

60276

TC
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA
KRONİK GASTRİT VE HELİKOBAKTER PİLORİ
PREVALANSI

T 60276

UZMANLIK TEZİ

Cihan TOP
Tbp.Yzb.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİSTON MERKEZİ
ANKARA-1997

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı'nın emri ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanlığı'nın 6 Aralık 1996 gün ve 0530-216-96/701 sayılı yazıları ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Marshall ve Warren'in, 1983'de gastrik biyopsilerden Helikobakter pilori'yi izole etmelerinden sonra, gastrik bakteriyoloji ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır. Sonuçta, mide hastalıklarıyla ilgili sınırlı olan bilgilerimiz hızla artmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar pek çok gastrointestinal sistem dışı hastalıkta, Helikobakter pilori enfeksiyonunun sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Biz de, hem hücre sel hem de humoral immunit e defektinin bulunduğu nefrotik sendromlu hastalarda, Helikobakter pilori enfeksiyonu sıklığının artmış olabileceğini düşündük. Bu çalışmada, bu grup hastaların, kronik Helikobakter pilori enfeksiyonu nedeniyle oluşabilecek gastrointestinal sistem hastalıkları yönünden değerlendirilmesini amaçladık.

Uzmanlık eğitimim boyunca, yetişmeme her yönden katkıları bulunan saygıdeğer hocalarım, başta sayın Prof. Tbp. Tuğg. Atilla YALÇIN ve Prof. Tbp. Kd. Alb. Fikri KOCABALKAN olmak üzere, Prof. Tbp. Kd. Alb. Nurettin ÖZCAN'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. İsmail Hakkı KOÇAR'a, Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. İ. Çağlayan ÖZDEMİR'e, Prof. Tbp. Kd. Alb. Mustafa KUTLU'ya, Prof. Tbp. Kd. Alb. Selahattin ERİKÇİ'ye, Doç. Tbp. Kd. Alb. M. Tahir ÜNAL'a, Doç. Hv. Tbp. Yb. Yavuz BAYKAL'a, Doç. Tbp. Bnb. Kenan SAĞLAM'a, Doç. Tbp. Bnb. Bayram KOÇ'a, Yrd. Doç. Tbp. Kd. Yzb. M. Refik MAS'a teşekkürlerimi arz ederim.

Her zaman olduğu gibi tezimin hazırlanması sırasında da destek, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen, yönlendiriciliği ile bu çalışmanın en doğru şekilde sonuçlanmasını sağlayan tez hocam, sayın Doç. Dz. Tbp. Yb. Abdül gaffar VURAL'a teşekkürlerimi arz ederim.

Dr. Cihan TOP

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
I- GİRİŞ	1
II- GENEL BİLGİLER	
A-NEFROTİK SENDROM	
1-Tanım ve Etiyoloji.....	2
2-Proteinüri Patogenezi ve Tanısal Yaklaşım.....	3
3-Nefrotik Sendroma Yol Açan Glomerüler Hastalıkların Klinik Özellikleri.....	5
4-Nefrotik Sendromun Böbrek Dışı Komplikasyonları.....	9
B-HELİKOBAKTER PİLORİ	
1-Tarihçe	21
2-Mikrobiyoloji	22
3-Patogenez	23
4-Helikobakter Piloni'ye Bağlı Gastrik Patoloji	30
5-Epidemiyoloji	31
6-Helikobakter Piloni ve Kronik Gastrit	33
7-Helikobakter Piloni ve Gastrik Kanseri	35
8-Tanı	37
9-Helikobakter Piloni Enfeksiyonu ile İlişkili Non-Gastrik Hastalıklar.....	40
III-GEREÇ VE YÖNTEM	43
IV-BULGULAR	48
V-TARTIŞMA VE SONUÇ	55
VI-ÖZET	63
VII-YABANCI DİLDE ÖZET	64
VIII-KAYNAKLAR	65

GİRİŞ

Nefrotik sendromlu hastalarda, humoral ve hücrel immunité defekti bulunduğu saptanmıştır. İmmünglobulin anormallikleri, hem idrarla kayba hem de sentez ve katabolizma bozukluklarına bağlıdır. Hücrel immunité bozukluğunun nedeni ise tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu bozukluğun, eser element eksikliği (idrarla kayıp nedeniyle) ve prostasiklin anormalliklerine bağlı olabileceği düşünölmektedir. İmmün sistem defekti nedeniyle, nefrotik sendromlu hastalarda, enfeksiyon riski artmaktadır (34,40,84,92,104,105,107, 175,176).

Daha önce yapılan çalışmalarda, renal transplantasyondan sonra uygulanan immunosupressif tedavi nedeniyle, Helikobakter pilori (HP) enfeksiyonu ve buna bağlı kronik gastrit sıklığının arttığı rapor edilmiştir (207). Ancak son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda ise HP enfeksiyonu sıklığında azalma olduğu bildirilmiştir (149,171,182).

Antral gastrit (Tip B Gastrit) ile HP enfeksiyonu arasında sıkı bir ilişki bulunduğu rapor edilmiştir (75). Ayrıca mide kanseri ile HP enfeksiyonu arasında bazı ilişkilerin bulunabileceği konusu halen araştırılmaktadır (24, 53, 56, 94, 140, 156, 157, 167, 185). HP enfeksiyonu ile peptik ülser arasında sıkı bir ilişki bulunduğu, HP eradikasyonu ile peptik ülser sıklığında azalma göröldüğu bildirilmiştir (76,113,123,198).

HP enfeksiyonunun, hemen daima inflamasyonla birlikte bulunduğu, bununla birlikte peptik ülser ve gastrik kanserin, kronik HP enfeksiyonu mevcut hastaların sadece bir kısmında gözlendiği bilinmektedir. Muhtemelen hem bakteriye hem de konağa ait faktörler, bu farklı cevaba neden olurlar (46,95). Hem hücrel hem de humoral immunité defektinin bulunduğu, gastrik mukozal savunma sisteminin bozuk olduğu nefrotik sendromlu hastalar, HP enfeksiyonunun yerleşmesi ve kronikleşmesi açısından uygun bir konakçı durumundadır.

Biz de bu çalışmamızda; nefrotik sendromlu hastalarda, HP enfeksiyonu sıklığının artmış olabileceğini düşünerek, bu grup hastaların, oluşabilecek gastrointestinal sistem hastalıkları (kronik HP enfeksiyonuna bağlı non-ülser dispepsi, peptik ülser, kronik gastrit, gastrik kanser) yönünden değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A-NEFROTİK SENDROM

1-TANIM ve ETİYOLOJİ:

Proteinüri (≥ 3.5 g./gün), hipoalbuminemi, hiperlipidemi, lipidüri, yaygın ödem ile karakterize bir sendromdur (2,4,29,106,108).

NEFROTİK SENDROM ETİYOLOJİSİ:

I.PRİMER BÖBREK HASTALIKLARI

- 1.Minimal değişiklik hastalığı
- 2.Fokal glomerüloskleroz
- 3.Membranöz nefropati
- 4.Proliferatif glomerülonefrit
- 5.Membranoproliferatif glomerülonefrit
- 6.Mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit
- 7.Ig M nefropatisi
- 8.Ig A nefropatisi

II.SİSTEMİK HASTALIKLAR

- 1.Maligniteler (multipl myeloma, solid tümörler, lenfomalar)
- 2.İlaçlar ve nefrotoksinler (nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, altın, penisilamin, ağır metaller, eroin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri)
- 3.Enfeksiyonlar (HİV, sfiliz, hepatit B, hepatit C, subakut bakteriyel endokardit, post-streptokoksik glomerülonefrit, malarya, paraziter hastalıklar, lepra)
- 4.Kollajen vasküler hastalıklar
 - Sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası ve diğer vaskülitler, mikst kriyoglobulinemi
 - Sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, sarkoidoz, amiloidoz)
 - Hereditör hastalıklar (Alport Sendromu, orak hücreli anemi, Fabry hastalığı, konjenital nefrotik sendrom, Nail-patella sendromu)
- 5.Allerjenler (yılan zehiri)
- 6.Diğer
 - Preeklampsi
 - Hipotiroidizm

- Renal transplantasyon rejeksiyonu
- Renal ven trombozu
- Konjestif kalp yetmezliği

2-PROTEİNÜRİ PATOGENEZİ ve TANISAL YAKLAŞIM:

Proteinüri, sistemik veya primer renal bir hastalığın göstergesi olabilir. Sağlıklı glomerüler bariyer sayesinde, günde 150 mg.'dan daha az protein idrara çıkar. Bu proteinin yarısı, Henle kulpunun çıkan kısmındaki hücrelerden köken alan bir glikoprotein olan Tamm-Horsfall proteinidir. Geriye kalanı ise plazma proteinleridir (albumin, immunglobulinler, transferrin, değişik hormonlar). Bunun %60'ını ise albumin oluşturur (2,4).

Plazma proteinlerinin idrara geçebilmesi için glomerüler bariyeri aşmaları gerekmektedir. Normalde, 20 bin daltondan daha büyük moleküler ağırlıklı proteinler, glomerüler kapiller bariyeri kolayca geçemezler (4,35,105,107,148). İdrara geçen protein miktarı, intraglomerüler basınç ile ilişkilidir. Efferent arteriol tonüsündeki artış nedeniyle intraglomerüler hidrostatik basınç artışı, idrara filtre olan protein miktarını artırır. Anjiotensin II'nin lokal konsantrasyonundaki değişiklikler de, glomerüllerden filtre olan protein miktarını etkiler. Sonuç olarak, glomerüllerden filtre olan proteinin idrara atılabilmesi için, proksimal tubulus hücreleri tarafından reabsorbsiyonundan ve katabolize edilmesinden kurtulması gerekmektedir. Proksimal tubulus hücreleri, genellikle düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrar boşluğundan uzaklaştırılmalarını sağlar (4).

Proteinüriler 3 gruba ayrılır (2,4,29,142);

(1).GLOMERÜLER PROTEİNÜRİ: Glomerüllerdeki yapısal veya hemodinamik değişiklikler nedeniyle oluşur.

(2).TUBULER PROTEİNÜRİ: Tübüler hasar nedeniyle tubulus hücrelerince, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin katabolize edilememesi nedeniyle oluşur.

(3). “OVER-FLOW” (AŞIRI AKIM) PROTEİNÜRİLERİ: Tubulus hücrelerinin uzaklaştıramayacağı miktarda, düşük molekül ağırlıklı protein üretimi olan durumlarda gözlenir. Bu durum multiple myeloma'da, hafif zincirlerin artmış üretimine bağlı olarak oluşur.

İdrarda protein varlığı tanısı, genelde dipstick metodu ile konur. Dipstick metodunda, indikatör olarak, sitrik asit tamponu içinde tetrabromofenol mavisi kullanılır. Bu indikatör, idrarda negatif yüklü protein varlığında renk değiştirir. Açık sarı renkten koyu yeşil renge, fazla miktarda protein varlığında ise mavi renge dönüşür. Bu metodla, idrarda 30-1000 mg./dl miktarındaki protein saptanabilir. Dipstick metodu, her ne kadar tarama testi olarak yaygın kullanım alanı bulmuşsa da, yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçları kullanılmasını sınırlandırır. İlave olarak, renk değişikliğinin derecesini değerlendirmek , gözlemciye göre değişebilen subjektif bir yöntemdir. Bu metod, idrar dilue olduğu zaman, yalancı negatif sonuçlar verebilir. Tetrabromofenol mavisinin kullanıldığı bu metodda, hafif zincir gibi pozitif yüklü proteinler saptanamaz. Sülfosialik asit ve diğer protein presipitasyon testleri, pozitif yüklü proteinleri saptamada daha duyarlıdır. İdrarın konsantre olması, kanlı olması veya pH'sının yüksek olması, dipstick metodunun yalancı pozitif sonuç vermesine yol açabilir. Radyokontrast ajanlar, hem dipstick hem de sülfosialik asit testlerinin yalancı pozitif sonuç vermesine yol açabilir. Dipstick metodu, idrarda 30mg./dl'den daha az albumin konsantrasyonlarını saptayamaz. Bu nedenle, erken diabetik nefropati gibi mikroalbuminüri tanısının önemli olduğu hastalıklarda tarama testi olarak kullanılamaz (4).

Dipstick metodu ile proteinüri saptanan hastanın idrar sedimenti mikroskopik olarak dikkatlice değerlendirilmelidir. İdrar sedimentinde dismorfik eritrositler veya eritrosit kümelerinin varlığı, glomerülonefrit yönünden tanısal önem taşır. Lökosit veya lökosit kümeleri görülmesi, enfeksiyon veya tubulointertisyel hastalık varlığını destekleyebilir. Oval yağ cisimcikleri veya yağ kümeleri varlığı, nefrotik sendromu destekler niteliktedir (2,4).

Proteinürinin, geçici veya kalıcı olduğunu söylemek için, idrarda protein tespiti ikiden fazla defa tekrarlanmalıdır. Geçici proteinüri; yüksek ateş, konjestif kalp yetmezliği, ağır fiziksel egzersiz sonrası görülebilir. Uzun süreli ayakta kalma durumunda, idrarla protein atılımı artabilir. Bu duruma ortostatik proteinüri denir. Ortostatik proteinürili hastalarda, gece boyunca süpin pozisyonunda yattıktan sonra, sabah yapılan idrar tetkikinde proteinüri saptanmaz. Bu geçici proteinürilerin

mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamışsa da, genellikle benign karakter gösterirler. Eğer proteinüri devamlılık gösteriyorsa (persistan proteinüri), 24 saatlik idrarda protein miktarı tayini yapılmalıdır (2,4,29).

Nefrotik düzeyde proteinüri (≥ 3.5 g./gün), spesifik glomerüler hastalık ile birlikte dir. Diabet gibi belirgin klinik nedenin saptanamadığı hastalara, böbrek biyopsisi uygulanır. Erişkinlerde, monoklonal gammapati varlığını saptamak amacıyla, serum ve idrar protein elektroforezi uygulanmalıdır. 1g./gün'den az düzeydeki proteinüri varlığında, tubulointertisyel veya glomerüler hastalıklar düşünölür. 1-3g./gün düzeyindeki proteinüri, genellikle glomerüler patolojiyi gösterir. 3g./gün'den daha fazla düzeydeki proteinüri ise spesifik glomerüler hastalığı gösterir (4).

Proteinüri, kronik böbrek hastalıklarında, böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici düşüş için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3,4,195). Diabetik hastalarda, mikroalbuminüri (20-200µg./dk. albumin itrahı), aşikar diabetik nefropati gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Pek çok böbrek hastalığında (glomerüler veya intertisyel), proteinürinin derecesi ne kadar fazla ise, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme o kadar hızlı olmaktadır (4).

Son yirmi yıldaki deneysel ve klinik çalışmalar, glomerüler hemodinami değiştirilerek, böbrek fonksiyonlarındaki düşüş hızının azaltılabileceğini göstermiştir. Sistemik kan basıncı, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile düşürüldüğünde, intraglomerüler basınç da azalmaktadır. Bu ise glomerüler hiperfiltrasyonu azaltarak, glomerüler skleroz gelişimini azaltmaktadır. Bu tedavi yaklaşımı aynı zamanda glomerüler permeabilite değişikliğine yol açarak, idrarla protein kaybını da azaltmaktadır (4,96,148).

3-NEFROTİK SENDROMA YOL AÇAN GLOMERÜLER HASTALIKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ:

Glomerüler hastalıkların kliniği oldukça değişkendir.Çünkü farklı glomerüler hastalıklar, aynı klinik özellikleri gösterebileceği gibi, spesifik bir glomerüler hastalık formu, farklı bireylerde farklı klinik özellikler taşıyabilir (Bakınız tablo-I). Her ne kadar, laboratuvar bulgularla birlikte klinik belirti ve bulgular, tedavi planı için sıklıkla yön

gösterebilirse de, kesin tanı için renal biyopsi uygulanması gerekebilir (29).

GLOMERÜLER HASTALIKLARIN KLİNİK PREZANTASYONLARI

- (1).Aseptomatik proteinüri
- (2).Nefrotik sendrom
- (3).Aseptomatik mikroskopik hematüri
- (4).Tekrarlayan makroskopik hematüri
- (5).Akut nefritik sendrom
- (6).Hızlı ilerleyen glomerülonefrit
- (7).Sistemik vaskülitte birlikte nefrit
- (8).Kronik renal yetmezlik.

Tablo-I: GLOMERÜLER HASTALIKLARIN NEFROTİK ya da NEFRİTİK ÖZELLİK GÖSTERME EĞİLİMLERİ (98).

Glomerüler Hastalık	Nefrotik	Nefritik
Minimal Değişiklik Hastalığı	++++	-
Membranöz Glomerülopati	++++	+
Diabetik Glomerüloskleroz	++++	+
Amiloidoz	++++	+
Fokal Segmental Glomerüloskleroz	+++	++
Mezanjioproliferatif Glomerülopati	++	++
Membranoproliferatif Glomerülonefrit	++	+++
Proliferatif Glomerülonefrit	++	+++
Akut Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit	+	++++
Kresentrik Glomerülonefrit	+	++++

NEFROTİK SENDROMA YOL AÇAN GLOMERÜLER HASTALIKLAR

- (1).Minimal değişiklik hastalığı
- (2).Membranöz glomerülopati
- (3).Fokal segmental glomerüloskleroz
- (4).Mezanjioproliferatif glomerülonefrit
- (5).Tip I membranoproliferatif glomerülonefrit

- (6).Tip II membranoproliferatif glomerülonefrit
- (7).Diabetik glomerüloskleroz
- (8).Amiloidoz
- (9).Hafif zincir hastalığı

MINİMAL DEĞİŞİKLİK HASTALIĞI (MCD) : Çocuklarda, nefrotik sendromun en sık rastlanan nedenidir. Nefrotik sendrom mevcut preadolesan çocukların yaklaşık %90'ında, erişkinlerin ise %20'sinde neden minimal değişiklik hastalığıdır (29,98). Bu hastalarda proteinüri, diğer nefrotik sendrom olgularına göre daha selektiftir. Genellikle albumin ve düşük moleküler ağırlıklı plazma proteinleri idrarla atılır (98).

Minimal değişiklik hastalığına bağlı nefrotik sendrom oluşmuş çocukların %90'ından fazlası, 8 haftalık kortikosteroid tedavisi (2mg./kg./gün) ile remisyona girerler. Erişkinlerde gözlenen minimal değişiklik hastalığını kontrol altına almak, çocuklara oranla daha zordur. Minimal değişiklik hastalığı olan erişkinlerin çoğunda, remisyon için en az 16-20 haftalık kortikosteroid tedavisi gerekmektedir. Kortikosteroid tedavi ile remisyona girmiş çocuk ve erişkinlerin %75'inden fazlasında bir veya daha fazla relaps gözlenir. Bu relapslar da, genellikle kortikosteroid tedaviye cevap verir (2,29,68,98). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, steroide rezistan nefrotik sendromlu hastalarda, steroid tedavisine cevap verenlere oranla, oksidatif hasarın daha fazla olduğu ve süperoksit dismutaz enzim düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (147).

Minimal değişiklik hastalığı mevcut erişkinlerde, nefrotik sendromun başlangıcı, bazen reverzibl akut böbrek yetmezliği ile birlikte olabilir. Bu yetmezlik bazı hastalarda diyaliz gerektirecek boyutlarda şiddetli olabilirse de, tipik olarak diürezin başlaması ile hızla düzelir (98).

FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ (FSGS) : Nefrotik sendromlu çocuk ve erişkinlerin yaklaşık %20'sinde neden FSGS'dur. Bu hastalık, beyaz ırka oranla Amerika'daki Afrikalılarda daha sık rastlanır. FSGS'lu hastalarda, genellikle 5-20 yıl içinde böbrek yetmezliği ortaya çıkar. Tanı konduğunda hastalarda, hipertansiyon, hematüri ve hafif düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu mevcuttur (98).

Ciddi proteinüri ($>10\text{g./gün}$), serum kreatinin yüksekliği, böbrek biyopsisinde belirgin glomerüler skleroz ve intertisyel fibrozis kötü prognostik faktörlerdir. FSGS'lu hastaların yaklaşık %50'si, kortikosteroid tedavi ile remisyona girerler (29,68,98).

MEMBRANÖZ GLOMERÜLOPATİ : Erişkinlerde görülen primer nefrotik sendromun, en sık (yaklaşık %40) nedeni membranöz glomerülopatidir. İdiyopatik membranöz glomerülopatinin klinik seyri hastalara göre oldukça değişkenlik gösterir. Yaklaşık olarak hastaların 1/3'ü spontan remisyona girer. Hastaların 1/3'ünde ise persistan proteinüri vardır, fakat son dönem böbrek yetmezliği gelişmez. Geriye kalan hastalarda ise 5-10 yıl içinde böbrek yetmezliği ortaya çıkar (2,68,98).

MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİT (MPGN) : Nefrotik sendromlu çocuk ve erişkinlerin %5'inden azında neden MPGN'dir. MPGN, patolojik olarak iki temel gruba ayrılır: Tip I MPGN (mezanjiokapiller glomerülonefrit) olgularında, elektron mikroskopta subendoteliyal immunkompleks birikimleri gözlenir. Tip II MPGN olgularında ise, elektron mikroskopta intramembranöz yoğun birikimler gözlenir (2,98,122).

Tip I MPGN, primer veya sekonder (kriyoglobulinemi, hepatit C enfeksiyonu, kronik enfeksiyon, kanser) olabilir. Sekonder formunda, altta yatan kronik bakteriyel enfeksiyon veya kanser gibi nedenler ortadan kaldırılırsa, klinik tablo geriler. Tip II MPGN ise parsiyel lipodistrofi ile birlikte (98).

DİABETİK GLOMERÜLOSKLEROZ : Çocuk ve erişkinlerde gözlenen sekonder nefrotik sendromun bir nedeni de diabetik glomerülosklerozdur. Diabetik glomerülosklerozun en erken klinik bulgusu, mikroalbuminüridir (idrarla günde 30-300mg. albumin itrahı). Sıkı glisemi kontrolü, klinik olarak belirgin diabetik nefropatinin ortaya çıkmasını geciktirir. Diabetik nefropati ortaya çıktıktan sonra tabloya eklenen hipertansiyonun kontrolü, progresyonun geciktirilmesi için oldukça önemlidir (98).

AMİLOİDOZ : Amiloidoza bağlı nefrotik sendrom genellikle yaşlı hastalarda gözlenir ve 50 yaşın altındaki hastalarda daha azdır (98).

4-NEFROTİK SENDROMUN BÖBREK DIŞI KOMPLİKASYONLARI:

Nefrotik sendromlu hastalarda gözlenen sistemik komplikasyonlar, bu hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi belirleyen temel faktörlerdir (84).

NEFROTİK SENDROMUN BÖBREK DIŞI KOMPLİKASYONLARI

- (1).Hipoalbuminemi
- (2).Yaygın ödem
- (3).Hipertansiyon
- (4).Hiperlipidemi
- (5).Koagölasyon bozuklukları
- (6).Endokrin anormallikler
- (7).Eser element eksiklikleri
- (8). Enfeksiyonlara yatkınlık ve immunité anormallikleri

HİPOALBUMİNEMİ: İdrarla albumin kaybı, tek başına hipoalbuminemi gelişimi için yeterli değildir. Hipoalbuminemi gelişmesi için, üriner kayıp dışında, albumin katabolizmasında artış ve sentez hızında yavaşlama olmalıdır. Nefrotik sendromlu hastalarda, glomerüllerden filtre olan albuminin, proksimal tubölüs hücrelerince reabsorbsiyonu ve katabolizmasında artış mevcuttur. Buna bağlı olarak albuminin fraksiyonel renal katabolik hızı artmıştır (29,84,104,105,107).

Yakın zamanda yapılan araştırmalar; hepatik albumin sentezinin, albuminin üriner kaybı ve/veya artmış katabolizmasını kompanse edecek düzeyde artırılmamasına bağlı olarak hipoalbumineminin ortaya çıktığını destekler niteliktedir. Karaciğer, bazı koşullarda albumin sentezini %300'e kadar artırabilir. Nefrotik sendromlu hastalarda ise, ancak serum albumin düzeyinde ve onkotik basıncında belirgin azalma olduğuunda hepatik albumin sentezi artar. Ancak bu artış hipoalbuminemiye düzeltecek seviyede değildir (84).

Hipoalbuminemi ve onkotik basınç azalması, nefrotik sendromlu hastalarda gözlenen lipid anormalliklerinden sorumludur. Çünkü azalmış onkotik basınç ve/veya viskoziteye bağlı olarak, hepatik lipid ve apolipoprotein sentezi artar (84).

Üriner protein kaybı, taşıyıcı plazma proteinlerinde azalmaya yol aarak endokrin anormalliklere neden olur. Ayrıca koagölasyon

faktörlerinin üriner kaybı, koagülasyon bozukluklarının ortaya çıkmasına yol açar (84,203). Nefrotik sendromlu hastalarda, idrarla protein ve koagülasyon faktörleri dışında eser elementler de kaybedilir. Üriner eser element kaybına bağlı olarak çeşitli klinik tablolar ortaya çıkar (84,198).

YAYGIN ÖDEM: Nefrotik sendromlu hastalarda ödem oluşumundan temel olarak sorumlu mekanizma, nefrotik böbreklerden su ve tuz atılımında bozukluk olmasıdır (29,84,161,162).

Renal sodyum retansiyonunun nedeni, plazma albumin konsantrasyonlarındaki azalmadır. Hipoalbuminemiye bağlı olarak plazma kolloid onkotik basıncının azalması, plazmadan intertisyal aralığa sıvı transüstasyonuna neden olur. Bu şekilde oluşan hipovolemi nedeniyle, böbreklerden su ve tuz tutulması uyarılır. Ancak bu klasik görüş günümüzde tartışmalıdır. Çünkü konjenital analbuminemi olgularında ödemin görülmemesi, nefrotik sendromlu hastaların büyük çoğunluğunda kan volümünün normal olarak saptanması, plazma albumin konsantrasyonları ile ödem oluşumu arasındaki ilişkinin zayıf olduğunu göstermiştir. Yakın zamandaki görüşe göre; hipoproteinemik durumlarda, azalmış kolloid onkotik basıncına cevap olarak oluşan mikrosirkülatuar ayarlamalar sayesinde övolemik durum korunmaktadır (84,100).

