

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**GASTRİTİS SEMPTOMU GÖZLENEN KÖPEKLERİN
GASTROSKOPİK DEĞERLENDİRİLMESİ:
GASTRİK HELİKOBAKTERİN TANISI VE ÖNEMİ**

SİNEM GÜNEŞ

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. UTKU BAKIREL**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İÇ HASTALIKLARI DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2008

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

22 / 07 / 2008


 Prof. Dr. Emine Kökoğlu
 Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
 Program Adı : İç Hastalıklar
 Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
 Anabilim Dalı : İç Hastalıklar
 Tez Sahibi : Araş. Gör. Sinem Ülgen Güneş
 Tez Başlığı : Gastritis Semptomu Gözlenen Köpeklerin Gastroskopik Değerlendirilmesi: Gastrik Helikobakterin Tanısı ve Önemi
 Sınav Yeri : İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları
 Sınav Tarihi : 14 / 07 / 2008

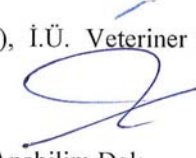
Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

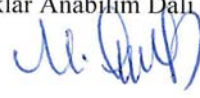
1. Prof. Dr. Abdülkadir UYSAL, İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı



2. Prof. Dr. Tamer DODURKA (Tez İzleme Komitesi Üyesi), İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı



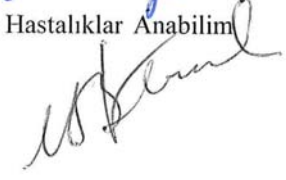
3. Prof. Dr. Mahmut OK, S.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı



4. Doç. Dr. Ayşen GARGILI (Tez İzleme Komitesi Üyesi), İ.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı



5. Doç. Dr. Utku BAKIREL (Tez Danışmanı), İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Sinem GÜNEŞ

*Sonsuz bilgisi ve olgun ruhu ile bana her zaman ilham veren babam,
Dr. Mehmet ÜLGEN'e
ithaf ediyorum.*

TEŞEKKÜR

Öncelikle doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince en başından beri benden desteklerini hiç esirgemeyen değerli danışman öğretimim Doç. Dr. Utku BAKIREL'e, çalışmam süresince gösterdikleri her türlü yardım ve destekten dolayı İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Abdülkadir UYSAL'a, kıymetli katkılarından ötürü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Tamer DODURKA ve Parazitoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Ayşen GARGILI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışmanın mikrobiyolojik incelemeleri için bana kapılarını açan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Kemal ALTAŞ'a, engin bilgilerini benden esirgemeyen Uzm. Dr. Kenan MİDİLLİ'ye, ve Bio. Sevgi ERGİN PhD'e, analizlerdeki desteğinden ötürü Dr. Emel ÇELEBİ'ye ve çalışmalarım süresince gösterdikleri içten sevgi ve destekten ötürü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji laboratuvarının tüm ekibine teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmanın histopatolojik incelemelerinde bana imkan ve her türlü yardımı sağlayan İ. Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Aydın GÜREL'e ve benimle yakından ilgilenen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sevgili Yrd.Doç.Dr. Gülbin ŞENNAZLI'ya teşekkür ederim. Analiz sonuçlarımın istatistiksel değerlendirilmesinde bana rehberlik eden Prof.Dr. Halil GÜNEŞ ve Araş.Gör.Dr. Ömür KOÇAK'a teşekkür ederim. Tez çalışmamda gösterdikleri ilgi ve yardımlarından ötürü Merkez Tahlil laboratuvarı şefi Ziya ARSLAN ve Gülçin YILDIRIM'a, çalışmaya gösterdiği destekten ötürü Avcılar Belediyesi Barınak Sorumlusu Bayram ÇIRNALI'ya teşekkür ederim. İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma ve doktora yapmakta olan tüm arkadaşlarıma çalışma süresince gösterdikleri anlayış ve yardımlarından ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Beni büyüten ve her türlü imkanı sağlayan annem Perihan ÜLGEN ve babam Mehmet ÜLGEN'e, her zaman yanımda olan ablam Seda ÜLGEN'e ve desteğini ve sevgisini fazlasıyla gösteren sevgili eşim Güray GÜNEŞ'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:T-794/27122005

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Gastritis	4
2.1.1. Gastritis Tanımı	4
2.1.2. Etyoloji.....	4
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Teşhis	9
2.1.4.1. Anemnez, klinik bulgular ve hastaya yaklaşım.....	9
2.1.4.2. Laboratuvar bulguları.....	10
2.1.4.3. Radyografi.....	11
2.1.4.4. Endoskopi.....	11
2.1.4.5. Histopatoloji.....	20
2.1.5. Tarihçe	21
2.1.6. <i>Helicobacter spp.</i> 'nin isimlendirilmesi, konak ve lokalizasyonu	22
2.1.7. <i>Helicobacter spp.</i> 'nin morfolojisi	23
2.1.8. Bulaşma.....	26
2.1.9. Patojenite.....	28
2.1.10. Teşhis	33
2.1.10.1. Histopatolojik tanı	34
2.1.10.2. Elektron mikroskopisi	34
2.1.10.3. PCR yöntemi ile tanı	35

2.1.10.4. Hızlı üreaz testi	36
2.1.10.5. Serolojik tanı	37
2.1.10.6. Kültürle izolasyon	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Hayvanlar ve çalışma düzeni	38
3.2. Gastroskopi uygulaması	38
3.3. Hızlı üreaz test uygulaması	39
3.4. Histopatolojik inceleme	40
3.5. PCR yöntemiyle <i>Helicobacter spp.</i> tayini	40
3.5.1. Çalışmada kullanılan çözeltiler ve sıvılar	41
3.5.1.1. Deoksinukleotid Trifosfatlar:	41
3.5.1.2. Primer dizileri:	41
3.5.1.3. Taq DNA polimeraz	41
3.5.1.4. Tampon PCR (10x)	41
3.5.1.5. Elektroforez tamponu	42
3.5.1.6. Etidyum bromür	42
3.5.1.7. PCR ürün yükleme tamponu	42
3.5.1.8. Agaroz jelin hazırlanması	42
3.5.2. Gastroskopi örneklerinden DNA ekstraksiyonu	43
3.5.3. Polimeraz zincir reaksiyonu	43
3.5.4. Nested PCR reaksiyonu	43
3.5.5. PCR ürünlerinin incelenmesi	44
3.5.6. İstatistiksel değerlendirme	44
4. BULGULAR	45
4.1. Gastroskopi bulguları	45
4.2. Hızlı üreaz test sonuçları	45
4.3. Histopatoloji bulguları	46
4.4. PCR analizi sonuçları	50
4.5. Gastroskopi, histopatoloji, hızlı üreaz testi ve PCR sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi	51
4.5.1. Gastroskopi ile histopatoloji bulguları	51
4.5.2. Gastroskopi bulguları ile hızlı üreaz test sonuçlarının değerlendirilmesi	52
4.5.3. Gastroskopi bulguları ile PCR sonuçlarının karşılaştırılması	52

4.5.4. Hızlı üreaz testi ile PCR sonuçlarının karşılaştırılması	53
4.5.5. Histopatoloji ile hızlı üreaz test sonuçlarının değerlendirilmesi.....	53
4.5.6. Histopatoloji bulguları ile PCR sonuçlarının karşılaştırılması.....	53
4.5.6.1. <i>Helicobacter heilmannii</i> tip II pozitif bulunan köpeklerin histopatolojik inceleme sonuçları.....	54
4.5.6.2. <i>Helicobacter pylori</i> pozitif saptanan köpeklerin histopatolojik inceleme sonuçları	54
4.5.6.3. HH ve HP saptanan köpeklerin histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması	55
4.5.6.4. PCR ile negatif olarak tespit edilen örneklerin histopatolojik değerlendirilmesi.....	55
5. TARTIŞMA	56
KAYNAKLAR	67
HAM VERİLER	86
FORMLAR	87
ETİK KURUL KARARI	88
PATENT HAKKI İZİNİ	89
TELİF HAKKI İZİNİ.....	90
ÖZGEÇMİŞ	91

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2-1: <i>Helicobacter spp.</i> türleri, konak ve lokalizasyonları	24
Tablo 3-1: <i>H. pylori</i> ve <i>H. heilmannii tip II</i> grubu için seçilen primerlerin pozisyon, eritme ısıları ve dizileri	41
Tablo 4-1: Histopatolojik kesitleride bakteri sayısının artışına bağlı olarak gastritis tipi ve şiddetinin dağılımı.....	49
Tablo 4-2: Teşhis metotlarına göre gastritis varlığı tespit edilen vakalar ve farklı analiz yöntemleri ile <i>Helicobacter spp.</i> varlığı saptanan vaka sayıları	51
Tablo 4-3: Histopatolojik olarak saptanan değişik gastritis tiplerinde anormal endoskopik bulgu dağılımı.....	52
Tablo 4-4: Histopatolojik kesitlerde bakteri yoğunluğu ile hızlı üreaz test sonucunun karşılaştırılması.....	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Lichleiter adı verilen endoskop benzeri alet-Berci ve Forde (2000)'den	12
Şekil 2-2:Rijit endoskoplar	13
Şekil 2-3:Fleksibl endoskop.....	14
Şekil 2-4:Gastroduodeneskopinin şematik gösterimi A:Endoskop ucu mideye girdiğinde fundus görüntüsü B:Korpus bölgesinde kıvrımlaşmalar gitgide azalır C:Kardiyanın incelenmesi için 'J' manevrası D:Incisura angularis bölgesi E:Pilorus	17
Şekil 2-5: <i>H.pylori</i> 'nin S şeklindeki morfolojik yapısı On ve ark 2005 p. 1171'den.....	23
Şekil 2-6: <i>H. felis</i> 'e ait helikal morfoloji Solnick ve ark. (2003) p. 150'den	25
Şekil 2-7: <i>H. bizzozeronii</i> , <i>H. salomonis</i> ve <i>H. heilmannii</i> 'nin elektron mikroskobu ile alınan görüntüsü. Solnick ve ark 2003 p. 151-162'den.....	26
Şekil 2-8: 22 geçerli <i>Helicobacter spp.</i> türü için 16SrRNA sekans sonuçları temel alınarak oluşturulan filogenetik ağaç. Solnick ve ark'dan 2003 p. 1172.....	36
Şekil 3-1:A. Fundus kıvrımları, B. Angulus, C. J manevrası ile kardiyanın görüntülenmesi, D. Pilor bölgesi, E. Biyopsi alımı, F. Biyopsi alımı sonrası taze kan görülmesi	40
Şekil 4-1: A. Eritem, B. Stenotik pilor görüntüsü, C. Multifokal kanama odakları, D. Ülserasyon, E. Antrum bölgesinde hipertrofik görüntü, F. Fundus kıvrımlarında pürüzlü yüzey ve hiperemi bulgusu	45
Şekil 4-2: Gastritis tipleri dağılımı. Atofik %71, hipertrofik %16, lenfoplazmositik %13	46
Şekil 4-3: Atrofik gastritis. H.E.20x	47
Şekil 4-4: Hipertrofik gastritis. (A:H.E. 10x), B: H.E.4x	47
Şekil 4-5: Lenfo-plazmositik gastritis. H.E.20x	48
Şekil 4-6:Yüzeysel gastrik mukusta çok sayıda gözlenen spiral bakteriler. Warthin-Starry 100x. B, C:Gastrik bezin lumeninde spiral bakteriler. Warthin-Starry 100x. D:Gastrik bezin lumeninde çok sayıda spiral bakteriler. Giemsa 100x.....	48
Şekil 4-7: HH, HP ve HN saptananlarda semptomatik ve asemptomatik olgulara göre dağılımı	50
Şekil 4-8: A. HP örneklerinin elektroforez görüntüsü, B. HH örneklerinin elektroforez görüntüsü	50

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

cagA	sitotoksin ile ilişkili gen A
CCD	elektronik film çipi
DEPC	dietil pirokarbonatlı
DNA	deoksiribonukleik asit
dNTP	deoksinukleotid trifosfat
ELISA	enzime bağlı immun assay
EDTA	ethylen diamine tetraacetic acid
GMB	gastrik mukoza bariyeri
HE	hematoksilen eosin
HH	<i>Helicobacter heilmannii</i> pozitif
HHLO	<i>Helicobacter heilmannii</i> benzeri organizmalar
HN	<i>Helicobacter spp.</i> yönünden negatif
HP	<i>Helicobacter pylori</i> pozitif
HUT	hızlı üreaz testi
iceA	epitel doku ile temas sonucu tetiklenme
NSAID	non-steroid antiinflamatuvar ajanlar
MALT	mukoza ile ilişkili lenfoid doku
OPA	ortho-phthalaldehyde
PCR	polimeraz zincir reaksiyonu
rDNA	ribozomal deoksiribonukleik asit
RFLP	fragment kesme polimorfizm analizi
rRNA	ribozomal ribonukleik asit
SEM	tarayıcı elektron mikroskobu
TEM	transmisyon elektron mikroskobu
TM	thermal of melting
vacA	vakuole sitotoksin A
WHO	dünya sağlık örgütü

ÖZET

Güneş, S.(2008). Gastritis semptomu gözlenen köpeklerin gastroskopik değerlendirilmesi: Gastrik Helikobakterin Tanısı ve Önemi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada gastritis semptomu gösteren ve göstermeyen iki grup köpekte gastroskopik incelemeyle alınan mide biyopsi örneklerinden yapılan histopatolojik inceleme, hızlı üreaz testi (HUT) ve PCR analiziyle *Helicobacter heilmannii tip-II* ve *Helicobacter pylori* varlığının tesbiti ve bunların kronik gastritis oluşumu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla 22 gastritis semptomu gözlenen, 18 semptom gözlenmeyen 40 köpek kullanıldı. Gastroskopi ile alınan dokuların histopatolojik incelemesiyle gastritis tipi, şiddeti ve spiral bakteri varlığı araştırıldı. Ayrıca numunelerden HUT ve PCR analiziyle *Helicobacter spp.*'nin (*H.heilmannii tip-II*, *H.pylori*) varlığı araştırıldı. Semptom varlığıyla anormal gastroskopi bulguları arasında istatistiksel önem belirlendi ($p<0.001$). Gastroskopi ile 24 köpekte anormal makroskopik bulguya rastlandı. Başta atrofik gastritis (%71) olmak üzere köpeklerin 38/40'inde histopatolojik olarak gastritis saptandı. HUT'yle %50 ve PCR ile %95 oranında *Helicobacter spp.* pozitifliği saptandı. HUT pozitifliğiyle bakteri yoğunluğu arasında istatistiksel anlam bulundu ($p<0.05$). Histopatolojik gastritis tanımlı köpeklerin 34/38'ünde *H. heilmannii tip-II* ve 4/38'ünde *H.pylori* pozitifliği PCR analizi ile saptandı. Buna karşın *Helicobacter spp.*'lerin köpeklerde gastritis yapıcı etkisine dair istatistiksel anlamlılık elde edilmedi. Semptomatik köpeklerde anormal gastroskopik bulguların geliştiği, köpekler semptom göstermese de histopatolojik olarak değişik derecelerde kronik gastritisin olduğu ve böyle köpeklerde çoğunlukla *H.heilmannii tip-II*, nadiren de *H.pylori* pozitifliğine saptandı. *Helicobacter spp.*'lerin köpeklerde gastritis yapıcı etkisinin istatistiksel olarak ortaya konulmamasına da, mide doku organellerinde şekillenen hasar, yangısel hücrelerin yoğunluğu ve lenfoid folliküllerdeki artış oranı göz önüne alındığında *H.pylori*'nin kronik gastritisteki patojenik etkisinin *H.heilmannii tip-II* den daha güçlü olduğunu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler : Köpek, Gastritis, Gastroskopi, *Helicobacter spp*, PCR.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-794/27122005

ABSTRACT

Gunes, S. (2008). Gastroscopic evaluation in dogs with signs of gastritis: Diagnosis of gastric helicobacter and its emphasis. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Internal Medicine. Doctorate. Istanbul.

The aim of this study was to detect the presence of *Helicobacter heilmannii tip II* and *Helicobacter pylori* by rapid urease test, PCR and histopathological examination from the gastric tissue samples obtained by biopsy forceps during the gastroscopic examination and to evaluate the relation of these bacterias to chronic gastritis. In this aim, gastroscopy was performed to totally 40 dogs consist of 22 semptomatic and 18 asemptomatic. Density of spiral bacteria, type and severity of gastritis were determined histopathologically from the samples taken by gastroscopy. Besides, presence of *Helicobacter spp.* was investigated by rapid urease test, and PCR. Positive samples were analysed by PCR to detect the presence of *H. heilmannii tip II* and *H. pylori*. The relation of symptoms and gastroscopy findings was found statistically significant ($p<0.001$). Abnormal macroscopical findings were detected by gastroscopy in 24 dogs. Gastritis was diagnosed histopathologically in 38 of 40 dogs which 71% was atrophic. The percentages of *Helicobacter spp.* positive samples were 50% in rapid urease test and 95% in PCR. Statistically significance was found between results of urease test and density of spiral bacteria ($p<0.05$). 34 dogs were found positive for *H. heilmannii tip II*, 4 dogs were found positive for *H. pylori*. No significant results was found statistically on effect of *Helicobacter spp.* in gastritis. Chronic gastritis could even occur in dogs without any clinical symptom and mostly *Helicobacter heilmannii tip II* was observed in this kind of dogs. The severity of damage occurred in organelles of tissue, density of inflammatory cells and increase in lenfoid follicules displayed strong pathogenic effect of *H. pylori*; although no significant results was found statistically on effect of *Helicobacter spp.* in gastritis.

Keywords : Dog, Gastritis, Gastroscopy, *Helicobacter spp.*, PCR.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No.: T-794/27122005

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spiral şekilli mikroorganizmalara ilk kez 19. yüzyılın sonlarında köpeklerin gastrik mukozasında rastlanılmıştır. Bir diğer ifadeyle, insanlardaki *Helicobacter pylori*'nin keşfinden 100 yıl önce bulunmuştur. Kedi ve köpeklerdeki *Helicobacter spp.*'lerin daha erken fark edilmelerinin morfolojik olarak *Helicobacter pylori*'den çok daha büyük olmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Diğer bir sebep ise insanlarda "normal asit üreten mide steril bir organdır" inancının kırılması oldukça zaman aldığından bu konu üzerine fazla gidilmemiştir (Malferttheiner 2007).

İki bilim adamı olan Marshall ve Warren, Avustralya'nın Perth şehrinde 14 Nisan 1982 tarihinde, yüzyılın en önemli keşiflerinden biri olarak kabul edilen *Helicobacter pylori*'yi kültürde izole etmişlerdir. Çoğu tarihi buluş gibi, bu da tesadüfi bir olay sonucu gerçekleşmiştir. Araştırmacıların mide biyopsi kültürü vasatlarının inkübasyonu için belirledikleri sürenin üç gün olmasına rağmen, Paskalya bayramı tatili nedeniyle bu süre aşılmış ve vasatların birkaç gün daha etüvde kalması sonucunda çok nazlı ve güç üreyen bu bakteri izole edilebilmiştir (Marshall 2005). Ancak aynı yılda *Lancet* dergisinin "editöre mektup" bölümünde yayınladıkları buluş önemsenmemiş ve Marshall ile Warren'e bilimsel bir itibar sağlamamıştı. Kronik idiopatik gastritisin muhtemel sebebinin bakteri olduğunu 1984 yılında yayınladılar, fakat bu hipotezleri de alaylı bir şekilde yadırgandı (Malferttheiner 2007). Araştırmacılar her daim meslektaşlarının teorilerini çürütmede oldukça başarılı olmalarına rağmen maalesef kendi teorilerini ispatlamakta ise bir o kadar başarısızdırlar (Genta 2002). Nitekim zamanla bu çalışmaların neticesi kabul görmüş olup, 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health), *H. pylori*'nin peptik ülser hastalığının başlıca nedeni olduğunu ve enfekte olan bireylerin organizmanın eradikasyonu için tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir (Yılmaz 2004). Aynı yılda Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı *H. pylori*'nin insanlarda mide kanseri açısından birinci sınıf kanserojen olarak ilan etmiş olup; bu başarıları Warren ve Marshall'a 2005 yılında Nobel Tıp ödülünü kazandırmıştır (Marshall 2005, Warren 2005).

Son yüzyılda, *Helicobacter spp.* türlerinin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır ve her geçen yıl farklı tiplerinin keşfiyle gitgide genişlemiştir. (Malferttheiner

2007). Şu anda hayvan ve insanlarda görülen geçerli 23 türü bilinmektedir (On ve ark 2005 pp. 1169-1189). Köpeklerin midesine lokalize olan *Helicobacter heilmannii* insanlar için patojen olarak bildirilmiş olup, tüm bunlara rağmen *H. heilmannii* için gerek virulans faktörleri gerekse enfeksiyona karşı oluşan immün yanıtı dair yapılmış pek çalışma yoktur. Oysa epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki *H. heilmannii* ile enfekte insanlarda mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ortaya çıkması (%1,47-3,4), *H.pylori* (%0,66) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir oranda meydana gelmektedir (Stolte ve ark 1997). Hayvanlara lokalize olan diğer *Helicobacter spp.* tipleri üzerinde yapılan çalışmalar geleceğe dair büyük potansiyele sahip çalışmalardır (Malfertheiner 2007). Köpeklerde, daha sonradan *Candidatus H.heilmanii* tip II alt grubu ile ilişkilendirilen *H. bizzozeronii/ H. felis/ H. salomonis* altgrupları görülmektedir (Jalava ve ark 1997; Solnick ve ark 1993). Henüz bulaşmada geçerliliği olmasa da köpeklerin midesinde doğal veya deneysel yollarla *H. pylori* saptayan bazı çalışmalar mevcuttur (Rossi ve ark 1999; Buczolitz ve ark 2003). Ancak köpeklerin midesinde *H. pylori* varlığına ise birçok çalışmada rastlanılmamıştır. Bu nedenle köpeklerin *H. pylori* taşıyıcısı olmadığına dair genel bir kanı vardır (Eaton ve ark 1996; Hermanns ve ark 1995; Kahn 2008; Neiger 1999; Yamasaki ve ark 1998).

Kedi ve köpeklerde *Helicobacter spp.* prevalansı oldukça yüksektir. Sağlıklı köpeklerde %67-100, kusma görülen köpeklerde %74-90, hasta ve sağlıklı kedilerde ise %40-100 arasında değiştiği bildirilmiştir (Simpson 2005 p. 1322). Enfeksiyon çoğunlukla subklinik olarak seyretmektedir. Genellikle de gastritis varlığı ile enfeksiyon şiddeti arasında anlamlı sonuçlar elde edilememektedir (Eaton ve ark 1996, Yamasaki ve ark 1998). *Helicobacter spp.* türleri arasında patojenitelerin değişken olması, köpek ve kedilerde helikobakteriyozis ile gastritis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini de zorlaştırmaktadır (Happonen 1999; Orel ve ark 2006; Turgut ve Ok 2001 p. 106). Köpek ve kedilerdeki *Helicobacter spp.* türleri ile gastritis arasındaki ilişkinin aydınlatılması ve çeşitli patojen faktörlerin keşfedilebilmesi için ileri çalışmaların gerekliliği bildirilmiştir (Simpson 2005 pp 1311-1322; Stolte ve ark 1997).

Bu alanda çok büyük faydası olan ve gerek beşeri gerekse veteriner hekimlikte tanıya yaklaşımda çığır açan diğer bir olay ise fleksibl endoskopların geliştirilmesidir. Fiberoptik endoskoplar veteriner hekimlikte yakın geçmişte pratikte uygulanmaya başlanmıştır. Sindirim sistemi lumeninin direkt gözlenmesi, mevcut lezyonların

değerlendirilmesi ve spesifik tanının konabilmesi için cerrahi müdahaleye gerek duyulmadan biyopsi numunelerinin alınmasını sağlayan çabuk uygulanabilen bir metottur (Brearley ve ark 1991, Civelek ve Turgut 2002, Moore 2003, Shumway ve Broussard 2003). Mukozal hastalıkların değerlendirilmesinde ancak bir dereceye kadar duyarlı olan kontrast maddeli radyografik incelemelere göre tanıda çok daha önemlidir. Diğer taraftan, endoskopik muayene deneyim ve uzmanlık gerektirir. Endoskopun düzenli kullanılması uygulamayı yapan hekimin cihaza hakimiyetinin artması ve uygulamada uzmanlaşması açısından önemlidir (Moore 2003, Williams 2004).

İnsanlardaki çalışmalar *H. pylori*'nin gerek antijenik özelliklerini saptaması gerekse bazı virulans faktörlerini açıklayabilmesi ile hayvanlarda yapılan çalışmalardan bir adım öndedir. Ancak hayvanlardaki *Helicobacter spp.*'lerin de zoonotik özellikte olması bu alandaki çalışmaları beşeri hekimlikte değerli kılar. Bu nedenle insan ve hayvanlardaki helikobakteriyozis olgularının birbirinden bağımsız düşünülmesi doğru olmayabilir. Tüm dünyada helikobakteriyozisin klinik bulgularının hala kesinlik kazanmaması ve son yıllarda hastalığın zoonotik açıdan da önem kazanması köpeklerde *Helicobacter spp.* varlığı üzerine yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç duyulduğunun diğer bir kanıtıdır.

Bu çalışmada İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar kliniğine getirilen üst gastrointestinal sistem hastalığı bulgularına sahip olan (n=22) ve olmayan (n=18) köpeklerin fiziksel ve gastroskopik incelemesi yapılarak alınan mide biyopsi örneklerinde hızlı üreaz testi ve histopatoloji ile *Helicobacter spp.* varlığının, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi ile *H. heilmannii tip II* ve çoğunlukla saptanamayan *H. pylori*'nin mevcudiyetinin araştırılması, tanı metodları ile elde edilen bulgular arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi ve kronik gastritis oluşumu ile *Helicobacter spp.*'nin varlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastritis

2.1.1. Gastritis Tanımı

Mide mukozasının yangılanması anlamına gelen gastritis akut ve kronik formları bulunan bir üst gastrointestinal sistem hastalığıdır (Guilford ve Strombeck 1996, Kahn 2008). Köpeklerde yaygın bir sindirim sistemi hastalığı olup kusma, karın ağrısı, ot yeme veya yalama, midede gerginlik ve gaz birikimi, çok su içme, gıda niteliğinde olmayan maddeleri yeme, iştahsızlık, kilo kaybı, melena, ağız kokusu, sternal pozisyonda yatma gibi klinik bulgularla seyreder.

2.1.2. Etyoloji

Akut gastritis mide mukozasına ait bariyerin akut hasarı sonucu şekillenir. Hastalık enfeksiyöz organizmalar, toksinler, allerjenler ve metabolik hastalıkların içinde bulunduğu pek çok nedene bağlı olarak gelişir (Turgut ve Ok 2001 p. 99, Simpson 2005 p. 1315). Akut gastritisin doğrudan gastrik mukozayı etkileyen ajanlar sonucu mu, yoksa diğer sistemik hastalıkların neticesinde sekonder olarak mı geliştiğini ayırt etmek çoğunlukla zordur (Turgut ve Ok 2001 p. 99). Gıda allerjisi, non-steroid antiinflamatuvar ajanların (NSAID) kullanımı, gastrik yabancı cisimler, mikotik, paraziter ve toksik etkenler, *Helicobacter spp.* enfeksiyonu, reflüks ve üremi kronik gastritis oluşumunda rol oynayan sebeplerdir. Bununla beraber çoğu kronik gastritis olgularında sebep asla belirlenemez. Kronik gastritisli köpekler genellikle asemptomatiktir (Guilford ve Strombeck 1996; Turgut ve Ok 2001 p. 116). Kronik kusma şikâyetli köpeklerin %35'inde, asemptomatik köpeklerin ise %26-48'inde gastritis mevcuttur (Simpson 2005 p. 1321). Hayvanlar arasında en sık ve kolay kusan tür olan köpekler, gastritis sonucu gelişen mide mukozasında şiddetli yangılanma durumunda bile nadiren kusarlar. Genellikle midelerinde makroskopik lezyonlar yoktur. Bu nedenle birçok olguda teşhis için mide biyopsisi gereklidir (Turgut ve Ok 2001 p. 116).

Gastritisin akut veya kronik olarak sınıflandırılması yangısal hücre tipine, yangının süperfisyel/diffuz oluşuna ve mevcut hücre hasarına göre yapılır (Guilford ve Strombeck 1996). Alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesine göre predominant sellüler infiltrat varlığına (eosinofilik, lenfositik, plazmositik, granüloamatöz, lenfoid foliküler), yapısal anormalliklerin varlığına (atrofi, hipertrofi, fibrosis, ödem,

ülserasyon, metaplazi) ve şiddetine (hafif, orta, şiddetli) göre isimlendirilir (Simpson 2005 p.1321). Kedi ve köpeklerde en yaygın görülen gastritis tipi süperfisyal lenfoplazmositik gastritis olup, hafiften orta dereceye kadar değişen konkomitant lenfoid folikül hiperplazisi ile seyretmektedir (Simpson 2005 p. 1322).

Kedi ve köpeklerde *Helicobacter spp.* prevalansı oldukça yüksektir. Sağlıklı köpeklerde %67-100, kusma görülen köpeklerde %74-90, hasta ve sağlıklı kedilerde ise %40-100 arasında değiştiği bildirilmiştir (Simpson 2005 p. 1322). Enfeksiyon çoğunlukla sublinik olarak seyretmektedir. Çünkü genellikle gastritis varlığı ile enfeksiyon şiddeti arasında anlamlı sonuçlar elde edilememektedir (Eaton ve ark 1996, Yamasaki ve ark 1998). Köpeklerin midesinde *H. pylori* varlığına ise birçok çalışmada saptanamamıştır. Bu nedenle köpeklerin *H. pylori* taşıyıcısı olmadığına dair genel bir kanı vardır (Eaton ve ark 1996; Hermanns ve ark 1995; Kahn 2008; Neiger 1999, Yamasaki ve ark 1998). Genellikle *Helicobacter spp.*'ler köpeklerin midesine süperfisyal olarak yerleşir ve lenfoplazmositik infiltrasyonlara neden olurlar (Turgut ve Ok 2001 pp. 145-146).

2.1.3. Patogenez

Mide özsuyu HCl, sodyum, potasyum, klor, su, pepsinojenler ve değişik miktarlarda mukus karışımından oluşur. İnsanlardan farklı olarak köpeklerde mide özsuyu sürekli salgılanmaz. Köpekler kompleks nörohumoral uyarı ile mide özsuyunu salgırlar. Bu nörohumoral uyarı görme, koklama, tatma duyularıyla başlayabileceği gibi mide-bağırsak gerginliklerinde, karaciğer hastalıklarında, sepsis ve stres durumunda da başlayabilir (Turgut ve Ok 2001 p. 92).

