

40726

T. C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI BAŐKANLIĐI

PEPTİK ÜLSER CERRAHİSİNİN  
CAMPYLOBACTER PYLORİ ÜZERİNE  
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

M. Gökhan BİLGİN  
Tbp. Yzb.

ANKARA – 1994

## ÖNSÖZ

Helicobacter Pylori 'nin peptik ülser patogenezinde rol oynadığı, günümüze değin yapılan çalışmalar sonucunda ileri sürülmüştür. Akademi komutanlığının 18.6.1991 gün ve PL.EĞT.ÖĞRT.PB.:4033-88-3/Mz.Sn.sayılı yazısı ile peptik ülser cerrahisinin Campylobacter Pylori üzerine etkisi tez konusu olarak verilmiştir.Bu amaçla kliniğimizde peptik ülser nedeni ile opere edilen hastalarda Helicobacter Pylori prevalansı ve bunu etkileyen faktörler araştırılmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresince gerek klinik çalışmalarımda gerekse tez çalışmamda bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım başta G.A.T.A. Komutanı ve Genel Cerrahi A.B.D. Başkanı hocam Sayın Prof. Tbp. Tümğ. Fahrettin ALPASLAN'a, eğitimimde katkılarını esirgemeyen hocalarım; Sayın Prof. Dr. Ümit SARIKAYALAR, tez koordinatörüm Sayın Prof. Dr. Mesut PEKCAN, Sayın Doç. Dr. İsmail ARSLAN ve Sayın Doç. Dr. Köksal ÖNER 'e, kliniğimiz Yrd.Doç.Öğretim üyeleri; Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Orhan KOZAK, Yrd. Doç. Dr. Müjdat BALKAN, Yrd. Doç. Dr. Ali İhsan UZAR ve Yrd. Doç. Dr. Cengiz KAYAHAN 'a, Çocuk Cerrahisi A.B.D. Öğretim üyeleri Sayın Yrd. Doç. Dr. Salih ÇETİNKURŞUN ve Op. Dr. Haluk ÖZTÜRK 'e ve asistan arkadaşlarıma, araştırmamın histopatolojik değerlendirmesini yapan Patoloji A.B.D.Öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Ömer GÜNHAN ve Sayın Uz. Dr. Güzin EVREN'e, istatistiksel çalışmamda yardımlarından dolayı İst. Uz. Hülya ESKİN 'e ve eşim Sibel BİLGİN 'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gökhan BİLGİN

Ankara - 1994

## İÇİNDEKİLER

NO	SAYFA
I - GİRİŞ	1
II - GENEL BİLGİLER	2
A.GASTRİK SİRİAL ORGANİZMANIN ARAŞTIRILMASI..	2
B.BAKTERİYOLOJİ	3
C.ETYOPATOGENEZ	4
D.EPİDEMİYOLOJİ	6
E.SEMPTOMLAR	7
F.TANI METODLARI	9
G.GASTRODUODENAL HASTALIKLAR ve H.PYLORİ	13
H.TEDAVİ	21
III - GEREÇ VE YÖNTEM .	25
IV - BULGULAR .	30
V - TARTIŞMA	38
VI - SONUÇ .	44
VI - ÖZET .	46
VII - YABANCI DİLDE ÖZET .	48
VIII - KAYNAKLAR .	50

## GİRİŞ

1983 yılında tanımlandığından itibaren *Helicobacter Pylori* (H.P), kronik antral gastritin (Tip B) en önemli etkeni olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur. Ayrıca günümüze değin yapılan çalışmalar ile H.P'nin peptik ülser patogenezinde ve özellikle ülser nüksünde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (22).

H.P; gram (-), mikroaerofilik ve spiral yapıda bir bakteri olup, prevalansı yaş ile doğru, sosyoekonomik düzey ile ters orantılıdır (29).

H.P, midede özellikle antrumda kolonize olmakla birlikte, midenin diğer bölgelerinde ve duodenumda gastrik metaplazi alanlarında da yerleşebilir. Organizma mukozal histolojik inflamatuvar cevabı başlatmakta ve asit - pepsine olan mukozal direnç bozulmaktadır (10 ,14).

Peptik ülserli (P.Ü) hastalarda, H.P'nin sebep olduğu gastrit sıklıkla birlikte görülmektedir. Ancak H.P ile enfekte edilen asemptomatik kişilerin sadece küçük bir kısmında peptik ülser gelişmektedir. Bu nedenle H.P'nin P.Ü oluşumundaki rolü açık değildir.

Geleneksel ülser tedavisi ile P.Ü'de etkili bir iyileşme olmakta ancak kronik H.P enfeksiyonu eradike edilememektedir. Buna karşın H.P tedavisinde uygulanan ikili yada üçlü kombinasyon tedavileri ile ülser nükslerinde belirgin azalma saptanmıştır (14,29).

P.Ü tedavisinde bir diğer yöntem cerrahidir. Operasyon uygulanan hastalarda alkalin reflü gastrit, endoskopik olarak sık saptanan bir tablodur ve safra reflüsünün H.P enfeksiyonunu azalttığı öne sürülmüştür (14,19).

Bu çalışmada peptik ülser cerrahisinin, H.P enfeksiyonu üzerine olan etkisini araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

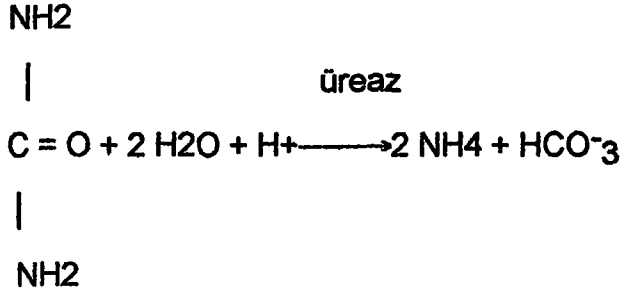
P.Ü hastalığının tanı ve tedavisine yaklaşımda,gastrik asit H<sub>2</sub> reseptör antagonist tedavisinin etkinliğinden anlaşılabilceği gibi en önemli etkindir (12). Bununla birlikte çeşitli farklı etyolojik nedenler P.Ü hastalığında ilgi ile karşılanmıştır. Gastrik asit, Zollinger-Ellison sendromunda ve diğer hipersekretuar durumlarda esas rol oynarken, ilaç ve iskemi gibi diğer mekanizmalarla oluşan mukozal hasarlarda ikincil rol oynamaktadır. 1983'de Warren ve Marshall midede spiral organizmaları tanımlayarak P.Ü etyolojisine yeni bir boyut getirmişlerdir (10). Takipeden çalışmalar sonucu H.P'nin gastrit ve peptik ülser etyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (22).

### GASTRİK SİRİAL ORGANİZMANIN ARAŞTIRILMASI

P.Ü etiyolojisinde bakteriolojik rolün araştırılması 1896 da insan gastrik mukozasında ilk kez Salomon ve Bizzozera tarafından spiral organizmanın tanımlanması ile başlamıştır. Bu araştırmacılar spiral organizmanın fundusta asit sekrete eden oxyntic hücrelerde ve glandlarda yerleştiğini göstererek bu organizmanın aside duyarlı olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (10).

1938 de Doenges bu çalışmaların devamı olarak postmortem insan midesi çalışmalarında benzer spiral bakterileri bildirdi. Yine 1940 da Freedberg ve Baron P.Ü veya mide kanseri nedeniyle rezeke mide dokularında bakterinin varlığını gösterdiler (14,20).

Benzer yıllarda Murray Luck gastrik mukozada üreaz enzimi ile ilgili çalışmalar yaptığı sırada spiral organizmanın varlığından habersizdi. Üreazın gastrik mukozal hücrelerden salındığı sonucuna varmıştı. Ancak gastrik üreazın fonksiyonu açık değildi.1950 yılında Fitzgerald ve Murphy gastrik üreazın amonyak oluşumuna neden olarak hidrojen iyonlarının tamponlanması ile gastrik mukozayı asitten koruduğunu ileri sürdüler. Bu nedenle P.Ü'li hastaları üre ile tedavi ettiler . Muhtemelen hastalarda aşağıdaki denklemdeki gibi amonyak ile gastrik asitin notralizasyonunu takiben aklorhidri meydana geliyordu.

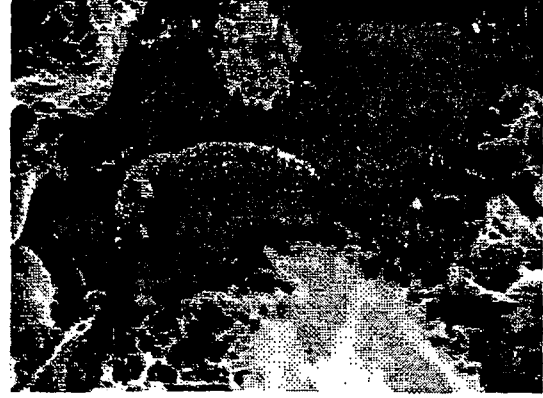


Liebre ve LeFevre tetrasiklin tedavisi ile gastrik üreazın kaybolduğunu gösterdiler. Bu sonuçtan yola çıkarak enzimin bakteriel orjinli olması gerektiğini savundular.

1975 yılında Steer ve Colin - Jones ülserli hastalarda mide mukoza yaprakları arasında bakterinin bulunduğunu elektron mikroskop ile gösterdiler. Waren ve Marshall 1983 yılında S veya eğri şekilli, gram (-), 3 µm x 0.5 µm boyutlarındaki bakteriyi 37 derecede mikroaerofilik ortamda çukolata veya kanlı agarda kültüre etmişlerdir. Takiben yapısal özelliklerini karakterize ederek *Helicobacter Pylori* olarak adlandırdılar. 1985 yılında sağlıklı iki gönüllüye bakteriyi vererek gastrit oluşturdular ve böylece gastroduodenal patolojilerdeki rolünü ortaya koyarak P.Ü patogenezine yeni bir boyut getirmişlerdir (10,14,20).

### **BAKTERİYOLOJİ**

Orjinal olarak *Campylobacter* olarak sınıflandırılmasına rağmen H.P yapısal, biyokimyasal ve morfolojik olarak ayrı özellikler gösterir. Bu onun H.P olarak yeniden sınıflandırılmasına neden olmuştur. H.P eğri yada S şeklinde, gram (-), yaklaşık 0.5 x 3 µm boyutlarında genellikle 4 yada 6 zarflı, bir uçta flajellidir. (Resim - 1,2 ) (29). Diğer *Campylobacter*'lerden farklı olarak hayli aktif üreaz üretmektedir. H.P kültürü için genellikle kan yada serum, çukolata agarı veya kalp - beyin infizyon agarlı serum kullanılmaktadır. Mikroaerofilik ortamda 37 derecede 3 ile 5 gün içinde üreme meydana gelmektedir. Kültür alındığından itibaren 5 saat 4 derecede saklanırsa organizmanın yapısında belirgin değişiklik meydana gelmemektedir (20).



Resim - 1: ( 5100 X büyütmeye )

Resim - 2 : (7500 X büyütmeye )

Resim- 1,2 : H.P. 'nin elektron mikroskopik görünümü.(29)

### **ETYOPATOGENEZ**

H.P, spiral yapısı, flagella ve fleksibilitesi ile diğer çubuk bakterilerin aksine mukus içerisinde ilerlemesine olanak sağlamaktadır. H.P, birincil olarak mide antrumunda bulunur. Ancak mide fundusunda ve duodenumda gastrik metaplazi alanlarında da yerleşebilir. Yine Talley ve ark.yapmış oldukları çalışmalarda Barret's özefaguslu hastaların yarısında bakteri saptamışlardır. Ancak H.P'nin bu hastalıktaki rolü açık değildir.

Antrum ve duodenumda organizmanın varlığı ile birlikte mukozal inflamasyonda mevcuttur. Bununla birlikte fundusta yerleşmiş bakteri ile izlenen mukoza yapısı endoskopik ve histolojik olarak normaldir.

Organizma gastrik aside duyarlıdır ve pH 3.5 altında inaktive olmaktadır. Mide pH' ı gastrik mukoza yapraklarında yüksektir. Oxyntic hücrelerin bikarbonat sekresyonu ile hücre temas sınırlarında pH nötrale yaklaşmaktadır. Bu bölgelerde H.P' nin hipersekratuar durumlarda yaşamasına olanak sağlıyor olabilir (8,10,13).

H.P, antrum epitelinde ve intersellüler mesafede mukus sekrete eden hücrelerin dışında görülür. Benzer durum duodenumda da izlenmektedir. Ancak duodenumda bu durum metaplazi (gastrik) alanlarında izlenmektedir. Bakterinin bu kavşağı seçmesinin nedeni, gıdaların ve/veya tercih edilen metabolitlerin kavşak boşlukları yoluyla difüze olarak kullanılabilir olmasını yansıtabilir. Örneğin üre bu

alanlardan geçmektedir. Langenber ve ark.H.P'nin yoğun üreaz üretimini tespit ederek,gastrik mukozal üreazın kaynağını belirlemişlerdir. Organizmanın üreaz sekrete etmesi ile ortamdaki üre parçalanarak, asit nötralize eden bir substance olan amonyak üretimine neden olmaktadır .Bu şekilde midedeki ortama uyum sağlamaktadır. Diğer yandan Compylobacterler'in ve zayıf üreaz aktivitesi olanların aksine H.P en az 30 dk. pH 2'nin altındaki ortamda yaşayabilmektedir.Bu şekilde kolonize olabilmekte ve enfektif olabilmesi için gastrik asit yokluğuna veya tamponlanmasına gerek duymamaktadır (20).

H.P'nin üreaz aktivitesi ile oluşan amonyak ayrıca gastrik glandlardan hidrojen iyonunun normal pasaja geçişini önler ve hidrojen iyonu geriye diffüze olur. Bu da hipoklorhidrinin en önemli nedenidir (10).

