



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA *Helicobacter pylori*'nin SPESİFİK
FARKLI ANTİJENLERİNE KARŞI GELİŞEN SEROPOZİTİFLİĞİN
ARAŞTIRILMASI VE ÖNEMİ

RÜVEYDA AKÇİN

DANIŞMAN
PROF. DR. BEKİR S. KOCAZEYBEK

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MİKROBİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

İSTANBUL-2022

TEZ ONAYI



BEYAN



İTHAF

Beni her an, her konuda destekleyen canım aileme ve sevgili dostlarıma ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime ilk adım attığım günden itibaren hayata bakış açısından, insani özelliklerinden çok şey öğrendiğim, sabır ve hoşgörü ile akademik ve bilimsel bilgilerini her daim benimle paylaşan, yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Bekir S. KOCAZEYBEK'e

Eğitim ve öğrenimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ömer KÜÇÜKBASMACI ve Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Arif KAYGUSUZ, Prof. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ, Prof. Dr. Gökhan AYGÜN, Prof. Dr. Kenan MİDİLLİ, Prof. Dr. Hrisi BAHAR TOKMAN, Prof. Dr. Fatma KÖKSAL ÇAKIRLAR, Prof. Dr. Sevgi ERGİN, Doç. Dr. Erdal POLAT ve Doç. Dr. Mert Ahmet KUŞKUCU'ya,

Akademik gelişimime ve tezime büyük katkıları olan bunun yanı sıra manevi desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. A. Suat SARIBAŞ'a

Tez projem için hasta örneklerinin eldesinde yardımcı olan Nöroloji Anabilim Dalından Sayın Prof. Dr. Hülya APAYDIN, Prof. Dr. Melda BOZLUOLÇAY, Dr. Öğr. Üyesi Melih TÜTÜNCÜ'ye ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalından Sayın Prof. Dr. Aysun SOYSAL ve Uzm. Dr. Nazan KARAGÖZ SAKALLI'ya

Tez çalışmam için gereken desteği esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Günay CAN, Doç. Dr. Serhat SİREKBASAN, Dr. Öykü DİNÇ, Dr. Öğr. Doçukan ÖZBEY, MSc Ayşe ENGİN'e

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen başta Seroloji/ELISA birimi olmak üzere tüm Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına ve kürsümüzde görevli tüm personellere ayrıca yüksek lisans eğitimimi varlıkları ve destekleri ile güzelleştiren Nigar MİRALİZE ve Özge KURT'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2021-36048

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XVİİ
ABSTRACT.....	XİX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Helicobacter pylori</i>	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2.1. Enfeksiyon Bulaşı	4
2.1.2.2. Prevelans	5
2.1.3. Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	5
2.1.4. Patogenezi	6
2.1.4.1. Virulans Faktörleri	7
2.1.4.2. Konağa Bağlı Gelişen İmmün Yanıt ve Hp'nin İmmün Sistemden Kaçışı (Doğal Bağışıklık).....	10
2.1.5. Hp İle İlişkili Hastalıklar.....	13
2.1.5.1. Dispepsi.....	14
2.1.5.2. Gastrit.....	14
2.1.5.3. Peptik Ülser.....	14
2.1.5.4. Gastrik Kanser.....	15
2.1.5.5. Gastrik Mukoza İlişkili Lenfoid Doku (MALT) Lenfoma	16
2.1.5.6. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)	16
2.1.6. Hp İle İlişkili Ekstra Gastroduodenal Hastalıklar	17
2.1.6.1. Demir Eksikliği Anemisi (DEA).....	17

2.1.6.2. İdyopatik Trombositopenik Purpura (İTP).....	17
2.1.6.3. B12 Vitamin Eksikliği.....	18
2.1.7. Hp Tanı Yöntemleri	18
2.1.7.1. İnvaziv Testler.....	18
2.1.7.2. Non-invaziv Testler.....	20
2.1.8. Hp Tedavisi	22
2.1.9. Hp'ye Karşı Korunma Yolları.....	24
2.2. Sinir Sistemi Anatomisi ve Nörodejeneratif Hastalıklar	24
2.2.1. Nöronlar ve Glia Hücreleri	24
2.2.2. Schwan Hücreleri ve Miyelinizasyon	25
2.2.3. Beynin Kısımları	26
2.2.3.1. Diensefalon	26
2.2.3.2. Telensefalon	26
2.2.3.3. Beyin Sapı (Arka ve Orta Beyin).....	28
2.2.4. Nörodejeneratif Hastalıklar	28
2.2.4.1. Alzheimer Hastalığı (AH)	29
2.2.4.2. Parkinson Hastalığı (PH).....	31
2.2.4.3. Multiple Sclerosis Hastalığı (MS).....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Çalışma Tasarımı ve Planlanması	37
3.2. Çalışma Grupları ve Dahil Edilme/Dışlanma Kriterleri	37
3.2.1. Çalışma Grubu	38
3.2.2. Kontrol Grubu	38
3.3. Çalışmada Kullanılan Testler ve Yöntemler	39
3.3.1. <i>Helicobacter pylori</i> IgG Tespiti	39
3.3.1.1. Test Prensibi.....	39
3.3.1.2. Reaktiflerin Ön Hazırlığı.....	40
3.3.1.3. Test Prosedürü.....	40
3.3.1.4. Validasyon Prokolü.....	42
3.3.1.5. Sonuçların Yorumlanması.....	42
3.3.2. Anti- <i>Helicobacter pylori</i> Western Blot (IgG) Testi.....	42
3.3.2.1. Western Blot Test Prensibi.....	43
3.3.2.2. Reaktifleri Hazırlanması ve Stabilitesi.....	45

3.3.2.3. Serum veya Plazma Örneklerinin Hazırlanması ve Stabilitesi	45
3.3.2.4. İnkübasyon	45
3.3.2.5. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Yorumlanması	47
3.3.3. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA	109
6. KAYNAKLAR	127
HAM VERİLER	154
FORMLAR	155
ETİK KURUL KARARI	156
PATENT HAKKI İZNİ	157
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	158
ÖZGEÇMİŞ	159

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1. <i>Helicobacter pylori</i> ELISA IgG (G1022) Vircell kit içeriği.....	40
Tablo 3-2. Hp EUROLINE-WB test kitindeki antijenler ve özgüllükleri.	43
Tablo 3-3. EUROLINE-WB (IgG) test kiti içeriği.	44
Tablo 4-1. Hp-IgG reaktif saptanan çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktivite ve WB/Hp-IgG pozitiflik/negatiflik sonuçları.....	52
Tablo 4-2. AH grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktifleri ve WB/Hp-IgG testinde Hp antijenlerin reaktivite dağılımı ile reaksiyon şiddet düzeyleri.	54
Tablo 4-3. PH grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktifleri ve WB/Hp-IgG testinde Hp antijenlerin reaktivite dağılımı ile reaksiyon şiddet düzeyleri.	59
Tablo 4-4. MS grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktifleri ve WB/Hp-IgG testinde Hp antijenlerin reaktivite dağılımı ile reaksiyon şiddet düzeyleri.	65
Tablo 4-5. Kontrol grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktifleri ve WB/Hp-IgG testinde Hp antijenlerin reaktivite dağılımı ile reaksiyon şiddet düzeyleri.	78
Tablo 4-6. WB/Hp-IgG testi pozitif saptanan çalışma ve kontrol grubu olgularında Hp'nin spesifik ve non-spesifik antijen immünreaktiflik sıklıklarının dağılımı.	86
Tablo 4-7. WB/Hp-IgG testi sonucu pozitif saptanan çalışma grupları ve kontrol grubu olgularında Hp'nin spesifik ve non-spesifik immünreaktif antijenlerinin reaksiyon şiddet düzeyleri.....	87
Tablo 4-8. AH ve KG olguları arasında yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.	88
Tablo 4-9. WB/Hp-IgG pozitif AH ve KG olgularının cinsiyet ve yaşa göre ayrıca Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddeti düzeylerinin karşılaştırılmaları.	90
Tablo 4-10. PH ve KG olguları arasında demografik verilere göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.	92
Tablo 4-11. WB/Hp-IgG pozitif PH ve KG olgularının yaş ve cinsiyete göre, ayrıca Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeylerinin karşılaştırılmaları.	94

Tablo 4-12. PH grubunda univaryant analizde anlamlı saptanan değişkenlerin multivaryant lojistik regresyon analiz sonuçları.	96
Tablo 4-13. MS ve KG olguları arasında yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.	97
Tablo 4-14. WB/Hp-IgG pozitif MS ve KG olgularının yaş ve cinsiyete göre, ayrıca Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeylerinin karşılaştırılmaları.	99
Tablo 4-15. MS grubunda univaryant analizde anlamlı saptanan değişkenlerin multivaryant lojistik regresyon analiz sonuçları.	101
Tablo 4-16. MS'in alt grupları arasında cinsiyet ve yaşa göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.	102
Tablo 4-17. WB/Hp-IgG pozitif MS'in alt gruplarının cinsiyet ve yaşa göre ayrıca Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddeti düzeylerinin karşılaştırılmaları.	104
Tablo 4-18. Total çalışma grubu ve KG olguları arasında cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.	105
Tablo 4-19. WB/Hp-IgG pozitif total çalışma ve kontrol grubu olgularının cinsiyete ve Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeylerinin karşılaştırılmaları.	107
Tablo 4-20. Total çalışma grubunda univaryant analizde anlamlı saptanan değişkenlerin multivaryant lojistik regresyon analiz sonuçları.	108

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Hp'nin, basil ve kokoid formunu gösteren elektron mikrografi (EM) (37).	6
Şekil 2-2. (A) Hp ile enfekte olmayan epitel hücreleri (B) CagA-pozitif Hp ("sinek kuşu" fenotipi) ile enfekte olmuş epitel hücrelerin görünümü (53).	10
Şekil 2-3. Hp'nin patogenezi ve enflamatuara karşı immün yanıtı (68).	12
Şekil 2-4. Hp ile ilişkili gastroduodenal hastalıklar.	13
Şekil 2-5. Nöron yapısı (128).	25
Şekil 2-6. İnsan beyninin başlıca anatomik alt bölümleri (130).	26
Şekil 2-7. Korteksin frontal, parietal, temporal ve oksipital loplarını gösteren serebral hemisferler (131).	28
Şekil 2-8. Normal ve AH'li beynin karşılaştırılması (138).	30
Şekil 2-9. Normal ve PH'li beynin karşılaştırılması (144).	32
Şekil 2-10. MS lezyonlarının topografisi (152).	33
Şekil 2-11. Beyaz ve gri madde lezyonları. Erken aktif beyaz madde demiyelinizasyonu üç ana kategoriye ayrılır. En yaygın tipler Model I ve II perivasküler ve parankimal T hücre infiltrasyonu ile mononükleer fagositlerdir. Model II ayrıca immünoglobulin ve kompleman birikimi ile ayırt edilebilir. Model III, oligodendrosit apoptoza, oligodendrogliopati eşlik eder. Bu lezyonlar viral, toksik ve iskemik süreçlere benzer ve yıkıcı olabilir (152).	34
Şekil 3-1. <i>Helicobacter pylori</i> IgG ELISA 96 kuyucuklu plak.	41
Şekil 3-2. EUROLINE-WB (IgG) test kiti içeriğinde bulunan blot stripleri.	44
Şekil 3-3. İnkübasyonda kullanılan shaker cihazı (VWR, San Diego, ABD).	46
Şekil 3-4. Substrat inkübasyonu sonucunda oluşan stripler üzerinde oluşan bantlar.	47
Şekil 3-5. Masaüstü bilgisayara entegre EUROIMMUN AG yatay tarayıcı.	48
Şekil 3-6. Kontrol stripi değerlendirme matrisi.	49
Şekil 4-1. AH ve KG olguları arasında, Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının yüzdelik değeri olarak karşılaştırılmaları.	89
Şekil 4-2. AH ve KG olgularında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı.	91
Şekil 4-3. PH ve KG olguları arasında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin sıklıklarının yüzdelik değeri olarak karşılaştırılmaları.	93

Şekil 4-4. PH ve KG olgularında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı.....	95
Şekil 4-5. MS ve KG olguları arasında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları.	98
Şekil 4-6. MS ve KG olgularında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı.....	100
Şekil 4-7. MS'in alt grupları ve KG olguları arasında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları.	103
Şekil 4-8. Total çalışma ve KG olguları arasında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerin sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları.	106



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AGB: Amerikan Gastroenteroloji Birliği
- AH: Alzheimer Hastalığı
- AhpC: Alkil Hidroperoksit Redüktaz
- Alp A/B: Adezyon ile ilişkili lipoprotein A/B
- ApoE: Apolipoprotein E
- APP: Amiloid Prekürsör Protein
- ASH: Antijen Sunucu Hücreler
- BabA: Kan grubu antijenlerine bağlanan adezin A
- BHI: Beyin Kalp İnfüzyon Agar
- Ca⁺²: Kalsiyum iyonu
- CagA: Sitotoksinle ilişkili gen A
- CagPAI: Sitotoksinle ilişkili gen patojenite adası
- CO₂: Karbondioksit
- DAT: Dışkıda Antijen Testi
- DEA: Demir Eksikliği Anemisi
- DNA: Deoksiribonükleik Asit
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- DupA: Duodenal ülseri destekleyici A geni
- ECM: Ekstrasellüler Matriks Protein
- EIA: Enzyme Immunoassay
- ELISA: Enzyme-Linked Immunsorbent Assay
- EM: Elektron Mikrografi
- EPIYA: Glutamin-Prolin-İzolösin-Tirozin-Alanin motifi
- FD: Fonsiyonel Dispepsi

FSH: Flagellar zarf proteini

GABA: Gama Aminobütirik Asit

GİS: Gastrointestinal Sistem

GK: Gastrik Kanser

GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

HH: Huntington Hastalığı

Hp: *Helicobacter pylori*

HP-NAP: *Helicobacter pylori* nötrofil aktive edici protein

HSP: Heat shock protein (Isı şok proteinleri)

HÜT: Hızlı Üreaz Testi

ICA: Immunocromotographic assay

Ig: Immunoglobulin

IL: Interlökin

ILK: Integrin bağlı kinaz

IFN: Interferon

IQR: Çeyrekler arası açıklık

İTP: İdyopatik Trombositopenik Purpura

JPND: Avrupa Birliği Nörodejeneratif Hastalık Araştırması

KBB: Kan Beyin Bariyeri

kDa: Kilodalton

KG: Kontrol Grubu

KOB: Kan Oküler Bariyeri

LAMP: Döngü aracılı izotermal amplifikasyon

L-DOPA: 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin

LPS: Lipopolisakkarit

MALT: Mukoza ile ilişkili lenfoid doku (Mucosa associated lymphoid tissue)

MAPT: Mikrotübül İlişkili Protein Tau

MS: Multiple Sclerosis

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NH₃: Amonyak

NSAID: Nonsteroid Anti-Enflamatuar İlaçlar

OD: Optik Dansite

OipA: Dış enflamatuar protein A

OMP: Outer Membran Protein (Dış zar proteini)

OR: Odds Ratio

pH: Hidrojen iyonu konsantrasyonu

PH: Parkinson Hastalığı

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

PNA-FISH: Peptik nükleik asit floresan in situ hibridizasyonu

PPİ: Proton Pompası İnhibitörü

PPMS: Primer Progresif Multiple Sclerosis

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

REM: Rapid Eye Movement

RİS: Radyolojik İzole Sendrom

RNA: Ribonükleik Asit

RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis

SabA: Sialik asit bağlayıcı protein

SAPM: Tek Atak Multiple Sclerosis

SD: Standard Deviation (Standart sapma)

SNc: Substantia nigra pars compacta

SPMS: Sekonder Progresif Multiple Sclerosis

TLR: Toll benzeri reseptör

TNF α : Tümör Nekroz Faktör α

Treg: T Regülatör Hücreler

TURHEP: Türkiye *Helicobacter pylori* Prevelans Araştırması

UPS: Ubikuitin Proteozom Sistemi

ÜNT: Üre Nefes Testi

VacA: Vakuole edici sitotoksin gen A

WB: Western-Bot



ÖZET

Akçin, R. (2022). “Nörodejeneratif Hastalıklarda *Helicobacter pylori*’nin Spesifik Farklı Antijenlerine Karşı Gelişen Seropozitifliğin Araştırılması ve Önemi”. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Giriş: *Helicobacter pylori* (Hp)’ye karşı gelişen pro-enflamatuvar faktörlerin nöroenflamasyonu ve toksisiteyi indükleyebileceği düşünülerek, Hp’nin nöroenflamasyonla ve beraberinde gelişebilecek AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıklarla olası ilişkisine dair bazı hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden biri; Hp’nin beyne oral-nazal koku alma yoluyla erişebileceği veya Hp’nin bozulmuş kan beyin bariyerinde (KBB) dolaşan monositler aracılığıyla beyne ulaşabileceği olup, ileri sürülen bir diğer hipotez ise, Hp’nin gastrointestinal sistemden nörodejenerasyona yol açan hızlı bir retrograd sinir ağı yoluyla beyne erişebileceğidir. Bu çalışmada, Hp ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki olası bir patogeneze ilişkisini ortaya koyabilmek için AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda Hp’nin farklı spesifik antijenlerine karşı gelişen seropozitiflik sıklıklarını belirlemeyi ve Hp’ye spesifik virulan antijenlerle nörodejeneratif hastalıklar arasındaki olası immünopatogeneze ilişkisinin değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Kesitsel, retrospektif olgu-kontrol temelli ve iki merkezli olarak planlanan bu çalışmada, ELISA yöntemiyle Hp-IgG reaktif saptanan 36 AH, 35 PH, 91 MS ve herhangi bir nörodejeneratif/demiyelinizan öyküsü bulunmayan 55 kontrol grubu olgularında Western-Blot yöntemiyle Hp’nin spesifik ve non-spesifik *CagA* (p120), *VacA* (p95), p75, FSH (p67), UreB (p66), HSP homolog (p57), flagellin (p54), p50, p41, p33, OMP (p30), UreA (p29), p26, OMP (p19), p17 antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları araştırılmıştır.

Bulgular: AH ve kontrol grubu arasında Hp’nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). PH olguları için Hp-p19’un (OR:5,570, $p<0,05$), MS olguları için Hp-p17’nin (OR:2,646, $p<0,05$), total çalışma grubu için ise, Hp-p17’nin (OR:2,438, $p<0,05$) immünreaktiflik sıklığı anlamlı ve bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın verilerine göre Hp’nin nörodejeneratif hastalıklarla neden-sonuç veya prognozun etkilenmesine dönük ilişkisinin olabileceğini bize düşündürmüştür. Ayrıca verilerimiz, PH grubunda Hp-p19 antijeninin üzerinde durulması gerektiğini, MS grubunda ise Hp’nin p17 antijeninin MS gelişimi süreci ile ilintili olabileceğini akla getirmektedir. Bu olası patogeneze ve prognoz ilişkilerini net bir şekilde anlayabilmek için prospektif kohort temelli olgu kontrol çalışmalarının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Multipl skleroz

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2021-36048



ABSTRACT

Akcin, R. (2022). “Investigation and Importance of Seropositivity Developing Against Specific Different Antigens of *Helicobacter pylori* in Neurodegenerative Diseases” Istanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Microbiology Department. Master Thesis. İstanbul.

Introduction: Considering that pro-inflammatory factors against *Helicobacter pylori* (Hp) may induce neuroinflammation and toxicity, some hypotheses have been proposed regarding the possible relationship of Hp with neuroinflammation and neurodegenerative diseases such as AD, PH, and MS. One of these hypotheses; Hp can reach the brain via oral-nasal olfaction or Hp can reach the brain via monocytes circulating in the impaired blood-brain barrier (KBB), and another hypothesis is that Hp can reach the brain via a rapid retrograde neural network leading to neurodegeneration from the gastrointestinal tract. In this study, we aimed to determine the frequency of seropositivity against different specific antigens of Hp in neurodegenerative diseases such as AD, PD and MS, and to evaluate the possible immunopathogenesis relationship between Hp-specific virulent antigens and neurodegenerative diseases in order to reveal a possible pathogenesis relationship between Hp and neurodegenerative diseases.

Materials and Methods: In this cross-sectional, retrospective case-control-based and two-center study, we selected 36 AD, 35 PD, 91 MS patients and 55 control group patients who were found to be Hp-IgG reactive by ELISA method, and 55 control group cases without any neurodegenerative/demyelinating history. Immunoreactivity frequencies of specific and non-specific of Hp *CagA* (p120), *VacA* (p95), p75, FSH (p67), *UreB* (p66), HSP homolog (p57), flagellin (p54), p50, p41, p33, OMP (p30), *UreA* (p29), p26, OMP (p19), p17 antigens were investigated by Western-Blot method.

Results: There was no significant difference between the immunoreactivity frequencies of specific antigens of Hp between the AD and control groups ($p>0.05$). The frequency of immunoreactivity of Hp-p19 (OR:5.570, $p<0.05$) for PH patients, Hp-p17 (OR:2.646, $p<0.05$) for MS patients, and Hp-p17 (OR:2.438, $p<0.05$) for the total study group were determined. to be a significant and independent risk factors.

Conclusion: Our results made us think that there may be a relationship between Hp and neurodegenerative diseases, influencing cause-effect or prognosis. In addition, our results suggest that Hp-p19 antigen should be emphasized in the PD group, and that the p17 antigen of Hp in the MS group may be associated with the development of MS. We suggest that prospective cohort-based case-control studies are needed to clarify these possible pathogenesis and prognosis relationships.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Multiple sclerosis

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University-Cerrahpasa.
Project No. TYL-2021-36048



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada insanlar ve bazı hayvanlarda sık rastlanan mikroorganizmaların başında gelen *Helicobacter pylori* (Hp)'nin mide, duodenum ve özofagusun bazı alanlarına yerleşerek yüksek morbidite ile seyredebilecek primer gastrodeudonel patolojilere ve malign komplikasyonlara yol açabilen gram negatif, spiral şeklinde mikroaerofilik bir bakteridir (1). Bununla beraber, Hp'nin gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasına neden olduğu yapılan birçok araştırma ile kanıtlanmıştır (1, 2).

Gastroduodenal hastalıklar haricinde Hp'nin sebep olduğu veya olabileceği örneğin; demir eksikliği anemisi, trombositopenik purpura gibi ekstra gastrik hastalıklar da tanımlanmıştır. Bunun dışında; Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), Multiple Sclerosis (MS) gibi nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkisi olabileceği yapılan araştırmalar ile bildirilmiştir (2). Bu nörodejeneratif hastalıkların Hp ile olası ilişkisine dair birkaç hipotez ortaya atılmıştır. Hp'nin beyne esas olarak oral-nazal-koku alma, bozulmuş kan beyin bariyerinde (KBB) dolaşan monositler aracılığıyla ya da gastrointestinal sistemden (GİS) nörodejenerasyona yol açan hızlı bir retrograd sinir ağı yoluyla erişebileceği önerilen hipotezlerdendir ve bu doğrultuda AH, PH, MS gibi nörodejeneratif hastalıklara veya bu hastalıkların ilerlemesine neden olabileceği bildirilmiştir (3–5). Hp, TNF- α gibi çok sayıda sitokini indükler ve matriks metalloproteinaz up regülasyonunu içeren bir mekanizma yoluyla enflamatuar aracı serbest bırakarak KBB ve kan oküler bariyer (KOB)'in yıkımına neden olabilir ve dolaylı olarak beyni ve diğer hedef organları etkileyebilir (4, 6, 7). KBB ve KOB bozulmasıyla aktif monositler (muhtemelen kusurlu otofajiden dolayı Hp ile enfekte olmuş veziküllerde) beyne erişebilir, böylece beyin patolojilerinin gelişimini ve ilerlemesini tetikleyebilir (4, 7–9).

Oral-nazal-koku alma sistemi, beyne bakteriyel patojenlerin girişi için doğrudan bir portal olarak kabul edilebilir ve koku alma sisteminin işlev bozukluğu nörodejenerasyona yol açabilir (4, 7, 10). Yapılan birçok çalışmada olfaktör disfonksiyonunun, AH'lerin %90'ında görüldüğü öne sürülmektedir. Olfaktör bulbs nörofibriler düğümleri AH'nin en erken patolojik özellikleri arasındadır (4, 7, 10). Hp, rezervuarı olduğu ağız boşluğu, diş plağı, tükürük, dil, bademcik dokusu, kök kanalları ve oral mukozadan bozuk olfaktör bulbs aracılığı ile beyne erişebilir (11, 12). Ek olarak, patojenlerin intranazal inokülasyonu ve enfekte kan hücreleri yoluyla merkezi sinir sistemine (MSS) taşınması, retrograd aksonal taşıma yolunun Hp

metabolik ilişkili nörodejeneratif bozuklukların patofizyolojisinde kritik bir rol oynayabilir (13).

Hp ile multifaktöriyel nedenleri olan AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıkların ilişkisi tam olarak bilinmemekle beraber, altta yatan immünolojik, özellikle immünopatogenez mekanizmaların iyi anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Hp'ye özgü patojenik ve virulan antijenik faktörlerin (CagA/EPIYA, VacA gibi) gerek Hp patogenezi gerekse antimikrobiyal dirençte özellikle coğrafik bölgeler ve ülkelere göre farklı etkiler gösterdiği bilinen bir gerçektir (1). Bu veriler ışığında; Hp-Nörodejeneratif hastalık olası ilişkisinde değişik coğrafik bölgeler ve ülkeler zemininde farklı çalışmaların yapılmasının bu ilişkinin ortaya konulmasına katkı sağlayacağı açıktır. Bu nedenlerle Türkiye'de ilk kez yapılan ve Marmara bölgesinde sıklıkla İstanbul kentinden nörodejeneratif hastalık (AH, PH, MS) tanısı almış olgular temelinde yürütülen bu çalışmamızda AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda Hp'nin farklı spesifik antijenlerine karşı gelişen seropozitiflik sıklığının belirlenmesi ve bununla birlikte Hp'ye spesifik virulan antijenlerle nörodejeneratif hastalıklar arasındaki olası immünopatogenez ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Helicobacter pylori*

2.1.1. Tarihçe

Gastroduodenal hastalıkların kayıtlı ilk tanımı Hipokrat tarafından “Epigastrik yanma ve Aerofaji” olarak ifade edilmiştir (14). Hipokrat’tan yaklaşık bin yıl sonra İbn-i Sina (980-1037) gastroduodenal hastalıkların semptomlarını “Yemek ile gastrit ağrı” ilişkisi çerçevesinde izah etmeye çalışmıştır (14). İlk mide ülseri vakası ise, 1586’da İtalyan doktor Marcello Donati (1538-1602) tarafından tanımlanmıştır (14). İlk kez 1875 yılında Alman bakteriyolog G. Bottcher ve Fransız arkadaşı M. Letulla tarafından gastroduodenal hastalıklar ile bir mikroorganizmanın ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, patolog C. Klebs 1881 tarihli raporunda, hem mide bezlerinin lümeninde hem de bezlerin hücreleri ile *tunica propria* arasında serbest görünen basil benzeri bir organizma olduğunu ileri sürmüştür (14). 1889’da Polonya, Krakov Jagiellonian Üniversitesi’nde tıp profesörü olan Walery Jaworski, insanlardan elde edilen mide yıkama suyunu inceleyerek spiral şeklindeki mikroorganizmaları ayrıntılı olarak tanımlayan ilk kişi olmuştur ve bu spiral şeklindeki mikroorganizmayı *Vibrio rugula* olarak adlandırılmıştır (14).

İtalyan anatomist G. Bizzozero (1846–1901) öğrencisi Camillo Golgi ile 1893’de, altı köpeğin mide mukozası örneklerinde, mide bezlerinde ve parietal hücrelerin hem sitoplazmasında hem de vakuollerinde bir spiral şeklindeki mikroorganizmanın varlığını bildirmiştir (14). Üç yıl sonra, 1896’da, H. Salomon, "Memeli Midesinin Spirillumu ve Parietal Hücrelere Göre Davranışı" başlıklı makalesinde köpeklerin, kedilerin ve sıçanların mide mukozasında spiroketlerin olduğunu bildirmiştir (14). 1852’de mide öz suyunda amonyak tespit edilmiş olsa da, ilk kez 1924 yılında Hp’nin ürettiği üreaz enzimi Luck tarafından tanımlanmıştır (14, 15). 1975’te ise Steer, mide ülseri olan hastalardan elde ettiği biyopsi materyallerinde mide mukozasındaki polimorfonükleer lökosit migrasyonunu incelerken, epitel doku üzerine yerleşmiş bakterileri gözlemlemiştir (10). Ayrıca Steer gözlemlediği bakteriyi izole etmeye ve kültürünü yapmaya çalışmıştır, ancak mikroaerofilik tekniklere aşina olmadığı için yalnızca *Pseudomonas aeruginosa*’yı üretebilmiş ve tanımlamıştır (16).

Royal Perth Hastanesinde patolog olan Robin Warren, uzun yıllar gastritli kişilerin midelerinde yaptığı araştırmalar sonucu bir bakteri tespit etmiştir. Bununla birlikte, 1982’de genç bir klinik mikrobiyolog olan Barry J. Marshall ile birlikte Robin Warren spiral şeklinde (S-shaped), *Campylobacter* benzeri bir mikroorganizmayı kültür ortamında üretebilmişlerdir.

Yaklaşık dört yıl süren çalışmalarının sonucunu 1983 yılında “The Lancet” dergisinde yayınlarak bilim dünyasına duyurmuşlardır (17). S.C. Goodwin 1989 yılında 16S rRNA ve DNA yapısının, yağ asidi bileşiminin, enzimatik aktivitelerinin araştırılması sonucu bu bakterinin benzer fenotipik özelliklere sahip *Campylobacter* genusuna ait olmadığını göstermiştir (18). Sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edilen ve helikal yapıda olan bu bakteri bilim insanlarının önerileri doğrultusunda *Helicobacter pylori* olarak adlandırılmıştır (19). 1994 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health) sık tekrarlayan duodenal ve gastrik ülserlerin Hp’ye bağlı olduğunu ifade etmiş ve tedavisi için antibiyotiklerin kullanılmasını önermiştir (20). Barry J. Marshall ve Robin Warren, Hp ile ilgili yaptıkları araştırmaları sonucu 2005 yılında Nobel Tıp ödülüne layık görülmüşlerdir (20).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hp enfeksiyonunun epidemiyolojisi coğrafi bölge, yaş, ırk ve sosyoekonomik duruma göre büyük farklılıklar göstermekle birlikte dünyada sık rastlanan bakteriyel enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Enfeksiyon paterni, gelişmekte olan ülkelerde yetişkinlik döneminde %90’nın üzerine ulaşmakta iken erken çocukluk döneminde %30-50’lere kadar varmaktadır (21). Bu durum, zayıf sosyoekonomik ve aşırı kalabalık koşullara bağlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde enfeksiyon küçük çocuklarda daha az görülmekte ve ileri yaşlarda %60’a kadar ulaşmaktadır (21). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri dünya popülasyonları arasında Hp’nin yüksek enfeksiyon oranına işaret etse de, enfekte olmuş kişilerin çoğunda hiçbir klinik semptom veya peptik ülserasyon gelişmemektedir ve yaşamlarını yüzeysel kronik gastrit ile sürdürmektedir.

2.1.2.1. Enfeksiyon Bulaşı

Hp enfeksiyonunun bulaşması halen belirsizliğini korumakla birlikte ana bulaş yolunun insandan insana fekal-oral veya oral-oral yolla olabileceği ileri sürülmektedir (21). Ayrıca kontamine gıda, su tüketimi ve kontamine endoskopların kullanımıyla da bulaşabilir. Çocukluk döneminde ailede anneden bebeğe bulaş ya da aile bireyleri arasındaki bulaşın oldukça fazla olduğuna dair birçok araştırma mevcuttur (21–23). Didelot ve ark.’ları (22) tarafından yapılan bir çalışmaya göre Güney Afrika’da kırsal koşullar altında yaşayan iki farklı ailenin 52 bireyinden 97 Hp izolatının genomları sıralanmıştır. Çalışmanın sonucu evde yaşayan bireylerde ve yakın akrabalarda bulaşmanın daha sık olduğunu göstermiştir. Osaki ve ark.’ları (23) tarafından Hp enfeksiyonu olan bir çocuğa sahip üç aileye ait ebeveynlerin dışkılarını

olarak çok odaklı bir DNA dizileme analizi yapılmıştır. Çalışmada, en az iki ailede anneden çocuğa bulaşma olduğu gösterilmiştir.

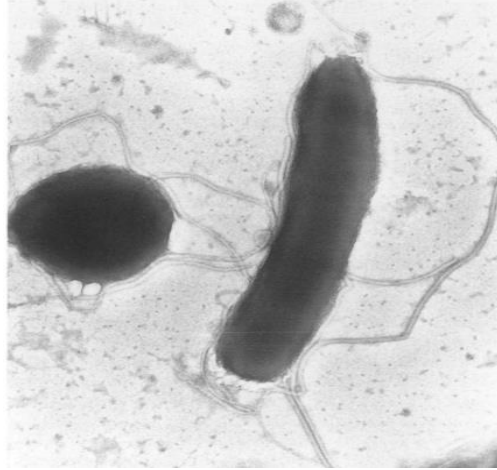
Araştırmalar, mide dışında ağız boşluğu, diş plağı, tükürük, dil, bademcik dokusu, kök kanalları ve oral mukozanın insanlarda ve hayvanlarda ana veya kalıcı bir Hp rezervuarı olarak hareket edebileceğini göstermektedir, yani ağız bir rezervuardır ve hem Hp bulaşmasında hem de mide enfeksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır (24, 25). Örneğin, PZR ve nükleik asit saptama yöntemi olan LAMP testi, dental plak örneklerinde Hp pozitifliği saptama sıklığının her iki test içinde %44-78 aralığında ve pozitif olduğu gösterilmiştir (26).

2.1.2.2. Prevelans

Hp dünyada bölgelere göre değişen prevelansa sahip olan, en sık rastlanan bakteriyel enfeksiyonlar arasında olduğu ve günümüzde bugün için Hp'nin major rezervuarının insan olduğu ileri sürülmektedir. Enfeksiyonun yaygınlığına ilişkin tüm raporlar, bireylerin erken çocukluk döneminde Hp ile enfekte olduğunu ve bundan sonraki dönemde enfeksiyon riskinin hızla azaldığını göstermektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışma sonucunda altı yaşından küçük çocuklarda Hp'nin prevelansının %41 olduğu bildirilmiştir (27). Dünya genelinde erişkinlerde Hp enfeksiyon oranları ise daha yüksektir ve yaşla birlikte artmaktadır. Brezilya'da, sağlıklı bireylerde genel prevelans oranı %65, Bangladeş'te, asemptomatik yetişkinlerde %90'nın üzerinde, Türkiye'de 60-69 yaş aralığında neredeyse %100 olarak rapor edilmiştir (28). Türkiye'de 2013'te TURHEP (Türkiye *Helicobacter pylori* Prevalans Araştırması) tarafından yapılan, nüfusa dayalı bir kesitsel çalışmada ülke genelinde 4600'den fazla birey test edilmiştir ve bu da yaklaşık olarak %82,5'lik bir genel enfeksiyon prevelansı ile sonuçlanmıştır (29).

2.1.3. Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

Hp, *in vivo* gözlemlendiğinde gram negatif, spiral şeklinde, 0,5-0,9 µm genişliğinde, 2-4 µm uzunluğunda, 4-8 arasında flagellaya sahip, hareketli, mikroaerofilik bir mikroorganizmadır. Hem kokoid formda hem de spiral formda bulunabilir. Basilden kokoid forma morfolojik olarak bir değişime uğrayabildiği Şekil 2-1'de gösterilmiştir (30).



Şekil 2-1. Hp'nin, basil ve kokoid formunu gösteren elektron mikrografı (EM) (37).

Hp, beyin kalp infüzyon agar (BHI) ve %5 at kanlı agar gibi kan içeren besiyerlerinde, 37°C'de %5 oksijen içeren bir atmosferde ve B₁₂ vitamini, L-glutamin, L-sistein gibi üremeyi teşvik eden bileşikler içeren besiyerlerinde en iyi şekilde üreyen bir mikroaerofildir. Bunun dışında, Brucella, Çikolatamsı agar, Columbia agar, Skirrow agar Hp'nin üremesi için uygun olan besiyerlerdir. Hp, *in vitro* olarak düşük pH'yı tolere edemez bu sebeple pH aralığı 6,9 ve 8 arasında olan kültürlerde daha iyi ürer.

Hp geleneksel biyokimyasal testlerin çoğunda etkin değildir. Karbonhidratları fermente edemezler. Hp, katalaz ve sitokrom oksidaz üretebilir, ancak en çok yüksek düzeyde üreaz ve alkalın fosfataz aktivitesi ile dikkat çekmektedir. Sekiz genin rol aldığı üreazın regülasyonu oldukça kompleks bir olaydır (31).

2.1.4. Patogenezi

İnsanlarda Hp enfeksiyonunun patogenezi üç adımda tarif edilebilir (32, 33). Patojen, önce insan mide mukozasına giriş yapar, yapışır ve kolonize olur. İkinci olarak, immün sistemden kaçır. Üçüncü adımda ise, kolonize olduğu bölgede çoğalarak etrafındaki diğer dokulara yayılır. Bu süreçlerin gerçekleşerek Hp'nin bireyi enfekte etmesindeki en büyük etken sahip olduğu virülans faktörleridir. Bu virülans faktörlerinden üreaz enzimi, flagella, adezinler enfekte olan bireyin midesinde kolonize olmasını sağlarken, LPS, *VacA*, *CagA* gibi faktörler ise mide mukozasında hasara neden olmaktadır (33).

2.1.4.1. Virulans Faktörleri

Üreaz Enzimi: Yaklaşık olarak 564 kDa ağırlığında, suda çözünebilen bir metalloproteazdır. Bununla birlikte üreaz enzimi 29 kDa'luk *UreA* geni tarafından sentezlenen α alt biriminden ve 66 kDa'luk *UreB* geni tarafında sentezlenen β alt biriminden oluşmaktadır. Üreaz enzimi, ürenin NH_3 ve CO_2 'ye parçalanmasını katalize eder. Üreaz enzimi aktivitesi sonucu üretilen NH_3 çevreyi alkalileştirerek 1,5-3,5 arasında olan mide pH'sını yükseltir ve Hp'nin midede kolonizasyonunu kolaylaştırır (34). Ayrıca dodekamerik yapıda olan bu enzim Hp'nin mide epitel hücrelerinin yüzeyinde aktif kalmasını sağlayabilir. Bu dodekamerik yapı içinde 12 aktif bölge, protein iskeletinin iç kısmında kümelenmiştir (34). Tamponsuz çözeltilerde dodekamerik kompleks pH 3'de aktiftir. Normal şartlar altında ise pH 4'den 10'a kadar aktif olabilmektedir. Üreaz, mide patolojisinde tanı amaçlı kullanılan Hp'nin ilk virülans faktörüdür (34).

Flagella: Çok sayıda protein alt biriminden oluşan karmaşık bir hareket organıdır. Flagella üç bileşenden oluşur; bazal gövde, kanca ve filaman. Hp flagellası sıvı ortamda yüzme hareketi, yumuşak agarda (% 0,3 agar konsantrasyonu) yayılma hareketi ve swarming hareketi dahil olmak üzere farklı hareketler oluşturabilir (35). Flagella Hp'nin kolonizasyonunu sağlarken bir yandan da enfeksiyon oluşumunu ve immün sistemden kaçmasını sağlar (35). Bununla birlikte, flagellanın kılıflı olması mide asidinden etkilenmesini engellemektedir (35).