Midenin otodigesyona uğramaması gastrik mukozal bariyer (GMB) ile açıklanır (Hills ve ark 1983). Nötralize etme ve tampon kapasitesi zayıf olan kalın bir mukus tabakası ve asite karşı çok güçlü bir anatomik tabaka (epitelyal membran) meydana getiren mukozal hücreler GMB'yi oluşturur. Yeterli seviyede mukozal kan dolaşımı olması ve epitelyal hücrelerin yenilenmesi, kalın mukus tabakasının olması, bikarbonat sekresyonunun yeterli seviyede olması GMB'yi destekleyen faktörlerdir. Mukozal prostaglandin sentezi de önemli bir kimyasal koruma oluşturur. Prostaglandinler gastrik asit sekresyonunu önler; gastrik bikarbonat sentezini tetikler; mukozal kan dolaşımını korur; epitelyal hücre yenilenmesini artırır ve artan protein içerik ile gastrik mukus sekresyonunu uyarır (Kahn 2008, Lorenz ve Ferguson 1992 p. 246, Werther 2000). Bu

koruyucu mekanizmada lipid bileşenleri de oldukça etkindir. Hem mide yüzeyinde hem de mide sıvısında yüzey aktif fosfolipidler bulunur. Daha spesifik olarak mukusun yapısında da gliseroglukolipidler bulunur ve fosfolipidler mide asitine karşı güçlü, bir koruyucu ajandır (Hills ve ark 1983).

Mukoza hücrelerinin ve subepitelyal yapıların hasarına ve/veya fonksiyon bozukluklarına neden olan seri patolojik değişimler GMB bozulduğunda meydana gelir. Yangısal bozukluklar çoğunlukla mukozada yer alır. Ancak şiddetli olgularda submukoza, musküler tabaka ve serozaya kadar yayılabilir. Ciddi boyutlardaki mukoza hasarını takiben meydana gelen ilk değişiklik yenilenen yüzeysel epitelyal hücrelerin dökülmesidir. Gastrik mukozal bariyerin bütünlüğü bozulduğunda gastrik asitin geri difüzyon oranı artar. Hidroklorik asidin geri difüzyonu sinir sistemindeki nöral plexusları stimüle eder. Bu spazm gastrik düz kaslarda motiliteyi stimüle eder. Plexusların bu uyarısına karşı oksintik ve ana hücreler, sırasıyla asit ve pepsinojenin sekresyon artışıyla karşılık verirler. Buna ilaveten asit, pepsin ve lipazın geri difüzyonu mast hücreler, endotelyal hücreler ve nötrofillerden histamin, lökotrinler, trombosit aktive eden faktör, proteolitik enzimler, oksidantlar ve diğer değişik mediatörlerin salınması için direkt olarak stimüle eder. Histamin, oksintik hücrelerden asit sekresyonuna neden olan potansiyel bir stimulatördür. Ayrıca histamin ve diğer mediatörler vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, kapiller permeabilite artışı, ödem, lökosit ve eritrosit translokasyonu ve kapiller plak oluşumuna yol açarlar. Bunun sonucunda mukozalarda daha derin hücrelerde işemi ve nekroz gelişir. Bunun yanı sıra hasara uğramış GMB bölgesine ve gastrik lumen içine plazma infiltrasyonu olur. Bu sıvı asiditeyi düşürerek mukozal yüzeye antiproteazların ve immunglobulinlerin gelmesini sağlar ve primer gastrik sekresyonları modifiye eder (Turgut ve Ok 2001 pp. 99-102).

NSAID ve kortikosteroidler, lenfosarkoma, adenokarsinoma, gastrinoma, gastrinoma (Zollinger-Ellison sendromu) gibi neoplazmalar, renal veya hepatik bozukluklar gibi sistemik hastalıklar, hipovolemik şok, hipoadrenokortisizm, sepsis, spinal hasar, pankreatitis, yangısal bağırsak hastalığı, pilorik obstruksiyon ve *Helicobacter spp* gibi çeşitli sebepler GMB hasarına neden olur (Kahn 2008, Lorenz ve Ferguson 1992 p. 247, Turgut ve Ok 2001 p. 92). Köpeklerde gastrik ülserin en yaygın sebebi NSAID kullanımındır (Guilford ve Strombeck 1996). NSAID'ler prostoglandin E üretimine engel olur ve direkt olarak gastrik epitelyal hücre hasarı oluştururlar (Kahn

2008; Lorenz ve Ferguson 1992 p. 247; Werther 2000). Aynı zamanda mevcut veriler göstermiştir ki ülser varlığında NSAID kullanımı ülserin iyileşme sürecini de uzatır. Bunu, mukoza hasarlarında rejenerasyon için ortama salınan büyüme faktörleri ile etkileşerek, ülser cidarında epitelyal hücre üremesini azaltarak, hem ülser yatağında anjiojenezisi hem de granülasyon dokusunun olgunlaşmasını yavaşlatarak yapar. Bu sebeple yapılan çalışmalarda proton pompası inhibitörlerinin bu etkileri tersine çevirdiği bulunmuştur (Schmassmann 1998). Aspirin® gastrik içeriğin asit pH'sında anyonizedir ve hızla gastrik epitelyal hücrelere geçer. İntraselüler olarak sitoplazmik pH nötre yakındır. Aspirin® iyonize olur ve hücre içinde hızla birikir. Bu asidik molekülün yüksek konsantrasyonu, mukozal iyon transportunu değiştirir ve sonuçta mukozal bariyeri bozar. Aynı zamanda kan pıhtılaşmasında olumsuz etkilere sahip olduğu için gastrik kanamayı artırır. Siklooksijenaz blokajına neden olarak prostaglandin sentezinin inhibisyonuna neden olur. Bu nedenle sentetik prostaglandin analogları aspirinin neden olduğu gastrik mukozal hasarı azaltır. Diğer NSAIDlerin (fenilbutazon, indomethacine, flunixin meglumin) etkileri de aspirinin etkisine benzer ve genellikle pylorik bölgede şiddetli hasar oluşturur (Turgut ve Ok 2001 p. 105). Kortikosteroidler, hücre yenilenmesini ve mukus üretimini azaltarak, mukus vizkozitesini değiştirerek ve gastrin salınımını ve dolayısıyla asit üretimini tetikleyerek mukozal hasarın etkilerini arttırlar. Bunlar aynı zamanda prostaglandin sentezinin ilk basamağında görev yapan fosfalipaz enzim aktivitesini de inhibe ederler. Böylece hücre koruyucu prostaglandinlerin sentezi azalır (Lorenz ve Ferguson 1992 p. 247, Turgut ve Ok 2001 pp. 92-107). Mast hücreleri vasküler düz kasların kontraksiyonuna, bunun sonucu kan akımının azalmasına, mukozal kan damarlarının bozulmasına sebep olan histamini salarlar. İhtiva ettiği histidin karboksilaz enzimi ile histidini histamine dönüştürür. Mastisitosis olgularında bu şekilde asit üretimi tetiklenerek ülserler meydana gelir (Kahn 2008). Genel olarak gastrinoma ve onun gibi fonksiyonel tümörler biyolojik olarak aktif gastrin salınımına neden olurlar. Köpeklerde neoplastik olmayan gastrik ve intestinal ülserlerde, gastrik dilatasyon ve volvulusta, renal yetmezlikte ve immünoproliferatif enteropati mevcut olan Basenji ırkı köpeklerde ve bazı ilaç uygulamalarında (antiasitler, H2 anagonistleri, antikolinergikler) hipergastrinemi belirlenmiştir (Lorenz ve Ferguson 1992 pp. 248-250; Turgut ve Ok 2001 p. 107). Renal yetmezliğe bağlı şekillenen azotemilerde ürenin intragastrik bakterilerle yıkımlanmasıyla ortaya çıkan amonyağın sitolitik etkisi ile GMB bozulabilir. Amonyak hem hücre hasarına sebep olur hem asit üretimini artırır,

hem de gastrik mukoza kan damarlarının yapısını bozar. Karaciğer yetmezliklerinde ise midenin mukozal kan akımında azalma, serum gastrin ve histamin seviyelerinde artış şekillenmesi normal GMB'nin kaybına katkıda bulunur. Safra asitlerinin ve pankreatik enzimlerin reflusu direkt olarak mukozal hücreleri yıkarak GMB'yi bozar. Hipotansiyon, hipovolemik şok ve sepsis normal gastrik mikrosirkulasyonunu bozarak işemi ve hücre ölümlerine sebep olur. Spinal hasarlarda muhtemelen kan damarları üzerindeki otonomik sinir sistemi kontrolünü bozarak vazodilatasyon, vasküler durgunluk ve işemilere neden olur. Aynı zamanda bu tür köpeklerde kortikosteroid uygulamalarının sıklıkla olması da bu durumu tetikler ve hemorajik gastroenteritlere ve gastrik perforasyonlara neden olur (Kahn 2008; Lorenz ve Ferguson 1992 p.247). Stresle ilgili faktörlerin de nörolojik hastalıklarda gastrik ülserasyonu tetiklediği düşünülmektedir (Turgut ve Ok 2001 107; Werther 2000). Stres sempatik aktivasyona neden olarak vazokonstriksiyona neden olur ve mukozal hasara katkıda bulunacak olan endojen kortikosteroidlerin, vazoaaktif kateşolaminlerin ve serotoninin üretimini artırır (Kahn 2008). Kafa hasarları olan hayvanlarda da gastrik ülserasyon görülebilir. Bu durum muhtemelen santral sinir sisteminden kaynaklanan vagal yolla oksintik ve G hücrelerinin stimülasyonu sonucu oluşur. Tedavide antikolinerjikler ile hipersekresyon azaltılabilir (Turgut ve Ok 2001 p. 107).

Aç mide içeriği asidik ortam nedeniyle sterildir. Gastrik bakteri sayısı gıda alınımından sonra geçici olarak artar, ancak bu artan flora sayısı akut gastritise neden olmaz. Bu bakteriler ağız boşluğu ve gıdalarla gelen *Streptococci*, *Enterobakter*, *Bakteriodes*, *Bifidobakteria*, *Actinomyces*, *Corynebacterium spp*, *spiroketler*, *vibriolar*, ve mantarlardır. Ancak GMB bozulduğunda artan geri difüzyon nedeniyle içeriğin pH'sı nötre ulaşır. Buna ilaveten interstisyel sıvının gastrik içeriğe karışması asidi tamponlar ve pH'nın yükselmesine neden olur. Gastrik lumenin asidik olması nedeniyle bakteriyel gastritis oluşumu yaygın değildir. Ancak Salmonellozis, Leptospirozis ve birçok patojen virusların etkisiyle de akut gastritis oluşur (Turgut ve Ok 2001 p. 106).

İnsanlarda genellikle asemptomatik kronik gastritise *Helicobacter pylori* neden olmaktadır. *Helicobacter pylori*, insanlarda dispepsi, gastritis, gastroduodenal ülser ve özellikle gastrik kanserin başlangıcı olan atrofik gastritisin gelişiminde rol oynamaktadır. Daha seyrek olarak da mide kıvrımlarında hipertrofi meydana getiren gastrik hastalığa (Menetrier hastalığı) neden olur. *H. heilmanii* enfeksiyonu *H.pylori*'ye

göre daha hafif şiddette seyretmekle birlikte aktif kronik gastritise neden olmaktadır. İnsanlara *H. heilmannii*'nin bulaşması için kedi ve köpeklerin rezervuar rol oynadığı bilinmektedir (Dunn ve ark 1997). Diğer taraftan Simpson ve ark (1999) *Helicobacter spp.*'nin köpeklerdeki gastrik hastalıklarla ilişkisinin halen kesin olmadığını belirtmektedir.

Kedi ve köpek midesine kolonize olan en az 3 tür *Helicobacter spp.* mevcut olup, bunlar *Helicobacter felis* (Lee ve ark 1988; Paster ve ark 1991), *Helicobacter bizzozeronii* (Hänninen ve ark 1996), ve *Helicobacter salomonis*'tir (Buczolitz ve ark 2003; Jalava ve ark 1997). Daha sonradan *H.heilmannii tip II* alt grubu kedi ve köpekleri enfekte eden *H. bizzozeronii*, *H.felis*, *H. salomonis* altgruplarıyla ilişkilendirilmiştir (Jalava ve ark 1997; Solnick ve ark 1993, 2003). *H. heilmannii* veya *H. bizzozeronii*'nin gastrik hastalıkların oluşumuyla ilişkili olup olmadığı, bu organizmaların son zamanlara kadar kültüre edilememesi nedeniyle araştırılamamıştır. Buna ek olarak, bu *Helicobacter spp.* türleri arasında patojenitelerin değişken olması, köpek ve kedilerde helikobakteriyozis ile gastritis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini de zorlaştırmaktadır (Happonen 1999; Orel ve ark 2006; Turgut ve Ok 2001 p. 106).

Genellikle köpek ve kedilerin *Helicobacter spp.*'leri özellikle korpus bölgesi olmakla birlikte midenin hemen her yerine lokalize olurlar; fakat çoğunlukla mide oluklarını içine alan süperfisiyal mukozaya, salgı bezlerinin diplerine ve parietal hücrelere yerleşirler (Geyer ve ark 1993; Henry ve ark 1987; Turgut ve Ok 2001 p. 145; Yamasaki ve ark 1998).

2.1.4. Teşhis

Gastritis teşhisinde anemnez, klinik, laboratuvar, radyografik, gastroskopik ve histopatolojik bulgulardan faydalanılmaktadır (Güzelbektaş ve Aslan 2004; Simpson 2005 p.1321).

2.1.4.1. Anemnez, klinik bulgular ve hastaya yaklaşım

Hasta kliniğe genellikle kusma, karın ağrısı, ot yeme veya yalama, midede gaz birikimi ve sonucunda gerginlik, çok su içme, gıda niteliğinde olmayan maddeleri yeme, iştahsızlık, kilo kaybı, yumuşak dışkı yapma, ağız kokusu, sternal pozisyonda yatma gibi şikâyetler ile getirilir. Fakat köpeklerde gastritisin asemptomatik olarak da

seyredebileceği unutulmamalıdır. (Simpson 2005 p. 1312; Turgut ve Ok 2001 p. 116) Hastanın durumunu stabilize etmek için semptomların şiddeti ve süresi dahil olmak üzere, kusmanın sıklığı ve şekli (hematemezis vb), defekasyon durumu (melena veya hematokezya), kilo kaybı, beslenme tipi ve varsa diyet değişiklikleri, gıda niteliğinde olmayan maddeleri yeme alışkanlığı ve oral ilaç kullanımı (steroid veya non-steroid antiinflamatuvar ajanlar veya antikoagulanlar) gibi ayrıntılı bilgiler anemnezde alınır (Turgut ve Ok 2005 p. 99; Uysal 2006). Kusmayla çıkarılan mide içeriğinin kan ihtiva etmesi, gastrik mukozal hasar, neoplazi veya ülser oluşumlarını, Physaloptera türleri, *Ollulanus tricuspis* ve askaritleri akla getirir. Tüy görülmesi tüy yumaklarının oluşmuş olabileceğine veya motilite bozukluklarına, dışkı kokusu alınması gastrointestinal obstruksiyon veya aşırı bakteriyel üremeye işaret eder. Safra ihtiva etmesi ise tam pylorik obstruksiyonu elimine eder (Turgut ve Ok 2001 p. 99). Nongastrik kusmalarda, kusma sıklığının az olduğu ve kusmaya neden olan etiyolojik faktörlere ait semptomların da görülebileceği bildirilmektedir (Guilford ve Strombeck 1996; Turgut ve Ok 2001 p. 99). Mümkünse gastrointestinal hastalıkların ailesel öyküsü araştırılır. Hastanın detaylı fiziksel muayenesinde mukozaların görünümü, ateş, nabız ve solunum sayıları, palpasyonda mide bölgesinde hassasiyet varlığı, duruş ve yatış pozisyonları (kamburluk, sterno-abdominal veya sternal yatış) değerlendirilir ve rektal tuşe ile melena veya hematokezya varlığı incelenir. Ciddi olgularda öncelikle hastanın resüsitasyonu ve stabilizasyonu sağlanmalıdır. Bunlarla birlikte akut kan kaybı durumlarında ancak 24-72 saat sonra ölçülen hematokrit değerinin kaybın gerçek büyüklüğünü yansıtabileceği gözönünde bulundurulmalıdır (Uysal 2006).

2.1.4.2. Laboratuvar bulguları

Kronik gastritis olgularında laboratuvar bulgularının çok kesinlik arz etmemekle birlikte lökositosis, eosinofili, hipoproteinemi, melena ve metabolik alkalozis gibi bazı belirtilere rastlanabileceği bildirilmiştir (Guilford ve Strombeck 1996). Ayrıca dışkıda gizli kan görülmesi mide ülserinin teşhisi için önemli bir bulgudur. Ülser durumlarında anemi, hipoproteinemi ve nötrofili gibi bulgular da şekillenebilir (Yamasaki ve ark 1998). Güzelbektaş ve Aslan (2004) 4 akut gastritis, 14 kronik gastritis, 5 gastrik ülserasyon olmak üzere toplam 23 adet gastritisli ve 10 adet sağlıklı köpekte yapılan çalışmanın laboratuvar bulgularına göre kronik gastritisli köpeklerin eritrosit sayısı ve hemogloblin konsantrasyonları, kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulmuştur.

2.1.4.3. Radyografi

Gastritis olan hayvanlarda abdominal radyografiler genellikle belirgin değildir. Ayrıca ülserasyon durumlarının belirlenmesi kontrast radyografilerle bile oldukça zordur. Daha çok yabancı cisimlerin, obstruksiyonların ve dilatasyonların teşhisinde başarılı bir metottur (Simpson 2005 p. 1324). Motilite bozukluklarının belirlenmesinde kontrast madde ile radyografiler faydalı olabilmektedir (Tams 1991 p. 153). Hatta endoskopi ile karşılaştırıldığında kontrast maddeli radyografi, divertikulum, megaözefagus, hiatal herni ve periözefagal kitle gibi üst gastrointestinal sistem hastalıklarının ayırıcı tanısında daha belirleyici bir metottur. (Tams 1999 p. 39). *H. pylori*'den dolayı antral gastritis gelişen insanlarda baryum kontrastlı alınan röntgenlerin antral kıvrımlarda kalınlaşma ve polipoid gastritis gibi karakteristik özellikleri saptamada duyarlı olduğu ve radyologların böyle röntgen görüntüleri aldığı *H. pylori* araştırılmasını sıklıkla önerebildikleri bildirilmiştir (Dheer ve ark 2002).

2.1.4.4. Endoskopi

Endoskopi yıllardan beri tanı ve araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Her geçen gün insanların hayvanlarına verdiği değer giderek artmakta ve buna paralel olarak da küçük hayvan endoskopisi kullanımı giderek önem kazanmaktadır (Berci ve Forde 2000).

“Endoskopi” kelimesi Eski Yunanca’da “içine bakmak” anlamındadır. Günümüzde kullanılan modern endoskoplar iç yapıların incelenmesine olanak verdiği için bu terimin çok yerinde kullanılmış olduğu söylenebilir. Bu teknikle her yaşta ve her sağlık düzeyindeki hayvanlar en az stresle ve rahatsız edilmeden incelenebilmektedir (Berci ve Forde 2000).



Şekil 2-1: Lichleiter adı verilen endoskop benzeri alet-Berci ve Forde (2000)'den

Endoskop kullanımı çok eski tarihlere dayanmaktadır. Elimizdeki verilere göre ilk endoskopi işlemi Pompei’de “vajinal spekulüm” yapılarak gerçekleştirilmiştir ve bunun ortaçağda yapıldığı sanılmaktadır. Günümüzden 200 yıl önce ayna ve mum kullanılarak endoskop benzeri bir alet yapılmıştır (Şekil 2-1). Geliştirilmiş ilk etkili açık tüp şeklindeki endoskop 1853 yılında Desormeaux tarafından üretra ve idrar kesesini incelemek üzere tasarlandı. 1800’lü yılların sonlarına doğru Kussmaul ve Nitze’nin de aralarında bulunduğu bazı bilim adamları geliştirdikleri orijinal endoskopik modelleri ve ekipmanlarını uygulamada kullanmaya başlamışlardır (Berci ve Forde 2000).

Zamanla mum yerine yağ ve gaz lambaları ve daha sonra da elektrik kullanılarak bu alet geliştirilmiştir. İlk elektrikli endoskop, 1853 yılında, Vienna Medical Society ‘de insana uygulanmıştır. Ancak bu konudaki en büyük gelişme, lenslerin icadından sonra olmuştur. Lenslerin bulunmasıyla görüş alanı genişlediği için hastada daha fazla kısımları inceleme imkânı doğmuştur. Rijit ve fleksibl endoskopların her ikisi birden Reading Üniversitesinden Prof. Harold Hopkins tarafından 1950’lerde icat edilmiştir. Harold Hopkins, 1920’lerin sonunda Baird’in çalışmalarından yararlanarak icad ettiği “zırhlı optik lif” sistemi ilk gerçek fleksibl endoskop olarak kabul edilmektedir. Ancak fleksibl endoskopun kullanımının pek kolay olmadığı, hareketleri sınırlı ve genellikle yetersiz aydınlatılmış görüntü verdiği için, asıl fiberoptik endoskopların icadı bu konuda bir devrim olarak kabul edilir. Fiberoptik endoskoplar ise 1957 yılında Michigan Üniversitesin’nden Basil Hirschowitz tarafından bulunmuştur (Berci ve Forde 2000).

Modern endoskop sisteminin en az üç bileşeni bulunması gerekir. Bunlar rijit veya fleksibl endoskop, ışık kaynağı ve ışığı aktaracak kablo bağlantısıdır. Rijit veya fleksibl endoskopun seçimi genellikle yapılacak işleme göre değişir aynı zamanda uygulama yeri ve hayvanın büyüklüğü de önemlidir (Tams 1999 p.1).

Rijit endoskoplar fiberoptik endoskoplara nazaran daha ucuzdur ancak genellikle sınırlı bir görüntü sağlayabilirler (Williams 2004). Rijit endoskoplar (Şekil 2-2) bronkoskopi, artroskopi, otoskopi ve rinoskopi uygulamasında, dişi köpek ve kedilerde vaginoskopi, üretroskopi ve sistoskopi uygulamalarında yabancı cisimleri çıkartmada ya da torakoskopi veya laparoskopi ile cerrahi girişimlerde daha çok tercih edilen bir alettir (Lin ve ark 2007; Tams 1999 p. 7). Eski kayıtlara göre yabancı cisimleri özefagustan çıkarmanın en önerilen yolu rijit endoskolardır. Lakin 2006 yılında çocuklarda yapılan retrospektif bir çalışmada fleksibl endoskoplara da rijitler kadar başarılı olduğunu göstermiştir (Lin ve ark 2007). Bunun yanı sıra ekzotik hayvanlarda ve kanatlı hayvanlarda özellikle cinsiyet belirlenmesi amacıyla rijit endoskoplara daha çok tercih edilirler (Murray 2000).



Şekil 2-2:Rijit endoskoplara

Son yıllarda küçük hayvan uygulamalarında fleksibl endoskoplara en çok gastroskopi amacıyla tercih edilmektedir (Tams 1999 p. 1). Bu bölgeleri incelemek için gerekli olan endoskop, dar ve en az 1m uzunluğunda olmalı, aynı zamanda üfleme ve irrigasyon özelliğine de sahip olmalıdır (Şekil 2-3). Böylece görüntülenecek organın hava ile doldurulabilmesine ve gerektiğinde objektifin yıkanabilmesine imkan sağlar (Williams 2004).

Fiberoptik ve video endoskop olmak üzere iki temel fleksibl endoskop vardır (Tams 1999 p. 1). Sindirim sistemi lumeninin direkt gözlenmesi, mevcut lezyonların değerlendirilmesi ve spesifik tanının konabilmesi için cerrahi müdahaleye gerek duyulmadan biyopsilerin alınmasını sağlayan ve çabuk uygulanabilen metot fleksibl fiberoptik endoskop uygulamalarıdır (Brearley ve ark 1991; Civelek ve Turgut 2002). Bu tekniğin kullanılması, gerek beşeri ve gerekse veteriner hekimlikte tanıya yaklaşımda çığır açmıştır. Fiberoptik endoskopinin optik prensibi mercekler ve plastik fiberler yardımıyla gelen ışık dalgaları ve görüntünün nakledilmesi esasına dayanır. Nakil esnasında ışık dalları ve görüntü eğilip, bükülmez, çarpıtılmaz ve ışığın kuvvetinde bir eksilme olmaz (Civelek ve Turgut 2002).



Şekil 2-3: Fleksibl endoskop

Video endoskoplarda ise görüntü elektronik film çipi (CCD) ile aktarılır. CCD üzerinde modeline göre değişen çok sayıda ışık algılayıcı sensör bulunur. Bu sensörlerden o noktaya düşen ışığı, piksel cinsinden dijital ortama aktarır. Görüntü netliği ve kalitesi video endoskoplarda mükemmeldir. Ancak fiberoptik endoskoplara göre oldukça pahalıdır. Saha kullanımına da çok uygun değildir (Tams 1999 pp. 1-2). Ancak fiberoptik endoskopların zamanla ince fiber dalları kırıldıkça görüntüde siyah noktacıklar şeklinde kalıcı izler bırakırlar. Bu yüzden fiberoptik endoskopların ömrünü uzatmak için titizlikle bakımının yapılması gerekmektedir (Shumway ve Broussard 2003; Tams 1999 pp. 28-29).

Fleksibl endoskopun numune alma kanalı; yabancı cisimlerin uzaklaştırılmasına, biyopsi alımına, hava ve sıvıların emilmesine izin verdiği için oldukça kullanışlıdır.

Ancak, dış çap alınacak biospi materyallerinin ve dışarı alınacak yabancı cisimlerin büyüklüğüne bir sınırlama getirir. Bu amaçla, özofagus, mide, trahea, bronşlar ve vajinanın incelenmesinde genellikle 7,8–12,8 mm çapta ve 1 m uzunluğunda olan pediatrik endoskoplar kullanılır. Ancak bu endoskoplar da özellikle büyük ırk köpeklerde duodenumun incelenmesine izin vermez. Veteriner hekimlik alanında kullanılmak üzere son yapılan endoskoplar 140–150 cm uzunluğunda olmaktadır. İç çalışma kanalının çapı ise 2–2,8 mm arasında değişmektedir (Tams 1999 p. 26).

Anestezi riski hariç tutulduğunda, gastroskopi neticesinde köpek veya kedide kayıtlı herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Gastroskopinin endikasyonları gastrik hastalıklarla ilgili olan klinik bulguları kapsar. Anormal semptomların gözlemlendiği fakat radyografik bulguların normal olduğu vakalarda da endikedir. Gastroskopik muayene ile tümör, ülser, erozyon, ruptur, striktür, parazit, yabancı cisim, mukozal yüzeyde kızarıklık, sertleşme, kalınlaşma, peteşiyel kanama, hipertrofi, üremik mukozal değişiklikler, pylorik stenoz ve özefajit gibi birçok durumun tanısının yapılabilmesi mümkündür (Brearley ve ark 1991; Civelek ve Turgut 1999; Civelek ve Turgut 2002). Köpeklerde gastritisin tanı üzerine yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada endoskopik ve histopatolojik bulgular arasında, akut gastritis grubunda % 75, kronik gastritis grubunda % 78,5, gastrik ülser grubunda % 80 ve kontrol grubunda % 70 uyum belirlenmiştir (Güzelbektaş ve Aslan 2004).

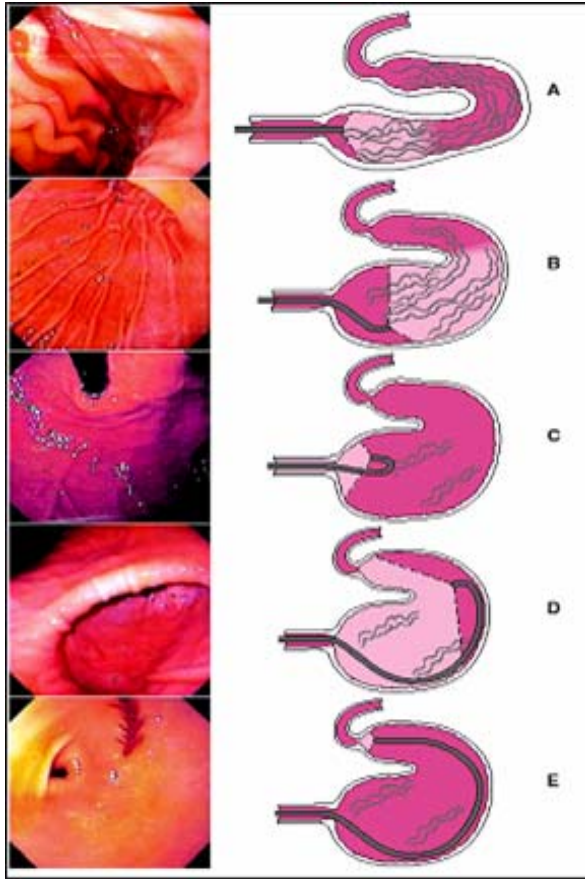
Modern endoskoplar hassas ve pahalı aletlerdir. Cihazın en önemli ve hassas kısmı cam parçasıdır, bu nedenle kullanımda çok dikkatli davranmak gerekir. Uygun bir bakım ile endoskobu uzun süre kullanmak mümkündür. Veteriner hekimlik alanında gastrointestinal sistem endoskoplarının korunmasında bazı zorluklar mevcuttur. Bu zorluklar özellikle uygulama, temizlik, dezenfeksiyon ve saklama şeklini içermektedir. Bu durumların üstesinden gelmek, iyi eğitilmiş personel ve keskin kuralların mevcudiyetiyle mümkün olur. Fleksibl endoskoplar optik, elektronik, ve mekanik bölmeler içeren kompleks aletlerdir. Kullanım, bakım ve saklama süresince yıpranmaya açıktırlar. Aletin ömrünü uzatmak için tüm protokollerin titizlikle uygulanması gerekir (Shumway ve Broussard 2003). Birçok uzman 12 ile 18 aylık dönemlerde cihazla ilgili temel uygulamayı kavrar. Cihaz kullanım sonrası kilitli bir şekilde kaldırılmamalı, hatta her an kullanıma hazır halde olmalıdır. Bu rutin uygulamayı teşvik edeceği gibi uzman hekimin ekipmanla yaklaşmasını ve tecrübe edinmesini artırır (Williams 2004).

Fleksibl endoskopun en uygun taşıma ve saklama şekli cihaza ait köpük veya sünger kaplama olan özel kutularıdır. İçindeki ince liflerin kopmaması için taşıma sırasında sert darbelerden kaçınmak gerekir. Bu yüzden özel taşıma kabında taşınması ve saklanması en doğrusudur. Oda ısısında ve rölatif nemli ortamda bulundurulmalıdır (Williams 2004).