Bazı araştırmacılar, nefrotik sendromlu hastalarda, plazma kolloid onkotik basıncında azalmaya paralel olarak intertisyal kolloid onkotik basınçta da azalma olduğunu ve de plazma kolloid onkotik basıncındaki daha fazla düşmeyi önlemek amacıyla kapiller permeabilitenin de azaldığını rapor etmişlerdir (84).

Sodyum retansiyonundan sorumlu intrarenal faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak glomerül filtrasyon hızında (GFR) azalma, atriyal natriüretik peptit (ANP) salınımında bozukluk veya ANP'e renal cevapta bozukluğun sodyum retansiyonuna yol açabileceği düşünülmektedir (84,105,161,162).

HİPERTANSİYON: Günümüzde hipertansiyon, nefrotik sendromlu çocuk ve erişkinlerde sık görülen bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda görülen hipertansiyon, steroid tedavisi veya böbrek yetmezliği ile ilişkili değildir (84).

Kuster ve ark., steroid tedavisine başlamadan, ödematöz safhada, minimal değişiklik hastalığı mevcut erişkinlerin %78'inin, çocukların ise %95'inin hipertansif olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca remizyonu takiben, erişkinlerin %33'ünde, çocukların ise %19'unda hipertansiyonun mevcut olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde, membranöz nefropatili erişkinlerin %89'unda ödematöz safhada, %30'unda ise komplet veya parsiyel remisyonu takiben hipertansiyon tespit etmişlerdir (84).

Nefrotik sendromlu hastalarda ortaya çıkan hipertansiyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, sodyum homeostazındaki bozukluğun bu duruma neden olabileceği, Dorhout Mees ve ark.'ları tarafından ileri sürülmüştür. Alternatif bir görüş ise Stamler ve ark.'ları tarafından ileri sürülmüştür. Bu yazarlar, bazı antihipertansif etkili birleşiklerin (nitrik oksit) üriner kaybının hipertansiyona neden olacağını ileri sürmektedir. Gerçekten de, nitrik oksit, dolaşımda albumine bağlı olarak bulunmaktadır (84).

HİPERLİPİDEMİ: Nefrotik sendromlu hastalarda gözlenen lipid anormallikleri; hem hepatik lipid ve apolipoprotein sentezinin artması hem de şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL) ve düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) klirensinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar (15,29,84,101,107).

Nefrotik sendromlu hastalarda, karakteristik olarak LDL ve VLDL düzeyleri artmıştır. Bazen IDL düzeylerinde de artış tabloya eklenebilir. Frederickson sınıflamasına göre, nefrotik sendromlu hastalarda görülen hiperlipoproteinemiler; Tip IIa, IIb ve V'dir. Genel olarak HDL düzeyleri normal veya azalmıştır. Buna bağlı olarak LDL/HDL oranı artmıştır. LDL ve VLDL düzeylerindeki artışa ilave olarak, bu lipoproteinlerin kompozisyonunda da değişiklikler mevcuttur. Trigliserid (TRG) ve kolesterole oranla, esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterolde rölatif bir artış vardır. Ayrıca VLDL ve şilomikronlarda, TRG/Protein oranında artış gözlenir. HDL'nin lipid ve apolipoprotein kompozisyonu da anormaldir (84,107).

Nefrotik sendromlu hastalarda, hipoalbuminemiye bağlı olarak hepatik kolesterol sentezinin arttığı saptanmıştır. Hepatik kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan hidroksimetilglutaril Co-A

redüktaz enzimi aktivitesi yükselmiştir. Appel ve ark.ları, serum kolesterol düzeyi ile serum albumin ve onkotik basıncı arasında ters bir korelasyon olduğunu rapor etmiştir. Baxter ve ark.'ları, hipoalbuminematik hastalara albumin infüzyonu yapıldığında hiperkolesterolemi durumunda geçici bir düzelme olduğunu rapor etmişlerdir. Deneysel çalışmalarda da, dekstran ile plazma onkotik basıncı artırılınca hiperlipideminin düzeldiği gösterilmiştir (84).

Hipoalbuminematik olgularda, kolesterol sentezindeki artışa ilave olarak, bazı apoproteinlerin (Apo) sentezinde de artış mevcuttur. Nefrotik sendromla ilgili deneysel bir çalışmada, Apo A, Apo E, Apo B sentezinde artış olduğu saptanmıştır (15,84,107).

Nefrotik sendromlu hastalarda, genellikle hipertrigliseridemi saptanmaz. Lipid anormalliklerine yol açan tek neden lipogenezdeki artış değildir. Aynı zamanda lipid katabolizmasında da bozukluk mevcuttur (15,84,107). Nefrotik sendromla ilgili pek çok çalışmada, hem VLDL ve şilomikronların uzaklaştırılmalarında hem de VLDL'nin LDL'ye dönüşünde azalma olduğu saptanmıştır. Defektif klirensin nedenlerinden biri, VLDL ve şilomikronlardaki trigliseridleri hidrolize eden lipoprotein lipaz (LPL) enzimi aktivitesindeki azalmadır. Garber ve ark.'ları, yaptıkları deneysel çalışmada, nefrotik sendromlu ratlarda, LPL aktivitesinin azaldığını saptamışlardır. Nefrotik sendromlu hastalarda, LPL aktivitesindeki azalma pek çok nedene bağlıdır. Bu nedenlerden biri, LPL aktivitesini azalttığı bilinen serbest yağ asidi (FFA) düzeyinin artışıdır. Normalde FFA'lar, dolaşımda albumine bağlanarak taşınırlar. Bu nedenle hipoalbuminematik olgularda, FFA düzeyi artar. Straprans ve ark.'ları, LPL aktivatörlerinin (glikozaminoglikan) üriner kaybının, LPL aktivitesinde azalmaya yol açan neden olduğunu rapor etmişlerdir (15,84).

Nefrotik sendromlu hastalardaki lipid anormalliğine yol açan diğer bir neden, HDL klirensindeki anormalliktir. HDL düzeyleri normal veya azalmış olabilir. HDL, düşük moleküler ağırlıklıdır ve idrarla kaybedilir. Lipidürinin temel nedeni, üriner HDL kolesterol kaybıdır. Deneysel nefrotik sendrom modellerinde, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enziminin idrarla kaybedildiği saptanmıştır (15,84). LCAT enzimi aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak, HDL'nin matürasyonu da önlenmektedir. Matür HDL (HDL2), bazı apolipoproteinlerin taşınmasında

ko-faktör gibi rol almaktadır. Bu apolipoproteinlerden biri de, Apo C-II'dir. Apo C-II, LPL'in endojen aktivatörüdür. Nefrotik sendromlu hastalarda, Apo C-II, serbest bir protein olarak veya HDL2'ye bağlı olarak idrarla atılabilmektedir. İlave olarak, nefrotik sendromlu hastalarda, Apo C-II'nin inhibitörü olan Apo C-III'de artış meydana gelmektedir. Apo C-II/Apo C-III oranındaki azalma, LPL aktivitesinde anlamlı derecede azalmaya neden olmaktadır (84,108).

Golper ve Swartz adlı araştırmacılar, nefrotik sendromlu hastalarda, muhtemelen proksimal tubulus disfonksiyonuna sekonder olarak renal mevalonate metabolizmasında azalma olduğunu ve bu substratın karaciğerde kolesterol sentezi için kullanımının arttığını rapor etmişlerdir (84).

Nefrotik sendromlu hastalarda gözlenen hiperlipidemi nedeniyle, bu hastalarda, akselere aterosklerotik kardiovasküler hastalık riski artmıştır (84,101,107). Bu konu ile ilgili uzun süreli kontrollü çalışmalarda, diabetik olmayan nefrotik sendromlu hastalarda, kontrollere göre, koroner arter hastalığı riski 2.5 kat, miyokard enfarktüsü riski 5 kat artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca deneysel çalışmalar, nefrotik sendromlu hastalarda gözlenen hiperlipideminin, böbrek hastalığının ilerlemesinde potansiyel bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Nefrotik sendromlu hastalarda, hiperlipideminin, kronik böbrek yetmezliği gelişiminde rolü olup olmadığı konusu ise tam olarak açıklık kazanmamıştır. Hiperlipidemiye bağlı diğer bir komplikasyon, şilöz asit insidensinde artış olmasıdır. Lindenbaum ve Scheidt, asit mevcut 35 nefrotik sendromlu hastanın 18'inde şilöz asit saptadıklarını rapor etmişlerdir (84).

KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARI: Nefrotik sendromlu hastalarda görülebilen en ciddi komplikasyonlardan biri tromboembolizmdir. Renal ven trombozu (RVT) dışındaki tromboembolik komplikasyonların oranı %8.5-44 (yaklaşık %20) olarak rapor edilmektedir. Nefrotik sendromlu erişkin hastalarda en sık görülen tromboembolik komplikasyon derin ven trombozu ve pulmoner embolidir (84).

Tromboz paterni, çocuk ve erişkin nefrotik sendromlu hastalar arasında belirgin olarak farklılık gösterir. Çocuk hastalarda, tromboembolik komplikasyon sıklığı (%1.8-5) daha düşük olmasına

rağmen daha ciddi seyirlidir. Ayrıca çocuk hastalarda, kalıcı hemipleji, mezenterik enfarktüs, amputasyon gibi ciddi klinik problemlere yol açabilecek arteriyel tromboz gelişimine yatkınlık vardır. Erişkin hastalarda, venöz tromboza oranla arteriyel tromboz (pulmoner, aksiller, renal, aortik, femoral, koroner, mezenterik arterlerle ilgili) daha az görülür (84).

Nefrotik sendromlu hastalarda, koagülasyon ve plazma fibrinolitik enzim sistemlerindeki değişiklikler sonucu hiperkoagülabilité durumu ortaya çıkmaktadır (2,84,107). Bu hastalarda, antitrombinler (antitrombin III ve α 1-antitripsin) idrarla kaybedilir. α 2-makroglobulin düzeyleri ise yüksektir. Sonuçta plazma total antitrombin aktivitesi, sıklıkla normal veya hatta yüksek saptanabilir (84).

Nefrotik sendromlu hastalarda görülen, hiperkoagülabilité, tromboembolik yatkınlık ve RVT'una yol açan patogenetik faktörler şunlardır (84):

I-HİPERKOAGÜLABİLİTE:

- Antitrombin III eksikliği
- Serbest protein-S eksikliği ve/veya fonksiyonel protein-C eksikliği
- α 2-anti-plazmin artışı
- Fibrinojen artışı
- Fibrinopeptit A artışı
- Platelet agregasyonunda artış
- Kofaktör III ve V artışı

II-DİĞER FAKTÖRLER: Dolaşımdaki immünglobulinler, kortikosteroidler, diüretikler, volüm eksikliği, birlikte tümör mevcudiyeti (örnek:renal hücreli kanser), immobilizasyon, konjestif kalp yetmezliği, obezite, orak hücreli anemi, hipoalbumineminin derecesi, nefrotik sendromun süresi, altta yatan glomerüler hastalık.

Nefrotik sendromlu hastalarda, RVT insidensi %5-62 (ortalama %35) olarak rapor edilmektedir. Membranöz nefropatiye bağlı nefrotik sendrom gelişmiş nefrotik sendromlu hastalar, RVT insidensi en yüksek olan gruptur. Diabetik nefropatiye bağlı nefrotik sendrom gelişmiş hastalarda ise RVT nadiren görülür. Bu gözlemler, RVT oluşumu ile altta yatan glomerüler hastalığın tipi arasında sıkı bir ilişki olduğunu destekler

niteliktedir. RVT oluşumunda etkili diğer faktörler ise, nefrotik sendromun süresi ve hipoalbuminemisinin derecesidir (84).

Nefrotik sendromlu hastalarda trombozun en sık görüldüğü yer renal venlerdir. Bunun nedeni, renal venöz kan akımının hızlı olması ve renal mikrovasküler endotelial hücrelerde plazminojen aktivatörlerinin sentez hızının yüksek olmasıdır. Membranöz nefropatili hastalarda, RVT patogeneğinde, dolaşımdaki immunkomplekslerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Bu immunkomplekslerin, koagülasyonu başlatmada tetikleyici rol oynadığı ileri sürülmektedir (84).

RVT, akut ve kronik olmak üzere iki klinik formda görülür. Akut RVT, genellikle unilateraldir. Akut yan ağrısı ve hassasiyeti, makroskopik hematüri, renal fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Kronik RVT ise, genellikle asemptomatiktir ve yaşlı hastalarda gözlenir. RVT tanısında en değerli test, renal venogramdır. Bu tetkik ile venöz kollaterallerin gösterilmesi ise RVT'unun kronik formda olduğunu gösterir. Kollateral dolaşım genellikle sol tarafta meydana gelmektedir (84).

Pek çok araştırmacı, nefrotik sendromlu hastalarda, şu durumların mevcudiyetinde renal venografi uygulanmasını gerekli görmektedir (84):

- (1).Hızla oluşan, açıklanamayan böbrek fonksiyon bozukluğu
- (2).Akut lomber ağrı
- (3).Makroskopik hematüri
- (4).Plöritik göğüs ağrısı
- (5).Tromboembolik fenomeni destekleyen diğer semptomlar

ENDOKRİN ANORMALLİKLERİ: Nefrotik sendromlu hastalarda, protein veya proteine bağlı hormon ve prohormonların regülasyonunda ve metabolizmasında bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Pek çok hormonun üriner kaybı, bu hormonların intravasküler ve ekstravasküler dağılımını, biyosentez hızını, ekstrarenal klirenslerini ve biyosentez hızlarını değiştirmektedir (36,203).

ERİTROPOETİN: Eritroid progenitör hücreler için temel bir büyüme faktörüdür. Transferrin reseptör sentezini ve hemoglobin gen transkripsiyonunu uyarır. Retikülositlerin matürasyonunu ve kemik iliğinden salıverilmesini kolaylaştırır. Eritropoetin üretim hızı, renal

korteksteki eritropoetin üreten hücrelerdeki oksijen düzeyi ile ayarlanır. Renal oksijen düzeyindeki azalma, eritropoetin sentezini uyarır (203).

Nefrotik sendromlu hastalarda, üriner kayıp nedeniyle, plazma eritropoetin düzeyleri düşük olarak bulunur. Deneysel hayvan çalışmaları göstermiştir ki, nefrotik sendromlu hastalarda rölatif eritropoetin eksikliği mevcuttur. Bu duruma neden olarak, eritropoetin renel kaybı yanında, dağılım volümünün genişlemesi ve subnormal biyosentezi de sorumlu tutulmaktadır. Anemi ve hipoksiye eritropoetin cevabı subnormaldir (28,203).

Nefrotik sendromlu hastaların bazılarında, hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit değerleri artmış olarak saptanır. Bu olguların bir kısmında neden, sıkı sodyum kısıtlaması, diüretik tedavisi ve hızlı ödem oluşumu sonucu meydana gelen hemakonsantrasyondur. Ancak bir kısım olguda ise gerçekten de eritrosit kitlesinde artış mevcuttur. Bu durumun nedeni, alveoler hipoventilasyona bağlı olarak eritropoetin üretiminin artmasıdır. Bazı hastalarda ise, intrarenal mikrotrombüs oluşumuna bağlı renal hipoksiye sekonder olarak eritropoetin üretiminin artmasıdır (203).

HİPOFİZ-GONAD AKSI: Nefrotik sendromlu hastalarda, gonadal fonksiyonlarda ve seks hormonu düzeylerinde değişiklikler saptandığı rapor edilmiştir. Seks hormonlarının ve bu hormonların plazmada bağlandığı proteinlerin (örnek: seks hormon bağlayan globin) üriner kaybı, gonadal hormon eliminasyon hızını artırmaktadır. İlave olarak, ağır proteinürinin katabolik etkisi de, gonadal fonksiyonları negatif yönde etkiler (84,203).

Deneysel çalışmalarda, nefrotik sendromlu ratlarda, plazma testosteron düzeylerinde belirgin azalma, serum lüteinizan hormon (LH) düzeylerinde ve üriner testosteron itrahında belirgin artış saptandığı rapor edilmiştir. Testosteron ve seks hormon bağlayıcı proteinin artmış üriner kaybı nedeniyle, plazma testosteron düzeylerinde azalma gözlenir. Plazma testosteron düzeyindeki düşüklüğe sekonder olarak, LH sentezi ve salınımı uyarılır. Bunlara ilave olarak, hipoproteinemiye bağlı katabolik hızdaki artış nedeniyle, gonadal steroidogenezde de bozulma olmaktadır. Ayrıca nefrotik sendromlu hastalarda, gonadotropin salıverici hormona karşı hipofiz cevabının korunduğu saptanmıştır (84,203).

TİROİD HORMONLARI: Hem tiroksin (T4) hem de triiodotironin (T3), dolaşımda belirli proteinlere bağlı olarak taşınır. T3, tiroksin bağlayan globuline (TBG) bağlanır. T4, hem TBG hem de tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA) bağlanır. Nefrotik sendromlu hastalarda, üriner TBG itrahi nedeniyle, plazma TBG düzeyleri düşük olarak saptanır. Ayrıca anlamlı derecede, T4 ve T3'ün de proteinlere bağlı olarak üriner yolla kaybedildiği rapor edilmiştir. İdrarla anlamlı miktarda T4 kaybına rağmen, serum total T4, serbest T4 ve tiroid stimule edici hormon (TSH) düzeyleri genellikle normal sınırlardadır. Ancak serum total T3 ve serbest T3 düzeyleri genellikle düşüktür. Paradoksal olarak, üriner T4 kaybı, T3 kaybından daha fazladır. Bu gözlemler, diğer kronik durumlarda olduğu gibi nefrotik sendromlu hastalarda da, T4'ün T3'e periferik dönüşümünün azaldığını destekler niteliktedir. TBPA'ye bağlı T4'ün üriner kaybı, TBG'ye bağlı T4 kaybından daha fazladır. Bunun nedeni, TBPA'ye bağlı T4 kompleksinin daha düşük moleküler ağırlıkta olmasıdır (2,84,203).

Nefrotik sendromlu hastalarda, tiroid hormonlarının ve onları bağlayan proteinlerin (TBG, TBPA) anlamlı derecede üriner kaybına rağmen, TSH düzeyleri genellikle normal veya hafif yükselmiştir ve hastalar ötroiddirler. Bu gözlemler, üriner kaybın, genellikle tiroid hormon sentezinin artırılarak kompanse edildiği görüşünü destekler niteliktedir. Bununla birlikte, üriner tiroid hormon kaybının ileri boyutlarda olduğu bazı nefrotik sendromlu hastalarda, aşikar klinik hipotiroidizm ortaya çıkar. Bu hastalarda, primer tiroid hastalığı olmaksızın, serum T3 ve T4 düzeyleri belirgin olarak düşük, TSH düzeyleri ise yüksektir. Aşikar klinik hipotiroidi ortaya çıkmış nefrotik sendromlu hastalarda, altta yatan hastalığın remisyona girmesi ile hipotiroidi tablosu düzelir. Hastalığın rekürrensi ile hipotiroidi tablosu tekrarlar. Bu olgulara eksojen T4 replasmanı, hızlı üriner kayıp nedeniyle, serum tiroid hormon tablosunu düzeltmez (84,203).

Nefrotik sendromlu hastalarda, üriner tiroid hormon kaybı ile birlikte bu hormonların ihtiva ettiği iyod da kaybedildiğinden, iyod eksikliği oluşarak, tiroid hormon biyosentezi baskılanabilir. Subklinik hipotiroidizmin, nefrotik sendromlu hastalarda görülen hiperlipideminin oluşumunda rolü olup olmadığı konusu henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır (203).

Tiroid hastalıkları, genel popülasyonda en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Bu nedenle, nefrotik sendromlu hastalarda, renal hastalığa bağlı olmaksızın tiroid hastalığı oluşabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca bazı sistemik hastalıklar, tiroid bezi ve böbreği eş zamanlı olarak tutabilir (örnek: sistemik lupus eritematosus gibi bazı otoimmün hastalıklar, tiroidit yanında, ağır proteinüri ile birlikte seyreden nefropatiye de neden olabilir) (203).

VİTAMİN D: Nefrotik sendromlu hastalarda, idrarla kaybedilen proteinlerden biri de kolekalsiferol bağlayan proteindir (vitamin-D bağlayan protein , DBP). DBP, 59 kd. ağırlığında, nefrotik glomerüllerden kolaylıkla filtre olabilen bir proteindir. 25-hidroksikolekalsiferol (25-(OH)D3), dolaşımda DBP'e bağlı olarak taşınır. Bu nedenle DBP'in üriner kaybı, 25-(OH)D3 kaybı ile birliktedir. Serum 25-(OH)D3 düzeylerindeki azalmaya ilave olarak, serum total 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-(OH)2D3)düzeyleri de normal veya azalmıştır (2,84,203).

Nefrotik sendromlu hastalarda, hipoalbuminemiye sekonder olarak proteine bağlı kalsiyum azalması nedeniyle hipokalsemi oluşabilirse de, diğer bir neden olarak, iyonize kalsiyum azalması gösterilebilir. Aynı zamanda, fekal yolla kalsiyum atılımının arttığı da rapor edilmiştir. Bazı nefrotik sendromlu hastalarda, böbrek yetmezliği olmaksızın, sekonder hiperparatiroidi ve buna bağlı kemik değişiklikleri (osteomalazi ve osteitis fibroza sistika) meydana gelebilir (84).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Koenig ve ark.'ları, nefrotik sendromlu hastalarda, serum total 1,25-(OH)2D3 düzeylerinin belirgin olarak azaldığını, fakat serum serbest 1,25-(OH)2D3 düzeylerinin normal olduğunu rapor etmişlerdir. Bunun nedeni, DBP'nin üriner kaybı nedeniyle, DBP'e bağlanan 1,25-(OH)2D3 miktarının azalmasıdır. Fizyolojik olarak önemli olan serbest form olduğundan, nefrotik sendromlu hastaların ancak çok az bir kısmında (persistan veya sık tekrarlayan), hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi görülebilir. Bu nedenle, nefrotik sendromlu hastaların tümünde, vitamin D replasman tedavisi önerilmemektedir. Vitamin D tedavisi, persistan iyonize kalsiyum düşüklüğü ve/veya sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik hastalığı (renal yetmezlik olmaksızın) saptanan nefrotik sendromlu hastalara uygulanmalıdır. Khamiseh, nefrotik sendromla ilgili deneysel

çalışmasında, 25-(OH)D3'ün intestinal emiliminin normal olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, nefrotik sendromlu hastalara, vitamin D replasman tedavisi gerekiyorsa, oral yoldan uygulanabileceğini rapor etmiştir (84).

Mizokuchi ve ark.'ları, nefrotik sendromlu hastalarda, ağır proteinüriye sekonder olarak oluşan proksimal tubulus disfonksiyonu nedeniyle, renal 25-(OH)D3-1hidroksilaz aktivitesinde defekt oluştuğunu rapor etmişlerdir. Bu nedenle, nefrotik sendromlu hastalarda, renal disfonksiyon derecesinden bağımsız olarak renal 1 α -hidroksilaz aktivitesi azalabilmektedir. Buna bağlı olarak ise kalsitriol sentezi bozulmaktadır (84,203).

KORTİKOSTEROİDLER: Nefrotik sendromlu hastalarda, kortikosteroid bağlayan globulin idrarla kaybedilmekte ve serum total 17-hidroksikortikosteroid düzeyleri azalmış olarak bulunmaktadır. Ancak proteine bağlı olmayan kortizol oranı arttığı için semptomatik hipokortizolizm görülmemektedir (84).

ESER ELEMENT EKSİKLİKLERİ: Serüloplazmin ve transferinin üriner kaybı, nefrotik sendromlu hastalarda sık rastlanan bir özelliktir. Eser elementleri taşıyan bu proteinlerin kaybı, serum bakır ve demir düzeylerinin düşük olmasına yol açar. Nefrotik sendromlu olgularda, nadiren, demir tedavisine rezistan hipokrom mikrositer anemi meydana gelebilir. Cartwright ve ark.'ları, nefrotik sendromlu hastalarda, eritrositlerdeki bakır miktarının azaldığını rapor etmişlerdir (84,189).

Nefrotik sendromlu hastaların bazılarında, serum çinko düzeylerinin düşük olarak saptandığı rapor edilmiştir. Dolaşımdaki çinkonun yaklaşık olarak 2/3'ü albumine bağlıdır. Çinkonun artmış üriner kaybına bağlı olarak, serum ve saç çinko düzeyleri düşük olarak saptanır. Çinko eksikliği, çocuk hastalarda büyüme geriliğine yol açar. Ayrıca hem erişkin hem de çocuk hastalarda, bozulmuş immun cevap ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur (84,189).

ENFEKSİYONLARA YATKINLIK VE İMMÜNİTE BOZUKLUKLARI: Nefrotik sendromlu hastalarda, enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına yol açacak pek çok faktör mevcuttur. Bunlar, serum immunglobulin

düzeylerinin düşük olması, hücrel immunitede defekt, yetersiz opsonizasyon, vitamin D eksikliği, immunosupressif tedavi, asit gelişimi, malnutrisyondur (34,84,176).

Spesifik antikor yokluğunda, kapsüllü bakterilerin yıkımından temel olarak sorumlu olan faktör B (C3 proaktivatör), faktör D ve düşük molekül ağırlıklı kompleman komponentlerinin üriner kaybı sözkonusudur. Bu nedenle, Streptococcus pneumonia başta olmak üzere, kapsüllü mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmıştır. Krensky ve ark.'ları, nefrotik sendromlu çocukların, yaklaşık olarak %6'sında peritonit oluştuğunu rapor etmişlerdir. Peritonit oluşan hastaların yarısında Streptococcus pneumonia, %28'inde ise Escherichia coli'nin izole edildiğini bildirmişlerdir (84).

Malnutrisyon ve ödem sonucu ciltte oluşan değişiklikler nedeniyle sellülit riski artmıştır. Sellülit ise ödematöz dokularda hızla ilerleme gösterir niteliktedir (84).

Nefrotik sendromlu hastalarda gözlenen defektif hücrel immuniteden sorumlu tutulan faktörler; vitamin D eksikliği, transferin eksikliği, çinko eksikliği ve hiperlipidemidir (84).