Adezinler ve Dış Zar Proteinleri: Hp, adezinleri kullanarak mide epitel hücrelerinin yüzeyindeki mide mukus jelindeki müsinlerde bulunan molekülleri tanımlayabilir ve yüzeyel faktörler aracılığı ile epitel hücrelerine yapışabilir (36). Gastrik mukozada bazal membran gastrik lümeninden sadece tek bir hücre tabakası ile ayrılır ve Hp epitel hücreleri ile yakın temas halinde ki mukus tabakasında serbestçe hareket edebilir. Epitel hücre tabakasında meydana gelen herhangi bir hasar, ekstrasellüler matriks proteinlerini (EMP) açığa çıkarır ve Hp tarafından bağlanma bölgesinin bozulması da bakterinin kolayca bazal membrana erişmesini sağlayabilir (36). Hp'nin bağlanma bölgelerini hedeflemesi, konak epitel yüzeyinde kolonizasyon oluşturmaya ve kolonizasyonun sürekliliğine neden olabilir. Ayrıca anormal restör aktivasyonunu ve enflamasyon, proliferasyon, migrasyon ve invazyonla ilgili sinyal yollarının uyarılmasını sağlar. Bu da birey için olumsuz sonuçlara yol açar ve hastalık gelişimine neden olur (36).

BabA (HopS/Kan Grubu Antijenlerine Bağlanan Adezin Geni): 78 kDa'luk BabA proteini muhtemelen en iyi tanımlanmış Hp adezin proteinidir. Bu genin en önemli öngörülen rolü ise insan konak hücreler üzerindeki fukosillenmiş Le^b kan grubu antijenine bağlanmasıdır (37, 38).

BabA₁ ve *BabA₂* olmak üzere iki farklı *BabA* aleli vardır, ancak genin 3' ucundaki 10 bp'lik bir insersiyon nedeniyle, yalnızca *BabA₂* tam boyutlu yani aktif bir bakteriyel adezin proteinini kodlayabilir. Yapılan hayvan deneyleri *BabA*'nın dolaylı adezyonunun Hp'nin kolonizasyonu ve patogenezi ile ilgili olduğunu göstermektedir. *BabA₂* alelinin peptik ülser ve gastrik adenokarsinomuyla güçlü bir şekilde ilişkili olması nedeniyle, *BabA*'nın Hp'nin virülansında bir rolü olduğu düşünülmektedir, ancak bu korelasyon tartışmalıdır (37, 38).

OipA (HopH/ Dış Enflamatuvar Protein A): 34 kDa olan OipA proteini başlangıçta bir proenflamatuvar yanıt indükleyen protein olarak tanımlanmıştır (39). OipA proteinini kodlayan gen, hemen hemen tüm Hp suşlarında mevcuttur. Ancak bu genin ekspresyonu, 5' bölgesindeki farklı sayıda CT (Sitozin, Timin) dinükleotit tekrarı faz çeşitliliği ile modüle edilir. OipA'nın ekspresyonu, artan *in vitro* ve *in vivo* IL-8 ekspresyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir, fakat OipA ve CagA birbirleriyle bağlantılı olduğundan OipA'nın gastrik enflamasyondaki göreceli etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışma gerekmektedir (40, 41).

SabA (HopP/Sialik Asit Bağlayıcı Protein): SabA proteini, sialik asit içeren glikokonjugatlara bağlanmaya aracılık eder. Hp ile indüklenen gastrik enflamasyon ve gastrik karsinom, sialile edilmemiş Lewis antijenlerinin sialile edilmiş Le^x ve Le^a ile değiştirilmesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, SabA'nın kronik enflamatuvar ve atrofik hastalık evrelerinde aktif olduğu düşünülmektedir (42). Ayrıca, SabA'nın EMP laminin bağlanmasında rol oynadığı görülmektedir. Bu protein, sadece konakçı immün sistem hücrelerinden kaçmaya yardımcı olmakla kalmayıp, aslında bakterinin CagA, VacA ve diğer virülans faktörlerinin doğrudan transferi yoluyla immün sistemi kontrol etmesine izin veren yakın bir bağlantıyı teşvik edebilir (43).

AlpA/B (Adezyon ile İlişkili Lipoprotein A/B): AlpA ve AlpB proteinleri, Hp'nin gastrik epitel hücrelerine yapışmasında rol oynar. Bu proteinlerin patogenezdaki rolü henüz tartışmalıdır. Ancak, kolonizasyonda oldukça önemli bir rol oynamaktadırlar. Lu ve ark.'ları (44) tarafından yapılan bir çalışmada AlpA ve AlpB proteinlerinin Tip IV sekresyon sistemi (T4SS) yoluyla CagA translokasyonunu etkilemediğini ve belirli sinyal yollarının (MAPK, c-Fos, c-Jun, CREB, AP-1 ve NF-κB) uyarılmasında yer aldıklarını öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, AlpA ve AlpB proteinleri mide mukozasında kemokin KC ve IL-6'da bir azalma ile ilişkilidir (45).

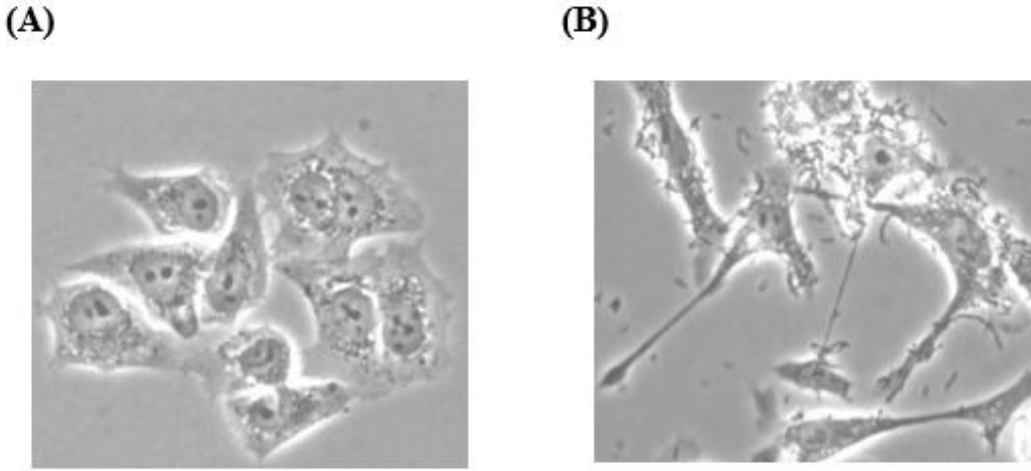
DupA (Duodenal Ülseri Destekleyici A Geni): İlk kez 2005 yılında, Hp genomunun plastisite bölgesinde yer alan yeni bir virülans faktörü olarak tanımlanmıştır. DupA, duodenal ülser ve

gastrik kansere karşı farklı bir duyarlılıkla ilişkili olduğu saptanan Hp'nin ilk genetik faktörüdür (46). IL-8 ekspresyonunun antral indüksiyonu, baskın gastrite neden olan DupA patogenezinin ana karakteridir. Bahsedilen mukozal enflamasyon ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu, duodenal ülser oluşumuna yol açabilir (46).

HP-NAP (Hp Nötrofil Aktive Edici Protein): Hp'nin konak epitel hücrelere yapışmasında HP-NAP etkin bir rol oynar (47). Bu protein Hp'nin gastrik mukozaya yapışmasını sağlayabilmek için müssine bağlanarak bir adezin molekülü olarak işlev görür (47). Hp ile enfekte olan gastritli bireylerde, mukozal hasarının derecesi, nötrofil infiltrasyonundaki artış ile ilişkilidir. İnfiltrate lökositler, hasarlı mukozaya ilave lökositleri almak ve aktive etmek için enflamatuar mediatörleri sentezler ve salgılar, böylece midede daha ciddi hasara yol açan patojenik sinyalleri artırır. HP-NAP, gastrik enflamatuar yanıtı tetiklemek için hasarlı mukozal dokuya nötrofillerin alınmasında kritik bir rol oynar. Hp ile enfekte gastrit kanser olan hastalardan alınan serumda HP-NAP'a özgü antikorların seviyesinin önemli ölçüde yüksek olduğu belirtilmiştir (48).

LPS (Lipopolisakkarit): Hp'nin LPS yapısı lipid A, oligosakarit ve O-antijen olarak bilinen en dıştaki polisakaritten oluşur. Araştırmalar sonucu Hp LPS'sinin diğer bakterilerdekine oranla daha az virülan olduğu gösterilmiştir, çünkü Hp LPS, konağın O-antijenini taklit ettiği gösterilen modifiye edilmiş bir lipid A yapısından oluşur (49, 50). Bu moleküler benzerlik Hp'nin dendritik hücrelerde DC-SIGN'a yapışma yoluyla konağın immün sisteminden kaçmasına izin verir ve ardından T-hücre aktivasyonunun inhibisyonuna yol açar (49, 50).

CagA (Sitotoksinle İlişkili Gen A): *CagA*, cag patojenite adası'nın (CagPAI) 3' ucunda yer alan ve 128 kDa'lık bir *CagA* proteinini kodlayan bir gendir. *CagA*-pozitif Hp, *CagA*-negatif Hp'den çok daha fazla virulandır (51). *CagA*, 3' ucunda EPIYA (glutamin-prolin-izolösin-tirozin-alanin) olarak bilinen ve tekrarlayan bir amino asit dizisine göre Batı Asya *CagA* ve Doğu Asya *CagA* olmak üzere iki tipe ayrılabilir (52). Hp konak epitel hücresi içerisine girdikten sonra tirozin fosfataz, SHP-2 gibi bir dizi konak sinyal molekülü ile etkileşime girer. Bu da epitel hücrelerinde morfolojik değişiklikleri meydana getirerek, hücrelerin uzamasına ve yayılmasına neden olur. Bu morfolojik değişim "sinek kuşu" fenotipi olarak bilinir (Şekil 2-2) (53).



Şekil 2-2. (A) Hp ile enfekte olmayan epitel hücreleri (B) CagA-pozitif Hp (“sinek kuşu” fenotipi) ile enfekte olmuş epitel hücrelerin görünümü (53).

VacA (Vakuolatör Sitotoksin A geni): Vakuolatör sitotoksin tip A (*VacA*), p33 ve p55 olmak üzere iki protein alt biriminden oluşmaktadır (54). *VacA*, konağın epitel hücresinde vakuoller oluşturma işlevi görür. Bununla birlikte, değişkendir ve belirli bir gen bölgesindeki polimorfizm mide kanseri riskini artırır (55). *VacA*; membran kanalı oluşumunu, endozomal ve lizozomal aktivitenin bozulmasını, integrin reseptörünün indüklediği hücre sinyal yollarını, hücre iskeletine bağlı hücre fonksiyonlarını, apoptoz indüksiyonunu ve immün modülasyonu etkiler (55). *VacA*, Hp’nin patogeneğinde önemli bir rol oynayan *CagA*’nın fosforilasyonunda da önemlidir. *VacA*’nın ablasyonunun *CagA*’nın defosforilasyonu ile sonuçlandığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (56).

2.1.4.2. Konağa Bağlı Gelişen İmmün Yanıt ve Hp’nin İmmün Sistemden Kaçışı (Doğal Bağışıklık)

Gastrointestinal sistem (GİS) boyunca farklı hücre tipleri tarafında eksprese edilen toll-like reseptörler (TLR) bakteriyel antijenik moleküllerin tanınmasına ve doğal immün yanıtın düzenlenmesine (özellikle TLR4 antijen sunan monosit ve dendritik hücrelerde eksprese edilir) aracılık ederler (57–59). Bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS), peptidoglikan, lipoprotein, lipoteikoik asit ve DNA’nın metillenmemiş CpG’den zengin bölgeleri TLR’lerin ana hedefleridir. Öte yandan, dendritik hücrelerde sinyal veren TLR’ler, Hp’ye karşı adaptif immün yanıtların yolunu açar. Monositler ve diğer antijen sunan hücrelerle (ASU) bakteriyel temas, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin (IL)-1 β ve IL-8 gibi proenflamatuar sitokinlerin

salgılanmasına yol açar (57–59). Hp enfeksiyonunun, bu sitokinlerin artan seviyeleri ile ilişkili olduğu ve bunun da lokal kemoatraktan maddeler olarak hareket ederek granülositik infiltrasyonu indüklediği gösterilmiştir. Nükleotid bağlama ve nükleotid oligomerizasyon domaini (NOD) benzeri sitoplazmik reseptörler (NLR), pattern tanıyan reseptörlerin (PRR)'lerin dördüncü ailesidir. NLR'ler, doku homeostazını bozduktan sonra oluşturulan çeşitli hasarla ilişkili moleküler patternleri (DAMP) tespit eder. Genellikle NLR'ler, NOD1 ve NOD2 olmak üzere iki gruba ayrılır. NOD1, epitel hücrelerinin sitoplazmasındaki Hp peptidoglikanını tanır ve NF- κ B sinyalini ve çekirdeğe translokasyonunu aktive eder (57–59). NOD1 sinyali, bir antimikrobiyal peptit olarak β -defensin 2 yoluyla aktive epitel hücresinde Hp'nin öldürülmesine neden olur (57–59).

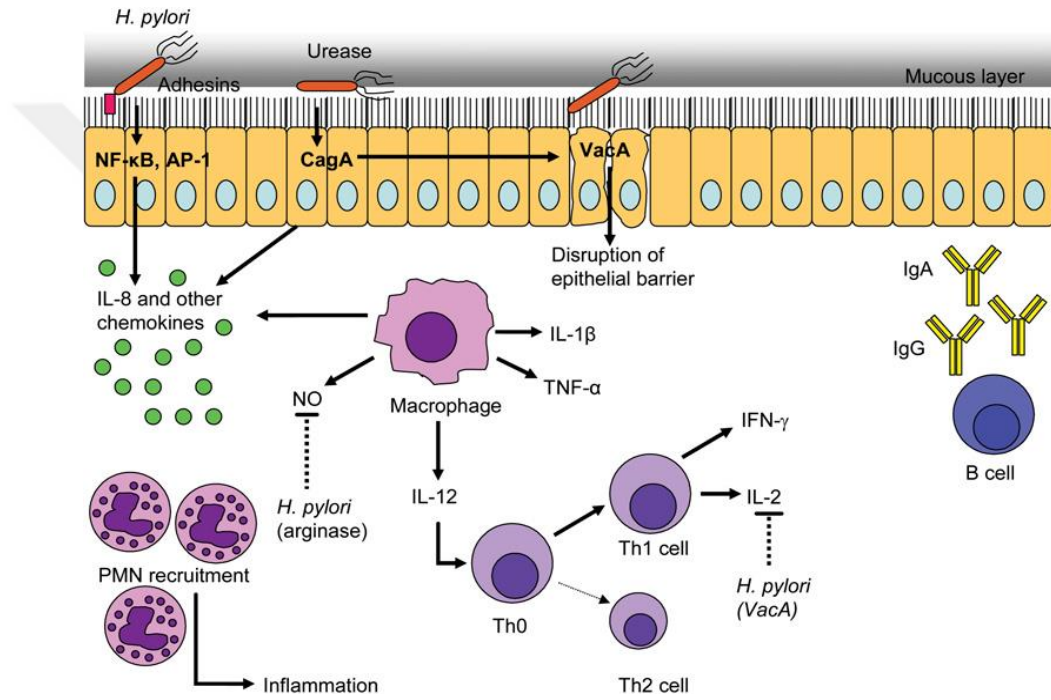
Kazanılmış İmmün Yanıt

a) Hücresel immün yanıt

Hp enfeksiyonuna karşı gelişen hücresel immün yanıt, doğal immün yanıtın patojeni ortadan kaldıramamasından sonra gelişir. Hp'ye karşı gelişen immün yanıt bir yandan konağı korurken diğer yandan zarar verebilen çok yönlü mekanizmalar grubundan oluşmaktadır (60). Hp ile ilişkili enflamatuvar reaksiyon, polimorfonükleer lökositler (PMNL), T hücreleri, makrofajlar ve plazma hücreleri gibi farklı hücrelerin mukozal infiltrasyonunun yanı sıra Hp'nin gastrik mukoza hücrelerine yapışması ve gastrik epitel hücre fonksiyonunu değiştirmesi ve farklı moleküller salgılaması ile karakterize edilir (61). Kronik aktif gastrit, mide mukozasında artan CD₄ T/CD₈ T hücre oranı ve mide mukozasının lamina propiasında yardımcı CD₄⁺ T lenfositlerin birikmesi ile ilişkilidir. Hp enfeksiyonu, mide mukozasında Th1-predominant bir konak immün yanıtı ve IFN- γ (interferon- γ) ve IFN- γ ile ilgili genlerin indüklenmesi ile sonuçlanır (62). Bir Th1-predominant immün yanıt, pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-12, IL-18 ve TNF- α 'nın yüksek seviyeleri ile ilişkilidir. Mide mukozasına sızabilen diğer bir hücre ise enfeksiyon ve enflamasyon ile ilişkili CD₄⁺ T hücreleri olan Th17'dir (63). Bununla birlikte, *IL-1B* geni, Hp enfeksiyonuna karşı enflamatuvar yanıtı başlatma ve güçlendirmede en önemli sorumluluğa sahip olan güçlü bir mide asidi salgısı inhibitörü olan IL-1 β 'nin ekspresyonunu kodlar (64).

b) Humoral immün yanıt

Hp, güçlü bir spesifik sistemik ve lokal antikor yanıtı indükler ve enfekte olmuş bireyde bakterinin tamamına veya bir kısmına karşı antikorlar bulunur ve gastrik mukozada IgA üreten plazma hücrelerinde artış meydana gelir (65). Diğer önemli antikor ise, Hp'ye bağlanan ve fagositozu artıran IgG'dir (66). Bu antikorlar, klasik veya alternatif yollarla komplement aktivasyonuna yol açarlar. Ayrıca, sIgA'nın rolü, üreaz ve VacA'yı nötralize etmede, Hp'nin gastrik mukozaya yapışmasını engellemede oldukça önemlidir (67). Hp'ye karşı gelişen doğal ve kazanılmış immün yanıt Şekil 2-3'te gösterilmiştir (68).



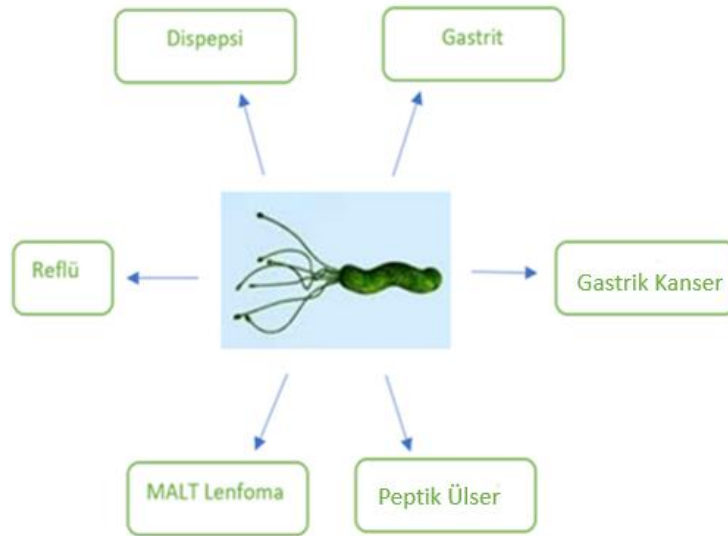
Şekil 2-3. Hp'nin patogenezi ve enflamatuara karşı immün yanıtı (68).

c) İmmün Sistemden Kaçış

Hp, mitokondriyal yoldaki değişikliklerle bağlantılı olarak makrofajların apoptozisini indüklemek gibi farklı mekanizmalarla *in vivo* konak immün yanıtlarından kaçır. Bu temel immünomodülatör hücrenin ortadan kaldırılması, bakteri tarafından konak immün yanıtlarından kaçmak için kullanılan bir mekanizmayı temsil eder (69, 70). *Mycobacterium tuberculosis*'e benzer şekilde lizozomal proteinlere müdahale ederek makrofajlar içinde hücre içinde hayatta kalabilir. Hp diğer birçok patojen gibi nitroz oksit üretimini engelleyen bir enzim olan arginazı üreterek immün sisteminden kaçır. VacA negatif olan Hp, izogenik VacA pozitif Hp'ye göre, monosit/makrofaj benzeri U937 hücrelerinde integrin bağlantılı kinaz (ILK) ve

endotelial nitrik oksijen sentaz (eNOS) ekspresyonunu ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini önemli ölçüde daha fazla indükler (69, 70). VacA ILK ekspresyonunu inhibe ederek Hp'nin konak immün reaksiyonundan kaçmasına ve mide mukozasında kalmasına yardımcı olur. Buna ek olarak, Hp LPS, pirojenisite, letalite, toksisite, mitojenite ve Hp LPS'nin diğer enterobakteriyel LPS'ye kıyasla ortaya çıkardığı daha düşük immün yanıt azalmış bir endotoksik etki gösterir ve konakdan kaçış mekanizması olarak ifade edilebilir (71). Hp'nin, hayatta kalması için önemli durumlardan biri de TLR5 tarafından tanınmayan flagellin moleküllerine sahip olmasıdır. Hp enfeksiyonu, NF- κ B ve Wnt/ β katenin sinyal yolunu aktive ederek, metal iyon homeostazını bozarak ve karsinogenezini indükleyerek konak immün mekanizmasından kaçan hücresel gen ekspresyon süreçlerini değiştirebilir (72). Hp'nin VacA'sı, Ca^{2+} mobilizasyonunu ve Ca^{2+} /kalmodulin-bağımlı fosfataz kalsinörünün aktivitesini bloke ederek T hücrelerinde IL-2 sinyal yoluna müdahale ederek bir immünomodülatör görevi görür. Ayrıca MHC sınıf II'nin aracılık ettiği antijen sunumuna müdahale eder. VacA, APC'lerden ziyade T-hücreleri üzerinde doğrudan bir etki ile kendi başına immünosupresif olarak hareket eder. VacA, Hp'nin, mRNA ekspresyonlarını farklı zamanlarda değiştirerek bazı ilgili genlerin ekspresyonunu farklı şekilde düzenleyerek konak immün sisteminden kaçması için çok önemli bir unsurdur (73).

2.1.5. Hp İle İlişkili Hastalıklar



Şekil 2-4. Hp ile ilişkili gastroduodenal hastalıklar.

2.1.5.1. Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi (FD) klasik olarak, yapısal nedeni belirlenemeyen, üst abdomen merkezli sürekli veya sıklıkla tekrarlayan epigastrik ağrı ve rahatsızlık olarak tanımlanır (74). Reflü, irritable bağırsak hastalığı, safra kesesi, pankreas disfonksiyonu ve çölyak hastalığı dahil olmak üzere farklı gastrointestinal bozukluklar geniş bir kronik üst abdominal semptomlar yelpazesini içerir. Dispepsi genellikle bu sık görülen gastrointestinal hastalıklar dışlandığında ve üst endoskopi makroskopik lezyonları ekarte edildiğinde teşhis edilir. Dispepsinin patogenezi hala tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, Hp enfeksiyonu, üç mekanizma ile dispeptik semptomlara neden olabilir; 1) gastrik asit sekresyonundaki değişiklikler; 2) gastrik mukozada kalıcı ve aktif enflamasyon; ve 3) gastroduodenal mukozada enfeksiyon sonrası değişiklikler (75). Dispepsi, Hp'nin eradikasyon tedavisi sonunda düzelmeyebilir, ancak bu tedavi gelecekte ülser ve mide kanseri gelişimi riskini azaltabilir (75).

2.1.5.2. Gastrit

Hp ile enfekte hastalarda genellikle gastrit meydana gelir ve çeşitli hayvan modellerinde Hp ile enfeksiyonun ardından hastalığın meydana geldiği gösterilmiştir (76, 77). Kusma, diyare, ateş, baş ağrısı, titreme, hazımsızlık veya mide bulantısı ile ilişkili akut gastrit, ilk enfeksiyondan hemen sonra gelişir. Akut gastrit tüm mideyi etkiler ve buna asit salgısının kaybı da eşlik eder. Nötrofiller, lamina propria ve epitelde toplanır, ayrıca ROS ürünlerinden kaynaklanan hasar meydana gelir. Akut gastrit, lenfositlerin nötrofillerin yerini almasıyla yerini kronik gastrite bırakır. Kronik gastrit, antrum-predominant, korpus-predominant veya diffüz (pangastrit veya multifokal gastrit) olabilir (78). Antrum-predominant gastritte, mide asit salgısı genellikle bozulmadan kalır. Hp kolonizasyonu ise antrumla sınırlıdır. Antral gastrit, duodenum ülserlerinin gelişimini desteklerken, korpus-predominant gastrit, bazen metaplazi ve adenokarsinomaya kadar ilerleyen mide ülseri oluşumunu destekler (79, 80). Diffüz gastritli hastalarda tipik olarak, Hp'nin korpusu kolonize etmesine izin veren ciddi şekilde bozulmuş asit sekresyonu vardır. Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) aracılık ettiği kronik asit supresyonu, antral-predominant pangastrite geçişe yol açabilir. İlginç bir şekilde antrum-predominant gastrit ve duodenum ülserleri kanser gelişimi riskini arttırmaz (80).

2.1.5.3. Peptik Ülser

Peptik ülser, mide ve duodenumda bulunan defektin submukoza veya muskularis propriaya uzanan mukoza ile karakterize asit kaynaklı lezyonlardır. Peptik ülserleri üç etiyolojik gruba ayırmak mümkündür; Zollinger-Ellison sendromunda yoğun asit peptik

hipersekrezyonuna bağılı olanlar; nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlara (NSAID'ler) bağılı olanlar; ve Hp enfeksiyonu ile ilişkili ülserler (81). Duodenum ülseri olan hemen hemen tüm hastaların midesinde ve duodenumda (%95-100) Hp bulunur. Mide ülseri hastalarında ise Hp enfeksiyonu insidansı daha düşüktür (%60 ile %80) (81).

Hp'nin ülser oluşumuna dahil olabileceğı çeşitli mekanizmalar vardır. Hp'nin mukus ve gastrin salınımı üzerindeki etkileri ülser oluşumunda önemlidir. Diğer faktörler arasında Hp tarafından indüklenen gastroduodenal enflamasyon ve toksin salınımı/virulans faktörleri yer almaktadır (81). Hp pek çok insanda kolonize olabilir, ancak yalnızca küçük bir grupta ülser hastalığı geliştirir. Bunun nedeni konağı veya bakteriye bağılı faktörler olabilir. Hp suşlarının yaklaşık %50'si, tümör hücre hattında vakuolizasyona neden olan bir toksin salgılar (82). Bu toksin, gastritli hastalara göre ülser hastalarından izole edilen suşlarda daha yaygın olan bir proteindir. Peptik ülser patogeneğinde Hp'nin önemli bir rolü olduğunu destekleyen araştırmalar oldukça önemlidir. Bununla birlikte, enfekte kişilerin çoğunda peptik hastalık gelişmemesinin nedeni tam olarak belli değildir (83).

2.1.5.4. Gastrik Kanser

Gastrik kanser (GK) dünyadaki en yaygın beşinci kanserdir ve her iki cinsiyet için de ölüm oranının en yüksek olduğu üçüncü kanserdir. Hp enfeksiyonu sonucu GK'ya yol açabilecek iki büyük mekanizma vardır. Bunlardan birincisi enflamatuar süreçler yoluyla dolaylı olarak ikincisi ise virulans faktörleri ile doğrudan GK'ya neden olmasıdır (84). Buna göre;

- 1) Hp enfeksiyonu, birkaç on yıl içinde, mitotik hataların birikmesine neden olabilen, hücre döngüsünün artmasıyla sonuçlanan kronik bir enflamatuar yanıt oluşturur (85). Korpusun Hp tarafından kalıcı enflamasyonu, GK için bir risk faktörü olan atrofik gastrit ile sonuçlanır (86). Atrofik gastrit, pH ve hipoklorhidri veya aklorhidri yükselmesine yol açar. Bu alkali ortam ise, Hp'nin kolonizasyonunu ve çoğalmasını kolaylaştırır. Bunun dışında, antral-predominant gastrit ile, hiperklorhidria gözlenebilir ve bu da duodenal ülsere neden olabilir ki, böylelikle GK gelişimi için daha düşük bir risk ortaya çıkar (87, 88). Hp enfeksiyonu başlangıçta antral gastrite neden olurken, bakterinin ekarte edilememesi sonucu ilerleyen süreçte hipoklorhidri gelişir ve bakteri proksimale göç ederek pangastrite neden olur ve adenokarsinom riskinin artmasına neden olur.
- 2) Hp, virulans faktörlerinin toksik etkisiyle mide epitel hücrelerinin moleküler yapısı üzerinde doğrudan etkilere sahip olabilir. Hücre döngüsünü düzenleyen genlerdeki

mutasyonlar, DNA onarım mekanizmalarındaki eksiklikler, bir hücrenin adezyon özelliklerinin kaybı ve epigenetik değişiklikler, hücrenin davranışını değiştirerek hücreyel özerkliğe ve malign dönüşüme yol açabilir (89). GK ile ilgili kapsamlı olarak araştırılan en önemli iki virölans faktörü, cagPAI’de bulunan CagA ve VacA’dır. CagA pozitif suşların, gastritten glandüler mukozal hücrelerin atrofisine ilerlediği ve daha yüksek GK riskine neden olan daha güçlü bir enflamatuvar reaksiyon ürettiğini gösterilmiştir. VacA ise, epitel hücre bariyerini bozarak ve T-hücre yanıtını baskılayarak Hp enfeksiyonunun uzun ömürlü olmasına katkıda bulunur. s1/m1 alellerini içeren VacA suşları özellikle sitotoksiktir ve etkilerini mide epitel hücrelerinde büyük hücre içi asit vakuollerini indükleyerek üretirler (82–84). Ek olarak VacA, pro-enflamatuvar hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve mitokondriyi hedefleyerek proliferasyon-apoptoz dengesini bozabilir (89).

2.1.5.5. Gastrik Mukoza İlişkili Lenfoid Doku (MALT) Lenfoma

Gastrik mukoza ile ilişkili doku lenfoması (MALT lenfoması), Hp enfeksiyonu ile ilişkili, tek başına antibiyotik tedavisi ile tedavi edilebilen, nadir görülen bir olgun B hücreli neoplazmdır. Gastrik düşük dereceli MALT lenfoma, temel olarak küçük ve orta büyüklükteki sentrosit benzeri hücrelerden ve lenfo-epitelyal lezyonlardan oluşur (90). Hp’yi gastrik MALT lenfoma ile ilişkilendiren ilk çalışma 1991’de yapılmıştır (91). Bu araştırmacılar, gastrik MALT lenfoma hastalarının büyük çoğunluğunun Hp ile enfekte olması nedeniyle, Hp enfeksiyonunun gastrik MALT lenfoma riskini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (91). Normal mide, organize lenfoid dokudan yoksun iken, Hp ile enfekte bireylerde lenfoid foliküllerin geliştiği ve oluşan lenfoid dokunun morfolojik olarak normal MALT ile aynı olduğu gösterilmiştir (91). Gastrik MALT lenfomasının semptomları dispepsi, belirsiz epigastrik ağrı, şişkinlik ve mide ekşimesini içerir; daha şiddetli ve endişe verici semptomlar anemi, melena, hematemez, kusma ve kilo kaybıdır. Gastrik MALT lenfoma tanısı klinik semptomlara, mide biyopsi dokusunun patohistolojik incelemesine, ayrıca ¹³C-üre nefes testi ve monoklonal dışkı antijen testi gibi Hp enfeksiyonu için noninvaziv testlere dayanır. Erken evre gastrik MALT lenfoma için tedavi Hp’nin eradikasyonudur (91).

2.1.5.6. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)

Gastroözofageal reflü hastalığı, toplumda en yaygın mide-bağırsak rahatsızlıklarından biridir. Montreal sınıflamasına göre, mide içeriğinin özofagusa geri akışının sonucunda meydana gelen rahatsızlık verici belirti veya komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır (92). Bununla birlikte, Hp ve gastroözofageal reflü hastalığı arasındaki ilişkinin doğası hala net

değildir. Bu hastalık, nadiren kendiliğinden düzelen ve sık tekrarlayan kronik bir hastalıktır (92).

2.1.6. Hp İle İlişkili Ekstra Gastroduodenal Hastalıklar

2.1.6.1. Demir Eksikliği Anemisi (DEA)

Demir eksikliği anemisi (DEA) ile Hp enfeksiyonu arasındaki bağlantı ilk olarak 1991 yılında, anemiye bağlı senkop ve Hp ile indüklenen kronik hemorajik gastrit ile başvuran 15 yaşındaki bir kadının DEA'sını demir takviyesi olmadan eradikasyon ile tedavi eden Blecker ve ark.'ları (93) tarafından bildirilmiştir. Hp çeşitli mekanizmalarla DEA'ya neden olur. Boyanova ve ark.'ları (94) tarafından yapılan çalışmada, Hp'nin CagA proteininin interstisyel holotransferrinden demir alımına katıldığı gösterilmiştir. Hp tarafından demir alımı, bakterilerin proliferasyonu sırasında artar. Ek olarak, Hp ile ilişkili korporal gastrit, bez atrofisine bağlı olarak asit sekresyonunu azaltabilir ve böylece gıdadan demir emiliminin azalmasına neden olabilir (95). Güncel uluslararası ve ulusal kılavuzlar tedavi olarak, nedeni açıklanamayan DEA'lı hastalarda Hp enfeksiyonunun eradike edilmesini önermektedir (96).

2.1.6.2. İdyopatik Trombositopenik Purpura (İTP)

1998 yılında Gasbarrini ve ark.'ları (97) immün İTP ile ilişkili Hp enfeksiyonu vakası bildirmişlerdir. Hp ve İTP ile ilişkili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan biri, moleküler benzerlikten ötürü hem Hp bileşenlerini hem de trombosit yüzey antijenlerini reaksiyona sokan çapraz reaktif antikorların üretilmesidir. Takahashi ve ark.'ları (98) Hp ile enfekte İTP hastalarından elde edilen trombosit elütlerinin immüno blotlarda CagA proteinini tanıdığını, ancak Hp ile enfekte İTP olmayan hastalardan alınanları tanımadığını gösterdi. Ayrıca Hp üreaz B'ye karşı üretilen monoklonal antikorların trombosit yüzeyinde eksprese edilen GP IIb/IIIa ile reaksiyona girdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, Hp enfeksiyonu, monositlerin/makrofajların Fcγ reseptör dengesini değiştirebilir ve otoantikör oluşumunu indükleyebilir. Yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki monositlerde FcγR II B ekspresyonunun Hp ile enfekte İTP hastalarında down regüle edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle Hp, inhibitör reseptör FcγR II B'nin down regülasyonu yoluyla monositlerin/makrofajların Fcγ reseptör dengesini değiştirebilir. Japonya'dan yapılan bir gözlem çalışmasında Hp eradikasyonu ile tedavi edilen İTP hastalarında trombosit yanıtların iyi olduğu bulunmuştur. Brito ve ark.'ları (99) tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışma, Hp eradikasyonunun İTP'den etkilenen çocuk ve ergenlerde önemli bir trombosit yanıtı ile sonuçlandığını ortaya koymuştur.

2.1.6.3. B12 Vitamin Eksikliği

B12 vitamini eksikliği ile Hp enfeksiyonu arasındaki bağlantıyı ilk olarak 1984 yılında O'Connor ve ark.'ları (100) A tipi gastrit ve pernisiyöz anemisi olan hastalarda *Campylobacter* benzeri organizmalar ile göstermişlerdir. Yapılan çalışmalar, kronik Hp enfeksiyonu ile B12 vitamininin malabsorbsiyonu arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Sarari ve ark.'ları (101) çalışmalarında Hp enfeksiyonu olan hastaların % 67,4'ünde (29/43) B12 vitamini eksikliği olduğunu göstermiştir. Bir başka araştırmada, B12 düzeylerinin normal aralığının alt sınırındaki hastalarda Hp enfeksiyonu prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, Hp'nin eradikasyon tedavisinin vitamin B12 eksikliği üzerindeki etkisini kanıtlayan yeterli girişimsel çalışma şuan için bulunmamaktadır (102).

2.1.7. Hp Tanı Yöntemleri

2.1.7.1. İnvaziv Testler

Endoskopi: Peptik ülser hastalıkları, gastrit, MALT lenfoma ve mide kanseri gibi Hp ile ilişkili hastalıkları teşhis etmek için çoğu zaman geleneksel endoskopik muayene yapılmaktadır. Genellikle, antrum Hp enfeksiyonunu saptamak için tercih edilen bir biyopsi bölgesidir, ancak yanlış negatiflik sonuçlarından kaçınmak için antral atrofisi veya intestinal metaplazisi olan hastalarda korpus biyopsisi önerilir (103). Hp'nin düzensiz dağılımı midede farklı klinik ortamlarda, biyopsiye dayalı incelemelerde kaçınılmaz olarak örnekleme hatalarına yol açabilmektedir ve endoskopik muayene sırasında Hp enfeksiyonunun gerçek zamanlı teşhisi için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Konvansiyonel endoskopi sonucunda elde edilen kızarıklık, mukozal şişme veya nodüler değişiklik gibi çoğu gastrik mukozal durum, Hp enfeksiyonunun tanısı için yeterince spesifik değildir. Standart endoskopi ile gastrik mukoza paterninin dikkatli bir şekilde yakından gözlemlenmesi tanısallık doğruluğu artırabilse de, zaman alıcı olabilir ve diğer invaziv testlerden daha iyi sonuçlar sağlamayabilir. Ek olarak, konvansiyonel endoskopi Hp'nin spesifik üreaz aktivitesi temelinde teşhisi için fenol kırmızısı ile boyanmış kromoendoskopiyle değerlendirilebilir. Ancak bu yöntem düşük duyarlılığı (%73-81) ve özgüllüğü (%76-81) nedeniyle güvenilir bir test değildir (104). Büyüteçli endoskopi ise, mide mukozasındaki yüzey mikro yapısının ve mide mukozasının yüksek çözünürlüklü olarak doğrudan gözlemlenmesini sağlar (104).

Histoloji: Histoloji, Hp enfeksiyonunun doğrudan saptanmasında genellikle altın standart olarak kabul edilmektedir ve Hp'nin saptanması için kullanılan ilk yöntemdir (105).