Endoskop uygulanması sırasında izlenecek organın kontaminasyonu minimuma indirilmelidir. Mümkün olan yerlerde aseptik uygulamalar yapılmalıdır. Üretici tarafından aksi söylenmediği takdirde fleksibl, fiberoptik ve rijit endoskoplara ancak soğuk sterilizasyon uygulanır. Bu amaçla kimyasal solüsyonlardan yararlanılır (Shumway ve Broussard 2003; Tams 1999 p. 37). Rutin dezenfeksiyon işlemleri için fleksibl endoskopların aktive edilmiş gluteraldehit solüsyonunda gereken süre bekletilmesi yeterlidir. Ancak eski model endoskopların içine su kaçmamasına dikkat edilmelidir. %2'lik gluteraldehit büyük çapta kabul görmüş iyi bir dezenfektandır ancak uygulanmadan önce cihaz mutlaka kurumuş olmalıdır. Aksi takdirde solüsyon dokulara zarar verebilir. Cihaz kullanımdan hemen sonra temizlenmelidir (Shumway ve Broussard 2003; Tams 1999 p.37). Bunun haricinde clorhexidine, germisit solüsyon, peracetic asit, ortho-phthalaldehyde (OPA), hidrojen peroksit solüsyonları da dezenfeksiyon amacıyla kullanılır (Shumway ve Broussard 2003).

Gastroskopik muayenenin uygun biçimde ve kolaylıkla yapılabilmesi için hastanın 12-18 saat aç bırakılması ve son 4 saatte su verilmemesi önemlidir (Tams 1999 p. 98; Civelek ve Turgut 1999). Özellikle piloris ve üst duodenumun değerlendirilmesini kapsayan başarılı bir inceleme için hasta, sol yan tarafına yatırılmalıdır. Hasta sağ yan tarafına yatırılması durumunda endoskopun *in scisura angularis* çevresinden ilerletilmesi ve antrumdan pilorusa geçmesi oldukça zorlaşacak ve muayene edilecek yapıların kesin olarak identifikasyonu yapılamayacaktır (Tams 1999 p. 99). Anestezi amacıyla, midenin boşalmasını yavaşlatan parasempatolitik ajanlar kullanılmamalıdır ve uygulama öncesinde hayvana baryum sülfat içirilmemiş olmalıdır; çünkü bu ajan mukozal detayların görülmesini güçleştirir. Kontrast madde ile röntgen alınması gerekiyorsa hidrofilik nitelikte ajanlar ile röntgen alınmalıdır. Baryum sülfat uygulamasından sonra endoskopi uygulamasının çok gerektiği durumlarda, tuz içeren preparatlarla mukoza yıkamaya çalışılmalı; ancak asla baryum cihazla emilmemelidir. Çünkü bu tarz bir uygulama sonucunda baryum kuruyup katılaşarak

cihazın kanallarını tıkayacaktır (Tams 1999 p. 42). Bazı opiyat preanestezikler pilorik spazma neden olduklarından kullanılmamalıdır. Ketamin, butorphanol ve acetylpromazine en uygun anesteziklerdir. Ancak hava yolunun açık tutulması bakımından en uygun anestezi inhalasyon anestezişidir. Özellikle özefagustan yabancı cisim çıkarılma işleminde tracheaya dıştan basınç olacağından inhalasyon anestezişi tercih edilmelidir. Ancak hayvanı dorsal pozisyonda yatırmak antrumdan girişi kolaylaştırabilir. Uygulama sırasında hayvanın pozisyonunu değiştirmemeye özen gösterilmelidir, çünkü böyle bir durum midede volvulusa sebep olabilir. Uygulama sırasında steril eldiven kullanmak hem hayvanı hem de klinisyeni koruyacaktır. Özellikle üst solunum yollarının incelenmesi sırasında zoonoz hastalıkların olabileceği düşüncesiyle maske ve gözlük takmakta fayda vardır (Brearley ve ark 1991).



Şekil 2-4: Gastroduodenoskopinin şematik gösterimi A: Endoskop ucu mideye girdiğinde fundus görüntüsü B: Korpus bölgesinde kıvrımlaşmalar gitgide azalır C: Kardiyanın incelenmesi için 'J' manevrası D: Incisura angularis bölgesi E: Pilonus

Sol yanına yatırılan köpeğin öncelikle uygulama esnasında sıvı aspirasyonunu önlemek için endotracheal tüp yerleştirilir. Özefagusun incelenmesi için cihazın direkt

olarak ilerletilmesi yeterlidir. İhtiyaç duyulduğunda hava verilebilir. Orta özefagusta, kalp hizasında aortanın basıncı özefagus lumeninden gözlenebilir (Brearley ve ark 1991; Williams 2004). Bu bölgenin dokusu sert ve gergin olduğundan genellikle biyopsi alımına elverişli değildir. Özefagit, mukozal lezyonların tespiti, refluks-özefagit, yabancı cisim olguları, divertikül, megaözefagus, tümörel oluşumlar ve striktürlerin tespitine olanak sağlar (Williams 2004). Endoskop ucu mideye girdiğinde genellikle büyük kurvaturdaki rugal kıvrımlar görülür (Şekil 2-5). Kollabe durumlarda midenin hava ile şişirilmesine, rugal kıvrımların ayrılmaya başladığı ana kadar devam edilmelidir. Bu şekilde, kıvrımlar arasında gizli kalan lezyonlar da görülebilir. Bu esnada kontrol manevralarının oynatılmasıyla, fundus ve kardiyanın kısmi incelenmesi sağlanmış olur. Endoskopun büyük kurvatur boyunca ilerletilmesi angulusa ulaşmayı sağlar. Bu her iki tarafında karanlık tünel olan bir duvar gibidir. Angulusun bir tarafı antruma, diğer tarafı ise kardiya gitmeyi sağlar. Bu esnada hangi yöne gidileceği endoskopiste bağlıdır. Mide incelenmesinde en zor olan ve profesyonellik gerektiren kısım burasıdır. İnce bağırsak kaynaklı bir hastalıktan şüphe ediliyorsa, kardiyanın incelenmesi yapılarak mide muayenesinin hızlıca tamamlanması önerilir. Fakat bu esnada içeri hava verilmesinin piloru daha da uzaklaştıracağı unutulmamalıdır. Kardiya ve fundusun incelenmesinde endoskop ucu geriye doğru yönlendirilir. Buna “J manevrası” denir. Yatış pozisyonundan ötürü mide sıvısı fundus bölgesine birikir. Yabancı cisim şüpheli durumlarda yabancı cisim genellikle fundus bölgesinde bulunur. Genelde cihazlar 180 derecelik bir açıyla geri dönebilirler. Daha yeni üretilen modern cihazlar 210 dereceye kadar manevra yapabilirler. Bu manevra ile birlikte tüpün aşağı yukarı hareket ettirilmesi geniş bir görüş açısı sağlar. Bu şekilde kardiya ve fundusun incelenmesi tamamlanmış olur. Endoskopun incisura angularis etrafından ilerletilmesi antruma ulaşmayı ve pylorik kanalı katetmeyi kolaylaştırır. Antrumda mide kıvrımları bulunmaz. Burada kıvrımlaşmanın görülmesi mukozal hipertrofi veya neoplastik oluşumlara işaret eder. Bu yüzden normal şartlarda bu bölgeden biyopsi almak mümkün değildir. Antrumdan ilerleyince rozet şeklinde pilor görüntüye girer. Bazı durumlarda tüp dışardan ileriye doğru itildikçe pilor hiç yaklaşmıyor ya da uzaklaşıyormuş gibi görünür. Buna “paradoksiyal hareket” denir. Bunun nedeni büyük kurvatur bölgesindeki gerginliğin de aynı oranda ya da daha fazla artmasıdır. Bu durumda ilerletmeye devam edilmeli, midedeki fazla havanın dışarı atılması sağlanmalıdır. Bazen de ilerlettikçe tüp içerde sallanır veya angulusa takılarak geri yön alır. Buna da “retroversiyon” denir.

Bunun sebebi endoskopun çapının dar, köpeğin midesinin ise geniş olmasıdır. Bu durumda endoskopun pozisyonu düzeline kadar geri çekilmeli ya da tüpün dışarıda kalan kısmı ağız bölgesinden sallanmaya çalışılmalıdır. Piloru geçebilmek için öncelikle pilor ekranın ortasına sabitlenmelidir ve buna göre ilerletilmelidir. Eğer geçmiyorsa yavaş hareketlerle tekrarlanmalıdır. Asla kısa spastik itişler yapılarak zorlanmamalıdır. Duodenum pilordan sonra keskin bir açı ile devam eder. Bu yüzden pilor geçilir geçilmez iki kontrol manevalası birden döndürülmelidir. Aşağı ve sağa yönlendirilmelidir. Pozisyon alınca manevalalar serbest bırakılır (Civelek ve Turgut 1999; Tams 1999 pp. 99-108).

Cihaz gövdeden değil okülerden tutulmalıdır. Sıyrıklara engel olmak veya cihazın ucunun dokulara zarar vermemesi için fleksibl endoskoplar bir el ile kontrol bölümünden tutulurken, diğer el ile uygulama tüpü desteklenmelidir. Rijit endoskopların uygulaması sırasında cihaz kesinlikle bükülmemelidir; aksi takdirde ciddi problemlere hatta cihazın kırılmasına yol açılabilir. Fleksibl endoskoplar 2 cm'den daha küçük çaplı bölgelerin incelenmesinde kullanılmamalıdır; bu şekilde kullanmak tellerin kırılmasına, kılavuz kablonun esnekleşmesine sebep olarak cihazı kullanılmaz hale getirebilir. Cihazın darbe almasından ve düşürülmesinden kaçınılmalıdır. Özefagus hem rijit hem fleksibl endoskoplarla incelenebilirken mide ve duodenumun incelenmesinde sadece fleksibl endoskoplar kullanılır. Bu fleksibl endoskoplar irrigasyon ve üfleme kanalına sahip olmalıdır (Williams 2004).

Endoskopi uygulamasının en önemli avantajı minimal invazif bir metod olmasıdır. Endoskopiye bağlı morbidite ve mortalite oranları oldukça düşüktür. Tek gerçek kontraendikasyonunu anestezi oluşturmaktadır. Endoskopik inceleme teşhisteki yardımlarının yanı sıra tedavi amaçlı da kullanılır. Endoskopi yardımıyla birçok yabancı cisim, özefagus, mide ve proksimal duodenumdan uzaklaştırılabilir. Özefagal ve kolorektal striktürlere balon dilatasyon uygulanmasını sağlar. Sitolojik, histopatolojik, mikrobiyolojik ve parazitolojik örnek toplanmasını sağlar. Ülserasyon ve erozyonlar gibi patolojik değişikliklerin doğrudan ve aynı anda görüntülenmesine imkan verir (Moore 2003). Vital bulguları etkileyen veya kan transfüzyonu gerektiren boyuttaki üst gastrointestinal kanamaların yerinin saptanmasında tanısal bir seçenektir. Böyle lezyonlara hem tedavi uygulanmasına olanak sağlar, hem de mortalite, cerrahi gereksinimi ve tekrar kanama riski yönünden prognostik bilgi verir (Uysal 2006).

Bunlarla birlikte endoskopik inceleme, bazı dezavantajlarda sahiptir. Gastrointestinal sistemin fonksiyonel hastalıklarını tespit etmede ve lumen çapını tahmin etmede diğer teknikler kadar iyi değildir. Irritabl bağırsak hastalığı ve özefagal dismotilite gibi hareket bozukluklarını saptayamaz. Sadece mukozal ve intraluminal hasarları saptayabilir. Biyopsi örneği 2-3 mm ile sınırlı olduğundan submukozal, muskular veya serozal katmanları primer olarak içeren gastrointestinal lenfosarkoma gibi hastalıkları saptayamaz. Çünkü gastrointestinal lenfosarkoma submukozadan köken almaktadır. Derin gastrik ülserlerden alınan biyopsilerde perforasyon riski yüksektir. Submukoza ve lamina propriada lenfosit infiltrasyonu ve serosada transmural infiltrasyon şekillenir. Neoplastik infiltrasyonun yanı sıra lenfoplazmositik inflamasyon da bulunabileceğinden inflamatuvar bağırsak hastalığında endoskopik biyopsi ile ayırım çok zordur (Moore 2003).

Diğer tarafa, genellikle endoskopi hastanın başvurusundan sonraki ilk 12-24 saat içinde yapılmalıdır. Daha geç yapılan endoskopik müdahalelerde eroziv gastritis gibi bazı lezyonlar görülmeyebilir (Uysal 2006).

Hava üfleme sistemi olduğundan bağırsak perforasyonları için endoskopi, ideal bir uygulama değildir. Eğer çok üfleme olursa venöz dönüşte aksama veya hipoksi şekillenebilir. Küçük hayvanda duodenumdan cihazı geçirmek için basınç yapıldığında vasovagal stimülasyonla birlikte bradikardi şekillenebilir. Bunun önüne geçmek için glikopriolat gibi antikolinergik premedikasyon önerilir. Ancak atropin ve diğer antikolinergik ilaçların gastrik motilitenin seyrinde ve oluşumunda değişiklik yapacağı, gastrik gevşeme ve dilatasyona yol açacağı unutulmamalıdır. Aynı zamanda pilorik tonusu artırması, pilorus içerisinde ilerletirken zorlanmalara yol açabilmektedir. Fakat çoğu hayvanda alt özefagal sfinkter atropin uygulanmış olsa da olmasa da muayenenin başlangıcında kapalıdır (Moore 2003).

2.1.4.5. Histopatoloji

Kedi ve köpeklerdeki gastritis, genellikle bölgedeki predominant sellüler infiltratın yapısına göre “eosinofilik, lenfositik, plazmasitik, granümatöz, lenfoid foliküler”, yapısal anormalliklere göre “atrofi, hipertrofi, fibrosis, ödem, ülserasyon, metaplazi” ve şiddetine göre “hafif, orta, şiddetli” olarak sınıflandırılır (Kahn 2008, Turgut ve Ok 2001, p. 116). Akut gastritiste nötrofil sayısı artmıştır; kronik gastritiste ise mononükleer hücreler, eosinofil ve makrofaj sayısında artış olur. Atrofik gastritiste

gastrik mukoza incelmış, lenfosit ve plazma hücrelerinin sayısında artış ile birlikte gastrik bezlerde ise sayıca azalma görülür. Hipertrofik gastritis daha nadir görülmekle birlikte hipertrofiye bağlı mukozal proliferasyon, çeşitli miktarda fibröz doku ve yangı hücrelerinin eşliği ile birlikte glanduler ve foveolar epitelyumun hiperplazisi ile karakterizedir (Happonen 1999; Milli ve Hazıroğlu 2000 p. 52).

İnsanlardaki gastritisi değerlendirmek amacıyla 1990 yılında Avusturalya’da toplanan bir grup gastroenterolog tarafından endoskopik (Tytgat 1991) ve histopatolojik (Price 1991) bileşenleri içeren “Sidney sistemi” oluşturuldu. Hatta 4 yıl sonrasında da Teksas’ta tekrar patolojistler toplanarak güncelleştirilmiş Sidney sistemi adı altında gastritisin sınıflandırılmasını ortaya koymuştur (Dixon ve ark 1996). Henüz kedi ve köpekler için objektif bir değerlendirme metodu geliştirilmemiştir.

Kedi ve köpeklerde en yaygın gastritis tipi süperfisyal lenfoplazmositik gastritis olup, hafiften orta dereceye kadar değişen konkomitant lenfoid folikül hiperplazisi ile seyretmektedir. Eosinofilik, granulomatöz, atrofik ve hiperplastik gastritis tiplerinin ise daha seyrek olarak meydana geldiği bildirilmiştir (Simpson 2005 p. 1322).

2.1.5. Tarihçe

Spiral şekilli mikroorganizmalara ilk kez 19. yüzyılın sonlarında hayvanların midesinde rastlanılmıştır. Rappin (1881) köpeklerin mide mukozasında spiral şekilli mikroorganizmaları bulduktan sonra anatomist olan Bizzozero (1893) köpeklerin normal mide yapısını incelerken gastrik bezleri ve kanalları inhibe eden bir bakterinin varlığını saptamıştır. Bizzozero’nun çalışmasından esinlenen Salomon (1896) benzer spiroketleri kedi ve ratların midelerinde saptamıştır. Krienitz (1906) ise benzer mikroorganizmayı mide kanserli bir insanın midesinden izole etmiştir.

Bu bakteriler ilk olarak Spirillum veya Spiroket olarak isimlendirildi (Rappin 1881; Lockard ve Boler 1970). Daha sonra kampilobakter olarak sınıflandırıldı ve günümüzde ise *Helicobacter spp.* olarak tanımlanmaktadır (Owen 1998).

Deneysel bir çalışma ile tavşanların midesinde üreazın varlığınının saptandığı (Luck ve Seth 1924) dönemde üreazın insan midesinde doğal olarak bulunduğu düşünülmekteydi. İlk olarak 1984 yılında Langenberg, spiroketlerin üreaz salgıladığını ortaya koymasıyla, daha önce mide mukozasındaki varlığından bahsedilen üreazın orijini saptanmış oldu (Langenberg 1984). Beş yıl süren çalışma sonrasında insan mide

mukozasında *Helicobacter pylori* 1983 yılında izole edildi (Marshall ve Warren 1983). Bu dönemde Warren ve Marshall'ın yaptıkları çalışmaların kabul görmesi oldukça tartışmalı bir sürece yol açtığı gibi aynı zamanda da diğer araştırmacılara da ışık tutmuştur. Bu sayede de Warren ve Marshall sonuncusu 2005 Nobel ödülü olmak üzere birçok ödüle layık görülmüştür (Marshall 2005; Warren 2005).

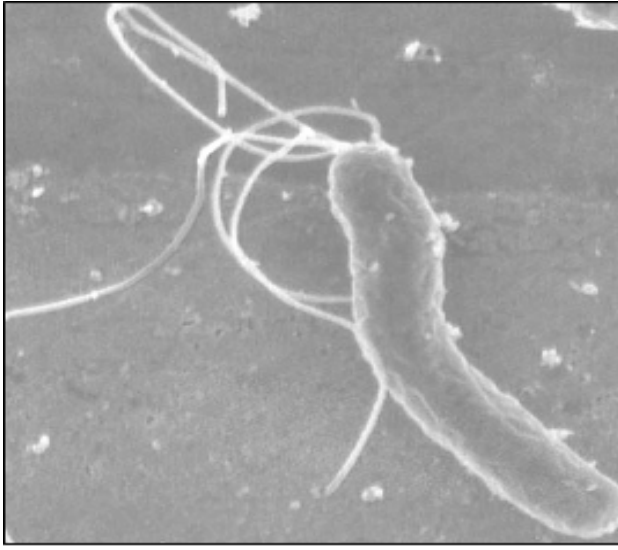
2.1.6. *Helicobacter spp.*'nin isimlendirilmesi, konak ve lokalizasyonu

Günümüzde 23 *Helicobacter spp.* türü resmen isimlendirilmiş olup buna ilaveten yaklaşık 35 *Helicobacter spp.* türü daha resmen isimlendirilmek için beklemtedir ve bunların arasında en iyi bilineni ve insanlarda global çapta ciddi etki yaratan *H. pylori* 'dir (Fox ve ark 2002). *H. pylori*'den sonra gastrik *Helicobacter spp.* türleri arasında *H. heilmannii* grubu çok sayıda memeli türünde saptanmıştır. En sık olarak köpek, kedi, çita, domuz, vahşi kedi, birçok primat türlerinde ve insanlarda görülmüştür (Heilmann ve Borchard 1991; Lee ve ark 1988; Otto ve ark 1994; Stolte ve ark 1994). *H. heilmannii* 2005 yılında ilk kez tavşanların da midesinde bulunmuştur (Van den Bulck ve ark 2005). Kedi ve köpek midesine kolonize olan en az 3 tür spiral organizma bilinmektedir: Bunlar *Helicobacter felis* (Lee ve ark 1988; Paster ve ark 1991), *Helicobacter bizzozeronii* (Hanninen ve ark 1996), *Helicobacter salomonis*'tir (Jalava ve ark 1997). *Helicobacter heilmannii* infeksiyonu önceden *Gastropirillum hominis* olarak isimlendirilmiştir (McNulty ve ark 1989). Sonradan *H. heilmannii* için birbirine benzeyen iki farklı tip ortaya çıkarıldı (O'Rourke ve ark 2001 ve Solnick ve ark 1993). Tip 1 domuzlarda bulunan *Candidatus H. Suis* ile ilişkilendirildi. (De Groote ve ark 1999). Tip 2 ise kedi ve köpekleri infekte eden *H. bizzozeronii/H.felis/H. salomonis* alt gruplarıyla ilişkilendirildi (Jalava ve ark 1997; Solnick ve ark 1993, 2003). Bu yüzden *H. heilmannii* grubu için isimlendirme ve sınıflandırma problemi halen yaşanmaktadır. Son yıllarda O'Rourke ve arkadaşları üreaz gen kompleksinin bir bölümünün sekans analizini yaparak *H. felis*, *H. salomonis*, *H. bizzozeronii* ve *H. heilmannii*'yi ayırmayı başarmıştır (Solnick ve ark 2003). Ancak bu bakteriler fenotipik ve filogenetik olarak birbirlerine çok benzerler (van den Bulck ve ark 2005). Daha sonraları yapılan bir çalışmada *H. pylori*'nin de köpeklerde deneysel olarak insanlardakine benzer nitelikte hastalık meydana getirdiği saptanmıştır (Rossi ve ark 1999). 2003 yılında Sandra Buczolits ve ark.'nın (2003) iki köpeğin midesinden aldıkları biyopsi materyalinde *H. pylori* saptamışlardır. Bunun üzerine yapılan sekans

analizi sonucunda %99,2 - %100 olarak buldukları çok yüksek benzerlik oranına göre *H. pylori* ya da ona çok benzeyen bir tür olarak tanımlamışlardır. Çok yeni olarak Van den Bulck ve ark. (2006) *Helicobacter cynogastricus*'u ilk kez köpek midesinden izole etmişlerdir. Aşağıda *Helicobacter spp.* türleri bilinen konak ve orijinleriyle birlikte listelenmiştir (Tablo 2.1).

2.1.7. *Helicobacter spp.*'nin morfolojisi

Helicobacter spp. genellikle spiral şekilli, mikroaerofilik, yuvarlak uçlu, gram negatif bir bakteridir. *H. pylori* 0.5 µm genişlikte, 2,5-5 µm uzunlukta ve 4-6 tane polar kılıflı flagellaya sahiptir. Bu yapı bakterinin mukus gibi viskoz ortamda hareketi için gereklidir. Her bir flagella yaklaşık 30 µm uzunluğunda ve 2,5 nm kalınlığındadır. Her flagella yapısının ucunda kampilobakter cinsi bakterilerde bulunmayan karakteristik şişkinlikler vardır (Şekil 2-5). Bu yapı özellikleri bakterinin viskoz sıvılarda tirbuşon tarzında kolay hareket etmesini sağlar (Solnick ve ark 2003 pp.148-149).



Şekil 2-5: *H.pylori*'nin S şeklindeki morfolojik yapısı On ve ark 2005 p. 1171'den.

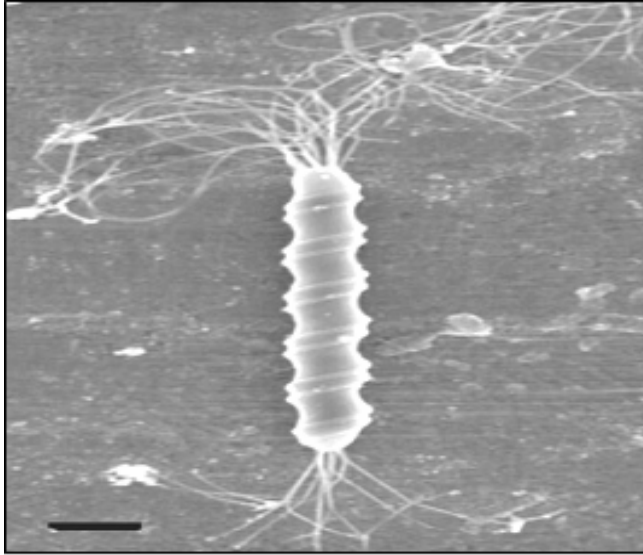
Köpek ve kedi mide *Helicobacter spp.*'lerinin sıkı veya gevşek halkalı spiral yapıları ve uç kısımlarında bipolar çok sayıda flagellaları vardır. Hücre cisimlerinin etrafında periplazmik fibrilleri olabilir veya hücre yüzeyi yumuşak olabilir.

Tablo 2-1: *Helicobacter spp.* türleri, konak ve lokalizasyonları

<i>Helicobacter spp.</i>	Esas konakçı	Orijin	Referans	GenBank 16SrRNA giriş
<i>H. acinonychis</i>	Çita	Mide	Eaton ve ark 1993	M88148
<i>H. aurati</i>	Hamster	Gastrointestinal	Patterson ve ark 2000	AF297868
<i>H. bilis</i>	Fare	Safra, karaciğer, intestinal	Fox ve ark 1995	U18766
<i>H. bizzozeronii</i>	Köpek, insan	Mide	Hanninen ve ark 1996	Y09404
<i>H. canadensis</i>	İnsan	İntestinal	Fox ve ark 2000	AF262037
<i>H. canis</i>	Köpek, insan	İntestinal	Stanley ve ark 1993	L13464
<i>H. cholecystus</i>	Hamster	Safra kesesi	Franklin ve ark 1996	U46129
<i>H. cinaedi</i>	İnsan, hamster, rhesus	İntestinal	Totten ve ark,1985 Vandamme ve ark 1991	M88150
<i>H. felis</i>	Kedi, köpek	Mide	Paster ve ark,1991	M37642
<i>H. fenneliae</i>	İnsan, hamster	İntestinal	Totten ve ark 1985 Vandamme ve ark 1991	M88154
<i>H. ganmani</i>	Fare	İntestinal	Robertson ve ark 2001	AF000221
<i>H. hepaticus</i>	Fare	İntestinal, karaciğer	Fox ve ark 1994	U07574
<i>H. mesocricetorum</i>	Hamster	İntestinal	Simmons ve ark 2000	AF072471
<i>H. muridarum</i>	Kemirgen	İntestinal	Lee ve ark1992	M80205
<i>H. mustelae</i>	Yaban gelinciği	Mide	Goodwin ve ark 1989	M35048
<i>H. nemestrinae*</i>	Makak maymunu	Gasrik	Bronsdon ve ark 1991	X67854
<i>H. pametensis</i>	Tavuk, domuz	İntestinal	Dewhirst ve ark 1994	M88147
<i>H. pylori</i>	İnsan, makak maymunu	Mide	Goodwin ve ark 1989	M88157
<i>H. pullorum</i>	Kanatlılar, insan	Gastrointestinal	Stanley ve ark 1994	L36141
<i>H. rodentium</i>	Fare	İntestinal	Shen ve ark 1997	U96296
<i>H. salomonis</i>	Köpek	Mide	Jalava ve ark 1997	U89351
<i>H. trogontum</i>	Rat,tavşan	İntestinal	Mendes ve ark 1996	U65103
<i>H. typhlonius</i>	Fare	intestinal	Franklin ve ark 2001	AF061104

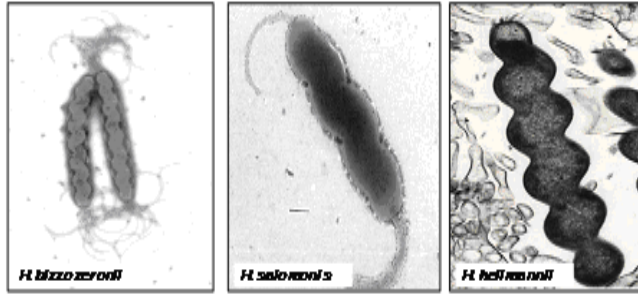
**H. nemestrinae* sonradan *H. pylori*' nin genç heterotipik bir sinonimi olarak sınıflandırıldı.

Bakterinin hacmi uzunluk olarak 5–10 µm arasında, genişlik olarak 0,3–1,2 µm arasında değişebilir (Lee ve ark 1988; Paster ve ark 1991). *H. felis* biyokimyasal olarak diğer mide *Helicobacter spp.* türlerine benzemektedir. 4–6 µm uzunlukta ve 0,5 µm genişlikte (Şekil 2-6). Helikal bir morfolojiye sahiptir. *H. pylori* gibi spiral yapıda ya da kıvrımlı yapıda değildir. *H. felis* çiftler halinde bulunan organizmayı çevreleyen periplazmik fibrillere sahiptir (Bağlan ve ark 2006; Stoffel ve ark 2000). Bu özelliği ile morfolojik olarak çok benzeyen ancak kültür yapılamayan *H. heilmannii*'den ayrılır. Ancak bu iplikçikler de tüm suşlarda bulunmaz. *H.felis*'in 16S rRNA (ribozomal ribonukleik asit)'sının dizi analizi yapıldığında %1'den az bir farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu özelliği ile midedeki diğer *Helicobacter spp.* türlerine en yakın türdür (Bağlan ve ark 2006).



Şekil 2-6: *H. felis*'e ait helikal morfoloji Solnick ve ark. (2003) p. 150'den

Helicobacter bizzozeronii ve *Helicobacter salomonis* büyük mide spiral bakterileridir (Şekil 2-7). *H. bizzozeronii* 5–10 µm uzunlukta ve 0,3 µm genişlikte bipolar kılıflı flagellalıdır. *H. salomonis* daha küçük (5–7 tane 0,8–1,2 µm) ve daha sıkı sarmallıdır. 16S rRNA ve 23S rDNA dizi analizi sonucunda *H. bizzozeronii* ve *H. salomonis*'in genetik olarak birbirine yakın olduğu gözlenmiştir (Bağlan ve ark 2006). *H. heilmannii*, *H. bizzozeronii* ile birlikte yapısal özellikleri bakımından oldukça benzerdir. *H. heilmannii* de 4–10 µm uzunlukta ve 0,5–0,7 µm genişlikte (Stoffel ve ark 2000).



Şekil 2-7: *H. bizzozeronii*, *H. salomonis* ve *H. heilmannii*'nin elektron mikroskobu ile alınan görüntüsü. Solnick ve ark 2003 p. 151-162'den.

2.1.8. Bulaşma

Köpek ve kedilerde de *Helicobacter spp.* infeksiyonu yüksek bir prevalansa sahiptir. İsviçre, Amerika, ve Almanya'da yaşayan kedilerde *H. heilmannii* predominant bir tür olmakla birlikte, *H. bizzozeronii* ve *H. felis* daha nadir görülmektedir. Finlandiya, İsviçre, Amerika ve Danimarka 'da yaşayan köpeklerde *H. bizzozeronii* ve *H. salomonis* çok sık görülmekle birlikte *H. heilmannii*, *H. felis*, *H. bilis* ve *Flexispira rappini* de saptanmıştır (Simpson 2005 p. 1321).