Nefrotik sendromlu hastalarda; serum IgG düzeylerinin düşük, IgM ve E düzeylerinin yüksek olduğu, dolaşımda immun komplekslerin bulunduğu, supressör T lenfositlerin aktive olduğu ve lenfosit proliferasyonunun baskılandığı rapor edilmiştir (84,92,104,105,107,175). Hinoshita ve ark.'larının yaptıkları klinik bir çalışmada, nefrotik sendromlu hastalarda, lenfositler tarafından interlökin-2 (IL-2) üretimi araştırılmıştır. Bu amaçla, otolog mikst lenfosit kültürü yöntemi kullanılarak, hastaların T lenfositleri, otolog non-T hücreleri ile uyarılmıştır. Sonuçta, bu grup hastalarda, T lenfositleri tarafından IL-2 üretiminin düşük olduğunu saptamışlardır. IL-2, T lenfositlerin büyüme ve proliferasyonu için gereklidir. Aynı zamanda, T lenfosit fonksiyonlarını düzenlemede önemli role sahiptir. IL-2 üretiminin düşük olması ise hücrel immun cevabın defektif olmasına yol açmaktadır (34,92).

Doğal öldürücü (natural killer, NK) hücreler, hem lenfosit hem de monositlerin özelliklerine sahiptir. Büyük granüler lenfosit olarak bilinen NK hücreler, daha önceden in-vivo sensitizasyona ihtiyaç göstermeden, tümör hücrelerini ve virüsle enfekte hedef hücreleri lizis etme yeteneğine

sahiptir. Dohi va ark.'ları, primer glomerüler hastalıklarda, NK aktivitesinin azaldığını rapor etmişlerdir (40).

İmmunglobulin düzeylerinde ileri derecede düşüklük saptanan nefrotik sendromlu erişkin hastalar ve 2 yaş altındaki tüm nefrotik sendromlu hastalara, pnömokok aşısı uygulanmalıdır. Nefrotik sendromlu hastalarda intravenöz immunglobulin kullanımı konusu tam olarak açıklık kazanmamıştır. Günümüzde, sekonder antikor eksikliği olan hastalardaki intravenöz immunglobulin kullanımı ile ilgili koşullar şunlardır (84):

- (1) Belirgin hipogamaglobulinemi (serum IgG<200mg./dl. veya total IgG+IgM+IgA<400mg./dl.)
- (2) Doğal antikor seviyesinin düşüklüğü
- (3) Standart aşılarla cevabın yokluğu veya zayıf olması
- (4) Enfeksiyon ajanlarına karşı antikorların yokluğu

B-HELİKOBAKTER PİLORİ

1-TARİHÇE:

Barry Marshall ve Robin Warren'in 1983'de, gastrik biyopsilerden HP'yi izole etmelerinden sonra, gastrik bakteriyoloji ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır (42,168). Sonuçta, mide hastalıklarıyla ilgili sınırlı olan bilgilerimiz hızla artmıştır. Bu çalışmalar sonucundaki ilk veriler; HP'nin, sık görülen üst gastrointestinal sistem hastalıklarında etiyolojik bir rol aldığı şeklindeydi (42).

Spiral organizmaların, ilk olarak 1893'de köpeklerin midelerinde, 1896'da ise kedi ve farelerin midelerinde saptandığı rapor edilmiştir (42,168). Yüzyılın başlarında ise, ülseratif karsinomalı hastaların mide muhteviyatında benzer organizmaların bulunduğu rapor edilmiştir. Daha sonraki çalışmalar, bu sonuçları doğrulamış ve sağlıklı kişilerde bu organizmaların olmadığı saptanmıştır (42).

1938'de Doenges tarafından yapılan otopsi çalışmalarında, insan midesinde spiral organizma prevalansı %43 olarak saptanmıştı. Ancak, o zaman, bu organizma ile değişik mide hastalıkları arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülmemiştir (42,168).

Palmer, 1954'de, 1000 hastadan alınan gastrik biyopsi örnekleri ile yaptığı histolojik çalışmada, bu organizmalar ile gastrik hastalıklar arasında muhtemel ilişkilerin bulunabileceğini ileri sürmüştür (42,168).

HP'nin keşfinden önce, pek çok yazar, bazı olgularda midede lokalize endojen üreaz aktivitesinin bulunduğunu rapor etmişlerdir. Gastrik üreaz aktivitesini ilk olarak Luck ve Seth, 1924'de tanımlamışlardır. Kornberg ve Davis, 1955'de gastrik üreazın temel olarak mide korpusunda lokalize olduğunu rapor etmişlerdir (42,168).

1975'de Steer ve Colin-Jones, gastrik ülserli hastalarda, bakterinin, mide mukozasında mukus tabakası altında bulunduğunu rapor etmişlerdir (42,168). Ayrıca bu bakterinin gastrik mukozal direnci azaltarak, ülserasyona predispozisyon oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar bu bakterinin kültürünü yapmak istemişler, ancak kültür ortamında kontaminasyon sonucu *Pseudomonas aeruginosa* üremesi nedeniyle sonuç alamamışlardır. Bu tarihten sonra, gastrik bakterilerin, peptik ülser hastalığının patogenezinde rolü olabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır (42).

2-MİKROBİYOLOJİ:

Helikobakter ismi, ilk olarak 1989'da yayınlanmıştır. İlk tanımlandığında, *H.pylori* ve *H.mustelae* olmak üzere iki tipi bilinmekteydi. Daha sonra diğer tipleri (toplam dokuz adet) tanımlanmıştır (72,87,117).

HP; unipolar, multiflagellalı, 0.5-1.0 µm. genişliğinde, 2.5-4.0 µm. boyunda gram negatif spiral organizmadır. İnsan mide mukozasında spiral şekildedir. Fakat kültüre edildiği ortamda, spiral formunu kaybeder veya az sayıda spiral şekilli bakteri bulunur (72).

HP'nin dış yüzeyinde 40 nm. kalınlığında glikokaliks yapısında bir tabaka bulunur. HP'nin iki kutbunda 2.5 µm. uzunluğunda, 30 nm. kalınlığında 4-6 adet flagella (kamçı) bulunur (72,206).

HP, zorunlu mikroaerobdur. Kültür ortamında, optimum oksijen konsantrasyonu %2-8'dir (72). HP, enerjisini oluşturmak için karbonhidratları kullanmaz. Organik asit ve aminoasitleri kullanır (Krebs siklusu yoluyla enerjisini temin eder). Mendz ve Hazell, nükleer manyetik rezonans yöntemi ile pentoz-fosfat yolağının oksidatif ve non-oksidatif fazları için gerekli enzimlerin, HP'de mevcut olduğunu göstermişlerdir (72,134).

HP, üreaz enzimi dışında katalaz, proteaz, fosfolipaz A ihtiva eder (72,95,206). HP ile enfekte mukus, normal yapısına oranla daha az hidrofilitiktir (72,91,183).

Evans, HP'nin yüzeyini kaplayan fibriller yapıda solubl hemagglutininlerin bulunduğunu saptamıştır. Hemagglutininler, HP'nin insan midesine bağlanmasında önemli rol oynar. HP, midede spesifik olarak fosfatidiletanolamin yapısındaki gliserolipid reseptörlere bağlanır (26,72,138,206).

HP dışında, gastrik veya non-gastrik patoloji oluşturan helikobakter genusuna ait pek çok bakterinin mevcut olduğu tespit edilmiştir. Bunlar (117);

HELİKOBAKTER GENUSU:

A-)GASTRİK HELİKOBAKTER'ler;

- H.pylori
- H.mustelae
- H.felis
- H.nemenstrinae
- H.acinonyx
- Gastrospirillum hominis

B-)NON-GASTRİK HELİKOBAKTER'ler;

- H.fennelliae
- H.cinaedi
- H.muridarum

3-PATOGENEZ:

HP enfeksiyonu, hemen daima inflamasyonla birlikte. Bununla birlikte, peptik ülser ve gastrik karsinoma, kronik olarak HP enfeksiyonu mevcut hastaların sadece bir kısmında gözlenir. Muhtemelen, hem bakteriye hem de konağa ait faktörler, bu farklı cevaba neden olurlar (46,95).

Goodwin, HP'nin, lokal mukozal savunma sistemini bozarak gastroduodenal hasara yol açtığını öne sürmektedir ('Leaking-roof' hipotezi). Bu görüşe zıt olarak, Levi ve ark.'ları, HP'nin antral gastrin salınımını arttırdığını, buna bağlı olarak gastrik asiditenin artarak

gastroduodenal hasarın oluştuğunu öne sürmektedirler ('Gastrin-link' hipotezi) (46).

HP'ye bağlı gastrik patoloji, virölans faktörlerine ve patojenik mekanizmalara bağlıdır. Bu mekanizmalar şunlardır (46):

I-)HP'nin VIRÖLANS FAKTÖRLERİ:

- Spiral şekil ve hareketlilik
- Adaptif enzim ve proteinler (Üreaz, katalaz, gastrik asit sekresyonunu inhibe eden proteinler)
- Yapışma (Bakteriyel adezinler, epiteliyal hücre reseptörleri)

II-)HP'nin PATOJENİK MEKANİZMALARI:

1-)BOZULMUş MUKOZAL BÜTÜNLÜK ('Leaking-roof' hipotezi):

A-)Toksinler ve Potansiyel Toksik Enzimler;

- Sitotoksinler
- Üreaz
- Müsinaz
- Lipopolisakkaritler
- Lipaz
- Fosfolipaz A
- Hemolizin

B-)İnflamasyon ;

- Mukozal invazyon
- Nötrofil aktivasyonu
- Monosit ve makrofaj aktivasyonu
- Lökotrien B4
- Lökosit migrasyon inhibisyonu
- Fosfolipaz A
- Platelet aktive edici faktör
- Otoimmün fenomen
- Eozinofil infiltrasyonu ve degranölasyonu
- Bazofil ve spesifik Ig E

2-)GASTRİN DÜZEYLERİNDE ARTIş ;

- 'Gastrin-link' hipotezi
- Pepsin sekresyonu

-SİRAL ŞEKİL ve HAREKETLİLİK:

HP, ileri derecede visköz ortamlarda dahi iyi bir hareketliliğe sahiptir. Muhtemelen nedeni, spiral şekli ve flagellalarının bulunmasıdır. HP'nin aktif hareketliliğe sahip olması, gastrik lümendeki asit ortamdan hızla geçerek, nötral bir ortam olarak kabul edilen mukus tabakasına penetre olmasını sağlar (46,138).

-ADAPTİF ENZİM ve PROTEİNLER:

ÜREAZ: Üreaz enzimi, üreyi, amonyak ve suya hidrolize eder. HP üreazı, 550 kd. ağırlığında hekzamerik bir moleküldür. Üreaz, HP enfeksiyonu ve buna bağlı olarak gastrit oluşumunda temel rolü oynar. HP, üre yokluğunda, asidin ($\text{pH} < 3.0$) bakterisidal etkisine direnç gösteremez. 50 μmol gibi çok düşük konsantrasyonlarda bile üre varlığında, $\text{pH}=2.0$ değerlerinde bile asidin bakterisidal etkisinden korunur. Üreaz aktivitesi, HP için nitrojen kaynağının teminini de sağlar (46,138).

KATALAZ: Nötrofillerde, hidrojen peroksitten oluşan reaktif oksijen metabolitleri, HP üzerine toksik etkiye sahiptir. Katalaz enzimi, hidrojen peroksiti su ve oksijene hidrolize ederek, lipid peroksidasyonu ve protein denatürasyonu yolu ile bakterilerin (HP) ölmesine yol açan reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumunu önler. HP katalazı, sitoplazmik bir enzimdir. Moleküler ağırlığı 200 kd.'dur ve tetramer yapısındadır (46).

GASTRİK ASİT SEKRESYONUNUN PROTEİN İNHİBİTÖRÜ:

Pek çok HP suşu, pariyetal hücrelerin asit sekresyonunu inhibe eder. Bu inhibitör etki, gastrik epitel hücrelerine direkt toksik etki şeklinde değildir. Akut HP enfeksiyonu, gastrik asit sekresyonunun spesifik inhibisyonunu kolaylaştırır (46).

-YAPIŞMA:

Deneysel hayvan çalışmaları, HP'nin mide dışında gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında bulunmadığını göstermiştir. HP, primer olarak ya gastrik mukus sekrete eden hücrelere ya da mide dışında gastrik metaplazi odaklarına yapışır (46,144,145,196).

HP'nin spesifik bölgelere yapışması, fibriller hemaglutinin yapısında olan 31 kd. ağırlığındaki spesifik HP adezinleri ile mukozal epitelyal hücre reseptörleri arasındaki etkileşim sonucu olur. HP adezini; *Pseudomonas aeruginosa* tarafından oluşturulan güçlü bir virülen faktör olan ekso-enzim S ile antijenik olarak benzerlik gösterir (46).

HP için yüksek affiniteye sahip gastrik mukozal hücre reseptörleri; fosfatidiletanolamin, asialo-ganglioside GM1, asialo-GM2 ihtiva ederler. Orta derecede affiniteye sahip reseptörler ise ganglioside GM3 ve paragloboside ihtiva eder. HP'nin, gastrik mukozal reseptörler dışında, tip IV kollajen, laminin ve insan mukus tabakasına da yapıştığı gösterilmiştir (46,138).

-BOZULMUŞ MUKOZAL BÜTÜNLÜK:

İntakt gastrik mukozal bariyer; gastrik epiteliyal hücreler ve mukus tabakasından oluşur ve submukozal dokuları, mide asidinden korur (46,48,74,90,169,178,183). Bozulmuş mukozal bütünlük, hidrojen iyonlarının geri diffüzyonuna ve submukozal hasara, sonuçta ülser oluşumuna neden olur (46,113,123). Mukozal bütünlük; toksinler, potansiyel toksik enzimler ve inflamasyon nedeniyle bozulabilir (12,16,46,70,128).

SİTOTOKSİNLER: HP suşlarının %50-60'ı, vakuolizasyon oluşturan sitotoksin üretir. Vakuolizan sitotoksin, önemli bir virülan faktördür. Peptik ülser mevcut hastalardan izole edilen HP suşlarının, vakuolizasyon aktivitesi, sadece gastrit mevcut hastalardan elde edilen HP suşlarına oranla daha fazladır (46,61,65,95,187,206).

ÜREAZ: Üreaz aktivitesi, gastrik hücreler ve mukus üzerine direkt toksik etki oluşturur. Üreaz enzimi tarafından oluşturulan amonyak toksik etki gösterir. Triebing ve ark., kronik renal yetmezlikli HP pozitif hastalarda, mide suyu amonyak konsantrasyonları ile gastrik inflamasyonun şiddeti arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğunu rapor etmişlerdir. Ürenin hidrolizi sonucu oluşan amonyağın mukus tabakasında birikimi, gastrik mukusun iyonik bütünlüğünü bozar. Hidrojen iyonlarının gastrik mukozaya doğru geri diffüzyonuna izin verir. Sonuçta doku hasarı oluşur (46,138).

MÜSİNAZ: Kronik HP enfeksiyonu, gastrik hücreleri örten mukus tabakasında defekt ile birliktedir. Bunun nedeni, mukus sekresyonu inhibisyonu veya sekresyondan sonra yıkılmasıdır. HP, gastrik mukusu hasara uğratan proteaz (müsinaz) salgılar. Müsinaz ile gastrik mukusun hasara uğratılması, mukusun normal bariyer fonksiyonunu bozarak, hidrojen iyonlarının geriye diffüzyonunu kolaylaştırır. Gastrik epiteliyal

hücrelerde hasara neden olur. Gastrik mukus viskozitesinin azalması, HP'nin gastrik mukozaya doğru penetrasyonunu kolaylaştırır (46).

LİPOPOLİSAKKARİT(LPS): Laminin, epiteliyal hücre bütünlüğü için gerekli ekstrasellüler matriks proteindir. HP polisakkariti, lamininin kendi spesifik reseptörüne bağlanmasını önleyerek, gastrik mukozal bütünlüğün bozulmasına yol açar (46,138).

LİPAZ ve FOSFOLİPAZ A: HP, lipaz ve fosfolipaz A enzimi ihtiva eder. Mukozal lipid ve fosfolipidler; gastrik mukus viskozitesinin temininde, hidrojen iyonlarının geri diffüzyonunun önlenmesinde, mukus tabakasının hidrofobisitesinin temininde önemli rol oynar. Ancak HP'ye bağlı olarak fosfolipid ve lipidlerin lizisi, gastrik mukus tabakasının koruyucu fonksiyonunu ciddi derecede bozar (46).

HEMOLİZİN: HP tarafından salgılanan hemolizin, üreaz aktivitesinden bağımsız olarak sitotoksik etki gösterir. İnflamasyona yol açabilir. Sonuçta gastrik mukozal bariyerde hasara neden olabilir (46,206).

-İNFLAMASYON:

İnflamasyonun, gastrik mukozal bariyerin bütünlüğünü bozduğu düşünülmektedir (46):

MUKOZAL İNVAZYON: Genel olarak gastrik biyopsilerde, HP'nin, yüzey mukus hücrelerine yakın ya da mukus içinde bulunduğu gözlenir. Bununla birlikte immunité defektinin bulunduğu bireylerde, az sayıdaki HP'nin lamina propria'yı invazyona uğrattığı şeklinde birkaç çalışma sonucu bildirilmiştir. HP, kültür ortamında hücreleri invaze eder. Fakat HP, in-vivo ortamda nadiren mukozal invazyon gösterir. Bunun nedeni, HP'nin intrensek invazibilitesinin yokluğu ya da invazyondan sonra hızla dokudan uzaklaştırılmasıdır. Bu gözlemlerin iki önemli sonucu vardır; (A) İnvazyon, HP antijeninin immun sisteme sunulmasının bir yolu olabilir.(B) İnvazif HP, kemoterapotiklere direnç göstererek, eradikasyon güçlüğüne neden olabilir (46).

NÖTROFİL AKTİVASYONU: HP, nötrofil kemotaksisine yol açan peptid salgılar (46).

MONOSİT ve MAKROFAJ AKTİVASYONU: HP'nin solubl yüzey proteinleri, monosit yüzeyindeki HLA DR antijenleri ve interlökin 2

reseptör ekspresyonunu artırır. Ayrıca interlekin 1 ve tümör nekroze edici faktör gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini ve reaktif oksijen metaboliti süperoksit anyonlarının sekresyonunu artırır. Bu aktivasyon, lipopolisakkarit bulunmasından bağımsızdır. İn-vivo, HP proteinleri, mukozal monositleri veya lamina propria'da bulunan makrofajları aktive eder (7,19,46,49).

LÖKOTRIEN B4: Nötrofillerde araşidonik asitten sentez edilen lökotrienler, gastrik mukozada kemotaksik ve sitotoksik etkiye sahiptir. HP ile enfekte gastrik mukozadaki lökotrien B4 düzeyleri, HP ile enfekte olmamış olgulara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İlave olarak, akut inflamasyonun bulunduğu gastrik mukozada, inflamasyon olmayan gastrik mukozaya oranla lökotrien B4 düzeyleri yüksek bulunmuştur. HP ile birlikte olan gastritin oluşumunda endojen lökotrienler önemli bir rol oynar. HP enfeksiyonu ile birlikte olan nötrofilik inflamasyona sekonder olarak lökotrien B4 düzeylerinin arttığı, böylece inflamasyonun şiddetinin daha da arttığı kabul edilmektedir (46).

LÖKOSİT GÖÇÜNÜN ÖNLENMESİ: HP pozitif bireylerde, HP negatif bireylere oranla lökosit göçünde anlamlı derecede inhibisyon saptanmıştır. Bu şekilde azalmış kemotaksis, HP ile birlikte olan inflamasyonda, lökositlerin gastrik dokudan uzaklaşmasını önler (46).

FOSFOLİPAZ A (PLA): HP, PLA aktivitesine sahiptir. PLA ile oluşan membran fosfolipidlerinin yıkımı sonucu araşidonik asit oluşur. Araşidonik asitten ise lökotrienler, prostaglandinler ve tromboksan oluşur. Bu bileşikler kemotaksiktir ve hücre membranı permeabilitesini bozarlar (46,138).

PLATELET AKTİVE EDİCİ FAKTÖR (Paf): Paf, güçlü bir inflamatuvar mediatördür. Paf, gastrik ülser gibi şiddetli patolojik değişiklikler oluşturabilir. HP ile enfekte duodenal ülserli hastaların gastrik biyopsi materyelinde Paf prekürsörleri tespit edilmiştir. HP, gastrik mukozada Paf'ın lokal üretimini sağlayarak mukozal hasara neden olur (19, 39,46).

OTOİMMUN FENOMEN: HP enfeksiyonu, insan gastrik antrum antijenleri ile çapraz reaksiyon veren antikör oluşumunu uyarır (46).

EOZİNOFİL İNFİLTRASYONU ve DEGRANÜLASYONU: Mc Govern, HP pozitif antral gastritli bireylerde, kontrollere oranla eozinofil

infiltrasyonunun anlamlı derecede daha fazla olduğunu rapor etmiştir. Kronik gastritin şiddeti ile eozinofil sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Eozinofiller, bakteriye bağlı kemotaksik faktörlerin etkisiyle lamina propria'da birikirler. Plazma hücreleri tarafından lokal olarak sekrete edilen Ig A, eozinofillerin degranülasyonunu uyarır. Sonuçta mukozal bariyeri hasara uğratan katyonik proteinler açığa çıkar (46).

BAZOFİL ve SPESİFİK Ig E: HP, bazofillerden histamin salınmasını uyarır. HP enfeksiyonu, Ig E ile ilgili immun cevapla birliktedir. HP antijeni, mast hücresi yüzeyindeki spesifik Ig E ile birleşince, mast hücresinden vazoaktif mediatörler ve kemotaksik faktörler açığa çıkar. Bu ise mevcut inflamasyonun şiddetinde artışa neden olur (1,46).

-GASTRİN DÜZEYİNDE ARTIŞ ('Gastrin-link hipotezi'):

Gastrin, antral G hücreleri tarafından salgılanan bir peptittir. Pariyetal hücrelerin asit sekrete etmesini uyarır. Antral HP enfeksiyonu ve duodenal ülser mevcut hastalarda bazal ve gıda ile uyarılmış gastrin düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu gözlemler, gastrik antrumdaki HP enfeksiyonunun antral gastrin salınımını artırdığını gösterir (19,38,46,78,83,94).

HP üreazının üreyi hidrolize ederek oluşturduğu amonyak, gastrik epiteli örten mukus tabakasındaki pH'yı artırır. Bu şekilde intraluminal asit ile gastrin salınımını önleyen normal feed-back mekanizmasını bozar (46).

Artmış gastrin düzeyleri, gastrik pariyetal hücreleri uyarak gastrik asit sekresyonunu artırır. Ayrıca gastrik pariyetal hücre kitlesini artırır. Sonuçta artmış asit sekresyonu, duodenal ülser gelişimine neden olur (25,38, 46,123,129).

HP ile enfekte gastrik mukozada, kontrol grubuna göre histamin konsantrasyonu anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Mukozal histamin konsantrasyonunun azalması, kronik olarak yüksek gastrik asit sekresyonu nedeniyle histamin depolarının artmış mobilizasyonunu yansıtır (46).

PEPSİN SEKRESYONU: Pepsin, gastrik asit varlığında, pepsinojenden oluşan aktif proteolitik bir enzimdir. Gastrin

konsantrasyonlarındaki artış sonucu luminal pepsin aktivitesinin artması, gastrik mukus tabakasında yıkıma neden olur (19,46,138).

4-HP'ye BAĞLI GASTRİK PATOLOJİ:

HP, noneroziv nonspesifik gastritin (kronik gastrit) en sık nedenidir (173).

Histolojik gastrit sınıflandırması (173):

- (A). Eroziv ve hemorajik gastrit
- (B). Noneroziv nonspesifik gastrit (kronik gastrit)
- (C). Spesifik gastrit

HP'ye BAĞLI GASTRİTİN ENDOSKOPIK GÖRÜNÜMÜ: Genel olarak, noneroziv nonspesifik gastritin varlığı veya şiddeti ile endoskopik görünüm arasında çok zayıf bir korelasyon vardır (93,173). Bu durumun tek istisnası, HP gastriti mevcut çocuklardır. Bu çocuklarda, endoskopik olarak gözlenen antral nodularite, lenfoid hiperplazi nedeniyledir. Akut HP enfeksiyonu esnasında, endoskopik olarak mukozada şişlik ve erozyon saptanan 7 hasta rapor edilmiştir. Endoskopik anormallikler, antibiyotik tedavisinden sonra belirgin olarak düzelmiştir (173).

HP'ye BAĞLI GASTRİTİN HİSTOPATOLOJİSİ: HP, sıklıkla gastrik yüzey epitelini örten mukus tabakasında bulunur. HP kolleksiyonunun altında yer alan gastrik mukozada, hemen daima inflamasyon ve epiteliyal değişiklikler gözlenir. HP gastriti, sıklıkla hafif yüzeysel kronik aktif gastrit şeklindedir. Fakat HP'nin daha sık görüldüğü az gelişmiş ülkelerde, inflamasyonun şiddeti daha fazla olabilir. HP gastritinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mikst mononükleer ve nötrofilik infiltrasyon şeklindedir. İnflamasyonun şiddeti değişkendir. Histolojik yapının korunduğu, lamina propria'da minimal inflamatuvar infiltrasyondan, yoğun inflamasyonla karakterize şiddetli gastrite kadar değişik derecelerde olabilir. Çok şiddetli olgularda, yüzey epitelinde intraepiteliyal nötrofiller ve mikroabseler görülebilir. Nötrofiller, normalde gastrik mukozada bulunmazlar. Bu nedenle, gastrik mukozada herhangi bir nötrofil birikimi anormaldir. Diğer taraftan, normalde lamina propria'da, mononükleer hücreler bulunur. HP gastritinde, kronik inflamatuvar hücrelerde (plazma hücreleri ve lenfositler) belirgin artış gözlenir (173).

Çocuklarda HP'ye karşı inflamatuvar cevap erişkinlerden farklılık gösterir. Çocuklarda, özellikle antrumda endoskopik olarak gözlenen nodularite, lenfonodüler hiperplaziye bağlıdır. Lamina propria'daki lenfoid agregatlar, sıklıkla aktif germinal merkezler ihtiva eder. İlave olarak nötrofilik infiltrasyonun derecesi, erişkinlere göre daha azdır. Erişkinlerde ise lenfonodüler hiperplazi sık görülmez. Görüldüğü zaman ise folliküler gastrit olarak isimlendirilir (143,173,190).