Biyopsilerin yeri, boyutu ve sayısı, boyama yöntemleri, proton pompa inhibitörü (PPI), antibiyotikler ve patoloğun deneyimi gibi çeşitli faktörler histolojinin tanısal doğruluğunu etkileyebilir (105). Analiz için uygun bölgeden toplanan daha fazla biyopsi örneği toplanması, histolojik testlerde örnekleme hatasını ve yanlış negatif sonuçları azaltabilir. Klinik uygulamada genellikle hem antrumdan hem de korpustan biyopsi alınması önerilmektedir. Antrum ve korpustan en az iki biyopsi örneğinin alınması tanı verimini arttırmaktadır. Histokimyasal boyama, histolojik tanının önemli bir parçasıdır ve rutin Hematoksilen-Eozin boyama, Giemsa, Warthine-Starry, Hp gümüş boyama, toluidin mavisi, akridin turuncusu, McMullen, Genta, Dieterle ve immünohistokimyasal boyama gibi çeşitli boyamalar, Hp'yi saptamak için kullanılmaktadır (105). İmmünohistokimyasal boyama en duyarlı ve spesifik boyama olmasına rağmen rutin klinik pratikte Hematoksilen-Eozin boyaması Hp enfeksiyonunun teşhisi için genellikle yeterli olmaktadır. Histolojik preparasyonlarda kullanılabilen peptid nükleik asit floresan in situ hibridizasyonu (PNA-FISH), Hp enfeksiyonunun teşhisi için duyarlılığı (%97 duyarlılık) ve özgüllüğü (%100 özgüllük) oldukça yüksek bir tekniktir (106). PNA-FISH, rutin histolojik inceleme ile genellikle saptanamayan Hp'nin kokoid formunu tanımlayabilir. Ayrıca, PNA-FISH gastrik biyopsi örneklerinde Hp'nin klaritromisin direncinin saptanması için hızlı, doğru ve maliyeti bir yöntemdir. Hp ve klaritromisin direncinin aynı anda saptanmasının avantajlarına rağmen, PNA-FISH'in zahmetli hazırlama yöntemi, floresan mikroskobu ve slaytları okumak için özel uzmanlık gerektirmesi gibi dezavantajları bu yöntemin yaygın kullanımını sınırlamaktadır (106).

Hızlı Üreaz Testi (HÜT): Rutin klinik uygulamada, hızlı üreaz testi Hp enfeksiyonunun teşhisi için en yararlı invaziv testtir çünkü ucuzdur, hızlıdır, uygulanması kolaydır, oldukça spesifiktir ve yaygın olarak bulunmaktadır. Test aktivitesine göre, Hp üreaz enziminin varlığında, üreaz test reaktifini amonyağa dönüştürerek pH'da artışa ve pH monitöründe renk değişikliğine neden olur. Jel bazlı testler (CLO test, HpFast), kağıt bazlı testler (PyloriTek, ProntoDry) ve sıvı bazlı testler (UFT300, EndoscHp) gibi çeşitli ticari üreaz testleri mevcuttur (107). Farklı ticari HÜT'lerin sonuç sağlamak için farklı reaksiyon süreleri vardır. CLOtest'in doğru sonuç alması genellikle 24 saat, PyloriTek'in 1 saat ve UFT 300'ün daha hızlı sonuç vermesi 5 dakika sürmektedir (107). Üreaz testlerinin önerilen süreden daha erken okunması yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Genel olarak, ticari HÜT'ler %95-100'ün üzerinde özgüllüğe ve %85-95'in üzerinde duyarlılığa sahiptir (108).

Kültür: Gastrik biyopsi örneğinden Hp kültürü yapmak oldukça spesifik fakat oldukça zahmetli bir yöntemdir. Kültür neredeyse %100 özgüllüğe sahiptir, ancak kültürün duyarlılığı %85-95 arasında farklılıklar göstermektedir (109). Hp'nin hassas ve titiz doğası nedeniyle, *in vitro* kültür için özel transport besiyeri, büyüme ortamı ve inkübasyon ortamı gerekmektedir. Biyopsi örnekleri Portagerm pylori veya Stuart transport besiyerinde 4 °C'de 24 saate kadar saklanabilir. Hp kültürü için çeşitli besiyeri türleri kullanılabilir. Yaygın olarak kullanılanlar arasında koyun veya at kanı ile takviye edilmiş Pylori agar, Skirrow agar, Columbia kanlı agar, Brucella agar, Beyin kalp infüzyonu veya Trypticase soy agar bulunur. Besiyerleri genellikle mikroaerofilik ortamda 35 ile 37 °C'de, en az 5-7 gün inkübe edilir. Kültür için alınan örneklerin kalitesiz olması, transportun geciktirilmesi, aerop ortama maruz kalma veya mikrobiyoloğun deneyimsiz olması gibi durumlar kültürün performansı üzerinde olumsuz etki yapar ve tanı doğruluğunu azaltır. Kültür, Hp teşhisi için zaman alıcı, pahalı ve zahmetli bir test olmasına rağmen Hp'nin antibiyotik duyarlılık testi, klinik uygulamada özel bir avantajdır (109).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR): Hp enfeksiyonunu saptamak için mide biyopsi, tükürük, dışkı, mide suyu örneklerinde PZR testi yaygın olarak kullanılmaktadır. PZR, diğer geleneksel testlerle karşılaştırıldığında %95'in üzerinde mükemmel bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (109). Hp'nin UreA, glmM, ureC, 16S rRNA, 23S rRNA, Hsp60 ve VacA gibi çeşitli genlerinin saptanması için kullanılabilir. PZR'nin örnekte daha az bakteri gerektirmesi, daha hızlı sonuç vermesi ve özel işlem malzemelerine veya transportuna gerek olmaması gibi diğer avantajları tanının daha hızlı ve doğru verilmesini sağlayabilmektedir. Ayrıca PZR, antibiyotik direncine yol açan makrolid ve florokinolon spesifik mutasyonlarının CagA ve VacA gibi virülans faktörlerinin eşzamanlı olarak saptanmasını sağlar (109). Bununla birlikte, virülans faktörlerinin PZR ile saptanması, Hp'nin virülans faktörleri genetik çeşitliliğin değerlendirilmesine yardımcı olur ve farklı Hp suşları ile enfekte olmuş hastalar arasındaki klinik farklılıkları anlamak için daha fazla bilgi verir (109).

2.1.7.2. Non-invaziv Testler

Üre Nefes Testi (ÜNT): ÜNT, yaklaşık 30 yıldır kullanılmakla birlikte, Hp enfeksiyonunun tanısı için hala en popüler non-invaziv testtir. Hasta tarafından oral olarak alınan ¹³C veya ¹⁴C etiketli üre midede kolonize olan Hp'nin üreaz enzimi ile işaretli CO₂'ye hidrolize edilir. Daha sonra işaretli CO₂ kanda emilir ve akciğerlerden dışarı verilerek ölçülür. Hasta, bakteri

ve testin kendisi dahil olmak üzere çeşitli faktörler ÜNT'nin sonuçlarını etkilese de standart prosedürler altında yaklaşık %95 duyarlılık ve özgüllük ile son derece doğru ve tekrarlanabilir bir testtir (110). Yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için hasta muayeneden 2 hafta önce protein pompası inhibitörünü (PPI) ve 4 hafta önce antibiyotik almayı bırakmalıdır. ÜNT'nin pediatrik hastalardaki doğruluğu ise, özellikle küçük yaştaki çocuklar için erişkin hastalardaki kadar iyi olmasa da, Hp enfeksiyonunu saptamak için basit, non-invaziv ve güvenli olması gibi birçok avantajı olan uygun bir yöntemdir. Ayrıca 6 yaşından büyük pediatrik hastalarda, %75 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahiptir (111).

Dışkıda Antijen Testi (DAT): DAT, Hp enfeksiyonu tanısında %94 ve %97 duyarlılık ve özgüllük ile invaziv olmayan bir yöntemdir (112). Bu yöntem, dışkı örneklerinde Hp antijeninin varlığını tespit eder. Hp tespiti için kullanılan iki tip DAT vardır; enzim immünoassay test (EIA) ve immünokromatografi test (ICA) tabanlı yöntemler, poliklonal antikorlar veya monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Genel olarak, monoklonal antikor bazlı testler poliklonal antikor bazlı testlerden daha doğrudur ve EIA tabanlı testler, ICA tabanlı testlerden daha güvenilir sonuçlar sağlamaktadır (113). ÜNT'nin yanı sıra, monoklonal EIA tabanlı DAT, Hp eradikasyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için kılavuzlar tarafından önerilen güvenilir bir testtir ve tedavi bitiminden en az 4 hafta sonra test yapılabilir. Eradikasyon tedavisinin değerlendirilmesine ek olarak, monoklonal DAT, pediatrik hastalarda da Hp enfeksiyonunun teşhisi için kullanılması uygun bir testtir. Bununla birlikte, DAT epidemiyolojik çalışmalar için de kullanılabilir. Maliyet ve ekipman açısından DAT, toplu araştırmalar için ÜNT'den daha uygundur (112).

Seroloji: Hp tanısı için Anti-Hp-IgG antikorunun saptanmasına dayanan çok sayıda serolojik test mevcuttur. Bunlar arasında ise, en yaygın ve doğru teknik EIA testidir. Serolojik testler ucuz, hızlı ve hastalar tarafından kabul edilebilir olmaları nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca serolojik testler, uygulanmasının daha kolay olmasından ötürü epidemiyolojik araştırmalarda öncelikli olarak tercih edilmektedir. Hp'nin değerlendirilmesinde serolojik testler oldukça yararlıdır. Çalışmalar, Hp enfeksiyonunun tespiti için serolojik yöntemlerin %80-90 arasında değişen duyarlılık ve özgüllüğünü göstermiştir. Ancak, bu gözlem konak immün yanıtının bireyden bireye değişmesi, maruz kalma süresi, beslenme durumu, endemik bölgelerdeki diğer yaygın antijenik olarak ilişkili bakterilerle (örneğin *Campylobacter* vb.) çapraz reaksiyonlarla değiştiği gerçeği ışığında görülmelidir (114). Mide atrofisi, PPI veya antibiyotik tedavisi nedeniyle bakteri

yoğunluğunun düşük olduğu durumlarda serolojik yöntemlerden faydalanılabilir. Temel olarak Hp enfeksiyonu kronik bir durumdur. Bu nedenle IgG yanıtı baskındır (115). Akut Hp'yi saptamak ise gerçekten zordur, bununla birlikte araştırmalarda IgM yanıtı nadiren bildirilmiştir. İmmüno blot testi ise, daha iyi özgüllüğe sahip ancak duyarlılığı standart ELISA'dan yüksek olmayan başka bir alternatif testtir. İmmüno blot testi, yorumlamada yüksek maliyet ve uzmanlık gerektirdiğinden, klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, immüno blot ikinci adım olan doğrulayıcı test olarak kullanılabilir. Hp ile enfekte hastalardan alınan serumun immüno blot analizi sonucunda, immün yanıtı indükleyebilen birkaç antijenin olduğu bildirilmiştir. Öne çıkan antijenlerden bazıları; LPS, CagA, farklı üreaz bileşenleri, heat-shock proteinleri, katalaz vb.'dir (116). Serolojik testlerin en önemli dezavantajı, Hp'nin aktif veya tedavi edilmiş enfeksiyonunun ayırt edilememesidir, çünkü yapılan çalışmalar sonucunda tedaviden sonra bile antikor düzeylerinin uzun süre devam ettiği bulunmuştur (116).

Son zamanlarda birçok laboratuvar tarafından sıklıkla kullanılan GastroPanel testi ile fonksiyonel ve organik dispepsi, atrofik gastrit, aklorhidri ve Hp enfeksiyonunu tespit etmek mümkündür. Hastadan alınan kandaki biyobelirteçler çerçevesinde mide mukozasının durumu değerlendirilmektedir. Test kullanılan biyobelirteçler; pepsinojen I (kandaki pepsinojen I konsantrasyonu, korpus mukozasının yapısı ve fonksiyonu ile ilgili bilgi vermektedir), pepsinojen II (kandaki pepsinojen II konsantrasyonu, gastrik mukoza yapısı ve fonksiyonu ile ilgili bilgi vermektedir), gastrin-17 (gastrin-17'nin açlık konsantrasyonu, mide antrumunun yapısı ve fonksiyonu ile ilgili bilgi vermektedir), Hp-IgG'dir. GastroPanel, ayrıca bir hastanın proton pompası inhibitörlerine (PPI) gerçekten ihtiyacı olup olmadığını belirlemek için de kullanılmaktadır (116).

2.1.8. Hp Tedavisi

Hp enfeksiyonu alanındaki temel zorluk, eradikasyon tedavilerinin etkinliğini sınırlayan antibiyotik direncidir. En son yapılan sistematik inceleme ve meta-analiz sonucu, tüm DSÖ bölgelerinde klaritromisin, metronidazol ve levofloksasine birincil ve ikincil direnç oranlarının %15'i (endişe verici seviye) aştığı bildirilmiştir (117, 118). 2017 yılında, klaritromisine dirençli Hp, DSÖ'nün antibiyotiğe dirençli bakterilerin öncelik listesinde yüksek öncelikli bir bakteri olarak tanımlanmıştır (118). Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGB) tarafından 6 tip tedavi rejimi belirlenmiştir.

Klaritromisin Bazlı Üçlü Tedavi: 2007'den önceki AGB kılavuzu, PPI, klaritromisin ve amoksisilin (klaritromisin bazlı üçlü tedavi) veya penisiline alerjisi olan hastalarda amoksisiline alternatif olarak metronidazol ile 14 günlük tedavi önermekteydi. O zaman için, klaritromisin üçlü tedavisi sonucu eradikasyon oranları %70-85 olarak rapor edilmiştir (119). 2010 yılındaki bir meta-analiz çalışması ile klaritromisine dirençli Hp suşları için %22'lik bir eradikasyon oranı rapor edilirken, klaritromisine duyarlı suşlar için bu oran %90 olarak bildirilmiştir (120). Bu nedenle klaritromisin direnç oranının yüksek olduğu bilinen bölgelerde üçlü klaritromisin tedavisinin kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. Eldeki verilere göre, Hp klaritromisin direncinin düşük olduğu bilinen bölgelerde klaritromisin, amoksisilin, metronidazolden oluşan üçlü klaritromisin tedavisinin, 14 gün boyunca birinci basamak tedavi seçeneği olarak devam edilebileceği sonucuna varılmıştır (120).

Bizmut Dörtlü Terapi: AGB tarafından bir PPI veya Histamin-2 reseptör antagonisti, bizmut, metronidazol ve tetrasiklinden oluşan 10-14 günlük bizmut dörtlü tedavisinin kullanımını onaylanmıştır. Klaritromisin üçlü tedavisinden farklı olarak, bizmut dörtlü tedavisinin etkinliği klaritromisin direncinden etkilenmez. Klaritromisin direnci oranının yüksek olduğu bilinen bölgelerde veya daha önce herhangi bir nedenle makrolid tedavisi görmüş bir hastada bizmut dörtlü tedavisi ilk tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (121).

Eş Zamanlı Tedavi: Eşzamanlı tedavi olarak adlandırılan tedavi 3-10 gün boyunca birlikte verilen bir PPI, amoksisilin, klaritromisin ve bir nitroimidazolden (tinidazol veya metronidazol) oluşmaktadır (122). Ayrıca, eş zamanlı tedavi en az klaritromisin üçlü tedavisi kadar etkilidir (122).

Sıralı Terapi: Beş gün süreyle PPI beraberinde amoksisilin, ardından beş gün süreyle PPI, klaritromisin ve nitroimidazolden oluşan ardışık tedavi, 2000 yılında klaritromisin üçlü tedavisine alternatif olarak tanıtılmıştır (123). Sıralı tedavinin etkinliği coğrafi farklılıklara göre değişebilmektedir. Mevcut verilere dayanarak, 10 günlük sıralı tedavi, 14 günlük klaritromisin üçlü tedavisine uygun bir alternatif olarak görülebilir (124). Ayrıca, sıralı tedaviyi 14 güne uzatmak eradikasyon oranını artırabilir (124).

Hibrit Terapi: Hibrit terapi, sıralı ve eş zamanlı terapiler arasında bir geçişi temsil etmektedir. Hibrit terapi, 7 gün boyunca protein pompası inhibitörü olan ÜFE ve amoksisilin ardından 7 gün daha ÜFE, amoksisilin, klaritromisin ve bir nitroimidazolden oluşmaktadır (125).

Levofloksasin Bazlı Tedavi: Levofloksasin, Hp dahil gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı *in vitro* antimikrobiyal aktiviteye sahip birinci basamak bir florokinolondur. Levofloksasin temel olarak üç tip rejimde birinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır: PPI ve amoksisilin ile üçlü tedavi, 5-7 günlük PPI ve amoksisilin ardından 5-7 günlük PPI, levofloksasin içeren modifiye sıralı tedavi, ve 7-10 gün boyunca uygulanan bir nitroimidazol veya levofloksasin, PPI, nitazoksanid ve doksisiklinden oluşan dördümlü tedavidir (126).

2.1.9. Hp'ye Karşı Korunma Yolları

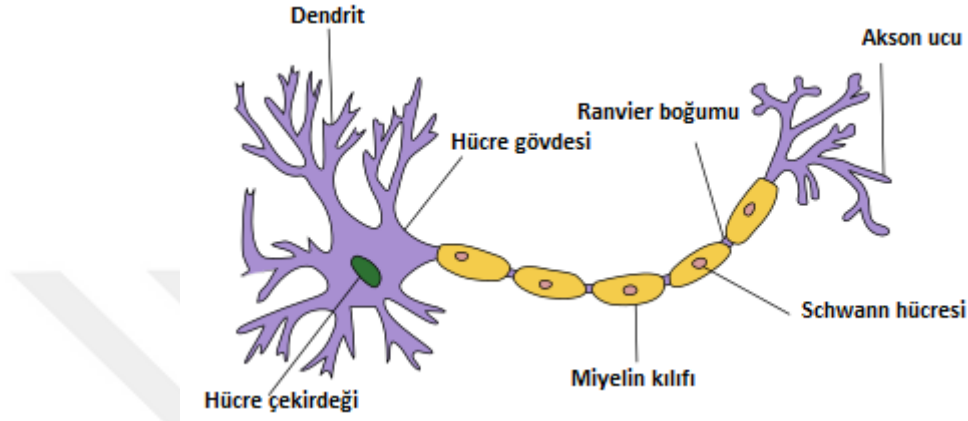
Oral-fekal ya da oral-oral bulaşan Hp, sosyo-ekonomik koşullarla yakından ilişkilidir ve buna bağlı olarak Hp enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha yaygındır. Aşırı kalabalık aileler, aile üyeleri arasındaki yakın temas, kaşık, çatal, bardak ve tabakların ortak kullanımı, kötü yaşam standardı, düşük sosyo-ekonomik durum, ebeveynlerin eğitim düzeylerinin düşük olması Hp enfeksiyonunun başlıca risk faktörlerindendir. Bu nedenle, semptomları ne olursa olsun, enfekte kişilerin tüm aile üyelerinin belli aralıklar ile taramalarının yapılması oldukça önemlidir. Bu şekilde, Hp ile ilişkili hastalıkların gelişme riski azaltılabilir. Ayrıca, aile içinde reenfeksiyon riskinin azaltılması ve hastalığın yayılmasının sınırlandırılması sağlanabilir. Hp enfeksiyonunda korunma için gastrointestinal sorunları olan yetişkinlerin “tarama/terapi/nüks takibi” programına katılması oldukça önemlidir. Bununla beraber, sanitasyon kuralları konusunda eğitilmelidirler. Elleri iyice yıkamak, uygun şekilde hazırlanmış yiyecekleri yemek ve güvenli, temiz bir kaynaktan su içmek Hp enfeksiyonunu önlemek için oldukça önemli adımlardır. Gelecekte, aşı ile enfeksiyonu önlemek mümkün olabilir. Yapılan çalışmalara göre, Hp antijeni ve adjuvanıyla uygulanan aşılama sonrası gastrik Hp kolonizasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Hp enfeksiyonuna karşı birçok pre-klinik aşı çalışması sürdürülmesine karşın, klinik çalışmalar sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bununla birlikte, rekombinant CagA, VacA ve HP-NAP proteinlerini içeren faz I klinik aşı çalışmaları vardır (127). Ancak, günümüzde net olarak Hp'ye karşı lisanslı bir aşı mevcut değildir (127).

2.2. Sinir Sistemi Anatomisi ve Nörodejeneratif Hastalıklar

2.2.1. Nöronlar ve Glia Hücreleri

Sinir sistemi, çok farklı rollere ve formlara sahip iki hücre tipi olan glia ve nöronlardan oluşmaktadır. Nöronlar, periferik dokular ile sinir sistemi arasında ve hücre içi haberleşmede rol alırlar. Sinir sisteminde çeşitli formlarda yaklaşık 300 ile 400 milyon nöron mevcuttur. Ancak, nöronların glial hücrelerden en önemli farkı, hücre gövdelerinden uzanan, nöritler (akson veya dendrit) olarak bilinen hücre kısımlarıdır (Şekil 2-5) (128). Sinir sisteminde farklı

sayıda trofik ve destekleyici rollere sahip olan glial hücreler böyle uzantılara sahip değildir. Sadece bir nöron, diğer nöronlardan giriş alan birçok dendrite sahiptir, ancak diğer nöronlara çıkış gönderen normalde sadece bir aksona sahiptir. Yapıları bakımından dendritler ve aksonlar farklılıklar göstermektedirler. Örneğin, aksonlar miyelinli olabilirken, dendritlerin miyelini yoktur.



Şekil 2-5. Nöron yapısı (128).

Glial hücreler nöronlardan oldukça küçüktürler ve nöronlarda var olan uzun akson bölümlerinden yoksundurlar. Bununla beraber, sadece bulundukları lokal çevreden etkilenirler. Glial hücrelerin en önemli özelliği nöronlara destek vermeleridir. Glial hücreler; oligodendrositler, Schwan hücreleri, astrositler ve mikrogliya olmak üzere önemli fonksiyonel sınıflara ayrılmaktadır.

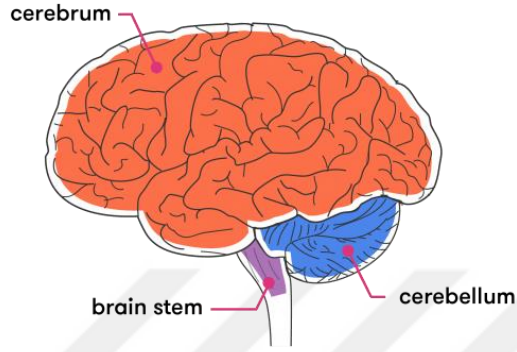
2.2.2. Schwan Hücreleri ve Miyelinizasyon

Nöronlar, birbirleriyle ve vücut boyunca kan damarları, kas ve bezlerdeki hücrelerle iletişim halinde olmak zorundadırlar. Bilginin, varış noktasına kaybolmadan ve bozulmadan taşınması ve bilgiye yanıt oluşturulması oldukça önemlidir. Bilginin ulaşması ile ilgili mesafeler hücresel boyuta göre çok büyüktür. Nöronlar kendi efektör hücrelerine mesaj göndermek için elektriksel iletimi kullanırlar (129). Bu nedenle nöronlar miyelin kılıf ile aksonların sarmalanması sayesinde bilginin hızlı iletimini (60-90 m/s) sağlarlar.

Schwan hücreleri, aksonları miyelinleyen periferik sinir sistemi hücreleridir. Bu hücreler periferik sinir boyunca bulunurlar. Bir Schwan hücresi sadece bir aksonu miyelinleyebilir ve bir aksonun tamamının miyelinlenmesi için çok sayıda Schwan hücresi gerekmektedir. Aksonun belirli bir bölgesinin miyelinleyen her Schwan hücresi arasındaki boşluklar ise “Ranvier boğumları” olarak bilinmektedir (Şekil 2-5) (128).

2.2.3. Beynin Kısımları

Beyin, birçok anatomik veya fonksiyonel kriterlere göre alt bölümlere ayrılabilir. Beyin, nöral tüpün anterior kısmından gelişmiştir. Embriyonun 28. gününe kadar, anterior nöral tüb üç belirgin segmente bölünür. Bunlar serebrum (ön beyin), serebellum (beyincik) ve beyinsapıdır. (Şekil 2-6) (130).



Şekil 2-6. İnsan beyninin başlıca anatomik alt bölümleri (130).

2.2.3.1. Diensefalon

Diensefalon, ön beyin alt bölümüdür. Başlıca talamus ve hipotalamus olmak üzere iki bölümü kapsamaktadır (129). Talamus daha arka tarafta olup, dar miyelinli sinir bantlarıyla ayrılmaktadır ve fonksiyonel olarak farklı çekirdek gruplarını içermektedir. Talamus, perifer ve serebral korteks arasında bir geçiş istasyonu gibi tanımlanmaktadır. Ancak, duyuların işlenmesindeki rolü daha önemlidir. Talamus birçok çekirdekten oluşmaktadır. Her biri duyuların ayarlanması için özelleşmiştir ve talamustan ayrılan teller internal kapsül üzerinden kortekse doğru uzanırlar. Talamusun ventraline yerleşmiş olan hipotalamus ise homeostaz ayarlanmasında görev almaktadır. Talamus gibi hipotalamus da birbirleriyle bağlantılı çekirdekler topluluğudur. Damarlı ve sinirli bölümleri birbirinden ayıran KBB, hipotalamusta daha düzensizdir. Beynin bu bölgesi plazma ozmolaritesi ve glukoz seviyesi hakkındaki bilgilerin doğrudan alınmasını sağlamaktadır (129). Yeme, içme ve kanın iyonik kompozisyonunu kontrol etmektedir. Bununla beraber hipotalamus vücut ısısının ayarlanmasından da sorumludur (129).

2.2.3.2. Telensefalon

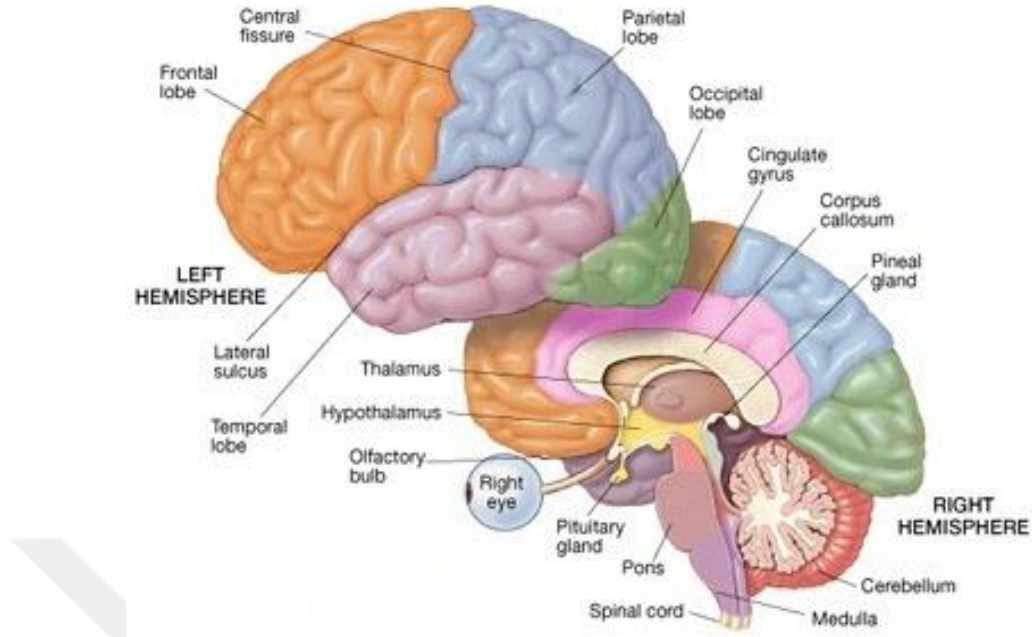
Telensefalon, insanda beyin en büyük bölümüdür. Telensefalon bazal ganglia, amigdala, hipokampus ve oldukça özelleşmiş yapı olan serebral korteksten meydana gelmektedir (129). Hipokampus hafıza oluşumunda, özellikle de uzun süreli hafızada anahtar

rol oynamaktadır. Hipokampusun arka bölümü, spatial navigasyon (yön bulma) ile ilişkilidir. Hipokampus hasarı sonucunda yeni hatıraların oluşması engellenirken, buna rağmen eski hatıraların değişmemesi, hipokampusun yeni hatıraların oluşmasından sorumlu olduğunu göstermektedir (129).

Limbik sistemin anahtar elemanlarından olan amigdala temporal loba yerleşmiş olup hipokampusle bağlantılıdır. Amigdala hatıralara duygusal önem katarak hafızada rol oynamaktadır (129). Amigdala çoğunlukla korku ve korkuya verilen cevapla ilişkilidir. Amigdalanın aktivitesi “kavga ve kaçma” cevabını başlatabilir. Bununla birlikte, amigdalanın saldırganlık ve kızgınlığa aracılık ettiği de bilinmektedir (129).

Ön beynin içerisinde daha merkezi olarak yerleşmiş olarak bazal ganglia bulunmaktadır, ekstrapiramidal motor sistemi oluştururlar. Bazal ganglianın çekirdekleri kaudat çekirdek, putamen ve globus pallidustur. Subtalamik çekirdek (diensefalonda) ve substantia nigra (orta beyinde), telensefalonda yerleşmiş olmalarına rağmen bazal ganglia içerisinde yer alırlar (129). Bazal ganglia ve serebral korteks motor devresi oluşturmaktadırlar. Hareketin başlatılması ve kontrolünde önemli rol oynamaktadırlar. Bu devrenin anahtar elemanları, substantia nigradan striatuma doğru olan dopaminerjik uzantılar ve striatumdaki substantia nigraya doğru olan resiprok (karşılıklı) GABAerjik (γ-aminobutirik asit (GABA)’yı nörotransmitter olarak kullanan nöronlar) yoldur (129). Bu yollardaki hasarlar, motor kontrolü farklı şekillerde etkilemektedir. Parkinson hastalığında, nigrostriatal dopaminerjik nöronlar kaybolur ve hastalar akinezi (hareketleri başlatamamak) ve kas katılığına maruz kalmaktadırlar (129).

Korteks farklı formlarda duyu bilgilerinin alınmasında ve motor cevapların başlatılmasında sorumludur (Şekil 2-7) (131). Korteks, nasıl hissettiğimizi ve ne yaptığımızı belirler. Hareketlerin planlanmasını, hayal etmemizi, okumamızı ve yazmamızı sağlamaktadır. Korteks, hatıralarımızı muhafaza eder ve bilinenleri hatırlamamıza, bilinmeyenleri de öğrenmemize yardımcı olmaktadır. Serebral korteksin birçok farklı düzeyde organizasyonu vardır. Duyu girişleri (işitme, somatik duyular, görme) buna örnek olarak verilebilir. Primer görme korteksi, oksipital lobun tabanında, primer işitme korteksi ise, temporal lobta yerleşmiştir. Primer motor korteks, parietal lob sınırı boyunca frontal loba konumlanmıştır, somatosensör korteksten sental sulkus ile ayrılmıştır. Kortikal hücre gövdeleri, başlıca üç yönde aksonlar gönderirler. Birçok akson, primer ve assosiasyon korteksleri arasında yatay uzanmaktadır. Diğer uzun teller korpus kallusum ve anterior kommissurda orta hattı geçmektedir, karşısındakiler ile iletişim kurmaktadır (129).



Şekil 2-7. Korteksin frontal, parietal, temporal ve oksipital loplarını gösteren serebral hemisferler (131).

2.2.3.3. Beyin Sapı (Arka ve Orta Beyin)

Beyin sapı, orta beyin ile arka beyin kısımlarını (medulla ve pons) içine almaktadır. Vücudun temel ihtiyaçlarından olan yeme ve içme gibi fizyolojik durumlardan sorumludur. Omurilik ve pons arasına yerleşmiş olan medulla veya medulla oblongata arka beyin en alt bölümüdür (129). Solunumu kontrol eden medulladaki çekirdekler aynı zamanda dolaşımı regüle eder. Ayrıca, medulla duyu ve denge ile ilgili durumları serebelluma aktararak dengenin kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır. Vücut hareketlerini serebellum koordine etmektedir, fakat başlatılmasından sorumlu değildir. Beyin sapında, oldukça yaygın bir şekilde yukarıya ve aşağıya doğru uzantılar gönderen ağsı çekirdeklerin oluşturduğu retiküler formasyon bulunur. Retiküler formasyon, davranışsal uyarılmadan sorumlu olmanın yanı sıra motor kontrolünde, solunumda ve ağrı duyularında da etkili olmaktadır (129).

2.2.4. Nörodejeneratif Hastalıklar

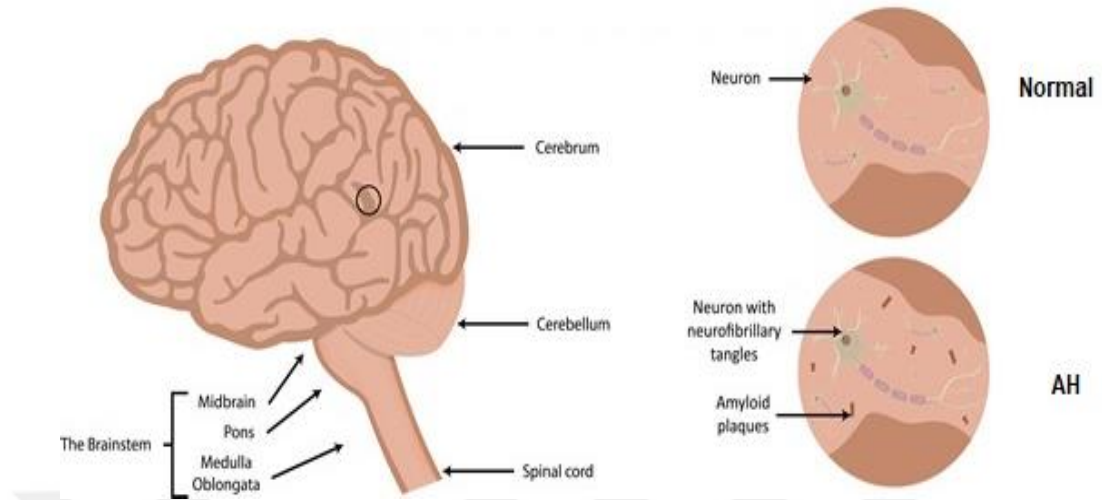
Nörodejeneratif hastalık, insan beynindeki nöronları etkileyen bir dizi durum için kullanılan kapsayıcı bir terimdir. Dünya çapında özellikle ileri yaşlarda yaygın olmakla birlikte büyüyen bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalıklar, spesifik protein birikimleri, proteotoksik stres, ubikuitin-proteasomal ve otofagozomal/lizozomal sistemlerdeki anormallikleri, oksidatif stres, programlanmış hücre ölümü ve nöroenflamasyon, progresif

nöronal disfonksiyon ve ölüm ile ilişkili birçok temel süreci paylaşır (132). Avrupa Birliği Nörodejeneratif Hastalık Araştırması (JPND) topluluğuna göre dünya çapında en yaygın nörodejeneratif hastalıklar; Alzheimer hastalığı (AH) ve diğer demanslar, Parkinson hastalığı (PH), Multiple Sclerosis (MS), Prion hastalığı, Huntington Hastalığı (HH), Spinal müsküler atrofi (SMA)'dir (133).

2.2.4.1. Alzheimer Hastalığı (AH)

Özellikle sanayileşmiş, gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresindeki artışa bağlı olarak gelişen ve en yaygın demans formu olan AH, dünya genelinde yaklaşık 47 milyon kişiyi sürekli yükselen eğilim ile etkilemektedir (134). Yaşlı nüfusun %30'undan fazlası AH veya demansın diğer formlarından muzdariptir. AH'nin kesin bir nedeni olmamakla birlikte, araştırmacılar genellikle genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonundan kaynaklandığını ileri sürmektedir. AH'nin en büyük risk faktörü ileri yaştır ve semptomların genellikle 60 yaşından sonra başladığı bilinmektedir. 65-74 yaşları arasındaki her 8 kişiden 1'inde AH bulunmaktadır (135). 65 yaşından sonra, etkilenen insan sayısı her beş yılda bir ikiye katlanırken, 85 yaş üstü bireylerin neredeyse yarısı bu hastalıktan muzdariptir (135).

Multifaktöriyel bir hastalık olan AH'nin patogenezi oldukça karmaşıktır. AH, en sık davranış, konuşma, motor sistemini etkileyebilen hafıza bozukluğu ve bilişsel gerileme ile karakterizedir. Bu tür değişikliklere genellikle ilgisizlik, saldırganlık ve depresyon gibi davranış bozuklukları da eşlik edebilmektedir. Normal beyne göre AH beyinde, frontal ve temporal kortekslerde girus atrofi ile birlikte genişlemiş sulkal boşluklar bulunmaktadır (136). Ayrıca, amigdala ve hipokampusu etkileyen medial temporal atrofi, AH için tipik bir durumdur. Bununla birlikte AH'nin ilerlemesinde mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif hasar, WNT sinyal sistemi gibi çok sayıda hücre altı süreç; katlanmamış protein yanıtı; ubiquitin-proteazom sistemi; notch sinyal sistemi; tau ve kalsiyum kanalları hasarı önemli bir rol oynamaktadır. Anatomopatolojik bir bakış açısından ise, AH iki prototipik lezyon ile karakterize edilmektedir: 1) hücre dışı β -amiloid protein birikimi ($A\beta_{42}$) ile oluşan senil plaklar ve 2) fosforile tau proteininden oluşan nörofibriler yumaklar (P-tau) ve intranöronal bulgulardır (137). β -amiloid proteinin birikmesi kılcal damar duvarlarında, arterlerde ve arteriyollerde de meydana gelebilir. Ayrıca, β -amiloid serebral anjiyopatiye neden olarak vasküler duvar bileşenlerinin dejenerasyonuna ve kan akışının bozulmasına neden olur. Ek olarak, Amiloid Prekürsör Protein (APP), Presenilin 1 (PS1), Presenilin 2 (PS2), ApoE (Apolipoprotein E), Mikrotübül İlişkili Protein Tau (MAPT), AH'in patolojisi ile ilişkisi olduğu ileri sürülen genlerdir (137).



Şekil 2-8. Normal ve AH'li beyin karşılaştırılması (138).

Yapılan son araştırmalar AH'nin patogeneğinde mikrobiyal enfeksiyonlar, antibiyotikler, probiyotikler veya fekal mikrobiyota transplantasyonuna maruz kalmanın etkin olduğunu ileri sürmektedir. Ayrıca, konak bilişinde veya AH ile ilişkili patogeneşte bağırsak mikrobiyotasının rolü de ileri sürülmektedir. Mikrobiyota disbiyozu ve KBB geçirgenliği AH patogeneğine katkıda bulunabilir (139). Kronik viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar AH enflamatuvarı için etkili faktörler olabilir. Herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) enfeksiyonunun nöronlarda, hücre dışı β -amiloid, oksidatif stres oluşumuna ve sinaptik disfonksiyonun sentezine ve işlenmesine neden olabileceği bildirilmiştir (140).

HSV-1, *Chlamydomydia pneumoniae* ve spiroketler (*Treponema socranskii*, *Treponema denticola*, *Borrelia burgdorferi*) tarafından kronik beyin enfeksiyonu, kontrolsüz nöroenflamasyon ve beraberinde nörodejenerasyonun kısır döngüsüne katkıda bulunarak karmaşık süreçleri indükleyebilir (141). HSV-1, tau fosforilasyonunu aktive edebilir. Murine nöron kültürlerinde HSV-1 enfeksiyonunun belirgin nörit hasarı ve nöronal apoptoz yaptığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, AH'li postmortem beyin dokularında HSV-1 ve *C. pneumoniae* gibi nörotropik patojenler tekrar tekrar izole edilmiştir ve spesifik olarak, AH beyinlerindeki, senil plakların % 90'nın HSV-1 DNA'sı içerdiği gösterilmiştir. *C. pneumoniae* ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda ise solunum mukozasının enfeksiyonundan sonra, bozulmuş KBB *C. pneumoniae*'nin enfekte monositler içinde lenfatik yayılım yoluyla beyinde lokalize olduğu ileri sürülmüştür (142). Ayrıca *C. pneumoniae* bakterisidal ve oksidatif stres mekanizmalarından kaçınabilir, adezyon molekülleri üretimi ile endotel hücrelerini aktive

edebilir ve sitokinlerin aşırı üretimini indükleyebilir. Böylece AH'nin gelişimine katkıda bulunabilir.