Gastroduodenal mukozada H.P'nin hasar oluşturucu mekanizması tam olarak tanımlanamamıştır. HP nin üreaz aktivitesi sonucu amonyak üretimi ile mukozal hasara neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu etkiler başlangıçta üreaz inhibitörleri ile ardışık tedavi sonucu önlenmiştir.

H.P, proteazları etkileyerek gastrik mukus glikoprotein polimerlerinde hızla azalmaya ve mukus vizkozitesinde kayba neden olmaktadır. Mukustaki azalma hidrojen iyonunun geriye difüzyonunu ve takip eden mukozal hasarı kolaylaştırır. H.P filtratlarında ayrıca lipaz ve fosfalipaz A aktivitesi tespit edilmiştir. Bu enzimler teorik olarak gastrik mukozal savunmada hasara sebep olur.

Bakteriler invitro ortamda memeli hücrelerine karşı aktif sitotoksin salgılama özelliğine sahiptir. Sitotoksin proteinlerin serolojik tespiti, P.Ü 'li H.P (+) hastalarda % 100 olmasına karşın ,H.P (+) gastritli asemptomatik hastalarda yaklaşık % 50'dir. P.Ü patogenezinde bu proteinler rol oynayabilir. Sadece kronik gastritli hastalara nazaran P.Ü 'li hastalardan elde edilen H.P sujlarında sitotoksin miktarı anlamlı olarak fazladır (11,14).

Histolojik gastritin etiyolojik faktörlerinden en iyi gösterilmiş olanı H.P'dir. Tedavi çalışmalarının sonuçlarına dayanılarak H.P'nin peptik ülser oluşumuna

katkısı olduğunu gösterir deliller mevcuttur (10). Tablo I de H.P' nin P.Ü oluşumundaki rolü gösterilmiştir.

**TABLO - I : H.PYLORI'NİN P. ÜLSER PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ**



### EPİDEMİYOLOJİ

H.P prevalansı yaş, coğrafya ve etnik yapı ile ilişkili, cinsiyet ile ilişkisizdir. ABD ve Avrupa'da asemptomatik kişilerde yapılan çalışmalarda gastrit ve H.P prevalansının yaşla arttığı ileri sürülmüştür. Dooley ve arkadaşları ABD'de 113 asemptomatik gönüllüde endoskopi ve biyopsi ile yaptıkları çalışmada H.P prevalansını 20 yaşın altında % 10, 55-65 yaş arasında % 50, 65 yaş üzerinde % 75 olduğunu bildirmişlerdir (10,14).

Organizma, hemen daima kronik gastrit ile birlikte ve gastrik antrum predominant alandır. Bununla birlikte fundus ve duodenumda da kolonizasyon olabilir (3).

Etnik yapı ayrıca H.P prevalansında etkilidir. Sıklıkla düşük sosyoekonomik statüdeki insanlarda ve gelişmekte olan ülkelerde görülür. Bu ülkelerde H.P ile enfestasyon erken yaşlarda izlenir. Jones ve ark. enfekte bireylerin karı-kocalarında, ev halkında veya kan bağı bulunan diğer bireylerde antikor prevalansında artma olmadığını tespit etmişlerdir. Buna karşın Drumm ve ark. ise vaka indeksinin kardeş

ve anne - babada yüksek insidansından bahsetmişlerdir. Yetişkin bireylerde, antikor prevalansındaki artışın anal-oral, oral-oral transmisyon ile mümkün olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

H.P rezarvarı bilinmemektedir. Enfekte çocuklarda P.Ü yada neoplazi riskinin yüksek olduğu ileri sürülmüştür. H.P ile erken kontaminasyonun olduğu gelişmekte olan ülkelerde gastrik kanser insidansı, teknolojik olarak gelişmiş toplumlardan daha yüksektir (10,14).

P.Ü'li hastalarda yapılan çalışmalarda, H.P 'nin duodenal ülserli hastalarda % 90, gastrik ülserli hastalarda % 70-80 civarında prevalansı tespit edilmiştir (20). Tablo -II 'de H.P ile d.ülser - g.ülser - non ülser dispepsi arasındaki ilişki gösterilmiştir.

H.P ve P.Ü hastalığı ile ilişkili verilerin sonuçlarına göre neredeyse bu hastaların tamamında H.P saptanması, P.Ülser tedavisini yönlendirmektedir. Eğer H.P, P.Ü'rin major etyolojik faktörü ise, anti sekretuar ilaçlar ve cerrahi ile tedavinin yerini ucuz bakteriyel ilaçlar alacaktır (20).

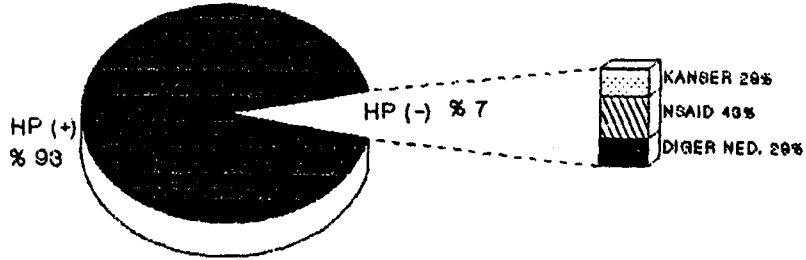
### **SEMPTOMLAR**

Gönüllülerde inokülasyon çalışmalarına dayanılarak elde edilen sonuçlara göre, akut enfeksiyon gelişmiş hastalarda H.P'nin geçici klinik tablo oluşturduğu, bu hastalarda akut üst abdominal ağrı, bulantı, kusma geliştiği izlenmiştir. Ayrıca akut H.P enfeksiyonunun 1.ayı sonuna doğru hipoklorhidri geliştiği saptanmıştır.

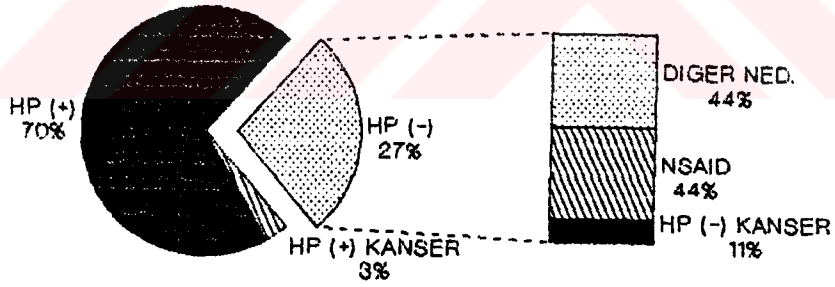
**TABLO - II .H.PYLORİ VE GAŞTRİK - DUODENAL ÜLSER, NON ÜLSER**

**DISPEPSİ İLİŞKİSİ**

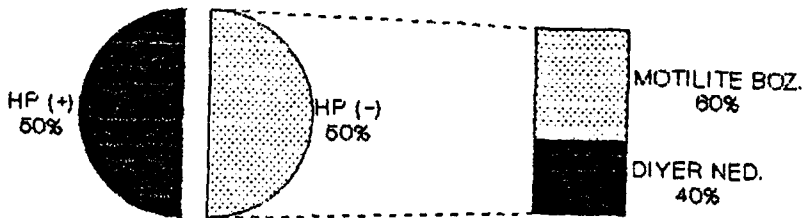
**D.ULSER VE H.PYLORI**



**G.ULSER VE H.PYLORI**



**NON ULCER DISPEPSİ VE H.PYLORI**



Gastrointestinal semptomlarda kronik enfeksiyonun rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Abdominal semptomlar ile histolojik gastrit arasında ilişki gösterilememiştir ve H.P (+) ile H.P (-) kişilerde semptomlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır (14).

## **TANI METODLARI**

H.P tanı metotları invaziv ve noninvaziv yöntemler olarak ikiye ayrılır. (TABLO - III)

### **TABLO - III :.H.P TANI METODLARI**

#### **1) İNVAZİV METODLAR (Endoskopik biyopsi gerektirenler)**

##### **A - Erken Tanı**

Biyopsinin gram boyaması

Üreaz testi (CLO, Broth testi)

##### **B - Geç Tanı**

Histoloji (Giemza, Warthin-Starry gümüş boyaması, Hematoksilen ve Eosin, Acridine orange, İmmünohistokim yasal)

Bakteri kültürü

#### **2) NONİNVAZİV METODLAR**

A - Üre Solunum Testi (C13 veya C14)

B - NH415 + Ekstresyon Testi

C - Serolojik Testler (H.P antikorlarının tespiti)

ELİSA

Diğerleri ( Immunoblot, Compleman fixasyon, passif

hemaglutinasyon )

#### **İNVAZİV METODLAR**

Endoskopik inceleme yapılırken, makroskopik görünüm normal olduğu halde, mikroskopik enflamasyon olabileceği için biyopsi gereklidir. Endoskopi esnasında gastrik ve duodenal mukozanın inspeksiyonu, gastrit ve duodenitin histopatolojik

bulguları ile korelasyon gösterse de eritem,ülserasyon,kanama ve ödem bulguları H.P enfeksiyonunun varlığını saptamada yetersizdir.Bununla birlikte kronik aktif gastritli hastalar da görülen antral nodülerite önemli bir endoskopik bulgudur.

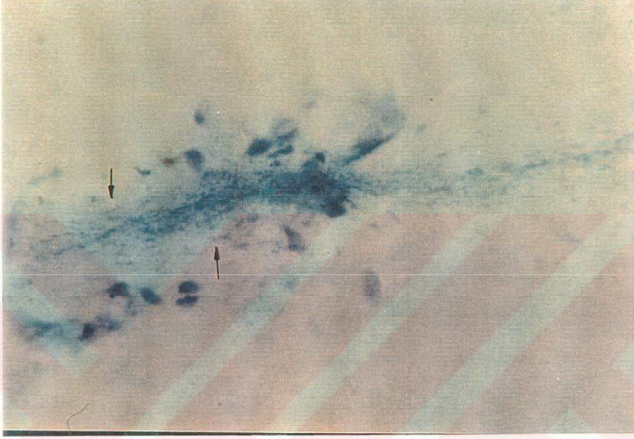
Endoskopik biyopsilerde H.P varlığını araştırmak için histopatolojik inceleme, üreaz aktivitesinin saptanması ve kültür yapılabilir (10,14,29).

**HİSTOLOJİ:** Tanı için histolojik inceleme mükemmel bir testtir. H.P standart Hematoksilen ve Eosin boyaması ile identifiye edilebilir. Fakat Whartin - Starry gümüş boyaması Marshall ve Warren tarafından H.P idendifikasyonunda birincil olarak kullanılmıştır ve tercih edilmelidir. Giemsa boyası muhtemelen H.P tanısı için ikinci en iyi histolojik testir (14).

**ÜREAZ TESTİ:** H.P'nin erken tanısında,H.P üreaz aktivitesi kullanılmaktadır ve organizmanın yüksek endojen üreaz aktivitesine dayanmaktadır. Endoskopik biyopsi materyali fenol kırmızısı (PH indikatörü) ve üre içeren jel yada solüsyona yerleştirilir. Eğer biyopsi materyalindeki H.P' den üreaz salgılanırsa üre hidrolize olarak ortamda amonyak oluşmakta,solüsyon veya jelin pH artarak pembe renge dönüşmektedir.Test genellikle 2 - 3 saat aralarla ve en son 24 saatte okunur. Hastaların en az 2/3 de 30 dakika içinde test pozitif sonuç vermektedir (14). Küçük bir grupta pozitiflik 24 saat içinde olmaktadır.Duyarlılık biyopsi örneğinde bulunan bakteri sayısına bağlıdır. Bakteri sayısının 1000 den az olması halinde negatif sonuç verebilmektedir. Test H.P için güçlü bir kanıt olup,% 95 duyarlı ve % 100 özgündür (4).

**KÜLTÜR:** Biyopsi materyalinin kültürü hızlı ve uygun şekilde yapılırsa "gold standart" olarak kabul edilir. Bununla birlikte çalışmanın sensitivitesinde bazı değişiklikler görülebilir. (Bizmut veya antibiyotiklerle önceden tedavi organizmayı önceden geçici olarak azaltır veya elimine eder) Kültür % 100 özgündür. Organizma mikroaerofilik bir çevreye gereksinim duyar. Çukulata,kan,modifiye Thayer - Martin yada BCG agarına konmalıdır. İnkübasyon süresi 5 - 7 gündür (10).

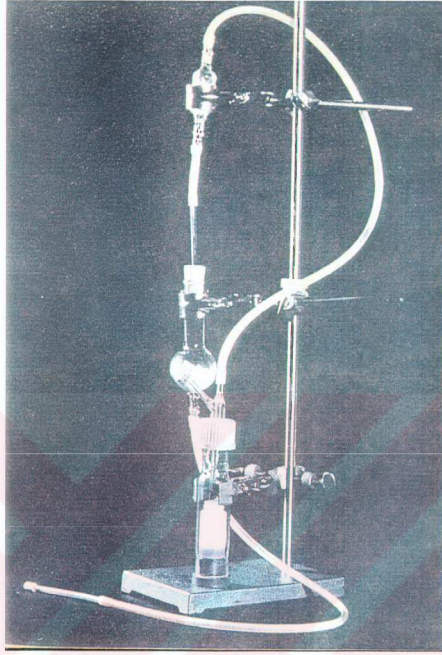
**GRAM BOYAMA:** Biyopsi materyalinin gram boyaması hızlı bir testtir. Ancak düşük sensitivitesi nedeniyle kabul edilmez olarak değerlendirilmektedir (Resim 3) (10,21).



Resim - 3 : Gram boyaması ile H.P görünümü.

#### **NONİNVAZİV METODLAR**

**ÜRE SOLUNUM TESTLERİ:** H.P tespitinde noninvaziv bir metod olup, geniş sayılı çalışmalarda ve rutin tanıda tercih edilir. Hastalara  $C^{13}$  ve  $C^{14}$  ile işaretlenmiş üre solüsyonu verilir ve solunumda H.P üreaz aktivitesi ile açığa çıkan işaretli  $CO_2$  örneklenir. Duyarlılığı ve özgünlüğü % 90 ile 100 arasındadır (10). Ancak çok kısa tedavi sonrası bile yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir. Bu nedenle üre solunum testlerinin tedavi sonrası kullanımı kısıtlıdır (Resim 4)(4,26,29).