Dünya genelinde insanların yarısından fazlası gram negatif bir mide bakterisi olan *Helicobacter pylori* ile kronik olarak infektidir. *H. pylori*'nin köpeklerde deneysel olarak insanlardakine benzer nitelikte hastalık meydana getirdiği bildirilmiştir (Rossi ve ark 1999). Fakat köpeklerde *H. pylori* enfeksiyonunun doğal olarak saptanabileceği halen kabul edilmemiştir. Buczolitiz ve ark. (2003) iki köpeğin midyesinden aldıkları biyopsi materyalinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) methoduyla yaptıkları analiz sonucuna göre *H. pylori* saptamıştır. Bunun üzerine yapılan sekans da % 99,2 - %100 olarak buldukları çok yüksek benzerlik oranına göre *H. pylori* ya da ona çok benzeyen bir tür olarak tanımlamışlardır. Ağaoğlu ve ark.'nın (1999) mezbaha çalışanları ve sığırların abomasumundan alınan örnekler üzerinde yaptığı bir araştırmada da sığır midyesine üreaz testi uygulayarak özellikle fundus bölgesinde yüksek pozitifliğe rastlanmıştır. Bu durum sığırlarda *H. pylori* benzeri bir bakterinin mevcut olabileceğine işaret etmektedir. Aynı şekilde mezbahada aktif çalışan personelin de büro çalışanlarına göre *H. pylori* serum IgG düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Mide *Helicobacter spp.*'lerinin insanlardaki bulaşması da henüz tam olarak bilinmemesine rağmen; *H. pylori*'nin oral-oral yolla ya da fekal-oral yolla bulaştığı öne sürülmektedir. Özellikle laktasyon periyodunda yavru köpekler birbiriyle oldukça yakın

sosyal bir hayat yaşamaktadırlar. Böylelikle hayatlarının çok erken zamanlarında gastrik *Helicobacter spp.* bulaşmalarına maruz kalabilirler (Happonen 1999). Günümüzde insanların ve evcil hayvanların daha iç içe bir yaşam sürmelerinden ötürü *Helicobacter heilmannii* benzeri organizmaların (HHLO) insanlara bulaşmasında kedi ve köpeklerin bir rezervuar olarak rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Chisholm ve Owen 2003; De Groote ve ark 2001; Simpson 2005 p. 1322). İnsanlarda *H. heilmannii* infeksiyonu ilk olarak 1987 yılında 3 kişide saptanmıştır (Heilmann ve Borchard 1991; Hilzenrat ve ark 1995; Morris ve ark 1990; Solnick ve ark 1993; Stolte ve ark 1994). Bir vaka bildirisinde 2 kedi ile birlikte yaşayan bir insanda saptanan *H. heilmannii* kedilerden birine ait mide biyopsi örneğinden elde edilen gastrik spiral organizma ile aynı morfolojiyi göstermiştir (Thompson ve ark 1994). Başka bir bildiride ise evde beslenen bir kedi ve sahibinde gastrik mukozada *H. heilmannii* saptanmıştır (Dieterich ve ark 1998). Başka bir çalışmada 12 yaşında bir kız çocuğunda köpek dahil olmak üzere birçok evcil hayvan ihtiva eden bir çiftliğe geçtikten 18 ay sonra başlayan epigastrik sancı, bulantı, kusma, anoreksia semptomları neticesinde alınan mide biyopsilerde *H. heilmannii*'ye rastlanmıştır. Hastanın hikayesinde aynı semptomları gösteren köpeğin kızın yüzünü sıkça yaladığı belirtilmiştir. Buna istinaden çiftlikteki gastritis bulguları gösteren bir köpeğe yapılan endoskopik muayene ile alınan biyopsilerde aktif kronik gastritis ve yüksek sayıda *H. heilmannii* saptanmış olup; semptom göstermeyen diğer köpekte ise *H. heilmannii*'ye bağlı hafif şiddette gastritis belirlenmiştir (Thompson ve ark 1994). *H.heilmannii*'nin insanlardaki varlığının gelişmiş ülkelerde %0.25 ile 0.60 arasında değiştiği bildirilirken; Tayland ve Çin'de hastaların % 6'sının "*H. heilmannii*" ile enfekte olduğu rapor edilmiştir (Yali ve ark 1998; Yang ve ark 1998). *Helicobacter heilmannii* ile enfekte olduğu saptanan 8 insanın da 6'sının pet hayvanlarıyla yakın kontakta olduğu bildirilmiştir (Ierardi ve ark 2001). *H. heilmannii tip I*, *H. suis* ve *H. felis-bizzozeronii-salomonis* tür komplekslerinin birbirinden ayırımı için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. İnsanların domuz, köpek ve kedileri de ihtiva eden çeşitli kaynaklardan gastrospirillaya maruz kalma olasılığı vardır. Hayvanlarla temas halinde bulunan insanlarda *H. heilmannii* insidansını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Jalava ve ark. (2001) insan mide biyopsi örneğinden direkt olarak üreB geni üzerinden fragment kesme polimorfizm analizi ile (RFLP) bir hastada birden çok tipte gastrospirillanın varolabileceğini gösterdi. Polifazik taksonomik analizle tek insan izolatu olarak bilinen *H heilmannii*'nin *H. bizzozeronii* olduğu ortaya çıkartıldı. Son

yıllarda Almanya, Belçika ve Hollanda’da ortak yürütülen bir çalışmada hem insan hem hayvan midelerinde *Helicobacter spp.* tipleri aranmış ve *H. bizzozeronii* köpeklerin midesinde en yüksek oranda saptanmıştır. Bu durum *H. bizzozeronii*’nin köpek midesi için predominant organizma olabileceğine işaret etmektedir. İnsanların midesinde ise *Candidatus helicobacter suis* ile *Helicobacter salomonis* yüksek oranda bulunmuş olup, bu durum köpeklerden insanlara bulaşma fenomeninde akla birçok soruyu getirmektedir. Çünkü köpek ve kedilerin midelerinde oldukça nadir oranda *H. salomonis*’e rastlanmıştır (van den Bulck ve ark 2005).

Bunun yanı sıra *H. canis*, *H. pullorum*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. canadensis*, *H. winghamensis*, *H. westmeadi* ve *H. rappini* ‘nin de dahil olduğu 8 *Helicobacter spp.* türü zoonoz özellikli enterohepatik *Helicobacter spp.* türleri olarak bilinmektedir. Bunlardan feçesle yayılan *H.canis* ve *H.rappini* köpek, kedi ve insanlardan izole edilmiştir (Archer ve ark 1988; Stanley ve ark 1993; 1994).

2.1.9. Patojenite

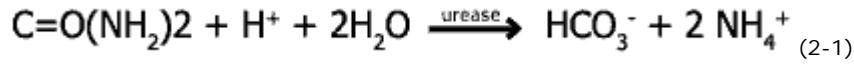
H. pylori’nin akut gastritis meydana getirdiği *H.pylori* için iki gönüllü de saptanmıştır (Marshall 2005; Warren 2005). Mide kanseri ve *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki ilk kez 1991 yılında 4 çalışma ile gösterildi. Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (International Agency for Cancer Research), mevcut verileri yeniden gözden geçirerek; *H. pylori*’nin insanlarda kanserojen olarak kabul edildiğini bildirmiştir (Dunn ve ark 1997). *Helicobacter pylori*’nin mide kanseri ve MALT lenfomalar için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Parsonnet ve ark 1991; Sipponen ve ark 1992; 1994). *Helicobacter pylori* kökenli gastritis insanlarda nötrofil, lenfosit ve plazma hücrelerinin akümülyasyonu ile karakterizedir. İnsan gastritisi akut, kronik ya da özel olmak üzere sınıflandırılır ve yoğunluk, yangı, glandular atrofi ve intestinal metaplazi gibi morfolojik değişikliklerine göre sınıflandırılır (Dixon ve ark 1996; Happonen 1999; Price 1991). *Helicobacter pylori* insanlarda özellikle midenin antrumunda kolonileşerek tip B antral ya da kronik “aktif” gastritis adı verilen, fazla şiddetli olmayan bir yangı oluşturur. Aktif terimi mukozada lenfosit ve mononükleer hücrelerle birlikte nötrofillerin de bulunması nedeniyle kullanılmaktadır. Gastritis kimi insanlarda mide ve duodenumda peptik ülserleşmeye kadar ilerler. Ayrıca kronik yangı atrofik gastritis ile sonuçlanır. Diğer *Helicobacter spp.*’lere ve benzeri mikroorganizmalara karnivor ve

omnivor hayvanların midelerinde yaygın şekilde rastlanılır ve sıklıkla gastritise neden olur. Gastritis insanlardaki *H. pylori*'nin yol açtığı tabloya benzer, ancak hücrel infiltrasyon nötrofilik olmaktan çok lenfositik yapıdadır (Milli ve Hazıroğlu 2000 p. 52). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, distal mide adenokarsinoma ve mide lenfomasının yanısıra peptik ülserasyon ve fonksiyonel dispepsinin ana sebebidir. Kolonize bakterilerin sadece %15'i hastalık meydana getirmektedir ve bakterinin patogenezi zincir virulansına, konağın genetik yatkınlığına ve çevresel kofaktörlere dayanmaktadır (Atherton 2006). Bakteriye ait olan virulans faktörlerinden üreaz, flagella ve adhesinler gibi bazıları bütün suşlarda bulunurken; *vacA* (vakuole sitotoksin A), *cagA* (sitotoksin ile ilişkili gen A) ve *iceA* (epitel doku ile temas sonucu tetiklenme) genleri gibi diğer virulans faktörleri sadece bazı suşlarda bulunur. Bu da yalnız bazı suşların hastalıkla bağlantısını açıklamış olur (Atherton 2006). Patogenez oluşan yangı, Th-1 kazanılmış immun cevap ve hipergastrinemi gibi hormonal değişikliklerle ilişkilidir (Atherton 2006).

Helicobacter spp.'lerin burgu tarzında motiliteye sahip olmaları, spiral yapıları ve flagellaları visköz mide mukus içerisinde kolaylıkla hareket edebilmelerini sağlamaktadır. Bu motilite yeteneği kolonizasyonlarını kolaylaştırmaktadır. Hatta en önemli virulans faktörünün hareket yeteneği olduğu düşünülmektedir (Atherton ve Covacci 1997; Geis ve ark 1993, Israel ve Peek 2001; Turgut ve Ok 2001 p. 146). *Helicobacter pylori* insanlarda mukus katmanının bulunduğu süperfisyel epitelyuma yerleşirken, *H. heilmannii* gastrik pistonların derin bölgelerine yerleşmektedir (Stolte ve ark 1997). *Helicobacter felis* yaygın şekilde kedi ve köpeklere parietal hücre kanalcıklarında bulunur ve zaman zaman gastritis şekillendirir (Milli ve Hazıroğlu 2000 p. 52). Köpek ve kedilerdeki büyük *Helicobacter spp.* türleri epitelyuma tutunmaz. Genellikle süperfisyel mukozaya ve özellikle fundus ve kardiyadaki gastrik bezlere kolonize olmaktadır. Bazı büyük *Helicobacter spp.* türleri intrasellüler olarak da gözlenebilir. Vakuolasyon, piknosis ve paryetal hücrelerin nekrozu gibi gastrik bezlerin dejenerasyonu infekte hayvanlarda, infekte olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Paryetal hücre yetmezliği muhtemelen amonyağın direkt veya indirekt toksik etkileri sebebiyle, organizmanın direkt etkisiyle veya epitel mukus ve yangısel hücre döküntülerinin yol açtığı gastrik bezlerin kollumlarındaki obstruksiyonlar nedeniyle olabilir (Turgut ve Ok 2001 p. 146). Gastrik lenfoid hiperplazi ile birlikte seyreden

süperfisyal lenfoplazmositik gastritis sıklıkla görülür ve *Helicobacter spp.* ile enfekte kedi ve köpeklerde yaygındır (Simpson 2005 p. 1321).

Hem hayvanlardaki hem de insanlardaki gastrik *Helicobacter spp.*'ler üreyi amonyağa hidrolize eden üreaz enzimini üretirler. Bu reaksiyonla ortaya amonyak ve karbondioksit açığa çıkar (2-1).



Bu şekilde bakteri yaşamını sürdürdüğü mukozal yüzeydeki pH'yı artırır ve yüzeye adhezyonunu sağlar. Mide mukozasındaki asit ortamında bu bakterinin canlı kalabilmesi yüksek düzeyde üreaz enzimi yapılmasıyla ilişkilidir (Marshall ve ark.1990; Turgut ve Ok 2001 p. 146). Kronik yangıda nötrofillerin ürettikleri serbest radikaller hem bakteri hem de mide epitelyumunda hasara yol açabilir. Amonyak bu olayı baskılayarak hem bakteri hem de mide epiteli için bir korunma faktörü gibi de rol oynar. Bunun yanısıra paryetal hücre yetmezliğinin de amonyağın direkt veya indirekt etkilerinden şekillenmesi muhtemeldir (Turgut ve Ok 2001 p. 146). Bunların dışında *H. pylori* için saptanmış diğer virulans faktörleri ise vacA, cagA ve iceA'dır. VacA insan ve diğer memeli hayvanların başta mide olmak üzere tüm epitelyum hücrelerinde asidik vakuolizasyona neden olan bir toksindir. *H. pylori* suşlarının tamamında toksini kodlayan vacA geni bulunmasına rağmen genomdaki farklılıklar nedeni ile bazı suşlar toksin üretebilir (Atherton ve Covacci 1997, Go ve Crowe 2000). Sinyal dizilerine göre s1a, s1b,s1c ve s2 gibi subtipleri bulunmaktadır. Bunlardan S1a daha virulansdır, çünkü daha yüksek seviyede sitotoksin üretimine neden olur (Atherton ve Covacci 1997). VacA sitotoksinine karşı nötralize edici antikorlar enfekte hastaların kan serumundan saptanabilir (Cover ve ark 1992, Leunk ve ark 1990). *H. mustelae* ile enfekte gelinciklerde in vitro olarak sitotoksin üretimi görülmediği saptanmasına rağmen (Morgan ve ark 1991), konakçısında gastritis oluşturur (Fox ve ark 1990). Bu yüzden in vivo vakuolizasyon aslında spesifik olmayan bir fenomendir, çünkü vakuoller hem enfekte olanlarda hem de enfekte olmayan deneysel modellerde gösterilmiştir (Eaton ve ark 1989).

H. pylori cagA genine de sahip olabilir. Bu geni taşıyan *H. pylori* suşları daha infeksiyöz olduğu ve daha fazla yangıya neden olduğu bulunmuştur. Cag A geni yüksek oranda iltihabi reaksiyonlarla ilişkilidir. CagA gen adasında picA ve picB denilen iki altgrup tanımlanmıştır. Bunlardan picB yangı medyatörü olan IL-8 üretimini başlatır.

Bu sebepten ötürü peptik ülser oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (Atherton ve Covacci 1997; Dunn ve ark 1997; Go ve Crowe 2000). IceA daha sonraları bulunmuştur. İki varyantı vardır. IceA 1 peptik ülser oluşumuna ve IL-8 konsantrasyonuna neden olur (Van Doorn ve ark 1998; Peek ve ark 1998).

Kedi ve köpeklerdeki patojenite üzerine olan çalışmalar *H. pylori*'ye göre oldukça yetersizdir. Sitopatojenik etkilerine dayanarak *H. felis*, *H. bizzozeronii*'ye göre daha patojenik bulunmuştur (Peyrol ve ark 1998; Norris ve ark 1999). Buna rağmen *H. pylori*'nin deneysel olarak Beagle ırkı köpeklere uyarlanması sonucu yapılan araştırma da insanlardakine yakın değişimler gözlenmiştir (Rossi ve arkadaşları 1999). *H. heilmannii* kökenli gastritisler *H.pylori*'ye göre daha hafif seyirlidir (Stolte ve ark 1997). Yapılan bir çalışmada, *H. heilmannii* ile infekte 39 insanın 34'ünde şiddetli üst abdominal rahatsızlık saptanmıştır (Heilmann ve Borchard 1991). Bu *H. heilmannii* bildirilen başka çalışmalarda da enfekte insanlarda intermitten epigastrik ağrı ve peptik ülserle bağlı odaksal kanama tespit edilmiştir (Morris ve ark. 1990; Debongnie ve ark 1998; Yang ve ark 1995). *H. heilmannii* aynı zamanda insanlarda primer gastrik düşük dereceli lenfoma ile de ilişkilendirilmiştir (Morgner ve ark 2000; Regimbeau ve ark 1998). 1995 yılında *H. felis* kökenli MALT lenfoma oluşumunu gene ratlarda gözlemlemişlerdir (Nakamura ve ark 2006). O'Rourke ve arkadaşları (2004) *H. heilmannii* kökenli gastrik MALT lenfoma oluşumunu deneysel olarak ratlarda şekillendirmişlerdir. Tüm bunlara rağmen *H. heilmannii* için gerek virulans faktörleri gerek enfeksiyona karşı oluşan immün yanıtı dair yapılmış pek çalışma yoktur. Oysa epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki *H. heilmannii* ile enfekte insanlarda MALT lenfoma ortaya çıkması (%1,5–3,4), *H. pylori* (%0.66) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir oranda meydana gelmektedir (Stolte ve ark 1997). *H. pylori* kökenli lenfomada olduğu gibi gastrik *Helicobacter spp.*'nin antibiyotikle eradikasyonu sonrasında lenfomada klinik olarak gerileme 5 hastada saptanmıştır (Hussell ve ark 1996; Morgner ve ark 2000; Roggero ve ark 1995). Gastrik ülser ve tümörler kedi ve köpeklerde çok daha nadir görülmektedir. NSAID kullanımı gastrik ülserasyonun köpeklerdeki en önemli sebeplerden birisidir ve özellikle antrumda görülmektedir (Guilford ve Strombeck 1996). Bunun yanısıra travma, şok, sepsis, fizyolojik stres ve baş yaralanmaları gibi stresli durumlara maruz kalma da gastrik erozyon ve ülserlerin oluşmasında rol oynamaktadır. Gastrik karsinoma ve lenfoma en sık rastlanan gastrik tümörlerdendir ve özellikle yaşlı hayvanlarda görülmektedir (Happonen 1999). Diğer ve

ark.'nın (2002) 122 köpek üzerinde yaptığı bir çalışmaya göre *Helicobacter spp.* türleri 103 fundus, 101 korpus ve 53 antrum örneğinde saptanmıştır. *H. felis* tespit edilen 6 köpekte kronik aktif gastritis bulundu. Fundus ve korpus *Helicobacter spp.* için midenin primer kolonizasyon bölgesi olarak bulundu. 103 *Helicobacter spp.* pozitif köpeğin 58'inde gastritis saptanmıştır. Tüm *Helicobacter spp.* saptanan vakalarda gastritis şekillenmemesi köpek *Helicobacter spp.*'lerinin de patojenik fenotipleri olabileceğini akla getirmektedir.

Gastrik *Helicobacter spp.* benzer organizmayla infekte olmayan kedilerin infekte olanlara göre mukozadaki histopatolojik değişimler arasında bir korrelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (Neiger ve ark 1998). Ancak bazı araştırmacılar gastrik *Helicobacter spp.* ile enfekte kedilerin enfekte olmayanlara göre mukozadaki histopatolojik değişikliklerin daha şiddetli olduğunu saptamışlardır (Otto ve ark 1994).

Bunun yanısıra *Helicobacter spp.*'nin ektragastrik hastalıklara sebebiyet verdiği iddia edilmiş ve her alanın ilgi odağı halinde olup, çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar *H. pylori* ve arterosklerotik değişiklikler arasındaki ilişkiyi ultrasonografi ile saptamaya çalışmış; ancak anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır (Mc Donald ve ark 2004; Shmuelly ve ark 2005). Ancak Shmuelly ve ark. (2005) cagA pozitif zincir ihtiva eden hastaların daha yüksek risk taşıdığını belirtmişlerdir. Kardiyovasküler sistem hastalarında yapılan son çalışmalarda trombositler veya pıhtılaşma faktörleri aktivasyonu, yangı markerleri, serum lipidlerinde pozitif ilişki saptanmıştır (Nilsson ve ark 2005). Bu pozitif ilişki *H. pylori*'nin bu tarz mekanizmalar üzerinden arterosklerose sebebiyet verdiğine işaret ediyor olabilir (Nilsson ve ark 2005). Diğer bir çalışmada ise *H. pylori*'nin oral uygulanmasından sonra demir emilimindeki azalmanın teorik olarak, meydana gelen atrofik gastritise bağlı gelişmiş olması ve tedavi sonrasında demir emilimin düzelmeye başlamasının belirlenmesi ile ispatlanmıştır (Ciacci ve ark 2004). Aynı şekilde Trimarchi ve ark (2004) yaptığı bir çalışmada *H. pylori* pozitif hastalarda B12 vitamini eksikliğine rastlamışlardır. Hatta bir vaka raporunda *H. pylori* eradikasyonu sonrasında megaloblastik aneminin belirgin şekilde gerilediği saptanmıştır (Kazimierska ve Podlaska 2004). Bunun yanı sıra Tunca ve ark. (2004) *H. pylori* ve migren hastalığı arasında bir ilişki olabileceği iddiası ortaya atmışlardır. Budzynski ve ark. da (2004) benzer bir şekilde infekte hastalarda otonomik sinir sistemi fonksiyonlarında yetersizlik saptamışlardır. Nörolojik hastalıklarla ilgili

olarak gene başka bir çalışmada ise Alzheimer hastalarında, kontrol grubuna oranla *H. pylori*'ye karşı anlamlı derecede yüksek IgG değerine rastlanmıştır (Malaguarnera ve ark 2004). Bazı çalışmalar ise *H. pylori*'nin serum grelin değerini azalttığı, gastrik leptin değerini arttırdığı ve dolayısıyla vücut ağırlığında azalma şekillendirdiğini iddia etmektedir (Osawa ve ark 2005; Kamada ve ark 2005; Tatsuguchi ve ark 2004). Bunlara ilaveten *H. pylori* üst solunum yolu hastalıkları ve otitis media (Pitkaranta ve ark 2005), kronik obstruktif pulmoner hastalık (Roussus ve ark 2005), tip 1 diabet (Candelli ve ark 2004), tip 2 diabet (Lo ve ark 2004), kortizol ve insulin gibi büyüme faktörlerinde hormonal bozukluklar (Baricevic ve ark 2004), diş kaybı (Pearce ve ark 2005), sentral seröz koryoretinopati ve diffuz retinal epitelyomyopati gibi okular hastalıklar (Ahnoux-Zabsonre ve ark 2004), kolesterol safra taşları (Abayli ve ark 2005), HCV pozitif siroz gibi değişik hastalıklarla ilişkilendirilmiş olup, geliştirilmeye ve hayvan modellerine adapte edilmeye uygun, gelecekteki çalışmaların temel noktalarını oluşturmaktadır (Nilsson ve ark 2005). Gastrik karsinomaya sebep vermesi gerekçesiyle çalışmalarda özellikle tercih edilen *H. pylori*'nin yanı sıra *H. felis* ve *H. heilmannii* üzerinde yapılan çalışmalarda da son zamanlarda benzer bulgulara rastlanılmaktadır (Cui ve ark 2004; Nomura ve ark 2004; O'Rourke ve ark 2004).

2.1.10. Teşhis

Warren ve Marshall, 1984 yılında kronik idiopatik gastritisin muhtemel sebebinin bakteri olduğunu iddia ettiklerinde hipotezleri alaylı bir şekilde yadırganmıştı (Genta 2002, Malfertheiner 2007). Ancak bunun üzerine günümüze kadar yapılan çalışmalarla *Helicobacter spp.* keşfedildi ve tanı için birçok yöntem geliştirildi.

Gastrik *Helicobacter spp.*'leri saptayacak tanı metotları invazif ve noninvazif olmak üzere ikiye ayrılır. İnvazif metotlar arasında endoskopik yolla elde edilmiş mide biyopsi örnekleri, fırça sitolojisi, üreaz testi, histolojik muayene, elektron mikroskobu, kültür, PCR ve in situ hibridizasyon yer almaktadır. Noninvazif metodlar arasında serolojik tetkikler, üre nefes testi (UBT) yer almaktadır. *Helicobacter spp.* fırça sitolojisi, histolojik ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve kültür yöntemleriyle direkt olarak görülebilir. Organizmanın varlığı indirekt olarak üreaz test, seroloji ve UBT ile tespit edilebilir. Seroloji ve UBT insanlarda epidemiyolojik çalışmalarda ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. Hayvanlarda PCR, serolojik metot ve UBT rutin uygulamada henüz kullanılamamaktadır (Happonen 1999).

2.1.10.1. Histopatolojik tanı

Histopatolojik metodlarla gastrik *Helicobacter spp.* varlığı ve lokalizasyonu gösterilir. Aynı zamanda mevcut lezyonlar da gözlenir (Turgut ve Ok 2001 p. 147). Endoskopi yardımıyla alınan biopsiler öncelikle nötral % 10'luk tamponlu formalin solusyonu ile fikse edilip parafine gömülür ve Giemsa (Madan ve ark 1988), Hematoksilen-Eosin (HE), Warthin-Starry gümüş boyama (Happonen 1999), Genta (Laine ve ark 1997), Alcian sarısı/toludine mavisi (Leung ve ark 1996) boyama tekniği gibi özel boyama yöntemleriyle boyanır (Chisholm ve Owen 2003; Tugut ve Ok 2001 p. 147). Hematoksilen-Eosin boyama tekniği ile köpeklerde gastrik *Helicobacter spp.* 'leri yakalamak kolay olmaktadır. Sadece spiral organizma aranacaksa, Warthin-Starry metodu en duyarlı boyama tekniği olarak önerilir. Giemsa boyama ise HE'den daha iyi şekilde *Helicobacter spp.*'leri gösterir. Alternatif olarak, HE boyama ile *Helicobacter spp.* yönünden negatif çıkan preparatlar sadece Warthin-Starry veya Giemsa ile de yinelenebilir (Happonen 1999). *H. heilmannii* ve *H. pylori* saptanan sekizer insandan alınan numunelerin histopatolojik karşılaştırmasında *H. heilmannii* enfeksiyonunda mide bezlerinin lumeninde lenfosit infiltrasyonuna rastlanırken, *H. pylori* ile enfekte numunelerde hiç görülmemiştir. Bu bulgu *H. heilmannii*'nin *H. pylori*'ye göre mide lenfoması yönünden daha fazla risk taşıdığı fenomenini destekleyici niteliktedir (Ierardi ve ark. 2001). Genta boyası *Helicobacter spp.*'nin değerlendirilmesi ve histolojik yapıların doğal olarak görülmesi için çok ideal bir metoddur ancak zahmetli ve pahalıdır (El-Zimaity ve ark 1998). Sayeed boyama metodunun ise *Helicobacter spp.*'lerin incelenmesini ve dokuya ait morfolojik yapıların ortaya konmasını sağlayan ucuz, hızlı ve uygulanması kolay bir metot olduğu ortaya konmuştur (Cohen ve ark 1997).

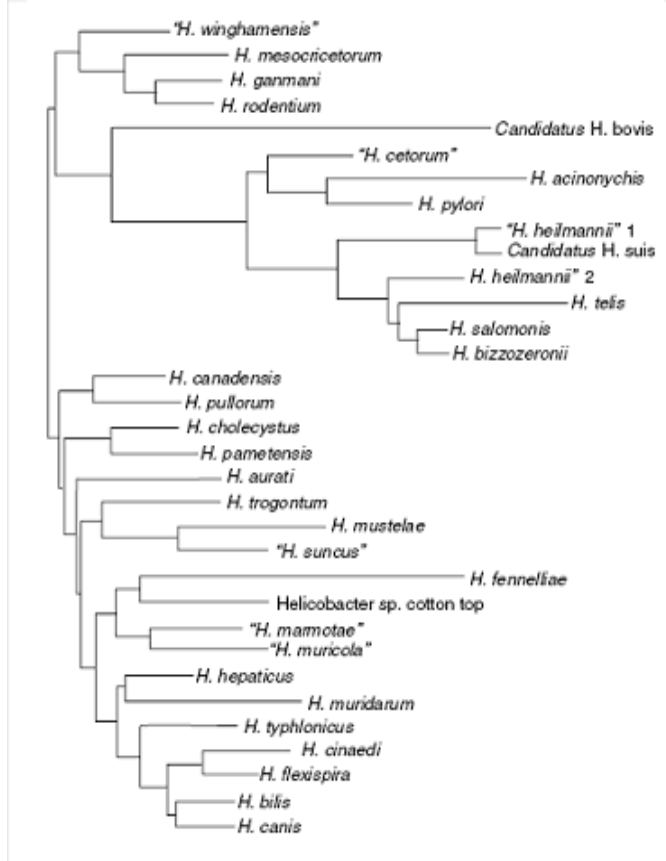
2.1.10.2. Elektron mikroskopisi

TEM ve SEM (scanning electron microscopy) sadece gastrik *Helicobacter spp.*'nin varlığını ortaya koymakla kalmaz aynı zamanda tipik morfolojilerini gösterir (Geyer ve ark 1993; Happonen 1999; Henry ve ark 1987; Lee ve ark 1988; Lockard ve Boler 1970). Bakterinin büyüklüğü, halkaların sayısı, yerleşimi ve polar flagellaların varlığı ve periplazmik fibriller TEM ve SEM ile belirlenir. Köpek ve kedi midesinde sıkça görülen *H. bizzozeronii*, *H. felis*, *H. salomonis* ve *H. heilmannii*'nin ultra yapısı birbirine çok benzer niteliktedir (Stoffel ve ark 2000). Bu yüzden bu benzer türler arasında açıklık getirmek için TEM ve SEM yeterince hassas metotlar değildir

(Happonen 1999). Aynı zamanda elektron mikroskopisi ile bakteri tür ayrımı hem zaman alıcı, hem de masraflı bir yöntemdir. Üstelik örneklerde yüksek sayıda bakteri ihtiva etmesini gerektirmektedir. Bunun için kültürle izolasyondan sonra uygulama yapılsa dahi kültürün bakteriye ait spesifik morfolojik özellikleri bozması, bu durumu zorlaştırmaktadır (Stoffel ve ark 2000).

