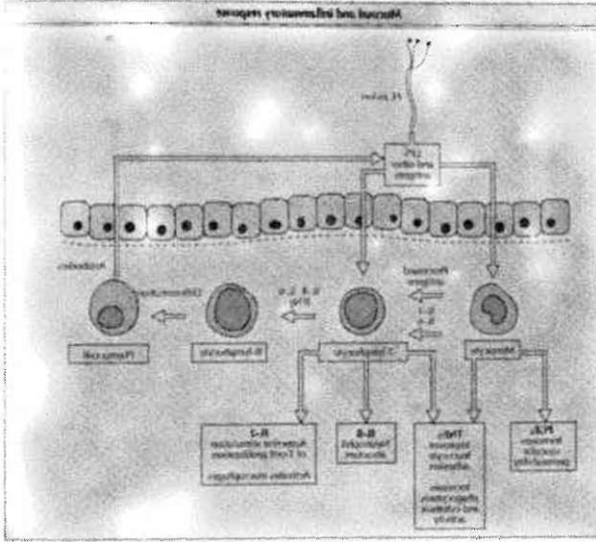
sonra kaybolurlar. Mukozada nötrofillerin varlığı, HP antijenlerine karşı mukozal immün yanıtın bir parçasıdır.

Helikobakter pilorinin yüzeyi düşük molekül ağırlıklı parçacıklarla kaplıdır ki bunlar direkt etkili kemotaksinlerdir. Bakteriyele sitotoksin nötrofiller için kuvvetli bir çekici olan IL-8'in epitelyal yapımını uyandır (Şekil 1). Lipopolisakkarit-endotoksin, komplemanı aktive eder, sonuçta da lökotrienler özellikle lökotrien B4, inflame mukozaya polimorf göçünü sağlar. Polimorflardan ortama proteolitik enzimler ve radikal oksijen metabolitleri salgılanır. Bu maddeler, bakteriyi öldürmeye yöneliktirler ancak bakteriyi öldürememektedirler. Bu da şu şekilde açıklanmaktadır: Bakteri (HP), superoksit dizmutaz ve katalaz enzimlerine sahiptir. Superoksit dizmutaz enzimi ile superoksiti hidrojen peroksite ve daha sonra katalaz aracılığı ile de su ve oksijen gibi zararsız ürünlere parçalar. Böylece bakteri, bir ROM olan superoksitin öldürücü etkisinden kurtulur.

Kronik inflamasyon

Bakterinin varlığının sürmesi, sürekli antijen salınımına ve salınan antijenler de mononükleer hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Lenfositler, plazma hücreleri ve birkaç eozinofil ile kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kronik gastritin belirgin özelliğidir.

HP'nin ürettiği LPS, üreaz endotoksin, ısı şok proteini, CagA, VacA proteini gibi antijenler önce lamina propriadaki monositler tarafından alınır (25) (Şekil 2). Monositler, TNFalfa interlökin 1(IL-1) ve interlökin 6 (IL-6)'yı üretirler (53) TNFalfa, lökositlerin endotelyal hücreye yapışmasını stimüle eder ve lökositlerin enfeksiyon sahasına birikmesine yol açar. IL-1 ve IL-6,



Şekil 2. Mukozal ve inflamatuvar cevap

T helper (CD4) lenfositleri stimüle eder. Bu olay, IL4, 5,6,8 ve interferon gamma (IFN gamma) sitokinleri üretir (54). IL-8, polimorflar için önemli bir kemotaksindir. IL-8'in epitelyal olarak ortaya çıkışı, nötrofillerin epitelyal tabakaya göçünü açıklayabilir (55). Diğer interlökinler, özellikle IL-6, B hücrelerinin spesifik antikorlar üreten plazma hücrelerine dönüşünü uyarır. IgM, IgA ve IgG'nin üretimi ortaya çıkar. IgG antikorları, komplemana bağlı fagositozu, HP'nin polimorflarla imha edilmesini stimüle eder (56).

Aktive olmuş monosit ve polimorflar tarafından üretilen diğer inflamatuvar mediatörler: Prostaglandin E2 (PGE2), vasküler permeabiliteyi artırır; lökositler, kompleman aktivasyonu ve polimorf kemotaksisini sağlar (57) Proteaz ve radikal oksijen metabolitlerinin polimorf ve monositlerce salgılanması özellikle C (58) ve E (59) vitamini gibi antioksidanların relatif yokluğunda doku hasarına yol açar. Çünkü askorbik asit, ROM'ları temizler (60,61). Enfeksiyonun iyileşmesinden sonra gastrik salgıdaki askorbik asit konsantrasyonu artar (62) HP'nin hayvan deneylerinde mast hücre degranülasyonu (62) ve histamin salınımı (63) gösterilmiştir.