HP pozitif bireylerden alınan gastrik biyopsilerde, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek oranda epiteliyal anormallikler bulunduğu rapor edilmiştir. Bu değişiklikler ; münin eksikliği, nükleer polarite kaybı, nükleer genişlemedir (173).

HP, midedeki intestinal metaplazi alanlarında görülmez. Duodenal bulbusta ve sadece gastrik metaplazi odağında bulunur (173).

HP gastriti, HP'nin eradikasyonundan sonra düzelir. HP enfeksiyonu relapsı ile gastrit tekrar ortaya çıkar (173).

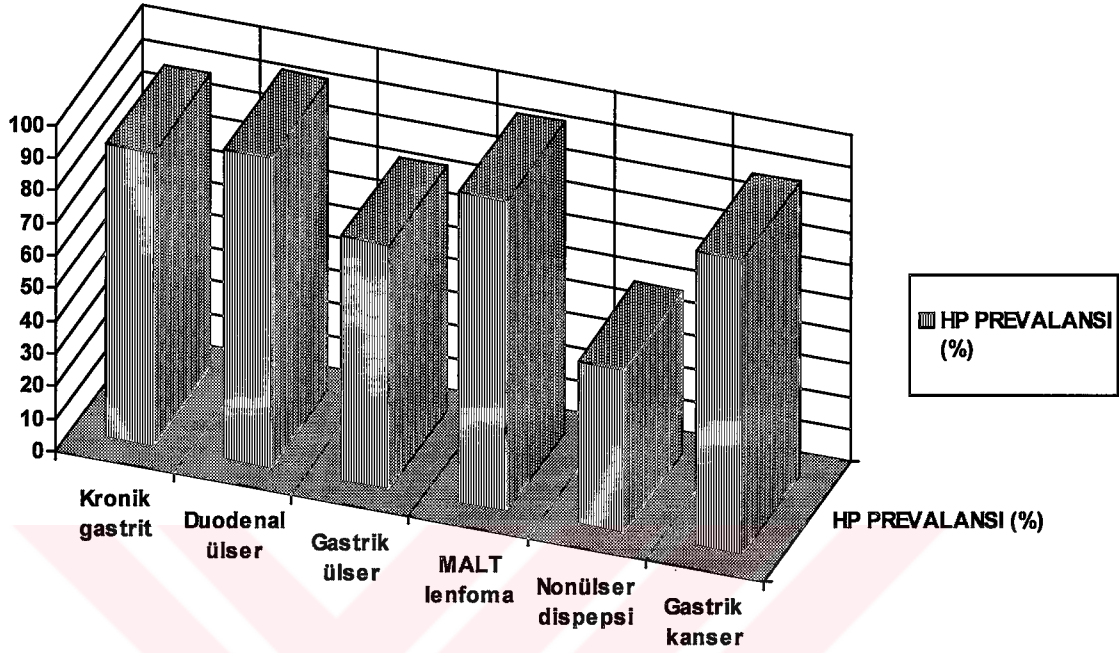
5-EPİDEMİYOLOJİ:

HP enfeksiyonu, dünyadaki en yaygın gastrointestinal bakteriyel hastalıktır. Kronik gastritin temel nedenidir. Duodenal ülserli hastaların %95'inde, gastrik ülserli hastaların %70-80'inde, nonülser dispepsili hastaların ise %50'sinde HP enfeksiyonu mevcuttur. HP ile enfekte olan hastalarda, peptik ülser gelişme riski, kontrollere oranla en az 4 kat daha fazladır (9,76,125,132, 152,154,192).

Farklı ülkelerde ve farklı yaş gruplarında, HP enfeksiyonu prevalansı büyük farklılıklar gösterir. HP enfeksiyonu yıllar boyu sürer. Spontan eradikasyon son derece nadirdir (132,201).

HP enfeksiyonunun, epidemiyolojik olarak iki farklı formu tanımlanmıştır; (A). Gelişmekte olan ülkelere görülen karakteristik formda, çocukların büyük bir kısmı hayatlarının erken dönemlerinde HP ile enfekte olmaktadır. Farklı yaş gruplarındaki erişkinlerin hemen tamamı, kronik HP enfeksiyonuna sahiptir. Bu grupta HP seropozitivitesi, 0-20 yaş arasında %13-70, 30 yaş üzerinde %70-94'dür. (B). İkinci form, gelişmiş batı toplumlarında görülür. Bu toplumda, HP enfeksiyonu prevalansı 20 yaş üzerinde artış gösterir. Pediatrik yaşta enfeksiyon son

derece nadirdir. Bu grupta HP seropozitivitesi, çocukluk yaşlarında %5-15, 30-75 yaş arasında %20-65'dir (13,14,45,132,184).



Şekil 1: Değişik gastrointestinal sistem hastalıklarında HP enfeksiyonu prevalansı.

Yapılan çalışmalarda, aynı popülasyonda, farklı zaman periyotlarında doğan insanlarda HP enfeksiyonu prevalansının farklı olduğu saptanmıştır. Günümüzde, pediatrik HP enfeksiyonu sıklığı, geçmişe oranla daha azdır. HP enfeksiyonu prevalansının toplumlar arasında farklılık göstermesinden, sosyoekonomik koşullar dışında, genetik, hijyen düzeyi, yaşam tarzı gibi pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır (132).

HP enfeksiyonu için risk faktörleri, erişkinler için düşük sosyoekonomik sınıf, çocuklar için ise kötü yaşam koşullarına (aynı yatağı paylaşmak, kalabalık ortamda yaşamak) maruz kalmadır (71,132,158,186). Seksüel aktivite bir risk faktörü değildir. Seksüel yolla insandan insana geçiş nadirdir. Ailede HP ile enfekte bir çocuğun varlığı, enfeksiyonun yayılma kaynağını teşkil edebilir. HP enfeksiyonunun daha çok erkeklerde ve HLA-DQA gen polimorfizmi olanlarda daha sık görülmesi, genetik yatkınlığın önemini desteklemektedir. Üst gastrointestinal sistem sekresyonları ile temas eden gastroenterologlar ve diğer sağlık

alışanlarında, HP enfeksiyonu riski artmıştır. Bu bulgular, HP enfeksiyonunun oral-oral yolla geçişini destekler niteliktedir (82,132). HP'nin feesten kültüre edilmesi, bu enfeksiyonun fekal-oral yolla da geçebileceğini desteklemektedir (82,194). HP'nin, ev kedilerinin mide mukozasında da mevcut olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, bu hayvanlarla da HP enfeksiyonunun geçebileceği bildirilmektedir. Bunların dışında, dental plaklar ve su kaynaklarının da , HP enfeksiyonu için yayılım kaynağı olabileceği bildirilmiştir (82,109,132).

Yakın zamanda, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki asemptomatik populusyonda yapılan HP ile ilgili seroepidemiyojik bir çalışmada; HP enfeksiyonu prevalansının, yaşla birlikte arttığı, siyah ırkta, beyaz ırka oranla daha sık olduğu, sosyoekonomik durum ile yakından ilişkili olduğu, HP enfeksiyonu ile alkol, nonsteroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı veya sigara içimi arasında bir ilişki olmadığı, HP enfeksiyonunun en önemli yayılım yolunun fekal-oral yol olduğu rapor edilmiştir (132).

6-HELİKOBAKTER PİLORİ ve KRONİK GASTRİT:

Kronik gastrit, multifaktöriyel bir hastalıktır. Ancak biyolojik özellikleri, henüz tam olarak anlaşılamamıştır. şüphesiz, HP, kronik gastrit oluşumu için önemli bir etiyolojik faktördür (32,112). Histolojik kronik gastrit saptanan hastaların %63-86'sında, HP enfeksiyonunun mevcut olduğu saptanmıştır (124). Kronik gastrit patogenezesinden sorumlu tutulan tek neden, HP enfeksiyonu değildir. HP dışındaki başka etiyolojilere bağlı olarak da kronik gastrit oluşabilir (32).

KRONİK GASTRİTİN MORFOLOJİK SINIFLANDIRMASI: (31,32)

A-ATROFİK OLMAYAN

- Sperfisiel gastrit (SG)
- Diffüz antral gastrit (DAG)

B-ATROFİK (gland kaybı mevcut)

- Diffüz korpel gastrit (DCG)
- Multifokal antral gastrit (MAG)

DAG olgularında, diffüz, yoğun ve derin lenfoplazmositer infiltrasyon mevcuttur. Genellikle şiddetli HP enfeksiyonuyla birlikte. Atrofi, metaplazi veya karsinomaya dönüştüğü yolunda herhangi bir kanıt

yoktur. Reverzibl özelliktedir. Tedaviden sonra tamamen düzelir. Ancak bu durum (reversibilite), MAG olgularında görülmez (32).

Kronik gastritin sınıflandırmasında, patologlar ve klinisyenler tarafından en fazla kabul gören, Sydney sistemidir. Bu sistem, daha önce kullanılan pek çok sınıflandırmanın birleştirildiği bir özet şeklindedir (32).

Kronik gastrit, ilk olarak, 1920’de Osler tarafından tanımlanmıştır. Kronik gastrite yol açan en önemli neden, HP enfeksiyonudur (64). HP enfeksiyonu, özellikle kronik non-spesifik gastrite neden olur. Bu enfeksiyona, spesifik gastrit formlarında ise sık rastlanmaz (63).

HP enfeksiyonunun, kronik aktif gastrite neden olduğu, bunu takiben yaklaşık 20 yıl sonra atrofik gastrit oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (52, 64,75,89,102,110,111,172,205). Düşük serum pepsinojen I düzeyleri, atrofik gastrit oluşumunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Atrofik gastrit oluşumu ise, ilk olarak histoloji ve üreaz testlerinin negatifleşmesine, daha sonra HP antikör titrelerinin azalmasına ve sonuçta HP seronegativitesine neden olur (11,110).

Lee, bakteriyel gastritle ilgili ilk deneysel hayvan modelini oluşturmuşlardır. Araştırmacılar, kedi midelerinden izole ettikleri *Helikobakter felis*’i (HP ile yakın benzerlik gösterir), oral inokülasyon yoluyla, deney hayvanlarına (mice) vermişlerdir. Araştırma sonuçlarını şu şekilde özetlemişlerdir: *H. felis* ile enfekte deney hayvanlarının tamamında, anlamlı histopatolojik bulgular saptanmıştır. Enfeksiyonun başlangıcından 2 hafta sonra, temel olarak eozinofil ve nötrofillerden oluşan akut inflamatuvar cevap gözlenmiştir. 3. haftada, bazı alanlarda nötrofilik infiltrasyona bağlı ufak mikroabseler oluşumu gözlenmiştir. 8. haftada, submukozal lokalizasyonda büyük lenfoid nodüllerin olduğu, ufak multibl mikroabselerin, halen pilorik mukozada mevcut olduğu saptanmıştır. *H. felis* ile enfekte deney hayvanlarında, HP ile enfekte insanlardakine benzer şekilde, akut inflamasyonun, kronik aktif inflamasyona doğru ilerleme gösterdiği rapor edilmiştir (116).

Sheu, HP antikör titresi yüksekliği ile HP’ye bağlı kronik gastritin şiddeti arasında bir ilişki olmadığını rapor etmiştir (181). Valnes, etiyolojik ajanlara karşı oluşan lokal immün cevabın da, kronik gastrit patogenezinde rolü olduğunu rapor etmiştir (202).

Heilmann, HP dışında bazı spiral şekilli bakterilerin de, kronik aktif gastrite neden olduğunu rapor etmiştir. HP dışındaki bu spiral organizmalar, *Gastrosprillum hominis* (Gh) olarak adlandırılmıştır. Gh ile enfekte bireylerde, üreaz testi pozitif sonuç verdiğiinden yanlışlıkla HP enfeksiyonu ile karıştırılabilir. Gh, henüz kültüre edilememiştir. Bu nedenle, Gh enfeksiyonu tanısı için gastrik mukozanın dikkatli bir histolojik inceleme ile değerlendirilmesi gereklidir (88,208).

Sobala, gastrik sıvıdaki askorbik asidin, gastrik kanserden koruyucu etkisinin olabileceğini ileri sürmüştür. Aynı zamanda, kronik gastritli hastalarda, gastrik sıvı askorbik asit düzeylerinin çok düşük olarak saptandığını belirtmiştir. Ayrıca kronik gastritin şiddeti ile gastrik sıvı askorbik asit düzeyleri arasında yakın bir ilişki bulunduğunu ileri sürmüştür (188). Hackelsberger, HP enfeksiyonuna bağlı kronik aktif gastrit gelişmiş olgularda, gastrik epiteliyal yüzey mukus hücreleri tarafından, glikoprotein sentezinin arttığını rapor etmiştir (81).

7-HP ve GASTRİK KANSER:

HP ve gastrik kanser insidensi ile ilgili coğrafik çalışmalar, epidemiyolojik paralellik bulunduğunu göstermiştir. İntestinal tip gastrik kanser gibi, HP enfeksiyonu da sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde yüksek prevalansta bulunur. Peru, Meksika ve Kolombiya gibi gastrik kanserin sık görüldüğü ülkelerde, tüm erişkinlerin HP ile enfekte olduğu saptanmıştır. Kanser riskinin yüksek olduğu bölgelerde, HP ile pediatrik enfeksiyon sıktır. Gastrik kanser oranları düşük ülkelerde pediatrik enfeksiyon son derece nadirdir (156).

HP ile gastrik kanser insidensi arasında paralellik saptanmıştır. Forman ve ark.'ları, HP seroprevalansı ile gastrik kanser oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu rapor etmiştir. Paradoksal olarak, gastrik kanser oranları yüksek ülkelerde, duodenal ülser oranları düşük bulunmuştur. Halbuki HP ile her iki hastalık arasında yakın ilişki mevcuttur (156).

HP, normal gastrik mukozaya affinite gösterir. Metaplazik, displazik veya malign dokulara karşı affinitesi yoktur. HP enfeksiyonu, en azından, artmış gastrik adenokarsinoma riskini gösteren bir marker olarak kabul

edilmektedir. HP enfeksiyonu ile ilişkili gastrik kanser tipi, intestinal tiptir. Ve de diffüz kanser tipidir (156,167).

HP'ye bağlı gastrik karsinogenesis ile ilgili muhtemel mekanizmalar şunlardır (156):

(A)-HP'nin metabolik ürünlerinin mukoza üzerine direkt etkisi.

(B)-HP DNA'sının, konakçının gastrik epitel hücrelerine dahil olarak transformasyona yol açması.

(C)-HP'nin genotoksik inflamatuvar cevaba yol açması.

Pekçok malignite ile kronik inflamasyon arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Örnek; Ülseratif kolit'i takiben kolon kanseri, veziküler schistosomiasis'i takiben mesane kanseri, kronik osteomyelit'i takiben skuamöz hücreli kanser gelişimi gibi. Bu kronik inflamatuvar hastalıkların, hücrelerde proliferasyona yol açarak ve serbest radikal oluşumunu arttırarak kansere neden oldukları düşünülmektedir (156).

Deneyisel çalışmalar, hem in-vitro hem de in-vivo olarak, HP'nin epitelial hücre proliferasyonuna yol açtığını göstermiştir. Replikasyon hatası, inflamasyonla ilişkili endojen mutajenler ve diyetteki eksojen mutajenlere bağlı olarak DNA hasarı oluşur. Pek çok DNA hasarı, vücudun normal koruyucu mekanizmaları tarafından düzeltilir. Fakat tamir kapasitesi, oluşan hasardan azdır. Bu nedenle zaman içinde, DNA hasarlı epitel hücreleri birikir. Enfeksiyon süresi ne kadar uzunsa, yetersiz tamir ve malign transformasyon riski o kadar fazladır. Genç yaşta HP ile enfekte olmuş ve HP'ye karşı belirgin inflamatuvar cevap gelişmiş kişilerde, gastrik kanser riski yüksektir. Eğer bu kişilerin diyetleri muhtemel karsinojenler yönünden zengin, antioksidanlar yönünden fakir ise gastrik kanser riski katlanarak artar (156).

Günümüzde, HP ile gastrik adenokarsinoma arasında yakın bir ilişki olduğu yönünde güçlü deliller elde edilmiştir (24,53,56,95,133,140, 156,157,167,185). Bu nedenle pek çok klinisyen, HP ile enfekte hastalarda, hayatlarının daha sonraki dönemlerinde gastrik malignite gelişme riskinin, tedavi edilmedikleri takdirde yüksek olduğu görüşündedir (156).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, gastrik kanser insidensi %0. 5'den düşüktür. Bu nedenle, tüm toplumun HP yönünden taranması ve tedavisi

gerekli değildir. Ancak yüksek risk gruplarının kemoproflaksisi, gastrik adenokarsinoma riskini azaltacaktır (156).

HP ile ilişkili gastrik kanserler, antrum, korpus ve fundus'ta lokalize adenokarsinomlardır. Kardiya tümörleri, HP ile ilişkili değildir (156).

8-TANI:

HP enfeksiyonu tanısında kullanılan testler, direkt ve indirekt testler olmak üzere iki gruba ayrılır (21). Bu testler şunlardır (Bakınız tablo-II):

(A). DİREKT TESTLER

- Histoloji
- Kültür

(B). İNDİREKT TESTLER

- Üreaz testi (CLO test)
- Üre solunum testi
- Seroloji

Tablo II: HP enfeksiyonu tanısında kullanılan testler (21,131).

Test	Sensitivite (%)	Spesivite (%)	Endoskopi gerekli mi?	Rölatif maliyet
Histoloji	93-99	95-99	Evet	+++
Kültür	77-92	100	Evet	+++
Üreaz testi	89-98	93-98	Evet	+
Üre solunum testi	90-100	98-100	Hayır	++
Seroloji	88-99	86-95	Hayır	+

HİSTOLOJİ: HP, histolojik preparatlarda, karakteristik olarak, gastrik epitele komşu lokalizasyonda spiral çomakçıklar şeklinde görülür. Histolojik boyama yöntemlerinden hiçbirisi, HP için spesifik değildir. HP, gram negatiftir. Bu nedenle, fazla miktarda koloninin mevcut olduğu histolojik preparatların, HP yönünden hızlı bir şekilde değerlendirilmesinde, Gram boyama yardımcı olabilir (21).

Sıklıkla kullanılan boyama yöntemi, Hematoksilen-eosin'dir. Ancak HP enfeksiyonundan şüphelenilen durumlarda, bu boyama ile HP

kolonileri saptanamazsa, diğer boyama yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir. Bu yöntemler şunlardır (21,33,166):

- Giemsa
- Warthin-Starry gümüşü (Warren tarafından önerilen)
- Akridine orange (immunofloresan mikroskopa ihtiyaç gösterir.)
- Ethidium bromide, Gimenez, Hopps-Brown (faz kontrast mikroskopa ihtiyaç gösterir.)

HP tanısında, boyama yöntemleri dışında, histolojik testin başarısını etkileyen diğer bir faktör, biyopsi materyalinin alındığı yerdir. Çünkü HP kolonileri, mide fundus ve korpusunda, yamalı tarzda düzensiz alanlar halinde bulunur. Oysa antrumda, HP koloni dağılımı, daha uniform yapıdadır. Bu nedenle HP tanısı için alınacak biyopsi materyalinin, antrumdan alınması önerilir (21,86,131,166).

Histolojik tanı yönteminde, HP kolonilerinin saptanması yanında mide mukozası da değerlendirildiğinden daha değerli bilgiler verir. Çünkü gastroskopide makroskopik mukozal anormallik gözlenmeyen olgularda, histolojik gastrit saptanabilir (21).

KÜLTÜR: HP'nin kültüre edilmesi, histolojik tanı yöntemine oranla daha güç olmasına rağmen, doğruluk oranı daha yüksek bir tetkiktir. Warren ve Marshall, Gram veya Warthin-Starry gümüşü boyamaları ile HP kolonileri saptanan 56 olgudan ancak 11'inde, HP'nin kültüre edilebildiğini rapor etmişlerdir. Kültürün başarısızlığına yol açabilecek faktörler şunlardır (21,131):

- Uygun transport ortamının (defibrine koyun kanı, dekstrozu, serum fizyolojik) kullanılmaması
- Uygun besi yerinin (kanlı agar, çikolata agar) kullanılmaması
- Hastanın yakın zamanda antibiyotik kullanması
- Endoskopi esnasında topikal anestezi veya simetikon kullanılması
- Biyopsi forsepsinin diğer mikroorganizmalar veya glutaraldehit ile kontaminasyonu

Ancak histolojik yöntemle göre bazı üstünlükleri de vardır. Çünkü, HP'nin gastrik mukozada düzensiz dağılımı nedeniyle, uygun yerden alınmayan biyopsi materyallerinin histolojik olarak değerlendirilmesi yalancı negatif sonuçlara yol açar. Oysa biyopsi materyalinde tek bir bakterinin varlığı, kültürün pozitif sonuç vermesini sağlayabilir (21).

Histoloji yöntemi gibi kültür yöntemi de invazif bir yöntemdir. Ayrıca diğer yöntemlere göre daha pahalıdır. Bu nedenle kültür yöntemi, özellikle tedaviye dirençli olgularda, antibiyotik duyarlılığının saptanması amacıyla tercih edilmelidir (21,69).

ÜREAZ TESTİ: HP'nin üreaz enzimi üretme özelliğinin esas alındığı tanı yöntemidir. Üreaz enzimi, ortamdaki üreyi hidrolize ederek, amonyak ve bikarbonat oluşumuna neden olur. Sonuçta ortamın pH'sında artış olur. Ortama ilave edilen pH indikatörü ile bu reaksiyon gösterilebilir (21,115).

İlk üreaz testi, Christensen tarafından uygulanmıştır. Bu testte, %2'lik üre, su ve fenol kırmızısından oluşan ortam kullanılmıştı. Günümüzde kullanılan ticari testlerde (CLO test) ise modifiye Christensen agarı ve indikatör kullanılmaktadır (21,131).

Pozitif sonuçlar, antrumdan alınan biyopsi materyali test havuzuna yerleştirildikten kısa bir süre (sıklıkla aynı gün içinde) sonra alınabilmektedir. Bu testin, histoloji ve kültür yöntemine göre üstünlüğü, çabuk sonuç vermesi ve daha ucuz olmasıdır (21,30,85,131,146, 174,179,180, 200,209).

ÜRE SOLUNUM TESTİ: Bu testin esası, işaretli karbon izotopu oral olarak verildikten sonra, solunumla atılan işaretli karbondioksit miktarının ölçülmesidir. HP ile enfekte bireylerde, üre, üreaz enzimi tarafından amonyak ve işaretli bikarbonata dönüşmekte, sonuçta solunumla işaretli karbondioksit olarak atılmaktadır (21).

Bu test, hızlı sonuç veren, doğruluk oranı yüksek noninvazif bir testtir (21,51,99,126,130,163,204). Bu nedenle, özellikle, eradikasyon tedavisi uygulanmış hastalarda, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılması önerilmektedir (21,177).

SEROLOJİ: Kronik bir enfeksiyon olan HP gastriti, hem lokal hem de sistemik immun cevabın ortaya çıkmasına neden olur. Serolojik testler, HP enfeksiyonuna karşı oluşmuş humoral cevabın tespitine yöneliktir (21,55). ELISA yöntemi, HP antikorlarının tayininde, bakteriyel

aglutinasyon veya kompleman fiksasyon yöntemlerine göre daha duyarlıdır (21,79,131).

Tedavi edilmemiş bireylerde, HP antikor düzeyleri genellikle yüksek düzeydedir. Başarılı bir eradikasyon tedavisi ile antikor düzeyleri azalır. Fakat, bu azalmanın tespiti, uzun süreli takip gerektirir. Bu nedenle, antibakteriyel tedavinin başarısını değerlendirmede, serolojik yöntemler kullanılamaz (21).

HP antikor titreleri yönünden, serum ve tükürük salgısı arasında iyi bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Özellikle çocuklarda, tükürükte HP antikor tayini yapılabilir (21,27).

Serolojik testler, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda, HP enfeksiyonu prevalansını saptamada tercih edilir (21,177).

9-HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİLİ NON-GASTRİK HASTALIKLAR:

Pek çok çalışmada, diyalize giren kronik renal yetmezlikli hastalarda, gastrik metaplazi sıklığının artmış olmasına rağmen, duodenal HP kolonizasyonu prevalansının düşük olduğu rapor edilmiştir. Shousha, diyalize giren kronik renal yetmezlikli hastalarda, antral HP enfeksiyonu prevalansının (%24) kontrollere göre (%42) anlamlı derecede daha düşük olduğunu rapor etmiştir. Aynı zamanda bu hasta grubunda, gastrit prevalansının da, renal hastalığı olmayan asemptomatik gönüllülerle aynı olduğunu belirtmiştir (182). Wee ise, son dönem böbrek yetmezliği mevcut diyaliz hastalarında, HP enfeksiyonu prevalansını %31 olarak saptamıştır (207).

Gerning, HP enfeksiyonunun, iskemik kalp hastalığı riskini arttırdığını rapor etmiştir (67). HP enfeksiyonunun, iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (37,67,199). Caselli ise, HP enfeksiyonunun, iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (23). Murray, HP enfeksiyonunun iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, ancak bu durumun, fibrinojen yüksekliğine bağlı olmadığını rapor etmiştir (141). Martin de Argils, iskemik kalp hastalığı mevcut hasta grubunda, HP enfeksiyonu prevalansının, sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğunu rapor etmiştir (127). Aromaa, HP enfeksiyonu ile miyokard enfarktüsü riski arasında,

muhtemel bir ilişkinin (istatistiki olarak anlamlı olmasa da) bulunduğunu ileri sürmüştür (10). Ancak diğer araştırmacıların aksine, Maier, koroner anjiyografiye giren hastalarda, HP prevalansı ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişkinin saptanamadığını öne sürmüştür (121). Parente de, HP enfeksiyonu ile iskemik kalp hastalığı arasında anlamlı bir ilişkinin saptanamadığını rapor etmiştir (153). Rajput-Williams, HP enfeksiyonu mevcut hastalarda, serum fibrinojen düzeylerinin kontrollere oranla daha yüksek saptandığını rapor etmiştir (170). Bierti, HP enfeksiyonu mevcut hastalarda, serum Von Willebrand faktör ve fibrinojen düzeylerinin kontrollere oranla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu belirtmiştir (18). Moayyedi ise, HP pozitifliği ile serum fibrinojen düzeyleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını öne sürmüştür (137).