2.1.10.3. PCR yöntemi ile tanı

Değişik *Helicobacter spp.* türlerini ayırt etmek üzere spesifik PCR analizleri ve DNA sekans analizleri geliştirilmeye çalışılmakta ve hergün sayıları gitgide artmaktadır. 16S rRNA sekanslarının da büyük benzerliğinden ötürü türe özgü güvenilir bir şekilde sınırları belirlenememiştir (Stoffel ve ark 2000). Bugüne kadar *Helicobacter spp.* türlerine ait spesifik ve hassas problemler ve PCR analizi henüz geliştirilememiştir. 16S rRNA ve 23S rRNA genlerinden PCR amplikonlarının RFLP ile polimorfizmler görülebilir. Son yıllarda araştırmacılar *H. felis*, *H. bizzozeroni*, *H. salomonis* ve *H. heilmannii*'yi üreaz gen üzerinden sekans analizini yaparak (Şekil 2-8) ayırt etmeyi başarmışlardır (Solnick ve ark 2003 p. 146). PCR bakterinin deoksiribonukleik asitini (DNA) saptamada çok duyarlı bir testtir. Prob olarak digoxigenin veya UreA gen içeren primerler kullanılır. *Helicobacter spp.* zincirlerinin moleküler tipini saptar. Tükürük ve dışkıda da PCR yöntemiyle analize gidilebilir. Ancak doku kadar güvenilir değildir (Happonen 1999). Gastrik biyopsideki *Helicobacter spp.* yoğunluğu diğer metotlarla gösterilemeyecek kadar az olsa bile PCR ile *Helicobacter spp.* DNA'sı ortaya konulabilir. 16S rRNA geni köpek ve kedilerde sıklıkla belirlenen *Helicobacter spp.* türlerinden *H. felis*, *H. bizzozeronii*, *H. salomonis* ve *H. heilmannii* arasında yüksek oranda benzerlik göstermektedir (Jalava ve ark 1997; 1998, Norris ve ark 1999). Bu nedenle tür ayrımının yapılması için PCR da çok uygun bir teknik değildir (Turgut ve Ok 2001 p. 148). PCR testi 16S rDNA *Helicobacter spp.* spesifik gen fragmentlerinin amplifikasyonu ve gen sekansı ile kombine edilmelidir (Chisholm ve ark 2003). Safra asitleri, intestinal asitler, musin bileşenleri PCR için inhibitör nitelikte maddelerdir ve bu yüzden deneyler özenle ve dikkatle yapılmalıdır (Fox ve ark 2002).



Şekil 2-8: 22 geçerli *Helicobacter spp.* türü için 16SrRNA sekans sonuçları temel alınarak oluşturulan filogenetik ağaç. Solnick ve ark'dan 2003 p. 1172.

2.1.10.4. Hızlı üreaz testi

Gastrik *Helicobacter spp.*'ler güçlü üreaz üreticilerdir (Happonen 1999; Turgut ve Ok 2001 p. 147). Üreaz testinde gastrik mukozal biyopsi örnekleri tamponlanmamış üre taşıyan bölge üzerine yerleştirilir; üreaz üreyi amonyağa çevirir ve pH değişimine bağlı renk değişimi gözlenir (Happonen 1999; Turgut ve Ok 2001 p. 147). Üreaz testi şiddetli enfeksiyonlarda genellikle 1–3 saat içerisinde pozitif sonuç verir. Daha az sayıda bakterinin bulunması halinde bu süre 24 saati bulabilir. Bununla birlikte 37 °C'de inkübe edilen bir üreaz testindeki pozitif sonuç, 22–24 °C'de inkübe edilen bir üreaz testine göre daha hızlı alınabilmektedir. Bu nedenle test sonucunun 1–2 saat gibi kısa bir zamanda alınması istendiğinde ısı uygulaması tavsiye edilir (Happonen 1999; Turgut ve Ok 2001 p. 147). Dokunun miktarını hacim veya sayı olarak ikiye katlamanın, pozitif sonucu yaklaşık 1,5–2 saat kadar kısalttığı saptanmıştır. Kaza ile biyopsi numunesine

kan karışmasının üreaz test sonucunu değiştirmediği belirtilmektedir (Happonen 1999). H₂-reseptor antagonisti kullanan insanlarda üreaz testinin daha tutarsız olduğu bildirilmiştir. (Lerang ve ark 1998).

UBT, *Helicobacter spp.* infeksiyonundaki bakterinin üreaz aktivitesini ortaya koyan önemli bir non invazif metoddur. Üre radyoaktif bir izotop olan ¹⁴C veya radyoaktif olmayan ¹³C ile işaretlenebilir. Uygulama öncesi ve genellikle 30 dk. sonrası nefes örnekleri toplanarak değerlendirilir (Savarino ve ark 1999). Neiger ve ark. (1998), kediler için uygulama sonrası 30 dk bekleyip nefes örneği toplamış ve bu metodu kediler için de oldukça güvenilir olarak saptamışlardır. Cornetta ve ark (1998) deneysel olarak enfekte edilmiş 6 köpek üzerinde üre nefes testini incelemiş ve sonuçları tutarlı bulduklarını bildirmişlerdir. ¹⁴C ile işaretli üre kullanımı düşük maliyetli ve 10 dk gibi kısa sürede sonuç almaya olanak sağlar. Ancak radyoaktif bir izotop olduğundan uygulama için lisanslı özel nükleer tıp departmanı ve ekipman gerektirir. ¹³C radyoaktif özellikli olmadığından daha sık ve güvenle kullanılabilir. Fakat oldukça maliyetli bir metottur (Savarino ve ark 1999).

2.1.10.5. Serolojik tanı

Serolojik testler gastrik *Helicobacter spp.*'lere karşı immün cevap sonucu oluşan dolaşımdaki IgG ve IgA gibi antikorlarının seviyesini belirler. *Helicobacter pylori*'yi belirlemek için bakteriyel aglutinasyon, komplement fikzasyon, lateks aglutinasyon, pasif hemaglutinasyon ve immunogloblotting test metodları kullanılmaktadır. Bununla birlikte enzim bağlı immün assay (ELISA) en yaygın olarak kullanılan, duyarlılığı ve uygulaması kolay bir metottur. Serolojik kitler insanlarda rutin olarak kullanılmaktadır. Fakat hayvanlar için geliştirilmiş ticari bir kit henüz bulunmamaktadır (Turgut ve Ok 2001 p. 148; Happonen 1999) .

2.1.10.6. Kültürle izolasyon

Kültür detaylı bir izolasyonun, sınıflandırmanın ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılabilmesine olanak sağlar. Ancak kültüre etmek özel bir ortamda yavaş üreme gösterdiğinden pek kolay değil, hatta oldukça zordur (Happonen 1999; Turgut ve Ok 2001 p. 148). Bu organizmalar termofilik özellikte, 37°C'de nem derecesinin yüksek olduğu mikroaerobik ortamda optimum üreme gösterirler (Fox ve ark 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar ve çalışma düzeni

Bu araştırmada, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine getirilen farklı ırklara mensup, yaşları 2-11 yıl arasında değişen, 17 dişi ve 23 erkek olmak üzere 40 köpek kullanıldı. Hayvanlar klinik bulguların varlığına göre 2 gruba ayrıldı.

Semptomatik grup (Grup-I)'a dahil edilen 22 köpekte kusma, ot yeme veya yalama, karın ağrısı, kambur duruş, kaprofaji, gıda niteliğinde olmayan maddeleri yeme, sternal pozisyonda yatma, iştahsızlık, ruktus ve meteorismus gibi gastritis şikayetlerinden bir veya daha fazlası mevcuttu.

Aseptomatik grup (Grup-II)'a alınan 18 köpekte herhangi bir şikayet veya semptom mevcut değildi.

Alınan anemneze göre gastrointestinal sisteme ait bulgular değerlendirilen köpeklerin detaylı fiziksel muayeneleri tamamlandıktan sonra tam kan sayımı ve kan biyokimyasındaki değişikliklerin ve anesteziye uygun olup olmadığının belirlenmesi için antikoagülanlı ve antikoagülanlı tüplere venöz kan alındı. Hasta köpeklerin tamamından alınan lateral radyografiler intraabdominal kitle, yabancı cisim varlığı ve organomegali yönünden değerlendirildi. Gastritis semptomunun sekonder nedenlere bağlı olduğu, sekonder enfeksiyona sahip köpekler ve yabancı cisim yutan köpekler çalışmadan çıkartıldı.

3.2. Gastroskopi uygulaması

Endoskopi yapılması endike olan, fakat H₂ reseptör blokörü veya antiasit tedavisi uygulanan hastaların 15 gün süreyle bu ilaçları almalarına ara verildi. Endoskopik muayeneye uygun olduğuna karar verilen köpeklerin 18-24 saat aç kalması sağlandı ve uygulama öncesi son 4 saatte su alımı da engellendi.

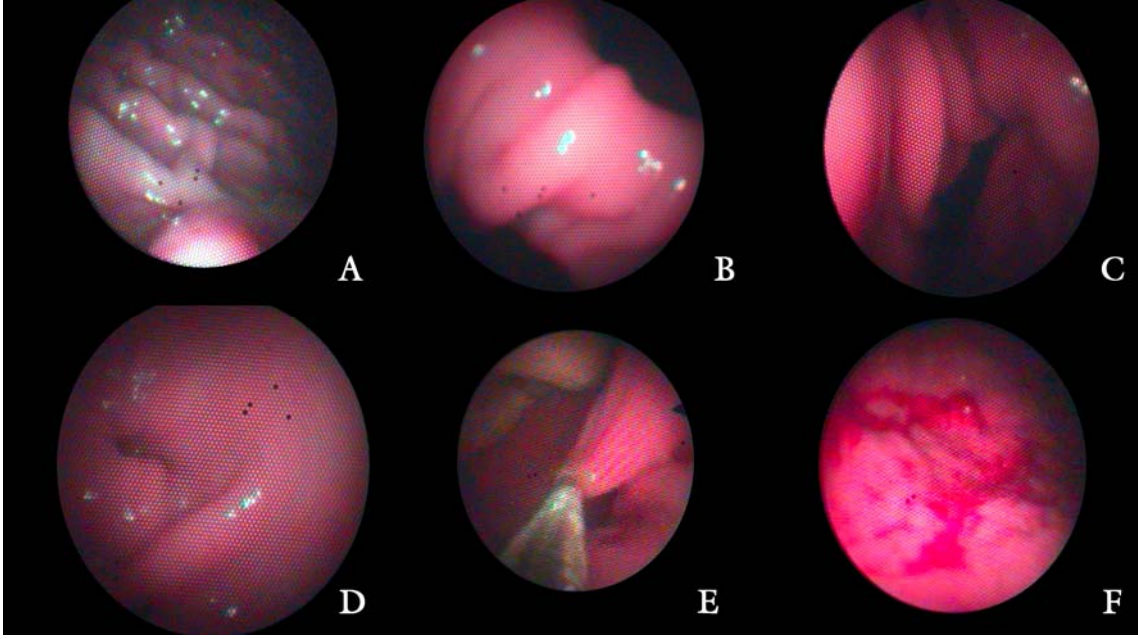
Anesteziye uygun olduğu karar verilen köpeklere ksilazin hidroklorür (Rompun[®]) 3,5 mg/kg dozda İM uygulanarak preanestezisi sağlandı. Preanestezik ilaç uygulamasından 10-15 dakika sonra Ketamin hidroklorür (Ketasol %10[®]) 10 mg/kg dozda İM yapıldı. Sol lateral pozisyonda yatırıldı. Kateterizasyonla damar yolu açıldı.

Ağız padanı yerleştirildi ve entübasyonları sağlandı. Muayene sonuna kadar 3 kanallı EKG cihazı (Petaş Kardiopet 300[®]) ile monitörize edildi.

Gastroskopi uygulaması fleksibl endoskopi cihazına (Vet-VU 2B[®]) bağlanan monitörden (VC-210C[®]) izlenirken, seçilen görüntüler kaydedildi (Disto II MGB recorder) ve çıkarılabilir diske aktarıldı. Gastroskopi uygulamasına oral boşluğun, larenks bölgesinin incelenmesinin ardından özefagusun görüntülenmesi ile devam edildi. Distal özefagustan geçerken değişik derecelerde hava verildi. Gereken durumlarda 30 derece sola, hafif yukarı yön verilerek gastroözefagal sfinkterden geçilerek midenin sırasıyla fundus, korpus, kardiya, antrum ve pilor bölgelerinin incelenmesi yapıldı. Mideye ilk giriş esnasında manevala butonları yukarı gelecek şekilde tutularak mide boşluğu fundus ve korpusun, dolayısıyla mevcut mide içeriğinin görüntüleri sağlandı. Angulus görüntülenene kadar endoskop büyük kurvatur hattında ilerletildi ve burada tüm uygulamalarda endoskopun retrofleksiyonu (J-manevrası) yapılarak proksimal midenin ve kardiya girişinin total inspeksiyonu sağlandı. Daha sonra endoskop düzeltilerek angulustan antrum ve pilorik kanal boyunca yön verilerek midenin total incelenmesi tamamlandı. Geri dönüş esnasında fleksibl biyopsi forcepsi ile 3-5 mm çapında 10-12 adet biyopsi alındı. Yangısal durumlarda pilor bölgesi de dahil edilerek korpus ve fundusun rugal kıvrımlarından biyopsiler alındı (Şekil 3-1). Gastroskopik inceleme esnasında rastlanılan eritem, erozyon, kanama odaklarının varlığı, rugal kıvrımların seyrekleşmesi ya da ödematöz bir hal alması, pilor sfinkterinin ödematöz bir hal alması, spazmik görüntü vermesi, görünür damarlarının belirginleşmesi gibi bulgular endoskopik olarak anormal bulgular olarak değerlendirildi.

3.3. Hızlı üreaz test uygulaması

Biyopsi numunelerinin biri hızlı üreaz testi için ayrılırken, dört tanesi moleküler düzeyde *Helicobacter spp.* suş ayrımı için -20 derecede saklandı. Kalan biyopsi materyalleri histopatolojik inceleme için ayrıldı. Hızlı üreaz test kitleri (RTA Helident[®]) +4°C'de saklanırken testten bir saat önce oda sıcaklığında bekletildi. 25°C'lik ortamda uygulanan hızlı üreaz testinin neticesi 4 saat sonunda değerlendirildi. Sarı olan plakannın mor renge dönüşmesine dayalı renk değişimleri pozitif olarak değerlendirildi.



Şekil 3-1:A. Fundus kıvrımları, B. Angulus, C. J manevrası ile kardiyanın görüntülenmesi, D. Pilor bölgesi, E. Biyopsi alımı, F. Biyopsi alımı sonrası taze kan görülmesi

3.4. Histopatolojik inceleme

Histopatolojik inceleme için İ.Ü.Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen mide örnekleri %10'luk tamponlu formol solusyonunda tespit edilmiş ve rutin işlemlerden geçirilerek parafin blokları hazırlanmıştır. Parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında kesitler alınıp HE, Giemsa ve Warthin-Starry boyaları uygulanmıştır. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelemeye alınmıştır. Hematoksilen-Eosin ile boyanmış mide biopsi örneklerinde histopatolojik değişimler tespit edilirken, spiral bakterilerin varlığı ve yoğunluğunun belirlenmesi için Giemsa ve Warthin-Starry boyamaları tercih edilmiştir. Bakteri yoğunluğunun belirlenmesi açısından Erginsoy ve Sözmen'in (2006) çalışması örnek alınmış ve "negatif , 1+, 2+, 3+" olmak üzere skorlama yapılmıştır. Bu skorlamada 40x'lik bir mikroskobik büyütmede rastgele seçilen üç sahanın aritmetik ortalaması alınmıştır: "-": bakteri yok, "1+": 1-10 bakteri, "2+": 11-25 bakteri. "3+": >25 bakteri olarak değerlendirilmiştir.

3.5. PCR yöntemiyle *Helicobacter spp.* tayini

PCR yöntemi ile analizler İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Bölümünde yapıldı.

3.5.1. Çalışmada kullanılan çözelti ve sıvılar

3.5.1.1. Deoksinukleotid Trifosfatlar:

100mM konsantrasyonda olan her bir deoksinukleotid trifosfat (dNTP)'dan 10mM konsantrasyon sağlayacak şekilde 100 µl alınıp 600 µl dietil pirokarbonatlı (DEPC) su içerisinde çözülerek, küçük hacimlere bölündü ve -20 °C'de saklandı.

3.5.1.2. Primer dizileri:

Ayrıca bu çalışmada GenBank'da hali hazırda bulunan *H. pylori* ve *H. heilmannii tip II* grubuna ait üreaz gen dizisi sekans analizleri üzerinden yeni bir primer dizisi tasarlanıp uygulamaya adapte edilmiştir. Tablo (3.1)'da primerlerin pozisyon ve eritme ısıları (TM) verilmiştir.

Tablo 3-1: *H. pylori* ve *H. heilmannii tip II* grubu için seçilen primerlerin pozisyon, eritme ısıları ve dizileri

adı	pozisyon	TM	dizi
HHCF1	527-549	57	5'TAT GTT TCT ATG TAT GGD CCC AC 3'
HHCF2	605-626	54	5'AYT GCA CCA CTT ATG GYG AAG 3'
HHCR1	1257-1235	62.8	5'GAR TCG GTG TGG ATV GCY ACT TG 3'
HHCR2	1189-1169	60	5'GGT GTG CTD CCC CAG TCT TC 3'
HHCR-heil	803-783	60	5'GCY TTR CCA ATS CCR TGG 3'

3.5.1.3. Taq DNA polimeraz

5ü/µl Taq DNA polimeraz (Fermentas) kullanıldı.

3.5.1.4. Tampon PCR (10x)

KCl	500mM
Tris-HCl	100mM
Tritonx-100	%1
MgCl ₂	35 mM

3.5.1.5. Elektroferez tamponu

Tris borate ethylen diamine teraacetic acid (TBE) tamponu, tris baz, ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) ve borik asitten aşağıdaki oranlarda katılarak hazırlandı.

Tris Baz	108 gr
Borik asit	55 gr
EDTA 0.5M(pH:8.0)	40 ml

1 litreye distile su ile tamamlandı.

3.5.1.6. Etidyum bromür

10 mg/ml olarak hazırlandı. Distile suda manyetik karıştırıcı ile uzun süre çözüldürüldü. +4°C'de ışıktan uzakta saklandı.

3.5.1.7. PCR ürün yükleme tamponu

Bromfenol mavisi	% 0,25
Gliserol	% 30

Hazırlanan tampon +4°C'de saklandı.

3.5.1.8. Agaroz jelin hazırlanması

TBE tamponu kullanım için 10 kez sulandırıldı. Jelin yüksekliği 6,5 mm olacak şekilde gerekli hacimde tampon içinde %1,5 oranında agaroz eritildi. 40-50°C'de

soğutulduktan sonra içine 1 µl etidyum bromür eklendi. Taraklar yerleştirildikten sonra jel döküldü. Jel donduktan sonra taraklar çıkarıldı. Tampon ilave edilerek, tanka son şeklini verecek şekilde yerleştirildi ve örnekler jele yüklendi.

3.5.2. Gastroskopi örneklerinden DNA ekstraksiyonu

- 20°C de saklanan örnekler 20 adetlik gruplar halinde çözündürme için bir gün önceden +4 dereceye alındı. Ticari DNA ekstraksiyon kitinin (Roche High Pure PCR Template Preparation Kit ®) içersindeki kılavuza uyularak talimatlar doğrultusunda örneklerin ekstraksiyonu steril kabinde tamamlandı.

3.5.3. Polimeraz zincir reaksiyonu

Helicobacter spp. varlığının tespiti için ekstraksiyon ürünlerinden 10 µl kullanıldı. Her uygulama için pozitif ve negatif örnekler katıldı. 50 milimol KCl, 10 milimol Tris HCl (pH:8,3), her bir dNTP'den 0,4 milimol; önceden tarif edilmiş primerlerden (5'TAT GTT TCT ATG TAT GGD CCC AC 3'), (5'GAR TCG GTG TGG ATV GCY ACT TG 3') 1 µl (Promega Madison, WI, USA), 0,04 Ü/ml Taq Polimeraz (Fermentas®), 3,5 MgCl₂ ve 30 µl hacme tamamlayacak kadar RNA/DNA free su içeren PCR karışımına eklenerek tüplerin kapağı kapatılıp örnekler PCR aletine (Peltier) yerleştirildi. 94°C'de 3 dakikalık ön ısıtmalı denatürasyon aşamasından sonra, 45 siklus boyunca; 94°C'de 1 dk, 58°C'de 1 dk, 72°C'de 2,5 dk amplifikasyon işlemi uygulandı ve son uzama için 10 dk süre ile 72°C' de bekletildi.

3.5.4. Nested PCR reaksiyonu

Nested PCR'da önceki aşamadan alınan 2µl PCR ürünü Mg konsantrasyonu dışında yukardaki bileşime sahip 38µl'lik PCR karışımına eklendi. Her uygulama için pozitif ve negatif örnekler katıldı. Bu kez *Helicobacter pylori* varlığının tespiti için MgCl₂ konsantrasyonu 2 milimol ve primerler (5'AYT GCA CCA CTT ATG GYG AAG 3'), (5'GGT GTG CTD CCC CAG TCT TC 3') (Promega Madison, WI, USA) olarak belirlendi. PCR karışımı PCR aletine yerleştirilerek 94°C de 3 dakikalık ön ısıtmalı denatürasyon aşamasından sonra, 45 siklus boyunca; 94°C'de 1 dk, 55°C'de 1 dk, 72°C'de 2.5 dk amplifikasyon işlemine, döngü bitimi için son olarak 10 dk süre ile 72°C'e tabii tutuldu.

Helicobacter heilmannii tip II grup varlığının tespiti için diğer primerler(5'AYT GCA CCA CTT ATG GYG AAG 3') (5'GCY TTR CCA ATS CCR TGG 3') (Promega

Madison, WI, USA) kullanıldı. PCR karışımı PCR aletine yerleştirilerek 94°C de 3 dakikalık ön ısıtılmalı denatürasyon aşamasından sonra, 45 siklus boyunca; 94°C’de 1 dk, 55°C’de 1 dk, 72°C’de 1,5 dk amplifikasyon işlemine, döngü bitimi için son olarak 10 dk süre ile 72°C’e tabii tutuldu.

PCR cihazına yerleştirilmeden tüplerin ağızlarının kapalı olup olmadığı iyice kontrol edildi.

3.5.5. PCR ürünlerinin incelenmesi

Her iki aşamanın sonunda ürünler yatay agaroz jel elektroforezinde incelenmiştir. Bu amaçla PCR ürünlerinden 10µl alındı ve 1µl yükleme tamponu ile karıştırıldıktan sonra etidyum bromür içeren %1,5’luk agaroz jelde açılmış kuyucuklara yerleştirildi.

Ayrıca ortama amplifiye olmuş ürünlerde gözlenen bantın büyüklüğünü karşılaştırmamak amacıyla 100 ve 1000 bp DNA markerler (Fermentas, Litvanya) kullanıldı. Yükleme tamponundan sonra 100 milivoltta 20 dk yürütüldü. Ürünlerin görüntülenmesi için jeller UV transilliminatora aktarıldı. *Helicobacter pylori* için 584 bp, *Helicobacter heilmannii tip II* grup için 198 bp büyüklüğünde bantlar pozitif olarak değerlendirildi.

Pozitif örneklerden bazıları sekanslanarak tiplendirildi ve testlerin doğruluğu kontrol edildi.

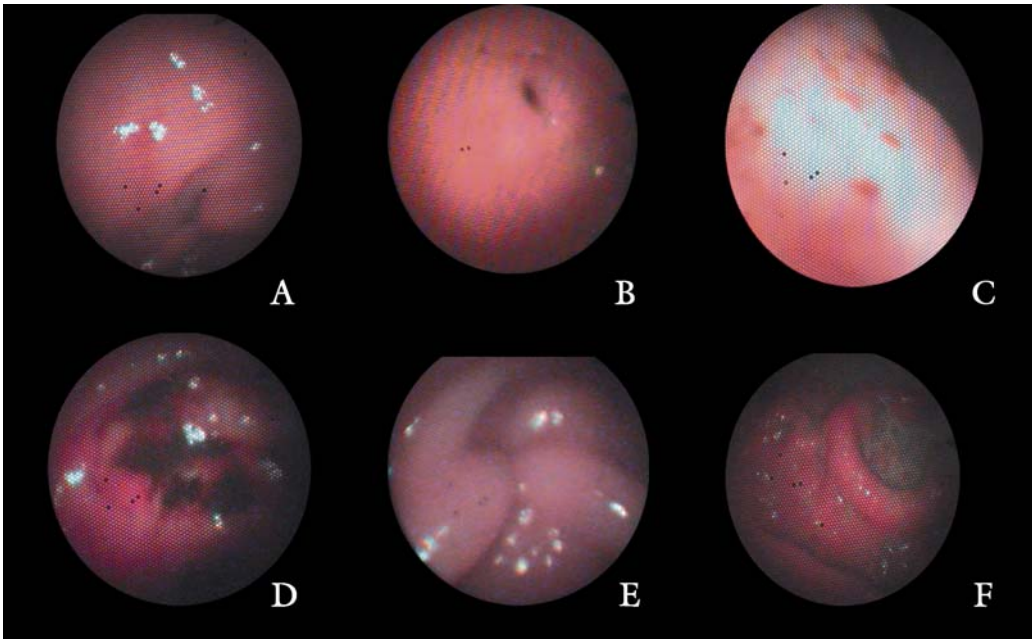
3.5.6. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 13:0 paket programı kullanılmıştır. Gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalar için χ^2 -testi uygulanmıştır .

4. BULGULAR

4.1. Gastroskopi bulguları

Gastroskopik incelemesi yapılan 40 köpeğin 24'ünde hiperemi, ülserasyon, multifokal kanama odakları, küçük kanama odakları, eritem, stenotik sfinkter görüntüleri, rugal kıvrımların kalınlaşması ya da azalması, pürüzlü yüzey gibi anormal gastroskopik bulgular saptandı (Şekil 4-1). Semptomatik gruba (n=22) dahil olan 20 köpekte anormal bulguya rastlanırken 2 köpek normal olarak değerlendirildi. Asemptomatik gruba (n=18) dahil olan köpeklerin 4'ünde gastrit bulgusuna rastlanırken 14 köpekte herhangi bir bulguya rastlanmadı. Semptom gösteren vakalar ile endoskopik incelemede makroskobik olarak anormal bulgu saptanan vakalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önem bulundu ($p<0,001$).



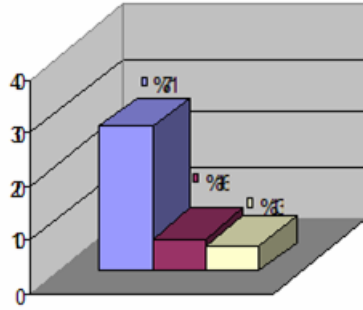
Şekil 4-1: A. Eritem, B. Stenotik pilor görüntüsü, C. Multifokal kanama odakları, D. Ülserasyon, E. Antrum bölgesinde hipertrofik görüntü, F. Fundus kıvrımlarında pürüzlü yüzey ve hiperemi bulgusu

4.2. Hızlı üreaz test sonuçları

22 semptom gösteren köpeğin 11'inde ve asemptomatik olan 18 köpeğin 9'unda hızlı üreaz testi ile pozitiflik elde edildi.

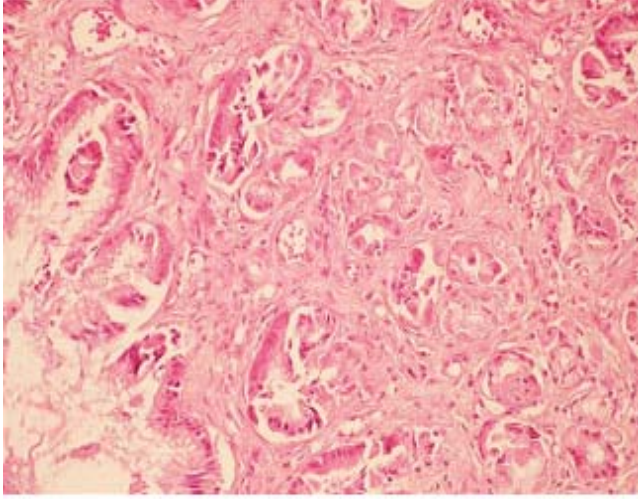
4.3. Histopatoloji bulguları

Histopatolojik inceleme yapılan 40 köpeğin 38'inde anormal değişiklere rastlandı. Genel olarak, histopatolojik olarak anormal değişiklere sahip olguların %71'inde atrofik gastritis, %16'sında hipertrofik gastritis, %13'ünde lenfoplazmositik gastritis belirlendi (Şekil 4-2). Çeşitli anormal değişiklikler saptanan 38 köpeğin 27'sinde atrofik, 6'sında hipertrofik ve 5'inde ise lenfoplazmositik gastritis bulguları saptandı. 27 atrofik gastrit saptanan köpeklerden 16'sı , 5 lenfoplazmositik gastritis saptanan köpeklerden 2'si, 6 hipertrofik gastrit saptanan köpeklerin ise 3'ü semptom göstermektedir.



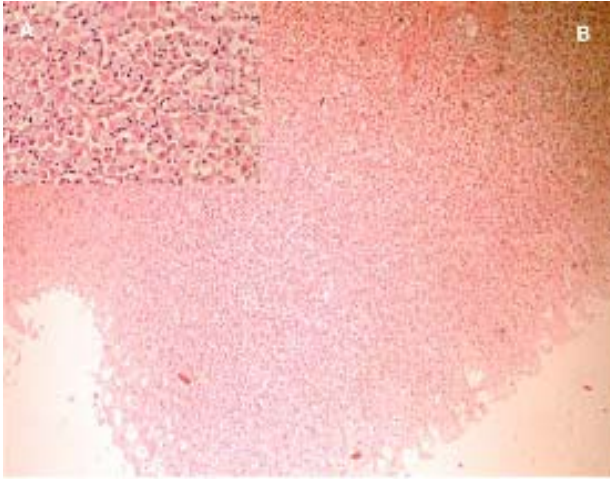
Şekil 4-2: Gastritis tipleri dağılımı. Atrofik %71, hipertrofik %16, lenfoplazmositik %13

Atrofik gastritis şekillenen mide dokularında; hafif düzeyde monosit, lenfosit ve plazma hücrelerin artışı ile karakterize mononükleer yangısel hücre infiltrasyonu ve bakteri yoğunluğu ile doğru orantılı olarak hafiften şiddetliye artan fibrozis ve mide bezlerinde dejenerasyon gözlemlendi (Şekil 4-3).



Şekil 4-3: Atrofik gastritis. H.E.20x

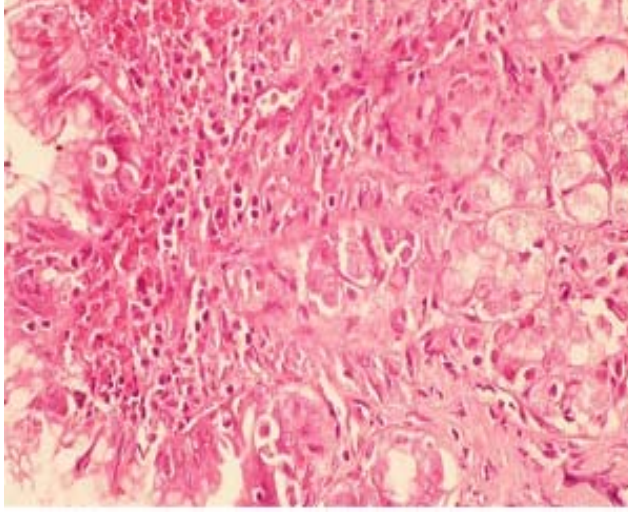
Mevcut mide bez epitellerin sitoplazmalarında vakuoler değişimler, çekirdeklerinde, belirgin karyoreksiz ve karyolizis izlenirken, az sayıda örnekte bezlerde çok hafif dilatasyon ve kistleşme tespit edildi. Ayrıca hafiften şiddetliye varan hemoraji, hiperemi ve belirgin ödem saptandı.