HP'nin kronik inflamasyonu çoğunlukla diffüz, yani pangastriit şeklindedir. Asemptomatiktir. Bunlardan bir kısmı hayatın daha sonraki döneminde gastrik ülserle kendine gösterir. Daha az sayıda hastada ise gastrik karsinoma gelişir. Bunun aksine bir kısım enfekte kişide antral ağırlıklı gastrit gelişir. Bu kişilerde duodenum ülseri gelişme olasılığı daha fazladır.

Kronik inflamasyonda bakteri sayısı ve polimorflar azalır. Bu, muhtemelen immün cevabın modülasyonu ile olur. Konakçı immün sistemi, organizmayı tamamen ortadan kaldıracak yetenekte değildir. Bunun nedenleri şunlar olabilir: HP, immün sistemi uyararak antikor üretir ve organizma, bir protein tarafından aracılık eden insan selüler immün cevabına karşı supresif aktiveye sahip olabilir (64). Sonunda, fagositler tarafından öldürülmeye

parsiyel bir direnç gözlenmiştir. Bu, HP tarafından üretilen amonyak aracılığı ile fagosomal membrandaki hasar nedeniyle olabilir (65). Alternatif olarak, bakteri yüzeyindeki sialik asit spesifik hemaglutininler HP'nin adezyonunu ve sindirilmesini geciktirebilir (66). Aynı zamanda HP'nin superoksit dizmutaz kodlayan geni ile intraselüler patojenik mikroorganizmaların homolojisi vardır(67). Bu da fagositoz tarafından olan öldürülmeye dirençte potansiyel rol oynayabilir. Endotoksin veya LPS'ler, genellikle etkili immüno stimülatör maddelerdir. Fakat enterik bakterilerle karşılaştırıldığında; HP endotoksininin, nötrofillerden daha az toksik oksijen metaboliti ve sitokin oluşturduğu görülmektedir (68).

Asemptomatik kronik gastritte, çeşitli derecelerde polimorf aktivite gelişir. Bu durum, hayat boyunca sürebilir ve belirgin zararlı bir sonuç vermez. Kişilerin küçük bir kısmında bu denge bozulur, bakteri büyük bir hızla çoğalmaya başlar. Dokuya daha fazla antijen, daha fazla polimorf girer ve daha büyük yüzey hasarı oluşur. Asit/pepsin atağı ve ülser gelişir.

Gastrik ülser

Gastrik ülser; uzun süre HP enfeksiyonundan zayıflamış mukozada meydana gelir. Bu enfeksiyon, artmış hücresel ekfoliasyon, artmış hücre "turn-over"ı ve azalmış mukus ve bikarbonat nedeniyle mukozal direnci azaltır. Ülserojenik suşları olanlarda ülser geliştiği iddia edilmektedir (31). Eğer ülserasyon, basitçe diffüz gastritin bir sonucu olsaydı, gastrik ülserlerin olduğu alanlar gelişigüzel olurdu. Preplorik ülserler, epidemiyolojik olarak duodenal ülser ile ilişkilidir ve artmış asit salınımı ile bağlantılıdır. Proksimal gastrik ülserler sıkça küçük kurvatur üzerinde, antral ve korpus mukoza bileşkesinde bulunur. Glandüler atrofi ve piiorik metaplazi yaygınlığı yaşla artar (69) ve ülserasyonunun sınırları küçük kurvaturdan yukarı doğru çıkar (70). İntestinal metaplazi ve atrofinin maksimal dereceleri de incisurada bulunur (71). Buradaki mukus içeriği ve bikarbonat üretimindeki farklılıklar korumayı azaltabilir (Şekil 3).