Loffeld, reflü özefagit mevcut hastalarda, HP enfeksiyonu prevalansının (%27), kontrollere oranla (%51) daha düşük olduğunu rapor etmiştir. HP'nin, reflü özefagit patogeneğinde, direkt veya indirekt herhangi bir rolünün olmadığını belirtmiştir (120).

Gastrointestinal mukoza, gıda allerjenlerine karşı bariyer olarak görev yapar ve geçişlerine izin vermez. Oysa inflamatuvar süreçler, mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasına ve mukozal geçirgenliğin artmasına yol açarak, gıda allerjenlerinin geçişine neden olur. Figura, HP enfeksiyonunun, atopik şahıslarda, yukarıdaki mekanizmalara bağlı olarak, gıda allerjisini tetiklediğini veya mevcut allerjik durumu daha da kötüleştirdiğini öne sürmüştür (20,59).

Parente, iltihabi barsak hastalığı mevcut olgularda, HP enfeksiyonu prevalansının, kontrollere göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Bu duruma neden olarak ise, antibiyotik kullanımını göstermiştir (155). Lin, kolon adenomu mevcut hastalarda, HP enfeksiyonu prevalansının (%66), kontrollere göre daha fazla olduğunu rapor etmiştir. Kolon adenomlu hastalarda saptanan serum gastrin düzeyi yüksekliğinin, bu duruma yol açtığını ileri sürmüştür (119).

Figura, CagA+ HP enfeksiyonu mevcut hastalarda, vakuolizan sitotoksine (Vac A) bağlı olarak hepatosit hasarı oluşabileceğini ve transaminaz yüksekliklerinin görülebileceğini rapor etmiştir. Ayrıca, bu hastalarda görülebilen SGOT yüksekliğinin, gastrik epitel hücre hasarından kaynaklanabileceğini belirtmiştir (57).

Figura, safra taşı mevcut HP seropozitif hastalardan alınan safra örneklerinin, HP antijen ve antikorları ihtiva ettiğini saptamıştır. HP enfeksiyonunun, safra taşı patogeneğinde rolü olabileceğini öne sürmüştür (60). Abu Farsakh, safra taşı mevcut hastalarda, postoperatif dönemde, HP kolonizasyonu ve duodenogastrik reflünün, kontrollere göre anlamlı derecede azaldığını rapor etmiştir (54).

Yüzyılın başlarından beri, kronik ürtiker patogeneğinde, gastrik patolojinin rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Morisset ise, HP enfeksiyonu ile kronik ürtiker arasında herhangi bir ilişki saptayamadığını rapor etmiştir (139).

Tiroid hastalıkları, sıklıkla, antitiroid otoantikor üretimi ile birlikte. Figura, HP enfeksiyonunun, otoimmun cevap oluşumunu uyarabileceğini düşünerek, otoimmun tiroid hastalıkları patogeneğinde, HP enfeksiyonunun rolü olup olmadığını araştırmıştır. Ancak , kesin bir ilişkinin varlığını kanıtlayamamıştır (58).

Marano, semptomatik AIDS'li hastalarda, HP enfeksiyonu prevalansının, dispeptik veya asemptomatik HIV negatif popülasyona oranla daha düşük olduğunu saptamıştır. AIDS'li hastalarda, histolojik kronik aktif gastrit prevalansını (%94,5) ise, HIV negatif popülasyona oranla daha yüksek olarak saptamıştır. AIDS'li hastalarda HP enfeksiyonu prevalansının düşük olması nedeniyle, kronik gastritin başka etiyolojiye bağlı olarak oluştuğunu ileri sürmüştür. AIDS'li hastalardaki düşük HP enfeksiyonu prevalansından, hipoklorhidri ve antibiyotik kullanımı gibi faktörleri sorumlu tutmuştur (124).

Fong, pernisiyoz anemili hastalarda, HP enfeksiyonu prevalansının (%3,5-21), kontrollere göre daha düşük olduğunu rapor etmiştir. Bu hasta grubundaki patolojik sürecin, HP'nin gastrik mukozada kolonizasyonunu önlediğini ileri sürmüştür (63,160).

Anderson, okreotid ile tedavi edilen akromegalik hastalarda, HP enfeksiyonu ve buna bağlı kronik gastrit sıklığının arttığını rapor etmiştir. Okreotidin, mide asit veya mukus sekresyonunu baskılayarak, HP kolonizasyonu için predispozisyon oluşturduğunu öne sürmüştür. Kronik gastrit sıklığındaki artışın ise HP enfeksiyonu sıklığındaki artış ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (6).

GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Nefroloji BD. Kliniği'nde, Ekim-1996 ile Temmuz-1997 tarihleri arasında takip ve tetkik edilen, nefrotik sendrom tanısı konmuş 18 hasta çalışma grubu olarak seçildi. Bu hastalar dışında, nefrotik sendrom tanısı konmuş ancak immunosupressif ilaç kullanan, dispeptik şikayetleri bulunan veya üremik hastalar çalışmaya alınmadı.

Tablo-III: Çalışmaya dahil edilen nefrotik sendromlu hastalara ait bazı kan ve idrar bulguları.

Ad ve soyad	Total Protein (g./dl)	Serum Albumin (g./dl)	İdrarda protein (g. /gün)	Serum Üre (mg./dl)	Serum Kreatinin (mg./dl)
RA	5.3	2.6	2.9	34	0.9
GB	4.3	1.8	4.9	27	0.6
ŞA	6.2	3.0	5.2	34	1.0
MÇ	4.8	2.3	3.8	27	0.8
HK	4.3	2.1	8.6	26	1.0
MA	4.2	2.3	4.3	35	1.0
SÖ	4.6	1.9	2.1	24	0.9
CT	3.3	1.0	7.4	33	1.0
AA	3.7	1.9	6.4	31	0.8
HA	4.4	1.3	5.6	18	0.7
SÇ	4.0	2.0	7.3	30	1.0
HA	3.1	1.0	6.8	25	0.6
HT	3.7	1.8	5.2	32	1.0
BA	3.7	1.4	7.2	31	1.1
MC	2.9	0.7	17.5	35	1.1
MG	3.5	0.7	8.5	32	1.0
HG	2.8	0.6	23	32	1.0
SE	4.2	1.2	5.7	35	1.0

Tablo-IV: Çalışmaya dahil edilen nefrotik sendromlu hastaların yaş-cinsiyet dağılımları ve böbrek iğne biyopsisi sonuçları (MPGN: membranoproliferatif glomerülonefrit, DPGN: diffüz proliferatif glomerülonefrit, PGN: proliferatif glomerülonefrit, FSGN: fokal segmental glomerüloskleroz, TİN: tubulointertisyel nefrit, MGN: membranöz glomerülopati).

Sayı	Ad ve Soyad	Yaş	Cinsiyet	Böbrek İğne Biyopsisi
1	RA	24	E	Amiloidoz
2	GB	20	E	MPGN
3	ŞA	23	E	DPGN
4	MÇ	24	E	PGN
5	HK	27	E	FSGS
6	MA	21	E	DPGN
7	SÖ	22	E	Amiloidoz
8	CT	20	E	MPGN
9	AA	24	E	MPGN
10	HA	21	E	Amiloidoz
11	SÇ	21	E	DPGN
12	HA	22	E	Amiloidoz
13	HT	56	E	MGN
14	BA	21	E	MPGN
15	MC	20	E	MPGN
16	MG	20	E	TİN
17	HG	25	K	MPGN
18	SE	21	E	MPGN

Çalışma grubu ile benzer özelliklere (yaş , cins) sahip 17 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubu, 8 asemptomatik gönüllü ve 9 dispeptik yakınmaları mevcut hastadan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen nefrotik sendromlu hastaların %94,4'ü erkek, %5,6'sı kadın, yaşları 20-56 arasında olup, yaş ortalaması 24'dü.

Kontrol grubunun %88,24'ü erkek, %11,76'sı kadın, yaşları 20-41 arasında olup, yaş ortalaması 23,9'du.

Çalışma ve kontrol grubu hastalara ait özellikler, tablo-III ve IV'de gösterilmiştir.

Hastalarda HP tayini; üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi uygulanarak, antrum ve korpustan alınan biyopsi materyallerinden, CLO (Campylobacter Like Organism) testi (Delta West Pty Ltd. , Bentley, Western Australia) ve histopatolojik incelemeler sonucu yapıldı. Kronik gastrit tanısı, endoskopik biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi sonucu kondu.

ÜST GİS ENDOSKOPİSİ: GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı Kliniği'nde, hastalara bir gece açlıktan sonra, Olympus firmasının gastrointestinal fiberoskop (GİF) Q-30 panendoskopu (soğuk ışık kaynağı olarak ise CLV-U20) kullanılarak, üst GİS endoskopisi uygulandı. Endoskopi öncesi hastalara, %10'luk xylocaine (lidokain) ile farengeal topikal anestezi uygulandı. Başka bir premedikasyon uygulanmadı. Endoskopi esnasında, özefagus, kardiya, fundus, korpus, antrum, pilor, bulbus, post-bulber bölge gözlendi.

Olympus Keymed KS-2 Ultrasonic Cleaner kullanılarak, daha önceki işlemlerde biyopsi forsepsinde kalabilecek protein agregatları uzaklaştırıldı. Fiberoskop (GİF Q-30) ve biyopsi forsepsi (Olympus FB-25K), %2'lik glutaraldehit solüsyonu içerisinde 10 dakika bekletildikten ve Olympus All Channel Irrigator CW3 kullanılarak, fiberoskopun kanal irrigasyonu yapıldıktan sonra steril su ile yıkandı.

Olympus FB-25K biyopsi forsepsi ile antrumdan iki adet (biri, antrumda küçük kurvaturda pilora 2 cm. mesafeden, diğeri, antrumda insisura angularisten), korpustan bir adet (korpusta büyük kurvaturdan) mukozal biyopsi, histopatolojik tanı için alındı. CLO test için ise, antrumdan bir adet mukozal biyopsi alındı. Sonuç olarak, her hastadan toplam 4 adet mukozal biyopsi alındı.

CLO TEST (Campylobacter Like Organism) (Delta West Pty Ltd. , Bentley, Western Australia): Antrumdan alınan endoskopik biyopsi materyali, biyopsi forsepsi ile test havuzuna yerleştirildi. Uygulamadan sonraki 1., 2., 4., 24. saatlerde renk kontrolü yapıldı. En geç 24 saat içinde, test havuzundaki sarı renkli materyalin kırmızı renge dönüşmesi, HP (pozitif) olarak değerlendirildi. Ancak kesin HP tanısı, antral biyopsi materyalinde histopatolojik olarak HP kolonilerinin görülmesi ile kondu.

HİSTOPATOLOJİ : Endoskopik işlem esnasında Olympus FB-25K biyopsi forsepsi ile, ikisi antrumdan, biri korpustan alınan toplam 3 adet mukozal biyopsi materyali, formol içeren şişelere kondu. Daha sonra parafin içine yerleştirildi, 4 mm.'lik kesitler hazırlandı. Preparatlar, hematoxilen-eosin ile boyanarak, GATA Patoloji ABD'nda histopatolojik olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda kronik gastritin histopatolojik sınıflandırması Sydney klasifikasyonuna göre yapıldı (32). Bu sınıflandırma ile iltihabi infiltrasyonun derin veya yüzeysel olması iltihabi olayın şiddetini yansıtmadığından, kronik yüzeysel gastrit tanımı kullanılmadı.

Çalışmamızda, kronik gastrit; lamina propria'nın mononükleer hücrelerce infiltrasyonu, yüzey epitelinde şekil-büyükölük-nükleus değışiklikleri, hücrelerde yassılaşıma olarak değerlendirildi. Polimorfonükleer lökositlerin görülmesi ise aktivite kriteri olarak değerlendirildi. Mononükleer hücre infiltrasyonu ile beraber mukozal incelme, pariyetal ve esas hücrelerde sayıca azalma, gland sayısında azalma ve lenfoid folliküllerde artma, atrofik gastrit olarak değerlendirildi.

Hastaların endoskopik değerdendirmesinde Sydney sınıflaması esas alındı (32). Mukozal hiperemi, ödem, yer yer solukluk, minimal granölarite; eritematöz eksudatif gastrit olarak değerdendildi. Ödem, hiperemi ile birlikte mukozal erozyonlar, kolay kanama, yer yer nodularite; eroziv gastrit olarak, mukozal soluklukla birlikte mukozada incelme, submukozal damarların seçilmesi; atrofik gastrit olarak değerdendildi.

İSTATİSTİK: Çalışmamızda verilere ki-kare testi uygulanarak, istatistiki anlamlılıkları açısından değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri, anlamlı olarak kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 18 nefrotik sendromlu hastaya ait elde edilen bulgular tablo-V'de gösterilmiştir:

Tablo-V: Çalışma grubu hastaların, endoskopi, endoskopik biyopsi ve CLO test sonuçları (PGt=Pangastrit, AGt=Antral gastrit, Bt=Bulbit, Kr. Gt=Kronik gastrit, HPk=Endoskopik biyopsi materyalinde Helikobakter pilori kolonilerinin görülmesi)

Sayı	Hasta Ad ve Soyadı	Endoskopik Tanı	Histopato-lojik Tanı	CLO Test
1	R. A.	PGt, Bt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
2	G. B.	PGt	Kr. Gt	Negatif
3	Ş. A.	AGt, Bt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
4	M. Ç.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
5	H. K.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
6	M. A.	PGt, Bt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
7	S. Ö.	PGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
8	C. T.	PGt, Bt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
9	A. A.	AGt, Bt	Kr. Gt, HPk	Negatif
10	H. A.	AGt	Kr. Gt	Negatif
11	S. Ç.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
12	H. A.	AGt	Kr. Gt	Negatif
13	H. T.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
14	B. A.	PGt	Kr. Gt	Negatif
15	M. C.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
16	M. G.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
17	H. G.	PGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
18	S. E.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif

Çalışma grubuna dahil edilen 18 nefrotik sendromlu hastanın; 13'ünde (%72,22) CLO test (+), 5'inde (%27,78) CLO test (-) olarak saptanmıştır. Hastaların 14'ünde (%77,78) endoskopik biyopsi materyalinde HP kolonileri gözlenmiştir. 4'ünde (%22,22) ise gözlenmemiştir. 18 nefrotik sendromlu hastadan alınan endoskopik biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucunda, olguların tamamında (%100) kronik gastrit saptanmıştır (Bakınız tablo-VIII, IX, X).

Çalışmamızda; dispeptik yakınmaları olan 9 hasta ile asemptomatik 8 gönüllü, kontrol grubu olarak seçilmiştir. Kontrol grubundan elde edilen bulgular tablo-VI, VII'de gösterilmiştir:

Talo-VI: Dispeptik yakınmaları mevcut kontrol grubu hastaların, endoskopi, endoskopik biyopsi ve CLO test sonuçları (N=Normal, PGt, AGt, Kr. Gt, HPk kısaltmaları için bakınız tablo-V)

Sayı	Hasta Ad ve Soyad	Endoskopik Tanı	Histopatolojik Tanı	CLO Test
1	M. T.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
2	A. Ş.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
3	N. G.	PGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
4	Y. Ç.	N	N	Negatif
5	T. T.	PGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
6	Ö. D.	PGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
7	H. U.	N	N	Negatif
8	E. Ö.	AGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
9	M. E.	N	N	Negatif

Kontrol grubu olarak seçilen dispeptik yakınmaları mevcut 9 hastanın; 6'sında (%66,67) CLO test (+), 3'ünde (%33,33) CLO test (-) olarak saptanmıştır. Hastaların 6'sında (%66,67) endoskopik biyopsi materyalinde HP kolonileri gözlenmiştir. Dispeptik yakınmaları mevcut 9 hastadan alınan endoskopik biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucunda, olguların 6'sında (%66,67) kronik gastrit saptandı. 3'ünde (%33,33) ise kronik gastrit saptanmamıştır (Bakınız tablo-VIII, IX, X).

Tablo-VII: Asemptomatik gönüllü kontrol grubunun, endoskopi, endoskopik biyopsi ve CLO test sonuçları (N=Normal, PGt, AGt, Kr. Gt, HPk kısaltmaları için bakınız tablo-V)

Sayı	Hasta Ad ve Soyad	Endoskopik Tanı	Histopatolojik Tanı	CLO Test
1	S. A.	N	Kr. Gt	Negatif
2	E. M.	N	Kr. Gt	Negatif
3	N. Ş.	PGt	Kr. Gt, HPk	Pozitif
4	İ. B.	PGt	Kr. Gt, HPk	Negatif
5	B. G.	PGt	N	Negatif
6	M. B.	AGt	N	Negatif
7	Ö. K.	N	N	Negatif
8	T. G.	AGt	N	Negatif

Kontrol grubuna dahil edilen asemptomatik 8 gönüllünün; 1'inde (%12,50) CLO test (+), 7'sinde (%87,50) CLO test (-) olarak saptanmıştır. Olguların 2'sinde (%25) endoskopik biyopsi materyalinde HP kolonileri gözlenmiştir. Asemptomatik 8 gönüllüden alınan endoskopik biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucunda, olguların 4'ünde (%50) kronik gastrit saptanmıştır. Diğer 4 olguda (%50) ise kronik gastrit saptanmamıştır (Bakınız tablo-VIII, IX, X).

Nefrotik sendromlu hastalar ile dispeptik yakınmaları mevcut kontroller ve asemptomatik kontrollerin, CLO testi pozitiflik sıklıkları arasındaki farklılık, genel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=8,515$, $p=0,014$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, nefrotik sendromlu hastalar ile asemptomatik kontroller arasındaki farklılık ($p=0,009$) ve dispeptik kontroller ile asemptomatik kontroller arasındaki farklılıklar ($p=0,049$) anlamlı bulunmuştur.

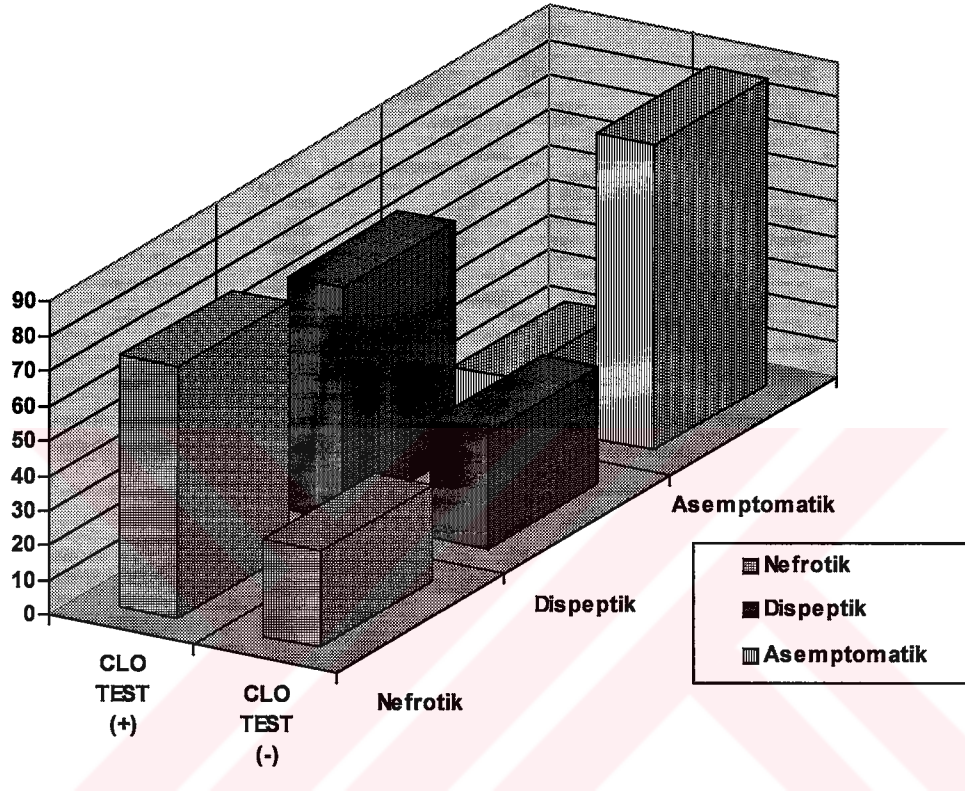
Nefrotik sendromlu hastalar ile dispeptik yakınmaları mevcut kontroller ve asemptomatik kontrollerin, endoskopik biyopside HP koloni saptanma sıklıkları arasındaki farklılık, genel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=10,00$, $p=0,007$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, dispeptik ve asemptomatik kontroller arasındaki farklılık ($p=0,637$) anlamlı değilken, nefrotik sendromlu hastalar ile dispeptik kontroller

arasındaki farklılık ($p=0,029$) ve nefrotik sendromlu hastalar ile asemptomatik kontroller arasındaki farklılıklar ($p=0,005$) anlamlı bulunmuştur.

Nefrotik sendromlu hastalar ile dispeptik yakınmaları mevcut kontroller ve asemptomatik kontrollerin, endoskopik biyopside kronik gastrit saptanma sıklıkları arasındaki farklılık, genel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2=6,683$, $p=0,035$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, dispeptik ve asemptomatik kontroller arasındaki farklılık ($p=0,153$) ve nefrotik sendromlu hastalar ile dispeptik kontroller arasındaki farklılıklar ($p=0,653$) anlamlı değilken, nefrotik sendromlu hastalar ile asemptomatik kontroller arasındaki farklılık ($p=0,026$) anlamlı bulunmuştur.



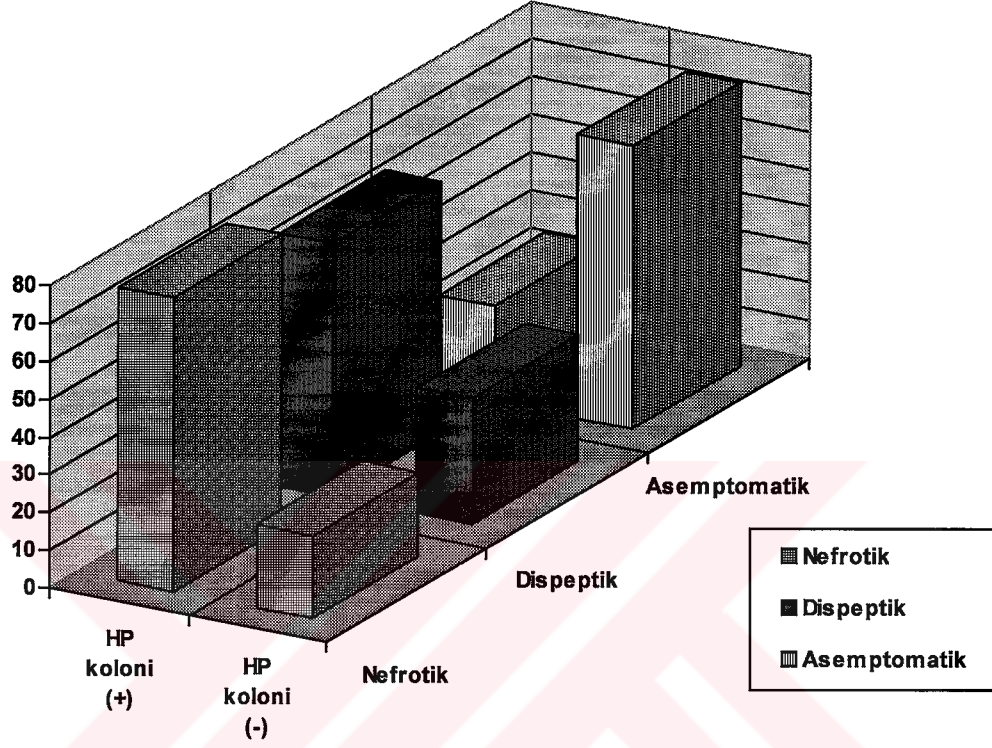
HASTA GRUPLARINDA CLO TEST SONUÇLARI



Tablo-VIII: Hasta gruplarında, CLO testinin pozitif ve negatif saptanma oranları.

HASTA GRUBU	CLO TEST (+)	CLO TEST (-)
Nefrotik sendromlu hastalar	%72,22	%27,78
Dispeptik yakınmaları mevcut hastalar	%66,67	%33,33
Aseptomatik hastalar	%12,50	%87,50

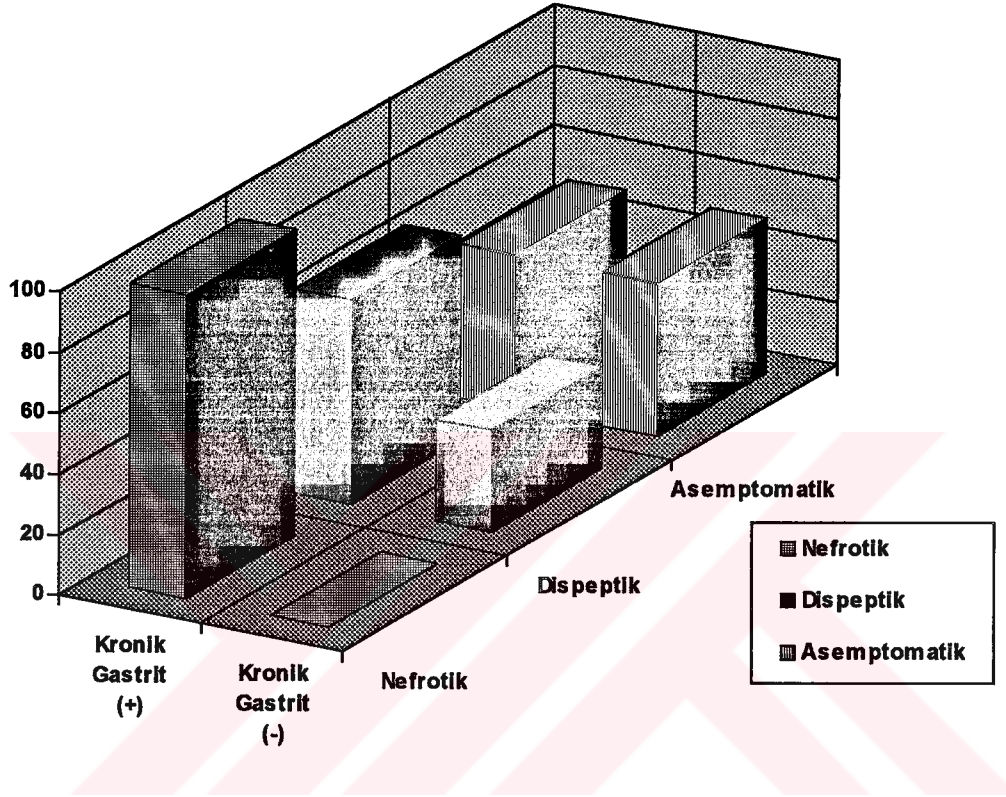
**Endoskopik Biyopsi Materyallerinde HP Kolonilerinin Gözlenme
Yüzdeleri**



Tablo-IX: Endoskopik biyopsi materyallerinde HP kolonilerinin görülme yüzdeleri.