Resim - 4 : Üre Solunum Test Cihazı

**NH4 15 + EKSKRESYON TESTİ:** [N15] üre alımından sonra midede H.P üreaz tarafından NH<sub>3</sub> ve CO<sub>2</sub>'ye dönüştürülür. Amonyak kana geçer ve idrarla atılır. İdrar amonyağında [N15] ölçülmesi ile değerlendirilir. Bu yöntem basit,son derece duyarlı ve radyoaktif olmayan bir testtir (17).

**SEROLOJİ:** Serolojik testler H.P'nin tespitinde rutin tanı ve geniş epidemiyolojik çalışmalarda uygun görülür. ELISA,H.P serum antikorlarını tespit için geliştirilmiştir. Ayrıca Compleman fixasyon,passif hemaglütinasyon ve immüno blot analizleri geliştirilmiştir. Genel olarak bir yada bir kaç H.P türü havuzlanarak antijen

olarak kullanılır. H.P (+) hastalarda Ig G ve Ig A (ELISA testinde Ig M hariç), H.P (-) hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Genel olarak duyarlılık % 80 ile %90 arasında olup özgünlüğü yaygın olarak değişmektedir (% 50 ile % 90 arasındadır) (5,10,31).

Başarılı bir tedavi sonrası serum Ig G düzeyinde 6 aydan itibaren tedricen düşme izlenir. Eradikasyon sonrası enfeksiyonun nüksü serum Ig G konsantrasyonunda yükselme ile birlikte (6,10,24,25,27,).

## **GASTRODUODENAL HASTALIKLAR VE H.PYLORI**

### **ANTRAL GASTRİT**

Gastrit,normal endoskopik muayene bulguları olan bir çok hastada histolojik tanıdır. Kronik non spesifik gastrit, asit sekretuar midede otoimmün bir yapı ile oluşan Tip A ve daha sık pylor ve antrumda gözlenen Tip B gastriti olmak üzere ikiye ayrılır. Tip A gastrit, pemisiyöz anemi, aklorhidri ve parietal hücre antikor ile birlikte ve bu tablolarda H.P izlenmez. Tip B gastritte ise hemen daima H.P kolonizasyonu mevcuttur ve aktif kronik gastrit, yamalı gastrik atrofi ve PMNL infiltrasyonu ile birlikte. Bu tablolar bakteriyel enfeksiyona cevap olarak kabul edilir. NSAİ ilaç kullanımı ile yada safra reflüsüne bağlı gastritte ne PMNL infiltrasyonu ne de H.P mevcuttur (10,11,14,23).

H.P mide dışında gastrointestinal sistemde de bulunabilir. Fakat organizma sadece gastrik tip mukoza alanlarında kolonize olmaktadır. Barret's özefagusun metaplazik glandüler epitelinden ve duodenumda gastrik metaplazi alanlarından ve Meckel divertikülünde gastrik mukozadan idantifiye edilebilir. Rektumdaki gastrik mukoza adacığında da bir vakada saptanmıştır (14).

H.P ilk kez antral gastritte tanımlanmıştır ve antrum bakterinin primer bulunduğu yer olarak kabul edilir. Ancak daha az sıklıkla mide corpus ve fundusunda da bulunur. Normal fundus gland mukozasında varlığında antral gastrit genellikle mevcuttur. Antrumda H.P varlığında daima enflamasyon vardır.

H.P histolojik olarak normal gastrik mukozalı bireylerin midesinde % 0-10 bulunur. Buna karşın histolojik gastritli hastaların çoğunda H.P mevcuttur. H.P'yi tanımlayan Warren, basil hakkında "kronik gastritte hemen daima mevcut olup, mukozal hücre inflamasyonunda artış olduğunu" buna karşın "aktif kronik gastritte hemen daima izlendiğini ve hücreler etrafında nötrofil artışı olduğunu" bildirmiştir. Diğer birçok araştırmacı da H.P 'nin aktif kronik gastritte, inaktif kronik gastritten daha çok sıklıkla bulunduğunu göstermiştir. Aktif kronik gastritli kişilerde H.P oranı yaklaşık % 70-95 iken, inaktif kronik gastritli bireylerde %15 ile %90'dır. H.P (+) gastrik mukozal biyopsilerde mononükleer hücre infiltrasyonu ve nötrofil infiltrasyonu, H.P (-) lerden anlamlı olarak yüksektir. Mukozal nötrofil infiltrasyonu hemen daima kronik gastritte izlenmektedir.

H.P prevalansı atrofik gastritte, süperfiyal gastritten daha düşüktür. Siurola ve ark. gastritin şiddetinin artması ile mide corpusunda H.P prevalansının azaldığını belirlemişlerdir (Süperfiyal gastritte % 91, hafif orta ve şiddetli gastritte sırasıyla % 60, % 22, % 0).

H.P ve histolojik gastrit arasındaki ilişki yadsınmaz, önemli soru H.P'nin etiyolojik bir ajanı yoksa bazı diğer faktörlerle mukozal inflamasyon meydana gelen bölgede konakçı olarak bulunduğu mudur? H.P'nin

- Self inokülasyon çalışmaları
- Epidemik hipoklorhidri atakları oluşturulması
- Longitudinal tedavi çalışmaları ile bu soruya yanıt aranmıştır.

Self inokülasyon çalışmalarına katılan, endoskopi, histoloji ve kültür ile normal mide mukozasına sahip bireylere H.P inoküle edilmiş ve 5. ,10. günlerde hastaların tekrarlanan endoskopik muayeneleri sonucu tüm bireylerde H.P idandifiye edilmiş ve mide mukozasında akut enflamatuar infiltrasyon saptanmıştır.

Gastrik sekretuar çalışmalarına katılan hastalarda epidemik hipoklorhidri atakları saptanmış ve hastalarda ciddi fundal ve antral gastrit tespit edilmiş, serolojik

çalışmalarda tüm olgularda H.P'nin rol oynadığı belirlenmiştir. Kontaminasyonun sterilize edilmeden kullanılan pH elektrotları ile oluştuğu saptanmıştır.

Antral gastrit ve H.P saptanan tüm olgular bismuth subsalicylate ve doxycykline ile tedavi edilmiş ve 103 gün sonra yapılan kontrolde H.P'nin eradike olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmalar sonucu H.P'nin histolojik gastritin bir sebebi olduğu,sonucu olmadığı anlaşılmıştır (5,14).

Antral gastrit ve H.P (+) hastalarda, antral lenfoid foliküllerde, normal bireylerle ve safra reflülü gastritli bireylerle karşılaştırıldığında artış izlenmiştir. Bu H.P kolonizasyonunun immün cevap oluşturduğu düşüncesini desteklemektedir. H.P (+) gastritte, immünperoxidaz boyası kullanıldığında bakterinin kılıfında Ig A, sekretuar komponent ve compleman C3 gösterilmiştir (10,34).

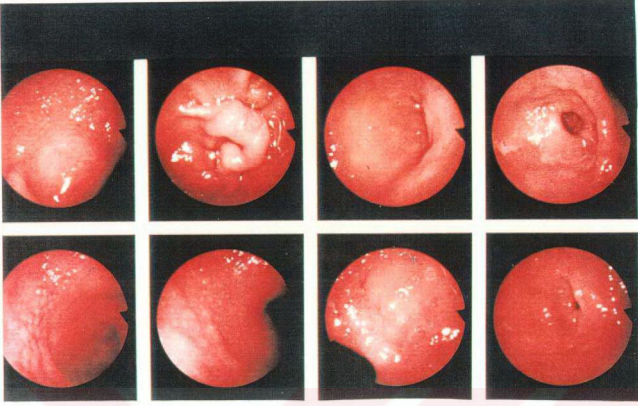
### **ENDOSKOPIK GASTRİT**

Eritem, frajilite, subepitelyel hemoroji, erezyon gibi birçok endoskopik bulgu histolojik konformasyon olmaksızın gastrit olarak adlandırılır. Bununla birlikte gastrit ve duodenal.ülser dışında H.P ile ilişkisi ortaya konmuş başka endoskopik bulgu yoktur ( Resim 5 - 6 ) (14,29).

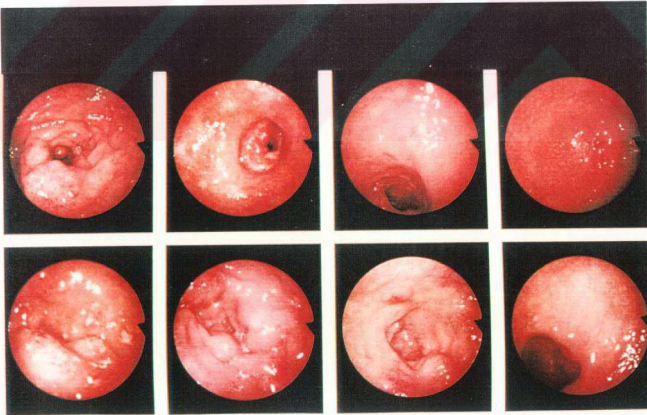
### **PEPTİK ÜLSER VE H.P**

H.P'nin doğal ortamı sıklıkla insan midesidir. Ancak ortama geçişi tam olarak bilinmemektedir. H.P'li hastaların aile fertlerinde enfeksiyon prevalansındaki artış, aynı ortamı kullanmaya bağlı şahıştan şahışa geçişi düşündürmektedir. Ayrıca asid sekresyon çalışmalarına katılan gönüllülerde akut H.P enfeksiyonlarındaki artış,pH elektrodların gastrik sıvınının tam olarak temizlenmeden kullanılması sonucu kontaminasyonu ile ilişkilidir.(10,14)

H.P gastrik mukus plaklarına komşu epitel hücre yüzeyinde bulunur. Hücreler arası mesafe içine de penetrasyon gösterir ve epitelial hücreler içinde nadiren gözlenir. Parietal hücre içinde de bakteri rapor edilmiştir (14).



Resim -5:



Resim -6:

Resim - 5,6: H.P(+) Hastalarda endoskopik görünüm

H.P ve histolojik gastritin, P.Ü ile sıkı bir ilişkisi vardır. Duodenal ülserli hastaların yaklaşık % 90'ında ve gastrik ülserli hastaların % 70 ile % 80'inde H.P (+) dir. Gastrik ülserli hastalarda H.P enfeksiyonunun düşük prevalansı bazı gastrik lezyonların aspirin ve NSAID kullanımı nedeniyle oluşmasından olabilir. Bu ilaca bağlı ülserlerde histolojik gastrit ve H.P düşük prevalansta bildirilmiştir. Zollinger Ellison sendromu gibi asit hipersekresyonu olan ülserli hastalarda H.P anlamlı olarak düşük sıklıktadır. NSAID alanlarda yada Zollinger Ellison sendromlu hastalarda H.P(-) olması ve ülser oluşumu, ülser hastalığının patogenezinde H.P'nin bir yardımcı faktör olduğunu ancak P.Ü 'in primer nedeni olmadığını düşündürmektedir.

H.P enfeksiyonu ve peptik ülser arasındaki ilişki sebep sonuç ilişkisi şeklindedir. Klinik yada experimental çalışmalar ile H.P'nin nasıl gastrik yada duodenal ülser oluşturduğuna ait patogenezi açıklayan mekanizma henüz yoktur. H.P'nin P.Ü hastalığında önemli sebeplerden biri olduğuna dair en önemli delil aylık tedavi sonuçlarının H.P 'yi eradike etmesi, ayrıca ülseri iyileştirmesi ve rekürrens H.P enfeksiyonlarının tedavisi ile ülser nüksünün önlenmesidir (14,29,30,35).

### **DUODENAL ÜLSER**

Duodenumda gastrik metaplazi ve duodenitle H.P ilişkisi gastrit ile ilişkisine göre daha az belirgindir. H.P'nin duodenal ülser patogenezinde etkili bir faktör olduğu düşünülüyorsa bu ilişki yeterli bir şekilde ortaya konmalıdır. H.P'nin gastrik mukoza ile olan ilişkisi yeterince ortaya konmuştur ve duodenal ülser genellikle antral gastrit ile birlikte dir. Duodenal.ülserli hastaların tümüne yakınında duodenumda H.P izole edilmiştir. Organizma gastrik metaplazi alanlarında bulunmaktadır ve bu alan duodenal.ülser lokalizasyonunun görüleceği alandır. H.P daima bu gastrik metaplazi alanlarında gösterilmiştir. Muhtemelen bakteri ilk önce antrumda kolonize olmakta takiben duodenal metaplazik alana yayılmaktadır (5,11,14).

H2 reseptör antagonistleri d.ülser hastalığının efektif tedavisinde kullanılmakta ve genellikle tam iyileşme ile sonuçlanmaktadır (12). Fakat hem organizma hemde

aktif kronik gastrit tekrarlayabilir. Kolloidal bizmut subcitrate, duodenal.ülser iyileşmesine neden olmakla birlikte antral gastritin anlamlı düzelmesine de neden olur. Eğer H.P eradike edilirse gastritte iyileşmektedir. Bu bulgular antral gastrit ile birlikte duodenalülserin oluşumunda H.P'nin etkili rolünü desteklemektedir.