Şekil 4-4: Hipertrofik gastritis. (A:H.E. 10x), B: H.E.4x

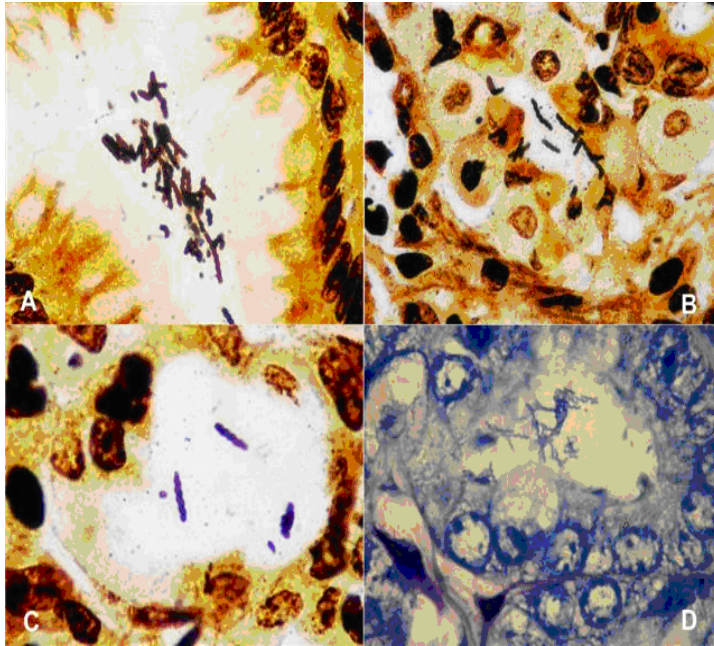
Hipertrofik gastritisli mide örnekleri belirgin bir yangısel hücre infiltrasyonu gelişmeksizin, gastrik bez epitellerinin hiperplazi ve hipertrofilerine bağlı mukozal proliferasyon ile karakterize olduğu belirlendi (Şekil 4-4).

Lenfoplazmositik gastritisli 3 mide örneğinde gastrik bez ve epitellerinde hafif düzeyde dejenerasyon, interglanduler alanlarda şiddetli ve yaygın lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ve lenfoid folliküllerde hafif düzeyde artış gözlemlendi (Şekil 4-5).



Şekil 4-5: Lenfo-plazmositik gastritis. H.E.20x

Gastritisin şiddetine paralel olarak ya hafif yoğunlukta yüzey epitellerini kaplayan mukus içerisinde ve gastrik çukurcularda ya da yoğun miktarda bez lümenlerinde ve parietal hücreler içerisinde bakterilerin lokalize olduğu gözlemlendi (Şekil 4-6).



Şekil 4-6: Yüzeysel gastrik mukusta çok sayıda gözlenen spiral bakteriler. Warthin-Starry 100x. B, C: Gastrik bezin lumeninde spiral bakteriler. Warthin-Starry 100x. D: Gastrik bezin lumeninde çok sayıda spiral bakteriler. Giemsa 100x

Bakteri sıklığı ile gastritis tipi arasında veya gastritis şiddeti arasında istatistiksel olarak bir önem bulunamamıştır. Gastritis şiddeti ile gastritis tipi arasında istatistiksel olarak önem saptandı ($p<0,05$), (Tablo 4.1).

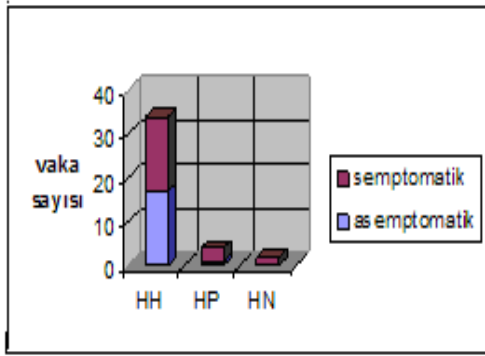
Tablo 4-1: Histopatolojik kesitlerde bakteri sayısının artışına bağlı olarak gastritis tipi ve şiddetinin dağılımı

		A(n=10)	B(n=19)	C(n=8)	D(n=3)
Normal mide mukozası (n=2)		1	1	0	0
Hafif gastritis (n=13)		2	9	1	1
Şiddetli gastritis(n=25)		7	9	7	2
Atrofik gastritis	Hafif	1	7	0	1
	Şiddetli	3	7	6	2
	Toplam	4	14	6	3
Lenfoplazmositik gastritis	Hafif	1	1	1	0
	Şiddetli	2	0	0	0
	Toplam	3	1	1	0
Hipertrofik gastritis	Hafif	0	1	0	0
	Şiddetli	2	2	1	0
	Toplam	2	3	1	0

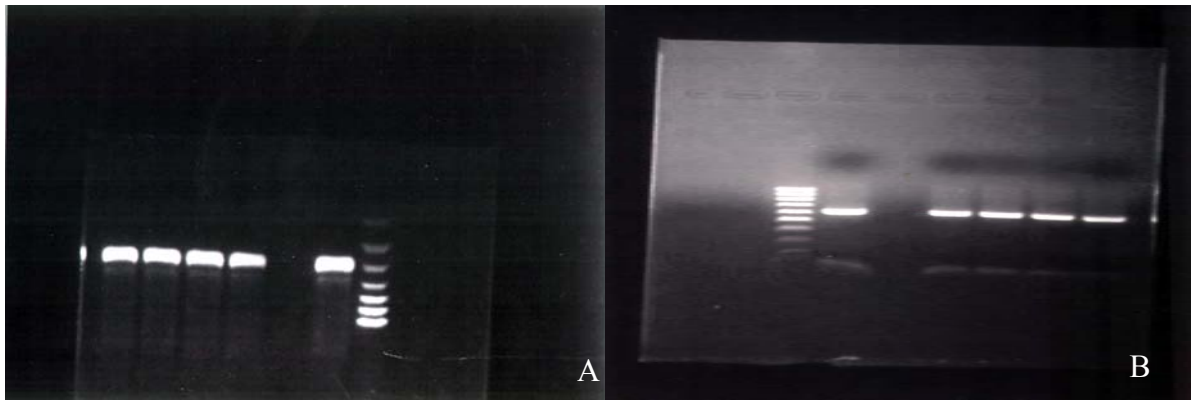
A= sahada bakteri görülmemesi, B= sahada 1-10 adet bakteri varlığı, C= sahada 11-25 adet bakteri varlığı, D= sahada 25'den fazla bakteri varlığı (40x'lık büyütme)

4.4. PCR analizi sonuçları

PCR sonuçlarına göre 40 köpeğin 38'inde *Helicobacter spp.* varlığına rastlandı. 2 köpek ise *Helicobacter spp.* yönünden negatif (HN) olarak saptandı. *Helicobacter spp.*'nin varlığı saptanan 38 örneğin 34'ü *Helicobacter heilmannii tip II* pozitif (HH) ve 4'ü *Helicobacter pylori* pozitif (HP) idi (Şekil 4-8). *Helicobacter heilmannii* tip II grubu birbirine filogenetik olarak çok benzeyen *Helicobacter felis*, *Helicobacter salomonis*, *Helicobacter bizzozeronii* ve *Helicobacter heilmannii* subtiplerini içermektedir. 34 pozitif örnek bu subtiplerden bir ya da bir kaçını ihtiva etmektedir. HH grubu köpeklerin 17'si semptom gösterirken, HP köpeklerin 3'ü, HN'lerin ise her ikisi de semptomatik gruptandı (Şekil 4-7).



Şekil 4-7: HH, HP ve HN saptananlarda semptomatik ve asemptomatik olgulara göre dağılımı



Şekil 4-8: A. HP örneklerinin elektroforez görüntüsü, B. HH örneklerinin elektroforez görüntüsü

4.5. Gastroskopi, histopatoloji, hızlı üreaz testi ve PCR sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi

Aşağıdaki tabloda çalışmada uygulanan tüm tanı metodları ile saptanan negatif ve pozitif bulguların, semptomatik ve asemptomatik grup içerisindeki dağılımı verilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4-2: Teşhis metotlarına göre gastritis varlığı tespit edilen vakalar ve farklı analiz yöntemleri ile *Helicobacter spp.* varlığı saptanan vaka sayıları

Teşhis metotları	Semptomatik grup (n=22)		Asemptomatik grup (n=18)	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Endoskopi	20 (~%91)	2 (~%9)	4 (~%22)	14 (~%78)
Üreaz	11(%50)	11(%50)	9 (%50)	9 (%50)
Histopatoloji	21 (~%95)	1 (~%5)	17 (~%94)	1 (~%5,5)
Spiral bakteri	16 (~%73)	6 (~%27)	14 (~%78)	4 (~%22)
PCR	20 (~%91)	2 (~%9)	18 (%100)	0

I.grup: semptomatik köpekler, II.grup: asemptomatik köpekler, Endoskopi: Endoskopik muayenede makroskobik olarak gastritis teşhis edilenlerin sayısal değeri, Üreaz : Hızlı üreaz test sonucunun sayısal değeri, Histopatoloji: Histopatolojik inceleme neticesinde gastritis teşhis edilen örneklerin sayısal değeri, Spiral bakteri: Histopatolojik incelemede bakteri varlığının tespiti, PCR: PCR analizi neticesinde *Helicobacter spp.* varlığı tespit edilen örneklerin sayısal değeri, Pozitif: var, Negatif: yok.

4.5.1. Gastroskopi ile histopatoloji bulguları

Histopatolojik olarak gastritis teşhisi konan köpeklerin % 63'ünde anormal endoskopik bulgulara rastlanıldı. Histopatolojik olarak şiddetli atrofi saptanan 18 köpeğin 13'ünde, hipertrofi saptanan 5 köpeğin 3'ünde, şiddetli lenfoplazmositik gastritis saptanan 2 köpeğin 1'inde anormal gastroskopik bulgu saptandı. Atrofik gastritis teşhis edilen köpeklerde yaygın olarak erozyon ve multifokal kanama odakları tarzında non-spesifik gastroskobik bulguları belirlenirken, 5 hipertrofik gastritis

saptanan köpeğin sadece 2 tanesinin gastroskopisinde rugal kıvrımların kalınlaşması ve beraberinde spazmik pilor sfinkteri görüntüsü saptandı. Gastroskopik muayenede anormal bulgu rastlanan köpekler ile gastritis varlığı arasında da istatistiksel olarak önem saptanmadı. Histopatolojik olarak 38 gastritisli köpeğin 22'sinde endoskopik olarak anormal bulgu gözlenmesine rağmen histopatolojik olarak gastritis bulunmayan 2 köpekte de anormal bulgu gözlemlendi. Aşağıda gastritis tipi ile anormal bulgu gözlenen köpekler ayrıca değerlendirilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4-3: Histopatolojik olarak saptanan değişik gastritis tiplerinde anormal endoskopik bulgu dağılımı

Gastritis tipi	Atrofik gastritis (n=27)		Hipertrofik gastritis (n=6)		Lenfoplazmositik gastritis (n=5)	
	Hafif (n=9)	Şiddetli (n=18)	Hafif (n=1)	Şiddetli (n=5)	Hafif (n=3)	Şiddetli (n=2)
Gastroskopik bulgu						
Anormal bulgu saptanan olgular	4(~%44)	13(~%72)	0	3(~%60)	1(~%33)	1(%50)

İstatistiksel olarak gastritis tipi ile anormal bulguların saptanması arasında bir anlam bulunmadı.

4.5.2. Gastroskopi bulguları ile hızlı üreaz test sonuçlarının değerlendirilmesi

Gastroskopik muayenede anormal bulgulara rastlanan 24 köpeğin 12'sinde hızlı üreaz testi pozitif olarak sonuçlandı. Gastroskopik bulgular ile hızlı üreaz testi arasında istatistiksel olarak bir önem saptanmadı.

4.5.3. Gastroskopi bulguları ile PCR sonuçlarının karşılaştırılması

HH saptanan 34 köpeğin 19'unda anormal gastroskopik bulgulara rastlanırken, HP saptanan 4 köpeğin 3'ünde anormal gastroskopik bulgular gözlemlendi. PCR ile negatif olarak tespit edilen 2 köpeğin de gastroskopisinde anormal bulgulara rastlandı. HP grubunda anormal gastroskopik bulgu veren 3 köpekten birinde hiperemi gibi non-spesifik bulguya rastlanırken diğer 2'sinde multifokal kanama odaklarına rastlanıldı.

4.5.4. Hızlı üreaz testi ile PCR sonuçlarının karşılaştırılması

HH bulunan 34 örneğin 17'si hızlı test ile pozitif reaksiyon verirken, HP saptanan 4 köpekten sadece +2 derece yoğunlukta bakteri saptanan bir örnekte hızlı test ile pozitif sonuç elde edildi. HN çıkan 1 örnekte ise hızlı test ile pozitif sonuç saptandı.

4.5.5. Histopatoloji ile hızlı üreaz test sonuçlarının değerlendirilmesi

Atrofik gastritis saptanan 27 köpeğin 13'ünde hızlı üreaz testi pozitif netice verdi. Lenfoplazmositik gastritis saptanan örneklerin ise sadece 1'inde pozitiflik yakalanırken; hipertrofik gastritis saptanan olguların 5'inde hızlı üreaz testi pozitif sonuçlandı. Gastritis varlığı veya tipi ile hızlı üreaz test sonuçları arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. Ancak histopatolojik incelemelerde *Helicobacter spp.* varlığının teşhisi ile hızlı üreaz testi analiz sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiki olarak önem bulundu ($p<0,05$). Bakteri sıklığındaki artış ile hızlı üreaz testinde pozitiflik saptanma oranı arasında pozitif bir ilişki bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4-4: Histopatolojik kesitlerde bakteri yoğunluğu ile hızlı üreaz test sonucunun karşılaştırılması

	A(n=10)	B(n=19)	C(n=8)	D(n=3)
Hızlı üreaz testi pozitif sonuçlar	2	10	7	1
Hızlı üreaz testi negatif sonuçlar	8	9	1	2

A=Hiç bakteri görülmemesi, B= sahada 1-10 bakteri görülmesi, C= sahada 11-25 adet bakteri görülmesi, D= sahada 25'den fazla bakteri görülmesi

4.5.6. Histopatoloji bulguları ile PCR sonuçlarının karşılaştırılması

HH gurubu 34 köpeğin 7'sinde histopatolojik olarak bakteri tespit edilemedi. 4 HP olan örneklerin sadece 1'inde bakteri tespit edilemedi. PCR ile negatif saptanan örneklerin ise histopatolojik kesitlerinde de bakteri varlığına rastlanılmadı. *Helicobacter spp.* varlığının teşhisinde histopatolojik yöntem ile PCR analiz sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiki olarak önem bulunmuştur ($p<0,05$).

4.5.6.1. *Helicobacter heilmannii* tip II pozitif bulunan köpeklerin histopatolojik inceleme sonuçları

Bakteri yoğunluğu:

PCR ile *H. heilmannii* pozitif olduğu belirlenen her iki gruptaki toplam 34 örneğin histopatolojik incelemelerinde; 27'sinde spiral bakteri tespit edildi. HH grubuna ait 18 örnekte +1 değerinde bakteri, 7 örnekte +2 değerinde bakteri, sadece biri semptomatik grubuna dahil 2 örnekte ise +3 değerinde yoğun bakteriye rastlandı. +3 değerinde bakteri rastlanan 2 örneğin 1'i semptom gösterirken, +2 değerinde bakteri saptanan örneklerin 5'i de semptomatik grup içindeydi. HH grubuna ait 17 semptomatik köpeğin ise sadece 7'sinde semptom görülmüştür. Ancak bakteri saptanmayan 7 örneğin 4'ü de semptom gösteriyordu. İstatistiksel olarak bakteri sayısındaki artış ile semptom görülme arasında herhangi bir anlam saptanamadı.

Gastritis tipi :

HH saptanan 34 köpekte, 15'i şiddetli seyirli olmakla birlikte toplam 24'ünde atrofik gastritis, 4'ü şiddetli 5 hipertrofik gastritis, 3 hafif düzeyde lenfo-plazmasitik gastritis şekillenmiştir. Bu köpeklerin 2'sinde ise herhangi bir gastritis bulgusu tespit edilmedi. Semptomatik gruba dahil olan 17 HH köpekten 13'ünde atrofik gastritis, 1'inde lenfoplazmositik gastritis, 3'ünde ise hipertrofik gastritis saptanmıştır.

4.5.6.2. *Helicobacter pylori* pozitif saptanan köpeklerin histopatolojik inceleme sonuçları

Bakteri yoğunluğu : HP tespit edilen 1 köpekte hiç bakteri saptanamazken; diğer 3 örnekte ise +1, +2, +3 değerinde bakteri yoğunluğuna rastlanılmıştır. Histopatolojik olarak bakteri varlığına rastlanan köpekler semptom gösteren köpekler olmakla birlikte, sahada hiç bakteri görülmeyen bir köpek asemptomatik gruptandı.

Gastritis tipi: PCR ile *H. pylori* pozitif olduğu belirlenen 4 köpeğin 3'ünde şiddetli atrofik gastritis, 1'inde ise hafif düzeyde lenfoplazmositik gastritis tespit edildi. Lenfoplazmositik saptanan köpekte semptom gözlenmezken; diğer 3 atrofik gastritisli köpekte semptomatik gruptandır. 4 örnekten biri lenfoplazmositik gastritis olmakla birlikte toplam 2 örnekte lenfoid folikül oluşumu gözlenmiştir. Atrofik gastritis şekillenen mide örneklerinde yoğun olarak monosit, lenfosit ve plazma hücrelerinin artışı ile karakterize mononükleer yangısel hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Tüm atrofik gastritisli örneklerde şiddetli fibrozis, bez epitel çekirdeklerinde şiddetli karyorektik ve

karyolitik değişimler ve sitoplazmalarında belirgin vakuoler dejenerasyonlar izlenmiştir. Ayrıca hafiften şiddetliye varan hemoraji, hiperemi ve ödem gelişmiştir.

4.5.6.3. HH ve HP saptanan köpeklerin histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması

Gerek *H. heilmannii* tip II gerekse *H. pylori* ile ilgili enfeksiyonların çoğunluğunda atrofik gastritis gözlenmiştir. *H. pylori* ile ilgili atrofik gastritis olaylarında gerek mononükleer yangısel hücre infiltrasyonları, gerek fibröz bağ doku artışı, gerekse bez epitellerinin sitoplazma ve çekirdeklerinde meydana gelen patolojik değişimler *H. heilmannii*'ye ilgili gastritise oranla daha yaygın ve şiddetlidir. 4 *H. pylori*'li vakanın 2'sinde hafif düzeyde gözlenirken, *H. heilmannii*'li 34 adet örneğin sadece 4'ünde ve çok hafif düzeyde gözlendi. Her iki etkene ilgili olarak gelişen yangısel reaksiyonlarda nötrofil ve eozinofil lökosit izlenmedi.

4.5.6.4. PCR ile negatif olarak tespit edilen örneklerin histopatolojik değerlendirilmesi

PCR ile hem *H. heilmannii* tip II hem de *H. pylori* negatif 2 vakada ise histopatolojik olarak da bakteri varlığı tespit edilmedi. Bu köpeklerin birinde şiddetli lenfoplazmositik gastritis, diğer örnekte de şiddetli hipertrofik gastritis gözlenmiştir. Her iki köpek de semptomatik gruptandı.

5. TARTIŞMA

Mide mukozasının yangılanması anlamına gelen gastritis, akut ve kronik formları bulunan ve köpeklerde oldukça yaygın görülen bir üst gastrointestinal sistem hastalığıdır (Guilford ve Strombeck 1996; Kahn 2008). Her ne kadar hayvanlar arasında en kolay kusan tür köpekler olsa da kronik gastritisli köpekler genellikle asemptomatiktir (Guilford ve Strombeck 1996; Turgut ve Ok 2001 p. 116). Tanıda fiziksel muayene, radyografi, gastroskopi ve histopatoloji metotlarından faydalanılmasının gerekli olduğu belirtilmektedir. Ancak köpeklerde oldukça yaygın bir hastalık olmasına rağmen tanıda tutarlı sonuçlar elde edilemediği gibi birçok olguda biyopsi alımının gerekliliği bildirilmektedir (Güzelbektaş ve Aslan 2004; Simpson 2005 p. 1321). Kronik kusma şikâyetli köpeklerin %35'inde, asemptomatik köpeklerin ise %26-48'inde gastritis mevcuttur (Simpson 2005 p. 1321). Kronik gastritis etyolojisinde insanlarda *Helicobacter spp.* enfeksiyonu önemli rol oynamaktadır. Son yüzyılda, *Helicobacter spp.* türlerinin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır ve her geçen yıl farklı tiplerinin keşfiyle gitgide genişlemiştir (Malferttheiner 2007). Şu anda hayvan ve insanlarda görülen geçerli 23 türü bilinmektedir (On ve ark 2005 pp. 1169-1189). *H.heilmannii* tip II alt grubu ile ilişkilendirilen *H. bizzozeronii/H.felis/H. salomonis* altgrupları köpeklerin midesinde yaygın olarak görülmektedir (Jalava ve ark 1997; Solnick ve ark 1993). Ancak sağlıklı hayvanlarda da yüksek *Helicobacter spp.* prevalanslarının saptanması köpeklerde *Helicobacter spp.* patofizyolojisi ve enfeksiyon seyrinin anlaşılmasını daha da zorlaştırmaktadır. Kaldı ki, *Helicobacter heilmannii* insanlar için de patojen olarak bildirilmiş olup, tüm bunlara rağmen *H. heilmannii* için gerek virulans faktörleri gerekse enfeksiyona karşı oluşan immün yanıtı dair yapılmış pek çalışma yoktur (Stolte ve ark 1997). Oysa epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki *H. heilmannii* ile enfekte insanlarda MALT lenfoma ortaya çıkması (%1,47-3,4), *H.pylori* (%0,66) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir oranda meydana gelmektedir (Stolte ve ark 1997). Bunun yanı sıra, henüz bulaşmada geçerliliği olmasa da köpeklerin midesinde doğal veya deneysel yollarla *H. pylori* saptayan çalışmalar da mevcuttur (Buczolitz ve ark 2003; Rossi ve ark 1999).

Bu çalışmada İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine getirilen 22 gastritis semptomu gözlenen, 18 semptom gözlenmeyen toplam 40 köpeğe gastroskopik muayene ile alınan doku numunelerinden histopatolojik inceleme yapılarak gastritis tipi, şiddeti ve spiral bakteri varlığı araştırıldı. Ayrıca alınan numunelerden hızlı üreaz testi ve PCR analizi ile *Helicobacter spp.* pozitifliği arandı. PCR analizi ile pozitif çıkan numunelerden *H. heilmannii tip II* ve *H. pylori* varlığı araştırıldı. Buna göre semptom varlığı ile gastroskopi sonuçları arasında istatistiksel önem bulundu ($p<0.001$). %71'i atrofik gastritis olmak üzere 40 köpeğin 38'inde de histopatolojik olarak gastritis saptandı. Ancak gastroskopi ile toplam 24 köpekte anormal makroskobik bulguya rastlanıldı. *Helicobacter spp.* pozitifliği hızlı üreaz testi ile %50, PCR analizi ile %95 oranında saptandı. Hızlı üreaz testi ile bakteri yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlam bulundu ($p<0.05$). Köpeklerin 34'ünde (%85) *H. heilmannii tip II*, 4 (%10) köpekte de *H. pylori* pozitifliği saptandı. *Helicobacter spp.* 'lerin köpeklerde gastritis yapıcı etkisine dair istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmedi.

Bu çalışmada uygulanan istatistiksel değerlendirme sonucunda klinik bulgu varlığı ile *Helicobacter spp.* varlığı arasında; gastritis tipi ve şiddeti arasında herhangi bir anlam bulunmazken, gastroskopik bulgular arasında önemli derecede anlam saptanmıştır. Baele ve ark. (2004) ötenazi edilen 17 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada PCR ile 16'sında *Helicobacter spp.* pozitifliği tespit etmişlerdir. 14 köpek üzerinden sitolojik değerlendirme yapabilmişler ve 11 köpekte pozitiflik belirlemişlerdir. Bu %78.5 gibi bir pozitiflik demektir. Bu çalışmada ise histopatolojik değerlendirme ile %75 pozitiflik elde edilmiştir. Bu çalışma ile uyumlu olarak Baele ve ark. (2004) da diagnozda PCR analizininin, sitoloji ve üreaz testine göre çok daha hassas olduğunu bulmuşlardır. De Groote ve ark. (2001), ötenazi edilen 21 köpeğin 19'unda PCR analizi ile HHLO pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışma ile uyumlu olarak De Groote ve ark (2001), Baele ve ark.(2004), Happonen ve ark. (1998), Eaton ve ark (1996) nın çalışmalarında PCR ile %90 üzerinde *Helicobacter heilmannii tip II* pozitifliği elde edilmiştir. Van den Bulck ve ark. da (2005) köpeklerde %82.7 oranında *Helicobacter heilmannii tip II* pozitifliği elde etmişlerdir.

Mikroskobik yöntemlere dayalı tanı metodları mevcut bakteri sayısı az olduğunda yeterince hassas değildir (Chisholm ve Owen 2003). Hızlı üreaz testi *H.*

heilmannii grubu için de tanıda pozitiflik sağlamaktadır. Fakat *H. pylori*'ye nazaran daha değişken ve düşük üreaz özelliği gösterdiklerinden hızlı üreaz testi negatif sonuç verebilir. *H. pylori* ile karşılaştırıldığında *H. heilmannii* grubu için spesifik herhangi serolojik bir test bulunmadığı gibi kültürü de bir o kadar zor ve zahmetlidir (Orel ve ark 2006). Ancak Al-Hamoudi ve ark.'nın (2006) Kanada'dan bildirdikleri bir vakada *H. heilmannii* saptanan bir insanda öncelikle serolojik olarak *H. pylori*'ye karşı da güçlü pozitiflik elde etmişlerdir. Bu durum *H. heilmannii* enfeksiyonunda serolojik olarak yanlış pozitifliklerin saptanabileceğine dair bir kanıt oluşturur. Bu durum, serolojik olarak *H. pylori* prevalansının tarandığı çalışmalarda elde edilen yüksek pozitifliğin de sorgulanması gerektiğine işaret eder. Chisholm ve Owen'in çalışmasında (2003) *H. heilmannii* ile enfekte olduğu saptanan az sayıdaki olguda hızlı test ile pozitiflik elde edilememiştir. *H. heilmannii* grubunun *H. pylori*'ye nazaran daha yama tarzında ve dağınık yerleşimi hızlı üreaz testinde yanlış negatifliklere neden olabileceğinden geç ve zayıf elde edilen pozitiflikler veya şüpheli durumların olası *H. heilmannii* grubu enfeksiyonu olarak tekrar değerlendirilmeleri önerilmektedir (Chisholm ve ark 2003). Bu çalışmada da hızlı üreaz testinde sadece %50 pozitiflik elde edilmiştir. Yanlış negatifliklerin bakteri yoğunluğunun az olması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çünkü üreaz testi pozitif sonuçları ile histopatolojik olarak elde edilmiş bakteri yoğunluğu parametreleri arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Histopatolojik incelemelerde bakterilerin varlıklarının ve yoğunluklarının belirlenmesi açısından yapılan Giemsa ve Warthin-Starry doku boyamalarının uygunlukları daha önceki çalışmalar (Akhtardanesh ve ark 2006; Happonen ve ark 1996; Happonen 1999) ile de ortaya koyulmuştur. Prachasilpchai ve ark.'nın (2007) sonuçları ile uyumlu olarak; skorlama yapılırken bakterilerin özellikle Warthin-Starry ile boyanan dokularda HE ile boyananlara göre çok daha net görüldüğünü ve dolayısıyla sayma işlemi için de daha uygun olduğunu düşünmekteyiz. *Helicobacter spp.* pozitifliği histopatolojik olarak %75, PCR analizi ile %95 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak PCR analizi tanıda diğer yöntemlerle kıyaslandığında en hassas metod olarak bulundu (Baele ve ark 2004; Chisholm ve Owen 2003; Dunn ve ark 1997). Ayrıca bu çalışmada GenBank'da hali hazırda bulunan *H. pylori* ve *H. heilmannii tip II* grubuna ait üreaz gen dizisi sekans analizleri üzerinden yeni primer dizisi dizayn edilerek uygulamaya adapte edildi.

Semptomatik ve asemptomatik grup sonuçlarına göre değerlendirecek olursak, bu çalışmada semptom gösteren köpeklerin histopatolojik kesitlerinin %73'ünde bakteri varlığına rastlanılırken semptom göstermeyenlerin %78'inde histopatolojik olarak spiral bakteri varlığı bulundu. Üreaz test sonuçlarına göre ise hem semptomatik hem asemptomatik grupta %50 pozitiflik saptandı. Semptom gösterenlerin %91'inde, semptom göstermeyen köpeklerin %100'ünde PCR analizi ile *Helicobacter spp.* yönünden pozitiflik elde edildi. Benzer şekilde, Happonen ve ark. (1998), sağlıklı köpeklerin tamamında, gastrik problemlili köpeklerin de % 95'inde spiral mikroorganizma tespit etmişlerdir. Güzelbekteş ve Aslan (2004), yaptıkları bir çalışmada semptomatik köpeklerde %60,9, sağlıklı köpeklerde %60 oranında histopatolojik olarak spiral bakteri varlığı tespit ederek klinik bulgu varlığı ile *Helicobacter spp.* mevcudiyeti arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Neiger ve ark. (1998) kediler üzerinde yaptıkları çalışmada sağlıklı kedilerde %90'ın üzerinde *Helicobacter spp.* prevalansı saptamışlardır. Bu araştırmalarla uyumlu olarak *Helicobacter spp.* nin sıklığı ile gastritis şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Eaton ve ark (1996) da *Helicobacter spp.* prevalansı veya yoğunluğu ile gastritis bulgularının histopatolojik varlığı arasında bir korelasyon saptayamamışlardır. Sağlıklı hayvanlardan oluşturulan 2 grup köpekte %100, 1 grupta %66,7 *Helicobacter spp.* pozitifliği saptamışlardır. Aynı şekilde Yamasaki ve ark (1998), çalışmalarında semptom ve gastrik lezyon saptanan köpekler ile spiral bakteri varlığı arasında bu çalışma ile uyumlu olarak herhangi anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Ancak insanlarda her *H. pylori* enfeksiyonunun hastalıkla sonuçlanmaması durumu, bakteriyel virulans, konağın genetik yatkınlığı ve çevresel faktörler ile açıklanmıştır (Atherton 2006). *H. heilmannii* enfeksiyonunda da konağın verdiği immun yanıtın *H. pylori* enfeksiyonuna oldukça benzer nitelikte olduğu bulunmuştur (Cinque ve ark 2002). İnsanlardaki *H. pylori* enfeksiyonu üzerinde yapılmış olan çalışmalar hayvanlardakine model oluşturmaktadır. Şimdiye kadar *H. pylori* için bulunmuş olan virulans faktörleri aynı şekilde birçok vakada ise hafif seyirli enfeksiyonlar oluşturmaktadır (Veres ve Pehlivanoğlu 2007). Bu konuda mutlak cevaplar bulunmadığı gibi, bu belirsizliğin giderilmesi ancak ileri araştırmalar ile mümkün olacaktır.