HASTA GRUBU	HP koloni (+)	HP koloni (-)
Nefrotik sendromlu hastalar	%77,78	%22,22
Dispeptik yakınmaları mevcut hastalar	%66,67	%33,33
Aseptomatik hastalar	%25,00	%75,00

**Endoskopik Biyopsi Materyallerinde Kronik Gastrit Gözlenme
Yüzdeleri**



Tablo-X: Endoskopik biyopsi materyallerinde kronik gastrit görülme yüzdeleri.

HASTA GRUBU	Kronik Gastrit (+)	Kronik Gastrit (-)
Nefrotik sendromlu hastalar	%100	%0
Dispeptik yakınmaları mevcut hastalar	%66,67	%33,33
Aseptomatik hastalar	%50,00	%50,00

TARTIŞMA VE SONUÇ

HP enfeksiyonu, dünyadaki en yaygın gastrointestinal bakteriyel hastalıktır. Kronik gastritin temel nedenidir. Duodenal ülserli hastaların %95'inde, gastrik ülserli hastaların %70-80'inde, nonülser dispepsili hastaların ise %50'sinde HP enfeksiyonu mevcuttur. HP ile enfekte olan hastalarda, peptik ülser gelişme riski, kontrollere oranla en az 4 kat daha fazladır (80,165).

HP enfeksiyonunun, epidemiyolojik olarak iki farklı formu tanımlanmıştır; (A). Gelişmekte olan ülkelerde görülen karakteristik formda, çocukların büyük bir kısmı hayatlarının erken dönemlerinde HP ile enfekte olmaktadır. Farklı yaş gruplarındaki erişkinlerin hemen tamamı, kronik HP enfeksiyonuna sahiptir. Bu grupta HP seropozitivitesi, 0-20 yaş arasında %13-70, 30 yaş üzerinde %70-94'dür. (B). İkinci form, gelişmiş batı toplumlarında görülür. Bu toplumda, HP enfeksiyonu prevalansı 20 yaş üzerinde artış gösterir. Pediatrik yaşta enfeksiyon son derece nadirdir. Bu grupta HP seropozitivitesi, çocukluk yaşlarında %5-15, 30-75 yaş arasında %20-65'dir (165).

HP prevalansı, yaş, sosyoekonomik durum, teşhis metodları ve ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle, HP prevalansı ile ilgili çalışmalarda kontrol grubu olarak, çalışma grubu ile benzer yaş ve sosyoekonomik durumdaki aynı toplum bireyleri seçilmelidir (132). Altın ve ark. 'ları, dispeptik yakınmaları mevcut 100 hastayı içeren çalışmalarında, histolojik gastrit tespit edilen 90 hastanın %74,4'ünde, duodenum ülseri tespit edilen 41 hastanın %79,4'ünde, HP enfeksiyonu bulunduğunu saptamışlardır (5). Göral ve ark. 'ları, sağlıklı kontrol grubunda HP prevalansını, %20, Ertuğrul ve ark. 'ları ise %25 olarak bulduklarını rapor etmişlerdir (50,73). Özden ve ark. 'ları, Türk toplumunda HP prevalansı çalışmasında ise HP prevalansını, 7-12 yaş grubunda %74,4, 19-52 yaş grubunda %81 olarak tespit etmişlerdir (151). Tunçer ve ark. 'ları, histopatolojik olarak antral gastrit tespit edilen hastaların %78'inde, HP pozitif olarak tespit etmişlerdir (197).

Doppl ve Göral, Almanya ve Güneydoğu Anadolu'da yaşayan değişik yaş gruplarındaki Türk toplumunda, HP seroprevalansını araştırmışlardır. Almanya'da yaşayan Türk toplumunda HP seroprevalansını, 1-5 yaş arasında %12,9, 20-30 yaş arasında ise %64,3 olarak saptamışlardır.

Güneydoğu Anadolu’da yaşayan Türk toplumundaki HP seroprevalansını ise 1-5 yaş arasında %28,4, 20-30 yaş arasında %71,7 olarak saptamışlardır (43). Dopll ve Tuncay, aynı çevresel koşulları paylaşan Almanya’daki Türk ve Alman toplumu (tüm yaş gruplarında) arasında, HP prevalansı bakımından anlamlı derecede farklılıklar saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bu araştırmacılar, HP seroprevalansını (tüm yaş gruplarında) Alman toplumunda %15,9, Türk toplumunda ise %45 olarak saptadıklarını belirtmişlerdir (44). İtalyan HP Çalışma Grubu, Ulusal çok merkezli çalışma düzenlemiştir. Bu çalışmada, ilk kez üst GİS endoskopisi uygulanan 2579 dispeptik hastada HP prevalansının, %67 olarak saptandığı rapor edilmiştir (97).

Eurogast Çalışma Grubu, Avrupa, Kuzey Afrika, Kuzey Amerika ve Japonya’yı kapsayan 17 farklı coğrafik toplumdaki 3194 asemptomatik bireyi, HP seroprevalansı yönünden araştırmıştır. Bu grupta HP seroprevalansı, 25-34 yaş arasında %34,9, 55-64 yaş arasında %62,4 olarak saptanmıştır. Kadın ve erkekler arasında prevalans farkı bulunmamıştır. Sigara ve alkol tüketiminin, HP enfeksiyonu prevalansını etkilemediği saptanmıştır. Eğitim düzeyi yüksek olanlarda, HP enfeksiyonu prevalansı, düşük eğitimli gruba göre daha düşük olarak bulunmuştur (193). Gasbarrini, yaptığı San Marino çalışmasında, HP enfeksiyonu prevalansını ve bu enfeksiyona bağlı gastrointestinal sistem hastalıklarını araştırmıştır. Çalışmaya alınan 2237 birey, ELISA ve immunoblotting yöntemiyle, HP’ye karşı oluşmuş IgG antikorları yönünden araştırılmıştır. Tüm toplumdaki HP prevalansı %51 olarak bulunmuştur. Yani erişkin toplumun yaklaşık yarısı, HP ile enfektidir. Bu prevalans oranı, İtalya ve Batı Avrupa ülkelerinden daha fazladır (66). Perez, Tayland toplumunda, HP seroprevalansının, 5-9 yaş arasında %17,5, üçüncü dekada %55, 30-49 yaş arası %75 olarak saptandığını rapor etmiştir (159). Al-Moagel, Suudi Arabistan toplumunda, HP seroprevalansını, 20 yaş üzerindeki grupta %70 olarak saptamıştır (136). Li, Çin toplumunda, 2216 olguyu içeren meta-analitik bir çalışmada, HP prevalansını (15-22 yaş arası sağlıklı gönüllülerde) %49,4 olarak saptamıştır (118).

Serolojik testlerin kullanıldığı epidemiyolojik çalışmalar, sağlıklı bireylerin büyük bir bölümünde HP antikorların mevcut olduğunu

göstermiştir. Ancak HP antikorlarının saptanması, her zaman aktif HP enfeksiyonunu göstermez. Bu konuda yakın zamanda, Meyer ve ark. 'ları tarafından yapılan bir çalışmada, 100 sağlıklı gönüllünün %49'unda HP antikor titresi yüksek olarak bulunmuştur. Fakat, üre solunum testi uygulanarak, bu grup bireylerin sadece %24'ünde aktif HP enfeksiyonu bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışma göstermektedir ki, HP ile daha önceden enfekte olmuş sağlıklı bireylerin önemli bir kısmında, bu mikroorganizma spontan olarak elimine edilmektedir. Spontan eliminasyonun mümkün olmaması, kronik HP enfeksiyonuna ve buna bağlı peptik ülser hastalığına neden olmaktadır (135).

Dooley, 113 asemptomatik gönüllüden, endoskopik antrum ve korpus biyopsileri alarak, HP enfeksiyonu ve histolojik gastrit prevalansını araştırmıştır. Olguların 36'sında (%37) gastrit saptamıştır. Gastrit mevcut hastalardan 36'sında (%32) HP kolonileri görülmüştür. Normal histolojik bulgulara sahip 71 olguda ise HP kolonileri görülmemiştir. HP prevalansı, 18-29 yaş arası %10, 60-69 yaş arası %47 olarak saptanmıştır. Gastrit prevalansının, yaşla birlikte anlamlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır (41).

Fitzgibbons, 116 asemptomatik gönüllüden alınan endoskopik gastrik mukozal biyopsilerin histopatolojik olarak değerlendirilmeleri sonucunda, olguların 36'sında (%31) HP enfeksiyonu saptandığını rapor etmiştir. Ayrıca HP enfeksiyonu saptanan olguların hepsinde de histolojik gastrit saptandığını bildirmiştir (62). Barthel, 20 asemptomatik gönüllüye endoskopi uygulayarak, bu olguların %20'sinde histolojik gastrit saptamıştır. Histolojik gastrit saptanan olguların tamamında, gastrik mukusta HP kolonilerini tespit etmiştir (17). Graham ve ark.'ları, 485 sağlıklı asemptomatik gönüllüyü (15-80 yaş arası) dahil ettikleri çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki HP seroprevalansını %52 olarak saptamışlardır (77).

Shousha, diyalize giren kronik renal yetmezlikli hastalarda, antral HP enfeksiyonu prevalansının (%24), kontrollere göre (%42) anlamlı derecede daha düşük olduğunu rapor etmiştir. Aynı zamanda bu hasta grubunda, gastrit prevalansının da, renal hastalığı olmayan asemptomatik gönüllülerle aynı olduğunu belirtmiştir (182). Wee ise, son dönem böbrek yetmezliği mevcut diyaliz hastalarında, HP enfeksiyonu prevalansını %31

olarak saptamıştır (207). Offerhaus, diyalize giren kronik renal yetmezlikli hastalarda, HP enfeksiyonu prevalansını %44 olarak saptamıştır (149).

Kronik gastrit, multifaktöriyel bir hastalıktır. Ancak biyolojik özellikleri, henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Şüphesiz, HP, kronik gastrit oluşumu için önemli bir etiyolojik faktördür (32). Histolojik kronik gastrit saptanan hastaların %63-86'sında, HP enfeksiyonunun mevcut olduğu saptanmıştır (124). Kronik gastrit patogenezinin sorumlu tutulan tek neden, HP enfeksiyonu değildir. HP dışındaki başka etiyolojilere bağlı olarak da kronik gastrit oluşabilir (32).

Kronik gastrit, ilk olarak, 1920'de Osler tarafından tanımlanmıştır. Kronik gastrite yol açan en önemli neden, HP enfeksiyonudur (64). HP enfeksiyonu, özellikle kronik non-spesifik gastrite neden olur. Bu enfeksiyona, spesifik gastrit formlarında ise sık rastlanmaz (63).

HP enfeksiyonunun, kronik aktif gastrite neden olduğu, bunu takiben yaklaşık 20 yıl sonra atrofik gastrit oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (64,89,102,110,172,205). Lee ve ark.'larının çalışmasında: H. felis ile enfekte deney hayvanlarında, HP ile enfekte insanlardakine benzer şekilde, akut inflamasyonun, kronik aktif inflamasyona doğru ilerleme gösterdiği rapor edilmiştir (116). Sheu, HP antikör titresi yüksekliği ile HP'ye bağlı kronik gastritin şiddeti arasında bir ilişki olmadığını rapor etmiştir (181). Valnes, etiyolojik ajanlara karşı oluşan lokal immün cevabın da, kronik gastrit patogenezinde rolü olduğunu rapor etmiştir (202).

Ormand, kronik nonspesifik gastritli hastalarda, HP prevalansını %71 olarak saptadığını rapor etmiştir. HP'nin, kronik nonspesifik gastritin muhtemel nedeni olduğunu öne sürmüştür. Buna neden olarak şu bulguları göstermiştir (150): (a)-Kronik nonspesifik gastritli hastalarda, HP prevalansı %69-98 olarak rapor edilmiştir. (b)-Daha önceden normal olan bireyler, HP ile enfekte olunca akut nonspesifik gastrit gelişmektedir. Bu bireylerde, HP elimine edilmez ise kronik aktif gastrit oluşmaktadır. (c)-HP enfeksiyonu, antibakteriyel tedavi ile baskılandığında, kronik aktif gastritte düzelme meydana gelmektedir. (d)-HP ile enfekte bireylerde, HP'ye karşı lokal ve sistemik humoral cevabın varlığı gösterilmiştir. (e)-Ultrastrüktürel çalışmalarda, HP ile mukoza hücreleri arasında yakın bir

etkileşim olduğu ve sonuçta mukozal hücrelerde; mikrovilluslarda dejenerasyon, mukus granüllerinin kaybı, sitoplazmanın apikal kısımlarındaki sialik asitten zengin glikoproteinlerde artış gibi değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, HP enfeksiyonu prevalansı, nefrotik sendromlu hastalarda %77,78, nonülser dispepsili hastalarda %66,67, asemptomatik gönüllülerde ise %25,00 olarak saptanmıştır. Kronik gastrit prevalansı, nefrotik sendromlu hastalarda %100, nonülser dispepsili hastalarda %66,67, asemptomatik gönüllülerde ise %50 olarak saptanmıştır. Literatür taraması sonucunda, nefrotik sendromlu hastalarda, HP enfeksiyonu ve kronik gastrit prevalansı ile ilgili günümüze kadar yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma, bu konuda yapılan ilk araştırma niteliğindedir.

Değişik hasta gruplarında HP prevalansı ile ilgili pek çok çalışmada; HP prevalansının, duodenal ülserli hastalarda %95, gastrik ülserli hastalarda %70-80, nonülser dispepsili hastalarda %37-67, asemptomatik gönüllülerde %20-75 olarak saptandığı rapor edilmiştir (41,47,62,66,77, 80,97,114,118,135,136,150,159,165,191,193,198). Türk toplumunda değişik hasta gruplarında HP prevalansı ile ilgili daha önceki çalışmalarda; HP prevalansının, duodenal ülserli hastalarda %79,4, nonülser dispepsili hastalarda %67, asemptomatik gönüllülerde %20-75 olarak saptandığı rapor edilmiştir (5,44,50,73,102,197). Bu çalışmada, kontrol grubunu teşkil eden gerek dispeptik hastalar gerekse asemptomatik gönüllülerde saptadığımız HP prevalansı ile ilgili veriler, literatürle uyum göstermektedir.

Kronik gastritli hasta grubunda HP prevalansı ile ilgili pek çok çalışmada, HP prevalansının %63-86 olarak saptandığı rapor edilmiştir. HP enfeksiyonu mevcut hastaların tümünde de histolojik gastrit saptandığı belirtilmektedir (32,63,64,124,150). Asemptomatik gönüllülerde histolojik gastrit prevalansı ise %20-37 olarak rapor edilmektedir (17,41). Bu çalışmada, gastrik mukozada HP kolonilerinin görüldüğü tüm olgularda, kronik gastritin de mevcut olduğunu saptanmıştır. Bu sonuç, literatürle uyumludur. Bu çalışmada, asemptomatik gönüllülerin %50'sinde kronik gastrit saptamıştır. Asemptomatik hastalarda saptadığımız kronik gastrit

prevalansı ile ilgili veriler ise literatür verilerine oranla anlamlı derecede yüksektir.

Bu çalışmada, nefrotik sendromlu hastalar ile dispeptik yakınmaları mevcut kontroller ve asemptomatik kontrollerde saptanan CLO testi pozitiflik sıklıkları, endoskopik biyopside HP koloni saptanma sıklıkları ile benzerlik göstermektedir. Bu sonuç, CLO testinin, HP enfeksiyonu tanısında, güvenilir ve tanısal değeri yüksek bir test olduğunu göstermektedir.

Endoskopik biyopside HP koloni saptanma sıklıkları arasındaki farklılık yönünden gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, dispeptik ve asemptomatik kontroller arasındaki farklılık anlamlı değilken, nefrotik sendromlu hastalar ile dispeptik kontroller arasındaki farklılık ve nefrotik sendromlu hastalar ile asemptomatik kontroller arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak, HP enfeksiyonu sıklığı yönünden, kontrol grubunu oluşturan bireyler arasında farklılık bulunmazken, nefrotik sendromlu hastalarda, kontrollere göre HP enfeksiyonu sıklığının arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, nefrotik sendromlu hastaların, HP enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Endoskopik biyopside kronik gastrit saptanma sıklıkları arasındaki farklılık yönünden, gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, dispeptik ve asemptomatik kontroller arasındaki farklılık ve nefrotik sendromlu hastalar ile dispeptik kontroller arasındaki farklılıklar anlamlı değilken, nefrotik sendromlu hastalar ile asemptomatik kontroller arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak, nefrotik sendromlu hastalarda, kronik gastrit saptanma sıklığı, dispeptik kontrollerle benzer olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, nefrotik sendromlu hastaların, dispeptik şikayetleri mevcut olmasa dahi, aynı dispeptik hastalar gibi, gastrointestinal sistem hastalıkları yönünden değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kronik gastrit, genel popülasyonda en sık görülen kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir (165). Bu nedenle, nefrotik sendromlu hastalarda, renal hastalığa bağlı olmaksızın, HP enfeksiyonu ve buna bağlı kronik gastrit oluşabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, HP enfeksiyonu dışındaki başka etiyolojilere bağlı olarak da kronik gastrit oluşabilir.

Nefrotik sendromlu hastalarda, HP ve kronik gastrit prevalansını, kontrollere göre yüksek olarak saptanmamız, şu faktörlere bağlı olabilir;

(a)-Nefrotik sendromlu hastalarda; serum immunglobulin düzeylerinin düşük olması, hücrel immunitede defekt, NK aktivitesinde azalma, yetersiz opsonizasyon, vitamin D eksikliği, immunosupressif tedavi, malnutrisyon, çinko eksikliği, transferin eksikliği gibi faktörlere bağlı olarak enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmaktadır (34,40,84,176).

(b)-Nefrotik sendromlu hastalarda, hipoalbuminemiye sekonder olarak mukozal bütünlükte bozulma ve gastrik mukus viskozitesinde azalma oluşabilir. Gastrik mukus viskozitesinin azalması ise HP'nin gastrik mukozaya doğru penetrasyonunu kolaylaştırır(178). Son zamanlarda, bazı peptitlerin (TGF α , PSTI, EGF, bFGF, spazmolitik polipeptit) gastrointestinal mukozal bütünlüğün temininden ve restorasyonundan sorumlu olduğu saptanmıştır (22,164). Nefrotik sendromlu hastalarda, bu peptitlerin azalmasına bağlı olarak, gastrointestinal mukozal bütünlük bozulabilir.

(c)-HP'nin, T lenfositleri uyarak, lenfosit proliferasyonuna ve bu lenfositlerden bazı sitokinlerin (interferon gama, tümör nekroze edici faktör alfa) sekrete edilmesine neden olduğu saptanmıştır (103). Oysa pek çok çalışmada, nefrotik sendromlu hastalarda, hücrel immunitenin defektif olduğu, lenfosit proliferasyonunun baskılandığı ve supressor T lenfositlerin aktive olduğu rapor edilmiştir (8,84,92,104,105,107,175). Bu nedenle, nefrotik sendromlu hastalarda, HP'ye karşı yetersiz immun cevap olduğu söylenebilir.

Yukarıdaki nedenlere bağlı olarak, nefrotik sendromlu hastalar, HP enfeksiyonunun yerleşmesi ve kronikleşmesi açısından uygun bir konakçı durumundadır.

Bu çalışmada; nefrotik sendromlu hastalarda, HP enfeksiyonu prevalansının kontrollere göre arttığı saptanarak, bu grup hastaların, oluşabilecek gastrointestinal sistem hastalıkları (kronik HP enfeksiyonuna bağlı non-ülser dispepsi, peptik ülser, kronik gastrit, gastrik kanser) yönünden değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Nefrotik sendromlu hastalardaki gastrointestinal sistem değişiklikleriyle ilgili bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçların, fizyopatolojik bir zemine oturtulabilmesi için, gastrointestinal mukozal

bütünlüğün temininden ve restorasyonundan sorumlu peptidlerle ilgili muhtemel değişikliklerin ve gastrik mukus yapı değişikliklerinin araştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



ÖZET

Nefrotik sendrom; proteinüri (>3 . 5g. /gün), hipoalbuminemi, hiperlipidemi, lipidüri ve ödem bulunmasıyla karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Nefrotik sendroma bağlı morbidite ve mortalitenin büyük bir kısmından, bu hastalığın sistemik komplikasyonları sorumludur. Bu komplikasyonlardan biri, enfeksiyondur. Serum immunglobulin düzeyinin düşüklüğü, defektif hücresel immünite, yetersiz opsonizasyon gibi pek çok faktör, nefrotik sendromlu hastalarda, enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olmaktadır.

Pek çok çalışma, mide dışı hastalıklarda, HP prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir. Fakat nefrotik sendromlu hastalarda, HP prevalansı ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, nefrotik sendromlu hastalarda HP prevalansını saptamak ve histolojik kronik gastrit ile birlikteliğini ortaya koymaktır.

GATA Nefroloji kliniğine başvuran 18 nefrotik sendromlu hasta, çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma grubu hastaların yaş ortalaması 24'dü (20-56yaş). %94,4'ü erkek hastalardı. Kontrol grubunu oluşturan 17 bireyin (9 dispeptik hasta, 8 asemptomatik sağlıklı gönüllü) ortalama yaşı 23,9'du (20-41yaş). %88,24'ü erkekti.

Tüm olgulara, endoskopi ve üst gastrointestinal sistem biyopsisi uygulanmıştır. Endoskopi sırasında, prepilorik gastrik antrum ve gastrik korpustan biyopsi örnekleri alınmıştır. Gastrik biyopsi örnekleri hematoksilen-eosin ile boyanarak, gastrit derecelendirmesi, Sydney sistemine göre yapılmıştır. Biyopsi örneğinde HP görülen olguların, HP ile enfekte oldukları kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar, ki-kare testi kullanılarak saptanmıştır. $P<0.05$ ise anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Kontrollü verilerimiz göstermiştir ki; nefrotik sendromlu hastalarda, HP enfeksiyonu ve kronik gastrit prevalansı, kontrollere göre anlamlı derecede yüksektir. HP ile enfekte tüm olgularda, histolojik kronik gastrit mevcuttur.

Özet olarak, bu çalışma, nefrotik sendromlu hastalarda HP enfeksiyonu ve kronik gastritin, seyrek bir bulgu olmadığını göstermektedir. Bu çalışma, aynı zamanda, HP ile histolojik kronik gastrit arasındaki sıkı birlikteliği doğrulamıştır. Nefrotik sendromlu hastaların, HP'ye bağlı gastrointestinal komplikasyonlar yönünden değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

THE PREVALENCE OF CHRONIC GASTRITIS AND HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN NEPHROTIC PATIENTS

The nephrotic syndrome is defined by the presence of proteinuria (>3.5 gm/day), hypoalbuminemia, hyperlipidemia, lipiduria, and edema. The systemic complications of nephrotic syndrome are responsible for much of the morbidity and mortality seen with this condition. One of these complications is infection. Many factors are responsible for the high susceptibility of nephrotic patients to infection, including low serum levels of immunoglobulins, defective cell-mediated immunity, inadequate opsonization.

A large number of reports have shown a higher prevalence of *H. pylori* in nongastric diseases. But *H. pylori* infection in nephrotic patients has not been studied. The purpose of this study was to define the prevalence of *H. pylori* in nephrotic patients and to document the association with histologic chronic gastritis.

Eighteen patients with nephrotic syndrome attending at the nephrology clinic at Gülhane Military Medical Academy were accepted for our study. The study group consisted of patients with a mean age of 24 yr (range, 20-56). The sex distribution was predominantly male (94.4%). The control group consisted of 17 individuals (9 dyspeptic patients, 8 asymptomatic healthy volunteers) with a mean age of 23.9 yr (range, 20-41). The sex distribution was predominantly male (88.24%).

All subjects underwent endoscopy and biopsy of the upper gastrointestinal tract. During the endoscopy, biopsy specimens were obtained from the prepyloric gastric antrum and the gastric corpus. Gastric biopsy specimens were stained with H&E and graded for gastritis according to the Sydney system. A subject was considered to be infected with *H. pylori* only if the bacterium was observed in biopsy specimens. Differences between groups were assessed by the chi-square test; $P < 0.05$ was considered significant.

Our controlled data show that the prevalence of *H. pylori* infection and chronic gastritis in nephrotic patients is significantly higher than that of the background population. All of the patients infected with *H. pylori* have histologic chronic gastritis.

In summary, our study confirms that *H. pylori* infection and histologic chronic gastritis is not frequent finding in nephrotic patients. Our study also confirms the close association between *H. pylori* and histologic chronic gastritis. We conclude that nephrotic patients must be evaluated for gastrointestinal complications due to *H. pylori*.