Şekil 3. Gastrik ülser oluşumuna yol açan faktörler

Helikobakte»

Pilori-Duodenit-Duodenal Ülser

Kronik duodinit, lamina propriadaki kronik inflamatuvar hücrelerdeki artıştan oluşur. Hemen her zaman gastrik metaplazi olarak bilinen, proksimal duodenum yüzey epitelindeki gastrik tipte mukus salgılayan hücrelerin varlığı buna eşlik eder. Bu, stem hücrelerinden gerçek bir metaplazi olabileceği gibi, Brunner Glandları duktus'undan da türeyebilir (72). Mekanizma ne olursa olsun, gastrik metaplazinin proksimal duodenumun asit hasarına bir yanıtı olduğu düşünülmektedir. Belirgin biçimde açlık gastrik sıvı pH'sının düşüklüğüne bağlıdır (73). Zollinger Ellison Sendromunda daha geniştir (74). Metaplazi genellikle duodenumun birinci kısmında sınırlıdır. Duodenumun ikinci kısmında ise; birinci kısımda geniş tutulum varsa bulunur. İrunkal ve proksimal selektif vagotomiye takiben prevalans azalır (73) Otoimmün gastrit ve aklorhidrililerde (Pernisiyöz anemi) görülmez.

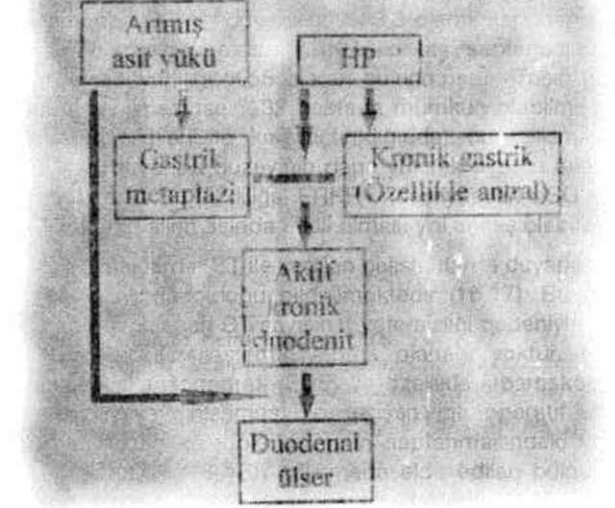
İngiltere'de dispepsi nedeniyle endoskopi yapılanların 1/3'ünde değişik derecelerde gastrik metaplazi bulundu (75). Maksimum prevalans, 40-59 yaşları arasında idi. Gastrik metaplazi prevalansı HP (+) olanlarla HP(-) olanlarda aynı idi. Ancak yayılma HP(+) olanlarda daha fazla idi. Gastrik metaplazi, erkeklerde kadınlardan daha sık bulundu. Bu durum erkeklerdeki yüksek asit salınımına bağlanmaktadır. Gastrik metaplazi, duodenum ülserinin iyileşmesine paralel olarak, HP enfeksiyonunun iyileşmesi ile azalmaktadır(76).

HP-Gastrik Asit Üretimi

Duodenal ülserli hastaların %90'ından fazlasında özellikle antrumun tutan aktif kronik gastrit vardır. Bu hastalarda plazma gastrin seviyesi yüksektir. Bazal gastrik asit sekresyonu, Gastrin-Releasing Peptid (GRP) tarafından stimüle edilen sekresyon gibi artmıştır (77). HP eradikasyonundan sonra GRP tarafından indüklenen asit sekresyonu ve gastrin düzeyleri, duodenal ülserli ve yalnızca HP'ye bağlı kronik gastriti olanlarda normale döner(77). İnflamatuvar mediatörlerin (İL-1,6 ve TNF alfa) aşırı gastrin salınımına neden olduğu düşünülmektedir. Hipergastrinemi, somatostatin üretimindeki azalmadan da kaynaklanabilir. Çünkü bu hormon, G hücrelerinden gastrin salınımına inhibitör etki gösterir (78) veya inflamasyonun aracılık ettiği nöronal hasarı takiben G ve D hücrelerinin disregülasyonundan kaynaklanır (79).

Metaplastik gastrik epitel, HP ile enfekte olduğu zaman ve çeşitli sitopatik mekanizmalarla hasara uğradığında duodenal ülser gelişir. Epitelyal hasar, enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıtla alevlenir. Radikal oksijen metabolitlerinin serbestleşmesi ile polimorfların aktivasyonu, ülserojenezde önemli olabilir. Sonuçta polimorf göçü ve kemotaksis; HP sitotoksinleri ve konak sitokinleri tarafından stimüle edilen metaplastik epitelde IL-8 üretimi ile etkilenecektir. HP, mukozal bi

Duodenal ülser gelişmesi.