Hayvanlar arasında en sık ve kolay kusan tür olan köpekler, gastritis sonucu gelişen mide mukozasında şiddetli yangılanma durumunda bile nadiren kusarlar (Turgut

ve Ok 2001 p. 116). Bu yüzden özellikle kronik gastritisli köpekler genellikle asemptomatiktir (Turgut ve Ok 2001 p. 116). Kronik kusma şikâyetli köpeklerin %35'inde, asemptomatik köpeklerin ise %26-48'inde gastritis saptanmıştır (Simpson 2005 p.1321). Genellikle midelerinde makroskopik lezyonlar yoktur. Bu nedenle birçok olguda teşhis için mide biyopsisi gereklidir (Turgut ve Ok 2001 p. 116). Akhtardanesh ve arkadaşlarının (2006) asemptomatik 57 kedi üzerinde yaptıkları bir çalışmada kedilerin %66,7'sinde histopatolojik olarak kronik gastritis saptamışlardır. Asemptomatik hayvanlarda bu kadar yoğun histopatolojik değişimlerin saptanması bu bulguların klinik açıdan anlamlılığını sorgulatur niteliktedir. Ancak gastrointestinal sistem bulgusu belki de hayvan sahipleri tarafından farkedilemeyecek kadar hafif ve non-spesifik olabilir.

Günümüzde veteriner hekimlikte gastroskopi uygulama ve biyopsi örnek alınımının artmasıyla histopatolojik olarak kronik gastritis tanısında ve sınıflandırılmasında da belirgin bir artış olmuştur (Akhtardanesh ve ark 2006). Redeen ve ark.larının (2003), 488 insan üzerinde yaptığı gastroskopik incelemeye göre uygulama esnasında rugal kıvrımların kaybolması, eritem, erozyon, damarların belirginleşmesi gibi anormal makroskopik bulguları kaydetmişlerdir. Bu bulguların herhangi birinin veya tümünün varlığı ile *H. pylori* varlığı arasında %56, kronik gastritis varlığı arasında %57 'den yüksek bir ilişki saptayamamışlardır. Akhtardanesh ve ark.larının (2006) yaptığı çalışmada gastroskopinin hassaslığı %40 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada da histopatolojik gastritis bulgusu ile endoskopik olarak anormal bulgu varlığı arasında istatistiksel olarak bir önem saptanmadı. Ancak gastritis saptanan örneklerin %63'ünde makroskopik olarak anormal bulgu gözlenerek Redeen ve ark. larının (2003) ve Akhtardanesh ve ark. larının (2006) saptadığı orandan daha yüksek bir ilişki belirlendi. Güzelbektaş ve Aslan ise (2004) çalışmalarında endoskopik muayene verileri ile kronik gastritis tanısı arasında %78.5 gibi oldukça yüksek oranda uyum belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda gastritis saptanmayan örneklerin sayısı sadece 2 tane olduğundan istatistiksel olarak bir anlam saptanamaması muhtemeldir. Bunun yanısıra histopatolojik olarak şiddetli atrofi saptanan köpeklerin %72'sinde endoskopik olarak anormal bulgu gözlendi. Redeen va ark. (2003), endoskopi bulgularını histopatolojik bulgular ile karşılaştırdıklarında “şiddetli” atrofik gastritis saptanan örnekler arasında bir korelasyon saptamışlardır. Rugal kıvrımların kaybolması ile şiddetli atrofik gastritis arasında %85 oranında korelasyon, görünen damarların

belirginleşmesi ile de %87 korelasyon saptamışlardır. Ancak bu çalışmamızda şiddetli atrofik gastritis teşhis edilen köpeklerde, Redeen ve ark. larının (2003) elde ettikleri sonuca yakın bir korelasyon saptanmasına rağmen, gözlenen anormal makroskopik bulgular arasında erozyon ve multifokal kanama odakları gibi non-spesifik makroskopik bulgular daha çoğunluktadır. Hipertrofi gözlenen köpeklerin %60'ında anormal endoskopik bulgu saptanırken, %40'ında makroskopik olarak rugal kıvrımların kalınlaşması ve beraberinde spazmik pylor sfinkteri görüntüsü ile hipertrofi şüphesi uyandıran spesifik bulgular elde edildi. Dheer ve ark. (2002), insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada endoskopi ve histopatoloji arasında tutarsız sonuçlar elde etmişlerdir. Histolojik olarak antral gastrit saptadıkları hastaların yaklaşık %50'sinde endoskopik olarak yangı bulgularına rastlarken; histolojik olarak normal olanların yaklaşık %50'sinde ise endoskopik olarak ciddi antral gastritis bulguları saptamışlardır. Bu sebepten ötürü, tanıda endoskopik incelemenin yetersiz kalabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Gastroskopi gastrointestinal sistem bulgusu olan köpekler için anemnez, dikkatli bir palpasyonla birlikte hastanın mantıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi için son yıllarda gelişmiş en iyi tanı metodlarından biridir. Ancak endoskopi her zaman da hasta için cevap oluşturmayabilir. Endoskopist ve patologlar arasında genellikle %30 gibi bir yanlışlama payı söz konusudur. Hatta farklı patologların bile aynı örneği incelerken muazzam ölçüde farklı sonuçlar elde edebileceği unutulmamalıdır. Pratikte bariz makroskopik bulgular patolojik incelemede normal çıksa dahi uygun tedaviye alınmalıdır. Aynı şekilde endoskopi ile normal saptanan mide görüntüsü de karar verilmeden patoloji cevabı ile teyid edilmelidir (Williams 2004). Bu konudaki diğer bir sorun ise, köpeklerde histopatolojik değerlendirme için geliştirilmiş özel bir değerlendirme sisteminin mevcut olmamasıdır. Biyopsi örneği 2-3 mm ile sınırlı olduğundan submukozal, muskular veya serozal katmanları primer olarak içeren gastrointestinal lenfosarkoma gibi hastalıkların belirlenemeyeceği unutulmamalıdır (Moore 2003). Üstelik daha geç yapılan endoskopik müdahalelerde eroziv gastritis gibi bazı lezyonlar görülmeyebilir (Uysal 2006). Gastritisin tanısında mutlak bir kriter olmadığı gibi araştırmalar için kusursuz olarak tercih edilecek bir altın standartın varlığının söz konusu olmadığı unutulmamalıdır (Dheer ve ark 2002). Akhtardanesh ve ark. (2006), her halükarda tedavinin uygulanıp uygulanmama kararının histopatolojik bulguları gözetmeksizin hayvanlardaki klinik semptomların varlığı ve derecesine göre

alınması gerektiğini vurgulamışlardır (Akhtardanesh ve ark 2006). Bu çalışmada semptom ile histopatolojik olarak saptanan gastritis şiddeti arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlam bulunamamıştır. Lakin, semptom varlığı ile endoskopik incelemede saptanan anormal bulguların varlığı arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki saptanmıştır. Buna göre, bu çalışmanın sonuçları endoskopinin tanıda güvenilir bir yere sahip olduğuna işaret etmektedir. Aynı zamanda histolojik değerlendirme için tercih edilen kriterler her zaman sonuçları etkiler. Henüz kedi ve köpekler için objektif bir değerlendirme metodu geliştirilmemiştir. Araştırmacılar genellikle ya kendi kriterlerini yaratırlar ya da insan gastritisini kategorize etmek için geliştirilmiş olan Sidney sistemini kullanırlar. Happonen (1999) tarafından hem köpek hem kedi üzerinde yapılan çalışmada standart Sidney sistemi ile değerlendirilen grup bariz bir şekilde sağlıklı olan köpek ve kedilerde hafif kronik asemptomatik gastritis ortaya çıkarmıştır. Bu durum insan gastritisini değerlendirmeye yönelik olan standart Sidney sistemini hayvanlara adapte etmenin çok da makul olmadığını gösterebilir. Bunun için söz konusu çalışmada güncelleştirilmiş Sidney sistemi üzerinden modifiye edilmiş görsel bir analog geliştirilmiş olup patoloğlara değerlendirme şeması olarak önerilmiştir (Happonen 1999). Neiger ve ark. (1998) kedilerde yaptığı bir çalışmada ise histopatolojik incelemelerde hafif, orta ve şiddetli gastritis olmak üzere bölgedeki lenfosit birikimine (agregat) bağlı olarak bir sınıflandırma yapmışlardır. Buna göre lenfosit ve lökosit birikimi yoksa gastritis yok, lenfosit birikimi yok ancak sahada 10 lökositten az varsa hafif gastritis, lenfosit birikimi var ve sahada 10- 50 arasında lökosit varsa orta şiddette gastritis, lenfosit birikimi var ve sahadaki lökosit sayısı 50 adetten fazla ise şiddetli gastritis olarak tanımlamışlardır.

Eaton ve ark (1996) bu çalışma ile uyumlu olarak *Helicobacter spp.* prevalansı veya yoğunluğu ile gastritis bulgularının histopatolojik varlığı arasında bir korelasyon saptayamamışlardır. Van der Gaag ve Happe (1989) kronik gastritisin yama tarzında küçük lezyonlar şeklinde oluştuğuna inandıklarından gastroskopi ile alınan küçük biyopsi örneklerinin tanıda yeterli olmayacağı kanısındaydılar; ancak günümüzde yapılan son çalışmalar (Khouri ve ark 2002) her vakadan birkaç tane biyopsi alımının yeterli olacağını düşünmektedirler (Akhtardanesh ve ark 2006).

Kedilerde en sık görülen gastritis tipleri atrofik, lenfoplazmositik ve hipertrofik gastritistir. Kedilerdeki çalışmada atrofik gastritis, insanlarda olduğu gibi en sık rastlanılan gastritis tipi olarak bulunmuştur (Akhtardanesh ve ark, 2006). Oysa ki, diğer

çalışmalarda atrofik gastritisin köpeklerde nadir görüldüğü bildirilmiştir (Simpson 2005). Eaton ve ark (1996) köpeklerde yaptıkları bir çalışmada köpeklerin bir çoğunda hafif lenfoplazmositik gastritis saptamışlardır.

Bu çalışmada da gastritis olgularının %71'i atrofik gastritis olarak saptanmıştır. İnsanlarda *H.pylori* ile ilişkilendirilen atrofik gastritis, gastrik adenokarsinoma gelişimine öncülük etmektedir (El-Omar ve ark 2000; Atherton 2006).

Baele ve ark. (2004) PCR ile 17 köpekten 16 'sında *Helicobacter heilmannii* tip II pozitifliği saptamışlardır. Bunların 15'ini *Helicobacter bizzozeronii* oluşturmaktadır. Aynı şekilde köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda belirgin bir farkla en çok *H. bizzozeronii*' ye rastlanmaktadır (Jalava ve ark 1998; Van den Bulck ve ark 2005). Kedi ve köpeklerin insana HHLO bulaşmasında rezervuar olarak rol oynadığı düşünülmektedir (De Groote ve ark 2001; Stolte ve ark 1994). *H. heilmannii* pozitif saptanan insanların ileri incelemelerinde %78'inin *H. heilmannii* tip I (*Candidatus Helicobacter suis*) ihtiva ettiği, %2,4'ünün sadece *H. heilmannii* tip II ile enfekte olduğu bulunmuştur (Baele ve ark 2004). Ancak lkemizde domuzla içiçe yaşam çok yaygın olmadığından bu oranın düşük olduğu düşünülmektedir. Al-Hamoudi ve ark.'nın (2006) bildirdiği vaka raporunda insanda şiddetli gastritisle seyreden *H. heilmannii* enfeksiyonunun kişinin köpek sahibi olduğundan kısa bir süre sonra ortaya çıktığını bulmuşlardır. Aynı şekilde Orel ve ark.'nın (2006) bildirdiği *H. heilmannii* enfeksiyonuna bağlı flegmonz gastritisli bir çocukta da şikayetler eve yavru köpek alımından sonra ortaya çıkmıştır. Kato ve ark.'nın (2005), bildirdiği bir vaka ise *H. heilmannii* enfeksiyonunun görüldüğü ancak kedi, köpek gibi hiçbir pet hayvanı ile teması olmayan 11 yaşındaki bir çocukla ilgilidir. Van den Bulck ve ark. (2005), insanlardaki mide biyopsi örneklerine bakarak %36,6 oranında *Helicobacter heilmannii* tip I, %21,1 oranında *H. salomonis* pozitifliği saptamışlardır. Köpeklerde *H. salomonis* *H. bizzozeronii*'ye oranla çok daha nadir görüldüğünden akla köpeklerin dışında başka hayvanların da bulaşmada rezervuar olarak rol oynayabileceğini getirmektedir. Bu değerler histopatolojik incelemede spiral bakteri varlığı saptanan örnekler üzerinden yapılan PCR sonuçlarıdır (Van den Bulck ve ark 2005). Ancak yine de, bu diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek bir orandır. Çünkü İtalya'nın güneyinde yapılan bir çalışmada *H. heilmannii* prevalansı insanlarda %0.1 gibi oldukça düşük bir değer olarak saptanmıştır. Aynı bölgede *H. pylori* prevalansı ise %60,7 civarındadır

(Ierardi ve ark. 2001). Güneydoğu İngiltere’de insanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada *H. heilmannii* benzeri organizmaların prevalansı %2,3, *H. pylori* prevalansı ise %16,8 olarak saptanmıştır. Aynı bölgedeki 15 kedinin mide biyopsilerinde 13’ünün *H. heilmannii* grubu yönünden pozitif olduğu bulunmuştur (Chisholm ve Owen 2003). Ülkemizde tür spesifik çok çalışma olmamasına rağmen bilinen *H. pylori* prevalansları oldukça yüksek seyredir. Özden ve ark. (1992) tarafından yapılmış bir çalışmada ülkemizdeki *H. pylori* prevalansı; 7-12 yaş grubunda % 79, 13-18 yaş grubunda % 83, 19-24 yaş grubunda % 75, 25-29 yaş grubunda % 96, 30-34 yaş grubunda % 91, 35-39 yaş grubunda % 83, 40-65 yaş grubunda ise % 94 olarak saptanmıştır.

Ierardi ve ark.’nın (2001), insanlar üzerindeki yaptıkları incelemelerde mononükleer hücre birikiminin *H. heilmannii* enfeksiyonlu gastritlerde *H. pylori* ‘ye oranla daha belirgin olduğunu; hatta gastrik çukurcularda lenfosit birikiminin histopatolojik olarak *H. heilmannii* gastritisi için patognomik bir bulgu olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada ise *H. pylori* ‘ye ilgili atrofik gastritis olaylarında gerek mononükleer yangısel hücre infiltrasyonları ve yoğunluğu gerekse lenfoid foliküllerdeki artış oranı *H. pylori* ‘nin patojenik etkisinin *H. heilmannii* ‘ye oranla daha güçlü karakterde olduğunu ortaya koymaktadır.

Köpeklerin midesinde *H. pylori* birçok çalışmada saptanamamıştır; bu nedenle köpeklerin *H. pylori* taşıyıcısı olmadığına dair genel bir kanı vardır (Eaton ve ark 1996; Hermans ve ark 1995; Kahn 2008; Neiger 1999; Yamasaki ve ark 1998). Yapılan her çalışmada moleküler seviyede *H. pylori* varlığı araştırılmamıştır. Ayrıca *H. pylori* spiral yapıdan kokoid forma dönüştüğünde kültürü yapılamaz. Belki de köpeklerin midesinde oluşan ortam, *H. pylori* ‘nin kokoid forma dönüşmesine neden olarak bakteriyi kültürünün mümkün olmadığı bir safhaya getirebilir (Buczolits ve ark 2003). Ancak 2003 yılında Avusturya’da 4 köpeğe çeşitli sebeplerden ötürü yapılan gastroskopik incelemelerde alınan biyopsilerde 2 köpeğin *H. pylori* ya da ona çok yakın bir tür ihtiva ettiği bulunmuştur (Buczolits ve ark 2003). Rossi ve ark. (1999) Beagle ırkı köpeklerde deneysel olarak *H. pylori* enfeksiyonu oluşturmayı başarmış ve vakalarda kusmanın belirgin olduğu akut semptomların geliştiğini gözlemlemiştir. Aynı şekilde bu çalışmada HP saptanan 4 köpeğin 3’ünde de şiddetli gastrointestinal semptomlar ve hepsinde anormal gastroskopik bulgular mevcuttu. Histopatolojisinde lenfoid folikül oluşumları HH saptananlara oranla daha dikkat çekiciydi. Rossi ve ark.’nın (1999) deneysel olarak

enfekte edilen köpeklerden elde edilen veriler bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermiştir (Rossi ve ark 1999). Histopatolojik olarak insan enfeksiyonunu andıracak şekilde lenfoid folikül oluşumu ve polimorf hücre infiltrasyonu görülmüştür. Aynı şekilde köpeklerde deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonlarda bu çalışmadan farklı olarak, Buczolits ve ark.nın *H. pylori* ya da benzer bir tür saptadıkları köpeklerde histopatolojik olarak herhangi bir anormalliğe rastlamamışlardır.

Sonuç olarak; tanısı diğer yöntemlerle kolay olmayan *Helicobacter spp.* mevcudiyetinin araştırılmasında ve tür ayrımı yapılmasında PCR metodu spesifik olduğu kadar hassas bir yöntemdir. Bu çalışmada GenBank’da hali hazırda bulunan *H. heilmannii tip II* grubuna ait üreaz geni sekans analizleri üzerinden yeni primer dizisi dizayn edildi ve uygulamada güvenilir sonuçlar alındı. Bu konuda mevcut primerlerden daha spesifik olduğu kanaatindeyiz.

Çalışma sonuçlarına göre kronik gastritisli köpeklerde semptom şiddeti ile mevcut olan anormal makroskobik lezyonlar arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlam saptanması gastroskopi metodunun diagnostik önemini bir kez daha vurgular niteliktedir. Çalışmanın histopatoloji sonuçları ile endoskopi bulguları ve semptom varlığı arasında tutarsız sonuçlar olması, köpek için spesifik bir histopatolojik değerlendirme kriterlerinin olmamasından kaynaklanabileceği görüşündeyiz. Ancak asemptomatik köpeklerde de ciddi histopatolojik değişimlerin saptanması ile subklinik seyirli kronik gastritis vakaların tanısında biyopsi alınması ve tedavi kararının primer olarak semptom varlığı ve şiddetine göre verilmesi kanaatine varıldı. *Helicobacter spp.*’lerin köpeklerde gastritis gelişimine olan etkisi istatistiksel olarak ortaya konulmasa da, gerek mide doku organellerinde şekillenen hasar, gerek yangısel hücrelerin yoğunluğu ve gerekse lenfoid folliküllerdeki artış oranı göz önüne alındığında *H. pylori* ’nin kronik gastritisteki patojenik etkisinin *H. heilmannii tip II*’den daha güçlü karakterde olduğu kanısına varıldı.

Köpeklerdeki *Helicobacter spp.* enfeksiyonuna bağlı gastritis olgularının tutarlı sonuçlar vermemesi bu konudaki belirsizliğin açıklanması için ileri çalışmalar gerektirmektedir. Diğer taraftan *H. heilmannii tip II* grubunun pozitif olarak saptandığı köpeklerin oldukça yüksek bir yüzde oluşturması, insanlara bulaşmada köpeklerin rol oynayabileceğini hatırlatmaktadır.

Bu çalışmada diğer önemli bir sonuç olarak, köpeklerin midesinde *H. pylori* pozitifliği ülkemizde ilk kez saptanmış olup, Türkiye gibi insanlarda yüksek *H. pylori* prevalanslarının görüldüğü ülkelerin köpeklerinde *H. pylori* pozitifliğinin de yaygın olma olasılığını akla getirmektedir.

KAYNAKLAR

Abayli, B., Colakoglu, S., Serin, M., ve ark. (2005). *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones. *Clinical Gastroenterology*, **39**, 134-137.

Ağaoğlu, S., Uğra, S., Bozkurt, H., Berkta, M. (1999) Mezbaha Çalışanlarında *Helicobacter pylori* İnsidansı ile Sığır Abomasumunda Bulunan *Helicobacter pylori* Benzeri Spiral Bakteriler Arasındaki İlişki. *Van Tıp Dergisi*, **6**, 15-17.

Ahnoux-Zabsorne, A., Quaranta, M., Mauget-Faysse, M. (2004). Of *Helicobacter pylori* in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy: a complementary study. *J Fr Ophtalmol*, **27**, 1129-1133.

Akhtardanesh, B., Jamshidi, S., Sasani, F., Mohammadi, M., Bokae, S., Salehi, T.Z. (2006). *Helicobacter* spp. infection and gastric lesions in domestic and stray cats. *Veterinarski Arhiv*, **76(6)**, 479-488.

Al-Hamoudi, W.K., Alpert, L., Szilagy, A. (2006). Acute symptomatic gastritis due to *Helicobacter heilmannii*. *Helicobacter*, **11**, 446-450.

Archer, J.R., Romero, S., Ritchie, A.E., ve ark. (1988). Characterization of an unclassified microaerophilic bacterium associated with gastroenteritis. *Journal of Clinical Microbiology*, **26**, 101-105.

Atherton, J., Covacci, A. (1997). Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology*, **13**, 20-24.

Atherton, J.C. (2006). The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases. *Annual Review of Patholog Mech Dis*, **1**, 63-96.

Bağlan, P.H., Sarıay, E., Ahmed, K., Özkan, M., Bozday, G., Bozday, A.M., Özden, A. (2006). Turkish isolates of *Helicobacter pylori* belong to the Middle Eastern genotypes. *Clinical Microbiology and Infection*, **12**, 97-98.

Baricevic, I., Nedic, O., Nikolic, J.A., Bojic, B., Jojic, N. (2004). Circulating insulin-like growth factors in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Clin Biochem*, **37**, 997-1001.

Baele, M., Van den Bulck, K., Decostere, A., Vandamme, P., Hänninen, M.L., Ducatelle, R., Haesebrouck, F. (2004). Multiplex PCR assay for differentiation of *Helicobacter felis*, *H. bizzozeronii*, and *H. salomonis*. *J Clin Microbiol*, **42**, 115-1122.

Berci, G., Forde, K.A. (2000). What lessons have we learned from the past?. *Surgical Endoscopy*, **14**, 5–15.

Bizzozero, G. (1893). Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epitheles zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, **42**, 82–152.

Brearley, M.J., Cooper, J.E., Sullivan, M. (1991). *Color Atlas of Small Animal Endoscopy*. St Louis, PA: Mosby Inc.

Bronsdon, M.A., Goodwin, C.S., Sly, L.I., Chilvers, T., Schoenknecht, F.D. (1991). *Helicobacter nemestrinae* sp. nov., a spiral bacterium found in the stomach of a pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*). *International Journal of Systemic Bacteriology*, **41**, 148-153.

Buczolits, S., Reinhard, H., Rosengarten, R., Busse, H-J. (2003). PCR-based genetic evidence for occurrence of *Helicobacter pylori* and novel *Helicobacter* species in the canine gastric mucosa. *Veterinary Microbiology*, **95**, 259-270.

Budzynski, J., Klopocka, M., Bujak, R., Swiatkowski, M., Pulkowski, G., Sinkiewicz, W. (2004). Autonomic nervous function in *Helicobacter pylori*-infected patients with atypical chest pain studied by analysis of heart rate variability. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **16**, 451-457.

Candelli, M., Rigante, D., Marietti, G., ve ark. (2004). *Helicobacter pylori* eradication rate and glycemic control in young patients with type 1 diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **38**, 422-425.

Chisholm, S.A., Owen, R.J. (2003). Development and application of a novel screening PCR assay for direct detection of *Helicobacter heilmanni* like organisms in human gastric biopsies in Southeast England. *Bacteriology*, **46**, 1-7.

Ciacci, C., Sabbatini, F., Cavallaro, R., ve ark. (2004). *Helicobacter pylori* impairs iron reabsorption in infected individuals. *Dig Liver Dis*, **36**, 455-460.

Cinque, S.M.S., Queiroz, D.M.M., Rocha, G.A., Soares, T.F., Nogueira, A.M.M.F., Faria, A.M.C., Martins-Filho, O.A., Correa-Oliveira, R. (2002). Cellular Immune Responses in *Helicobacter heilmannii* Infection, Evaluation of the Role of the Host and the Bacterium *Digestive Diseases and Sciences*, **47**, 823–830.

Civelek, T., Turgut, K. (1999). Köpek ve kedilerde gastroskopi. *Türk Veteriner Hekimliği dergisi*, **11**,55-62.

Civelek, T., Turgut, K. (2002). Köpek ve kedilerde endoskopi. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*, **14**,32-35.

Cohen, L.F., Sayeeduddin, M., Phillips, C., Shahab, I. (1997). A new staining method for identification of *Helicobacter pylori* and simultaneous visualization of gastric morphologic features. *Mod. Pathol*, **10**: 1160-1163.

Cornetta, A.M., Simpson, K.W., Strauss-Ayali, D., McDonough, P.L., Gleed, R.D. (1998). Use of a [13C] urea breath test for detection of gastric infection with *Helicobacter* spp in dogs. *Am J Vet Res*, **11**, 1364-9.

Cover TL, CAo P, Murthy UK, Sipple MS, Blaser MJ. (1992). Serum neutralizing antibody response to the vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Investigation*, **90**, 913-918.

Cui, G., Koh, T.J., Chen, D., ve ark. (2004). Overexpression of glycine-extended gastrin inhibits parietal cell loss and atrophy in the Mouse stomach. *Cancer Res*, **64**, 8160-8166.

Debongnie, J.C., Donnay, M., Mairesse, J., ve ark. (1998). Gastric ulcers and *Helicobacter heilmannii*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **10**, 251-254.

De Groote, D., van Doorn, L.J., Ducatelle, R., Verschuuren, A., Haesebrouck, F., Quint, W.G., Jalava, K., Vandamme, P. (1999). '*Candidatus helicobacter suis*' a gastric helicobacter from pigs, and its phylogenetic relatedness to other gastrospirilla. *International Journal of Systemic Bacteriology*, **49**, 1769-1777.

De Groote, D., Haesebrouck, F., van Doorn, L.J., Vandamme, P., Ducatelle, R. (2001). Evaluation of a group-specific 16S ribosomal DNA-Based PCR for detection of *Helicobacter bizzozeronii*, *Helicobacter felis*, and *Helicobacter salomonis* in fresh and

parafin-embedded gastric biopsy specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, **39**, 1197-1199.

Dewhirst, F.E., Seymour, C., Fraser, G.J., Paster, B.J., Fox, J.G. (1994). Phylogeny of *Helicobacter* isolates from bird and swine feces and description of *Helicobacter pametensis* sp. nov. *International Journal of Systemic Bacteriology*, **44**, 553-560.

Dheer, S., Levine, M.S., Redfern, R.O., Metz, D.C., Rubesin, S.E., Laufer, I. (2002). Radiographically diagnosed antral gastritis: findings in patients with and without *Helicobacter pylori* infection. *The British Journal of Radiology*, **75**, 805–811

Dieterich, C., Wiesel, P, Neiger, R., ve ark. (1998). Pesence of multiple “*Helicobacter heilmanni*” strains in an individual suffering from ulcers and in his two cats. *Journal of Clinical Microbiology*, **36**, 1366-1370.

Diker, K.S., Haziroglu R., Akan, M., Elik, S.C, Kabakçı, N. (2002). The prevalence, colonization sites and pathological effects of gastric helicobacters in dogs. *Turkish Journal of Veterinary Animal Sciences*, **26**, 345–351.

Dixon, M.F., Genta, R.M., Yardley, J.H., Correa, P. (1996). Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis. Houston 1994. *The American Journal of Surgical Pathology*, **20**, 1161-1181.

Dunn, B.E., Cohen, H., Blaser, M.J. (1997). *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews*, **10**, 720-741.

Eaton, K.A., Morgan, D.R., Krakowa, S. (1989). *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infections and Immunity*, **57**, 1119-1125.

Eaton, K.A., Dewhirst, F.E., Radin, M.J., Fox, J.G., Paster, B.J., Krakowka, S., Morgan, D.R. (1993). *Helicobacter acinonyx* sp. nov., isolated from cheetahs with gastritis. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, **43**, 99-106.

Eaton, K.A., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Tzellas, N., Coleman, B.E., Paola, J., Sherding, R., (1996). Prevalence and varieties of *Helicobacter* species in dogs from random sources and pet dogs: animal and public health implications. *Journal of Clinical Microbiology*, **34**, 3165–3170.

El-Omar, E.M., Carrington, M., Chow, W.H., Mccoll, K.E., Bream, J.H., Young, H.A., Herrera, J., Lissowska, J., Yuan, C.C., Rothman, N., Lanyon, G., Martin, M., Fraumeni, F., Rabki, C.S. (2000). Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, **23**, 398-402.

El-Zimaity, H.M.T., Segura, A.M., Genta, R.M., Graham, D.Y. (1998) Histologic assessment of *Helicobacter pylori* status after therapy: comparison of Giemsa, Diff-Quick, and Genta stains. *Mod. Pathol*, **11**: 288-291.

Erginsoy, S.D., Sözmen, M. (2006). Gastric *Helicobacter*-like Organisms in Stray Cats. *ACTA Vet*, **75**, 91-98.

Fox, J.G., Correa, P., Taylor, N.S., Lee, A., Otto, G., Murphy, J.C., Rose, R. (1990). *Helicobacter mustelae*-associated gastritis in ferrets. An animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in humans. *Gastroenterology*, **99**, 352-361.

Fox, J.G., Dewhirst, F.E., Tully, J.G., Paster, B.J., Yan, L., Taylor, N.S., Collins, Jr. M.J., Gorelick, P.L., Ward, J.M. (1994). *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice. *Journal of Clinical Microbiology*, **32**, 1238-1245.

Fox, J.G., Yan, L.L., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Shames, B., Murphy, J.C., Hayward, A., Belcher, J.C., Mendes, E.N. (1995). *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. *Journal of Clinical. Microbiology*, **33**, 445-454.

Fox, J.G., Chien, C.C., Dewhirst F.E., Paster, B.J., Shen, Z., Melito, P.L., Woodward, D.L., Rodgers, F.G. (2000). *Helicobacter canadensis* sp. nov. isolated from humans with diarrhea as an exemple of an emerging pathogen. *Journal of Clinical Microbiology*, **38**, 2546-2549.

Fox, J.G., Shen, Z., Xu, S., Feng, Y., Dangler, C.A., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Cullen, J.M. (2002). *Helicobacter marmotae* sp. nov. isolated from livers of woodchucks and intestines of cats. *Journal of Clinical Microbiology*, **40**, 2513-2519.