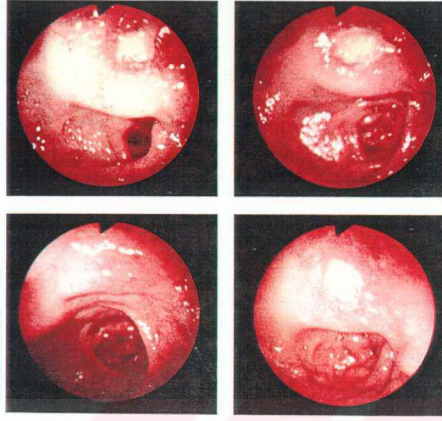
H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ile duodenal ülser tedavisini takiben bir yıl içindeki nüks yaklaşık % 75'dir. Coghlan ve ark. koloidal bizmut ile başlangıçta iyileşme sağlanırsa rekürrens oranında belirgin olarak azalma göstermişlerdir. Bizmut preparatları gibi tekli tedavi ile H.P'nin uzun süreli eradikasyonu nadirdir. Halen elde mevcut ajanlarla kombine tedavi nüks oranında anlamlı azalma sağlayabilir. Eğer organizmanın eradikasyonu sağlanamamışsa yüksek nüks oranı izlenmektedir ( Resim - 7,8) (10,29).

## **GASTRİK ÜLSER**

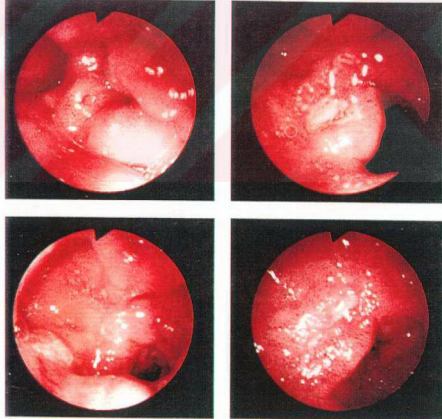
İlerleyen yaşla birlikte duodenal ülser daha az izlenirken, gastrik ülser daha sık gözlenir. Yaşlı hastalarda osteoartrit nedeni ile NSAİ kullanımının kronik gastrik ülser için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. NSAİ ilaçlara bağlı gastropatilerde H.P kolonizasyonu izlenmemektedir (50 yaş üzeri hastaların % 50'si).

İdiyopatik gastrik ülser ise genellikle tip B antral gastrit ile birlikte. H.P ve kronik antral gastrit arasındaki ilişki bilinmektedir. Ancak gastrik ülser ve HP arasındaki ilişki açık değildir. Bu nedenle gastrik ülserler, gastrit ve nongastrit ile birlikte olanlar şeklinde klasifiye edilebilir. Nongastritik gastrik ülserler, NSAİ ilaç tedavisi ve safra reflüsü ile (gastrojejunostomiye takiben) ilişkilidir. Oysa gastrit ve gastrik ülser arasında H.P ile ilişki bulunmuştur.

Gastrik ülser hastalığının doğal gidişini daha iyi anlamak için özellikle bakterinin eradikasyonunda, tedavi ile ilişkisini incelemek gereklidir (10).



Resim -7



Resim -8

Resim-7,8: H.P eradike edilmemiş hastalarda ülser nükslerinin endoskopik olarak incelenmesi.

## POSTOPERATİF MİDE VE HP

P.Ü nedeniyle parsiel gastrektomi ve gastroenterostomi uygulanan hastalarda yüksek preoperatif H.P prevalansının postoperatif dönemde anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. O'Conner ve ark. yapmış oldukları çalışmada P.Ü' li 35 hastaya Highly Selective Vagotomy uygulamışlar ve bu hastalarda preoperatif H.P (+) 'liğini %97 saptamışlar, postoperatif H.P(+) 'liğini ise % 94 olarak tespit etmişlerdir. Buna karşın BTV + Billroth I uygulanan 9 hastanın 2'sinde (% 22), BTV + Billroth II uygulanan 17 hastanın 8'inde (%47) ve BTV + Gastroenterostomi uygulanan 12 hastanın 6'sında (% 50) H.P (+) saptamışlardır. Billroth I, Bilioth II ve Gastroenterostomi uygulanan hastalarda alkalen reflü gastriti, HSV uygulanan hastalardan anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve alkalen reflünün H.P'yi eradike ettiği kanaatine varmışlardır.

Offerhaus ve ark. da 17 P.Ü hastasının tümünde preoperatif H.P (+) 'liği saptamışlar ve bu hastaların 8'ine parsiyel gastrektomi + Roux en Y,9'una da BTV + Billroth II uygulamışlardır. Yaklaşık 6 ay sonra yapılan kontrollerinde Roux en Y uygulanan 8 hastanın hepsinde H.P (+) 'liği devam ederken Billroth II uygulanan 9 hastanın 5'inde H.P (+) 'liği saptamışlardır. Billroth II uygulanan hastalarda H.P prevalansındaki bu düşüğe safra mayi reflüsünün potansiyel inhibitör bir rol oynayarak yol açtığını ileri sürmüşlerdir.

Scheiwiller ve ark.'da 1992 yılında yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Aynı zamanda postoperatif H.P (+) olan parsiyel rezeksiyon + Roux en Y operasyonlusu hastalarda,parsiyel rezeksiyon + gastroenterostomi uygulanan H.P (-) hastalara göre anlamlı olarak geri kalan mide dokusunda glanduler atrofi ve intraluminal pH da artış saptamışlardır. Parsiyel rezeksiyon + gastroenterostomili hastalarda H.P prevalansındaki düşüşün enterogastrik reflünün bir sonucu olduğunu vurgulamışlardır. Nitekim H. Pylori'nin mide asidine ve safra mayine olan duyarlılığını 1987 de Tompkins araştırmış ve H.P'nin invitro üre olan ortamda pH 2.6 'da 30 dakika yaşadığını ve ortam pH sında herhangi bir değişiklik olmadığını tespit

etmiştir. Buna karşın H.P'nin % 5'lik sıgır safrasında inhibe olduğu, Comphylobakter Jejuninin % 10'luk sıgır safrasında iyi ürediği saptamıştır (14,19).

## **TEDAVİ**

P.Ü. patogenezinde H.P gerçekten önemli bir faktör ise H.P tedavisinin potansiyel kullanımı gelecekte H.P eradikasyonu ile ülser rekürrensini azaltacaktır (14).

H.P (+) gastroduodenal enflamasyonlu olguların tedavi protokolleri çeşitlilik göstermesine karşın en iyi yöntemin hangisi olduğu belirlenememiştir. Graham ve ark.H2 bloker tedavisi sonrasında H.P (+) 105 hastanın % 84 deduodenal ülserin iyileştiğini ve sadece % 14 ünde antibiyotik tedavisine gereksinim duyulduğunu bildirmişlerdir (9).

Bazı tedavi rejimleri ile H.P enfeksiyonu baskılansa da tedavinin kesilmesi ile mikroorganizma sığındığı yerde tekrar çoğalarak midede kısa süre içinde yeniden kolonize olmaktadır. Tedavi bitiminden bir ay sonraki kontrolde H.P (-) bulunursa tedavi tamamlanmış sayılır.

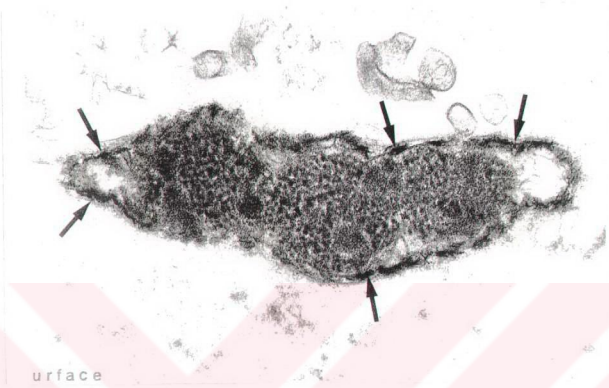
## **TEDAVİ AJANLARI**

H.P'ye karşı invitro olarak çeşitli antibiyotikler etkilidir. Bunlar; penisilin, ampisilin, eritromisin, gentamisin, sefalosporin, tetrasiklin, ciprofloksasin ve imipenamdir (15). H.P sujlarnının bir çoğu ayrıca metranidazole duyarlıdır. Bismuth içeren formlardan colloidal bismuth subcitrata (Denol) ve bismuth subsalisilat (Pepto bismol) H.P 'ye karşı ayrıca etkili ajanlardır. H.P diğer anti ülser ilaçlar ile eradike edilememektedir. (H2 reseptör antagonistleri, sucralfate prezenpine, mucoprostol ve antiasitler)

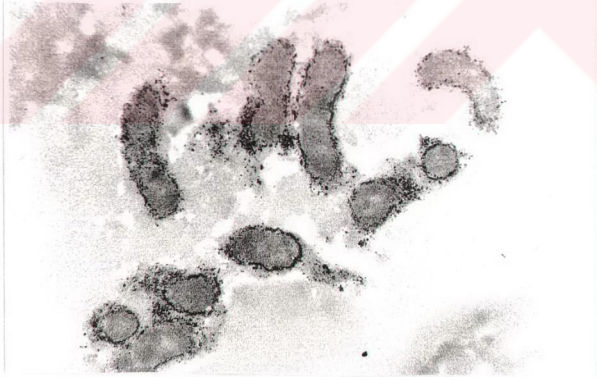
Çeşitli antibiyotikler invitro H.P 'ye karşı etkilidir. Invivo tek ajan tedavi sonuçları hayal kırıcıdır. Tedavi sonrası klirens oranı hemen hemen % 0 ile % 90 arasındadır.

Colloidal bismuth subsitrat ve subsalisilat genellikle tek doz antibiyotik tedavisinden daha yüksek klirens oranına sahiptir (% 50 yada % 25 ile % 90 arasında). Etki mekanizması muhtemelen organizmanın enzim üretiminin inhibe

edilmesi ve dış membran bütünlüğünün bozulması şeklindedir (12,29) (Resim - 9,10).



Resim-9



Resim-10

Resim-9,10: Bismuth preparatlarının H.P üzerine etkisi.

Bununla birlikte tedavi sonrası başlangıç klerensi H.P eradikasyonu şeklinde algılanmamalıdır. Zira H.P enfeksiyonu sıklıkla tedavi sonrası haftalar ve günlerde yeniden ortaya çıkmaktadır. Tedaviden hemen sonra H.P yoğunluğu bulunabilir seviyenin altına düşer. Ancak zamanla bakteri sayısı tedricen artar. Tedavinin bırakılmasından bir ay ya da daha uzun süre sonra kontrol yapılarak eradikasyonun değerlendirilmesi gereklidir. Tedavi sonrası 1. ayda H.P (-) olan hastaların çoğunda uzun süreli takiplerde de H.P (-) bulunmaktadır. Tek ajan antibiyotik tedavisi ile ve yine tek başına bismuth preparatları ile tedavi hastaların çoğunda başarısızdır. Bu nedenle kombinasyon tedavileri ile eradikasyon oranını arttırmaya yönelinmiştir. Kombinasyonların genişliği doz ayarlaması ve planlaması optimal tedavinin zorluklarıdır.

Bismuth, metranidazol ve amoksisilin yada tetrasiklin ile oluşan üçlü tedavi rejimlerinde başlangıçta % 90 üzerinde, H.P'nin eradikasyonunda vakaların en az % 80 de etkili sonuçlar alınmaktadır (2,7). Bismuth genellikle 4 hafta ve antibiyotikler 2 ile 4 hafta arasında kullanılmaktadır. Bismuth ve tek antibiyotik kombinasyonu ile tek ajan tedavisinden daha yüksek eradikasyon oranı sağlanmaktadır ve bu tedavi sonuçları 3'lü tedavi sonuçlarına yakındır.

Proton pompası antagonisti olan omeprazolün antihelicobakter aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Fakat H.P eradikasyonunda üçlü tedaviye üstün olmayıp alternatif bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda Omeprazol + Amoksisilin kombinasyonu ile HP eradikasyonunu % 54 ile % 65 arasında değiştirdiği bildirilmiştir (1,16,18,28,29,32,36). Tablo - IV 'de çeşitli araştırmacıların tedavi rejimlerinin sonuçları verilmiştir.

**TABLO-IV: H.PYLORİ TEDAVİSİNDE ÇEŞİTLİ KOMBİNASYON  
UYGULAMALARININ SONUÇLARI**

Yazar	Hasta Sayısı	Hastalık	İlaç Kombinasyonları	H.P.Eradikasyonu
Marshall	27	D.Ülser	CBS+Tin.	% 70
Baye r dörffer	6	D.Ülser / G.Ülser	BBS+Oflox	% 33
Borody	100	N.U.D/D.Ülser	CBS+Metro+Amox.	% 94
Börsch	23	D.Ülser	BSS+Metro.+Amox	% 90
Unge	157	N.U.D	Omeprazole+Amox	% 82
Sezer	17	D.Ülser	Omeprazole+Cipro	% 88

Amox. : amoxicilin

CBS : colloidal bismuth subcitrate

BBS : bismuth subsalicylate

Tin. : tinidazole

Metro.: metronidazole

Cipro.: ciprofloxacin

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma, Ocak 93 - Ağustos 94 tarihleri arasında G.A.T.A. Genel Cerrahi A.B.D.'na peptik ülser nedeni ile müracaat eden ve değişik cerrahi teknikler uygulanan 21 - 60 yaşlarında (yaş ort.:  $35,5 \pm 13,9$ ), 21'i erkek (yaş ort.:  $34,4 \pm 11,5$ ), 2'si kadın (yaş ort.:  $48 \pm 8,5$ ) toplam 23 hasta ve daha önce P.Ü tanısı ile çeşitli cerrahi teknikler uygulanan yaşları 20 - 80 arasında değişen (yaş ort.:  $44,4 \pm 13,2$ ), 84'ü erkek (yaş ort.:  $38,5 \pm 13,4$ ) 25'i kadın (yaş ort.:  $52,5 \pm 10,9$ ) toplam 109 hasta ile kontrol grubunu oluşturan , dispeptik yakınması olmayan 20 - 68 yaşlarında (yaş ort.:  $38,3 \pm 14,1$ ), 26'sı erkek (yaş ort.:  $38 \pm 9,9$ ) VE 7 'si kadın (yaş ort.:  $39,6 \pm 18,4$ ) 33 olgu ile dispeptik yakınması olan 12 - 76 yaşlarında (yaş ort.:  $44,8 \pm 13,8$ ) 60'i kadın (yaş ort.:  $44,3 \pm 13,1$ ) ve 52' si erkek (yaş ort.:  $45,3 \pm 14,8$ ) toplam 112 olmak üzere 277 olguyu kapsamaktadır (Tablo - V).