Şekil 4. Duodenal ülser oluşumuna yol açarı iUKtorel

karbonat seviyesinde azalmaya da neden olmaktadır. Duodenal ülser oluşumuna yol açan faktörler Şekil 4'de görülmektedir.

Genetik yapı, sigara içimi, intrinsek asit sekretuar kapasitesi, immün yeterlilik ve nutrisyonel durum. HP ile enfekte olanlarda dahi duodenal ülser riskinde büyük varyasyonlara yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hirshl AM, Richter M, Makristathis A. Single and multiple strain colonizations in patients with Helicobacter pylori-associated gastritis; detection by macrorestriction DNA analysis. J Infect Dis. 1994; 170: 473-5.
2. Morris A, Nicholson G, Lloyd G. Seroepidemiology of Helicobacter Pylori. NZ Med J 1986; 99: 657-9.
3. Blaser MJ, Taylor DN, Echeverria H. Immune response to Campylobacter jejuni in a rural community in Thailand. J Infect Dis. 1986; 153: 249-54.
4. Jones DM, Eldridge J, Fox AJ. Antibody to the gastric Campylobacter like organism: clinical correlations and distribution in the normal population. J Med Microbiol 1986; 221:57-62.
5. Jones DM, Eldridge J, Fox AJ. Antibodies to Campylobacter pyloridis in household contacts of infected patients. Br. Med. J: Clin Res 1987; 294: 615.
6. Dwyer B, Kaldor J, Tee W. Antibody response to Campylobacter pylori in diverse ethnic groups. Scand J Infect Dis. 1988; 203:349-50.

7. Megraud F, Brassens Robbie MP, Denis F. Seropidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1983; 278: 1870-73.
8. Graham DY, Adam E. Reddy GT et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 368: 1084-88.
9. Mitchell HM, U YY, Hu PL et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China-Identification of Early Childhood as the critical period for Acquisition. *J Infect Dis.* 1992; 166: 149-53.
10. Jones DM, Lesseis AM, Eldridge J. *Campylobacter*-like organism on the gastric mucosa : culture, histological and serological studies. *J Clin Pathol* 1984; 37, 1C02-6.
11. Jang SJ, Liu WZ. Zhang DZ et al. *Campylobacter*-like organism in chronic gastric carcinoma, *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 553-8.
12. Wang JM, WZ. Zhang DZ et al. *Campylobacter pylori* distribution of bacteria and associated antibodies in the gastroduodenal environment. *Am J Gastroenterol* 1987; 824:297-301.
13. Cohen H. The clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Ann Intern Med.* 1988 108: 70-9.
14. Dixon MF. *Campylobacter pylori* and gastric gastritis. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989:106-116.
15. Khan KA, Brooks CL, Morgan DR. Essential role of urease gene in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in mice. *Infect Immunol* 1991; 59: 2470-75.
16. Armbrødt M, Martin DR, Krakowka S. Motility of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1992; 103: 1633-41.
17. Forsthoff S, Laying B, Opferkuch W. Ultrastructural and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1993; 38: 37-43.
18. Armstrong JA, Peters M. *Microbiology of Campylobacter pylori* in Gastritis and Peptic Ulcers. Edited by Blaser MJ. New York: Igaku-Shoin, 1995: 25-49.
19. Hirschfeld M, Gold B, Sherman P. Therapeutics used to alleviate peptic ulcers inhibit *H. pylori* receptor binding in vitro. *Med Microbiol. Virol. Parasitol Infect Dis.* 1993; 280: 52.
20. Falk P, Roth KA, Boren T, Westblom TU. An invitro adherence assay reveals that *Helicobacter pylori* exhibits cell surface specific tropism in the human gastric epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90:2035-39.
21. Kaper JB, et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to the human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Gastroenterology* 1993; 104: 1461-70.
22. Giuiczynski Y, Goossens H. Neutralising antibodies to the vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* in gastritis only and peptic ulcer patients. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 1993; 280: 197-202,
23. Cover TL, Cao P, Lind CD. Correlation between vacuolating cytotoxin production by *Helicobacter pylori* isolates in vitro and in vivo. *Infect Immun* 1993; 61: 5008-12.
24. Covaccio A, Censini S, Bugnoli M. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5791-95.
25. Xiang Z, Bugnoli M, Rappuoli R et al. *Helicobacter pylori*: Host responses in peptic ulceration. *Lancet* 1993; 34: 900-1.
26. Rautein H, Borrtberg B, Järnerot G. Nonopsonic activation of neutrophils and cytotoxin production by *Helicobacter pylori*: ulcerogenic markers. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 128-32.
27. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1-5.
28. Telford JL, Ghiara P, Deti Orco M. Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J Exp Med* 1994; 179:1653-8.
29. Tummuru MKR, Cover TL, Blaser MJ. Mutation of the cytotoxin associated cagA gene does not effect the vacuolating cytotoxin activity of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1994; 62:2609-13,
30. Xiang Z, Censini S, Bayeli FF. Analysis of expression of cagA and vacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that cagA is not necessary for fat expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect Immun* 1995; 63:94-8.
31. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JI. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet* 1991; 338:332-5.
32. Crabtree JE, El-Omar E, Bugnoli M. Serum cagA IgG antibodies in *Helicobacter pylori*-positive healthy volunteers and patients with dyspeptic disease. *Gut* 1994; 35(suppl 2):S35.
33. Micozzi I, Augeron C, Laboisie CI. Mucin exocytosis a major target for *Helicobacter Pylori*. *J Clin Pathol* 1993; 46:241-5.
34. Mauch F, Bode G, Ditschuneit H. Demonstration of a phospholipid-rich zone in the human gastric epithelium damaged by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1993; 105:1698-704.
35. Weitkamp JH, Perez-Perez GI, Bode G. Identification and characterization of *Helicobacter Pylori* phospholipase C activity. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 1993; 280:11-27.
36. Ottlitz A, Romero JJ, Haze SL. Phospholipase activity of *Helicobacter pylori* and its inhibition by bismuth salts. *Biochemical and Biophysics' Stud.* *Dig Dis Sci* 1993; 3ft:2C? ' C,
37. Hillis BA. Gastric mucosal barrier: evidence for *Helicobacter pylori* ingesting gastric surfactant and deriving protection from it. *Gut* 1993; 34:588-93.