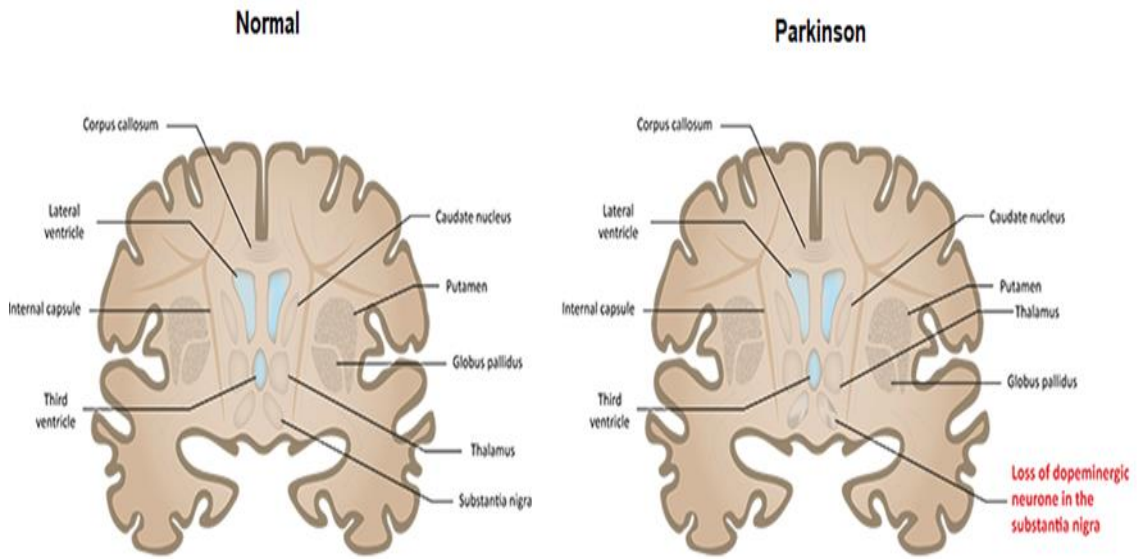
2.2.4.2. Parkinson Hastalığı (PH)

1817 tarihinde James Parkinson, "Essay on the Shaking Palsy" adlı yayınında PH'yi karmaşık, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlamıştır (143). Patolojik olarak PH, orta beyinde bulunan ve çözünmeyen α -sinüklein agregatlarını içeren sitoplazmik inklüzyonlar olan Lewy cisimcikleri ile ilişkili substantia nigra pars compacta'daki (SNc) dopaminerjik nöronların kaybı ile tanımlanır (Şekil 2-9) (144). PH insidansı ve prevalansı ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. 65 yaş üstü kişilerin yaklaşık %1'inde bulunmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, PH prevalansı çoğu popülasyonda erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha yaygındır (145). PH'nin klinik tanısı, öncelikle yavaş ilerleyen asimetrik istirahat tremoru, rijidite, hipokinezi, akinezi, hipomimi, hipofoni, bradikinezi gibi motor özelliklere dayanır, ancak anosmi, kabızlık, depresyon ve REM uyku davranış bozukluğunu içeren motor olmayan özellikler daha önceden gelişebilir (146). Hastalığın ilerleyen aşamalarında otonom disfonksiyon, ağrı ve bilişsel gerileme gibi durumlarda ortaya çıkabilir.

PH vakalarının çoğu çevresel ve genetik faktörlerin birleşik etkilerinden kaynaklanan multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir. PH'ye neden olduğu kanıtlanan ve tanımlanan başlıca genler; Parkin (PARK2), LRRK2/PARK8, α -sinüklein (SNCA-PARK1/PARK4), PINK1/PARK6, DJ1 (PARK 7), UCH-L1, ATP13A2'dir. PH patogenezinde üç tip hücreyel işlev bozukluğu oldukça önemlidir; mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve ubiquitin-proteozom sistemi (147). Mitokondri enerji üretimi, kalsiyum metabolizması ve apoptoz gibi önemli hücreyel reaksiyonları gerçekleştirmektedir. Substantia nigradaki mitokondriyal deaktivitesi ve mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonu PH'lerde oldukça yüksek görülmektedir. PH'deki nigral dopaminerjik apoptozun mekanizmalarından biri oksidatif streştir ve meydana gelen mitokondriyal disfonksiyon beraberinde oksidatif strese, hücreyel yolaklarda hasara, hücre içi bileşenlerdeki fonksiyon bozukluklarına ve apoptoza sebebiyet vermektedir (147). Protein degradasyon yollarından en önemlisi ubiquitin-proteozom sistemi (UPS)'dir. Sağlıklı nöronlarda normal şartlarda hücre kontrol mekanizmalarından ötürü protein agregatları oluşmaz, fakat hasarlı UPS'den ötürü mutasyona uğramış proteinlerin üretimiyle birlikte bu dejenere proteinlerin nöronlarda artması nörolojik hasara neden olmaktadır. PH'nin nöropatolojisinde dopaminerjik nöronların kaybı ile birlikte noradrenerjik (*locus coeruleus*), serotonerjik (raphe) ve kolinerjik (Meynert'in nükleus bazalis, vagusun dorsal motor çekirdeği)

sistemlerinde, serebral kortekste (özellikle cingulate ve entorhinal korteksler), olfaktör bulb ve otonom sinir sisteminde nörodejenerasyon ve Lewy cisimciği oluşumu bulunmaktadır (147). Ayrıca, hipokampal yapıların dejenerasyonu ve kolinerjik kortikal girdiler, özellikle yaşlı hastalarda PH'ye eşlik eden demans gelişimine neden olabilmektedir (147).

İlk kez 1980'de araştırmacılar PH'lerin GİS'inde Lewy patolojisini tespit etmişlerdir ve bundan ötürü PH'nin GİS ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (148). Braak ve ark.'ları (149) tarafından yapılan çalışmada PH patogenezi hakkında önemli bir hipotez ortaya atılmıştır: PH, bağırsakta yer alan nörotropik patojenlerden kaynaklanabilir. Bu patojenler, enflamatuar yanıtı başlatabilir ve oksidatif stresi indükleyerek yanlış katlanmış α -sinüklein üretimine neden olabilir ve sonrasında beyne “domino” bulaşı şeklinde yayılır. PH'de yapılan birçok araştırmada kontrollere göre hastaların GİS'inde daha yüksek bir α -sinüklein miktarı bulunmuştur. *Blautia*, *Coprococcus* ve *Roseburia* gibi bütirat üreten ve anti-enflamatuar bakteri cinslerinin sayısı PH'lerde önemli ölçüde azken, LPS üreten *Oscillospira* ve *Bacteroides* cinslerinin sayılarının önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (150).



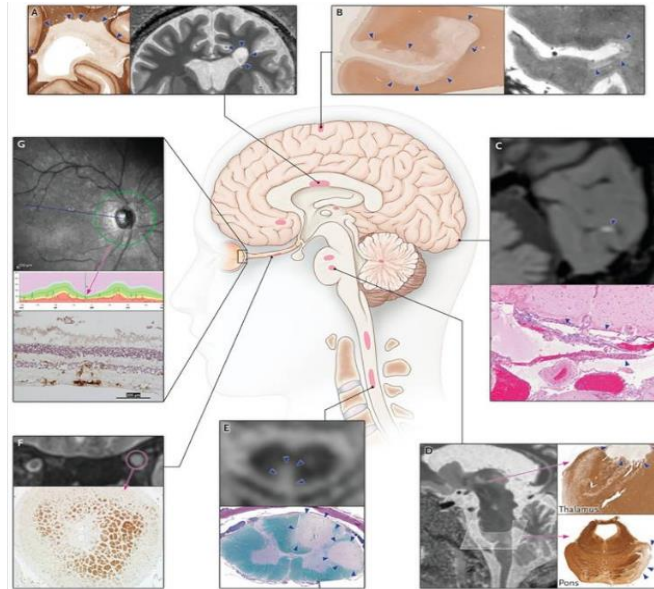
Şekil 2-9. Normal ve PH'li beynin karşılaştırılması (144).

2.2.4.3. Multiple Sclerosis Hastalığı (MS)

İlk kez 1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından bildirilen Multiple sclerosis (MS), MSS'nin en yaygın kronik enflamatuar hastalığı olup, dünya çapında yaklaşık 2 milyon insanı etkilemektedir (151). Prevelansı 100.000'de 2 ile 200 arasında değişmekle birlikte coğrafi özelliklere göre bu oran farklılık gösterebilir (152). MS, MSS'de nöroenflamasyon ve

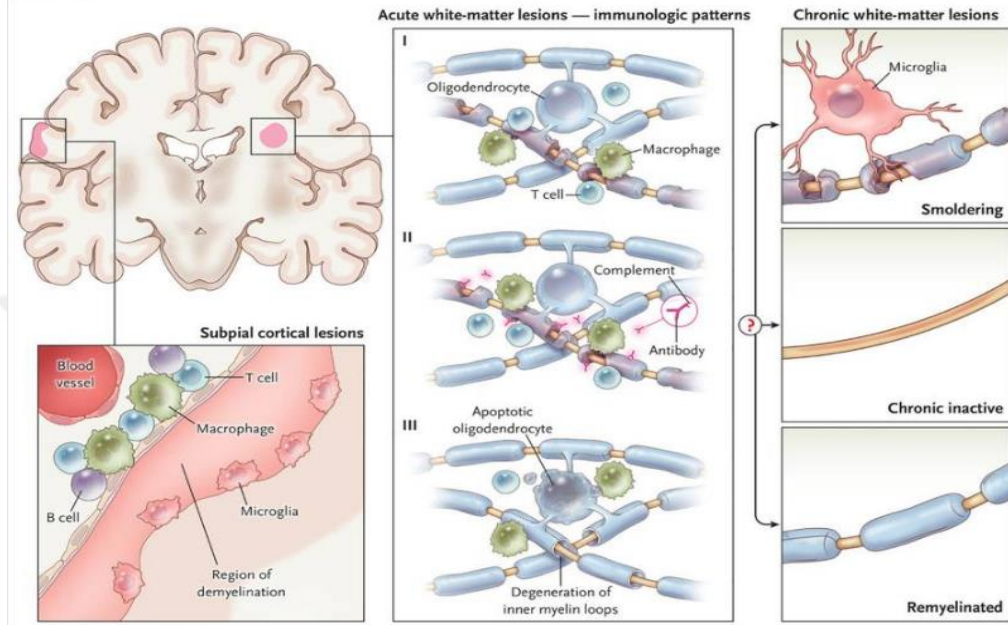
nörodejenerasyonla ilerleyen, aynı zamanda otoimmün bir hastalık olarak kabul edilen, ak madde, gri madde ve korteksi tutan, multifokal enflamatuvar demiyelinizan yapıda lezyonlarla devam eden kronik bir hastalıktır (Şekil 2-10) (152). Genellikle günler ile haftalar süren, tamamen veya kısmen geri dönebilen nörolojik sakatlık atakları ile sonuçlanır. Optik nörit nedeniyle monoküler görme kaybı, transvers miyelite bağlı uzuv zayıflığı veya duyu kaybı, beyin sapı disfonksiyonuna bağlı çift görme veya bir serebellar lezyona bağlı ataksiyi içerir, fakat bunlarla sınırlı değildir. Tipik olarak 10-20 yıl sonra, hastaların birçoğu “progresif (ilerleyici)” bir klinik seyir geliştirir ve sonunda hareket kabiliyeti ve bilişsel bozukluk gösterir (153, 154).

Ekstremitelerde güçsüzlük, duyu belirti, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı, dizartri, dikkat dağınıklığı gibi kognitif belirtiler sık görülen belirtilerdir. Buna karşılık hareket bozuklukları, epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, iştme kaybı, amiotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır (153). MS'nin tanısısal özelliği, MSS'nin beyaz ve gri maddesinde geniş birleşik demiyelinli lezyonların varlığıdır. MS'de doku hasarı, immün sistem, glia hücreleri (miyelin üreten oligodendrositler ve öncülleri, mikrogliya, astrositler) ve nöronların arasındaki karmaşık ve dinamik etkileşimden kaynaklanır (153).



Şekil 2-10. MS lezyonlarının topografisi (152).

MS’de miyelin kılıfın tamamen kaybolmasına rağmen, aksonlar büyük ölçüde korunur ve aksonal yıkım miktarı hastalar arasında ve hatta aynı hastadaki lezyonlar arasında bile değişkenlik gösterir (153). Lezyonlar, T lenfositler, B lenfositler ve plazma hücrelerinden meydana gelen enflamasyonun arka planında meydana gelir. Enflamatuvar reaksiyon, kılcal damarlar ve çevresinde başlatılır.



Şekil 2-11. Beyaz ve gri madde lezyonları. Erken aktif beyaz madde demiyelinizasyonu üç ana kategoriye ayrılır. En yaygın tipler Model I ve II perivasküler ve parankimal T hücre infiltrasyonu ile mononükleer fagositlerdir. Model II ayrıca immünoglobulin ve kompleman birikimi ile ayırt edilebilir. Model III, oligodendrosit apoptoza, oligodendrogliopati eşlik eder. Bu lezyonlar viral, toksik ve iskemik süreçlere benzer ve yıkıcı olabilir (152).

Bu nedenle, lezyonların ilk evrelerinde perivenöz demiyelinizasyon görülür ve bu lezyonlar, sınırlarında çevredeki normal görünen beyaz maddeye doğru genişleyen birleşik demiyelinizan plaklarla kaynaşır. Demiyelinizan süreç, aktif doku hasarı durumunda astrositlerin aktivasyonu ve inaktif lezyonlarda gliotik skar oluşumu ile ilişkilidir. MS lezyonları, oligodendrosit progenitör hücrelerin toplanması ve farklılaşmasının bir sonucu olarak kısmen remiyelinli hale gelebilir (Şekil 2-11) (152). Gri maddede de benzer perivenöz ve birleşik demiyelinizan lezyonlar olabilir. Serebral ve serebellar korteks, beyin sapı ve kranial sinir çekirdekleri, omuriliğin gri maddesinde lezyonlar meydana gelebilir (152).

MS lezyonlarının içinde ve çevresinde oluşan enflamasyon, hastalığın tüm evrelerinde görülebilir, bu nedenle sadece erken (nüks eden) MS’de ölen hastaların beyinlerinde değil, aynı zamanda primer veya sekonder progresif MS’de de bulunur (153). En çok aktif demiyelinizan

lezyonlarda belirgindir, ancak normal görünen beyaz cevherin yanı sıra inaktif veya remiyelinli plaklarda da görülür.

MS, 1996 yılında ataklarla seyreden Relapsing Remitting MS (RRMS), Sekonder Progresif MS (SPMS), Progresif Relapsing MS, Primer Progresif MS olarak adlandırılırken 2013 yılında Lublin ve ark.'ları (155) tarafından yapılan çalışmalar ile Klinik İzole Sendrom (KİS), Relapsing (ataklı) MS ve Progresif (ilerleyen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır.

A) Relapsing Remitting MS (RRMS)

MS hastalarının yaklaşık %85'i en yaygın MS fenotipi olan RRMS'dir. Nüks sıklığı hastadan hastaya değişebilir, ancak genellikle yılda 1,5'i geçmez. Güçsüzlük, duyu değişikliği, denge bozukluğu, görme keskinliğinde bozulma ve çift görme gibi çeşitli nörolojik semptomlar, enfeksiyon veya metabolik düzensizlik en az 24 saat süren nüks sırasında mevcut olabilir. Patolojik olarak, perivasküler lenfositik infiltratlardan zengin enflamasyon alanları, ardından demiyelinizasyon ve aksonal transeksiyon, bir nüks epizodunun substratıdır (153). Nüksün çözülmesi sırasında semptomların iyileşmesi, MS'nin erken enflamatuvar fazı sırasında en aktif olan remiyelinizasyonu düşündürebilir. Genç erişkinlikte en belirgin olan enflamatuvar patolojinin büyüklüğü ve relaps sıklığı ileri yaşla birlikte azalır. Akut bir atağı önlemek ve müdahaleleri belirlemek için yıllar boyunca birçok potansiyel nüksetme tetikleyicisi araştırılmıştır. Enfeksiyonlar ve stresin yanı sıra hamilelik, atakların nüks etmesi ile ilgili faktörlerdir. Çalışmalar, enfeksiyonlar ile artan nüks oranı, uzamış nüks süresi ve artan sakatlık durumu arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir; ancak bununla ilgili henüz spesifik bir patojen tanımlanmamıştır (153).

B) Sekonder Progresif MS (SPMS)

Tedavi edilmeyen RRMS hastalarının birçoğu sonunda SPMS'ye ilerler ve araştırma verileri, RRMS'nin başlangıcından yaklaşık 19 yıl sonra progresif faza geçeceğini ileri sürmektedir (156). Tanı, çoğunlukla gerçek ilerlemenin başlamasından yıllar sonra geriye dönük olarak konur. Bireysel hasta düzeyinde, geçişin hastalık seyrinde tam olarak ne zaman başladığını belirlemek zordur ve hastaların yanı sıra klinisyenler de birkaç yıl süren tanı belirsizliği ile karşılaşabilirler. SPMS'de yer alan patoloji tam olarak anlaşılamamıştır. Bu durum oldukça karmaşık olup, mitokondriyal disfonksiyon ve sonuçta ortaya çıkan aksonal hasarın neden olduğu nörodejenerasyon ile birlikte RRMS'ye oranla daha az olsa

da bir dereceye kadar kalıcı bir enflamasyonu içermektedir. Dendritik hücreler, makrofajlar ve NK hücreleri gibi miyeloid kökenli hücrelerden oluşan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin, özellikle progresif fazda, MS’de patolojiye aracılık etme ve düzenlemede önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Edinilmiş bağışıklıktan innate bağışıklığa geçiş, potansiyel bir ilerleme mekanizması olarak önerilmiştir (154, 157). Son araştırmalar, RRMS’den SPMS’ye geçiş yapan hastaların dendritik hücrelerinde, sitokinlerde (IL-12 ve -18) ve yardımcı uyarıcı moleküllerde değişiklikler olduğunu göstermiştir (157).

C) Tek Atak MS (SAPMS)

Tek atak geçirdikten sonra progresif seyir gösteren MS’nin klinik formudur. Progresif seyir gösteren hastaların detaylı öyküsü incelendiğinde atak geçirdiği öğrenilmektedir, bu durumda tek atak progresif MS (SAPMS) söz konusudur (153).

D) Primer Progresif MS (PPMS)

Başlangıçtan itibaren hastalığın ilerlemesi ile karakterize formudur. Diğer formlara göre başlangıcı daha geç yaşta olmakla birlikte %10 oranında görülmektedir. Progresif faz hastalığın başından itibaren gözlenebilmektedir (153).

E) Radyolojik İzole Sendrom (RİS)

Klinik olarak MS ile uyumlu herhangi bir semptom veya bulgu göstermemiş bireylerin başka bir nedenle yapılan MR görüntülemelerinde tesadüfen MS ile uyumlu bulgularla karşılaşılması durumudur (153).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Planlanması

17.11.2020-29.12.2021 tarihleri arasında kesitsel, retrospektif olgu-kontrol temelli olarak planlanan bu çalışma 11.12.2020 tarihli 162174 nolu ve 04.08.2021 tarihli 152920 nolu karar numarası ile “İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İÜ-C, CTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” ve “Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları (SBÜ-BRSHH) Suam Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu” tarafından 06.04.2021-505 karar numarası ile Etik Kurul onayı almıştır. Ayrıca, çalışma “İstanbul Üniversitesi-Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi” tarafından 20.10.2021 tarihli 36048 proje numarasıyla desteklenmiştir. Çalışmaya katılan gönüllülere gerekli bilgilendirmeler yapılmış olup Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu alınmıştır. Çalışmamıza katkıda bulunan merkezler ve görev dağılımları aşağıdaki gibi planlanmış ve yürütülmüştür;

- a) İÜ-C Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği: Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), Multiple Sclerosis (MS) Hastalığı olan ve rutin olarak kontrole gelen takipli hastalardan kan örneği alımı,
- b) SBÜ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Polikliniği: AH, PH, MS hastalığı olan ve rutin olarak kontrole gelen takipli hastalardan kan örneği alımı,
- c) İÜ-C Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji/ELISA Laboratuvarı: Kontrol grubunun oluşturulması ve kan örneği alımı,
- d) İÜ-C Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ekrem Kadri Unat Araştırma Laboratuvarı: Çalışmaya dahil edilen olgularda ELISA yöntemi ile Hp-IgG varlığı saptanması ve Immun-blot yöntemi ile Hp (IgG) Western-blot test çalışması yapılması,
- e) İÜ-C Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı: Çalışma verilerinin istatistiki analizi.

3.2. Çalışma Grupları ve Dahil Edilme/Dışlanma Kriterleri

Çalışma, hasta (162 olgu) ve kontrol (55 olgu) olmak üzere iki grup üzerinden gerçekleştirildi.

3.2.1. Çalışma Grubu

İÜ-C Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği ve SBÜ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Polikliniği tarafından takipli Hp-IgG reaktif olan 36 AH, 35 PH, 91 MS (68 RRMS, 10 SPMS, 9 PPMS, 3 SAPMS, 1 RİS) hasta olguları çalışmaya dahil edildi. AH grubu standardize mini mental durum testi (MMSE) skoru, PH grubu parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (UPDRS) çerçevesinde, MS grubu genişletilmiş özürülük durum ölçeği (EDSS) ve nörologların genel değerlendirmelerine göre tanısı kesin olarak konulmuş hastalardan oluşturuldu (158–160). Ayrıca MS hasta grubu olgularında MS'nin alt gruplarının tespiti Lublin kriterleri çerçevesinde belirlendi (155). Rutin tedavi olarak hekimin belirlediği dozlarda, AH olguları; memantin, kolinesteraz inhibitörü, PH olguları; L-amino asit dekarboksilaz ve DOPA dekarboksilaz inhibitörü, MS olguları; interferon β -1 α , interferon β -1 β , natalizumab, fingolimod, glatiramer, terifunomid, dimetil fumarat, ocrelizumab, kladribine kullanılmaktadır, ancak aktif veya son 2 ay içerisinde immunsupresif ilaç (kortikosteroidler, tacrolimus, siklosporin gibi) kullanan hiçbir olgu çalışmaya alınmadı. Parkinsona bağlı gelişen demansı olan ve birden fazla farklı nörodejeneratif hastalığı olan ayrıca, 20 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen AH, PH, MS olgularının demografik (yaş ve cinsiyet) verileri, hastalık süreleri ve kullandıkları ilaç bilgileri hasta dosyalarından alınmıştır. Çalışmamızda Hp'nin AH ile olası ilişkilendirilmesinde yaş faktörünün rolünü irdedelemek için literatürde AH'nin en erken görülme sıklığı eşik değeri olarak ileri sürülen 65 yaş temel alınmıştır (161). Araştırmamızda PH ile Hp'nin olası ilişkilendirilmesinde yaşın rolünü değerlendirmek için literatürde belirtilen PH insidansının en sık arttığı 50 yaş eşik değeri olarak kabul edilmiştir (162). Çalışmamızda Hp'nin MS ile olası ilişkisinde yaş faktörünün rolünü değerlendirmek için ise literatürde MS'de erken ve geç dönem hastalık başlangıcı yaş kriteri olarak, 50 yaş altı erken dönem, 50 yaş ve üstü ise geç dönem hastalık başlangıcı olarak ileri sürüldüğünden 50 yaş eşik değeri olarak temel alınmıştır (163).

3.2.2. Kontrol Grubu

Çalışma dönemi içerisinde İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin farklı birimlerinden Hp-IgG reaktifliğinin saptanması için gönderilen ve anemnezi alınan, daha önceden Hp enfeksiyonu geçirmiş (Hp-IgG reaktif olan) ve çalışma için gönüllü olan 55 bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubundaki olgular demografik verileri (yaş ve cinsiyet) yönünden total çalışma grubu (AH, PH ve MS) ile eşleştirildi. Ailesinde ve kendisinde

nörodejeneratif/demiyelinizan, otoimmün bozukluk ve kanser öyküsü olanlar 20 yaş altı bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Çalışmada Kullanılan Testler ve Yöntemler

Yetkili personel tarafından venipunktür teknikleri kullanılarak, sarı kapaklı 13×100'lük 5 mL BD Vacutainer plastik SST jelli tüpe aseptik olarak alınan kanlar, 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Ardından elde edilen serum 1,5 ml'lik eppendorf tüplere bölünerek, çalışma gününe kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

3.3.1. *Helicobacter pylori* IgG Tespiti

Helicobacter pylori ELISA prensibli IgG kiti (Vircell G1022, Granada, İspanya) Hp-IgG antikor reaktivliğinin saptanması amacıyla kullanıldı.

3.3.1.1. Test Prensibi

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi, test edilen örnek serumdaki antikorların, Hp'den (26695 kökeni) tüm bakteriyel lizat olarak ekstrakte edilen ve bu ekstraktın HPLC ile saflaştırılması sonrasında polistiren yüzeye adsorbe edilen antijenlerle reaksiyonu esasına dayanmaktadır. Bağlanmamış immünoglobülinler, yıkamayla uzaklaştırılır. Enzim işaretli anti-human globulin, ikinci adımdaki antijen-antikor kompleksine bağlanmaktadır. Yeni bir yıkama aşamasının ardından asidik stop solüsyonu ilave edilir ve substratla konjugat birleştikten sonra mavi renk sarıya dönüşür.

Tablo 3-1. *Helicobacter pylori* ELISA IgG (G1022) Vircell kit içeriği.

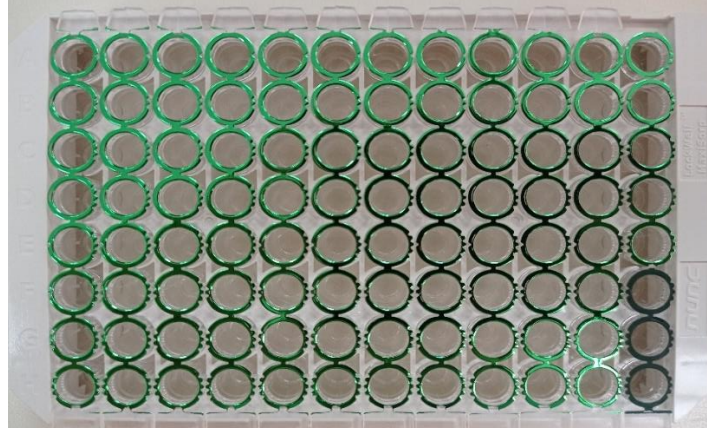
Vircell <i>Helicobacter pylori</i> Plate	Hp deterjan-çözünür antijenleri (26695 kökeni) ile kaplı 96 kuyucuklu plak
Vircell Serum Dilüsyonu	Neolone, Bronidox ve protein stabilizörleri içeren, 25 ml mavi renkli fosfat tamponu
Vircell IgG Pozitif Kontrol	500 µl pozitif kontrol serumu; 200 U/ml IgG Anti- <i>Helicobacter pylori</i> , Neolone ve Bronidox içerir.
Vircell IgG Cut-Off Kontrol	500 µl cut off kontrol serumu; 10 U/ml IgG anti- <i>Helicobacter pylori</i> , Neolone ve Bronidox.
Vircell IgG Negatif Kontrol	500 µl negatif kontrol serumu; Neolone ve Bronidox içerir.
Vircell IgG Konjugat	15 ml anti-human IgG peroksidaz konjugat dilüsyonu; Neolone ve Bronidox içeren turuncu renkli tampon
Vircell TMB Substrat Solüsyonu	15 ml substrat solüsyonu; trimetilbenzidin (TMB) içerir.
Vircell Durdurma Solüsyonu	15 ml stop solüsyonu: 0,5 M Sülfürik asit.
Vircell Yıkama Tamponu	50 ml 20x yıkama solüsyonu: Tween ^R - 20 ve Proclin içeren fosfat tamponu.
Vircell Semikantitatif Örnek Kontrolü	500 µl semikantifikasyon örnek kontrolü; 20-50 U/ml IgG Anti- <i>Helicobacter pylori</i> , Neolone ve Bronidox içerir.

3.3.1.2. Reaktiflerin Ön Hazırlığı

Sadece yıkama solüsyonu önceden hazırlandı, diğer solüsyonlar kullanıma hazırды. 50 ml 20X yıkama solüsyonu ve distile su ile 1 litreye tamamlandı. Solüsyon dilüe edilmeden depolama esnasında yıkama konsantrasyonunda tuz kristalleri oluşmaması için önce 37 °C’de ısıtıldı. Dilüe edildikten sonra, 2-8 °C’de saklandı.

3.3.1.3. Test Prosedürü

1. İnkübatör 37 °C’ye ayarlandı.
2. Kullanılmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına (25 °C) getirildi (yaklaşık 1 saat).
3. Oda ısısına geldiğinden emin olduktan sonra 96 kuyucuklu plak poşetinden çıkarıldı (Şekilde 3-1).



Şekil 3-1. *Helicobacter pylori* IgG ELISA 96 kuyucuklu plak.

4. Tüm bileşenlerin homojenize olması için solüsyon şişeleri hafifçe alt üst edildi.
5. Plak ambalajından çıkarıldı. İki cut-off serumu, biri negatif serum, biri pozitif serum yani 4 kontrol ve 88 hasta örneği olmak üzere toplamda 92 kuyucuk kullanıldı. Test için gerekli olmayan kuyucuklar ise tekrar poşete konularak bir sonraki çalışmaya kadar saklanması için 2-8 °C'e kaldırıldı.
6. Tüm kuyucuklara 100 µl serum dilüsyonu eklendi. Her bir örnekten 5 µl pozitif kontrol, 5 µl cut-off kontrol (çift) ve 5 µl negatif kontrol ilgili kuyucuklara eklendi. Homojen reaktif karışım elde etmek için plak bir shaker'da (2 dk) çalkalandı. Dilüe edilen her bir örnek pipetle homojen bir şekilde karıştırıldı ve 105 µl'si kuyucuklara eklendi.
7. Üzeri sızıntı olmayacak şekilde kapatıldı ve 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.
8. Plak üzerindeki örtü/kapak kaldırıldı, kuyucuklardan sıvı aspire edildi ve kuyucuk başına 300 µl yıkama solüsyonu ile beş kez yıkandı.
9. Ardından, her bir kuyucuğa 100 µl IgG konjugat solüsyonu eklendi.
10. Tekrardan üzeri sızıntı olmayacak şekilde kapatıldı ve inkübatörde 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
11. Plak üzerindeki örtü/kapak kaldırıldı, kuyucuklardan sıvı aspire edildi ve kuyucuk başına 300 µl yıkama solüsyonu ile beş kez yıkandı.
12. Her bir kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu pipetlendi.
13. Plakın ışıktan korunması amacıyla üzeri kapatıldı ve oda sıcaklığında (25 °C) 20 dk inkübe edildi.
14. 20 dk sonunda tüm kuyucuklara hızlı bir şekilde 50 µl durdurma solüsyonu eklendi.

15. Durdurma solüsyonunun eklenmesinin ardından spektrofotometre ile 450/620 nm’de okuma yapıldı.

3.3.1.4. Validasyon Prokolü

Pozitif, negatif ve cut off kontroller her test çalışmasında yer almıştır. Bu, testin ve kitin geçerliliğini sağlar. Optik yoğunluklar (O.D.) aşağıdaki aralıklarda olması sağlanmıştır. Aksi takdirde, test geçersiz sayılmış ve tekrarlanmıştır.

Kontrol	O.D.
Pozitif	> 0,9
Negatif	> 0,5
Cut-off	> 0,55
	> 1,5

3.3.1.5. Sonuçların Yorumlanması

Serumların optik yoğunlukları (O.D.) hesaplandı ve indeksleri 0,9’un altında olan örneklerde, Hp’ye karşı IgG spesifik antikorlarının olmadığı kabul edildi. İndeksleri 1,1’in üzerinde olan örneklerde Hp’ye karşı IgG spesifik antikorlarının olduğu kabul edilerek, sonuçlar semikantitatif olarak değerlendirildi.

Antikor indeksi = (Örnek O.D. / Cut-off Serumu Ortalama O.D.)

İndeks	Yorum
< 0,9	Non-reaktif
0,9-1,1	Şüpheli
>1,1	Reaktif

3.3.2. Anti-*Helicobacter pylori* Western Blot (IgG) Testi

EUROLINE-WB (Euroimmun, Lübeck, Almanya) test kiti, anti-Hp EUROLINE-WB IgG, Hp’nin spesifik ve non-spesifik antijenlerinin genel tespiti için kullanıldı. CagA (p120), VacA (p95), p75, FSH (p67), UreB (p66), HSP homolog (p57), flagellin (p54), p50, p41, p33, OMP (p30), UreA (p29), p26, OMP (p19), p17 antijenlerinin özgüllükleri Tablo 3-2’de verilmiştir.

Tablo 3-2. Hp EUROLINE-WB test kitindeki antijenler ve özgüllükleri.

Bant	Antijen	Özgüllük
120 kDa	CagA, p120	Sitotoksinle ilişkili Gen A yüksek özgüllük
95 kDa	VacA, p95	Vakuolatör Sitotoksin A geni yüksek özgüllük
75 kDa	p75	Spesifik değildir.
67 kDa	FSH, p67	Flagellar zarf proteini, spesifik değildir, çünkü diğer bakterilerle çapraz reaktivite verebilir.
66 kDa	UreB, p66	Ağır üreaz alt birimi, üreaz içeren diğer bakterilerle çapraz reaktivite verebilir.
57 kDa	HSP homolog, p57	Isı şoku protein homologu, spesifik değildir.
54 kDa	flagellin, p54	Flagellin, flagellaya sahip diğer bakterilerle çapraz reaktivite verebilmesi nedeniyle spesifik değildir.
50 kDa	p50	Spesifik değildir.
41 kDa	p41	Spesifik değildir.
33 kDa	p33	Muhtemelen spesifiktir.
30 kDa	OMP, p30	Dış zar proteini, türe spesifiktir.
29 kDa	UreA, p29	Hafif üreaz alt birimi, yüksek özgüllük
26 kDa	p26	Yüksek özgüllük
19 kDa	OMP, p19	Dış zar proteini, türe spesifiktir.
17 kDa	p17	Muhtemelen spesifiktir.

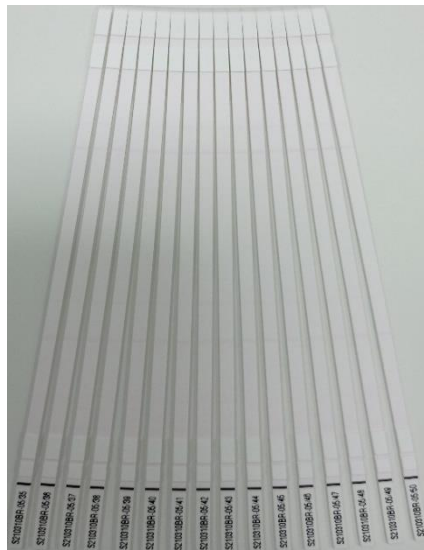
3.3.2.1. Western Blot Test Prensibi

Western blot test kiti, Hp'nin elektroforetik olarak ayrılmış antijen ekstratları ile test striplerini içermektedir (Tablo 3-3). Anti-*Helicobacter pylori* EUROLINE-WB (IgG) için antijen kaynağı, *Helicobacter pylori* ATCC 43504 kökeni tarafından sağlanmaktadır. Kültürü yapılan bakterilerin proteinleri, moleküler kütleye göre poliakrilamid jel elektroforezi kullanılarak ayrılmış ve bir nitroselüloz membrana aktarılmıştır. Rekombinant antijenler CagA ve VacA'yı içeren iki ilave membran stripi nitroselüloz membrana sabitlenmiştir (Şekil 3-2).

Blot stripleri seyreltilmiş hasta örnekleri ile inkübe edildi. Pozitif örneklerde IgG antikoru, antijenlere bağlandı. Bağlı antikorları saptamak için, bir renk reaksiyonunu katalize eden enzim işaretli bir anti-human IgG (enzim konjugatı) kullanılarak ikinci bir inkübasyon gerçekleştirildi.

Tablo 3-3. EUROLINE-WB (IgG) test kiti içeriği.

Bileşenler	Boyut
Test Stripleri: Rekombinant VacA ve CagA ile elektroforetik olarak ayrılmış <i>Helicobacter pylori</i> antijenlerine sahip tek şeritler.	16 x 1
Kontrol şeritli değerlendirme matriksi: Pozitif kontrol serumu ile inkübe edilen test stripi.	1 örnek
Enzim Konjugat: Alkalın fosfataz etiketli Anti-Human IgG, 10X konsantre	1 x 3 ml
Universal Tampon: 10X konsantre	1 x 50 ml
Substrat Solüsyonu: Nitroblue tetrazolium chloride/5-Bromo-4-chloro-3-indolylphosphate (NBT/BCIP)	1 x 30 ml
İnkübasyon tablası	2 x 8 kanal



Şekil 3-2. EUROLINE-WB (IgG) test kiti içeriğinde bulunan blot stripleri.

3.3.2.2. Reaktifleri Hazırlanması ve Stabilitesi

Tüm reaktifler kullanımdan yaklaşık olarak 30 dakika önce oda sıcaklığına (+18 °C ile +25 °C) getirildi. Açılmamış reaktifler ise +2 °C ile +8 °C arasında saklandığı sürece belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir.

Kaplanmış test stripleri: Kullanıma hazırdır. Stripler üzerinde yoğunlaşmayı önlemek için, stripler oda sıcaklığına (+18 °C ile +25 °C) ulaştığında açıldı.

Universal tampon: Universal tampon, 10X konsantre olarak sağlanmaktadır. Universal tamponun kullanıma hazır olabilmesi için distile su ile 1:10 oranında seyreltildi. Bir test stripinin inkübasyonu için 1,5 ml universal tampon konsantresi 13,5 ml deiyonize veya damıtılmış su ile seyreltildi. Bir kutuda bulunan 16 test stripi için 24 ml universal tampon konsantresi 216 ml deiyonize su ile seyreltildi.

Enzim konjugatı: Enzim konjugatı 10X konsantre olarak sağlanmakla birlikte kullanıma hazırdır. Enzim konjugatı kullanıma hazır seyreltilmiş Universal tampon ile 1:10 oranında seyreltildi. Bir test stripi için 0,15 ml anti-human IgG konsantresinin 1,35 ml kullanıma hazır universal tampon ile seyreltilmesi gerekmektedir. Bir kutuda bulunan 16 test stripi için 2,4 ml anti-human IgG konsantresi 21,6 ml universal tampon ile seyreltildi.

Substrat solüsyonu: Kullanıma hazırdır. İçeriği ışığa duyarlı olduğu için kullanımdan hemen sonra şişenin kapatılması gerekmektedir.