**TABLO - V : ÇALIŞMA GRUPLARI**

GRUPLAR	SAYI	K/E	YAŞ	UYGULANAN OPERASYON	POSTOP.ORT. SÜRE
PRE ve POSTOP. TAKİP EDİLEN	23	2/21	$35,5 \pm 13,9$	BTV+GE (14) BTV+BİLLROTH II (4) BTV+PİLOROPLASTİ(5)	$7,2 \pm 7,7$ ay
POSTOP TAKİP EDİLEN	109	25/84	$44,4 \pm 13,2$	BTV + GE (55) BTV +BİLROTH II (31) BTV+ PİLOROPLASTİ(23)	$7,7 \pm 6,4$ yıl
DİSPEPTİK YAKINMASI OLMAYAN	33	7/26	$38,3 \pm 14,1$	YOK	YOK
DİSPEPTİK YAKINMASI OLAN	112	60/52	$44,8 \pm 13,8$	YOK	YOK

İncelemeye alınan tüm olgulardan son bir ay içinde antibiyotik, antiasit ve H<sub>2</sub> - reseptör antagonisti kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan 277 olguya endoskopik muayene uygulanmış, antrumdan ve/veya rezeksiyonlu hastalarda anostomoz üzerindeki mide mukozasından farklı iki adet biyopsi alınmış, histopatolojik değerlendirme ve üreaz testi ile H.P prevalansına

bakılarak yöntemlerden birindeki H.P pozitifliği gösterilen olgular H.P (+) olarak değerlendirilmiştir.

Ameliyat edilecek olan yaşları 21 ile 60 arasında yaş ortalaması:  $35,52 \pm 13,9$  olan 23 hastanın 21'i erkek (yaş ort.:  $34,4 \pm 11,5$ ), 2'si kadın olup (yaş ortalaması  $48 \pm 8,5$ ) hastaların fizik muayene ve olağan laboratuvar incelemeleri (T.kan,T.idrar R.biyokimya, akciğer grafisi v.b) tamamlanmış, olgulardan ameliyat öncesi endoskopik muayene esnasında antrumdan histopatolojik değerlendirme ve üreaz testi için iki ayrı biyopsi alınmıştır.Hastaların 5 'ine Bilateral Trunkal Vagotomi (BTV) + Piloroplasti, 4 'üne BTV + Billroth II ve 14'üne de BTV + Gastroenterostomi uygulanmıştır. Ameliyat sonrası ortalama  $7.2 \pm 7.7$  ayda hastaların endoskopik muayeneleri yinelenerek biyopsi örnekleri alınmış ve ameliyat öncesi bulgularla karşılaştırılarak ameliyat öncesi ve sonrası H.P. prevalansı saptanmıştır.

Aynı zamanda daha önce peptik ülser nedeniyle çeşitli cerrahi teknikler uygulanan yaşları 20 ile 80 arasında (yaş ort.:  $44,4 \pm 13,2$ ) 109 hastanın 84 'ü erkek (yaş ort.:  $38,5 \pm 13,4$ ), 25 'i kadın (yaş ort.:  $52,5 \pm 10,9$ ) olup,hastaların 55'ine BTV + Gastroenterostomi,23'üne BTV + Piloroplasti ve 31 'ine de BTV + Billroth II uygulanmıştı. Ameliyat sonrası ortalama  $7,7 \pm 6,4$  yılda bu gruptaki hastaların endoskopik muayene ve biyopsileri yapılarak H.P. prevalansı tespit edilmiştir.

Kontrol grubunu 33 sağlıklı gönüllü ve 112 dispeptik yakınması olan hasta oluşturmuştur. Hiç bir dispeptik yakınması olmayan yaşları 20 ile 68 arasında değişen (yaş ort.: $38,3 \pm 14,1$ ) 33 olgunun 26 'sı erkek (yaş ort.:  $38 \pm 9,9$ ) ve 7 'si kadın (yaş ort.:  $39,6 \pm 18,4$ ) toplam 33 hastaya ve dispeptik yakınmalarla müracaat eden yaşları 12 ile 76 arasında değişen (yaş ort.:  $44,8 \pm 13,8$ ) 52'si erkek (yaş ort.:  $45,3 \pm 14,8$ ) ve 60 'ı kadın (yaş ort.:  $44,3 \pm 13,1$ ) toplam 112 hastaya endoskopik muayene ve biyopsi uygulanmış, Histopatolojik tetkik ve üreaz testi ile H.P. prevalansı araştırılarak karşılaştırılmıştır.

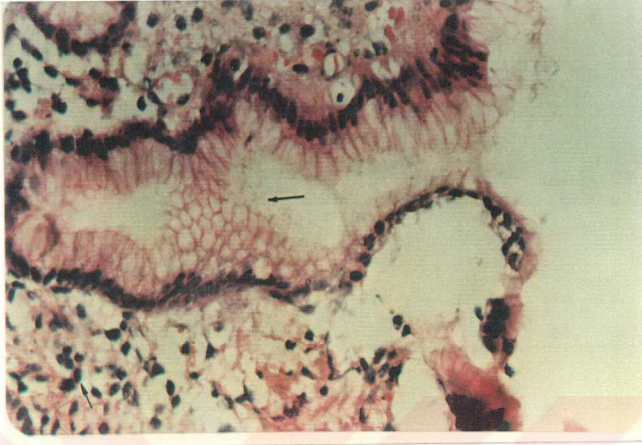
**Endoskopi;** Olympus GIF Q 10 ve GIF Q 20 gastroskop ile yapıldı.Gastroskop ve biyopsi forsepsi her işlem öncesinde dezenfektan solüsyon ile temizlenmiştir.

Endoskopi esnasında özefagus,mide,pilor,duodenum ile cerrahi girişim uygulanmış hastalarda anostomoz hattı ve getirici,götürücü anslar gözlenerek; hiperemi, mukozal ödem, antral nodülarite ve ülser yönünden değerlendirilmiştir. Endoskopi uygulanan tüm hastalardan antrum ve/veya anostomoz bölgesi üzerindeki mide mukozasından iki farklı biyopsi alınıp ilgili vasata konmuştur.

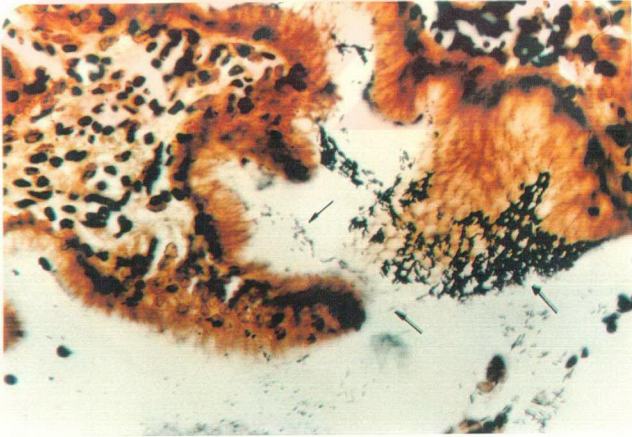
**Histolojik inceleme;** antral biyopsi örneklerinden biri % 10 'luk nötral formalinde fikse edilmiş,5 - 10 mikronluk kesitler Hematoksilen - Eozin (H.E) ve Whartin - Starry (W:S) boya ları ile boyanmış olup,H.E ve W.S ile boyanan preparatlarda H.P. varlığı ve mukozal değişiklikler değerlendirilmiştir.( Resim - 11,12)

**Üreaz Testi;** antral biyopsi örneklerinden biri de üreaz aktivitesinin saptanabilmesi amacı ile üreaz testinin yapılacağı Chirstensen'in üreli besi yerine konmuştur. İlk 30 dakikada ve 2 - 3 saat aralarla en son 24 saatte okunarak pembe renk oluşturanlar pozitif olarak değerlendirilmiştir (Resim -13,14 ).

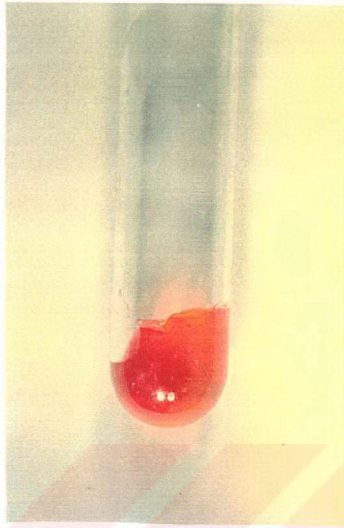
**İstatistiksel analiz;** istatistiksel karşılaştırmada Chi Square test kullanılmıştır.Elde edilen P değerlerinin 0.05 'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



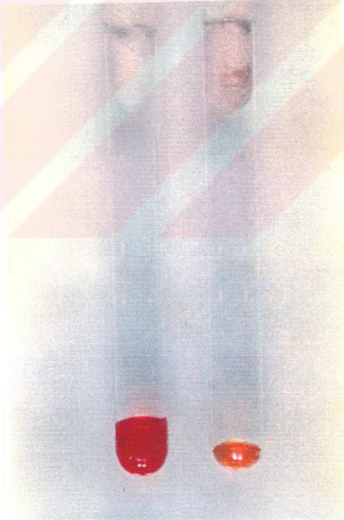
Resim - 11 : H.E. boyaması ile H.P. enfeksiyonunda iltahabi hücre reaksiyonu ve H.P. görünümü.



Resim - 12 : W.S. boyaması ile H.P. görünümü.



Resim - 13 :



Resim - 14

Resim - 13,14:Üreaz testi ile Christensen'nin üreli besi yerinde H.P. (+) olduğunda gözlenen pembe görünüm.

## BULGULAR

Çalışma, P.Ü nedeni ile kliniğimizde ameliyat olmak üzere yatırılan 23 hasta ile yine kliniğimize, P.Ü nedeniyle ameliyat geçirmiş olup kontrol maksadı ile müracaat eden 109 hastada yapılmıştır. Ayrıca hiç bir dispeptik yakınması olmayan 33 kişi ile karın ağrısı, midesinde yanma , ekşime ve hazımsızlık şikayetleri olan 112 hastada kontrol grubunu oluşturmuş ve toplam 277 olgu çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubunu oluşturan dispeptik yakınması olmayan 33 olgudan 8'inde HP (+) saptanmıştır ( % 24,2 ). Bu gruptaki hastaların endoskopik muayene ve histopatolojik değerlendirmeleri normal mide mukozası olarak raporlanmıştır. Bu gruptaki olguların yaş gruplarına göre dağılımı ve H.P prevalansı tablo - VI'de verilmiştir.

0 - 20 yaş grubunda H.P. (+) 'liği 10 hastanın 2 'sinde mevcut olup, görülme oranı % 20 idi. 21 - 50 yaş grubunda ise 14 hastadan 3'ünde H.P. (+) olup, görülme oranı % 21 idi. 51 yaş ve üzerindeki 9 hastadan 3'ünde H.P. (+) olarak saptanmış olup, görülme oranı % 33 idi. H.P. görülme sıklığının yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $P > 0,05$ ).

<b>TABLO - VI : DİSPEPTİK YAKINMASI OLMAYANLARDA YAŞ GRUPLARINAGÖRE H.PYLORİ PREVALANSI</b>			
<b>YAŞ</b>	<b>HASTA SAYISI</b>	<b>HP (+)</b>	<b>HP (-)</b>
<b>0 - 20</b>	<b>10</b>	<b>2 (%20)</b>	<b>8 (%80)</b>
<b>21 - 50</b>	<b>14</b>	<b>3 (%21)</b>	<b>11 (%79)</b>
<b>51 - 68</b>	<b>9</b>	<b>3 (%33)</b>	<b>6 (%67)</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>33</b>	<b>8 (%24)</b>	<b>24 (%76)</b>

Kontrol grubunda dispeptik yakınması olan 112 hastanın yapılan endoskopik muayene ve histopatolojik değerlendirmelerinde antral gastrit ve kronik yüzeyel gastrit saptanmış olup; beraberinde 3 hastada gastrik ülser,13 hastada da duodenal ülser tespit edildi. 112 hastanın 91'inde (%81,3) H.P. (+) olarak belirlendi. Bu grubun yaş gruplarına göre H.P. görülme sıklığı tablo - VII'da verilmiştir.

0 - 20 yaş grubunda H.P. (+) 'liği 4 hastanın 4'ünde mevcut olup, görülme oranı % 100 idi. 21 - 50 yaş grubunda ise 68 hastadan 52'sinde H.P. (+) olup,görülme oranı % 76,4 idi. 51 yaş ve üzerindeki 40 hastadan 35'inde H.P. (+) olarak saptanmış olup, görülme oranı % 87,5 idi. H.P. görülme sıklığında yaş gruplarına göre anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı saptandı ( $p > 0,05$ ).

<b>TABLO - VII: DİSPEPTİK YAKINMASI OLANLARDA H.PYLORI PREVALANSI YAŞ GRUPLARINA GÖRE</b>			
<b>YAŞ</b>	<b>HASTA SAYISI</b>	<b>HP (+)</b>	<b>HP (-)</b>
<b>0 - 20</b>	<b>4</b>	<b>4 (%100)</b>	<b>0 (%00)</b>
<b>21 - 50</b>	<b>68</b>	<b>52 (%76,4)</b>	<b>16 (%23,6)</b>
<b>51 - 68</b>	<b>40</b>	<b>35 (%87,5)</b>	<b>5 (%12,5)</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>112</b>	<b>91 (%81,3)</b>	<b>21 (%18,7)</b>

Şikayeti olan 112 hasta ile şikayeti olmayan 33 kişideki H.P prevalansı karşılaştırıldığında, H.P. görülme sıklığının şikayeti olmayan kişilerde istatistiksel anlamlılıkta azaldığı saptandı ( $P < 0.05$ ) (Tablo - VIII).