38. Caselli M, Aleotti P, et al. Association of Helicobacter pylori with HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in gastric gastritis. *J Clin Pathol* 1992; 45:111-115.
39. Wang Y, Roos Kf, Taylor UT. Identification of Helicobacter pylori by chromosomal metronidazole resistance and by a plasmid with a selectable chloramphenicol resistance marker. *J Gen Microbiol* 1993; 139:2485-93.
40. Bode G, March F, Maifrethner B. The coccoid forms of H. pylori. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993; 111:483-90.
41. Nilius M, Strähle A, Borle C. Coccoid like forms (CLF) of H. pylori: Enzyme activity and antigenicity. *Int J Med Microbiol Infect Parasitol* 1993; 119:257-72.
42. Evans DG, Evans DJ, Graham DY. Adherence and internalisation of H. pylori by Hcp-2 cells. *Gastroenterology* 1992; 102:1557-67.
43. Austin JW, Doip P, Stewart M. Macromolecular structures and aggregation states in H. pylori urease. *J Bacteriol* 1991; 173(15):5363-71.
44. Mai IIE, Perez-Perez GI, Alfén JB. Surface proteins from H. pylori exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med* 1975; 141:21-25.
45. Dunn BE, Roop RM, Sung CC. Identification and purification of a 60 kDa heat shock protein homolog from H. pylori. *Infect Immun* 1992; 60:1946-51.
46. Fox JG, Taylor NS, Edmonds P. Campylobacter pylori subsp. mustalae subsp. nov. isolated from the gastric mucosa of ferret (Mustela putorius furo) and an amended description of Campylobacter pylori. *Int J Systematic Bacteriol* 1988; 38:367-70.
47. Oak PM, Twite MC, KVNes WE. H. pylori secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils. *Gut* 1992; 33:1020-3.
48. Chan WY, Hui PK, Chan JKC. Epithelial damage by H. pylori in gastric ulcers. *Histopathology* 1991; 19:47-53.
49. Qrsha C, VC VF, Emy DJ. Urease gastric ammonium, ammonia, and H. pylori. The present and recommendations for future research. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6:659-67.
50. Marshall BJ. Virulence and pathogenicity of H. pylori. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:121-4.
51. Goggin PM, Northfield TC, Sychal RT. Factors affecting gastric mucosal hydrophobicity in man. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26(suppl 181):65-73.
52. Denizot Y, Sobhani I, Rambaud JC. PAF-acether synthesis by H. pylori. *Gut* 1990; 31:1242-5.
53. Crabtree JE, Shalleross TM, Heatiev RV. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with H. pylori-associated gastritis. *Gut* 1991; 32:1473-7.
54. Van Deuren M, Dofferhoff ASM, Van Der Meer JVM. Cytokines and the response to infection. *J Pathol* 1992; 168:349-56.
55. Crabtree J. Mucosal immune responses to H. pylori. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5(suppl 2):S-30-2.
56. Association of H. pylori with HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in gastric gastritis. *J Clin Pathol* 1992; 45:111-115.
57. Davies GR, SImrnends NJ, Stevens TRJ. Mucosal reactive oxygen metabolite production in duodenal ulcer disease. *Gut* 1992; 33:1467-72.
58. Sóbala QM, Schorah CJ, Sanderson M. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97:357-63.
59. Phuill PS, Gower 3D, Price AB. α -tocopherol (vitamin E) antioxidant levels in chronic gastritis; correlation with mucosal neutrophil infiltration. *Gut* 1993; 34(suppl 1):334.