KAYNAKLAR

1. Aceti, A., Celestino, D., Caferro, M., Casale, V., Citarde, F., Conti, E.M., Grassi, A., Grilli, A., Pennica, A., Sciarretta, F., Leri, O., Ameglio, F., Sebastiani, A.: Basophil-Bound and Serum Immunoglobulin E Directed Against *Helicobacter Pylori* in Patients with Chronic Gastritis. *Gastroenterology*, 101 : 131-137, 1991.
2. Adler, S., Fairley, K.: The Patient with Hematuria or Proteinuria, or Both, and Abnormal Findings on Urinary Microscopy. *Manual of Nephrology*, Fourth Edition, (Ed) Schrier, R.W., Boston, Little, Brown and Company(Inc.) 1995, 120-136.
3. Agarwal, A., Nath, K.A.: Effect of Proteinuria on Renal Interstitium: Effect of Products of Nitrogen Metabolism. *Am.J.Nephrol.*, 13 : 376-384, 1993.
4. Ahmed, Z., Lee, J.: Asymptomatic Urinary Abnormalities : Hematuria and Proteinuria. *Medical Clinics of North America*, 81(3) : 641-651, 1997.
5. Altın, M., Finci, R., Alper, A., Onaylı, M., Gün, H., Yılmaz, İ.: Endoskopik Antrum, Bulbus, Fundus Biyopsilerinde “*Campylobacter Pyloridis*” İnflamasyon, Duodenal Ülser ile İlişkisi ve Anti-Ülser Tedavinin Etkinliği. *T.Kl.Tıp.Bil.Araş.Dergisi*, 3(7) : 210-218, 1989.
6. Anderson, J.V., Catnach, S., Lowe, D.G., Fairclough, P.D., Besser, G.M., Wass, J.A.H.: Prevalence of Gastritis in Patients with Acromegaly: Untreated and during Treatment with Octreotide. *Clinical Endocrinology*, 37 : 227-232, 1992.
7. Anderson, L., Nielsen, B.S., Norgaard, A., Nielsen, H.: Measurement of the Interaction Between *Helicobacter Pylori* and Phagocytic Cells Including Chemotaxis, Induction of the Oxidative Burst, Phagocytosis and Bactericidal Activity. *Helicobacter Pylori (Techniques for Diagnosis & Basic Research)*, (Eds) Lee, A., Megraud, F., London, W.B.Saunders Company Ltd. 1996, 245-261.
8. Anderson, L.P., Holck, S.: *Immunology. Helicobacter Pylori (An Atlas)*, (Eds) Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A., London, Science Press Ltd. 1996, 6.1-6.5.
9. Armstrong, D.: *Helicobacter Pylori Infection and Dyspepsia*. *Scand.J. Gastroenterol.*, 31(Suppl.215) : 38-47, 1996.
10. Aromaa, A., Knekt, P., Reunanen, A., Rautelin, H.I., Kosunen, T.U.: *Helicobacter Infection and the Risk of Myocardial Infarction*. *Gut*, 39(Suppl.2) : A91, 1996.
11. Aromaa, A., Kosunen, T.U., Knekt, P., Maatela, J., Teppo, L., Heinonen, O.P., Harkönen, M., Hakama, M.K.: Circulating Anti-*Helicobacter Pylori* Immunoglobulin A Antibodies and Low Serum Pepsinogen I Level are Associated with Increased Risk of Gastric Cancer. *American Journal of Epidemiology*, 144(2) : 142-149, 1996.

12. Ascencio, F., Hansson, H. A., Larm, O., Wadström, T.: *Helicobacter Pylori* Interacts with Heparin and Heparin-dependent Growth Factors. *Gut*, 37(Suppl.1) : A75, 1995.
13. Ashorn, M., Maki, M., Ruuska, T., Miettinen, A.: *Helicobacter Pylori* Infection in Infancy : A Seroepidemiological Study. *Gut*, 37(Suppl.1) : A24, 1995.
14. Ashorn, M.: *Paediatric Problems. Helicobacter Pylori (An Atlas)*, (Eds) Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A., London, Science Press Ltd. 1996, 10.1-10.6.
15. Attman, P., Alaupovic, P.: Pathogenesis of Hyperlipidemia in the Nephrotic Syndrome. *Am. J. Nephrol.*, 10(Suppl 1) : 69-75, 1990.
16. Atuma, C., Engstrand, L., Holm, L.: *Helicobacter Pylori* Undermines Gastric Integrity by Acutely Reducing Mucus Secretion and Blood Flow in Rats. *Gut*, 39(Suppl.2) : A100, 1996.
17. Barthel, J. S., Westblom, U., Havey, A. D., Gonzalez, F., Everett, E. D.: Gastritis and *Campylobacter Pylori* in Healthy, Asymptomatic Volunteers. *Arch. Intern. Med.*, 148 : 1149-1151, 1988.
18. Bierti, L., Cernuschi, C., Abbiati, C., Beccari, G., DiBattista, R., Marchi, R., Federici, A., Bottasso, B., DiRocco, N., deFranchis, R., Mannucci, P. M.: Correlation Between Gastric Infection with *Helicobacter Pylori* and Plasma Levels of Fibrinogen, Plasminogen Activator Inhibitor (PAI) and Von Willebrand Factor (vWF) Antigen. *Gut*, 39(Suppl.2) : A90, 1996.
19. Blaser, M. J.: Hypotheses on the Pathogenesis and Natural History of *Helicobacter Pylori*-Induced Inflammation. *Gastroenterology*, 102 : 720-727, 1992.
20. Brandtzaeg, P.: The Human Intestinal Immune System : Basic Cellular and Humoral Mechanisms. *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 10(1) : 1-24, 1996.
21. Brown, K. E., Peura, D. A.: Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Infection. *Gastroenterology Clinics of North America*, 22(1) : 105-116, 1993.
22. Calabro, A., Ornisi, B., Brocchi, A., Falchini, M., Fedi, P., Surrenti, C.: Gastric Juice Immunoreactive Epidermal Growth Factor Levels in Patients with Peptic Ulcer Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 85(4) : 404-407, 1990.
23. Caselli, M., Kubbajeh, M., Ruina, M., Gaudenzi, P., Trevisani, L., Marangoni, M. G., Salvat, H. H., Baggioni, G. F., Alvisi, V.: *Helicobacter Pylori* and Heart. *Gut*, 39(Suppl.2) : A91, 1996.
24. Caselli, M., Lanza, G., Gaudio, M., Saragoni, L., Chimenti, C. M., Gaudenzi, P., Sartori, S., Alvisi, V.: P 53, Intestinal Metaplasia and *Helicobacter Pylori*. *Gut*, 39(Suppl.2) : A19, 1996.
25. Chamouard, P., Walter, P., Wittersheim, C., Demuynck, P., Meunier, O., Baumann, R.: Antral and Fundic D-cell Numbers in *Helicobacter Pylori* Infection. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 9 : 361-365, 1997.
26. Chmiela, M., Ringner, M., Waldström, T.: Detection of Cell Surface Haemagglutinins of *Helicobacter Pylori*. *Helicobacter Pylori (Techniques*

- for Clinical Diagnosis & Basic Research), (Eds) Lee,A.,Megraud,F., London, W.B.Saunders Company Ltd. 1996, 213-223.
- 27.Christie,J.M.L.,McNulty,C.A.M.,Shepherd,N.A.,Valori,R.M.: Is Saliva Serology Useful for the Diagnosis of Helicobacter Pylori?.Gut, 39 : 27-30, 1996.
 - 28.Clemens,M.R.,Bursa-Zannetti,Z.: Lipid Abnormalities and Peroxidation of Erythrocytes in Nephrotic Syndrome.Nephron, 53 : 325-329, 1989.
 - 29.Coggins,C.H.: Hematuria , Proteinuria , and Nephrotic Syndrome.Care of The Renal Patient, (Ed) Levine,D.Z., 2 th Edition, Philadelphia, W.B.Saunders Company 1991, 13-21.
 - 30.ContiNibali,S.,Sferlazzas,C.,Fera,M.T.,Saitta,G.,Tedeschi,A., Magazzu,G.: Helicobacter Pylori Infection : A Simplified Diagnostic Approach.The American Journal of Gastroenterology, 85(12) : 1573-1575, 1990.
 - 31.Correa,P.: Chronic Gastritis:A Clinico-Pathological Classification.The American Journal of Gastroenterology, 83(5) : 504-509, 1988.
 - 32.Correa,P.,Yardley,J.H.: Grading and Classification of Chronic Gastritis : One American Response to the Sydney System.Gastroenterology, 102 :355-359, 1992.
 - 33.Crabtree,J.E.: Immunofluorescence Microscopy Techniques for Examination of Mucosal Responses to Helicobacter Pylori.Helicobacter Pylori (Techniques for Clinical Diagnosis & Basic Research), (Eds) Lee,A.,Megraud,F., London, W.B.Saunders Company Ltd. 1996, 235-244.
 - 34.Daniel,V.,Trautmann,Y.,Konrad,M.,Nayir,A.,Scharer,K.: T-lymphocyte Populations, Cytokines and Other Growth Factors in Serum and Urine of Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome.Clinical Nephrology, 47(5) : 289-297, 1997.
 - 35.Daniels,B.S.: The Role of the Glomerular Epithelial Cell in the Maintenance of the Glomerular Filtration Barrier.Am.J.Nephrol.,13 : 318-323, 1993.
 - 36.DeFeo,P.: Hormonal Regulation of Human Protein Metabolism. Eur.J.Endocrinol., 135 : 7-18, 1996.
 - 37.DeArgila,C.M.,Boixeda,D.,Fuertes,A.,Canton,R.,Barba,M.,Arocena,C., Gisbert,J.P.,Plaza,G.: High Prevalence of Helicobacter Pylori Infection in Coronary Heart Disease Demonstrated by the C13-Urea Breath Test.Gut, 39(Suppl.2) : A95, 1996.
 - 38.Deltenre,M.: Gastric Physiology.Helicobacter Pylori (An Atlas), (Eds) Malfertheiner,P.,Michetti,P.,Price,A., London, Science Press Ltd. 1996, 5.1-5.6.
 - 39.Denizot,Y.,Sobhani,I.,Ranbaud,J.C.,Lewin,M.,Thomas,Y., Benveniste,J.: Paf-acether Synthesis by Helicobacter Pylori.Gut, 31 : 1242-1245, 1990.
 - 40.Dohi,K.,Yamada,H.,Takai,M.,Fujii,Y.,Ishikawa,H.: Natural Killer Activity and Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity in Primary Glomerular Diseases.Clinical Nephrology, 27(1) : 11-14, 1987.

41. Dooley, C.P., Cohen, H., Fitzgibbons, P.L., Bauer, M., Appleman, M., Perez-Perez, G.I., Blaser, M.J.: Prevalence of Helicobacter Pylori Infection and Histologic Gastritis in Asymptomatic Persons. *The New England Journal of Medicine*, 312 : 1562-1566, 1989.
42. Dooley, C.P.: Background and Historical Considerations of Helicobacter Pylori. *Gastroenterology Clinics of North America*, 22(1) : 1-4, 1993.
43. Doppl, W.E., Goeral, V., Bilgin, Y., Akın, S., Şen, C., Günbey, S., Klör, H.U., Federlin, K.: Prevalence of Helicobacter Pylori Antibodies in Children and Young Adults Living in the Southeast of Turkey. *Gut*, 37(Suppl.1) : A26, 1995.
44. Doppl, W.E., Tuncay, M., Bilgin, Y., Oezcuerez, M., Klör, H.U., Federlin, K.: Different Prevalence of Helicobacter Pylori Infection in Newborns , Children and Young Adults Living in the Same Geographic Region due to Different Ethnic Origin. *Gut*, 39(Suppl.2): A84, 1996.
45. Drumm, B.: Helicobacter Pylori in the Pediatric Patient. *Gastroenterology Clinics of North America*, 22(1) : 169-182, 1993.
46. Dunn, B.E.: Pathogenic Mechanisms of Helicobacter Pylori. *Gastroenterology Clinics of North America*, 22(1) : 43-58, 1993.
47. El-Omar, E., Banerjee, S., Wirz, A., McColl, K.E.L.: Helicobacter Pylori Infection and Dyspepsia Within The General Population. *Gut*, 37(Suppl.1) : A11, 1995.
48. Eliakim, R., Alpers, D.H., Oren, R., Fich, A., DeSchryver-Keckskemeti, K.: Abundance of Surfactant-like Particles Reflects Mucosal Integrity in Patients with Peptic Ulcer Disease. *Gut*, 39 : 353-359, 1996.
49. Ernst, H., Konturek, P., Hahn, E.G., Brzozowski, T., Konturek, S.J.: Acceleration of Wound Healing in Gastric Ulcers by Local Injection of Neutralising Antibody to Transforming Growth Factor β 1. *Gut*, 39 : 172-175, 1996.
50. Ertuğrul, N., Ömerci, N., Tekeli, E., Kurt, H., Balık, İ., Özden, A.: Mide Malignitelerinde H.P. İnsidensi. IX. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Abstrack Kitabı : A53, 1991.
51. Faigel, D.O., Childs, M., Furth, E.E., Alavi, A., Metz, D.C.: New Noninvasive Tests for Helicobacter Pylori Gastritis (Comparison with Tissue-Based Gold Standard). *Digestive Diseases and Sciences*, 41(4) : 740-748, 1996.
52. Faller, G., Steininger, H., Kirchner, T.: Antigastric Autoantibodies in Helicobacter Pylori Gastritis. Prevalence, In Situ Binding Sites and Positive Correlation with Gastric Atrophy and Hypergastrinemia. *Gut*, 37(Suppl.1) : A33, 1995.
53. Fan, X.G., Kelleher, D., Fan, X.J., Xia, H.X., Keeling, P.W.N.: Helicobacter Pylori Increases Proliferation of Gastric Epithelial Cells. *Gut*, 38 : 19-22, 1996.
54. Farsakh, N.A.A., Roweily, E., Steitieh, M., Butchoun, R., Khalil, B.: Prevalence of Helicobacter Pylori in Patients with Gall Stones Before and After Cholecystectomy : A Longitudinal Study. *Gut*, 36: 675-678, 1995.
55. Fauchere, J.L.: Evaluation of the Anti-Helicobacter Pylori Serum Antibody Response. *Helicobacter Pylori (Techniques for Clinical*

- Diagnosis & Basic Research), (Eds) Lee,A.,Megraud,F., London, W.B.Saunders Company Ltd. 1996, 50-73.
- 56.Fendrick,A.,Chernew,M.E.,Hirth,R.A.,Scheiman,J.M.,Bloom,B.S.: Clinical and Economic Effects of Helicobacter Pylori Screening to Prevent Gastric Cancer.Gut, 39(Suppl.2) : A18, 1996.
 - 57.Figura,N.,Gennari,G.: Helicobacter Pylori Infection and Transaminases. Gut, 39(Suppl.2) : A93, 1996.
 - 58.Figura,N.,Guarino,E.,Gragnoli,A.,DiCairano,G.,Lore,F.,Cataldo,D.,Gennari,C.: Helicobacter Pylori Infection and Thyroid Diseases.Gut, 39(Suppl.2) : A93, 1996.
 - 59.Figura,N.,Perrone,A.,Gennari,C.,Vagliasindi,M.,Rottoli,P.: Food Allergy and Helicobacter Pylori Infection.Gut, 39(Suppl.2) : A93, 1996.
 - 60.Figura,N.,Vaira,D.,Vernillo,R.,Crabtree,J.E.,Bazzoli,F.: Gallstones and Helicobacter Pylori Infection.Gut, 39(Suppl.2) : A93, 1996.
 - 61.Figura,N.: Culture of Helicobacter Pylori in Broth, Determination of Vacuolising Activity of Bacterial Broth Cultures and Neutralisation of the Vacuolising Activity.Helicobacter Pylori (Techniques for Diagnosis & Basic Research), (Eds) Lee,A.,Megraud,F., London, W.B.Saunders Company Ltd. 1996, 224-234.
 - 62.Fitzgibbons,P.L.,Dooley,C.P.,Cohen,H.,Appleman,M.: Prevalence of Gastric Metaplasia, Inflammation, and Campylobacter Pylori in the Duodenum of a Normal Population.Am.J.Clin.Pathol., 90 : 711-714, 1988.
 - 63.Fong,T.,Dooley,C.P.,Dehesa,M.,Cohen,H.,Carmel,R.,Fitzgibbons,P.L.,Perez,G.,Blaser,M.J.: Helicobacter Pylori Infection in Pernicious Anemia : A Prospective Controlled Study.Gastroenterology, 100 : 328-332, 1991.
 - 64.Fontham,E.T.H.,Ruiz,B.,Perez,A.,Hunter,F.,Correa,P.: Determinants of Helicobacter Pylori Infection and Chronic Gastritis.The American Journal of Gastroenterology, 90(7) :1094-1101, 1995.
 - 65.Fox,J.G.,Correa,P.,Taylor,N.S.,Thompson,N.,Fontham,E.,Janney,F.,Sobhan,M.,Ruiz,B.,Hunter,F.: High Prevalence and Persistences of Cytotoxin-Positive Helicobacter Pylori Strains in a Population with High Prevalence of Atrophic Gastritis.The American Journal of Gastroenterology, 87(11) : 1554-1560, 1992.
 - 66.Gasbarrini,G.,Pretolani,S.,Bonvicini,F.,Gatto,M.R.A.,Tonelli,E.,Megraud,F.,Mayo,K.,Ghironzi,G.,Giulianelli,G.,Grassi,M.: A Population Based Study of Helicobacter Pylori Infection in A European Country :The San Marino Study. Relations with Gastrointestinal Diseases.Gut, 36 : 838-844, 1995.
 - 67.Gerning,N.O.,Moayyedi,P.,Axon,A.T.R.,Grant,P.J.: The Association Between Helicobacter Pylori and Ischaemic Heart Disease Assessed by Coronary Angiography.Gut, 39(Suppl.2) : A91, 1996.
 - 68.Glasscock,R.J.: Therapy of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults.Am.J.Nephrol., 13 : 422-428 , 1993.
 - 69.Glupczynski,Y.: Culture of Helicobacter Pylori from Gastric Biopsies and Antimicrobial Susceptibility Testing.Helicobacter Pylori (Techniques for

Clinical Diagnosis & Basic Research), (Eds) Lee,A.,Megraud,F., London , W.B.Saunders Company Ltd. 1996, 17-32.

- 70.Goggin,P.M.,Collins,D.A.,Jazrawi,R.P.,Jackson,P.A.,Corbishley,C.M.,Bo urke,B.E.,Northfield,T.C.: Prevalence of Helicobacter Pylori Infection and Its Effect on Symptoms and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Induced Gastrointestinal Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis.Gut, 34 : 1677-1680, 1993.
- 71.Goodman,K.J.,Correa,P.,Aux,H.J.T.,Ramirez,H.,DeLany,J.P.,Pepinosa, O.G.,Quinones,M.L.,Parra,T.C.: Helicobacter Pylori Infection in the Colmbian Andes : A Population-based Study of Transmission Pathways.Am.J.Epidemiol., 144 : 290-299, 1996.
- 72.Goodwin,C.S.,Worsley,B.W.: Microbiology of Helicobacter Pylori. Gastroenterology Clinics of North America, 22(1) : 5-20, 1993.
- 73.Göral,V.,Değertekin,M.,Turhanoğlu,M.,Aksoy,N.,Çolakoğlu,E.: Çeşitli GİS Hastalıklarında H.Pylori Sıklığı.IX.Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Abstrack Kitabı : A52, 1991.
- 74.Götz,J.M.,vanKan,C.I.,Verspaget,H.W.,Biemond,I.,Lamers,C.B.H.W., Veenendaal,R.A.: Gastric Mucosal Superoxide Dismutases in Helicobacter Pylori Infection.Gut, 38 : 502-506, 1996.
- 75.Graham,D.Y.,Klein,P.D.: Campylobacter Pyloridis Gastritis : The Past, the Present, and Speculations about the Future.The American Journal of Gastroenterology, 82(4) : 283-286, 1987.
- 76.Graham,D.Y.: Campylobacter Pylori and Peptic Ulcer Disease. Gastroenterology, 96 : 615-625, 1989.
- 77.Graham,D.Y.,Malaty,H.M.,Evans,D.G.,Evans,D.J.,Klein,P.D., Adam,E.: Epidemiology of Helicobacter Pylori in an Asymptomatic Population in the United States : Effect of Age, Race, and Socioeconomic Status.Gastroenterology, 100 : 1495-1501, 1991.
- 78.Graham,D.Y.,Opekun,A.,Lew,G.M.,Klein,P.D.,Walsh,J.H.: Helicobacter Pylori-Associated Exaggerated Gastrin Release in Duodenal Ulcer Patients : The Effect of Bombesin Infusion and Urea Ingestion.Gastroenterology, 100 : 1571-1575, 1991.
- 79.Graham,D.Y.,Evans,D.J.,Peacock,J.,Baker,J.T.,Schrier,W.H.: Comparison of Rapid Serological Tests (FlexSure HP and Quick Vue) with Conventional ELISA for Detection of Helicobacter Pylori Infection.The American Journal of Gastroenterology, 91(5): 942-948, 1996.
- 80.Greenberg,R.E.,Bank,S.: The Prevalence of Helicobacter Pylori in Nonulcer Dyspepsia : Importance of Stratification According to Age.Arch.Intern.Med., 150 : 2053-2055, 1990.
- 81.Hackelsberger,A.,Tian,D.,Baczako,K.,Nilius,M.,Malfertheiner,P.: Glycoprotein Synthesis in Helicobacter Pylori Gastritis.Gut, 37(Suppl.1) : A35, 1995.
- 82.Hardo,P.G.,Tugnait,A.,Hassan,F.,Lynch,D.A.F.,West,A.P.,Mapstone,N.P., Quirke,P.,Chalmers,D.M.,Kowolik,M.J.,Axon,A.T.R.: Helicobacter Pylori Infection and Dental Care.Gut, 37 : 44-46, 1995.

83. Harris, A.W., Gummett, P.A., Walker, M.M., Misiewicz, J.J., Baron, J.H.: Relation between Gastric Acid Output, Helicobacter Pylori, and Gastric Metaplasia in the Duodenal Bulb. *Gut*, 39 : 513-520, 1996.
84. Harris, C.R., Ismail, N.: Extrarenal Complications of the Nephrotic Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, 23(4) : 477-497, 1994.
85. Hazell, S.L., Borody, T.J., Gal, A., Lee, A.: Campylobacter Pyloridis Gastritis I : Detection of Urease as a Marker of Bacterial Colonization and Gastritis. *The American Journal of Gastroenterology*, 82(4) : 292-296, 1987.
86. Hazell, S.L., Hennessy, W.B., Borody, T.J., Carrick, J., Ralston, M., Brady, L., Lee, A.: Campylobacter Pyloridis Gastritis II : Distribution of Bacteria and Associated Inflammation in the Gastroduodenal Environment. *The American Journal of Gastroenterology*, 82(4) : 297-301, 1987.
87. Hazell, S.L., Andrews, R.H., Mitchell, H.M.: Helicobacter Pylori : Not A Single Species?. *Gut*, 39(Suppl.2) : A74, 1996.
88. Heilmann, K.L., Borchard, F.: Gastritis due to Spiral Shaped Bacteria other than Helicobacter Pylori : Clinical, Histological, and Ultrastructural Findings. *Gut*, 32 : 137-140, 1991.
89. Hessey, S.J., Spencer, J., Wyatt, J.I., Sobala, G., Rathbone, B.J., Axon, A.T.R., Dixon, M.F.: Bacterial Adhesion and Disease Activity in Helicobacter Associated Chronic Gastritis. *Gut*, 31 : 134-138, 1990.
90. Hills, B.A., Kirwood, C.A.: Gastric Mucosal Barrier to Hydrogen Ions Impaired by Gastric Surfactant in-vitro. *Gut*, 33 : 1039-1041, 1992.
91. Hills, B.A.: Gastric Surfactant and the Hydrophobic Mucosal Barrier. *Gut*, 39 : 621-624, 1996.
92. Hinoshita, F., Noma, T., Tomura, S., Shiigai, T., Yata, J.: Decreased Production and Responsiveness of Interleukin 2 in Lymphocytes of Patients with Nephrotic Syndrome. *Nephron*, 54 : 122-126, 1990.
93. Ho, Y.Y., Daskalopoulos, G.: Can You Diagnose Helicobacter Pylori by Macroscopic Appearances on Endoscopy?(Phase 1 Trial). *Gut*, 39(Suppl.2) : A115, 1996.
94. Huang, L., Goddard, P., Cave, D.R.: The Parietal Cell and Helicobacter Pylori : Techniques for Assessing Acid Secretion in-vitro. *Helicobacter Pylori (Techniques for Clinical Diagnosis & Basic Research)*, (Eds) Lee, A., Megraud, F., London, W.B. Saunders Company Ltd. 1996, 262-273.
95. Hunt, R.H.: The Role of Helicobacter Pylori in Pathogenesis : The Spectrum of Clinical Outcomes. *Scand.J.Gastroenterol.*, 31(Suppl.220) : 3-9, 1996.
96. Hutchison, F.N.: Hormonal Modulation of Proteinuria in the Nephrotic Syndrome. *Am.J.Nephrol.*, 13 : 337-346, 1993.
97. Italian Helicobacter Pylori Study Group : 2579 Italian Dyspeptics Referred to 1ST Upper GI Endoscopy : A National Multicenter Study. *Gut*, 37(Suppl.1) : A53, 1995.