<b>TABLO - VIII: DİSPEPTİK YAKINMASI OLAN VE OLMAYAN OLGULARDA H.PYLORI PREVALANSI</b>			
<b>GRUPLAR</b>	<b>OLGU SAYISI</b>	<b>HP (+)</b>	<b>HP (-)</b>
<b>Dispeptik yakola</b>	<b>112</b>	<b>91(%81,3)</b>	<b>21(%18,7)</b>
<b>Dispeptik yak. olma</b>	<b>33</b>	<b>8(%24)</b>	<b>24(%76)</b>

Çalışmaya alınan 21 ile 60 yaş arasında, yaş ortalaması  $35,2 \pm 13,9$  olan 23 hastanın 21'i erkek (yaş ort.: $34,4 \pm 11,5$ ) 2 'si kadın (yaş ort.: $48 \pm 8,5$ ) olup, preoperatif ve postoperatif endoskopik muayene,biyopsi ve üreaz testi ile H.P

görülme sıklığı değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 14'üne BTV + Gastroenterostomi, 5 tanesine BTV + Piloroplasti , 4'üne ise BTV + Billroth II uygulanmıştır.

Preoperatif dönemde H.P. (+) 'liği P.Ü 'li hastalarda yüksek bulunmuş olup 23 hastanın 18'inde H.P. (+) (% 78,2) idi. Postoperatif dönemde ortalama  $7,2 \pm 7,7$  ayda hastaların endoskopik muayeneleri tekrarlandı. BTV + Gastroenterostomi uygulanan 14 hastanın 12'sinde preoperatif dönemde H.P. (+) iken (% 85,7) postoperatif dönemde H.P. (+) 'liği 3 hastada saptandı (%21,5). BTV + Piloroplasti uygulanan 5 hastanın 3 'ünde ameliyat öncesi H.P. (+) iken (%60) ameliyat sonrası 2 hastada H.P. (+) olarak saptandı (%40). BTV +Billroth II uygulanan 4 hastanın ameliyat öncesi dönemde 3'ünde H.P. (+) iken (%75) ameliyat sonrası dönemde 2 hastada H.P. (+) olarak saptandı (%50). Ameliyat sonrası dönemde opere edilen 23 hastanın 7 'sinde H.P. (+) olarak saptandı (%30,4).

Bu gruptaki olguların preoperatif ve postoperatif H.P. prevalansı tablo - IX'de verilmiştir.

Ameliyat teknikleri birbirleri ile karşılaştırıldığında H.P. görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Bununla birlikte Preoperatif ve postoperatif H.P prevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $P < 0.05$ )

<b>TABLO - IX : CERRAHİ TEKNİKLERE GÖRE H.PYLORI PREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ</b>			
	<b>HASTA SAYISI</b>	<b>PREOP.HP (+)</b>	<b>POSTOP.HP(+)</b>
<b>BTV + GE</b>	<b>14</b>	<b>12 (%85,7)</b>	<b>3 (%21,5)</b>
<b>BTV + PİLOROPL</b>	<b>5</b>	<b>3 (%60)</b>	<b>2 (%40)</b>
<b>BTV + BİLROTH II</b>	<b>4</b>	<b>3 (%75)</b>	<b>2 (%50)</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>23</b>	<b>18 (%78.2)</b>	<b>7 (30,4)</b>

Hastaların postoperatif dönemde yapılan endoskopik muayene ve histopatolojik değerlendirmelerinde 23 vakanın 15 'inde (%65,3) alkalen reflü gastrit saptandı. Alkalen reflü saptanan hastaların 4 'ünde H.P. (+) (%26,6) idi. 7 vakada normal endoskopik ve histolojik bulgular saptanırken (%30,4) bu gruptaki 2 vaka da H.P (+)

olarak saptandı (%28,6). Kronik antral gastrit ise 1 hastada saptandı ve bu hastada H.P. (+) olarak belirlendi. H.P. prevalansı ile histopatolojik değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P>0.05$ ) (Tablo - X).

TANI	HASTA SAYISI	HP(+)	HP(-)
Alk.Reflü gastrit	15	4 (%26,6)	11 (%73,4)
Antral gastrit	1	1	-
Normal	7	2 (%28,6)	5 (%71,4)
TOPLAM	23	7 (%30,4)	16 (%69,6)

BTV+Gastroenterostomi uygulanan 14 vakanın 13 'ünde (%92,8) alkaleml reflü gastrit saptanmış olup 3 'ünde H.P. (+) idi (%23). Bir hastada normal histolojik ve endoskopik bulgular saptandı ve bu hastada H.P. (-) idi. BTV + Billroth II uygulanan 4 hastanın 2 'sinde alkaleml reflü (%50) saptandı ve H.P.(+)'liği 1 hastada mevcuttu. Diğer iki hastadan birinde antral gastrit [ H.P. (-) ] diğerinde ise normal histolojik bulgular saptandı [ H.P. (-) ].BTV + Pilonoplasti uygulanan 5 hastada normal endoskopik ve histolojik bulgular tespit edildi. Bu hastaların 2 'sinde H.P. (+) olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılıkta BTV + Gastroenterostomide en sık alkaleml reflü geliştiği saptandı ( $P< 0.05$ ) (Tablo -XI).

**TABLO - XI : CERRAHİ TEKNİKLERE GÖRE HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

	HASTA SAYISI	ALK.REFLÜ /HP(+)	ANTRAL GASTRİT/HP(+)	NORMAL /HP(+)	P
BTV+GE	14	13/1	-	1	<0.05
BTV+PİLOROPLASTİ	5	-	-	5/2	>0.05
BTV+BİLLROTH II	4	2/1	1/1	1	>0.05
TOPLAM	23	15/4	1/1	7/2	

Çalışmaya alınan mide ameliyatlısı 109 hasta 20 - 80 yaşlarında olup (yaş ort.:44,4 ± 13,2) 84'ü erkek (yaş ort.:38,5 ± 13,4) ve 25'i kadın (yaş ort.:52,5 ± 10,9) idi. 109 hastanın 43 'ünde H.P. (+) olup (%39,4),BTV + Gastroenterostomi uygulanan 55 hastanın 21 'inde H.P. (+) (%38,2), BTV + Piloroplasti uygulanan 23 hastanın 8 'inde H.P (+) (%34,8) ve BTV + Billroth II uygulanan 31 hastanın 14 'ünde H.P (+) (%45.2) olarak saptanmıştır.(Tablo - :XII)

**TABLO - XII : AMELİYAT SONRASI HP PREVALANSI**

	HASTA SAYISI	HP (+)	HP (-)	P
BTV + GE	55	21(%38,2)	34(%61,8)	>005
BTV + PİLOROPLASTİ	23	8(%34,8)	15(%65,2)	>005
BTV + BİLROTH II	31	14(%45,2)	17(%54,8)	>005
TOPLAM	109	43(%39,4)	66(%60,6)	>005

Ameliyat teknikleri birbirleri ile karşılaştırıldığında H.P görülme sıklığında aralarında anlamlı istatistiksel fark olmadığı saptandı.(P>0.05)

Antral rezeksiyon uygulanan ameliyat teknikleri ile rezeksiyon uygulanmayan ameliyat teknikleri , H.P enfeksiyonu üzerine etkileri yönünden değerlendirildiğinde; rezeksiyon uygulanmayan 78 hastanın 29 'unda H.P (+) (% 37) saptanırken , rezeksiyon uygulanan 31 hastanın 14 'ünde H.P (+) (% 45) olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (P>0.05) (Tablo XIII).

**TABLO - XIII : REZEKSİYON UYGULANAN ve UYGULANMAYAN OPERASYON TEKNİKLERİNİN H.PYLORI PREVALANSI ÜZERİNE ETKİSİ**

	HASTA SAYISI	HP (+)	HP(-)	P
Rezeksiyonsuz ülser op.	78	29(%37)	49(%63)	>0.05
Rezeksiyonlu ülser op.	31	14(%45)	17(%55)	>0.05
<b>TOPLAM</b>	<b>109</b>	<b>43(%39,4)</b>	<b>66(%60,6)</b>	<b>&gt;0.05</b>

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 112 dispeptik yakınması olan hastanın 91'inde H.P. (+) iken (%81,3), peptik ülser ameliyatlısı 109 hastanın 43'ünde H.P. (+) olarak saptanmıştır (%39,4). H.P. görülme sıklığı P.Ü ameliyatlısı hastalarda, dispeptik şikayetleri olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $P < 0.05$ ) (Tablo - XIV).

**TABLO - XIV : DİSPEPTİK YAKINMASI OLAN HASTALAR İLE PEPTİK ÜLSER AMELİYATLISI HASTALARIN H.PYLORI PREVALANSI YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

	DİSPEPTİK YAKINMASI OLAN HASTALAR	PEPTİK ÜLSER AMELİYATLISI HASTALAR	P
HP (+)	91(%81,3)	43(%39,4)	<0.05
HP (-)	21(%18,7)	66(%60,6)	<0.05
<b>TOPLAM</b>	<b>112</b>	<b>109</b>	<b>&lt;0.05</b>

Postoperatif dönemde endoskopik ve histopatolojik olarak değerlendirilen 109 hastanın 72 'sinde alkalen reflü saptandı (% 66,1). 72 hastanın 19 'da H.P (+) (%26,4), 53'ünde ise H.P.(-) (%73,6) olduğu belirlendi. 25 hastada antral gastrit (%22,9) mevcuttu ve bu hastaların 21'inde H.P. (+) (%84), 4 hastada H.P (-) (%16)

olarak saptandı. 12 hastada (%11) ise normal endoskopik ve histolojik bulgular mevcuttu. 12 hastanın 3 'ünde H.P. (+) (%25),9 'unda H.P. (-) (%75) olarak tespit edildi. Alkalen reflü gastrit gözlenen hastalarda H.P prevalansı, antral gastrit ve normal histolojik bulgular saptanan hastalardaki H.P prevalansı ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılıkta H.P prevalansının alkalen reflü 'de azaldığı tespit edildi ( $P < 0.05$ ) (Tablo -XV).

**TABLO - XV : P.ÜLSER AMELİYATLISI HASTALARDA HİSTOPATOLOJİK TANILARA GÖRE H.PYLORI PREVALANSI**

	HASTA SAYISI	HP (+)	HP (-)
Alk.Reflü Gastrit	72(%66,1)	19(%26,4)	53(%73,6)
Antral Gastrit	25(%22,9)	21(%84)	4(%16)
Normal	12(%11)	3(%25)	9(%75)
<b>TOPLAM</b>	<b>109</b>	<b>43(%39,4)</b>	<b>66(%60,6)</b>

BTV + Gastroenterostomi uygulanan 55 vakanın 43 'ünde alkalen reflü gastrit (%78,2) saptandı ve bu hastaların 12 'sinde H.P. (+) (%27,1), 31'inde H.P. (-) (%72,1) olarak belirlendi. 12 vakada ise antral gastrit (tip B) mevcuttu ve 9 kişide H.P (+) (%75),3 kişide H.P (-) (%25) olarak tespit edildi. BTV + Piloroplasti uygulanan 23 vakanın 6'sında alkalen reflü gastrit (%26,1) saptanmış olup 6 hastada da H.P (-) (%100) tespit edildi. 7 hastada antral gastrit saptandı ve 6 'sında H.P (+) (%85) idi. 10 vakada ise normal histolojik ve endoskopik bulgular mevcuttu ve 2 hastada H.P (+) (%20) olarak saptandı. BTV + Billroth II uygulanan 31 hastanın 23 'ünde alkalen reflü gastrit (%74,2) tespit edildi. Alkalen reflü gastrit saptanan 23 hastanın 7 'sinde H.P (+) (%69,6), 16 'sında H.P (-) (%30,4) bulundu. Antral gastrit saptanan 6 hastanın tümünde H.P. (+ ) idi. İki hastada normal endoskopik ve histolojik bulgular

saptandı ve bu hastaların birinde H.P (+) bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde BTV + gastroentostomi ve BTV + Billroth II de alkalen reflünün sık izlendiği saptandı (P< 0.05 ) (Tablo -XVI).

**TABLO - XVI : CERRAHİ TEKNİKLERDE İZLENEN HİSTOPATOLOJİK TANILAR VE DAĞILIMLARI**

	HASTA SAYISI	ALK. REFLÜ/HP(+)	ANTRAL GASTRİT/HP(+)	NORMAL /HP(+)	P
<b>BTV+GE</b>	55	43/12	12/9	-	<0.05
<b>BTV+PİLOROPLASTİ</b>	23	6	7/6	10/2	>0.05
<b>BTV+BİLLROTH II</b>	31	23/7	6/6	2/1	<0.05
<b>TOPLAM</b>	109	72/53	25/21	12/3	0.05

Postoperatif dönemde değerlendirilen 109 hastanın 10 'unda (% 9,2) nüks ülser saptanmıştır. Nüks ülser saptanan 7/10 hastada (% 70) H.P (+) olarak saptandı. Nüks ülser tespit edilen hastaların 4'ünde aynı zamanda alkalen reflü gastrit ve 6'sında antral gastrit mevcutu. Antral gastrit saptanan 6 hastanın 6'sında da H.P (+) iken, alkalen reflü saptanan 4 hastanın 1'inde H.P (+) olarak belirlendi. Nüks ülser tespit edilen hastalarda H.P prevalansı, yandaş histopatolojik tanılar ile değerlendirildiğinde antral gastritte istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.05)(Tablo-XVII).