60. Banerjee S, Hawksby C, Miller S. Effect of H. pylori and its eradication on gastric ascorbic acid. *Gut* 1994; 35:317-7?
61. Ruiz B, Rood JC, F-c.,tham ETH. Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti-Helicobacter pylori treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:533-9.
62. Kurose I, Grange DN, Evans DJ. Helicobacter pylori-induced microvascular protein leakage in rats: role of neutrophils, mast cells and platelets. *Gastroenterology* 1994; 107:70-9.
63. Masini E, Bechi P, Dei R. H. pylori potentiates histamine release from rat serosal mast cells induced by bile acids. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1493-500.
64. Knipp 13, Birkholz S, Kaup W. Immune suppressive effects of H. pylori on human peripheral blood mononuclear cells. *Med Microbiol Immunol* 1993; 182:63-76.
65. Kikuchi K, Imai T, et al. Helicobacter pylori-induced gastric mucosal damage in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8:104-11.
66. Lewia-Guruge J A. Cell Surface Proteins of Helicobacter Pylori, PhD Thesis. Lurrrf 1993.
67. SpiegelhaUer C, Gerstenecker B, K<=>men A. Purification of H. pylori superoxide dismutase and demonstration of quenching of the gene. *Infect Immun* 1993; 61:6315-35.
68. Nielsen H, Woran AP, Birkholl S. Activation of H. pylori by saccarose. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1993; 104:A754.
69. Kimura K. Chronology of the transition of the lesser curvature determined by stomach biopsies of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:584-92.
70. Tafuta M, Okuda S. Location, healing, and recurrence of gastric ulcers in relation to fundal gastritis. *Gastroenterology* 1975; 69:897-902.
71. Correa P, Yardley JH. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney System. *Gastroenterology* 1992; 102:355-9.
72. Uu KC, Wright NA. The migration pathway of epithelial cells on human duodenal villi: the origin and fate of "gastric metaplastic" cells in duodenal mucosa. *Cell Biol* 1992; 1:53-8.

73. Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF. *Campylobacter pyloridis* and acid-induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987; 40:841-8.
74. Parrish JA, Rawlins DC. Intestinal mucosa in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 1965; 6:286-9.
75. Wyatt JI, Rathbone BJ, Sobala GM. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *H.pylori* and inflammation. *J Clin Pathol* 1990; 43:981-6.
76. Khulusi S, Mendall MA, Patel P. Is gastric metaplasia of the duodenum reversed by healing of duodenal ulcers or by *H.pylori* eradication? *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56 (suppl):144.
77. El-Omar E, Penman i, Dorrian CA. Eradicating *H.pylori* infection lowers gastrin-mediated acid secretion by two-thirds in duodenal ulcer patients. *Gut* 1993; 34:1060-5.
78. McColl KEL, El-Omar E, Banerjee S. Duodenal ulcer-healing drugs. *Lancet* 1994; 343:915.
79. Stead RH, Hewlett BR, Lhotak S. Do gastric mucosal nerves remodel in *H.pylori* gastritis? In: Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. *Helicobacter pylori; Basic Research to Clinical Cure*. London: Kluwer Academic Pub (in press).