98. Jennette, J.C., Falk, R.J.: Diagnosis and Management of Glomerular Diseases. Medical Clinics of North America, 81(3) : 653-677, 1997.
99. Johnson, P.G., Duggan, A.E., Olson, C.: C13-urea Breath Test-A Reliable Diagnostic Technique for Assessment of Eradication. Gut, 39(Suppl.2) : A118, 1996.
100. Joles, J.A., Rabelink, T.J., Braam, B., Koomans, H.A.: Plasma Volume Regulation : Defences Against Edema Formation (with Special Emphasis on Hypoproteinemia). Am.J.Nephrol., 13 : 399-412, 1993.
101. Joven, J., Villabona, C., Vilella, E., Masana, L., Alberti, R., Valles, M.: Abnormalities of Lipoprotein Metabolism in Patients with the Nephrotic Syndrome. The New England Journal of Medicine, 323(9) : 579-584, 1990.
102. Karnes, W.E., Samloff, I.M., Siurala, M., Kekki, M., Sipponen, P., Kim, S.W.R., Walsh, J.H.: Positive Serum Antibody and Negative Tissue Staining for Helicobacter Pylori in Subjects With Atrophic Body Gastritis. Gastroenterology, 101 : 167-174, 1991.
103. Karttunen, R., Karttunen, T., Ekre, H.P.T., MacDonald, T.T.: Interferon Gamma and Interleukin 4 Secreting Cells in the Gastric Antrum in Helicobacter Pylori Positive and Negative Gastritis. Gut, 36 : 341-345, 1995.
104. Kaysen, G.A., Al-Bander, H.: Metabolism of Albumin and Immunoglobulins in the Nephrotic Syndrome. Am.J.Nephrol., 10(Suppl 1) : 36-42, 1990.
105. Kaysen, G.A., Hutchinson, F.N., Al-Bander, H.: The Effect of the Nephrotic Syndrome on the Renal Handling of Protein and Other Nutrients. Seminars in Nephrology, 10(5) : 481-490, 1990.
106. Kaysen, G.A.: Nephrotic Syndrome. Current Therapy in Nephrology and Hypertension , Third Edition, (Ed) Glasscock, R.J., St. Louis, Mosby-Year Book, Inc. 1992, 238-245.
107. Kaysen, G.A.: Plasma Composition in the Nephrotic Syndrome. Am.J.Nephrol., 13 : 347-359, 1993.
108. Kees-Folts, D., Diamond, J.R.: Relationship Between Hyperlipidemia, Lipid Mediators, and Progressive Glomerulosclerosis in the Nephrotic Syndrome. Am.J.Nephrol., 13 : 365-375, 1993.
109. Klein, P.D., Graham, D.Y., Gaillour, A., Opekun, A.R., Smith, E.O.: Water Source as a Risk Factor for Helicobacter Pylori Infection in Peruvian Children. The Lancet, 337 : 1503-1506, 1991.
110. Kosunen, T.U., Sipponen, P., Varis, K., Rautelin, H.I., Virtamo, J., Harkönen, M., Heinonen, O.P.: Helicobacter Infection in Developing Atrophic Gastritis Among Smoking Men. Gut, 39(Suppl.2) : A92, 1996.
111. Kuipers, E.J., Uytterlinde, A., Pena, A.S., Roosendaal, R., Pals, G., Nelis, G.F., Festen, H.P.M., Meuwissen, S.G.M.: Long-term Sequelae of Helicobacter Pylori Gastritis. The Lancet, 345 : 1525-1528, 1995.
112. Ladas, S.D., Katsogridakis, J., Malamou, H., Giannopoulou, H., Kesse-Elia, M., Raptis, S.A.: Helicobacter Pylori may Induce Bile Reflux : Link between H.Pylori and Bile Induced Injury to Gastric Epithelium. Gut, 38 : 15-18, 1996.

- 113.Laine,L.: Helicobacter Pylori, Gastric Ulcer, and Agents Noxious to the Gastric Mucosa.Gastroenterology Clinics of North America, 22(1) : 117-126, 1993.
- 114.Lambert,J.R.: The Role of Helicobacter Pylori in Nonulcer Dyspepsia : A Debate-For.Gastroenterology Clinics of North America, 22(1) : 141-152, 1993.
- 115.Lamouliatte,H.,Cayla,R.,Daskalopoulos,G.: Upper Digestive Tract Endoscopy and Rapid Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection.Helicobacter Pylori (Techniques for Clinical Diagnosis & Basic Research), (Eds) Lee,A.,Megraud,F., London, W.B.Saunders Company Ltd. 1996, 1-16.
- 116.Lee,A.,Fox,J.G.,Otto,G.,Murphy,J.: A Small Animal Model of Human Helicobacter Pylori Active Chronic Gastritis.Gastroenterology, 99 : 1315-1323, 1990.
- 117.Lee,A.,O'Rourke,J.: Gastric Bacteria Other than Helicobacter Pylori. Gastroenterology Clinics of North America, 22(1) : 21-42, 1993.
- 118.Li,Y.Y.,Hu,P.J.,Du,G.G.,Hazell,S.L.: The Prevalence of Helicobacter Pylori Infection in the Peoples of China. The American Journal of Gastroenterology, 86(4) : 446-449, 1991.
- 119.Lin,S.K.,Pianko,S.,Lambert,J.R.,Hansky,J.,Midolo,P.,Soveny,C.: Helicobacter Pylori and Colonic Adenomas.Gut, 37(Suppl.1): A83, 1995.
- 120.Loffeld,R.J.L.F.,Werdmuller,B.F.M.: Helicobacter Pylori and Reflux Oesophagitis.Gut, 39(Suppl.2) : A89, 1996.
- 121.Maier,F.,Auricchio,A.,Nilius,M.,Dominquez-Munoz,J.E.,Klein,H., Malfertheiner, P.: Lack of Association Between Helicobacter Pylori Infection and Angiographically Documented Coronary Heart Disease.Gut, 39(Suppl.2) : A92, 1996.
- 122.Makker,S.P.: Mediators of Immune Glomerular Injury.Am.J.Nephrol., 13 : 324-336, 1993.
- 123.Malfertheiner,P.: Peptic Ulcer Pathogenesis.Helicobacter Pylori (An Atlas), (Eds) Malfertheiner,P.,Michetti,P.,Price,A., London, Science Press Ltd. 1996, 7.1-7.8.
- 124.Marano,B.J.,Smith,F.,Bonanno,C.A.: Helicobacter Pylori Prevalence in Acquired Immunodeficiency Syndrome.The American Journal of Gastroenterology, 88(5) : 687-690, 1993.
- 125.Marshall,B.J.,Caldwell,S.H.,Yu,Z.J.,Darr,F.,Chang,T., McCallum,R.W.: Prevalence of Campylobacter Pylori and History of Upper GI Investigation in Healthy Virginians.Gastroenterology, 96(5) : A321, 1989.
- 126.Marshall,B.J.,Plankey,M.W.,Hoffman,S.R.,Boyd,C.L.,Dye,K.R.,Frierson, H.F.,Guerrant,R.L.,McCallum,R.W.: A 20-Minute Breath Test for Helicobacter Pylori.The American Journal of Gastroenterology, 86(4) : 438-445, 1991.
- 127.MartindeArgila,C.,Boixeda,D.,Fuertes,A.,Canton,R.,Barba,M.,Gisbert,J.P., Ruiz del Arbol,L.,Plaza,A.G.: Helicobacter Pylori Infection and Coronary Hearth Disease.Gut, 37(Suppl.1) : A25, 1995.

128. Matysiak Budnik, T., Hashimoto, K., Heyman, M., Desjeux, J.F., Alain, S., Megraud, F.: *Helicobacter Pylori* Changes the Permeability of Epithelial Barrier to Macromolecules. *Gut*, 39(Suppl.2) : A61, 1996.
129. McColl, K.E.L.: *Helicobacter Pylori* and Acid Secretion : Where are We Now?. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 9 : 333-335, 1997.
130. Megraud, F., Hirschl, A.M.: *Diagnosis. Helicobacter Pylori (An Atlas)*, (Eds) Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A., London, Science Press Ltd. 1996, 3.1-3.6.
131. Megraud, F.: Advantages and Disadvantages of Current Diagnostic Tests for the Detection of *Helicobacter Pylori*. *Scand.J.Gastroenterol.*, 31(Suppl 215) : 57-62, 1996.
132. Megraud, F.: Epidemiology of *Helicobacter Pylori* Infection. *Gastroenterology Clinics of North America*, 22(1) : 73-88, 1993.
133. Meining, A., Stolte, m., Müller, P., Lehn, n., Hölzel, D., Bayerdörffer, E.: Gastric Carcinoma Risk Index in Patients Infected with *Helicobacter Pylori*. *Gut*, 39(Suppl.2) : A15, 1996.
134. Mendz, G.L., Hazell, S.L., Srinivasan, S.: The Citric Acid Cycle of *Helicobacter Pylori*. *Gut*, 37(Suppl.1) : A19, 1995.
135. Meyer, B., Werth, B., Beglinger, C., Dill, S., Drewe, J., Vischer, W.A., Eggers, R. H., Bauer, F.E., Stalder, G.A.: *Helicobacter Pylori* Infection in Healthy People : A Dynamic Process?. *Gut*, 32 : 347-350, 1991.
136. Moagel, M.A., Evans, D.G., Abdulghani, M.E., Adam, E., Evans, D.J., Malaty, H. M., Graham, D.Y.: Prevalence of *Helicobacter* (formerly *Campylobacter*) *Pylori* Infection in Saudia Arabia, and Comparison of Those with and without Upper Gastrointestinal Symptoms. *The American Journal of Gastroenterology*, 85(8): 944-948, 1990.
137. Moayyedi, P., Heppell, R.M., Catto, A.J., Carter, A., Grant, P., Axon, A.T.R.: Influence of *Helicobacter Pylori* Status on Plasma Fibrinogen. *Gut*, 37(Suppl.1) : A25, 1995.
138. Moran, A.P.: Pathogenic Properties of *Helicobacter Pylori*. *Scand.J.Gastroenterol.*, 31(Suppl.215) : 22-31, 1996.
139. Morisset, M., deKorwin, J.D., Lozniewski, A., Kanny, G., Plenat, F., Monoret-Vautrin, D.A.: Chronic Urticaria and *Helicobacter Pylori* Infection. *Gut*, 39(Suppl.2) : A92, 1996.
140. Moss, S.F., Calam, J., Agarwal, B., Wang, S., Holt, P.R.: Induction of Gastric Epithelial Apoptosis by *Helicobacter Pylori*. *Gut*, 38 : 498-501, 1996.
141. Murray, L.J., Bamford, K.B., O'Reilly, D.P.J., McCrum, E.E., Evans, A.E.: *Helicobacter Pylori* Infection : Relation with Cardiovascular Risk Factors , Ischaemic Heart Disease and Social Class. *Gut*, 37(Suppl.1) : A11, 1995.
142. Myers, B.D., Guasch, A.: Selectivity of the Glomerular Filtration Barrier in Healthy and Nephrotic Humans. *Am.J.Nephrol.*, 13 : 311-317, 1993.
143. Niemela, S., Karttunen, T., Kerola, T., Karttunen, R.: Lymphocytic Gastritis in a 10-Year Follow-Up. *Gut*, 37(Suppl.1) : A35, 1995.

144. Niv, Y., Fraser, G., Delpre, G., Neeman, A., Leiser, A., Samra, Z., Scapa, E., Gilon, E., Bar-Shany, S.: *Helicobacter Pylori* Infection and Blood Groups The American Journal of Gastroenterology, 91(1) : 101-104, 1996.
145. Noach, L.A., Rolf, T.M., Bosma, N.B., Schwartz, M.P., Oosting, J., Rauws, E.A.J., Tytgat, G.N.J.: Gastric Metaplasia and *Helicobacter Pylori* Infection. Gut, 34 : 1510-1514, 1993.
146. Novillo, A., Tokumoto, M., Campo, C.M., Ybarra, V., Vogel, J., Velaco, E., Viacava, R., Roseto, A., Adami, J.: Comparative Evaluation of Culture, Rapid Urease Test, Histology, Polymerase Chain Reaction and Serology for The Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Infection. Gut, 39(Suppl.2) : A112, 1996.
147. Noyan, A., Dikmen, N., Anarat, A.: Superoxide Dismutase as a Prognostic Criterion in Nephrotic Syndrome. Nephron, 74 : 477, 1996
148. Oberbauer, R., Haas, M., Mayer, G.: Proteinuria as A Consequence of Altered Glomerular Permeability- Clinical Implications. Clinical Nephrology, 46(6) : 357-361, 1996.
149. Offerhaus, G.J.A., Kreuning, J., Valentijn, R.M., Pena, A.S., Endtz, P.H., Duyn, W., Lamers, C.B.H.W.: *Campylobacter Pylori* : Prevalence and Significance in Patients with Chronic Renal Failure. Clinical Nephrology, 32(5) : 239-241, 1989.
150. Ormand, J.E., Talley, N.J., Shorter, R.G., Conley, C.R., Carpenter, H.A., Fich, A., Wilson, W.R., Phillips, S.F.: Prevalence of *Helicobacter Pylori* in Specific Forms of Gastritis : Further Evidence Supporting a Pathogenic Role for H. Pylori in Chronic Nonspecific Gastritis. Digestive Diseases and Sciences, 36(2) : 142-145, 1991.
151. Özden, A., Dumlu, S., Döndereci, Ö., Reşit, A., Selvi, E., Balci, M.K., Uzunalioglu, Ö.: Türk Toplumunda *Helicobacter* Prevalansının Serolojik ve İmmunolojik Olarak Belirlenmesi. IX. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Abstract Kitabı : A58, 1991.
152. Pajares-Garcia, J.M.: Functional Dyspepsia (non-ulcer dyspepsia). *Helicobacter Pylori* (An Atlas), (Eds) Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A., London, Science Press Ltd. 1996, 9.1-9.3.
153. Parente, F., Imbesi, V., Maconi, G., Rossi, E., Porro, G.B.: Is *Helicobacter Pylori* Infection Associated with A Tendency Towards A Procoagulant State in Healthy Individuals?. Gut, 39(Suppl.2) : A93, 1996.
154. Parente, F., Maconi, G., Sangeletti, O., Minguzzi, M., Vago, L., Rossi, E., Porro, G.B.: Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and Related Gastrointestinal Lesions in Spouses of *Helicobacter Pylori* Positive Patients with Duodenal Ulcer. Gut, 39 : 629-633, 1996.
155. Parente, F., Molteni, P., Bollani, S., Maconi, G., Rembacken, B., Axon, A., Porro, G.B.: Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and HP-Related Upper GI Lesions in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. A Case-Control Study. Gut, 39(Suppl.2) : A94, 1996.
156. Parsonnet, J.: *Helicobacter Pylori* and Gastric Cancer. Gastroenterology Clinics of North America, 22(1) : 89-104, 1993.

157. Patchett, S.E., Katelaris, P.H., Zhang, Z.W., Alstead, E.M., Domizio, P., Farthing, M.J.G.: Ornithine Decarboxylase Activity is A Marker of Premalignancy in Longstanding *Helicobacter Pylori* Infection. *Gut*, 39 : 807-810, 1996.
158. Peeters, M., Perri, F., Ghoo, Y., Geypens, B., Lawson, F., Dore, S., Maes, B., Andriulli, A., Annese, V., Rutgeerts, P.: Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in School Children Related to Socio-Economic Status : A Multi Center Study. *Gut*, 37(Suppl.1): A11, 1995.
159. Perez, G.I., Taylor, D.N., Bodhidatta, L., Wongsrichanalai, J., Baze, W.B., Dunn, B.E., Echeverria, P.D., Blaser, M.J.: Seroprevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in Thailand. *The Journal of Infectious Diseases*, 161 : 1237-1241, 1990.
160. Perez, G.I., Carmel, R., Blaser, M.J.: Does *Helicobacter Pylori* Infection Have A Role in Pernicious Anemia?. *Gut*, 39(Suppl.2) : A90, 1996.
161. Perico, N., Remuzzi, G.: Edema of the Nephrotic Syndrome : The Role of The Atrial Peptide System. *American Journal of Kidney Diseases*, 22(3) : 355-366, 1993.
162. Perico, N., Remuzzi, G.: Renal Handling of Sodium in the Nephrotic Syndrome. *Am.J.Nephrol.*, 13 : 413-421, 1993.
163. Plankey, M.W., Hoffman, S., McCallum, R.W.: Simplifying The Urea Breath Test for *Campylobacter Pylori*. *Gastroenterology*, 96(5) : A321, 1989.
164. Playford, R.J.: Peptides and Gastrointestinal Mucosal Integrity. *Gut*, 37 : 595-597, 1995.
165. Pretolani, S., Bonvicini, F., Garbarrini, G.: Epidemiology. *Helicobacter Pylori (An Atlas)*, (Eds) Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A., London, Science Press Ltd. 1996, 2.1-2.6.
166. Price, A.B.: The Histological Recognition of *Helicobacter Pylori*. *Helicobacter Pylori (Techniques for Clinical Diagnosis & Basic Research)*, (Eds) Lee, A., Megraud, F., London, W.B. Saunders Company Ltd. 1996, 33-49.
167. Queiroz, D.M.M., Rocha, G.A., Mendes, E.N., Oliveira, C.A.: Gastric Carcinoma and *Helicobacter Pylori* : A Case-control Study in Brazil. *Gut*, 39(Suppl.2) : A17, 1996.
168. Quina, M.: Historical Perspective. *Helicobacter Pylori (An Atlas)*, (Eds) Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A., London, Science Press Ltd. 1996, 1.1-1.3.
169. Rabassa, A.A., Goodgame, R., Sutton, F.M., Ou, C.N., Rognerud, C., Graham, D. Y.: Effects of Aspirin and *Helicobacter Pylori* on the Gastroduodenal Mucosal Permeability to Sucrose. *Gut*, 39 : 159-163, 1996.
170. Rajput-Williams, J., Williams, N.R., Johnson, P.G., Dickinson, R.J.: Fibrinogen and *Helicobacter Pylori* in Asymptomatic Post MI Patients and Healthy Controls. *Gut*, 39(Suppl.2) : A94, 1996.
171. Rapisarda, F., Figura, N., Granata, A., Vasquez, E., Fraggetta, F., Randone, S., Urso, G., Bruno, M.G., Fatuzzo, P., Gennari, C.: Degrees of Gastritis and Patterns of Antibody Response to *Helicobacter Pylori* Infection in Patients with Chronic Renal Failure. *Gut*, 39(Suppl.2) : A53, 1996.

172. Rauws, E.A.J., Langenberg, W., Houthoff, H.J., Zanen, H.C., Tytgat, G.N.J.:
Campylobacter Pyloridis-Associated Chronic Active Antral
Gastritis. *Gastroenterology*, 94 : 33-40, 1988.
173. Robert, M.E., Weinstein, W.M.: Helicobacter Pylori-associated Gastric
Pathology. *Gastroenterology Clinics of North America*, 22(1) : 59-72,
1993.
174. Rogge, J.D., Wagner, D.R., Carrico, R.J., Glowinski, E.A., Mahoney, S.J., Bogus
laski, R.C., Genta, R.M.: Evaluation of A New Urease Reagent Strip for
Detection of Helicobacter Pylori in Gastric Biopsy Specimens. *The
American Journal of Gastroenterology*, 90(11) : 1965-1968, 1995.
175. Rostoker, G., Pech, M.A., PetitPhar, M., BenMaadi, A., Cholin, S., Lang, P., Dub
ert, J.M., Weil, B., Lagrue, G.: Mucosal Immunity in Adult Primary
Glomerulonephritis : I. Evaluation of Salivary IgA Subclasses and
Components. *Nephron*, 54 : 42-46, 1990.
176. Rostoker, G., Wirquin, V., Terzidis, H., PetitPhar, M., Chaumette, M.T., Delchie
r, J.C., Belghiti, D., Lang, P., Dubert, J.M., Meignan, M., Lagrue, G., Weil, B.:
Mucosal Immunity in Primary Glomerulonephritis: III. Study of Intestinal
Permeability. *Nephron*, 63 : 286-290, 1993.
177. Rune, S.J.: Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection. When to Use
Which Test and Why?. *Scand.J.Gastroenterol.*, 31(Suppl 215) : 63-65,
1996.
178. Sarosiek, J., Marshall, B.J., Peura, D.A., Hoffman, S., Feng, T.,
McCallum, R.W.: Gastroduodenal Mucus Gel Thickness in Patients with
Helicobacter Pylori : A Method for Assessment of Biopsy Specimens. *The
American Journal of Gastroenterology*, 86(6) : 729-734, 1991.
179. Schnell, G.A., Schubert, T.T., Barnes, W.G., Rupani, M.K.: Comparison of
Urease, H&E, and Culture Tests for Campylobacter
Pylori. *Gastroenterology*, 94(5) : A410, 1988.
180. Schnell, G.A., Schubert, T.T.: Relation of CLO Test to Clinical
Diagnosis. *Gastroenterology*, 94(5) : A410, 1988.
181. Sheu, B.S., Shiesh, S.C., Yang, H.B., Su, I.J., Chen, C.Y., Lin, X.Z.: Implication
of Helicobacter Pylori Serological Titer for the Histological Severity of
Antral Gastritis. *Endoscopy*, 28 : 27-30, 1996.
182. Shousha, S., Arnaout, A.H., Abbas, S.H., Parkins, R.A.: Antral Helicobacter
Pylori in Patients with Chronic Renal Failure. *J.Clin.Pathol.*, 43 : 397-399,
1990.
183. Sidebotham, R.L., Baron, J.H.: Hypothesis : Helicobacter Pylori, Urease,
Mucus, and Gastric Ulcer. *The Lancet*, 335 : 193-195, 1990.
184. Sipponen, P., Kosunen, T.U., Heinonen, O.P., Samloff, I.M., Siurala, M.: Rate
of Helicobacter Pylori Infection in Different Birth Cohorts. *Gut*,
37(Suppl.1) : A11, 1995.
185. Sipponen, P., Price A.: Gastritis and Gastric Cancer. Helicobacter Pylori
(An Atlas), (Eds) Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A., London, Science
Press Ltd. 1996, 8.1-8.9.

186. Sitas, F., Forman, D., Yarnell, J.W.G., Burr, M.L., Elwood, P.C., Pedley, S., Marks, K.J.: *Helicobacter Pylori* Infection Rates in Relation to Age and Social Class in A Population of Welsh Men. *Gut*, 32 : 25-28, 1991.
187. Smoot, D.T., Resau, J.H., Earlington, M.H., Simpson, M., Cover, T.L.: Effects of *Helicobacter Pylori* Vacuolating Cytotoxin on Primary Cultures of Human Gastric Epithelial Cells. *Gut*, 39 : 795-799, 1996.
188. Sobala, G.M., Schorah, C.J., Sanderson, M., Dixon, M.F., Tompkins, D.S., Godwin, P., Axon, A.T.R.: Ascorbic Acid in the Stomach. *Gastroenterology*, 97 : 357-363, 1989.
189. Stec, J., Podracka, L., Pavkoveckova, O., Kollar, J.: Zinc and Copper Metabolism in Nephrotic Syndrome. *Nephron*, 56 : 186-187, 1990.
190. Stolte, M., Eidt, S.: Lymphoid Follicles in Antral Mucosa : Immune Response to *Campylobacter Pylori*? *J.Clin.Pathol.*, 42 : 1269-1271, 1989.
191. Talley, N.J.: The Role of *Helicobacter Pylori* in Nonulcer Dyspepsia : A Debate-Against. *Gastroenterology Clinics of North America*, 22(1) : 153-168, 1993.
192. Talley, N.J.: *Helicobacter Pylori* and Non-ulcer Dyspepsia. *Scand.J.Gastroenterol.*, 31(Suppl.220) : 19-22, 1996.
193. The EUROGAST Study Group : Epidemiology of , and Risk Factors for *Helicobacter Pylori* Infection Among 3194 Asymptomatic Subjects in 17 Populations. *Gut*, 34 : 1672-1676, 1993.
194. Thomas, J.: Culture of *Helicobacter Pylori* from Faeces. *Helicobacter Pylori (Techniques for Clinical Diagnosis & Basic Research)*, (Eds) Lee, A., Megraud, F., London, W.B. Saunders Company Ltd. 1996, 206-212.
195. Thomas, M.E., Schreiner, G.F.: Contribution of Proteinuria to Progressive Renal Injury : Consequences of Tubular Uptake of Fatty Acid Bearing Albumin. *Am.J.Nephrol.*, 13 : 385-398, 1993.
196. Thomsen, L.L., Gavin, J.B., Tasman-Jones, C.: Relation of *Helicobacter Pylori* to the Human Gastric Mucosa in Chronic Gastritis of the Antrum. *Gut*, 31 : 1230-1236, 1990.
197. Tunçer, C., Memiş, L., Rota, S., Kandilci, U.: H.P. Prevalansı. *Gastroenteroloji (Türk Gastroenteroloji Yayın Organı)*, 2(1) : 21-25, 1991.
198. Tytgat, G.N.J., Noach, L.A., Rauws, E.A.J.: *Helicobacter Pylori* Infection and Duodenal Ulcer Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 22(1) : 127-140, 1993.
199. Vakil, N., Khurshid, A., Fenske, T., Bajwa, T.: *Helicobacter Pylori* Infection in Patients with and without Coronary Artery Disease. *Gut*, 39(Suppl.2) : A91, 1996.
200. Vakil, N., Puetz, T., Robinson, J., Phadnis, S., Dunn, B.: 1 Hour Rapid Urease Tests : Accuracy and Economic Impact. *Gut*, 39(Suppl.2): A108, 1996.
201. Valle, J., Kekki, M., Sipponen, P., Siurala, M.: The Natural History of *Helicobacter Pylori* Gastritis : A 30-Year Histologic Follow-Up Study. *Gut*, 37(Suppl.1) : A69, 1995.
202. Valnes, K., Brandtzaeg, P.: Subclass Distribution of Mucosal IgG-producing Cells in Gastritis. *Gut*, 30 : 322-326, 1989.

- 203.Vaziri,N.D.: Endocrinological Consequences of the Nephrotic Syndrome. Am.J.Nephrol., 13 : 360-364, 1993.
- 204.VeldhuyzenvanZanten,S.J.O.,Tytgat,K.M.A.J.,Hollingsworth,J.,Jalali,S., Rashid,F.A.,Bowen,B.M.,Goldie,J.,Goodacre,R.L., Riddell,R.H.,Hunt,R.H.: C14-Urea Breath Test for the Detection of Helicobacter Pylori.The American Journal of Gastroenterology, 85(4) : 399-403, 1990.
- 205.Villako,K.,Maards,H.,Tammur,R.,Keevallik,R.,Peetsalu,M.,Sipponen,P., Kekki,M.,Siurala,M.:Helicobacter (Campylobacter) Pylori Infestation and the Development and Progression of Chronic Gastritis : Results of Long-term Follow-up Examinations of a Random Sample.Endoscopy, 22 : 114-117, 1990.
- 206.Wadström,T.,Hirno,S.: Bacterial Pathogenesis.Helicobacter Pylori (An Atlas), (Eds) Malfertheiner,P.,Michetti,P.,Price,A., London, Science Press Ltd. 1996, 4.1-4.7.
- 207.Wee,A.,Kang,J.Y.,Ho,M.S.,Choong,H.L.,Wu,A.Y.T.,Sutherland,I.H.: Gastroduodenal Mucosa in Uraemia : Endoscopic and Histological Correlation and Prevalence of Helicobacter-like Organisms.Gut, 31 : 1093-1096, 1990.
- 208.Yeomans,N.D.,Kolt,S.D.: Helicobacter Heilmannii (Formerly Gastrospirillum): Association with Pig and Human Gastric Pathology.Gastroenterology, 111 : 244-259, 1996.
- 209.Yousfi,M.M.,El-Zimaity,H.,Cole,R.A.,Genta,R.M.,Graham,D.Y.: Commercially Available Rapid Urease Tests Vary in Efficacy for Detecting Helicobacter Pylori Infection.Gut, 37(Suppl.1): A13, 1995.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