3.3.2.3. Serum veya Plazma Örneklerinin Hazırlanması ve Stabilitesi

Örnek materyali: İnsan serumu veya EDTA, heparin veya sitrat plazması.

Stabilite: İncelenecek hasta örnekleri genellikle +2 °C ile +8 °C arasında 14 güne kadar saklanabilir. Seyreltilmiş örnekler bir iş günü içinde inkübe edilmelidir.

Örnek dilüsyonu: Analiz için hasta örnekleri kullanıma hazır seyreltilmiş universal tampon içinde 1:51 oranında seyreltilir. Seyreltilmiş kullanıma hazır 1,5 ml universal tampona 30 µl örnek eklendi.

3.3.2.4. İnkübasyon

Bloklama: Test edilecek serum örneklerinin sayısına göre, inkübasyon tablasının her kanalı kullanıma hazır seyreltilmiş 1,5 ml universal tampon ile dolduruldu. Bir çift pens kullanarak gerekli miktarda blot stripi ambalajdan çıkarıldı (Test striplerinin yüzeyinin hasar görmediğinden emin olundu) ve inkübasyon tablasının kanallarına aktarıldı. Test striplerindeki

numara görünür olacak şekilde yerleştirildi. Bir shaker üzerinde oda sıcaklığında (+18 °C ile +25 °C) 15 dakika inkübe edildi (Şekil 3-3). Daha sonra tüm sıvı aspire edildi.



Şekil 3-3. İnkübasyonda kullanılan shaker cihazı (VWR, San Diego, ABD).

Örnek inkübasyon: Her örnek kanalı 1,5 ml seyreltilmiş serum örneği ile dolduruldu. Serumlar sallanan shaker üzerinde 30 dakika oda sıcaklığında (+18 °C ile +25 °C) inkübe edildi.

Yıkama: Her kanaldaki sıvı aspire edildi ve sallanan shaker üzerinde 1,5 ml'lik seyreltilmiş universal tampon ile her biri 3 x 5 dakika yıkandı.

Konjugat inkübasyonu: Her kanala 1,5 ml seyreltilmiş enzim konjugatı (alkalin fosfataz konjuge Anti-Human IgG) pipetlendi ve sallanan shaker üzerinde oda sıcaklığında (+18 °C ile +25 °C) 30 dakika inkübe edildi.

Yıkama: Her kanaldaki sıvı aspire edildi ve sallanan shaker üzerinde 1,5 ml'lik seyreltilmiş universal tampon ile her biri 3 x 5 dakika yıkandı.

Substrat inkübasyonu: İnkübasyon tablasının kanallarına 1,5 ml substrat solüsyonu pipetlendi. Sallanan shaker üzerinde oda sıcaklığında (+18 °C ile +25 °C) 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon tablasında bulunan striplerde bantlaşma gözlemlendi (Şekil 3-4).

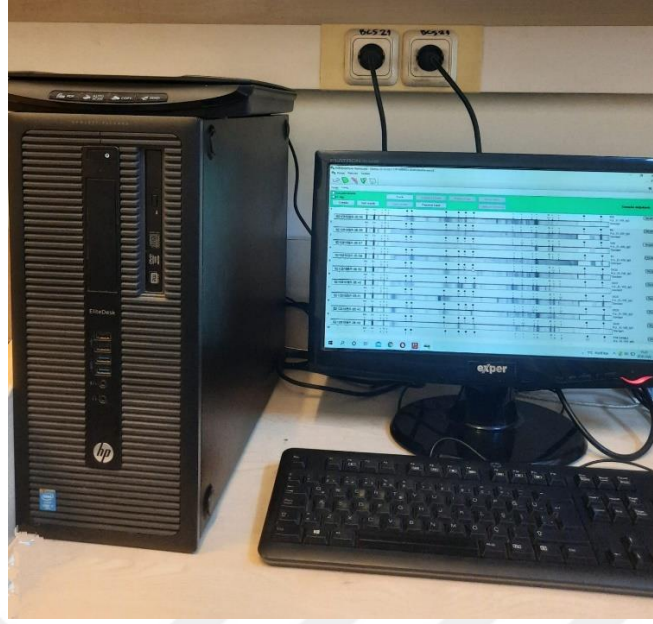
Durdurma: Her kanaldaki sıvı aspire edildi ve her bir strip distile su ile 3 x 1 dakika yıkandı.



Şekil 3-4. Substrat inkübasyonu sonucunda oluşan stripler üzerinde oluşan bantlar.

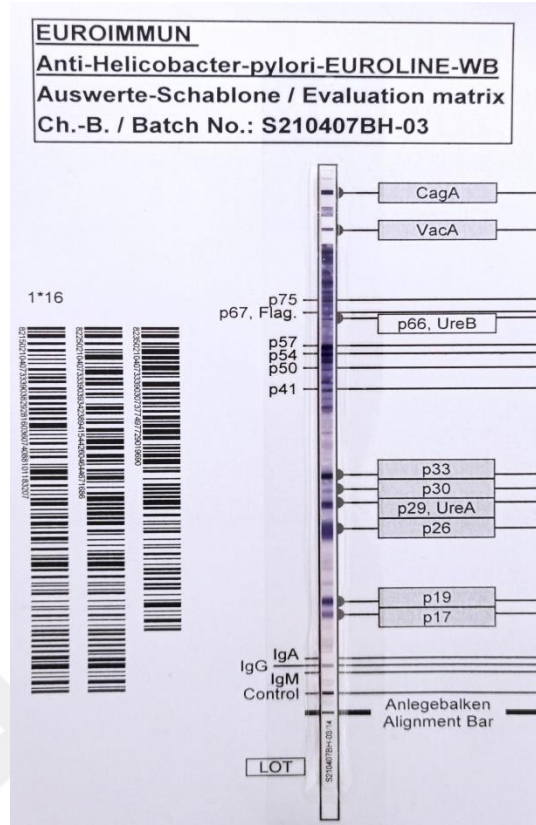
3.3.2.5. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Yorumlanması

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda inkübe edilmiş test şeritlerinin değerlendirilmesi için masaüstü bilgisayara entegre tarayıcı (EUROIMMUN AG (Euroimmun, Lübeck, Almanya)) ile EUROLinScan (Euroimmun, Lübeck, Almanya) yazılımı kullanıldı (Şekil 3-5). Deiyonize su kullanarak reaksiyonu durdurduktan sonra, inkübe edilmiş test stripleri pens yardımıyla yeşil çalışma protokolünün yapışkan folyosuna yerleştirildi. Tüm test stripleri protokole yerleştirilir yerleştirilmez, havada kurumaya bırakıldı. EUROLinScan'de ilgili otomatize program seçildi ve sonuçların yorumlanmasında kontrol strip değerlendirme matriksinin lot numarası girildi (Şekil 3-6). Test stripleri masaüstü bilgisayara entegre EUROIMMUN AG kullanılarak tarandı ve EUROLinScan ile sonuçlar pozitif/negatif bağlamında ve semikantitatif olarak değerlendirildi.



Şekil 3-5. Masaüstü bilgisayara entegre EUROIMMUN AG yatay tarayıcı.

Anti-*Helicobacter pylori* EUROLINE-WB (IgG) ticari kitine göre çalışılan serumların kantitatif sonuçları Reaction Intensity/Reaksiyon Şiddeti (RI) birimiyle ve analizinde 0-12 RI non-reaktif, 13-22 RI sınır, 23-256 RI ise reaktif olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3-6. Kontrol stripi değerlendirme matrisi.

Hp antijenleri genel olarak üç kategoriye ayrılabilir.

Kategori	Antijenler
1	Molekül ağırlıkları 41 kDa, 50 kDa, 54 kDa, 57 kDa, 67 kDa ve 75 kDa olan çapraz reaksiyona girebilen ve tanımlanmamış antijenlerdir.
2	Molekül ağırlığı 66 kDa olan antijen (Ureaz B).
3	Molekül ağırlıkları 17 kDa, 19 kDa, 26 kDa, 29 kDa, 30 kDa, 33 kDa, VacA ve CagA olan türe özgü ve oldukça spesifik antijenlerdir.

Anti-Helicobacter pylori EUROLINE-WB (IgG) testinin sonuçları negatif ve pozitif olarak değerlendirilmektedir. Negatif serumlar bazen tek tek bantlarda zayıf sinyaller ürettiğinden, sinyalleri değerlendirmek için bant konumları ve boyamanın yoğunluğu dikkate alınmalıdır.

Sonuç	Özellikleri
Negatif	Kategori 1 ve 2'den bazı antijen bantları oluşmamış veya zayıf yoğunlukta oluşmuştur ya da kategori 3'ten tek bir zayıf antijen bandı reaktiftir.
Pozitif	Kategori 3'ten en az iki farklı antijen bandı reaktiftir.

3.3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizlerde, SPSS 21.0 for Windows (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) programı kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik (yaş ve cinsiyet) ve laboratuvar verileri, çalışma grubu olgularının hastalık süresi (yıl), komorbidite varlığı Tablo 4-1'de ve WB test sonucu pozitif saptanan olgularda, Hp'nin spesifik ve non-spesifik antijen immünreaktifliklerinin dağılımı Tablo 4-6'da kategorik değişkenler olarak, frekans ve oran değerleri ile (n, %) gösterildi. Çalışma ve kontrol grubu olgularının karşılaştırılmasında ANOVA testi uygulandı. Çalışma ve kontrol grubu olgularında tespit edilen kategorik değişkenlerden, Hp'nin spesifik (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) antijenleri ile diğer grup değişkenlerinin [yaş grup değişkenleri (≥ 50 ve < 50 (MS için), ≥ 50 (PH için), ≥ 65 yaş (AH için)) ve cinsiyet (kadın/erkek)] parametrelerinin niteliksel verilerinin karşılaştırılmasında, Fisher exact test ve Ki-kare testleri uygulandı ve sonuçlar p değerleri olarak Tablo 4-8, 4-10, 4-13, 4-16 ve 4-18'de gösterildi. Çalışma ve kontrol grubu olgularının Hp-IgG reaktivitesi ve Hp'nin spesifik (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) antijenlerinin reaksiyon şiddet değerlerinin medyan (IQR %25-75) verilerini karşılaştırılmaları için Student's t test, Mann-Whitney ve Kruskal Wallis non-parametrik testler uygulandı ve sonuçlar Tablo 4-9, 4-11, 4-14, 4-17, 4-19'da gösterildi. Açıklayıcı değişkenlerle sebep ve sonuç ilişkisini belirleme bağlamında, bağımsız değişken olarak ≥ 50 yaş, cinsiyet, p33 ve p19 değerlerinin, PH'nin gelişme riskini arttırmadaki rollerini saptamak için uygulanan binary lojistik regresyon (multivaryant lojistik regresyon) analizi Enter metodu kullanılarak yapıldı ve sonuçlar Tablo 4-12'de gösterildi. MS olgularında, univaryant analizde anlamlı ve anlamlılığa yakın olarak saptanan Hp-IgG, yaş (< 50 ve ≥ 50), p26, p19, p17 değerleri ve ayrıca cinsiyet bağımsız değişkenleri için uygulanan binary lojistik regresyon (multivaryant lojistik regresyon) analizi Enter metodu kullanılarak yapıldı ve sonuçlar Tablo 4-15'te gösterildi. Total çalışma grubu olgularında KG olgularına göre yapılan univaryant analizde anlamlı ve anlamlılığa yakın olarak saptanan cinsiyet, p26, p19 ve p17 ve Hp-IgG reaktiviteleri bağımsız değişkenleri için

uygulanan binary lojistik regresyon (multivaryant lojistik regresyon) analizi Enter metodu kullanılarak yapıldı ve sonuçlar Tablo 4-20’de gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup $p < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

Helicobacter pylori (Hp) IgG reaktif saptanan çalışma grubu (Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), Multiple sclerosis (MS)) ve kontrol grubu (KG) olmak üzere toplam 217 olgunun demografik verileri (yaş ve cinsiyet), komorbidite varlığı, Hp-IgG reaktivite ve Western Blot (WB)/Hp-IgG (WB/Hp-IgG) pozitiflik/negatiflik sonuçları (Tablo 4-1).

Tablo 4-1. Hp-IgG reaktif saptanan çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktivite ve WB/Hp-IgG pozitiflik/negatiflik sonuçları.

Özellikler	Çalışma Grupları			Total Çalışma Grubu (n=162)	KG (n=55)	p
	AH (n=36)	PH (n=35)	MS (n=91)			
Yaş (Mean±SD)	71,67±8,906	67,00±9,753	41,37±9,513	53,64±16,86	50,64±16,754	0,254
Cinsiyet						
Erkek; n (%)	17 (%47,2)	24 (%68,6)	26 (%28,6)	67 (%41,4)	27 (%49,1)	0,317
Kadın; n (%)	19 (%52,8)	11 (%31,4)	65 (%71,4)	95 (%58,6)	28 (%50,9)	
Hastalık süresi (Yıl) (Mean±SD)	3,06±2,735	5,06±3,514	10,07±6,241	7,43±5,96		
Komorbidite Varlığı						
Var; n (%)	11 (%30,6)	7 (%20)	14 (%15,4)	32 (%19,8)	7 (%12,7)	0,241
Yok; n (%)	25 (%69,4)	28 (%80)	77 (%84,6)	130 (%80,2)	48 (%87,3)	
Hp-IgG (Mean±SD)	2,97±2,249	2,40±1,143	2,03±0,823	2,32±1,37	2,47±1,834	0,519
WB IgG						
Pozitif; n (%)	29 (%80,6)	31 (%88,6)	72 (%79,1)	132 (%81,4)	39 (%70,9)	0,097
Negatif; n (%)	7 (%19,4)	4 (%11,4)	19 (%20,9)	30 (%18,6)	16 (%29,1)	

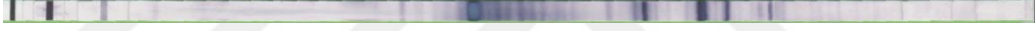
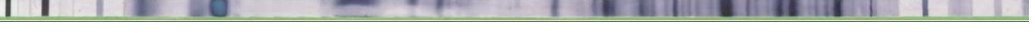
AH: Alzheimer Hastalığı, **PH:** Parkinson Hastalığı, **MS:** Multiple Sclerosis, **KG:** Kontrol Grubu, **WB:** Western Blot, **Hp:** *Helicobacter pylori*, **SD:** Standart Devition.

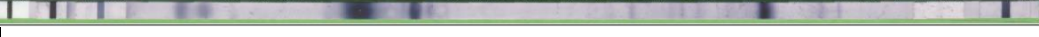
Çalışmaya alınan AH, PH, MS (RRMS, SPMS, SAPMS, PPMS, RİS) ve KG toplam 217 olgunun demografik verileri (yaş ve cinsiyet), Hp-IgG reaktivite düzey sonuçları, WB/Hp-IgG testinde Hp antijenlerin reaktivite dağılımı ile reaksiyon şiddeti düzeyleri (Tablo 4-2, Tablo 4-3, Tablo 4-4, Tablo 4-5).

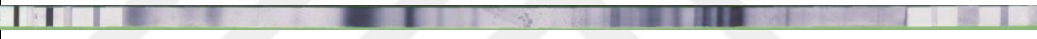
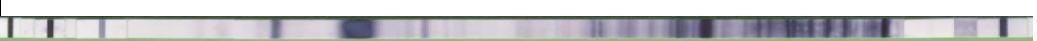


Tablo 4-2. AH grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktifleri ve WB/Hp-IgG testinde Hp antijenlerin reaktivite dağılımı ile reaksiyon şiddet düzeyleri.

ALZHEİMER HASTALIĞI				
Olgu No	Cinsiyet	Yaş	Hp-IgG	WB/Hp-IgG Testinde Hp Antijenlerin Reaktivite Dağılımı ile Reaksiyon Şiddet Düzeyleri
AH1	Kadın	78	2,98 ISR (P)	p67 (+/44), p66 (+/86), p54 (+/77), p50 (+/27), p41 (+/60), p33 (+/81), p30 (+/98), p29 (+/35), p26 (+/41)
				 Pozitif
AH2	Kadın	72	2,95 ISR (P)	CagA (+/91), VacA (+/108), p75 (+/26), p67 (+/51), p66 (+/126), p57 (+/100), p54 (+/70), p50 (+/30), p41 (+/63), p29 (+/70), p19 (+/106)
				 Pozitif
AH3	Erkek	90	3,32 ISR (P)	p75 (+/27), p67 (+/31), p66 (+/91), p57 (+/72), p54 (+/66), p50 (+/25), p41 (+/96), p33 (+/73), p30 (+/23), p29 (+/99), p26 (+/61), p19 (+/87)
				 Pozitif
AH4	Erkek	81	2,04 ISR (P)	p67 (+/23), p66 (+/88), p57 (+/110), p54 (+/91), p41 (+/87), p29 (+/38), p19 (+/30)
				 Pozitif
AH5	Erkek	75	2,01 ISR (P)	CagA (+/42), p75 (+/29), p67 (+/62), p66 (+/112), p57 (+/135), p54 (+/34), p50 (+/23), p41 (+/27), p30 (+/39), p29 (+/26), p26 (+/91), p19 (+/79)
				 Pozitif
AH6	Erkek	77	2,3 ISR (P)	p75 (+/42), p66 (+/129), p57 (+/141), p54 (+/66), p50 (+/42), p41 (+/31), p17 (+/23)
				 Negatif

AH7	Kadın	76	1,43 ISR (P)	p66 (+/89), p57 (+/114), p41 (+/115)
				Negatif
AH8	Kadın	75	2,5 ISR (P)	p66 (+/28), p57 (+/106), p54 (+/23), p50 (+/25), p41 (+/118), p33 (+/103), p17 (+/23)
				Pozitif
AH9	Kadın	79	1,8 ISR (P)	CagA (+/77), p75 (+/42), p67 (+/56), p66 (+/49), p57 (+/75), p54 (+/51), p50 (+/71), p41 (+/73), p30 (+/84), p29 (+/71), p26 (+/40), p19 (+/74), p17 (+/23)
				Pozitif
AH10	Kadın	61	1,4 ISR (P)	CagA (+/117), VacA (+/28), p75 (+/78), p67 (+/50), p66 (+/38), p57 (+/66), p54 (+/58), p41 (+/41), p29 (+/61), p26 (+/39), p19 (+/79)
				Pozitif
AH11	Kadın	83	3,1 ISR (P)	CagA (+/35), VacA (+/104), p75 (+/34), p67 (+/97), p66 (+/85), p57 (+/98), p54 (+/25), p50 (+/29), p41 (+/79), p30 (+/94), p26 (+/25), p19 (+/110), p17 (+/67)
				Pozitif
AH12	Erkek	65	3,37 ISR (P)	CagA (+/98), p75 (+/83), p67 (+/63), p66 (+/77), p57 (+/52), p54 (+/28), p41 (+/70), p29 (+/63), p26 (+/41), p19 (+/57)
				Pozitif
AH13	Kadın	71	2,49 ISR (P)	CagA (+/128), p75 (+/44), p66 (+/40), p57 (+/72), p54 (+/59), p29 (+/92), p19 (+/125)
				Pozitif
AH14	Erkek	71	1,92 ISR (P)	CagA (+/148), p66 (+/32), p57 (+/109), p54 (+/25), p50 (+/31)
				Negatif

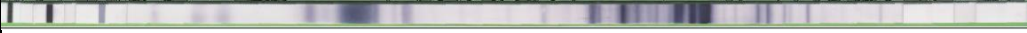
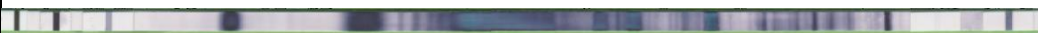
AH15	Kadın	74	3,22 ISR (P)	CagA (+/30), p67 (+/32), p66 (+/42), p57 (+/106), p50 (+/29), p41 (+/23), p26 (+/50), p19 (+/47), p17 (+/83)
				Pozitif
AH16	Erkek	74	2,95 ISR (P)	p67 (+/63), p66 (+/63), p57 (+/133), p54 (+/42), p50 (+/43), p41 (+/50), p19 (+/59), p17 (+/94)
				Pozitif
AH17	Erkek	67	9,23 ISR (P)	CagA (+/116), p57 (+/100), p26 (+/39), p19 (+/65)
				Pozitif
AH18	Kadın	69	10,7 ISR (P)	p67 (+/94), p66 (+/137), p57 (+/139), p54 (+/28), p41 (+/26), p29 (+/45), p26 (+/118), p19 (+/91), p17 (+/89)
				Pozitif
AH19	Kadın	81	8,62 ISR (P)	p67 (+/47), p57 (+/120), p54 (+/25), p30 (+/53), p29 (+/67), p26 (+/76), p19 (+/103), p17 (+/56)
				Pozitif
AH20	Kadın	70	2,95 ISR (P)	CagA (+/127), p66(+/88), p57 (+/133), p54 (+/33), p50 (+/39), p30 (+/23)
				Pozitif
AH21	Erkek	71	3,6 ISR (P)	CagA (+/53), p66 (+/62), p57 (+/85), p54 (+/31), p19 (+/29)
				Pozitif
AH22	Kadın	72	2,8 ISR (P)	CagA (+/129), p67 (+/24), p66 (+/28), p57 (+/134), p29 (+/108), p26 (+/133), p19 (+/57), p17 (+/67)
				Pozitif
AH23	Erkek	79	5,11 ISR (P)	p66 (+/101), p57 (+/139), p54 (+/128), p50 (+/63), p41 (+/23), p30 (+/35), p29 (+/112), p26 (+/122), p19 (+/42)

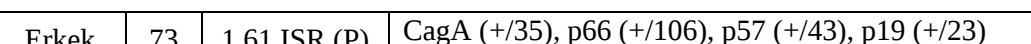
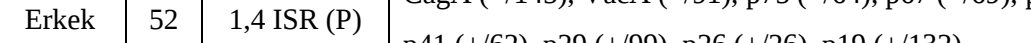
	 Pozitif			
AH24	Erkek	64	3,66 ISR (P)	CagA (+/55), VacA (+/23), p66 (+/42), p54 (+/110), p50 (+/65), p41 (+/56), p33 (+/26), p30 (+/23), p29 (+/114), p26 (+/130), p19 (+/57), p17 (+/35)
	 Pozitif			
AH25	Erkek	75	2,55 ISR(P)	CagA (+/47), p67 (+/75), p66 (+/34), p57 (+/137), p54 (+/34), p50 (+/36), p41 (+/31), p33 (+/49), p30 (+/58), p29 (+/91), p26 (+/108), p19 (+/119), p17 (+/155)
	 Pozitif			
AH26	Kadın	66	1,94 ISR (P)	CagA (+/142), VacA(+/120), p66 (+/24), p57 (+/90), p26 (+/31), p19 (+/50)
	 Pozitif			
AH27	Erkek	52	1,69 ISR (P)	CagA (+/135), p66 (+/54), p57 (+/47), p29 (+/111), p19 (+/23)
	 Pozitif			
AH28	Kadın	80	1,49 ISR (P)	CagA (+/144), p66 (+/24), p57 (+/23), p30 (+/59), p29 (+/74), p26 (+/101), p17 (+/23)
	 Pozitif			
AH29	Erkek	76	1,6 ISR (P)	CagA (+/127), p57 (+/96), p29 (+/23), p26 (+/52)
	 Pozitif			
AH30	Erkek	83	1,56 ISR (P)	p57 (+/68)
	 Negatif			
AH31	Erkek	70	2,06 ISR (P)	CagA (+/147), p75 (+/82), p67 (+/62), p66 (+/65), p57 (+/111), p54 (+/51), p50 (+/23), p41 (+/44), p26 (+/124)
	 Pozitif			

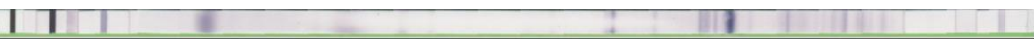
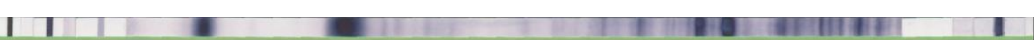
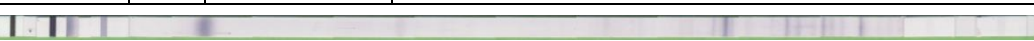
AH32	Erkek	59	1,16 ISR (P)	p66 (+/60), p57 (+/73)	
					Negatif
AH33	Kadın	47	2,29 ISR (P)	CagA (+/66), p75 (+/48), p66 (+/84), p57 (+/133), p54 (+/131), p50 (+/118), p29 (+/66), p19 (+/68), p17 (+/31)	
					Pozitif
AH34	Kadın	60	1,61 ISR (P)	p67 (+/38), p66 (+/26), p57 (+/83), p29 (+/40)	
					Negatif
AH35	Kadın	50	1,56 ISR (P)	CagA (+/85), p75 (+/48), p67 (+/24), p66 (+/29), p57 (+/143), p54 (+/28), p19 (+/60)	
					Pozitif
AH36	Kadın	57	1,18 ISR (P)	p57 (+/36), p54 (+/43)	
					Negatif

P: Pozitif

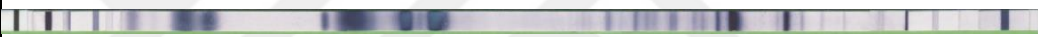
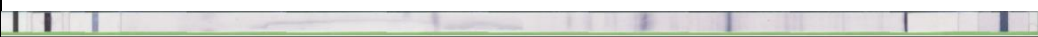
Tablo 4-3. PH grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktifleri ve WB/Hp-IgG testinde Hp antijenlerin reaktivite dağılımı ile reaksiyon şiddet düzeyleri.

PARKİNSON HASTALIĞI				
Olgu No	Cinsiyet	Yaş	Hp-IgG	WB/Hp-IgG Testinde Hp Antijenlerin Reaktivite Dağılımı ile Reaksiyon Şiddet Düzeyleri
PH1	Erkek	71	3,21 ISR (P)	CagA (+/61), p75 (+/31), p66 (+/102), p57 (+/138), p54 (+/134), p41 (+/35), p33 (+/87), p30 (+/26), p29 (+/133), p26 (+/95), p19 (+/73), p17 (+/37)
				 Pozitif
PH2	Erkek	88	2,29 ISR (P)	CagA (+/39), p66 (+/57), p57 (+/143), p54 (+/23), p41 (+/31), p33 (+/35), p19 (+/55), p17 (+/60)
				 Pozitif
PH3	Erkek	53	2,96 ISR (P)	p67 (+/76), p66 (+/71), p57 (+/140), p54 (+/137), p41 (+/136), p29 (+/42), p26 (+/121), p19 (+/23), p17 (+/23)
				 Pozitif
PH4	Kadın	54	1,22 ISR (P)	CagA (+/28), p75 (+/26), p67 (+/61), p66 (+/37), p57 (+/138), p54 (+/80), p41 (+/77), p19 (+/36), p17 (+/35)
				 Pozitif
PH5	Kadın	58	3,35 ISR (P)	CagA (+/105), p75 (+/78), p67 (+/67), p66 (+/94), p57 (+/92), p54 (+/43), p50 (+/25), p41 (+/38), p30 (+/79), p29 (+/66), p26 (+/129), p19 (+/140)
				 Pozitif
PH6	Erkek	74	1,66 ISR (P)	CagA (+/129), p75 (+/81), p67 (+/48), p66 (+/42), p57 (+/78), p54 (+/42), p50 (+/23), p41 (+/42), p26 (+/40)
				 Pozitif

PH7	Erkek	64	1,36 ISR (P)	CagA (+/24), p66 (+/28), p57 (+/119), p50 (+/23), p41 (+/43)
				Negatif
PH8	Kadın	54	4,76 ISR (P)	CagA (+/109), p75 (+/67), p67 (+/55), p66 (+/50), p57 (+/107), p54 (+/35), p41 (+/99), p30 (+/64), p29 (+/120), p19 (+/38), p17 (+/53)
				Pozitif
PH9	Erkek	71	4,69 ISR (P)	CagA (+/106), p75 (+/70), p67 (+/114), p66 (+/86), p57 (+/117), p54 (+/95), p41 (+/74), p33 (+/97), p30 (+/23), p29 (+/126), p26 (+/99), p19 (+/47)
				Pozitif
PH10	Erkek	71	2,91 ISR (P)	CagA (+/126), p75 (+/70), p67 (+/44), p66 (+/51), p57 (+/113), p41 (+/80), p30 (+/76), p29 (+/65), p19 (+/85), p17 (+/44)
				Pozitif
PH11	Kadın	75	1,14 ISR (P)	CagA (+/34), p66 (+/23), p57 (+/89), p41 (+/23), p19 (+/23)
				Pozitif
PH12	Erkek	73	1,61 ISR (P)	CagA (+/35), p66 (+/106), p57 (+/43), p19 (+/23)
				Pozitif
PH13	Erkek	52	1,4 ISR (P)	CagA (+/145), VacA (+/91), p75 (+/64), p67 (+/69), p66 (+/79), p57 (+/117), p54 (+/40), p50 (+/23), p41 (+/62), p29 (+/99), p26 (+/26), p19 (+/132)
				Pozitif

PH14	Erkek	61	3,52 ISR (P)	CagA (+/144), p75 (+/102), p67 (+/58), p66 (+/116), p57 (+/94), p54 (+/28), p50 (+/31), p41 (+/94), p33 (+/109), p30 (+/100), p29 (+/103), p26 (+/136), p19 (+/148), p17 (+/115)
				 Pozitif
PH15	Erkek	79	1,4 ISR (P)	CagA (+/96), p75 (+/23), p67 (+/23), p66 (+/48), p57 (+/102), p29 (+/51), p26 (+/23), p19 (+/55)
				 Pozitif
PH16	Erkek	68	1,89 ISR (P)	CagA (+/105), p75 (+/25), p66 (+/31), p57 (+/108), p54 (+/23), p41 (+/23), p33 (+/37), p29 (+/26), p26 (+/23), p19 (+/45), p17 (+/27)
				 Pozitif
PH17	Erkek	71	1,24 ISR (P)	CagA (+/33), p66 (+/35), p57 (+/110), p54 (+/35), p19 (+/59)
				 Pozitif
PH18	Erkek	68	2,71 ISR (P)	CagA (+/148), p75 (+/76), p67 (+/61), p66 (+/74), p57 (+/91), p54 (+/39), p41 (+/72), p29 (+/24), p26 (+/155), p19 (+/158)
				 Pozitif
PH19	Erkek	70	2,52 ISR (P)	CagA (+/39), p75 (+/23), p67 (+/23), p66 (+/41), p57 (+/103), p54 (+/41), p41 (+/86), p33 (+/99), p30 (+/64), p29 (+/51), p26 (+/52), p19 (+/53)
				 Pozitif
PH20	Kadın	76	1,3 ISR (P)	p75 (+/30), p66 (+/27), p57 (+/54), p19 (+/63)
				 Negatif

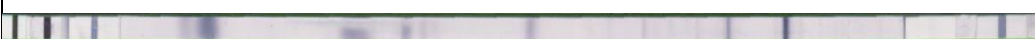
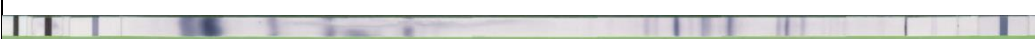
PH21	Kadın	78	1,5 ISR (P)	p75 (+/38), p67 (+/43), p66 (+/29), p57 (+/141), p54 (+/24)
				 Negatif
PH22	Erkek	79	1,64 ISR (P)	CagA (+/83), p66 (+/57), p57 (+/44), p41 (+/23), p19 (+/23)
				 Pozitif
PH23	Kadın	72	2,80 ISR (P)	CagA (+/46), p67 (+/32), p66 (+/138), p57 (+/113), p54 (+/56), p41 (+/54), p29 (+/93), p19 (+/29)
				 Pozitif
PH24	Kadın	73	1,35 ISR (P)	p67 (+/54), p66 (+/50), p57 (+/152), p54 (+/35), p50 (+/43), p33 (+/80), p19 (+/25)
				 Pozitif
PH25	Erkek	72	2,87 ISR (P)	p75 (+/47), p67 (+/30), p66 (+/134), p57 (+/124), p54 (+/58), p50 (+/23), p41 (+/32), p33 (+/33), p29 (+/71)
				 Pozitif
PH26	Erkek	53	3,38 ISR (P)	CagA (+/49), p75 (+/25), p67 (+/37), p66 (+/114), p57 (+/101), p54 (+/43), p50 (+/23), p41 (+/73), p33 (+/34), p29 (+/134), p26 (+/42), p19 (+/58), p17 (+/38)
				 Pozitif
PH27	Erkek	60	2,48 ISR (P)	CagA (+/144), p67 (+/84), p66 (+/62), p57 (+/132), p54 (+/38), p50 (+/69), p41 (+/59), p33 (+/142), p26 (+/37), p19 (+/109)
				 Pozitif

PH28	Erkek	75	3,62 ISR (P)	CagA (+/139), VacA (+/35), p67 (+/38), p66 (+/145), p57 (+/144), p54 (+/107), p50 (+/53), p41 (+/61), p29 (+/117), p26 (+/142), p19 (+/121), p17 (+/125)
				Pozitif
PH29	Erkek	57	1,94 ISR (P)	CagA (+/146), p67 (+/57), p66 (+/71), p57 (+/142), p50 (+/38), p29 (+/45), p26 (+/137), p19 (+/104)
				Pozitif
PH30	Erkek	59	2,64 ISR (P)	p67 (+/39), p66 (+/27), p57 (+/154), p50 (+/53), p41 (+/64), p33 (+/32), p29 (+/23), p26 (+/81), p19 (+/30), p17 (+/107)
				Pozitif
PH31	Erkek	74	2,44 ISR (P)	CagA (+/157), p75 (+/23), p67 (+/45), p66 (+/75), p57 (+/104), p54 (+/102), p50 (+/27), p41 (+/24), p26 (+/28), p19 (+/30), p17 (+/94)
				Pozitif
PH32	Erkek	67	4 ISR (P)	CagA (+/143), p75 (+/24), p67 (+/24), p66 (+/85), p50 (+/66), p41 (+/48), p29 (+/53), p26 (+/46), p19 (+/23)
				Pozitif
PH33	Kadın	43	2,31 ISR (P)	CagA (+/122), p57 (+/68), p30 (+/29)
				Pozitif
PH34	Kadın	64	1,21 ISR (P)	CagA (+/38), p57 (+/36), p41 (+/50)
				Negatif

PH35	Kadın	68	2,52 ISR (P)	CagA (+/136), p75 (+/33), p67 (+/99), p66 (+/70), p57 (+/93), p54 (+/46), p50 (+/86), p41 (+/53), p33 (+/38), p30 (+/33), p29 (+/72), p26 (+/117), p19 (+/70), p17 (+/23)
				Pozitif

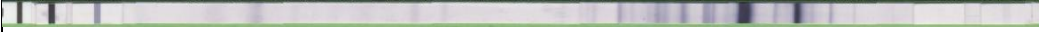
P: Pozitif

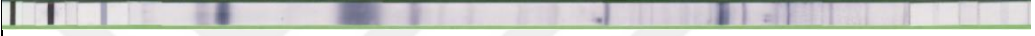
Tablo 4-4. MS grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktifleri ve WB/HP-IgG testinde Hp antijenlerin reaktivite dağılımı ile reaksiyon şiddet düzeyleri.