**TABLO-XVII: NÜKS ÜLSERLİ HASTALARDA BİRLİKTE İZLENEN GASTRİT TİPLERİ VE H. PYLORI PREVALANSI**

TANI	HASTA SAYISI	H.P(+)	H.P(-)
<b>Antral Gastrit</b>	6	6	-
<b>Alkalen Reflü Gastrit</b>	4	1	3
<b>TOPLAM</b>	10	7	3

## TARTIŞMA

Peptik ülser etyopatogenezinde gastrik asit H<sub>2</sub> reseptör bloker tedavisinin etkinliğinden de anlaşılacağı gibi en önemli rolü oynamaktadır. Ancak ülser oluşumunda tek yönlü bir patofizyolojik mekanizmadan ziyade çeşitli faktörlerin etkileşmesi ile ortaya çıkan ve mukozanın zedelenmesine sebep olan bir tablo söz konusudur. Bu faktörlerin başlıcaları; hiperasidite ,peptik aktivite,hipermotilite mukozal savunma mekanizmasının bozulması, prostoglandinler ve H.P 'dir.

H.P, tanımlandığından itibaren kronik antral gastritin (Tip B) en önemli etkeni olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca P.Ü patogenezinde ve özellikle ülser nüksünde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Geleneksel ülser tedavisini asit salgısını azaltan medikal yöntemler ve cerrahi girişimler oluşturmaktadır.P.Ü nedeni ile ameliyat edilen hastalarda alkalen reflü gastrit sık saptanan bir tablodur ve safra reflüsünün H.P. enfeksiyonunu azalttığı ileri sürülmüştür (14). Bu amaçla p.ülser cerrahisinin H.P enfeksiyonu üzerine olan etkisini belirlemek ve uygulanan cerrahi tekniklerle olan ilişkisini saptamak amacı ile G.A.T.A Genel Cerrahi A.B.D.da invaziv ve non invaziv tanı yöntemleri kullanarak (Endoskopik muayene, biyopsi materyalinin histopatolojik değerlendirilmesi ve üreaz testi) prospektif bir çalışma planlanmıştır. Ocak 93 - Ağustos 94 tarihleri arasında 12 - 80 yaşları arasında toplam 277 olgu incelenmiştir.

P.Ü nedeni ile ameliyat edilen 23 hasta ile daha önceden P.Ü nedeniyle ameliyat edilmiş 109 hasta çalışma grubunu ve dispeptik yakınması olmayan 33 gönüllü ile midesinde yanma,ekşime,bulantı ve hasımsızlık şikayeti olan 112 hastada kontrol grubunu oluşturmuştur.

Dooley ve ark. 'nın A.B.D'de 113 asemptomatik gönüllüde yaptığı çalışmada H.P prevalansını 20 yaş altında % 10, 55-65 yaş arasında % 50 olarak saptamış ve ilerleyen yaşla birlikte H.P prevalansında artma olduğunu vurgulamıştır (10,14).

Kontrol grubunu oluşturan dispeptik yakınması olmayan yaşları 20 - 68 arasında (yaş ort.: 38,3 ± 14,1) 26 'sı erkek (yaş ort.:38±9,9) ve 7 'si kadın (yaş

'de ve Avrupa 'da yapılan çalışmalarda gastrit ve H.P prevalansının yaşla arttığı, ancak cinsiyetle ilişkisiz olduğu saptanmıştır (10,14).

Bizim çalışmamızda da H.P. prevalansının hem dispeptik yakınması olan hemde yakınması olmayan grupta cinsiyetle ilişkisiz olduğu gözlenmiştir. Buna karşın yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği bulunmuştur (P<0.05). Antral gastrit ve/veya p.ülser saptanan olgular hangi yaşta olursa olsun H.P enfeksiyonunun yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç P.Ü. patogenezinde H.P 'nin etken faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir.

P.Ü nedeni ile kliniğimizde opere edilen 23 hasta 21 - 60 yaşlarında (yaş ort.: 35,5 ± 13,9) olup, 21 'i erkek (yaş ort.: 34,4 ± 11,5) 2 'si kadın (yaş ort.: 48 ± 8,5) olup, ameliyat öncesi hastalar değerlendirildiğinde 18 hastada H.P (+) saptandı (% 78.2). Bu sonuç literatürdeki P.Ü 'de H.P prevalansı ile uyumludur. Yapılan çalışmalarda P.Ü 'de H.P prevalansı % 70 - 90 arasındadır (20).

Postoperatif dönemde H.P 7 hastada pozitif saptandı (% 30,4). Postoperatif dönemdeki H.P prevalansındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç kaynak verileri ile uyumlu bulunmuştur (14).

Ameliyat teknikleri karşılaştırıldığında BTV+Gastroenterostomi uygulanan 14 hastanın 12 'sinde preoperatif H.P (+) (% 85,7) iken, postoperatif dönemde 3 hastada H.P(+ ) (%24,3) saptanmıştır. BTV + Piloroplasti uygulanan 5 hastanın 3 'ünde preoperatif H.P (+) (%60) iken, postoperatif dönemde 2 hastada H.P (+) (%40) idi. BTV + Billroth II uygulanan 4 hastanın 3 'ünde preoperatif dönemde H.P (+) (%75), postoperatif dönemde ise 2 hastada H.P (+) (%50) olarak tespit edilmiştir. H.P prevalansında en fazla azalma BTV +Gastroenterostomide (%24,3) saptanmış olmakla beraber ameliyat teknikleri birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

23 vakanın 15'inde (% 65,3) alkalen reflü gastrit, 7 hastada normal endoskopik ve histolojik bulgular (% 30,4) ve 1 hastada da kronik antral gastrit saptanmıştır (% 4,3). H.P prevalansı alkalen reflü gastritte % 26,6, normal histolojik bulgular

Offerhaus BTV + Billroth II ve BTV + Roux en Y uygulanan hastaları değerlendirmiş ve H.P prevalansını BTV + Billroth II de %55,5 , BTV + Roux en Y 'de %100 olarak tespit ederek Roux en Y uygulanan hastalarda alkalen reflü izlenmediğini buna bağlı olarak H.P enfeksiyonunun devam ettiği sonucuna varmıştır.

Tompkins 'de invitro çalışmasında H.P 'nin ortamda üre olduğunda pH 2.6 'dan daha düşük ortamda en az 30 dakika yaşadığını, buna karşın % 5 lik sıgır safrasında inhibe olduğunu saptamıştır.

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Postoperatif dönemde çalışmaya alınan hastaların 72/109 da (% 66,1) alkalen reflü gastrit izlenmiş ve 19/72 de (% 26,4) H.P enfeksiyonu devam ettiği saptanmıştır. Buna karşın 25 hastada antral gastrit (Tip B) (% 22,9) vardı ve 21'inde (%84) H.P enfeksiyonu devam ediyordu. 12 hastada ise normal endoskopik ve histolojik bulgular saptanmış olup 4'ünde H.P. (+) (%25) olarak belirlenmiştir. Alkalem reflü gastrit gözlenen hastalardaki H.P prevalansındaki düşüş, antral gastrit saptanan hastalardaki H.P prevalansı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

Alkalem reflü'nün, H.P 'nin mide mukozasında yaşamasını engelleyen bir faktör olarak H.P prevalansında düşmeye sebep olduğu kanısına varıldı. Antral rezeksiyon uygulanan ve uygulanmayan operasyon teknikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $P > 0.05$ ). Bununla birlikte antral rezeksiyon uygulanan hastalarda H.P enfeksiyonunun düşük bulunması, H.P 'nin primer yerleştiği bölge olan antrumun olmamasının etkili olabileceğini akla getirmektedir. Kaynak verilerinde de Billroth I ve Billroth II ameliyatlı hastalarda H.P prevalansında anlamlı azalma tespit edilmesi, antrum ve oxyntic glandüler yapının ortadan kalkması ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (14).

Kontrol grubunda yakınması olan hastalar ile peptik ülser ameliyatlı hastalar karşılaştırıldığında, şikayeti olan hastalarda H.P prevalansı % 81,3, peptik ülser ameliyatlı hastalarda % 39,4 olarak saptanmış ve H.P enfeksiyonunda peptik ülser

## SONUÇ

P.Ü cerrahisinin H.P üzerine olan etkisini araştırmak maksadı ile ileriye dönük yapılan çalışmanın bulguları, kaynak verileri ile karşılaştırılarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Dispeptik yakınması olmayan gönüllülerde H.P. prevalansı % 24,2 olarak tespit edilmiş, yaş gruplarına göre dağılımda farklılık saptanmamıştır. Gelişmekte olan ülkelerdeki H.P prevalansı ile uyumlu bir sonuç elde edilmiştir. Buda Türkiye'de ajanın erken yaşlarda alınmiş olabileceğini düşündürmektedir.

2. Dispeptik yakınması olan hastalarda H.P. prevalansı % 81,3 olarak tespit edilmiş,bu grupta da yaş gruplarına göre dağılımda istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. A.B.D ve Avrupa 'da yapılan çalışmaların sonuçları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

3. Dispeptik yakınması olan grup ile asemptomatik gönüllüler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde H.P. enfeksiyonunun şikayeti olan grupta arttığı saptanmıştır. Bu da antral gastrit (Tip B) ve/veya P.Ü ile H.P.'nin ilişkili olduğunu göstermektedir.

4. Preoperatif ve postoperatif dönemde incelemeye alınan olgularda,ameliyat öncesi yüksek H.P (% 78,2) prevalansının ameliyat sonrası dönemde (% 30,4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır.

5. Postoperatif dönemde değerlendirilen hastalarda H.P prevalansı % 39,4 olarak tespit edilmiştir. Dispeptik yakınması olan hastalardaki H.P prevalansı ile karşılaştırıldığında (% 81,3) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup,P.Ü cerrahisinin H.P enfeksiyonu üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Ameliyat teknikleri arasında ise H.P enfeksiyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

6. Postoperatif dönemde hastaların % 66,1 'inde alkalen reflü gastrit saptanmış olup alkalen reflü gastrit gözlenen hastalarda H.P prevalansı % 26,4 tespit edilmiş ve istatistiksel olarak alkalen reflü gastritte H.P enfeksiyonundaki azalma anlamlı

bulunmuştur. Buda alkalen mayinin H.P 'yi inaktive etmede etkili bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

7. BTV + Gastroenterostomi ve BTV + Billroth II ameliyatlarında alkalen reflü gastrit istatistiksel olarak anlamlı şekilde sık izlenmektedir.

8. Antral rezeksiyon uygulanan ve uygulanmayan cerrahi teknikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, Billroth II uygulanan vakalarda H.P prevalansındaki anlamlı düşüşe, bakterinin primer yerleştiği mide antrumunun ve oxyntic glandüler yapının ortadan kalkması, asit ortamın alkalen yapıya dönmesinin neden olduğu sonucuna varılmıştır.

9. P.Ü nedeni ile opere edilen ve ülser nüksü gelişen hastaların % 70 de H.P (+) saptanmıştır. Bu sonuç, H.P 'nin ülser nüksü gelişiminde ve geleneksel ülser tedavisine yanıtızlıkta etkili bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda ülser nüksü saptanan, H.P izole edilen hastaların % 85,7 'sinde antral gastrit saptanması, buna karşın alkalen reflü gastrit saptanan ve nüks ülser bulunan hastalarda H.P enfeksiyonu olmaması H.P 'nin antral gastritin (Tip B) primer etkeni olduğunu doğrulamaktadır.

Sonuç olarak ; H.P 'nin, P.Ü 'li hastalarda sık izlenmesi diğer faktör kompleksleri ile birlikte P.Ü oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle P.Ü saptanan hastalar H.P yönünden değerlendirilerek tedavi planlanmalıdır. P.Ü cerrahisi H.P. prevalansını anlamlı olarak azaltmaktadır. Rezeksiyon uygulanan teknikler rezeksiyon uygulanmayan tekniklere göre ülser nüksü ve H.P insidensi yönünden daha avantajlı gibi görünmektedir. Ülser cerrahisi geçmiş hastaların postoperatif izleminde H.P varlığının araştırılması uygun olacaktır. Eğer nüks ülser kanıtları saptanırsa H.P eradikasyonu gerekebilir.

## ÖZET

G.A.T.A. Genel Cerrahi A.B.D. da Ocak 93 - Ağustos 94 tarihleri arasında yapılan 277 olguyu kapsayan prospektif çalışmada,peptik ülser cerrahisinin *Campylobacter pylori* üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışma kontrol grubu ile peptik ülser cerrahisi uygulanan gruplar arasında karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Kontrol grubunu dispeptik yakınması olan ve olmayan olmak üzere iki grupta; çalışma grubunu ise sadece postoperatif ve hem preoperatif hem de postoperatif dönemde değerlendirilenler olarak yine alt grupta inceledik. Asemptomatik kontrol grubu 20 - 68 yaşlarında (yaş ort.:  $38,3 \pm 14,1$ ) 26 'sı erkek (yaş ort.:  $38 \pm 9,9$ ) ve 7 'si kadın (yaş ort.:  $39,6 \pm 18,4$ ) 33 kişiden oluşmuştur. Tümünde antral gastrit ve/veya P.Ü tespit edilmiş dispeptik yakınması olan kontrol grubunu ise yaşları 12 -76 arasında değişen (yaş ort.:  $44,8 \pm 13,8$ ) 52'si erkek (yaş ort.:  $45,3 \pm 14,8$ ) ve 60 'ı kadın (yaş ort.: $44,3 \pm 13,1$ ) toplam 112 hasta oluşturmuştur. Postoperatif dönemde incelenen yaşları 20 - 80 arasında (yaş ort.: $44,4 \pm 13,2$ ) 84 'ü erkek (yaş ort.: $38,5 \pm 13,4$ ) 25 'i kadın ( $52,5 \pm 10,9$ ), 109 olgu çalışma grubunun birinci alt grubunu oluşturmuştur. Çalışma grubunun ikinci alt grubunu ise kliniğimizde opere edilen 21 - 68 yaşlarında (yaş ort.:  $35,5 \pm 13,9$ ) 21 'i erkek (Yaş ort.:  $34,4 \pm 11,5$ ) 2 'si kadın (yaş ort.:  $48 \pm 8,5$ ) 23 hasta oluşturmuştur. Bu hastalara BTV + Gastroenterostomi, BTV +Billroth II ve BTV + Piloroplasti uygulanmıştır.