Franklin, C.L., Beckwith, C.S., Livingston, R.S., Riley, L.K., Gibson, S.V., Besch-Williford, C.L., Hook, Jr. R.R. (1996). Isolation of a novel *Helicobacter* species, *Helicobacter cholecystus* sp. nov., from the gallbladders of Syrian hamsters with

cholangiofibrosis and centrilobular pancreatitis. *Journal of Clinical Microbiology*, **34**, 2952-2958.

Franklin, C.L., Gorelick, P.L., Riley, L.K., Dewhirst, F.E., Livingston, R.S., Ward, J.M., Beckwith, C.S., Fox, J.G. (2001). *Helicobacter typhlonius* sp. nov., a novel murine urease-negative *Helicobacter* species. *Journal of Clinical Microbiology*, **39**, 3920-3926.

Geis, G., Suerbaum, S., Forsthoff, B., Leying, H., Opperkuch, W. (1993). Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori*. *Journal of Medical Microbiology*, **38**, 371-377.

Genta R. M. (2002). After gastritis-an imaginary journey into a *Helicobacter-free* world. *Aliment Pharmacol*, **16**, 89-94.

Geyer, C., Colbatzky, F., Lechner, J., Hermanns, W. (1993). Occurrence of spiral-shaped bacteria in gastric biopsies of dogs and cats. *Veterinary Record*, **133**, 18-19.

Go, M.F., Crowe, S.E. (2000). Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*, **29(3)**, 649-671.

Goodwin, C.S., Armstrong, J.A., Chilvers, T., Peters, M., Collins, M.D., Sly, L., Mcconnell, W., Harper, W.E.S. (1989). Transfer Of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *International Journal of Systemic Bacteriology*, **39**, 397-405.

Guilford, W.G., Strombeck, D.R. (1996). Chronic gastric diseases.İçinde: Guilford, W.G.; Center, S.A.; Strombeck, D.R.; Williams, D.A., Meyer, D.J. (3rd Ed). *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia:WB.Saunders Company; 275-302.

Güzelbekteş, H., Aslan, V. (2004). Gastrik anormallik olan köpeklerde endoskopik ve laboratuvar bulguların karşılaştırılması. *Selçuk Üniversitesi Veteriner Bilimsel Dergisi*, **20**, 95-102.

Hänninen, M.L., Happonen, I., Saari, S., Jalava, K. (1996). Culture and characteristics of *Helicobacter bizzozeronii*, a new canine gastric *Helicobacter* sp. *International Journal of Systemic Bacteriology*, **46**,160-166.

Happonen, I., Saari, S., Castren, L., Tyni, O., Hanninen, M.L., Westermarck, E. (1996). Comparison of Diagnostic Methods for Detecting Gastric *Helicobacter*-like Organisms in dogs and cats. *Journal of Comparative Pathology*, **115**, 117-127.

Happonen, I., Linden, J., Sari, S., Karjalainen, M., Hanninen, M.L., Jlavaka, K., Westermarck, E. (1998). Detection and effect of helicobacters in healthy dogs with signs of gastritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc* **213** (12), 1767-74.

Happonen, I. (1999). Canine and feline gastric helicobacters: diagnosis and significance in chronic gastritis. Ph. D. Thesis, Department of Clinical Veterinary Sciences, Section of Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Finland. Erişim 12.07.2005, <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/ela-kliin-vk-happonen-canine.pdf>

Heilmann, K.L., Borchard, F. (1991). Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: Clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut*, **32**, 137-40.

Henry, G.A., Long, P.H., Burns, J.L., Charbonneau, D.L. (1987). Gastric spirillosis in Beagles. *American Journal of Veterinary Research*, **48**, 831-836.

Hermanns, W., Kregel, K., Breuer, W., Lechner, J., (1995). *Helicobacter*-like organisms: histopathological examination of gastric biopsies from dogs and cats. *Journal of Comparative Pathology*, **112**, 307-318.

Hills, B.A., Butler, B.D., Lichtenberg, L.M. (1983). Gastric mucosal barrier: Hydrophobic lining to the lumen of the stomach. *American Journal of Physiology*, **244**, 0561-0568.

Hilzenrat, N., Lamoureux, E., Weinrub, I., ve ark. (1995). *Helicobacter heilmanni*-like spiral bacteria in gastric mucosal biopsies. *Archives of Pathology Laboratory Medicine*, **119**, 1149-1153.

Hussell, T., Isaacson, P.G., Crabtree, J.E., ve ark. (1996). *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Journal of Pathology*, **178**, 122-127.

Ierardi, E., Monno, R.A., Gentile, A., Francavilla, R., Burattini, O., Marangi, S., Pollice, L., Francavilla, A. (2001). *Helicobacter heilmannii* gastritis: a histological and immunohistochemical trait. *Journal of Clinical Pathology*, **54**, 774-777.

Israel, D.A., Peek, R.M. (2001). Review article pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*, **15**, 1271-90.

Jalava, K., Kaartinen, M., Utriainen, M., Happonen, I., Hanninen, M.L. (1997). *Helicobacter salomonis* sp. Nov., a canine gastric *Helicobacter* sp. related to *Helicobacter felis* and *Helicobacter bizzozeronii*. *International Journal of Systemic Bacteriology*, **47**, 975-982.

Jalava, K., On, S.L.W., Vandamme, P.A.R., Happonen, I., Sukura, A., Hanninen, M-L. (1998). Isolation and identification of *Helicobacter* spp. from canine and feline gastric mucosa. *Applied and Environmental Microbiology*, **64**, 3998-4006.

Jalava, K., On, S.L.W., Harrington, C.S., Andersen, L.P., Hänninen, M.L., Vandamme, P. (2001). A cultured strain of “*Helicobacter heilmannii*”, a human gastric pathogen, identified as *H. bizzozeroni*: evidence for zoonotic potential of *Helicobacter*. *Emerging Infectious Diseases*, **7**, 1036-1038.

Kahn C.M. (Ed) (2008). *The Merck Veterinary Manual*. (9th ed) NJ, USA: Merck & Co. Inc. Erişim, 02.06.08
http://merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/present/mvm_about.htm

Kamada, T., Hata, J., Kusunoki, H., ve ark. (2005). Eradication of *Helicobacter pylori* increases the incidence of hyperlipidemia and obesity in peptic ulcer patients. *Dig Liver Dis*, **37**, 39-43.

Kato, S., Ozawa, K., Sekine, H., Ohyauchi, M., Shimosegawa, T., Minoura, T., Inuma, K. (2005). *Helicobacter heilmannii* infection in a child after successful eradication of *Helicobacter pylori*: a case report and review of literature. *Journal of Gastroenterology*, **40**, 94-97.

Kazimierska, E., Podlaska, M. (2004). Macrocytic megaloblastic anaemia in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Pol Merkuriusz Lek*, **17**, 58-59.

Khouri, K., Sayegh, R., Yaghi, C., Honien, K., Gereon, E., Jaode, J.B., Abadigian, G., Nassr, W., Abdel Malak N., Klein L., Slim R. (2002). Role of

endoscopic gastric biopsies in the management of gastritis. A study of 250 consecutive cases. *J Med Liban*, **50**, 146-56.

Krienitz, W. (1906). Ueber das Auftreten von Spirochaetne verschiegener Form im Magen-inhalt bei Carcinoma ventriculi. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **28**, 872-889.

Laine L., Lewin D.N., Naritoku W., Cohen H. (1997). Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal Endoscopy*, **45**, 463-467.

Langenberg, M.L., Tytgat, G.N.J., Schipper, M.E.I., Rietra, P.J.G.M., Zanen, H.C. (1984). Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *The Lancet*, 1348.

Lee, A., Hazell, S.L., O'Rourke, J. (1988). Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. *Infection and Immunity*, **56**, 2843-50.

Lee, A., Phillips, M.W., O'rourke, J.L., Paster, B.J., Dewhirst, F.E., Fraser, G.J., Fox, J.G., Sly, L.I., Romaniuk, P.J., Trust, T.J., Kouprach, S. (1992). *Helicobacter muridarum* sp. nov., a microaerophilic helical bacterium with a novel ultrastructure isolated from the intestinal mucosa of rodents. *International Journal of Systemic Bacteriology*, **42**, 27-36.

Lerang F., Moum B., Mowinckel P., Haug J.B., Ragnhildstveit E., Berge T., Bjørneklett A. (1998) Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H₂-receptor antagonists on the test results. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **33**, 364-369.

Leung, J.K., Gibbon, K.J., Vartanian, R.K. (1996). Rapid staining method for *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *The J. Histotechnol*, **19**, 131-132

Leunk, R.D., Ferguson, M.A., Morgan, D.R., Low, D.E., Simor, A.E. (1990). Antibody to cytotoxin in infection by *Helicobacter pylori*. *J Clinical Microbiology*, **28**, 1181-1184.

Lin, H.H., Lee, S.C., Chu, H.C., Wei-Kuo Chang, W.K., Chao, Y.C., Hsieh, T.Y. (2007). Emergency endoscopic management of dietary foreign bodies in the esophagus. *American Journal of Emergency Medicine*, **25**, 662-665.

Lo, M.K., Lee, K.F., Chan, N.N., ve ark. (2004). Effects of gender, *Helicobacter pylori* and hepatitis B virus serology status on cardiovascular and renal complications in Chinese type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Diabetes Obes Metab*, **6**, 223-230.

Lockard, V.G., Boler, R.K. (1970). Ultrastructure of a spiraled microorganism in the gastric mucosa of dogs. *The American Journal of Veterinary Research*, **31**, 1453-1461.

Lorenz, M.D. (Ed) ve Ferguson, D.C. (1992). Gastrointestinal disorders İçinde Lorenz, M.D., Cornelius, L.M., Ferguson, D.C. *Small. Animal Medical Therapeutics*. Philadelphia, Lippincott; 239-272.

Luck, J.M., Seth, T.N. (1924). Gastric Urease. *Biochemical Journal*, **37**, 1227-1231.

Madan E., Kemp J., Westblom U., Subik M., Sexton S., Cook J. (1988). Evaluation of staining methods for identifying *Campylobacter pylori*. *American Journal of Clinical. Pathology*, **90**, 450-453.

Malaguarnera, M., Bela, R., Alagona, G., Feri, R., Carneolla, A., Penisi, G. (2004). *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *Eur J Intern Med*, **15**, 381-386.

Malfertheiner, P. (2007). *Helicobacter pylori*-a timeless source of Lessons and Research Initiatives. *Helicobacter*, **12**, 85-89.

Marshall, B.J., Warren, J.R. (1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, **4**, 1273-1275.

Marshall, B.J., Barrett, L.J., Prakash, C., McCallum, R.W., Guerrant, R.L. (1990). Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology*, **99**, 697-702.

Marshall, B. J. (2005, 8 Aralık). *Helicobacter* connections. *Nobel Lecture*, pp. 250-277.

Mc Donald, S., Maguire, G.M., Duarte, N., Li Wang, X., Hoy, W.E. (2004). Carotid intima-media thickness, cardiovascular risk factors and albuminuria in a remote Australian aboriginal community. *Artherosclerosis*, **177**, 423-431.

McNulty, C.A., Dent, J.C., Curry, A., UFF, J.S., Ford, G.A., Gear, M.W., Wilkinson, S.P. (1989). New spiral bacterium in gastric mucosa. *Journal of Clinical Pathology*, **42**, 585-591.

Mendes, E.N., Queiroz, D.M., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Moura, S.B., Fox, J.G. (1996). *Helicobacter trogontum* sp. nov., isolated from the rat intestine. *International Journal of Systemic Bacteriology*, **46**, 916-21.

Milli, Ü.H., Hazıroğlu, R. (2000). Veteriner Patoloji. Ankara: Özkan Matbaacılık.

Moore, L. (2003). The advantages and disadvantages of endoscopy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, **18**, 250-253.

Morgan, D.R., Fox, J.G., Leunk, R.D. (1991). Comparison of isolates of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae*. *Journal of Clinical Microbiology*, **29**, 395-397.

Morgner, A., Lehn, N., Andersen, L.P., ve ark. (2000). *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology*, **118**, 821-828.

Morris, A., Ali, M.R., Thompson, L., ve ark. (1990) Tightly spiral shaped bacteria in the human stomach: Another cause of active chronic gastritis? *Gut*, **31**, 139-143.

Murray M. (2000, 4 Ekim) Endoscopy. İçinde *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. PA: WB Saunders Company; 225-233

Nakamura, M., Matsui, H., Murayama, S.Y., Matsumoto, T., Yamada, H., Takahashi, S., Tsuchimoto, K. (2006). Interaction of VEGF to gastric low grade MALT lymphoma by *Helicobacter heilmannii* infection in C57/BL/6 mice. *Inflammopharmacology*, **15**, 115-118.

Neiger, R., C. Dieterich, A. Burnens, A. Waldvogel, I. Corthesy, F. Halter, B. Lauterburg, A. (1998). Schmassmann Detection and prevalence of *Helicobacter* infection in pet cats. *Journal of Clinical Microbiology*, **36**, 634-637.

Neiger, R. (1999). Diagnosis and identification of gastric *Helicobacter* species by polimerase chain reaction in dogs. *Microbial Ecology in Health and Disease*, **11**, 234-240.

Nilsson, H.O., Pietroiusti, A., Gabrielli, M., Zocco, M.A., Gasbarrini, G., Gasbarrini, A. (2005). *Helicobacter pylori* and extragastric diseases-other *helicobacters*. *Helicobacter*, **10(1)**, 54-65.

Nomura, S., Baxter, T., Yamaguchi, H., ve ark. (2004). Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia to preneoplasia in *H. felis*-infected mice. *Gastroenterology*, **127**, 582-594.

Norris, C.R., Marks, S.L., Eaton, K.A., Torabian, S.Z., Munn, R.J., Solnick, J.V. (1999). Healthy cats are commonly colonized with “*Helicobacter heilmannii*” that is associated with minimal gastritis. *Journal of Clinical Microbiology*, **37**, 189-194.

On, S. L., A. Lee, J. L. O'Rourke, F. E. Dewhirst, B. J. Paster, J. G. Fox, and P. A. R. Vandamme. (2005). Genus I. *Helicobacter*. İçinde G. M. Garrity, D. J. Brenner, N. R. Krieg, and J. T. Staley (Ed.), *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. (2nd ed), New York: Springer;1169-1189. Erişim 03.06.2007, <http://www.springerlink.com/content/w3333v0q57876521/>

Orel, R., Mlinaric, V., Stepec, S., Luzar, B., Brencic, E., Cerar, A. (2006). Acute phlegmonous gastritis associated with *Helicobacter heilmannii* infection in a child. *Digestive Diseases and Sciences*, **51(12)**, 2322-5.

O'Rourke, J.L., Grehan, M., Lee, A. (2001). Non-pylori *Helicobacter* species in humans. *Gut*, **49**, 601-606.

O'Rourke, J.L., Dixon, M.F., Jack, A., Enno, A., Lee, A. (2004). Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in an animal model of “*Helicobacter heilmanni*” infection *Journal of Pathology*, **203**, 896-903.

Osawa, H., Nakazato, M., Date, Y., ve ark. (2005). Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J Clin Endocrinol Metab*, **90**, 10-16.

Otto, G., Hazell, S.H., Fox, J.G., ve ark. (1994). Animal and public health implications of gastric colonization of cats by *Helicobacter*-like organisms. *Journal of Clinical Microbiology*, **32**, 1043–9.

Owen, R.J. (1998). *Helicobacter*-species classification and identification. *British. Medicine Bulletin*, **54**, 17-30.

Özden, A., Dumlu, Ş., Dönderci, Ö., Çetinkaya, H., Soylu, K., ve ark. (1992). *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji*, **3**, 664-668.

Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., Chang, Y., Vogelman, J.H., Orentreich, N., Sibley, R.K. (1991). *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **325**, 1127-1131.

Paster, B.J., Lee, A., Fox, J.G., Dewhurst, F.E., Tordoff, L.A., Fraser, G.J., O’rourke, J.L., Taylor, N.S., Ferrero, R. (1991). Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov., *Helicobacter mustelae*, and related bacteria. *International Journal of Systemic Bacteriology*, **41**, 31-38.

Patterson, M.M., Schrenzel, M.D., Feng, Y., Xu, S., Dewhurst, F.E., Paster, B.J., Thibodeau, S.A., Versalovic, J., Fox, J.G. (2000). *Helicobacter aurati* sp. nov., a urease-positive *Helicobacter* species cultured from gastrointestinal tissues of Syrian hamsters. *Journal of Clinical Microbiology*, **38**, 3722-3728.

Pearce, M.S., Steele, J.G., Campbell, D.I., Thomas, J.E. (2005). Tooth loss and *Helicobacter pylori* seropositivity: the Newcastle Thousand Families Cohort Study at age 49-51 years. *Helicobacter*, **10**, 90-94.

Peek, R.M.Jr., Thompson, S.A., Donahue, J.P., Tham, K.T., Atherton, J.C., Blaser, M.J., Miller, G.G. (1998). Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome. *Proc Assoc Am Physicians*, **110**, 531-544.

Peyrol, S., Lecoindre, P., Berger, I., Deleforge, J., Chevallier, M. (1998). Differential pathogenic effect of two *Helicobacter*-like organisms in dog gastric mucosa. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, **30**, 425-433.

Pitkaranta, A., Kolho, K.L., Rautelin, H. (2005). *Helicobacter pylori* in children who are prone to upper respiratory tract infections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **131**, 256-258.

Prachasilpchai, W., Nuanualsuwan, S., Chatsuwana, T., Techangamsuwan, S., Wangnaitham, S., Sailasuta, A. (2007). Diagnosis of *Helicobacter spp.* infection in canine stomach. *Journal of Veterinary Science*, **8(2)**, 139–145.

Price, A.B. (1991). The Sydney System: histological deviation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 209-222.

Rappin, J. (1881). Contribution à l'étude des bactéries de la bouche à l'état normal et dans la fièvre typhoïde. Ph. D. Thesis, Collège de France, Nantes.

Redeen, S., Petersson, F., Jönsson, K.-A., Borch, K. (2003). Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. *Endoscopy*, **35**, 946-950.

Regimbeau, C., Karsenti, D., Durad, V., ve ark. (1998). Low-grade gastric MALT lymphoma and *Helicobacter heilmanni* (*Gastrospirillum hominis*). *Gastroenterology and Clinical Biology*, **22**, 720-723.

Robertson, B.R., O'rourke, J.L., Vandamme, P., On, S.L.W., Lee, A. (2001). *Helicobacter ganmani* sp. nov., a urease-negative anaerobe isolated from the intestines of laboratory mice. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **51**, 1881-1889.

Roggero, E., Zucca, E., Pinotti, G., ve ark. (1995). Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Annual Internal Medicine*, **122**, 767-769.

Rossi, G., Rossi, M., Vitali, C. G., Fortuna, D., Burrioni, D., Pancotto, L., Capecci, S., Sozzi, S., Renzoni, G., Braca, G., Giudice, G.D., Rappuoli, R., Ghiara, P., Taccini, E. (1999). A conventional beagle dog model for acute and chronic infection with *Helicobacter pylori*. *Infection and Immunity*, **67**, 3112-3120.

Roussos, A., Philippou, N., Krietsepi, V. ve ark. (2005). *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, **99**, 279-284.

Salomon, H. (1896). Ueber das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. *Zentralblatt Fuer Bakteriologie, Parasitenkunde Und Infektionskrankheiten*, **19**, 433-442.

Savarino, V., Vigneri, S., Celle, G. (1999). The ¹³C urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, **45**, 18–22.

Schmassmann, A. (1998). Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine*, **104**, 43-51.

Shen, Z., Fox, J.G., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Foltz, C.J., Yan, L., Shames, B., Perry, L. (1997). *Helicobacter rodentium* sp. nov., a urease-negative *Helicobacter* species isolated from laboratory mice. *International Journal of Systemic Bacteriology*, **47**, 627-634.

Shmueli, H., Passaro, D.J., Vaturi, M. ve ark. (2005). Association of CagA *Helicobacter pylori* with aortic atheroma. *Artherosclerosis*, **179**, 127-132.

Shumway, R., Broussard, J.D. (2003). Maintenance of gastrointestinal endoscopes. *Clinical techniques in small animal practice*, **18**, 254-261.

Simmons, J.H., Riley, L.K., Besch-Williford, C.L., Franklin, C.L. (2000). *Helicobacter mesocricetorum* sp. nov., a novel helicobacter isolated from the feces of Syrian hamsters. *Journal of Clinical Microbiology*, **38**, 1811-1817.

Simpson, K.W., Strauss-Ayali, D., McDonough, P.L., Chang, Y.F., Valentine, B.A. (1999). Gastric function in dogs with naturally acquired gastric *Helicobacter* spp. infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **6**, 507-515.

Simpson, K.W. (2005). Diseases of the stomach. İçinde Ettinger, S.J., Feldman, E.C., *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6th ed) St. Louis, PA: Elsevier Saunders; 1311-1325.

Sipponen, P., Kosunen, T.U., Valle, J., Riihelä, M., Seppälä, K. (1992). *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *Journal of Clinical Pathology*, **45**, 319-323.

Sipponen, P. (1994). Gastric cancer - a long-term consequence of *Helicobacter pylori* infection? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **29**, 24-27.

Solnick, J.V., O'Rourke, J., Lee, A., Paster, B.J., Dewhirst, F.E., Tompkins, L.S. (1993). An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans. *Journal of Infectious Disease*, **168**, 379-385.

Solnick, J. V., O'Rourke, J. L., Vandamme, P., Lee, A. (2003). The genus *Helicobacter*. İçinde M. Dworkin (Ed), *The Prokaryotes*. New York: Springer Erişim 01.02.2007, <http://www.springerlink.com/content/k719716444083515/>.

Stanley, J., Linton, D., Burnens, A.P., Dewhirst, F.E., Owens, R.J., Porter, A., On, S.L.W., Costas, M. (1993). *Helicobacter canis* sp. nov., a new species from dogs: an integrated study of phenotype and genotype. *Journal of General Microbiology*, **139**, 2495-2504.

Stanley, J., Linton, D., Burnens, A.P., Dewhirst, F.E., On, S.L.W., Porter, A., Owen, R.J., Costas, M. (1994). *Helicobacter pullorum* sp. nov.—genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiology*, **140**, 3441-3449.

Stoffel, M.H., Friessa, A.E., Burnens, A., Schmassmann, A., Neiger, R. (2000) Distinction of gastric *Helicobacter* spp. in humans and domestic pets by scanning electron microscopy. *Helicobacter*, **5**, 232-239.

Stolte, M., Wellens, E., Bethke, B., ve ark. (1994). *Helicobacter heilmannii* (formerly *Gastrospirillum hominis*) gastritis: An infection transmitted by animals? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **29**, 1061-4.

Stolte, M., Kroher, G., Meining, A., Morgner, A., Bayerdörffer, E., Bethke B. (1997). A comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; **32**, 28-33.

Tams, T.R. (1999). *Small Animal Endoscopy*. (2nd ed). St Louis, PA: Mosby Inc.

Tatsuguchi, A., Miyake, K., Gudis, K., ve ark. (2004). Effect of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *American Journal of Gastroenterology*, **99**, 2121-2127.

Thompson, M.A., Storey, P., Greer, R., ve ark. (1994). Canine-human transmission of *Gastrospirillum hominis*. *Lancet*, **343**, 1605-1607.

Totten, P.A., Fennell, C.L., Tenover, F.C., Wezenberg, J.M., Perine, P.L., Stamm, W.E., Holmes, K.K. (1985). *Campylobacter cinaedi* (sp.nov.) and *Campylobacter fennelliae* (sp.nov.): two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. *The Journal of Infectious Disease*, **151**, 131-9.

Trimarchi, H., Forrester, M., Schropp, J., Pereyra, H., Freixas, E.A. (2004). Low initial vitamin B12 levels in *Helicobacter pylori*-positive patients on chronic hemodialysis. *Nephron Clin Pract*, **96**, 28-32.

Tunca, A., Turkay, C., Tekin, O., Kargili, A., Erbayrak, M. (2004). Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for migraine? A case-control study. *Acta Neurol Belg*, **104**, 161-164.

Turgut, K. ve Ok, M. (2001). *Kedi ve Köpek Gastroenterolojisi*. Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi A.Ş..

Tytgat, G.N. (1991). The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 223-234.

Uysal, E. (2006). Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları. *Güncel Gastroenteroloji*, **10**, 81-92.

Van den Bulck, K., Baele, M., Hermans, K., Ducatelle, R., Haesebrouck, F., Decostere, A. (2005). First report on the occurrence of "*Helicobacter heilmannii*" in the stomach of rabbits. *Veterinary Research of Communications*, **29**, 271-279.

Van Den Bulck, K., Decostere, A., Baele, M., Vandamme, P., Mast, J., Ducatelle, R., Haesebrouck, F. (2006). *Helicobacter cynogastricus* sp. nov., isolated from the canine gastric mucosa. *International Journal of Systemic and Evolutionary Microbiology*, **56**, 1559-1564.

Van der Gaag, I., Happe, N. (1989). Follow-up studies by per oral gastric biopsies and necropsy in vomiting dogs. *Can J Vet Res*, **53**, 468-472.

Van Doorn, L.J., Figueiredo, C., Sann, R., Plaisier, A., Schneeberger, P., de Boer, W., Quint, W. (1998). Clinical relevance of *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, **115**, 58-66.

Vandamme, P., Falsen, E., Rossau, R., Hoste, B., Segers, P., Tytgat, R., De Ley, J. (1991). Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Wolinella* taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of *Arcobacter* gen. nov. *International Journal of Systemic. Bacteriology*, **41**, 88-103.

Veres, G., Pehlivanoglu E. (2007). Helicobacter infectionin pediatrics. *Helicobacter*, **12**, 38-44.

Warren, J. R. (2005, 8 Aralık). *Helicobacter*- The ease and difficulty of a new discovery. *Nobel Lecture*, pp. 292-305.

Werther, J.L. (2000). The gastric mucosal barrier. *Mount Sinai Journal of Medicine* **67(1)**, 41-53.

Williams, D.A. (2004). Gastrointestinal endoscopy in dogs and cats. *29th world congress of the world smal animal veterinary association*. Greece.

Yali, Z., Yamada, M., Wen, M., ve ark. (1998). Gastrospirillum hominis and *Helicobacter pylori* infection in Thai individuals: comparison of histopathological changes of gastric mucosa. *Pathology International*, **48**, 507-511.

Yamasaki, K., Suematsu, H., Takahashi, T., (1998). Comparison of gastric lesions in dogs and cats with and without gastric spiral organisms. *Journal of American Veterinary. Medicine Association*, **212**, 529–533.

Yang, H., Dixon, M.F., Li, X., ve ark. (1995). Acute gastritis associated with infection of large spiral-shaped bacteria. *American Journal of Gastroenterology*, **90**, 307-309.

Yang, H., Goliger, J.A., Song. M., ve ark. (1998). High prevalence of *Helicobacter heilmanni* infection in China. *Digestive Diseases and Sciences*, **43**, 1493.

Yılmaz Y. A. (2004). *Helicobacter pylori*: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004, 182-186.

HAM VERİLER

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ ETİK KURULU****İstanbul University Veterinary Faculty Ethic Committee****Karar No:2005/131****29.09.2005**

Fakültemiz İç Hastalıklar Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Sinem ÜLGEN tarafından hazırlanan “*Gastritis Semptomu Gözlenen Köpeklerin Gastroskopik Değerlendirilmesi: Gastrik Helikobakterin Tanısı ve Önemi*” başlıklı araştırma projesi kurulumuz tarafından incelenmiş ve “**Etik Kurul İlkelerine Uygun Bulunmuştur**”.

Prof.Dr. Tamer DODURKA
Başkan

Prof.Dr. Oya KELEŞ
Başkan Yardımcısı

Doç.Dr. Mustafa ÖZCAN
Raportör

Doç.Dr. Ayşen FIRAT
Üye

Yard.Doç.Dr.Dr. Altan ARMUTAK
Üye

PATENT HAKKI İZİNİ

TELİF HAKKI İZİNİ

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sinem	Soyadı	Güneş
Doğ.Yeri	İzmit	Doğ.Tar.	07.09.1978
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	
Email	sinemulgen@mynet.com	Tel	212 473 70 70- 17 283

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İ.Ü.Veteriner Fakültesi	2001
Lisans		
Lise	Kadıkö Anadolu Lisesi	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	AraştırmaGörevlisi	İstanbul Üniversitesi	2003-2008
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	73	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	63.0	64.5	65
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word, Excel, Powerpoint	iyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Uluslararası yayınlar:

Bakirel U, **Ulgen S**: The role of pericardial effusion in dogs with and without cardiac neoplasia. *Med. Weter.*, 2007:63; 428-431.

Bakirel U, **Ulgen S**, Bakirel T: Effect of combined treatment with carprofen and enalapril on ductus construction in dogs with patent ductus arteriosus. *Med. Weter.*, 2007: 63; 1324 -1327.

Bakirel T, Bakirel U, Üstüner OK, **Güneş SÜ**, Yardibi H: In- vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits *J Ethnopharmacology*. 2008:116; 64–73.

Ulusal yayınlar:

Bakirel U, **Ulgen S**, Mahzunlar H: Bir golden retriever'da patent ductus arteriosus. *JIVS*; 2007:2; 48-59.

Ulgen S, Özkan B, Or ME: Borna hastalığı yeni bir zoonoz mu? *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*; 2004: 34; 273-276.

Kongre Tebliğleri:

Bakirel U, **Ulgen S**, Mahzunlar H: Bir golden retriever'da patent ductus arteriosus. *V. Ulusal Veteriner İç Hast. Kong.* Van 2-5/07/2003.

Bakirel U, **Ulgen S**, Kuşçu B, Şaroğlu M: Köpeklerde perikardiyal efüzyon ve kardiyak tümörlerin ekokardiyografik değerlendirilmesi *II. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi*. Bursa, 10-13/04/2003.

Ulgen S, Özkan B, Yıldız F, Kızıler A, Özer K, Or ME, Gürel A, Barutçu B, Dodurka T: Bir vakada generalize kutanöz plazmositom. *V. Ulusal Veteriner İç Hast. Kong.* Van 2-5/07/2003.

Parkan Yaramış Ç, **Güneş S**, Olgun Erdikmen D, Or ME: Homeopathy in sheep practice. *15th International Congress of Mediterranean Federation For Health and Production of Ruminants* Kuşadası 15-19/05/2007.

Bakırel U, **Güneş S**: Kardiyomegalili köpeklerde radyografik bulgular ile vertebral kalp skoru ve bronş-omur mesafesi arasındaki ilişkin belirlenmesi. *VII. Ulusal Vet. İç. Hast. Kong. Antalya, 2007.*

Bakırel U, **Güneş S**, Meral Y, Bakırel T: Şiddetli mitral regurgitasyonlu köpeklerde ACE inhibitörlerinin subakut ekokardiyografik etkileri. *VII. Ulusal Vet. İç. Hast. Kong. Antalya, 2007*

Bakırel U, **Güneş S**, Meral Y, Bakırel T: Subacute echocardiographic effects of ACE inhibitors in the dogs with severe mitral regurgitation. Türk-Alman günleri Almanya 9-14/04/2008

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Müzik, spor