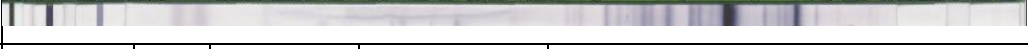
MULTIPLE SCLEROSİS					
Olgu No	Cinsiyet	Yaş	MS Tipi	Hp-IgG	WB/HP-IgG Testinde Hp Antijenlerin Reaktivite Dağılımı ile Reaksiyon Şiddet Düzeyleri
MS1	Erkek	54	SPMS	3,64 ISR (P)	CagA (+/139), VacA (+/102), p67 (+/64), p66 (+/123), p54 (+/66), p50 (+/88), p41 (+/91), p30 (+/47), p29 (+/131), p26 (+/140), p19 (+/126), p17 (+/85)
					 Pozitif
MS2	Kadın	20	RRMS	1,34 ISR (P)	CagA (+/81), p66 (+/119), p57 (+/54), p29 (+/33), p26 (+/46), p19 (+/85), p17 (+/30)
					 Pozitif
MS3	Kadın	33	RRMS	2,88 ISR (P)	CagA (+/128), p67 (+/35), p66 (+/85), p57 (+/143), p41 (+/63), p30 (+/30), p29 (+/84), p26 (+/119), p19 (+/123), p17 (+/60)
					 Pozitif
MS4	Kadın	41	RRMS	2,37 ISR (P)	CagA (+/104), p67 (+/29), p66 (+/71), p57 (+/72), p29 (+/51), p19 (+/135), p17 (+/84)
					 Pozitif
MS5	Kadın	52	SPMS	1,76 ISR (P)	CagA (+/153), p75 (+/34), p66 (+/36), p57 (+/86), p41 (+/70), p19 (+/80), p17 (+/35)
					 Pozitif
MS6	Erkek	39	RRMS	1,89 ISR (P)	p66 (+/28), p57 (+/137), p50 (+/31)
					 Negatif

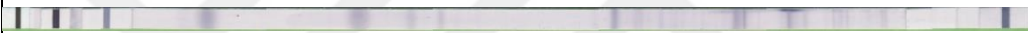
MS7	Kadın	29	RRMS	1,15 ISR (P)	CagA (+/125), p67 (+/26), p66 (+/28), p57 (+/65), p50 (+/23), p41 (+/76), p30 (+/23), p17 (+/23)
					Pozitif
MS8	Erkek	37	RRMS	3,65 ISR (P)	p67 (+/29), p66 (+/54), p57 (+/149), p54 (+/41), p41 (+/29), p29 (+/55), p17 (+/25)
					Pozitif
MS9	Erkek	47	SPMS	1,29 ISR (P)	CagA (+/91), p66 (+/82), p57 (+/107), p50 (+/57), p41 (+/29), p29 (+/23), p26 (+/23), p19 (+/44), p17 (+/23)
					Pozitif
MS10	Kadın	45	RRMS	3,2 ISR (P)	p66 (+/112), p57 (+/83), p41 (+/88), p33 (+/77), p30 (+/23), p29 (+/25), p26 (+/28), p19 (+/29)
					Pozitif
MS11	Kadın	58	RRMS	4,2 ISR (P)	CagA (+/37), p67 (+/86), p66 (+/61), p57 (+/134), p54 (+/38), p50 (+/59), p41 (+/57), p19 (+/60), p17 (+/35)
					Pozitif
MS12	Kadın	53	RRMS	3,44 ISR (P)	CagA (+/147), VacA (+/35), p75 (+/27), p67 (+/38), p66 (+/66), p57 (+/85), p50 (+/64), p41 (+/92), p33 (+/54), p30 (+/23), p29 (+/126), p26 (+/140), p19 (+/96), p17 (+/48)
					Pozitif

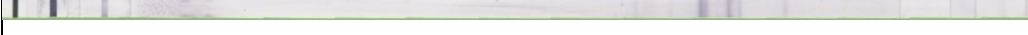
MS13	Kadın	26	RRMS	2,99 ISR (P)	CagA (+/37), p67 (+/55), p66 (+/96), p57 (+/146), p54 (+/24), p50 (+/40), p29 (+/66), p26 (+/132), p19 (+/52), p17 (+/55)
					Pozitif
MS14	Erkek	45	RRMS	2,62 ISR (P)	p67 (+/74), p66 (+/23), p57 (+/104), p41 (+/23), p33 (+/27), p26 (+/40)
					Pozitif
MS15	Kadın	31	RRMS	1,56 ISR (P)	CagA (+/124), p67 (+/23), p66 (+/31), p57 (+/23), p54 (+/24), p50 (+/23), p29 (+/58), p26 (+/49), p19 (+/64), p17 (+/25)
					Pozitif
MS16	Kadın	46	RRMS	2,72 ISR (P)	p67 (+/27), p66 (+/50), p57 (+/156), p54 (+/38), p50 (+/53), p30 (+/31), p29 (+/23)
					Pozitif
MS17	Kadın	59	RRMS	2,58 ISR (P)	CagA (+/23) p57 (+/157), p50 (+/45), p41 (+/32), p29 (+/23), p26 (+/ 37), p19 (+/31)
					Pozitif
MS18	Erkek	33	RRMS	1,2 ISR (P)	CagA (+/89), p66 (+/41), p57 (+/124), p50 (+/27), p41 (+/30), p19 (+/35)
					Pozitif
MS19	Erkek	44	RRMS	3,3 ISR (P)	p67 (+/30), p66 (+/73), p57 (+/153), p50 (+/45), p41 (+/50), p33 (+/115), p29 (+/58), p19 (+/23), p17 (+/25)
					Pozitif

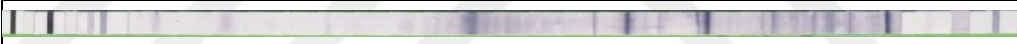
MS20	Kadın	34	SPMS	2,56 ISR (P)	CagA (+/93), p66 (+/26)
					Negatif
MS21	Kadın	55	SPMS	2,56 ISR (P)	CagA (+/114), p67 (+/37), p66 (+/35), p57 (+/144), p50 (+/38)
					Negatif
MS22	Erkek	48	PPMS	2,3 ISR (P)	p75 (+/41), p67 (+/28), p66 (+/143), p50 (+/51)
					Negatif
MS23	Erkek	44	RRMS	1,27 ISR (P)	p67 (+/24), p66 (+/35), p54 (+/43), p50 (+/53), p41 (+/95), p33 (+/46), p29 (+/30), p26 (+/107), p19 (+/30)
					Pozitif
MS24	Kadın	50	RRMS	2,01 ISR (P)	CagA (+/139), p75 (+/75), p67 (+/37), p66 (+/50), p57 (+/101), p54 (+/47), p50 (+/28), p41 (+/56), p29 (+/26), p26 (+/94), p19 (+/126), p17 (+/34)
					Pozitif
MS25	Kadın	50	RRMS	1,47 ISR (P)	p66 (+/101), p57 (+/147), p50 (+/57), p41 (+/23)
					Negatif
MS26	Kadın	38	RRMS	1,52 ISR (P)	CagA (+/139), VacA (+/148), p75 (+/91), p67 (+/74), p66 (+/63), p57 (+/95), p54 (+/47), p50 (+/27), p30 (+/34), p19 (+/105)
					Pozitif
MS27	Kadın	32	RRMS	1,96 ISR (P)	p67 (+/62), p66 (+/25), p57 (+/104), p29 (+/41), p26 (+/90), p19 (+/108), p17 (+/39)

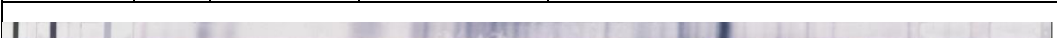
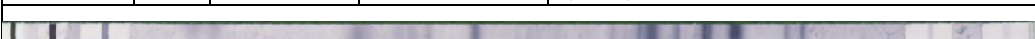
					Pozitif
MS28	Kadın	39	RRMS	2,76 ISR (P)	CagA (+/32), p75 (+/47), p66 (+/79), p57 (+/97), p54 (+/42), p50 (+/51), p41 (+/70), p30 (+/25), p26 (+/123), p19 (+/55), p17 (+/23)
					Pozitif
MS29	Erkek	38	RRMS	2,46 ISR (P)	CagA (+/96), p75 (+/59), p67 (+/39), p66 (+/82), p57 (+/90), p54 (+/30), p50 (+/39), p29 (+/28), p26 (+/53), p19 (+/35), p17 (+/37)
					Pozitif
MS30	Kadın	48	SPMS	1,43 ISR (P)	CagA (+/123), p75 (+/84), p67 (+/45), p66 (+/57), p57 (+/62), p26 (+/27)
					Pozitif
MS31	Kadın	48	RRMS	2,21 ISR (P)	CagA (+/116), VacA (+/23), p75 (+/73), p67 (+/94), p66 (+/53), p57 (+/108), p54 (+/27), p50 (+/23), p41 (+/103), p33 (+/110), p29 (+/70), p26 (+/93), p19 (+/109), p17 (+/27)
					Pozitif
MS32	Kadın	54	PPMS	1,62 ISR (P)	CagA (+/148), p75 (+/78), p67 (+/82), p66 (+/67), p57 (+/103), p54 (+/38), p50 (+/31), p41 (+/46), p29 (+/42), p26 (+/98), p19 (+/111)
					Pozitif
MS33	Kadın	22	RRMS	2,23 ISR (P)	CagA (+/143), p75 (+/47), p67 (+/45), p66 (+/52), p57 (+/75), p54 (+/35), p50 (+/25), p41 (+/34), p33 (+/109), p30 (+/71), p29 (+/63), p26 (+/50), p19 (+/81), p17 (+/56)
					Pozitif
MS34	Erkek	60	RRMS	3,09 ISR (P)	p66 (+/106), p57 (+/136), p54 (+/131), p41 (+/73), p33 (+/24), p30 (+/30), p29 (+/25)
					Pozitif

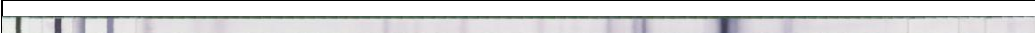
MS35	Erkek	43	SAPMS	1,26 ISR (P)	CagA (+/53), p75 (+/23), p66 (+/23), p57 (+/77), p54 (+/57)
					Negatif
MS36	Erkek	35	PPMS	2,04 ISR (P)	CagA (+/139), p75 (+/73), p67 (+/45), p66 (+/90), p57 (+/77), p54 (+/42), p41 (+/55), p30 (+/35), p29 (+/75), p26 (+/41), p19 (+/91), p17 (+/72)
					Pozitif
MS37	Kadın	44	RRMS	1,61 ISR (P)	CagA (+/98), p75 (+/58), p67 (+/26), p57 (+/98), p54 (+/26), p41 (+/92), p29 (+/55), p26 (+/95), p19 (+/23), p17 (+/23)
					Pozitif
MS38	Erkek	36	RRMS	2,06 ISR (P)	CagA (+/111), p75 (+/39), p67 (+/82), p66 (+/64), p57 (+/100), p54 (+/102), p41 (+/37), p33 (+/30), p29 (+/43), p19 (+/80), p17 (+/79)
					Pozitif
MS39	Kadın	38	RRMS	1,56 ISR (P)	CagA (+/118), p75 (+/58), p67 (+/33), p66 (+/55), p57 (+/125), p54 (+/29), p50 (+/23), p41 (+/38), p33 (+/101), p30 (+/47), p29 (+/84), p26 (+/65), p19 (+/77), p17 (+/47)
					Pozitif
MS40	Kadın	35	RRMS	2,23 ISR (P)	CagA (+/138), p75 (+/38), p67 (+/66), p66 (+/51), p57 (+/91), p54 (+/32), p50 (+/62), p41 (+/57), p30 (+/40), p29 (+/115), p26 (+/119), p19 (+/149)
					Pozitif
MS41	Kadın	25	RRMS	1,33 ISR (P)	p67 (+/125), p66 (+/40), p57 (+/146), p54 (+/28), p50 (+/58), p41 (+/25), p19 (+/24)
					Negatif
MS42	Kadın	49	RRMS	1,57 ISR (P)	p57 (+/24)
					Negatif

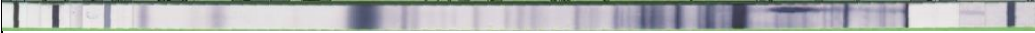
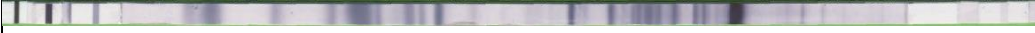
MS43	Kadın	52	RRMS	1,34 ISR (P)	CagA (+/104), p66 (+/35), p57 (+/38), p26 (+/32), p19 (+/40)
					Pozitif
MS44	Kadın	54	RIS	1,21 ISR (P)	p66 (+/66), p57 (+/83)
					Negatif
MS45	Kadın	40	RRMS	1,51 ISR (P)	p57 (+/41), p54 (+/56), p29 (+/23), p26 (+/23), p19 (+/26)
					Pozitif
MS46	Kadın	35	RRMS	1,87 ISR (P)	p66 (+/36), p57 (+/145), p50 (+/38), p41 (+/23), p29 (+/55), p26 (+/33), p19 (+/56)
					Pozitif
MS47	Kadın	55	SPMS	3,17 ISR (P)	CagA (+/27), p67 (+/41), p66 (+/64), p57 (+/135), p54 (+/23), p50 (+/52), p41 (+/54), p29 (+/84), p26 (+/33), p19 (+/33)
					Pozitif
MS48	Kadın	35	RRMS	2,57 ISR (P)	CagA (+/122), p67 (+/35), p66 (+/120), p57 (+/133), p54 (+/23), p50 (+/68), p41 (+/38), p33 (+/101), p29 (+/31), p26 (+/63), p19 (+/40)
					Pozitif
MS49	Erkek	31	RRMS	1,22 ISR (P)	CagA (+/28), p57 (+/25)
					Negatif
MS50	Erkek	50	SPMS	1,1 ISR (P)	p66 (+/30)
					Negatif

MS51	Erkek	49	PPMS	1,46 ISR (P)	CagA (+/129), VacA (+/100), p75 (+/26), p67 (+/32), p66 (+/43), p57 (+/53), p50 (+/23), p30 (+/43), p29 (+/75), p26 (+/60), p19 (+/76), p17 (+/53)
					Pozitif
MS52	Erkek	41	RRMS	2,61 ISR (P)	CagA (+/118), p66 (+/26), p57 (+/138), p54 (+/28), p50 (+/60), p41 (+/23), p29 (+/36), p26 (+/29), p19 (+/44), p17 (+/30)
					Pozitif
MS53	Kadın	33	RRMS	2,78 ISR (P)	p66 (+/35), p57 (+/130), p50 (+/23), p41 (+/50), p33 (+/25), p30 (+/27), p29 (+/42), p26 (+/23), p19 (+/37), p17 (+/34)
					Pozitif
MS54	Kadın	31	RRMS	2,21 ISR (P)	CagA (+/133), p67 (+/45), p66 (+/46), p57 (+/139), p50 (+/56), p41 (+/36), p26 (+/23), p19 (+/79), p17 (+/28)
					Pozitif
MS55	Kadın	38	RRMS	1,43 ISR (P)	p57 (+/31)
					Negatif
MS56	Kadın	39	RRMS	1,14 ISR (P)	CagA (+/136), p75 (+/76), p67 (+/36), p66 (+/72), p57 (+/114), p54 (+/44), p50 (+/36), p19 (+/31)
					Pozitif
MS57	Kadın	52	PPMS	2,6 ISR (P)	CagA (+/143), p75 (+/64), p67 (+/56), p66 (+/46), p57 (+/109), p54 (+/67), p50 (+/27), p41 (+/108), p30 (+/23), p29 (+/28), p26 (+/96), p19 (+/136), p17 (+/91)
					Pozitif

MS58	Kadın	43	SPMS	1,57 ISR (P)	p67 (+/55), p66 (+/36), p57 (+/134), p54 (+/35), p50 (+/43), p41 (+/46), p29 (+/40), p19 (+/29)
					Pozitif
MS59	Erkek	43	PPMS	1,68 ISR (P)	CagA (+/55), p67 (+/44), p66 (+/26), p57 (+/113), p54 (+/67), p41 (+/98), p19 (+/24)
					Pozitif
MS60	Kadın	46	SAPMS	1,78 ISR (P)	CagA (+/26), p75 (+/24), p66 (+/62), p57 (+/142), p54 (+/23), p50 (+/23), p41 (+/77), p26 (+/57), p19 (+/27)
					Pozitif
MS61	Erkek	35	PPMS	1,62 ISR (P)	p75 (+/31), p57 (+/32), p19 (+/23)
					Negatif
MS62	Erkek	43	RRMS	1,31 ISR (P)	CagA (+/23), p66 (+/62), p57 (+/23), p19 (+/33)
					Pozitif
MS63	Erkek	40	RRMS	2,98 ISR (P)	CagA (+/132), VacA (+/24), p75 (+/47), p67 (+/40), p66 (+/66), p57 (+/103), p54 (+/80), p50 (+/51), p41 (+/54), p33 (+/149), p30 (+/23), p29 (+/75), p26 (+/107), p19 (+/92), p17 (+/35)
					Pozitif
MS64	Kadın	21	RRMS	2,06 ISR (P)	CagA (+/139), VacA (+/32), p75 (+/68), p67 (+/87), p66 (+/51), p57 (+/105), p54 (+/49), p50 (+/31), p41 (+/67), p33 (+/76), p30 (+/34), p19 (+/87)
					Pozitif
MS65	Erkek	41	PPMS	1,26 ISR (P)	CagA (+/94), p75 (+/46), p67 (+/41), p66 (+/108), p57 (+/115), p54 (+/84), p41 (+/23), p29 (+/40)
					Pozitif

MS66	Kadın	20	RRMS	1,11 ISR (P)	p57 (+/48)
					Negatif
MS67	Kadın	57	RRMS	2,95 ISR (P)	p67 (+/65), p66 (+/88), p57 (+/133), p54 (+/127), p50 (+/26), p41 (+/64), p30 (+/34), p29 (+/75), p26 (+/54), p19 (+/70)
					Pozitif
MS68	Erkek	40	RRMS	3,02 ISR (P)	CagA (+/119), p75 (+/59), p67 (+/34), p66 (+/94), p57 (+/100), p54 (+/70), p50 (+/23), p41 (+/58), p33 (+/83), p29 (+/72), p26 (+/92), p19 (+/74), p17 (+/72)
					Pozitif
MS69	Kadın	38	RRMS	2,3 ISR (P)	p57 (+/143), p54 (+/83), p41 (+/59)
					Negatif
MS70	Kadın	48	RRMS	1,65 ISR (P)	CagA (+/69), p75 (+/23), p57 (+/128), p26 (+/47)
					Pozitif
MS71	Kadın	38	RRMS	1,64 ISR (P)	p57 (+/128), p50 (+/56), p33 (+/55), p29 (+/34), p26 (+/31), p17 (+/40)
					Pozitif
MS72	Kadın	37	SAPMS	2,21 ISR (P)	p66 (+/38), p57 (+/41), p54 (+/99)
					Negatif
MS73	Kadın	23	RRMS	2,48 ISR (P)	VacA (+/24), p67 (+/62), p66 (+/43), p41 (+/53), p33 (+/67), p26 (+/47), p19 (+/24), p17 (+/23)
					Pozitif

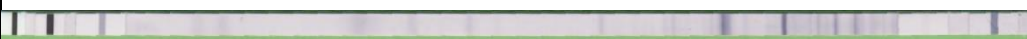
MS74	Kadın	44	PPMS	2,45 ISR (P)	CagA (+/138), p75 (+/55), p67 (+/54), p66 (+/59), p57 (+/79), p50 (+/30), p41 (+/30), p30 (+/60), p29 (+/67), p26 (+/68), p19 (+/97), p17 (+/25)
					Pozitif
MS75	Kadın	43	SPMS	1,48 ISR (P)	CagA (+/72), p57 (+/24), p41 (+/47), p19 (+/23)
					Pozitif
MS76	Kadın	37	RRMS	2,44 ISR (P)	p66 (+/25), p57 (+/65), p54 (+/151), p41 (+/71)
					Negatif
MS77	Erkek	46	RRMS	3,19 ISR (P)	CagA (+/141), p75 (+/47), p67 (+/42), p66 (+/107), p54 (+/83), p50 (+/59), p41 (+/35), p30 (+/60), p29 (+/80), p26 (+/64), p19 (+/38), p17 (+/21)
					Pozitif
MS78	Kadın	43	RRMS	2,66 ISR (P)	CagA (+/23), VacA (+/62), p66 (+/70), p57 (+/126), p50 (+/36), p41 (+/36), p33 (+/50), p29 (+/70), p26 (+/65), p19 (+/57), p17 (+/41)
					Pozitif
MS79	Kadın	41	RRMS	1,2 ISR (P)	CagA (+/122), VacA (+/58), p75 (+/54), p67 (+/23), p66 (+/58), p57 (+/56), p41 (+/23), p29 (+/53), p26 (+/81), p19 (+/77)
					Pozitif
MS80	Kadın	37	RRMS	2,39 ISR (P)	p57 (+/87), p54 (+/123), p50 (+/37), p41 (+/93), p33 (+/59), p29 (+/26), p26 (+/29) p19 (+/136)
					Pozitif
MS81	Kadın	60	RRMS	2,43 ISR (P)	CagA (+/119), p75 (+/35), p67 (+/39), p66 (+/51), p57 (+/123), p54 (+/48), p50 (+/63), p41 (+/74), p33 (+/64), p29 (+/55), p26 (+/61), p19 (+/60), p17 (+/31)
					Pozitif

MS82	Kadın	50	RRMS	1,42 ISR (P)	CagA (+/80), p57 (+/139), p50 (+/35), p41 (+/28), p30 (+/36), p29 (+/46), p26 (+/49), p19 (+/83), p17 (+/56)
					Pozitif
MS83	Kadın	60	RRMS	1,2 ISR (P)	CagA (+/134), p75 (+/36), p66 (+/44), p57 (+/126), p54 (+/91), p50 (+/57), p41 (+/63), p29 (+/52), p26 (+/69), p19 (+/87), p17 (+/37)
					Pozitif
MS84	Kadın	37	RRMS	2,44 ISR (P)	CagA (+/132), p75 (+/28), p67 (+/28), p66 (+/32), p57 (+/119), p54 (+/44), p50 (+/105), p41 (+/99), p33 (+/26), p29 (+/28), p26 (+/131), p19 (+/34)
					Pozitif
MS85	Erkek	35	RRMS	1,16 ISR (P)	p57 (+/97), p50 (+/40), p29 (+/23)
					Negatif
MS86	Kadın	30	RRMS	1,22 ISR (P)	CagA (+/120), p75 (+/45), p67 (+/23), p66 (+/55), p57 (+/30), p29 (+/47), p26 (+/76), p19 (+/25)
					Pozitif
MS87	Kadın	44	RRMS	2,08 ISR (P)	CagA (+/124), p75 (+/53), p67 (+/44), p66 (+/42), p57 (+/108), p50 (+/57), p41 (+/33), p33 (+/44), p29 (+/27), p26 (+/74), p19 (+/91), p17 (+/23)
					Pozitif
MS88	Kadın	38	RRMS	2,98 ISR (P)	p67 (+/33), p57 (+/125), p54 (+/27), p60 (+/67), p41 (+/67), p33 (+/23), p30 (+/82), p29 (+/52), p26 (+/85), p19 (+/82), p17 (+/43)
					Pozitif
MS89	Kadın	40	RRMS	2,23 ISR (P)	CagA (+/140), p75 (+/37), p67 (+/26), p66 (+/41), p57 (+/51), p30 (+/42), p19 (+/58)

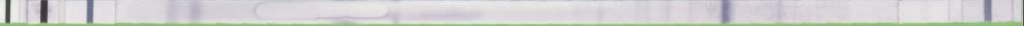
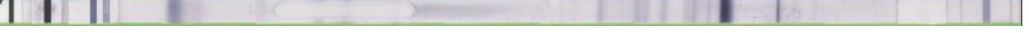
					Pozitif
MS90	Kadın	28	RRMS	1,25 ISR (P)	p67 (+/119), p66 (+/62), p57(+/125)
					Negatif
MS91	Kadın	47	RRMS	2 ISR (P)	CagA (+/76), p75 (+/81), p57 (+/122), p50 (+/47), p41 (+/46), p29 (+/28), p26 (+/33), p19 (+/89)
					Pozitif

P: Pozitif

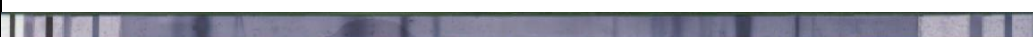
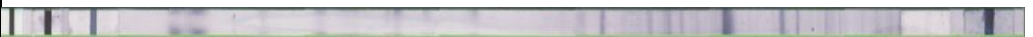
Tablo 4-5. Kontrol grubu olgularının demografik verileri, Hp-IgG reaktifleri ve WB/Hp-IgG testinde Hp antijenlerin reaktivite dağılımı ile reaksiyon şiddet düzeyleri.

KONTROL GRUBU				
Olgu No	Cinsiyet	Yaş	Hp-IgG	WB/Hp-IgG Testinde Hp Antijenlerin Reaktivite Dağılımı ile Reaksiyon Şiddet Düzeyleri
KG1	Kadın	51	1,5 ISR (P)	CagA (+/23), p66 (+/23), p57 (+/80), p54 (+/23), p29 (+/23)
				 Pozitif
KG2	Kadın	62	1,19 ISR (P)	CagA (+/27), p57 (+/138), p54 (+/23), p41 (+/23), p26 (+/86), p19 (+/87)
				 Pozitif
KG3	Erkek	66	1,5 ISR (P)	CagA (+/74), p66 (+/79), p57 (+/70), p26 (+/23)
				 Pozitif
KG4	Erkek	43	3,1 ISR (P)	p67 (+/38), p66 (+/25), p57 (+/131), p54 (+/40), p50 (+/60), p41 (+/73), p30 (+/62), p29 (+/38), p26 (+/23), p19 (+/63), p17 (+/73)
				 Pozitif
KG5	Kadın	67	1,2 ISR (P)	VacA (+/23), p66 (+/25), p57 (+/113), p41 (+/131), p17 (+/23)
				 Pozitif
KG6	Kadın	29	1,5 ISR (P)	CagA (+/122), p75 (+/57), p67 (+/92), p66 (+/42), p57 (+/95), p41 (+/110), p29 (+/25), p26 (+/24),
				 Pozitif

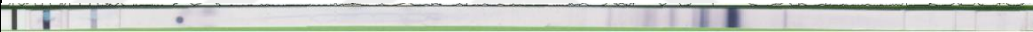
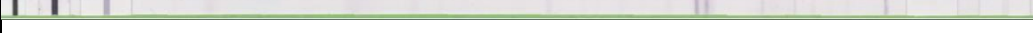
KG7	Kadın	55	4,1 ISR (P)	CagA (+/42), p75 (+/57), p67 (+/108), p66 (+/124), p57 (+/123), p54 (+/121), p41 (+/96), p29 (+/45), p19 (+/66)
				Pozitif
KG8	Erkek	56	2,5 ISR (P)	CagA (+/54), p75 (+/25), p66 (+/23), p57 (+/80), p41 (+/23), p29 (+/94), p19 (+/46)
				Pozitif
KG9	Erkek	60	2,81 ISR (P)	p75 (+/23), p67 (+/29), p66 (+/130), p57 (+/135), p41 (+/81), p29 (+/70)
				Pozitif
KG10	Erkek	43	1,23 ISR (P)	p66 (+/78), p57 (+/58), p54 (+/99)
				Negatif
KG11	Kadın	74	1,33 ISR (P)	CagA (+/29), p75 (+/74), p67 (+/39), p66 (+/64), p57 (+/80), p19 (+/23)
				
KG12	Erkek	59	2,9 ISR (P)	p66 (+/126), p41 (+/49), p33 (+/36), p29 (+/23)
				Pozitif
KG13	Erkek	55	3,42 ISR (P)	CagA (+/88), p75 (+/34), p67 (+/23), p66 (+/101), p57 (+/125), p41 (+/79), p19 (+/66)
				Pozitif
KG14	Erkek	47	2,39 ISR (P)	CagA (+/107), p75 (+/55), p67 (+/36), p66 (+/52), p57 (+/84), p54 (+/23), p29 (+/24), p26 (+/23), p19 (+/64), p17 (+/24)

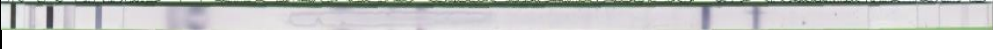
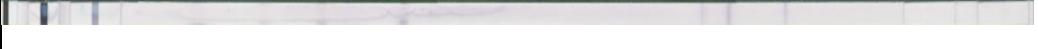
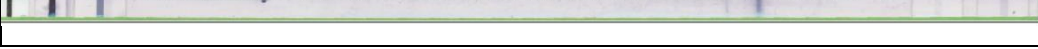
				Pozitif
KG15	Kadın	24	3,1 ISR (P)	p67 (+/94), p66 (+/78), p54 (+/25), p50 (+/51), p41 (+/49), p30 (+/44), p29 (+/41), p26 (+/36)
				Pozitif
KG16	Erkek	80	2,6 ISR (P)	CagA (+/138), p75 (+/61), p67 (+/40), p66 (+/41), p57 (+/73), p54 (+/53), p50 (+/24), p41 (+/48), p33 (+/26), p29 (+/96), p19 (+/116), p17 (+/80)
				Pozitif
KG17	Kadın	69	3,9 ISR (P)	CagA (+/52), p67 (+/50), p66 (+/104), p57 (+/116), p50 (+/37), p29 (+/85), p26 (+/44), p19 (+/75)
				Pozitif
KG18	Erkek	47	2,33 ISR (P)	CagA (+/83), p66 (+/23), p57 (+/77), p29 (+/23), p19 (+/26)
				Pozitif
KG19	Erkek	51	13,7 ISR (P)	p67 (+/24), p66 (+/88), p54 (+/85), p50 (+/51), p41 (+/23), p33 (+/34), p29 (+/117), p19 (+/66), p17 (+/94)
				Pozitif
KG20	Erkek	52	4,96 ISR (P)	CagA (+/62), p66 (+/77), p57 (+/140), p54 (+/26), p50 (+/27), p17 (+/70)
				Pozitif
KG21	Kadın	41	2,06 ISR (P)	CagA (+/50), p26 (+/23), p19 (+/29)

				Pozitif
KG22	Kadın	33	1,8 ISR (P)	p66 (+/28), p57 (+/96), p33 (+/29), p29 (+/101), p26 (+/104), p19 (+/142), p17 (+/142)
				Pozitif
KG23	Kadın	63	2,95 ISR (P)	CagA (+/58), VacA (+/46), p67 (+/76), p66 (+/31), p57 (+/147), p54 (+/76), p41 (+/23), p29 (+/86), p26 (+/70), p19 (+/28)
				Pozitif
KG24	Kadın	80	2,59 ISR (P)	CagA (+/144), p66 (+/56), p41 (+/29), p29 (+/99), p19 (+/32)
				Pozitif
KG25	Kadın	30	2,60 ISR (P)	CagA (+/156), VacA (+/92), p67 (+/54), p66 (+/49), p54 (+/36), p41 (+/121), p29 (+/24), p26 (+/108), p19 (+/102), p17 (+/73)
				Pozitif
KG26	Erkek	39	2,67 ISR (P)	CagA (+/131), p67 (+/80), p66 (+/23), p57 (+/41), p30 (+/28), p26 (+/23), p19 (+/35)
				Pozitif
KG27	Erkek	41	4,03 ISR (P)	p67 (+/130), p66 (+/90), p50 (+/40), p41 (+/34), p29 (+/77), p19 (+/61)
				Pozitif
KG28	Erkek	24	1,1 ISR (P)	CagA (+/137), p67 (+/26), p66 (+/37), p54 (+/33), p30 (+/65), p29 (+/28), p26 (+/31), p19 (+/48)
				Pozitif

KG29	Kadın	43	1,89 ISR (P)	p66 (+/110), p29 (+/23), p19 (+/25)
				Pozitif
KG30	Kadın	27	2,36 ISR (P)	CagA (+/160), VacA (+/125), p75 (+/27), p67 (+/90), p66 (+/52), p57 (+/101), p54 (+/25), p50 (+/46), p41 (+/57), p30 (+/71), p19 (+/94), p17 (+/61)
				Pozitif
KG31	Kadın	45	2,52 ISR (P)	CagA (+/77), p66 (+/53), p57 (+/55), p50 (+/34), p30 (+/33), p29 (+/51), p26 (+/53), p19 (+/88), p17 (+/61)
				Pozitif
KG32	Kadın	25	1,75 ISR (P)	CagA (+/151), p75 (+/23), p67 (+/31), p66 (+/45), p57 (+/76), p50 (+/27), p19 (+/34), p17 (+/31)
				Pozitif
KG33	Kadın	32	1,67 ISR (P)	CagA (+/134), p75 (+/74), p67 (+/53), p66 (+/87), p57 (+/100), p54 (+/28), p41 (+/23), p33 (+/99), p30 (+/45), p29 (+/46), p26 (+/68), p19 (+/36)
				Pozitif
KG34	Erkek	56	3,44 ISR (P)	CagA (+/101), p67 (+/108), p66 (+/100), p41 (+/124), p29 (+/177)
				Pozitif
KG35	Kadın	20	1,19 ISR (P)	CagA (+/143), VacA (+/108), p75 (+/78), p67 (+/62), p66 (+/62), p57 (+/105), p54 (+/42), p50 (+/24), p41 (+/65), p33 (+/97), p30 (+/74), p29 (+/29), p26 (+/38), p19 (+/68), p17 (+/31)
				Pozitif

KG36	Erkek	42	2,87 ISR (P)	CagA (+/107), VacA (+/40), p66 (+/47), p57 (+/117), p50 (+/67), p41 (+/44), p29 (+/24), p26 (+/69), p19 (+/39)
				 Pozitif
KG37	Kadın	39	3,35 ISR (P)	p66 (+/57), p57 (+/127), p54 (+/125), p50 (+/60), p41 (+/114), p33 (+/110), p29 (+/104), p26 (+/60), p19 (+/59), p17 (+/46)
				 Pozitif
KG38	Kadın	27	2,87 ISR (P)	CagA (+/120), p67 (+/102), p66 (+/72), p57 (+/118), p41 (+/89), p26 (+/91), p19 (+/29)
				 Pozitif
KG39	Kadın	26	3,01 ISR (P)	CagA(+/104), p67 (+/86), p66 (+/41), p54 (+/23), p50 (+/59), p41 (+/36), p29 (+/26), p26 (+/83), p19 (+/38)
				 Pozitif
KG40	Kadın	24	2,9 ISR (P)	p67 (+/100), p66 (+/119), p57 (+/107), p54 (+/66), p50 (+/23), p29 (+/88), p26 (+/39)
				 Pozitif
KG41	Erkek	54	1,2 ISR (P)	p66 (+/40), p57 (+53/)
				 Negatif
KG42	Erkek	73	1,8 ISR (P)	p57 (+/26), p54 (+/37)
				 Negatif
KG43	Kadın	79	1,6 ISR (P)	p75 (+/45), p67 (+/32), p66 (+/29), p57 (+/92), p54 (+/25)

					Negatif
KG44	Kadın	72	1,8 ISR (P)	p66 (+/25), p57 (+/107), p50 (+/24)	
					Negatif
KG45	Kadın	60	1,6 ISR (P)	p66 (+/81), p57 (+/97), p50 (+/37), p41 (+/23)	
					Negatif
KG46	Erkek	75	1,3 ISR (P)	p66 (+/46), p57 (+/33)	
					Negatif
KG47	Erkek	64	2 ISR (P)	p57 (+/23)	
					Negatif
KG48	Erkek	68	1,3 ISR (P)	p66 (+/34), p57 (+/45)	
					Negatif
KG49	Kadın	48	1,5 ISR (P)	p57 (+/36), p54 (+/43)	
					Negatif
KG50	Erkek	49	1,9 ISR (P)	p75 (+/28), p67 (+/33), p66 (+/39), p57 (+/85), p54 (+/24)	
					Negatif
KG51	Erkek	57	1,4 ISR (P)	p66 (+/38), p57 (+/107), p50 (+/28)	

					Negatif
KG52	Kadın	50	1,2 ISR (P)	p66 (+/91), p57 (+/104), p50 (+/47), p41 (+/23)	
					Negatif
KG53	Erkek	60	1,9 ISR (P)	p66 (+/66), p57 (+/83)	
					Negatif
KG54	Erkek	74	1,32 ISR (P)	p57 (+/25)	
					Negatif
KG55	Erkek	59	1,27 ISR (P)	p57 (+/34)	
					Negatif

P: Pozitif

WB/Hp-IgG testi sonucu pozitif saptanan çalışma ve kontrol grubu olgularında Hp'nin spesifik ve non-spesifik antijen immünreaktiflik sıklıklarının dağılımı (Tablo 4-6).

Tablo 4-6. WB/Hp-IgG testi pozitif saptanan çalışma ve kontrol grubu olgularında Hp'nin spesifik ve non-spesifik antijen immünreaktiflik sıklıklarının dağılımı.

Hp'nin Antijenleri	Çalışma Grupları			Total Çalışma Grubu (n = 132)	Kontrol Grubu (n=39)
	AH (n = 29)	PH (n = 31)	MS (n = 72)		
Spesifik Antijenler					
CagA	21 (%72,41)	27 (%87,09)	55 (%76,39)	103 (%78,03)	28 (%71,79)
VacA	5 (%17,24)	2 (%6,45)	10 (%13,88)	17 (%12,87)	6 (%15,38)
p33	5 (%17,24)	12 (%38,70)	23 (%31,94)	40 (%30,30)	7 (%18)
p30	11 (%38)	9 (%29,03)	24 (%33,33)	44 (%33,33)	8 (%20,50)
p29	18 (%62,06)	20 (%64,51)	53 (%73,61)	91 (%68,93)	28 (%71,79)
p26	19 (%65,52)	19 (%61,29)	53 (%73,61)	91 (%68,93)	21 (%72,41)
p19	23 (%79,31)	28 (%90,32)	63 (%87,5)	114 (%86,36)	29 (%74,35)
p17	13 (%44,82)	13 (%41,93)	40 (%55,55)	66 (%50)	13 (%33,33)
Non-Spesifik Antijenler					
p75	11 (%37,93)	18 (%58,06)	34 (%47,22)	63 (%47,72)	12 (%30,76)
p67	17 (%58,62)	23 (%74,19)	49 (%68,05)	89 (%67,42)	24 (%61,53)
p66	26 (%89,65)	30 (%96,77)	62 (%86,11)	118 (%89,39)	37 (%84,87)
p57	27 (%93,10)	30 (%96,77)	68 (%94,44)	125 (%94,69)	28 (%71,79)
p54	22 (%75,86)	22 (%70,96)	40 (%55,55)	84 (%63,63)	18 (%46,15)
p50	15 (%51,72)	14 (%45,16)	48 (%66,66)	77 (%58,33)	15 (%38,46)
p41	17 (%58,62)	24 (%77,41)	54 (%75)	102 (%77,27)	24 (%61,53)

WB/Hp-IgG testi sonucu pozitif saptanan çalışma ve kontrol grubu olgularında, Hp'nin spesifik ve non-spesifik immünreaktif antijenlerin reaksiyon şiddet düzeylerinin (RI) medyan değerleri (Tablo 4-7).

Tablo 4-7. WB/Hp-IgG testi sonucu pozitif saptanan çalışma grupları ve kontrol grubu olgularında Hp'nin spesifik ve non-spesifik immünreaktif antijenlerinin reaksiyon şiddet düzeyleri.

Hp'nin Antijenleri	Çalışma Grupları			Total Çalışma Grubu (n=132)	KG (n=39)
	AH (n=29)	PH (n=31)	MS (n=72)		
	Medyan (IQR %25-75)	Medyan (IQR %25-75)	Medyan (IQR %25-75)	Medyan (IQR %25-75)	Medyan (IQR %25-75)
Spesifik Antijenler					
CagA	66,00 (0,00-127,00)	105,00 (35,00-139,00)	101,00 (23,00-132,00)	95,00 (26,00-129,00)	62,00 (0,00-122,00)
VacA	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
p33	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-37,00)	0,00 (0,00-29,25)	0,00 (0,00-31,50)	0,00 (0,00-0,00)
p30	0,00 (0,00-37,00)	0,00 (0,00-26,00)	0,00 (0,00-26,50)	0,00 (0,00-26,75)	0,00 (0,00-0,00)
p29	38,00 (0,00-72,50)	45,00 (0,00-93,00)	35,00 (0,00-58,00)	39,00 (0,00-69,25)	26,00 (0,00-85,00)
p26	40,00 (0,00-96,00)	28,00 (0,00-99,00)	46,50 (0,00-79,75)	40,00 (0,00-88,75)	23,00 (0,00-53,00)
p19	57,00 (26,00-83,00)	47,00 (23,00-85,00)	56,50 (29,00-87,00)	55,50 (27,50-86,50)	36,00 (0,00-66,00)
p17	0,00 (0,00-45,50)	0,00 (0,00-38,00)	23,00 (0,00-37,00)	11,50 (0,00-37,00)	0,00 (0,00-31,00)
Non-Spesifik Antijenler					
p75	0,00 (0,00-32,75)	23,00 (0,00-47,00)	0,00 (0,00-45,00)	0,00 (0,00-41,25)	0,00 (0,00-23,00)
p67	11,50 (0,00-50,75)	38,00 (0,00-58,00)	27,00 (0,00-44,00)	27,50 (0,00-48,50)	0,00 (0,00-53,00)
p66	51,50 (28,00-87,50)	57,00 (35,00-86,00)	46,00 (26,00-66,00)	50,50 (28,00-77,50)	47,00 (25,00-79,00)
p57	100,00 (72,00-133,00)	108,00 (91,00-138,00)	103,00 (56,00-130,00)	103,50 (71,00-133,00)	80,00 (26,00-107,00)
p54	29,50 (0,00-58,75)	35,00 (0,00-46,00)	0,00 (0,00-44,00)	25,50 (0,00-47,00)	0,00 (0,00-28,00)
p50	11,50 (0,00-30,75)	0,00 (0,00-27,00)	25,00 (0,00-51,00)	23,00 (0,00-40,00)	0,00 (0,00-27,00)
p41	23,00 (0,00-59,00)	43,00 (0,00-72,00)	32,00 (0,00-59,00)	31,50 (0,00-62,25)	0,00 (0,00-49,00)

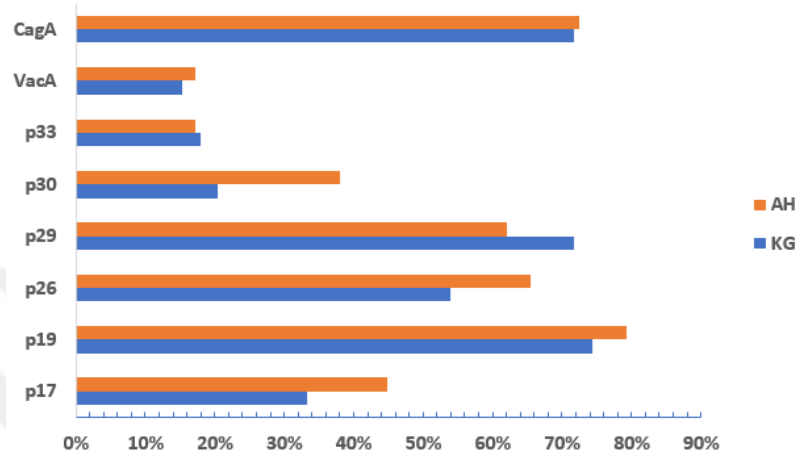
IQR: Inter Quantile Range (Çeyrekler Açıklığı)

AH ve kontrol grubu olgularının, demografik verilerine (yaş ve cinsiyet) göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ile Hp-IgG reaktivite düzeylerinin ortalamaları, WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeylerinin ortalamaları ve Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p29, p26, p19, p17) sonuçlarının karşılaştırılmaları incelendiğinde; AH olgularında ≥ 65 yaş anlamlı olarak yüksek tespit edilirken ($p<0,05$), Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-8).