Kontrol grubundaki olgulara H.P prevalansını tespit etmek maksadıyla, çalışma grubundaki hastalara ise uygulanan cerrahi tekniğin H.P insidansı üzerine etkisini saptamak amacıyla endoskopi uygulanmış; biopsi alınarak üreaz testi ve histopatolojik değerlendirme yapılmıştır.

Asemptomatik kontrol grubunda H.P prevalansı %24.2; dispeptik yakınması olan kontrol grubunda ise H.P prevalansı %81.3 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Postoperatif dönemde incelenen hastalarda H.P prevalansı %39.4 idi. Hem preoperatif hem de postoperatif dönemde değerlendirilen grupta preoperatif H.P prevalansı %78.2, postoperatif dönemde ise H.P prevalansı %30.4

bulundu. Prevalansdaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Operasyon tekniklerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Alkalen reflü gastrit görülenlerde H.P insidansında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Postoperatif ülser nüksü görülen hastalarda H.P insidansı %70 olarak tespit edilmiştir.

Antral rezeksiyon uygulanan ameliyat teknikleri ile rezeksiyon uygulanmayan ameliyat teknikleri, H.P enfeksiyonu üzerine etkileri yönünden değerlendirildiğinde; rezeksiyon uygulanmayan 78 hastanın 29 'unda H.P (+) (% 37) saptanırken, rezeksiyon uygulanan 31 hastanın 14 'ünde H.P (+) (% 45) olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ).

H.P'nin P.Ü 'li hastalarda sıklıkla birlikte görülmesi P.Ü etyolojisinde, diğer patogenetik faktörlerle birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. P.Ü. cerrahisi H.P. prevalansını anlamlı olarak azaltmaktadır. Rezeksiyon uygulanan teknikler rezeksiyon uygulanmayan tekniklere göre ülser nüksü ve H.P insidansı yönünden daha avantajlı gibi görünmektedir.

Kontrol grubunu oluşturan asemptomatik gönüllülerde ve dispeptik yakınması olan grupta H.P prevalansının yaşla ve cinsiyet ile ilişkisi olmadığı görülmüştür.

H.P enfeksiyonu preoperatif % 78,2, postoperatif % 30,4 olarak saptanmıştır. Sadece postoperatif dönemde değerlendirilen 109 hastada ise H.P prevalansı % 39,4 olarak tespit edilmiştir. Dispeptik yakınması olan 112 hastadaki H.P. prevalansı (% 81,3) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak H.P enfeksiyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Ameliyat tekniklerinin H.P enfeksiyonu üzerine etkisinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Ancak alkalen reflünün H.P 'yi inaktive ettiği istatistiksel olarak ortaya konmuştur.

## SUMMARY

In this prospective study, including 277 cases who were examined at GMMMA General Surgery Department between January 1993 and August 1994, the effect of peptic ulcer surgery on *Campylobacter pylori* was evaluated.

The study was done comparatively between the control group and the group on which peptic ulcer surgery were applied. The control group was examined on 2 subgroups as who have dispeptic complaints and who don't have such complaints. Also the study group fell into 2 subgroups as the group who were examined postoperatively only, and the group who were examined both on preoperative and postoperative periods. Asymptomatic control group consisted of 33 patients whose ages were between 20 and 68 (mean age  $38,3 \pm 14,1$ ) 26 of these 33 patients were males (mean age  $38 \pm 9,9$ ) and 7 were females (mean age  $39,6 \pm 18,4$ ). The control group with dispeptic complaints, consisted of 112 patients on all of whom antral gastritis and/or peptic ulcer were detected. The ages of this group were 12 and 76 (meanage  $44,8 \pm 13,8$ ). 52 of these 112 cases were males (mean age  $45,3 \pm 14,8$ ) and 60 were females (mean age  $44,3 \pm 13,1$ ). 109 cases who were examined postoperatively only, and whose ages were between 20 and 80 (mean age  $44,4 \pm 13,2$ ) formed the first subgroup of the study group. 84 of these 109 patients were males (mean age  $38,5 \pm 13,4$ ) and 25 were females (mean age  $52,5 \pm 10,9$ ). 23 patients with ages between 21 and 68 (mean age  $35,5 \pm 10,9$ ) who were operated on our clinic formed the second subgroup of study group. 21 of these 23 patients were males (mean age  $34,4 \pm 11,5$ ) and 2 were females (mean age  $48 \pm 8,5$ ). These patients have undergone BTV ± Gastroenterosyomy, BTV ± Billroth II or BTV ± Pyloroplasty.

Endoscopy and endoscopic biopsy for urease and histopathologic evaluation were applied to control group to determine the H.P prevalence and to study group to determine the effect of applied surgical technic on H.P incidence.

H.P prevalence was 24,2 % on asymptomatic control group and 81,3 % on the group with dyspeptic complaints, so a statistically significant difference was obtained ( $p < 0.05$ ). H.P prevalence was 39,4 % on the group who were examined postoperatively only. On the group who were examined both preoperatively and postoperatively, the H.P prevalence was 78,2 % on preoperative period and the ratio decreased to 30,4 % on postoperative period. The decrease of the prevalence was statistically significant ( $p < 0.05$ ). No statistically significant difference was obtained by comparing the operation techniques. A statistically significant difference was obtained on H.P incidence of the patients with alkaline reflux gastritis ( $p < 0.05$ ). H.P incidence was 70 % on the patients with postoperative recurrent ulcer.

To detect H.P so often on patients with peptic ulcer shows that H.P plays a role in peptic ulcer shows that H.P plays a role in peptic ulcer etiology with other pathogenetic factors. Peptic ulcer surgery decreases H.P prevalence significantly. The operative techniques with resection seem having more advantages against ulcer recurrence and H.P incidence than the techniques without resection.

If the operative techniques, with antral resection and without antral resection are compared for their effects on H.P infection, it is seen that on 29 of 78 patients without resection H.P is (+) (37 %) and on 14 of 31 patients with resection H.P is (+) (45 %). The difference isn't statistically significant ( $p < 0.05$ ).

There were no correlations of sex and age with H.P prevalence on asymptomatic volunteers and the ones with dyspeptic complaints, who formed the control group. H.P infection incidence is 78,2 % preoperatively and 30,4 % postoperatively. H.P is 39,4 % among 109 patients who were examined postoperatively only. It's seen that H.P infection is decreased when compared with 112 patients who have dyspeptic complaints (H.P prevalence is 81,3 % among these 112 patients). There is no statistically significant difference between the operation techniques for their effects on H.P infection. But it is statistically determined that alkaline reflux inactivates the H.P.

## KAYNAKLAR

1. Avşar,E.,Kalaycı,C.,Gültekin,O.S.: Refrakter Duodenal Ülser Tedavisinde Helicobacter Pylori Eradikasyonu ile Omeprazolün Karşılaştırılması.Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Bursa.74:70,1993.
2. Aydın,A.,Alkanat,M.,Yönetçi,N.: Helicobacter Pylori Enfeksiyonu olan Dispeptik Hastalarda Bizmut + Amoksisilin + Metronidazol Kombinasyonunun Etkinliği.Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Bursa.81:77,1993.
3. David,Y.,Graham and M.A.E.,Go,F.: Helicobacter Pylori: Current Status. Gastroenterology, 105:279,1993.
4. Deltenre,M.,Koster,E.:Diagnosis of Helicobacter Pylori İnfection. İnsıght, 1:1,1990
5. Dooley, C.P., Mc Kenna,D.,Humphreys,H.: Histological Gastritis in Duodenal Ulcer. Am. J. Gastroenterol., 83:278,1988.
6. Drumm,B.,Perez-Perez,G.I.,Blaser,M.J.: Intrafamilial Clustering of Helicobacter Pylori İnfection.N.Eng.J.Med. 322:359,1990.
7. Gorbach,S.L. : Bismuth Therapy in Gastrointestinal Disease. Gastroenterology,99:864,1990.
8. Graham,D.Y. : Campylobacter Pylori and Peptic Ulcer Disease. Gastroenterology,96:615,1989.
9. Graham,D.Y.,Lew,G.M.,Evans,E.: Effect of Triple Therapy (Antibiotics plus Bismuth) on Duodenal Ulcer Healing.Ann. Intern.Med.,115:266,1991.
10. Harris,R.: Helicobacter Pylori Aggressor or Innocent Bystander ? The Medical Clinics of North America,Peptic Ulcer Disease.75:4,815-829,1991.
11. Hartley,C.,Gramisu,M.,Fitzgibbons,P.: Capylobacter Pylori Association with Antral and Fundic Mucosal Histology and Diagnosis by Serology in Patient with Upper Gastrointestinal Symptoms. Am. J .Gastroenterol.,84:367,1989.
12. Howden,C.W.,Jones,D.B.,Peace,K.E.: The Treatment of Gastric Ulcer with Antisecretory Drugs.Dig.Dis.Sci.,33:619,1988.

13. Hunt,R.H.: HP and PH :Implications for the Eradication of Helicobacter Pylori. Scand. J .Gastroenterol.,28:196,1993.
14. Isenberg,J.I.,Kenneth,R.,Mc Quaid,L.L.,Rubin,W. : Acid Peptic Disorders. Textbook of Gastroenterogy. (Eds) Yamada,T., Alpers,D.H.,Owyang,C.,Powell,D.W. 1241 -1250,1991.
15. Kenneth,R.,Mc Quaid,L.L.,Isenberg,J.I.: Medical Therapy of Peptic Ulcer Disease.The Surgical Clinics of North America Gastric Surgery.72:1,285 - 316,1992.
16. Loo,V.G,Sherman,P.,Matlow,A.G. : Helicobacter Pylori Infection in a Pediatric Population : In vitro Susceptibilities to Omeprazole and Eight Antimicrobial Agents.Antimicrob. Agents Chemother., 36:1133,1992.
17. Lui,G.L.,Zhang,Z.H.,Mou,Y.L.: 15NH4 + Excretion Test a New Method for Dedection of Helicobacter Pylori Infection. J.Clin.Microbiol.,30:181,1992.
18. Macit,Ü.S.,Fatih,K.,Doran,F.:Helikobakter Pilon Eradikasyonunda İkili ve Üçlü Tedavilerin Etkinliğinin Karşılaştırılması.Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Bursa,68:64,1993.
19. Marioara,S.,Covic,D.,Radauceanu,I.:Helicobacter Pylori Infection in Patient with Operated Stomach.3rd United European Gastroenterology Week, Oslo,133:1434,1994.
20. Marshall,B.J.:The Campylobacter Pylori Story: Scand.J. Gastroenterol., 23:146,58-66,1988.
- 21.Montgomery,E.A.,Martin,D.F.,Pevra,D.A.:Rapid Diagnosis of Campylobacter Pylori by Gram's Stain.Am.J.Clin.Pathol.,90:608 1988.
22. Negrini,R.,Lisato,L.,Zanella,I.: Helicobacter Pylori Infection Induces Antibodies Cross-reacting with Human Gastric Mucosa. Gastroenterology, 101:437,1991.
23. Norimasa,Y.,Granger,D.N.,Doyle,J.E.,Dolores,G.E.: Mechanisms Involved in Helicobacter Pylori Induced Inflammation. Gastroenterology,105:1431,1993.

24. Oderda,G.,Vaira,D.,Holton,J.: Eighteen Month Follow up of Helicobacter Pylori Pozitive Children Treated with Amoxycillin and Tinidazol.Gut,33:1328,1992.
25. Oderda,G.,Vaira,D,Holton,J.,Ainley,C.: Helicobacter Pylori in Children with Peptic Ulcer and Their Families.Dig.Dis.Sci.,36:572,1991.
26. Ormand,J.E.,Talley,N.J.,Carpenter,H.A.: C14 Urea Breath Test for Diagnosis of Helicobacter Pylori.Dig.Dis.Sci.35:879, 1990.
27. Perez - Perez,G.I.,Dworkin,B.M.,Chodes,J.E.: Campylobacter Pylori Antibodies in Humans. Ann. Intern. Med.,109:11,1988.
28. Rauws,E.A., Langenberg,W., Houthoff, H.J.:Campylobacter Pyloridis Associated Chronic Active Antral Gastritis. Gastroenterology,94:33,1988.
29. Rauws,E.A.,Tytgat,G.N.J.: Campylobacter Pylori.Amsterdam, Esprit Marketing en Kommunikatie BV,1989,64 - 126.
30. Sarıtaş, Ü.,Karahan, M.,Yılmaz,U., Baysal,Ç.: Peptik Ülser Nüksünde Helicobacter Pylori'nin Rolü.Ulusal Gastroenteroloji Kongresi,Bursa.66:62,1993.
31. Sarıtaş,Ü., Karahan, M.,Yılmaz, U.,Baysal, Ç.:Helicobacter Pylori Enfeksiyonunun Serolojik Tanısı.Ulusal Gastroenteroloji Kongresi,Bursa.92:88,1993.
32. Sarıtaş,Ü.,Karahan,M.,Yılmaz,U.: Helicobacter Pylori Eradikasyonunda Omeprazol ve Amoksisili Kombine Tedavisinin Etkinliği.Ulusal Gastroenteroloji Kongresi,Bursa.67:63,1993.
33. Sezer,R.,Kaymakoğlu,S.,Çakaloğlu,Y.: Omeprazol ve Siprofloksasinin Duodenal Ülser ve Helicobacter Pylori Üzerine Etkisi.Ulusal Gastroenteroloji Kongresi,Bursa.67:63,1993.
34. Stote,M.,Eidt,S.: Lymphoid Follicle in Antral Mucosa Immun Response to Campylobacter Pylori ? J.Clin.Pathol. 42:1269,1989.
35. Tytgat,G.N.J.,Rauws,E.A.:Campylobacter Pylori and its role in Peptic Ulcer Disease. Gastroenterology Clinics of North America.19:1,183 - 195,1990.

36. Unge,P.,Ekstrom,P.: Effects of Combination Therapy with Omeprazole and an Antibiotics on Helicobacter Pylori and Duodenal Ulcer Disease. Scand.J. Gastroenterol.,28:196,1993.