Tablo 4-8. AH ve KG olguları arasında yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.

Değişkenler	AH (n=36)		KG (n=55)		p
	WB (+) (n=29)	WB (-) (n=7)	WB (+) (n=39)	WB (-) (n=16)	
Yaş < 65 n (%)	4 (%57,14)	3 (%42,86)	33 (%76,74)	10 (%23,26)	0,357
Yaş ≥ 65 n (%)	25 (%86,20)	4 (%13,8)	6 (%50)	6 (%50)	0,040
Cinsiyet					
Erkek; n (%)	13 (%76,47)	4 (%23,53)	17 (%62,96)	10 (%37,04)	0,720
Kadın; n (%)	16 (%84,21)	3 (%15,79)	22 (%78,57)	6 (%21,43)	0,349
Hp-IgG (Mean $\pm$ SD)	3,31 $\pm$ 2,31		2,83 $\pm$ 1,99		0,438
WB IgG (Mean $\pm$ SD)	73,02 $\pm$ 20,72		63,33 $\pm$ 24,39		0,069
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+) (n=29)		WB (+) (n=39)		
CagA	21 (%72,41)		28 (%71,79)		0,955
VacA	5 (%17,24)		6 (%15,38)		0,837
p33	5 (%17,24)		7 (%18)		0,940
p30	11 (%38)		8 (%20,50)		0,113
p29	18 (%62,06)		28 (%71,79)		0,397
p26	19 (%65,52)		21 (%53,84)		0,333
p19	23 (%79,31)		29 (%74,35)		0,634
p17	13 (%44,82)		13 (%33,33)		0,335

WB/Hp-IgG test sonucu pozitif saptanan AH ve kontrol grubu olguları arasında Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları incelendiğinde; AH grubunda kontrol grubuna göre immünreaktiflik sıklığı en fazla 11 olgu (%38) ile Hp-p30 antijeni tespit edilmiştir (Şekil 4-1).



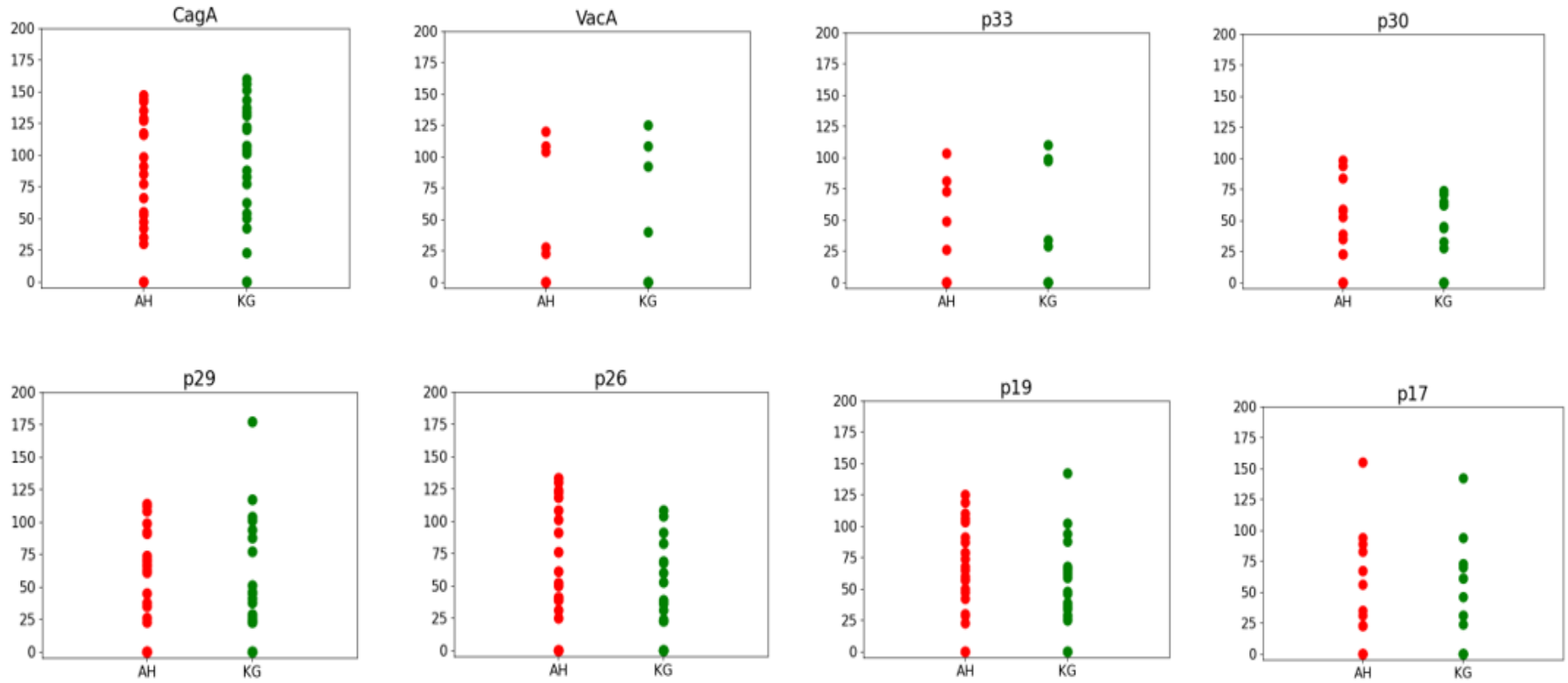
Şekil 4-1. AH ve KG olguları arasında, Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları.

AH ve kontrol grubu olgularının, yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı ile Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) reaksiyon şiddet düzeyleri yönünden karşılaştırılmaları incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-9).

Tablo 4-9. WB/Hp-IgG pozitif AH ve KG olgularının cinsiyet ve yaşa göre ayrıca Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddeti düzeylerinin karşılaştırılmaları.

Değişkenler	AH (n=36)	KG (n=55)	p
	WB (+)/Mean±SD (n=29)	WB (+)/Mean±SD (n=39)	
Yaş < 65	64,41±10,43	64,41±23,55	0,869
Yaş ≥ 65	74,39±21,75	57,39±30,35	0,122
Cinsiyet			
Erkek	68,96±26,09	63,44±26,09	0,565
Kadın	76,31±16,30	63,24±23,62	0,065
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=29)	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=39)	
CagA	66,00 (0,00-127,00)	62,00 (0,00-122,00)	0,970
VacA	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,839
p33	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,955
p30	0,00 (0,00-37,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,139
p29	38,00 (0,00-72,50)	26,00 (0,00-85,00)	0,975
p26	40,00 (0,00-96,00)	23,00 (0,00-53,00)	0,068
p19	57,00 (26,00-83,00)	36,00 (0,00-66,00)	0,172
p17	0,00 (0,00-45,50)	0,00 (0,00-31,00)	0,435

WB/Hp-IgG testi pozitif saptanan AH ve kontrol grubu olgularında Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı incelendiğinde; AH grubunda, kontrol grubuna göre reaksiyon şiddet düzeyi en yüksek Hp-p26 antijeni tespit edilmiştir. (Şekil 4-2).



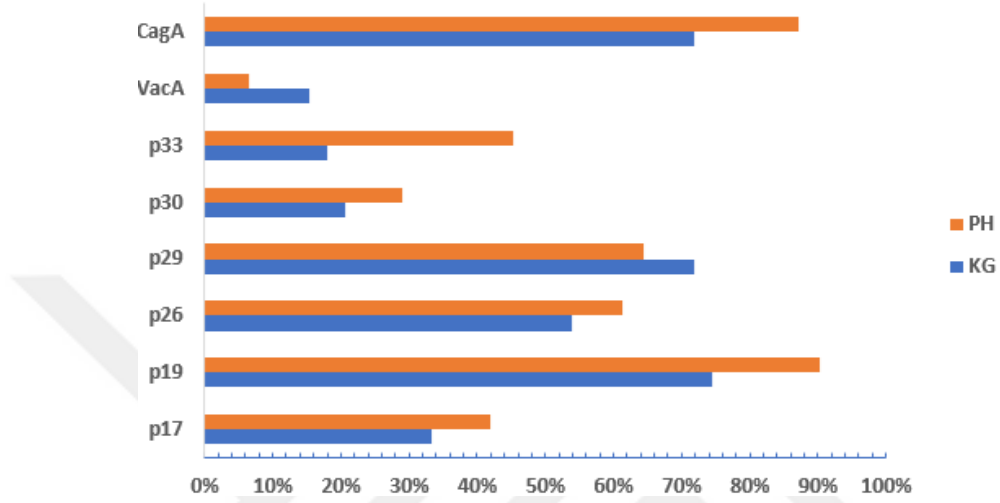
Şekil 4-2. AH ve KG olgularında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı.

PH ve kontrol grubu olgularının, cinsiyet ve yaşa göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ile Hp-IgG reaktivite düzeylerinin ortalamaları, WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeylerinin ortalamaları ve Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmalarının sonuçları incelendiğinde; PH olgularında ≥ 50 yaş ve erkek cinsiyeti ileri derecede anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca, Hp-p33'ün immünreaktiflik sıklığı PH olgularında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 4-10).

Tablo 4-10. PH ve KG olguları arasında demografik verilere göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.

Değişkenler	PH (n=35)		KG (n=55)		p
	WB (+) (n=31)	WB (-) (n=4)	WB (+) (n=39)	WB (-) (n=16)	
Yaş < 50 n (%)	1 (%100)	0	22 (%88)	3 (%12)	-
Yaş ≥ 50 n (%)	30 (%88,23)	4 (%11,77)	17 (%56,66)	13 (%43,34)	0,004
Cinsiyet					
Erkek; n (%)	23 (%95,83)	1 (%4,17)	17 (%62,96)	10 (%37,04)	0,004
Kadın; n (%)	8 (%72,72)	3 (%27,28)	22 (%78,58)	6 (%21,42)	0,693
Hp-IgG (Mean $\pm$ SD)	2,53 $\pm$ 0,984		2,83 $\pm$ 1,993		0,654
WB IgG (Mean $\pm$ SD)	70,44 $\pm$ 26,647		63,33 $\pm$ 24,393		0,350
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+) (n=31)		WB (+) (n=39)		
CagA	27 (%87,09)		28 (%71,79)		0,121
VacA	2 (%6,45)		6 (%15,38)		0,287
p33	14 (%45,16)		7 (%18)		0,014
p30	9 (%29,03)		8 (%20,50)		0,409
p29	20 (%64,51)		28 (%71,79)		0,515
p26	19 (%61,29)		21 (%53,84)		0,532
p19	28 (%90,32)		29 (%74,35)		0,088
p17	13 (%41,93)		13 (%33,33)		0,459

WB/Hp-IgG test sonucu pozitif saptanan PH ve kontrol grubu olguları arasında Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları incelendiğinde; PH grubunda, kontrol grubuna göre immünreaktiflik sıklığı en fazla 14 olgu (%45,16) ile Hp-p33 ve beraberinde 28 olgu ile (%90,32) Hp-p19 antijeni tespit edilmiştir (Şekil 4-3).



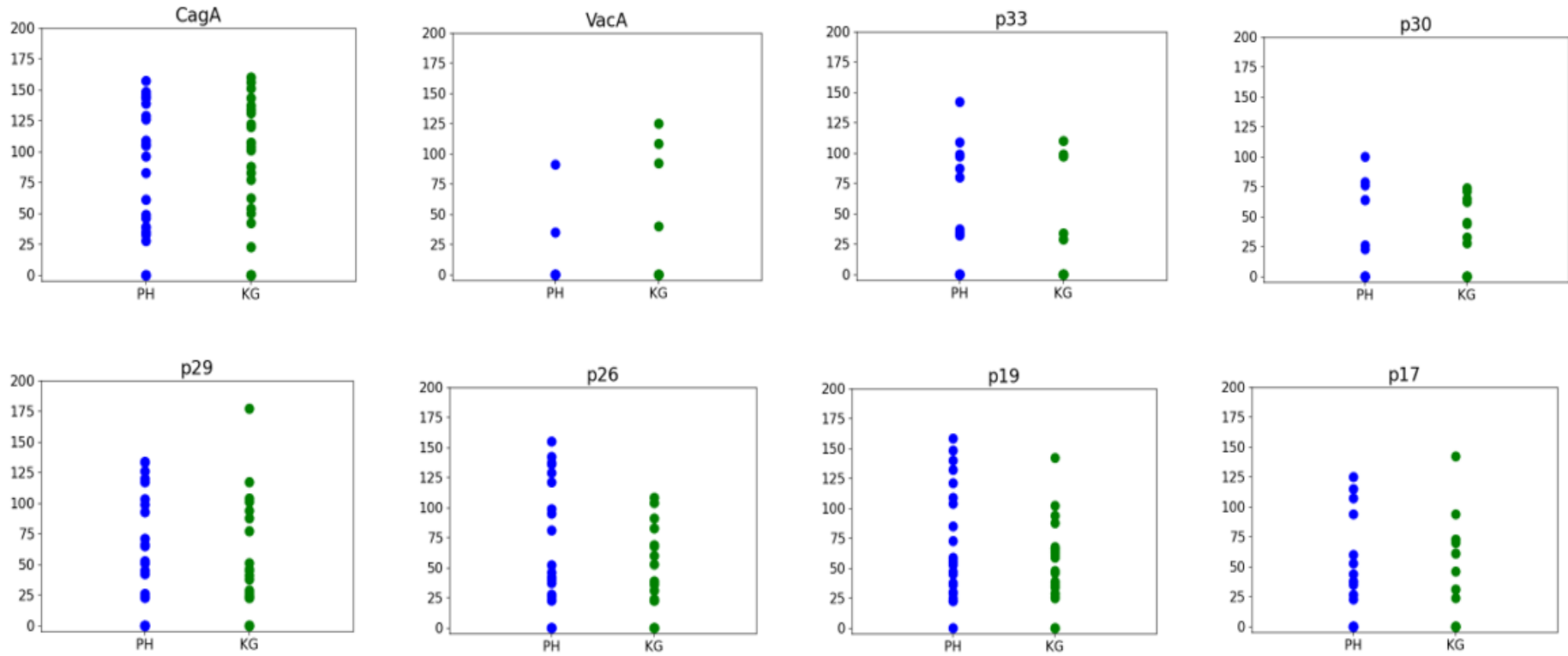
Şekil 4-3. PH ve KG olguları arasında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları.

PH ve kontrol grubu olgularının, yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ile Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) reaksiyon şiddet düzeyleri yönünden karşılaştırılmaları incelendiğinde; PH grubu olgularında, kontrol grubuna göre Hp-p33'ün reaksiyon şiddet düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4-11).

Tablo 4-11. WB/Hp-IgG pozitif PH ve KG olgularının yaş ve cinsiyete göre, ayrıca Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeylerinin karşılaştırılmaları.

Değişkenler	PH (n=35)	KG (n=55)	<i>p</i>
	WB (+)/Mean±SD (n=31)	WB (+)/Mean±SD (n=39)	
Yaş < 50	-	63,54±20,17	-
Yaş ≥ 50	70,27±27,08	63,06±29,64	0,401
Cinsiyet			
Erkek	71,14±25,08	64,44±26,09	0,352
Kadın	68,41±32,55	63,24±23,62	0,636
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=31)	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=39)	
CagA	105,00 (35,00-139,00)	62,00 (0,00-122,00)	0,195
VacA	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,231
p33	0,00 (0,00-37,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,046
p30	0,00 (0,00-26,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,414
p29	45,00 (0,00-93,00)	26,00 (0,00-85,00)	0,670
p26	28,00 (0,00-99,00)	23,00 (0,00-53,00)	0,162
p19	47,00 (23,00-85,00)	36,00 (0,00-66,00)	0,286
p17	0,00 (0,00-38,00)	0,00 (0,00-31,00)	0,548

WB/Hp-IgG testi sonucu pozitif saptanan PH ve kontrol grubu olgularında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı incelendiğinde; PH grubunda, kontrol grubuna göre reaksiyon şiddet düzeyi en yüksek Hp-p33 ve beraberinde Hp-p26 antijeni tespit edilmiştir (Şekil 4-4).



Şekil 4-4. PH ve KG olgularında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı.

WB/Hp-IgG testi sonucu pozitif saptanan PH olgularında, kontrol grubu olgularına göre univaryant analizde anlamlı ve anlamlılığa yakın farklılıkta saptanan ≥ 50 yaş, cinsiyet, p33 ve p19 antijenlerinin multivaryant lojistik regresyon analizinin yapılması sonucunda, ≥ 50 yaş ve Hp-p19'un immünreaktiflik sıklığı anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (OR:36,752, $p<0,05$) (OR:5,570, $p<0,05$) (Tablo 4-12).

Tablo 4-12. PH grubunda univaryant analizde anlamlı saptanan değişkenlerin multivaryant lojistik regresyon analiz sonuçları.

Değişkenler	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Yaş ≥ 50	3,604	1,094	10,844	1	0,001	36,752	4,302	313,970
Cinsiyet (1)	0,929	0,676	1,887	1	0,170	2,532	0,673	9,532
p33	0,968	0,718	1,814	1	0,178	2,632	0,644	10,758
p19	1,717	0,846	4,125	1	0,042	5,570	1,062	29,213
Constant	-5,309	1,420	13,973	1	0,000	0,005		

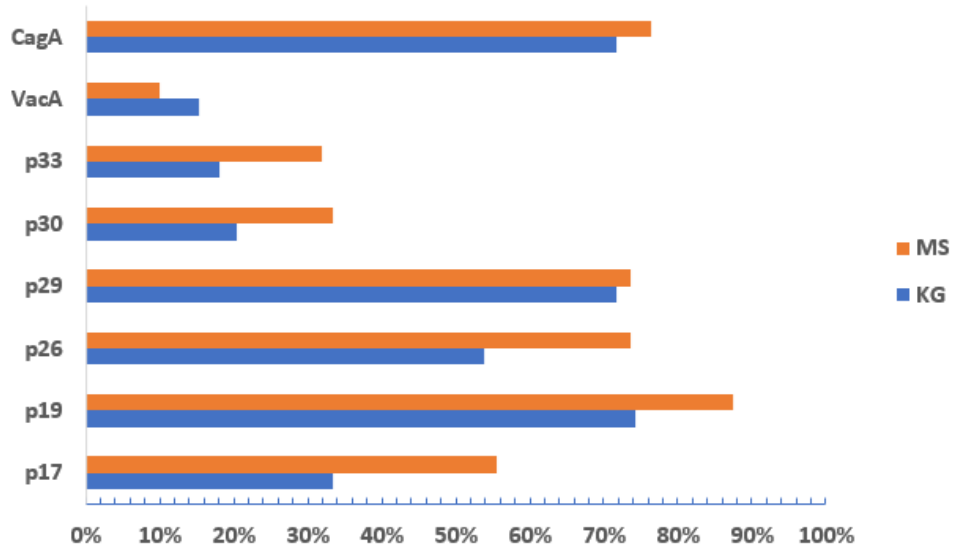
B: Beta Regression Coefficient **S.E.:** Standard Error **df:** Degree of Freedom **C.I.:** Confidence Interval, **Sig.:** Sigma, **Exp (B):** Exponentiate

MS ve kontrol grubu olgularının, yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ile Hp-IgG reaktivite düzey ortalamalarının, WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeyi ortalamalarının ve Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmalarının sonuçları incelendiğinde; Hp-p26 ve p17'nin immüreaktiflik sıklıkları MS grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Bununla birlikte, Hp-IgG reaktivite düzey ortalamaları kontrol grubunda, MS grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4-13).

Tablo 4-13. MS ve KG olguları arasında yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.

Değişkenler	MS (n=91)		KG (n=55)		p
	WB (+) (n=72)	WB (-) (n=19)	WB (+) (n=39)	WB (-) (n=16)	
Yaş < 50 n (%)	57 (%79,16)	15 (%20,84)	22 (%88)	3 (%12)	0,389
Yaş ≥ 50 n (%)	15 (%78,94)	4 (%21,06)	17 (%56,67)	13 (%43,33)	0,110
Cinsiyet					
Erkek; n (%)	19 (%73,07)	7 (%26,93)	17 (%62,96)	10 (%37,04)	0,430
Kadın; n (%)	53 (%81,53)	12 (%18,47)	22 (%78,57)	6 (%21,43)	0,740
Hp-IgG (Mean±SD)	2,18±0,732		2,83±1,993		0,030
WB IgG (Mean±SD)	62,60±20,874		63,33±24,393		0,941
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+) (n=72)		WB (+) (n=39)		
CagA	55 (%76,39)		28 (%71,79)		0,595
VacA	10 (%13,88)		6 (%15,38)		0,830
p33	23 (%31,94)		7 (%18)		0,113
p30	24 (%33,33)		8 (%20,50)		0,155
p29	53 (%73,61)		28 (%71,79)		0,837
p26	53 (%73,61)		21 (%53,84)		0,035
p19	63 (%87,5)		29 (%74,35)		0,079
p17	40 (%55,55)		13 (%33,33)		0,025

WB/Hp-IgG test sonucu pozitif saptanan MS ve kontrol grubu olguları arasında Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları incelendiğinde; MS grubunda, kontrol grubuna göre immünreaktiflik sıklığı en fazla 40 olgu (%55,55) ile Hp-p17 antijeni ve beraberinde 53 olgu (%73,61) ile Hp-p26 antijeni tespit edilmiştir (Şekil 4-5).



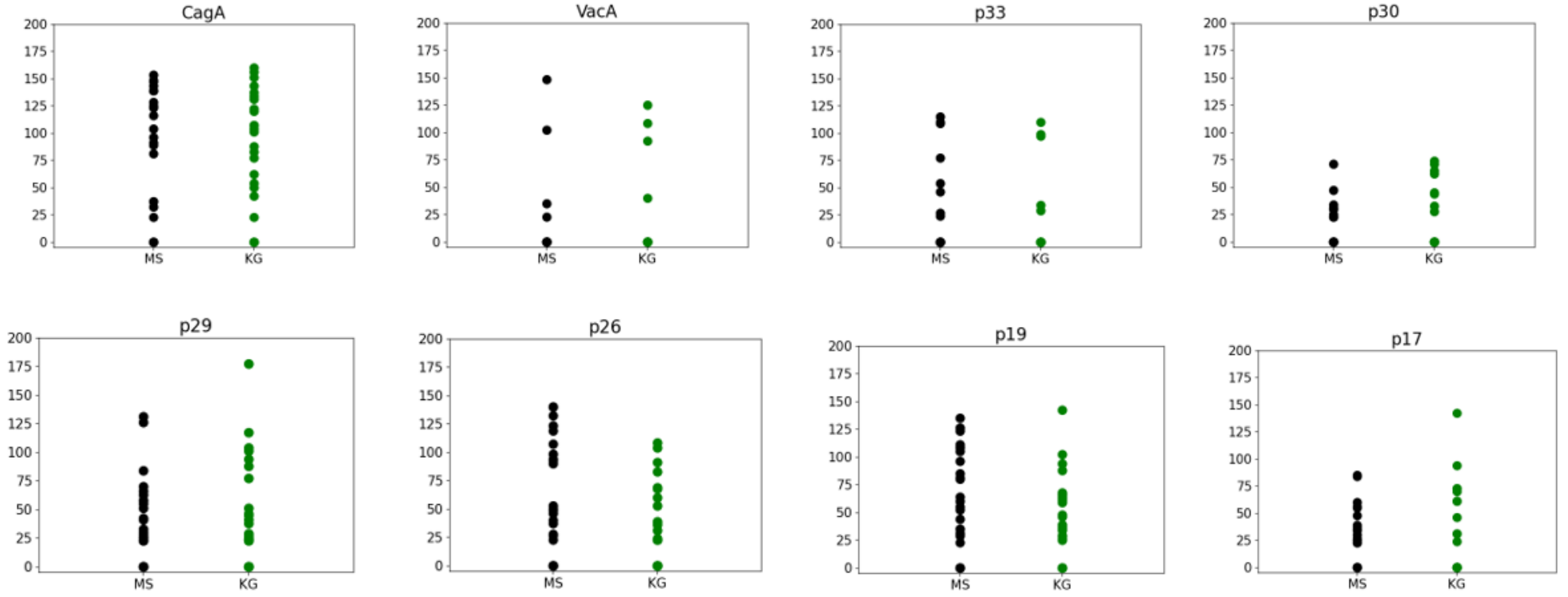
Şekil 4-5. MS ve KG olguları arasında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları.

MS ve kontrol grubu olgularının, yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ile Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) reaksiyon şiddet düzeyleri yönünden karşılaştırılmaları incelendiğinde; MS grubunda, kontrol grubuna göre Hp-p26'nın reaksiyon şiddet düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4-14).

Tablo 4-14. WB/Hp-IgG pozitif MS ve KG olgularının yaş ve cinsiyete göre, ayrıca Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeylerinin karşılaştırılmaları.

Değişkenler	MS (n=91)	KG (n=55)	p
	WB (+)/Mean±SD (n=72)	WB (+)/Mean±SD (n=39)	
Yaş < 50	61,32±19,66	63,54±20,17	0,656
Yaş ≥ 50	67,45±25,11	63,06±29,64	0,657
Cinsiyet			
Erkek	59,15±22,02	63,44±26,09	0,596
Kadın	63,83±20,52	63,24±23,62	0,914
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=72)	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=39)	
CagA	101,00 (23,00-132,00)	62,00 (0,00-122,00)	0,321
VacA	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,789
p33	0,00 (0,00-29,25)	0,00 (0,00-0,00)	0,111
p30	0,00 (0,00-26,50)	0,00 (0,00-0,00)	0,302
p29	35,00 (0,00-58,00)	26,00 (0,00-85,00)	0,960
p26	46,50 (0,00-79,75)	23,00 (0,00-53,00)	0,010
p19	56,50 (29,00-87,00)	36,00 (0,00-66,00)	0,053
p17	23,00 (0,00-37,00)	0,00 (0,00-31,00)	0,156

WB/Hp-IgG testi pozitif saptanan MS ve kontrol grubu olgularında Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı incelendiğinde; MS grubunda, kontrol grubuna göre reaksiyon şiddet düzeyi en yüksek Hp-p26 antijeni tespit edilmiştir (Şekil 4-6).



Şekil 4-6. MS ve KG olgularında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin reaksiyon şiddet düzeylerinin dağılımı.

WB/Hp-IgG testi sonucu pozitif saptanan MS olgularında, kontrol grubu olgularına göre univaryant analizde anlamlı ve anlamlılığa yakın farklılıkta saptanan < 50 yaş, cinsiyet, p26, p19 ve p17 antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları ve MS grubuna göre kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek saptanan Hp-IgG reaktivite düzey ortalamalarının, multivaryant lojistik regresyon analiz sonuçları incelendiğinde; MS için p17 antijeninin immünreaktiflik sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca, MS grubuna göre kontrol grubunda Hp-IgG reaktivite düzey ortalaması ise ters (inverse) anlamlı olarak yüksek belirlenmiştir (OR:2,646, $p<0,05$) (OR:0,585, $p<0,05$) (Tablo 4-15).

Tablo 4-15. MS grubunda univaryant analizde anlamlı saptanan değişkenlerin multivaryant lojistik regresyon analiz sonuçları.

Değişkenler	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Yaş < 50	-0,640	0,499	1,642	1	0,200	0,528	0,198	1,403
Cinsiyet (1)	-0,473	0,491	0,927	1	0,336	0,623	0,238	1,632
Hp-IgG	-0,536	0,269	3,962	1	0,047	0,585	0,345	0,992
p26	0,356	0,495	0,517	1	0,472	1,428	0,541	3,767
p19	0,368	0,586	0,395	1	0,530	1,445	0,458	4,560
p17	0,973	0,466	4,355	1	0,037	2,646	1,061	6,598
Constant	1,294	0,862	2,251	1	0,133	3,646		

B: Beta Regression Coefficient **S.E.:** Standard Error **df:** Degree of Freedom **C.I.:** Confidence Interval, **Sig.:** Sigma, **Exp (B):** Exponentiate

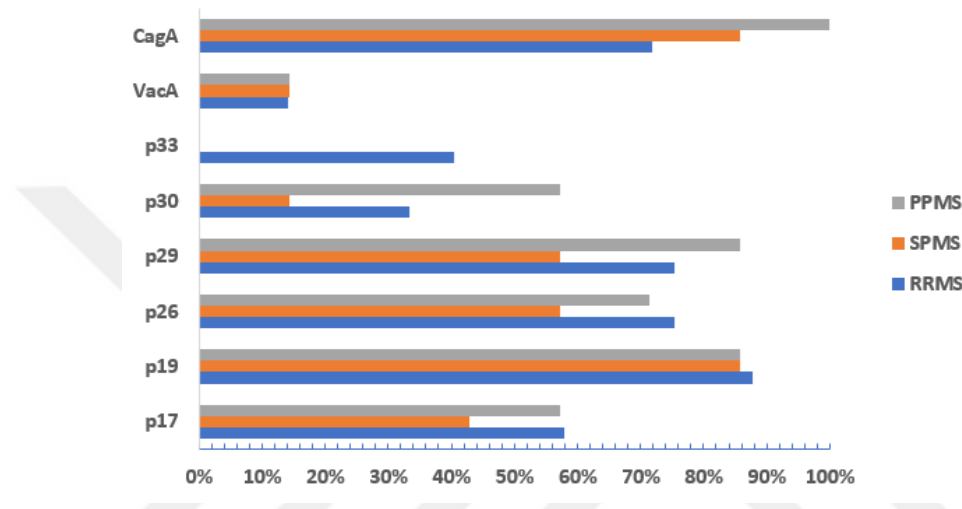
MS'in alt gruplarından RRMS, SPMS ve PPMS grubu olgularının yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ile Hp-IgG reaktivite düzey ortalamalarının, WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeyi ortalamalarının ve Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıkları yönünden karşılaştırılmaları incelendiğinde; RRMS grubu olgularında Hp-p33'ün immünreaktiflik sıklığı anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4-16).

Tablo 4-16. MS'in alt grupları arasında cinsiyet ve yaşa göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.

Demografik Veriler	RRMS (n=68)		SPMS (n=10)		PPMS (n=9)		p
	WB (+) (n=57)	WB (-) (n=11)	WB (+) (n=7)	WB (-) (n=3)	WB (+) (n=7)	WB (-) (n=2)	
Yaş < 50 n (%)	47 (%82,45)	10 (%17,55)	4 (%80)	1 (%20)	5 (%71,42)	2 (%28,58)	0,779
Yaş ≥ 50 n (%)	10 (%90,90)	1 (%9,10)	3 (%60)	2 (%40)	2 (%100)	0	0,245
Cinsiyet							
Erkek; n (%)	13 (%81,25)	3 (%18,75)	2 (%66,67)	1 (%33,33)	4 (%66,67)	2 (%33,33)	0,715
Kadın; n (%)	44 (%84,61)	8 (%15,39)	5 (%71,42)	2 (%28,58)	3 (%100)	0	0,497
Hp-IgG (Mean±SD)	2,243±0,732		2,048±0,947		1,872±0,506		0,428
WB IgG (Mean±SD)	61,56±19,92		63,05±28,70		74,33±18,53		0,065
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+) (n=57)		WB (+) (n=7)		WB (+) (n=7)		
CagA	41 (%71,92)		6 (%85,71)		7 (%100)		0,213
VacA	8 (%14,03)		1 (%14,28)		1 (%14,28)		0,999
p33	23 (%40,35)		0		0		0,015
p30	19 (%33,33)		1 (%14,28)		4 (%57,14)		0,234
p29	43 (%75,43)		4 (%57,14)		6 (%85,71)		0,448
p26	43 (%75,43)		4 (%57,14)		5 (%71,42)		0,583
p19	50 (%87,71)		6 (%85,71)		6 (%85,71)		0,980
p17	33 (%57,89)		3 (%42,85)		4 (%57,14)		0,750

MS'in RRMS, SPMS, PPMS, SAPMS alt grupları içerisinde istatistiksel analiz için yeterli olgu sayısı bulunmayan RİS (WB (+)/0) ve SAPMS (WB (+)/1) grupları değerlendirmeye alınmamıştır.

WB/Hp-IgG test sonucu pozitif saptanan RRMS, SPMS ve PPMS olgularında Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları incelendiğinde; RRMS grubunda immünreaktiflik sıklığı en fazla 50 olgu (%87,71) ile Hp-19, SPMS grubunda 6 olgu (%85,71) ile Hp-CagA ve Hp-p19, PPMS grubunda 6 olgu (%85,71) ile Hp-p29 ve Hp-p19 antijenleri tespit edilmiştir (Şekil 4-7).



Şekil 4-7. MS'in alt grupları ve KG olguları arasında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları.

RRMS, SPMS ve PPMS grubu olgularının, yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ile hastalık sürelerinin ve Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) reaksiyon şiddet düzeyleri yönünden karşılaştırılmaları incelendiğinde; RRMS grubu olgularında Hp-p33'ün reaksiyon şiddet düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte, MS grubunda alt grupların hastalık oluşum süresine göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı incelendiğinde; WB/Hp-IgG pozitifliği hastalık süresi ≥ 10 yıl olan SPMS grubu olgularında ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0,007$), PPMS grubunda ise <10 yıl olan olgularda ileri derecede anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,007$). RRMS grubunda ise WB/Hp-IgG pozitiflik olgu sıklığı karşılaştırılması yapılan <10 ve ≥ 10 yıl sürelerinde birbirlerine yakın sıklıkta bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 4-17).

Tablo 4-17. WB/Hp-IgG pozitif MS'in alt gruplarının cinsiyet ve yaşa göre ayrıca Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddeti düzeylerinin karşılaştırılmaları.

Değişkenler	RRMS (n=68)	SPMS (n=10)	PPMS (n=9)	<i>p</i>
	WB (+)/Mean±SD (n=57)	WB (+)/Mean±SD (n=7)	WB (+)/Mean±SD (n=7)	
Yaş < 50	62,87±19,91	49,45±17,84	61,22±17,15	0,457
Yaş ≥ 50	58,22±20,43	81,19±33,62	92,95±9,60	0,234
Cinsiyet				
Erkek	56,21±19,41	75,40±48,93	60,56±19,73	0,540
Kadın	63,78±19,93	58,11±23,03	83,24±18,13	0,185
Hastalık Süresi	WB (+) (n=57)	WB (+) (n=7)	WB (+) (n=7)	
< 10 yıl	32 (%56,14)	1 (%14,29)	6 (%85,71)	
≥10 yıl	25 (%43,86)	6 (%85,71)	1 (%14,29)	
<i>p</i>	0,189	0,007	0,007	
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=57)	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=7)	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=7)	
CagA	98,00 (0,00-126,50)	91,00 (27,00-139,00)	138,00 (94,00-143,00)	0,067
VacA	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,986
p33	0,00 (0,00-52,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,020
p30	0,00 (0,00-26,00)	0,00 (0,00-0,00)	23,00 (0,00-43,00)	0,245
p29	34,00 (11,50-56,50)	23,00 (0,00-84,00)	42,00 (28,00-75,00)	0,598
p26	47,00 (11,50-83,00)	23,00 (0,00-33,00)	60,00 (0,00-96,00)	0,335
p19	57,00 (30,50-86,00)	33,00 (23,00-80,00)	91,00 (24,00-111,00)	0,359
p17	23,00 (0,00-37,00)	0,00 (0,00-35,00)	25,00 (0,00-72,00)	0,662

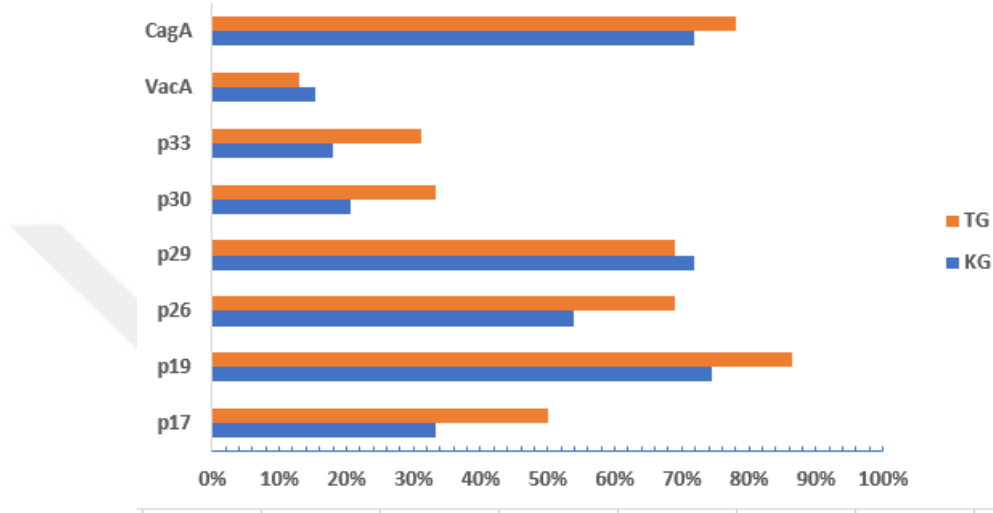
MS'nin RRMS, SPMS, PPMS, SAPMS alt grupları içerisinde istatistiksel analiz için yeterli olgu sayısı bulunmayan RİS (WB (+)/0) ve SAPMS (WB (+)/1) grupları değerlendirmeye alınmamıştır.

Total çalışma ve kontrol grubu olgularının, cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ile Hp-IgG reaktivite düzeyi ortalamalarının, WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeyi ortalamalarının ve Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılması incelendiğinde; total çalışma grubu olgularında, WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı erkek cinsiyetinde anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,05$), Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-18).

Tablo 4-18. Total çalışma grubu ve KG olguları arasında cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılmaları.

Değişkenler	Total Çalışma Grubu (n=162)		KG (n=55)		p
	WB (+) (n=132)	WB (-) (n=30)	WB (+) (n=39)	WB (-) (n=16)	
Cinsiyet					
Erkek; n (%)	55 (%82,08)	12 (%17,92)	17 (%62,96)	10 (%37,04)	0,048
Kadın; n (%)	77 (%81,05)	18 (%18,95)	22 (%78,57)	6 (%21,43)	0,771
Hp-IgG (Mean±SD)	2,512±1,3623		2,829±1,993		0,234
WB IgG (Mean±SD)	66,73±22,627		63,33±24,393		0,382
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+) (n=132)		WB (+) (n=39)		
CagA	103 (%78,03)		28 (%71,79)		0,419
VacA	17 (%12,87)		6 (%15,38)		0,687
p33	42 (%31,18)		7 (%18)		0,129
p30	44 (%33,33)		8 (%20,50)		0,126
p29	91 (%68,93)		28 (%71,79)		0,733
p26	91 (%68,93)		21 (%53,84)		0,081
p19	114 (%86,36)		29 (%74,35)		0,075
p17	66 (%50)		13 (%33,33)		0,067

WB/Hp-IgG test sonucu pozitif saptanan total çalışma ve kontrol grubu olguları arasında, Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları incelendiğinde; total çalışma grubu olgularında, kontrol grubuna göre immünreaktiflik sıklığı en fazla 66 olgu (%50) ile Hp-p17 ve beraberinde 114 olgu (%86,36) ile Hp-p19 antijeni tespit edilmiştir (Şekil 4-8).



Şekil 4-8. Total çalışma ve KG olguları arasında, Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerin sıklıklarının yüzdelik değer olarak karşılaştırılmaları.

Total çalışma ve kontrol grubu olgularının, cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ve Hp'nin immünreaktif spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) reaksiyon şiddet düzeyleri yönünden karşılaştırılmaları incelendiğinde; total çalışma grubu olgularında Hp-p26'nın reaksiyon şiddet düzeyi anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 4-19).

Tablo 4-19. WB/Hp-IgG pozitif total çalışma ve kontrol grubu olgularının cinsiyete ve Hp'nin spesifik antijenlerine göre WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeylerinin karşılaştırılmaları.

Değişkenler	Total Çalışma Grubu (n=162)	KG (n=55)	p
	WB (+)/Mean+SD (n=132)	WB (+)/Mean+SD (n=39)	
Cinsiyet			
Erkek	66,48±26,09	63,44±26,09	0,659
Kadın	69,90±21,53	63,24±23,62	0,493
Hp'nin Spesifik Antijenleri	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=132)	WB (+)/Medyan (IQR %25-75) (n=39)	
CagA	95,00 (26,00-129,00)	62,00 (0,00-122,00)	0,325
VacA	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,655
p33	0,00 (0,00-31,50)	0,00 (0,00-0,00)	0,121
p30	0,00 (0,00-26,75)	0,00 (0,00-0,00)	0,205
p29	39,00 (0,00-69,25)	26,00 (0,00-85,00)	0,878
p26	40,00 (0,00-88,75)	23,00 (0,00-53,00)	0,013
p19	55,50 (27,50-86,50)	36,00 (0,00-66,00)	0,059
p17	11,50 (0,00-37,00)	0,00 (0,00-31,00)	0,212

WB/Hp-IgG test sonucu pozitif saptanan total çalışma ve kontrol grubu olguları arasında yapılan univaryant analizde anlamlı ve anlamlılığa yakın farklılıkta saptanan cinsiyet, p26, p19, p17 antijenlerinin ve Hp-IgG reaktivite düzey ortalamalarının multivaryant lojistik regresyon analizinin yapılması sonucunda Hp-p17 antijeninin immünreaktiflik sıklığı total çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (OR:2,438, p<0,05) (Tablo 4-20).

Tablo 4-20. Total çalışma grubunda univaryant analizde anlamlı saptanan değişkenlerin multivaryant lojistik regresyon analiz sonuçları.

Değişkenler	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Cinsiyet (1)	-0,228	0,424	0,289	1	0,591	0,796	0,347	1,828
Hp-IgG	-0,286	0,131	4,758	1	0,029	0,751	0,580	0,971
p26	0,675	0,418	2,606	1	0,106	1,965	0,865	4,461
p19	0,593	0,497	1,423	1	0,233	1,810	0,683	4,797
p17	0,891	0,432	4,258	1	0,039	2,438	1,046	5,682
Constant	-1,591	0,825	3,715	1	0,054	0,204		

B: Beta Regression Coefficient **S.E.:** Standard Error **df:** Degree of Freedom **C.I.:** Confidence Interval, **Sig.:** Sigma, **Exp (B):** Exponentiate

5. TARTIŞMA

Dünyada yaklaşık olarak 4,4 milyar kişiyi enfekte ettiği bildirilen *Helicobacter pylori* (Hp)'nin gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasına neden olabileceği bilinmektedir (7). Bu belirtilen gastroduodenal hastalıklar dışında Hp'nin; demir eksikliği anemisi, trombositopenik purpura gibi ektragastrik hastalıkların gelişiminde rolü olabileceği gösterilmiştir (164). Bununla birlikte, son zamanlarda; birçok araştırmacı tarafından, Hp'nin Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), Multiple Sclerosis (MS) gibi nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkisi olabileceği ileri sürülmektedir (163).

Hp'nin, insan midesindeki kolonizasyonu sonucunda konakta şiddetli akut ve kronik enflamatuvar yanıtlar oluşabilmektedir. Hp; nötrofillerin, makrofajların, dendritik hücrelerin, T ve B hücrelerinin mide mukozasına infiltrasyonunu ve beraberinde IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1 β , IFN- γ ve TNF- α 'nın sekresyonunu uyarmaktadır (165). IL-8, Hp tarafından en erken uyarılan bir kemokin iken, IL-6 hücrelerel farklılaşma, hayatta kalma, apoptoz ve çoğalma ile ilgili hedef genleri aktive etmektedir. Ayrıca, IL-6, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü tarafından aracılık edilen anti-apoptotik sinyalleri indükleyerek enflamasyonun sürdürülmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte, TNF- α , Hp enfeksiyonu sırasında mide mukozasının atrofisine ve hipoklorhidriye neden olarak mide parietal hücrelerinin apoptotik ölümünü indüklemektedir (166). Bu meydana gelen pro-enflamatuvar uyarılar, hücrelere doğrudan zarar vererek ya da hücre proliferasyonunu etkileyerek mide fizyolojisinde önemli hasarlara neden olmakta, ayrıca Hp tarafından devamlı olarak uyarılan nötrofil ve makrofajlar, reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerini salgılayarak mide mukozasındaki hücrelerin gen ekspresyonunda geri dönüşü olmayan mutasyonları tetiklemektedir (165). Hp'ye karşı gelişen bu pro-enflamatuvar faktörlerin lokal ve sistemik konsantrasyonlarının kalıcılığı ve artışı, nöroenflamasyon ve toksisiteyi indükleyebilmektedir (165). Bu konuda yapılmış çalışmalarda, Hp'nin nöroenflamasyonla ve beraberinde gelişebilecek AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıklarla olası ilişkisine dair bazı hipotezler öne sürülmüştür (165).

Bu hipotezlerden biri; Hp'nin beyne oral nazal koku alma yoluyla erişebileceğidir (7). Mide dışında; ağız boşluğu, diş plağı, tükürük, dil, bademcik dokusu, kök kanalları ve oral mukozanın da önemli bir Hp rezervuarı olabileceği bildirilmiştir (24). Bu

bağlamda, oral kavitenin ana Hp rezervuarı olarak işlev görebilmesi ve Hp'nin nazal sekresyonlarda da bulunabilmesinden dolayı Hp, oral-nazal-koku alma yoluyla beyne ulaşabilir ve ona karşı gelişen doğal ve adaptif immün yanıtlar sonucunda oluşan metabolik sendrom, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres gibi yollarla nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (7). Non-motor bir semptom olan olfaktör bulbus disfonksiyonu, AH ve PH'lerin yaklaşık olarak %90'ında görülmektedir (11). Olfaktör bulbus disfonksiyonunun AH'nin en erken ortaya çıkan patolojik özellikleri arasında olduğu hatta AH'nin prelinik aşamasında bile ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Thoman ve ark.'ları (167), MR ve PET tekniklerini kullanarak yaptıkları çalışmada 21 AH olgusundaki olfaktör bulbus atrofisi ve koku performansının, 21 sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin ölçüde azaldığını bildirmişlerdir.

Hp'nin beyne erişebileceğine dair ileri sürülen ikinci bir hipotez ise, Hp'nin bozulmuş kan beyin bariyerinde (KBB) dolaşan monositler aracılığıyla beyne ulaşabileceğidir (7). Hp'nin kolonizasyonu ile birlikte en önemli virulans faktörlerinden biri olan VacA kemik iliği kaynaklı mast hücrelerini (BMD-MC'ler) etkileyerek IL-1, IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-10, IL-12, IFN- γ ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinlerin önemli miktarlarda üretimine neden olmaktadır (168). Ayrıca, CagA reaktif Hp ile enfekte bireylerin kanında TNF- α düzeyinin yüksek oranda arttığı bildirilmiştir (169). TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinlerin aşırı sekresyonu sonucu matriks metalloproteinazların indüklenerek KBB'nin geçirgenliğini arttırabileceği ileri sürülmüştür (7). Ayrıca, HP-NAP proteinine uzun süre maruz kalınmasıyla nötrofillerin migrasyonunun ve aktivasyonunun artabileceği, bunun sonucunda ise KBB'nin yapısının bozularak, MSS'de demiyelinizan, enflamatuar ve ödem süreçlerinin başlayabileceği bildirilmiştir (164). Bununla birlikte, hasarlı otofaji sonrası Hp ile enfekte olmuş aktif monositlerin, fizyolojik yapısı bozulmuş KBB'yi geçerek beyne erişebileceği ve burada nörodejenerasyonun gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (7). Ayrıca Hp, proapoptotik proteinler olan Bax ve Bak'ı aktive edebilir, ayrıca bu yol ile hızla yayılan ve apoptotik nöronal hücre ölümüne katkıda bulunabilen aynı zamanda güçlü bir nörotoksin olan nitrik oksit (NO) aracılığıyla intrinsik mitokondriyal apoptozu da indükleyebilir (170).

Ek olarak ileri sürülen bir diğer hipotez ise, Hp'nin gastrointestinal sistemden nörodejenerasyona yol açan hızlı bir retrograd sinir ağı yoluyla beyne erişebileceğidir (7). İnsan beynindeki bilişsel ve duygusal bölgeler ile gastrointestinal sistem arasındaki iletişimi, endokrin ve immün sistemin aktif olduğu beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseninin sağladığı bilinmektedir. Bu spesifik ağdaki iletişimde, parasempatik fiberlere sahip vagus siniri ve Hipotalamik-Pituiter-Adrenal (HPA) eksenini tarafından üretilen kortikotropin salıcı faktör (CRF) anahtar rol oynamaktadır (171). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, bakterilerin (Hp gibi) bu spesifik ağdaki iletişimi aktive edebildiği ve $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR'ler) yoluyla bir anti-enflamatuar yanıtı indükleyebildiği gösterilmiştir (171). Patojenlerin intranazal inokülasyonu ve Hp'nin enfekte monosit hücreler aracılığı ile MSS'ye taşınmasında, GİS ile bağlantılı retrograd aksonal taşıma yolu da Hp ile ilişkili nörodejeneratif bozuklukların patofizyolojisinde kritik bir rol oynayabilir. Salınan enflamatuar mediatörler, nöroendokrin-immün sistemini bozarak, artan kortizol ve adrenalin sekresyonu ile ilişkili HPA eksenini aktive ederek hipotalamus ve beyin sapının fonksiyonlarını etkileyebilir. Ayrıca, Hp'nin asetilkolin, noradrenalin, dopamin, adrenalin ve serotonin gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımına yol açabileceği de ileri sürülmüştür (168). Ek olarak, Hp'nin aksonal/nöronal hasara, serbest radikal üretimine ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve c-fos gibi nöropeptidlerin ekspresyonlarında da değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir (168).

Ayrıca unutulmamalıdır ki, Hp enfeksiyonu ile birlikte mukoza atrofi oluşabilir ve buna bağlı olarak B12 vitamini emiliminde azalma meydana gelebilir (172). Bu vitaminin sinir sisteminde nörotrofik ve immün düzenleyici etkisinden dolayı MSS'nin işleyişi üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir (172). Bunlara ek olarak, B12 vitamini miyelin oluşumu için de çok önemli bir kofaktördür. B12 hipovitaminozunun, sensorimotor polinöropati, omuriliğin subakut kompleks dejenerasyonu, kognitif bozukluk ve optik nöropati gibi beyin ak ve gri maddesinde patolojik değişikliklere neden olabileceği de bildirilmiştir (172). AH, PH ve MS hastalarının B12 vitamini düzeylerinde azalma tespit edildiği ve B12 hipovitaminozunun Hp ile nörodejeneratif hastalıkların ilişkisinde çok önemli bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (173).

AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda Hp'nin spesifik farklı antijenlerine karşı gelişen seropozitiflik sıklığının belirlenmesi ve bununla beraber Hp'ye spesifik virulan antijenlerle nörodejeneratif hastalıklar arasındaki olası immünopatogenez

ilişkisinin araştırılmasına dönük olarak planladığımız bu çalışma ile ilgili olarak literatür araştırması yaptığımız 2020 yılında, uluslararası düzeyde bilimsel yayın indexlerinde erişebildiğimiz kadarı ile sadece 2017 yılında Efthymiou ve ark.'ları (174) tarafından yapılmış bir çalışmanın olduğunu, Türkiye'den ise hiç çalışma olmadığını tespit ettik. Bu bilgiler doğrultusunda Hp-IgG pozitif olarak saptanan 162 olgu çalışma grubu (AH, PH ve MS) ve 55 olgu kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Araştırmamızda her bir çalışma (AH, PH ve MS) ve kontrol grubu ayrı ayrı Western-Blot ile Hp-IgG (WB/Hp-IgG) testi pozitifliği bağlamında; yaş ve cinsiyetleri, Hp-IgG reaktivite düzeyleri ve Hp'nin spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları, tek değişkenli (univaryant), parametrik, nonparametrik ve çok değişkenli lojistik regresyon (multivaryant) analizleri ile değerlendirildi.

Çalışmamızda, Hp-IgG reaktif olan AH grubu olguları ile kontrol grubu olguları arasında karşılaştırma yaptığımızda; AH grubunda 29/36 olguda (%80,55), kontrol grubunda ise 39/55 olguda (%71) WB/Hp-IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Tek değişkenli istatistiki analiz doğrultusunda gruplar arası karşılaştırmada yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı ≥ 65 yaş AH olgularında anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Her ne kadar, AH olgularında WB/Hp-IgG pozitifliği ile ileri yaştan anlamlılığına dair bir çalışma bulamamış olsak da, Hp prevalansının yüksek olduğu ülkelerden biri olan Japonya'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada, Oita Üniversite Hastanesi Hafıza ve Demans Polikliniği'ni ziyaret eden 917 olgunun 385'ine AH teşhisi konulurken 97 olgu ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. AH grubu ile kontrol grubu olguları arasında Hp enfeksiyonu durumuna rapid urine test ile bakılmış ve Hp enfeksiyonu prevalansı açısından her iki grup açısından bir farkın olmadığı, ancak Hp varlığından bağımsız olarak sadece ileri yaştan AH'nin gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (175).

İsveç'te 2010 yılında kronik gastrit ile AH arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan yetişkin popülasyondan oluşan ve 10 yıllık bir izleme dayalı prospektif kohort çalışmasında 488 olgunun anamnezi alınarak Hp enfeksiyonu, gastroduodenit ve yaşam tarzı gibi faktörler açısından taranmıştır. Çalışmaya alınan 488 olgunun 246'sında Hp negatif olup histolojik olarak normal gastrik mukoza varken, 209 olgu Hp pozitif tespit edilerek kronik gastrit tanısı almıştır. Bununla birlikte, 33 olgu da Hp negatif saptanarak, bu olgulara kronik gastrit tanısı konulmuştur. İzlemede, 25/488 katılımcıda AH geliştiği

gözlemlenmiş ve bu olgularda korpus, antrum ve duodenumdan alınan biyopsi örneklerinden Hp durumuna bakılmıştır. Çalışmada yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda Hp pozitifliğinin prevalansı, AH gelişen ve gelişmeyen katılımcılar arasında, bizim çalışma sonuçlarımızla uyumlu olacak şekilde, anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (176). Bu çalışmadan farklı olarak, Malaguarnera ve ark.'ları (177) tarafından yapılan bir çalışmaya 30 AH, 30 vasküler demans ve 30 kontrol grubu olgusu dahil edilmiş olup bu olgularda plazmada homosistein düzeyine, serum folata, B12 vitamini konsantrasyonuna, piridoksal fosfat düzeyine, C-reaktif proteine (CRP) ve ELISA yöntemiyle Hp-IgG ve IgA reaktivite düzeylerine bakılmış, sonuç olarak; vasküler demans olgularında, kontrol grubu ve AH olgularına oranla Hp-IgG reaktivite düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, AH olgularındaki Hp-IgG düzeyinin kontrol grubu olgularından daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hp-IgA düzeyleri ise hem vasküler demans olgularında hem de AH olgularında eşit olarak tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda ise, WB/Hp-IgG pozitif olan 29 AH olguları ile 39 kontrol grubu olguları arasında, Hp-IgG reaktivite düzeyi ve WB/Hp-IgG reaksiyon şiddet düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Bu çalışmalara ek olarak, Albaret ve ark.'ları (178) deneysel bir AH modelinde, Hp'nin şiddetli gastrit ve artan bir nöroenflamasyona neden olduğunu, ancak beyinde amiloid plak birikimi veya sistemik bir enflamasyona neden olmadığını bildirerek, Hp enfeksiyonunun, WT farelerinde artan bir nöroenflamasyonla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. AH bulunanlarda, amiloid plak birikimi artmış olsa bile, Hp ile indüklenen pro-enflamatuar mikro-çevrenin, AH sürecini potansiyel olarak ilerletebileceği veya daha da kötüleştirebileceği düşünülmektedir. AH ve Hp patojenite ilişkisinde gastrik enflamasyonu, nöroenflamasyona özellikle de mide-beyin eksenine bağlayan mekanizmanın daha net bir şekilde anlaşılması için daha fazla araştırmanın yapılmasına ihtiyaç duyulduğu ileri sürülmektedir (178).

Bu araştırmalara karşın; MSS'deki senil plaklar içinde nörofibriler yumaklar ve hücre dışı amiloid-beta peptid (A β) birikintilerle karakterize nörodejeneratif bir patoloji olan AH ile Hp enfeksiyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğuna ilişkin görüşler de ileri sürülmüştür. Nitekim Japonya hariç, Avrupa ve Doğu Asya'da AH hastalarında yüksek Hp enfeksiyon prevalans düzeyleri bildirilmiştir (179). AH riskinin artmasıyla

ilişkili olarak, Hp enfeksiyonunun KBB disfonksiyonuna yol açtığını varsayan mekanizmaya göre; kronik Hp enfeksiyonu, atrofik gastrit ve bağırsak metaplazisinin neden olduğu parietal hücre kaybının bir sonucu olarak midede pH'yı yükseltmekte ve bu pH değişikliği, kandaki homosistein düzeyini artırarak B12 vitamini ve folik asit emilimini azaltmaktadır (179). Homosistein, metiyoninin metabolik bir ara maddesidir, oysa B12 vitamini ve onun folik asit metaboliti (N5-metiltetrahidrofolat), homosistein, metiyonine veya sisteine dönüştürüldüğünde koenzimler olarak işlev görmektedirler (179). Böylece B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri kan homosistein düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Homosisteinin oto-oksidasyonu, KBB'nin bir bileşeni olan vasküler endotel hücrelere zarar veren hidrojen peroksit üretilmesine neden olmaktadır; izole aort ve endotel hücrelerinde homosistein kaynaklı endotel toksisite gösterilmiştir. Ardından, kandaki yüksek homosistein seviyesinin neden olduğu KBB disfonksiyonu ve kan akışındaki azalmanın, Aβ birikiminin artmasına neden olabileceği düşünülmektedir (179). Bu hipotez baz alınarak yüksek serum homosistein düzeyinin AH ve vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür.

Bu görüşlere ek olarak, Hp'nin, AH'nin olası patofizyolojisine dönük, immün yanıt mekanizmaları üzerindeki rolü ile ilişkili olarak; Hp konakta hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını kontrol edebilme yeteneğine sahiptir. Hp'nin dendritik hücrelerdeki Toll benzeri reseptörler ve C tipi lektin reseptörleri gibi patojen tanıma reseptörlerini aktive ettiği, manipüle ettiği ve bunlardan kaçındığı gösterilmiştir (178). Hp, dendritik hücreler üzerindeki patojen tanıma reseptörleri aracılığıyla proenflamatuar genleri ve sitokinleri aktive ettiğinde, dendritik hücreler Hp'nin yok edilmesine katkıda bulunan anti-bakteriyel Th1/Th17 yanıtlarını indükleyeceklerdir (179). Bununla birlikte, kontrolsüz Th1/Th17 yanıtları, immün aracılı gastriti (immünopatoloji) indükleyebilir. Buna karşılık, eğer Hp dendritik hücrelerde patojen tanıma reseptör yollarını manipüle ederek anti-enflamatuar genleri ve sitokinleri indüklerse, dendritik hücreler anti-enflamatuar sitokin olan IL-10 üretimi ile anti-bakteriyel T regülatör hücre (Treg) yanıtlarını indükleyeceklerdir. IL-10, anti-bakteriyel Th1/Th17 yanıtlarını baskılayarak Hp'nin kalıcılığını kolaylaştıracaktır. Ancak bu immünosupresyon gastrit gelişimini önleyebileceğinden konak için koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Böylece, Treg'ler Hp enfeksiyonunda iki ucu keskin bir kılıç görevi görmektedirler.

Araştırmamızda, WB/Hp-IgG pozitif olarak saptanan AH ve kontrol grubu olguları arasında Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının ve reaksiyon şiddet düzeylerinin tek değişkenli istatistiki analiz ile karşılaştırılmasının sonucunda anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın bizim çalışmamızdan farklı olarak, 2017 yılında Efthymiou ve ark.'larının (174) yaptıkları araştırmada, 21 AH grubu olgusundan 10 olgu, 68 kontrol grubu olgusundan ise 33 olgu Hp-IgG reaktif olarak belirlenmiş olup bu olgular arasında WB/Hp-IgG testi ile Hp'nin 14 immünodominant ve subdominant antijenlerinin (CagA, VacA, p75, p67, p66, p54, p50, p41, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılması sonucunda, AH grubu olgularında Hp'nin spesifik p19 antijeni yedi olgu (%70) ile kontrol grubu olgularına göre daha yüksek sıklıkta saptanmıştır.

AH ve Hp olası ilişkisine dönük bazı epidemiyolojik ve patogeneze mekanizmalar ileri sürülse de bizim verilerimiz ve çok az sayıda yapılan araştırma sonuçları bu ilişkiye dönük çok net neden-sonuç yaklaşımında bulunmak için henüz erken olduğunu düşündürmüştür. Bundan dolayı bu ilişkiye dönük çok sayıda yeni deneysel ve özellikle geniş serili olgu kontrol temelli prospektif kohort çalışmalarının yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, Hp-IgG reaktif PH grubu olguları ile kontrol grubu olguları arasında karşılaştırma yaptığımızda; PH grubunda 31/35 olguda (%88,57), kontrol grubunda ise 39/55 olguda (%71) WB/Hp-IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Tek değişkenli istatistiki analiz doğrultusunda gruplar arası karşılaştırmada yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliği ≥ 50 yaş ve erkek cinsiyetinde anlamlı olarak yüksek saptanırken ardından yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonucunda, ≥ 50 yaş PH olgularında WB/Hp-IgG pozitifliği anlamlı olarak OR değeri 36,752 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak, Lolekha ve ark.'ları (180) yaptıkları çalışmada, Hp prevalansını, 40-60 yaş aralığındaki PH hastalarında daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. Ek olarak, Huang ve ark.'ları (181) çalışmalarında ise Hp enfeksiyonunu, bizim araştırmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak, PH ve Hp enfeksiyonunu tespit ettikleri grupta, kontrol grubuna kıyasla, ≥ 60 yaşındaki bireyler arasında artan PH riski ile anlamlı şekilde ilişkili olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda, WB/Hp-IgG pozitif olarak saptanan PH ve kontrol grubu olguları arasında Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının ve reaksiyon şiddet düzeylerinin tek değişkenli analiz ile karşılaştırılmasının sonucunda, Hp-p33 antijeninin, hem immünreaktiflik sıklığı hem de reaksiyon şiddet düzeyi PH olgularında, anlamlı ve yüksek olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna karşın, Hp-p19 antijeninin immünreaktiflik sıklığı anlamlılığa yakın olarak ($p=0,088$) saptanmış iken, reaksiyon şiddet düzeyi ise anlamsız olarak belirlenmiştir ($p>0,05$). Ayrıca yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonucunda Hp-p19 antijeninin immün reaktiflik sıklığı anlamlı olarak yüksek belirlenip, OR değeri 5,570 saptanmıştır. Sonuç olarak; Hp-p19 antijeni bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş ve PH riskini yaklaşık olarak 6 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak; 2017 yılında Efthymiou ve ark.'ları (174) tarafından yapılan araştırmada, 39 PH grubu olgusunun 14'ü (%36) ve 68 kontrol grubu olgusunun ise 33'ü (%48) Hp-IgG reaktif olarak saptanmıştır. Bu Hp-IgG reaktif olgularda, Hp'nin 14 immünodominant ve subdominant antijenlerinin (CagA, VacA, p75, p67, p66, p54, p50, p41, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının karşılaştırılması sonucunda, bizim çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçlarımız ile uyumlu olarak Hp-p33 antijeni PH grubunda 4/14 olguda (%28,6), kontrol grubunda ise 9/33 olguda (%27,3) reaktif olarak tespit edilmiş olup PH grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın, Hp-p19 antijeninin immünreaktiflik sıklığı PH grubunda (%57,1), kontrol grubuna (%30,3) göre daha yüksek olarak saptanmıştır.

İnsan epitel hücrelerinde vakuolizasyon, apoptozis ve proenflamatuar sinyal yollarının aktivasyonuna neden olabilen 140 kDa'lık VacA proteinin proteolitik parçalanması sonucu ayrılan 33 kDa'lık domaini epitel hücrelerinde anyon selektif kanallarının oluşturulmasıyla VacA'nın hücre içine girmesi ve vakuolizasyona neden olduğu bilinmektedir (181). Hp, VacA'nın domaini olan p33 antijeni aracılığı ile dopaminerjik nöronlara girerek, proapoptotik proteinler olan Bax ve Bak ile bazı kaspazlar üzerinden mitokondriyal apoptotik yolu indükleyebilir (170,182). Ayrıca Hp-p33, dopaminerjik nöronlar için toksik olan ve beyinde substantia nigra'da bulunan dopaminerjik nöronları yok ederek PH'nin gelişimine neden olan 1-metil-4-fenil 1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin (MPTP) benzeri maddelerin sentezinde de rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (183). Araştırmamızda PH olgularında tek değişkenli istatistikî analizde anlamlı olarak immünreaktif sıklığı ve antijenik reaksiyon şiddet düzeyi yüksek olan Hp-

p33'ün her ne kadar çok değişkenli lojistik regresyon analizinde PH'nin gelişiminde bağımsız risk faktörü özelliğini yitirdiğini saptamış olsak da bu sonucun araştırmamızda, alınan olgu sayısının az olmasıyla veya başka belirleyemediğimiz bir nedenle ilişkili olabileceği kanaatindeyiz.

Gram negatif bakterilerin doğal özelliği olan ve Hp'de de bulunan dış membran proteinlerin (OMPs)'den Hp-p19 konak savunma mekanizmaları ile etkileşim içerisinde olan önemli immünostimülan bir antijen olarak Hp'nin kolonizasyonunu sağladığı ve gastrik immün yanıtı koruyarak yaşamını devam ettirmesinde rolü olduğu ileri sürülmektedir (184). Sugauma ve ark.'ları (184, 185) 2008 ve 2012 yıllarında yaptıkları çalışmalarda, Lpp20'nin, TNF- α ve nükleer faktör kappa (NF- κ B)'yı indüklediğini ve Hp tarafından üretilen aynı zamanda kanserojen bir faktör olan Tip α ile aynı yapıda olduğunu öne sürmüşlerdir. Drouet ve ark.'larının (187) Hp'nin immünreaktif türe özgü 19-kDa OMP karakterizasyonuna dönük yaptıkları çalışmada, p19 antijeninin sürekli olarak reaktif olduğu ve bu polipeptidin büyük bir immünojen olduğu ileri sürülmüştür. Bu antijen, aynı zamanda immün uyarıcı olarak da işlev görmektedir. p19 antijeni diğer OMP'ler ile birlikte, Hp'nin konakta lokalizasyonunu kolaylaştırarak kolonizasyonuna da öncülük etmekte ve pro-enflamatuar sitokinlerin aşırı sekresyonuna neden olmaktadır (186). Sitokinlerin bu aşırı sekresyonu matriks metalloproteinazların indüklenmesini sağlayarak KBB'nin fizyolojik yapısının bozulmasına ve geçirgenliğinin artmasına neden olabilir. Bunun sonucunda ise Hp ile enfekte olmuş aktif monosit hücreler KBB'den geçerek beyne erişebilir ve burada nörodejenerasyonun gelişimine katkıda bulunabilir (7).

Hp'nin bulunduğu başlıca anatomik bölgelerden biri olan mide, büyük miktarda dopamin üretmektedir (187). Ayrıca dopaminin, sodyum emilimini ve mukozal kan akışını düzenleyerek gastroduodenal ülser hastalığına karşı koruyucu rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (189). Bununla beraber Hp'nin midedeki lokalizasyonu ile dopamin arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (165). Substantia nigra dejenerasyonu ile meydana gelen ve PH'nin tedavisi için dopaminin replasman maddesi olarak verilen levodopa (L-dopa/3,4-dihidroksi-L-fenilalanin) dopa dekarboksilaz tarafından nörotransmitter dopamine dönüştürülerek beyindeki dopamin seviyesini yükseltmektir (190). Hp kökenlerinin yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmeleri için arginin, histidin, izolösin, lösin, metionin, valin ve fenilalanin gibi bazı spesifik amino asitlerin yaşadığı habitatda bulunması gerekmektedir (189). Dikkat çekici bir şekilde, Hp demirin yetersiz

olduğu bir ortamda *in vitro* L-dopa'yı parçalayarak fenilalanin/tirozin gibi fonksiyonel bir amino aside dönüştürerek büyüme takviyesi olarak kullanmaktadır (190). Bununla birlikte, Hp enfeksiyonu sonrası, L-dopa'nın birincil absorpsiyon bölgesi olan duodenal mukozanın yapısının bozulmasıyla L-dopa'nın biyoyararlanımının etkilenebileceği ileri sürülmektedir (192). Daha da önemlisi Hp adezinleri ile L-dopa'ya doğrudan bağlanıp onu metabolize ederek PH için L-dopa'nın etkinliğinin azalmasına sebep olabilir (191). L-dopa'nın Hp'nin büyümesini doğrudan uyarabilmesi gerçeği, mikrobiyotaya dayalı etkileşimlerin PH'nin gelişiminde bir rol oynayabileceğini ve özellikle hastalığın seyri boyunca ilaç dozajının kademeli olarak arttırılması gereksinimi olabileceğini güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır (165). Bunu destekleyici nitelikte yapılan çalışmalar, PH'lerde Hp eradikasyonu sonucunda L-dopa'nın biyoyararlanımının artabileceğini, motor dalgalanmaların ise azaltılabileceğini bildirmiştir (164). Bu çerçevede Kore'de 2008 yılında yapılan bir çalışmada, Hp ile enfekte olmayan 30 PH olguları ile Hp enfekte 35 PH olguları arasında L-dopa'nın emilim süresini gözlemlemek amacıyla 72 saat boyunca gerçekleştirilen izlemde; Hp enfeksiyonunun, L-dopa emilimini engelleyebileceği gösterilmiştir (193). Hindistan'dan yapılan bir başka çalışmada, Aralık 2007'den Ocak 2011'e kadar 36 PH olgusu prospektif olarak alınmış ve tüm hastalara Hp-IgG testi ile ayrıntılı nörolojik değerlendirme yapılmıştır. Hp-IgG seropozitif (18 PH) ve seronegatif (18 PH) hastalar sırasıyla olgu ve kontrol grubu olarak kabul edilmiş olup, seropozitif olan tüm hastalara Hp eradikasyonu için iki hafta üçlü tedavi (klaritromisin+amoksisilin+omeprazol) uygulanmıştır. Olguların hepsi üç hafta boyunca izleme tabi tutulmuş ve bu olguların birinci ve üçüncü haftalarda Levodopa tedavisine karşı oluşan yanıt ve UPDRS-III test sonuçlarına bakılmıştır. Sonuç olarak; Hp seropozitifliği, L-dopa'nın emilimin yetersizliği ve artan ilaç kullanımıyla, eradikasyon tedavisi ise daha iyi hasta sonucuyla ilişkilendirilmiştir (194).

Ek olarak, konak hücrelerine moleküler benzerlik gösteren Hp antijenlerine karşı oluşan immün yanıtın, otoantikör yanıtlarına da yol açabileceği düşünülmektedir (195). Örneğin; Hp lipopolisakkariti, moleküler olarak insan hücre yüzeyi glikokonjugatlarını taklit eden fukosillenmiş Lewis antijenlerini içermektedir (195). Gerçekten de, 2016 yılında yapılan bir çalışmada, Hp pozitif PH olgularının (n = 30) yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu Hp negatif PH kontrollerinde (n = 30) olmayan 13 otoantikora (sekiz up-regüle, beş down-regüle) sahip oldukları gösterilmiştir (195). Kronik enfeksiyonu sonucu Hp, antijenleriyle beyin bağışıklık sistemine sinyal gönderen otoimmün

yanıtlarını tetikleyebilir (195). Bununla birlikte, bu antijenlerle beyne doğrudan erişim sağlayarak nöronal hasara neden olabilir (195).

PH ile Hp olası patogenezinde rolü olan mekanizmaların AH'ye göre belirli ve somut temelleri ileri sürülse de henüz netleşmemiş kritik noktaların ve spekülatif tartışmaya açık iddaların olduğu görülmektedir. Hp'nin gerek doğal yaşam ortamı olan GİS'de gerekse monositlerle taşındığı ve KBB'yi geçerek ulaştığı nöronlardaki L-dopa sentezini kendi lehine kullanma yoluyla PH patofizyolojisinde proaktif rolünü muhtemelen açıklayabilir. Ancak burada tartışılması gereken en büyük sorun bu süreçte erken dönem Hp enfeksiyonu olup sekonder gelişen PH mekanizması ile erken dönem PH olup sekonder Hp enfeksiyonunun ayırımındaki yaklaşımdır.

Yapılan bu ve başka serolojik temelli çalışmalarda Hp enfeksiyonunun PH'ye primer mi, yoksa sekonder mi geliştiği sorusu tam net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu yaklaşımı destekleyen veriler de bu ve başka çalışmalarda gösterildiği üzere, özellikle orta ve ileri yaş PH olgularında L-dopa içeren tedavilere takiben Hp pozitifliğinin artmasıdır. Buna karşın Hp'nin primer enfeksiyonu PH'nin ise sekonder patolojik tablo olması benzer olarak L-dopa/Hp tüketim dengesinin de konak aleyhine bozulması da olabilir. Ayrıca her iki durumda da Hp'nin kendi lehine L-dopa tüketimi yoluyla PH'yi primer olarak geliştirebilmesi ya da var olan PH klinik tablosunu sekonder olarak etkilemesi de mümkün olabilir. Nitekim, yapılan bir çalışmada PH ve Hp enfeksiyonu birlikte olan kişilerde motor nöron fonksiyonlarının daha bozuk olduğu, Hp eradikasyon tedavisi sonrası ise PH'li olgularda motor nöronların aktivasyonunun daha iyi seyrettiği bildirilmiştir (195). Tüm bu veriler ve yaklaşımlarla birlikte, bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için geniş serili prospektif kohort temelli olgu kontrol çalışmalarının yapılmasının gerekliliğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, Hp-IgG reaktif MS grubu olguları ile kontrol grubu olguları arasında karşılaştırma yaptığımızda; MS grubunda 72/91 olguda (%79), kontrol grubunda ise 39/55 olguda (%71) WB/Hp-IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz doğrultusunda gruplar arası karşılaştırmada yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliğinin dağılımı yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, Pedrini ve ark.'larının (197), 2015 yılında yaptıkları çalışmada Hp seropozitifliği kadın MS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmıştır. Her ne kadar araştırmamızda MS ve kontrol

grubu olguları arasında Hp enfeksiyon varlığının sıklığı ve demografik parametreleri yönünden anlamlı bir fark belirlenememiş olsa da WB/Hp-IgG pozitif MS ve kontrol grubu olgularında ELISA yöntemiyle saptanan Hp-IgG reaktivite düzey ortalamaları (S/Co) MS grubuna göre kontrol grubu olgularında ters (inverse) anlamlı olarak yüksek bulunarak $OR=0,585$ belirlenmiştir. Çin'den 2016'da bildirilen ve dokuz araştırmayı kapsayan 1553 MS hastası ve 1253 kontrol grubu olgusunun değerlendirildiği meta-analizdeki sonuçlar bizim çalışma verilerimizi destekleyici nitelikte görülmektedir (198). Bu dokuz çalışmada, genel olarak Hp enfeksiyonu ELISA yöntemi ile tespit edilmiş olup MS hastalarında Hp enfeksiyonunun prevalansının kontrol grubu olgularına oranla daha düşük saptandığı bildirilmiştir. Çalışmalar içerisindeki alt gruplara göre analiz yapıldığında ise, Batı ülkelerindeki MS hastaları arasında Hp prevalansının kontrol grubu olgularından daha düşük olduğu, Doğu ülkelerinde ise kontrol grubu olgularına göre MS hastaları arasında Hp prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, ülkemiz hem Doğu hem de Batı coğrafik özelliği (Avrasya) gösterse de çalışmamızda MS olguları ile elde edilen verilerin Batı ülkelerindekine benzer olarak Hp enfeksiyonu ile MS arasında negatif bir ilişkinin olduğunu ileri süren meta-analiz çalışmasının sonucuyla uyumlu olduğu söylenebilir. Bu verilerle birlikte; Pedrini ve ark.'larının (197) 2015 yılında Avusturalya'dan, Yoshimura ve ark.'larının (199) 2013 yılında Japonya'dan ve Mohebi ve ark.'larının (200) 2013 yılında İran'dan yaptıkları seroepidemiolojik çalışmalarda sağlıklı bireylere kıyasla MS hastalarında Hp enfeksiyonunun daha düşük olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, bu durumun aksini savunan çalışmalardan birisinde; Gavalas ve ark.'ları (201) Hp enfeksiyonu ile MS gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. Nitekim, Cook ve ark.'ları (202) Hp'nin, efektör T hücre aracılı enflamasyonu ve hasarı baskılamak için MSS'ye giren artan sayıda T regülatör hücrelerin (Treg) indüksiyonunu sağlayarak MS'ye karşı koruyucu olabileceğini öngörmüşlerdir. Bunun karşın, Long ve ark.'ları (203) Hp enfeksiyonu ile MS gelişimi arasında ne pozitif ne de negatif bir korelasyonun olmadığını belirtmişlerdir. Kira ve ark.'ları (204), MS'de Hp seropozitiflik oranlarının kontrollere göre daha düşük olduğunu gösterirken, bu sonucu destekler nitelikte, Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, MS hastalarındaki Hp seroprevalansının kontrol grubundan daha az olduğu bildirilmiştir (205). Jaruvongvanich ve ark.'ları (206) tarafından derlenen Japonya, Çin, İran, Yunanistan, Hindistan ve Avustralya'dan 1902 katılımcıyı içeren altı gözlemsel çalışmanın meta-analizine göre, MS hastalarındaki Hp enfeksiyon prevalansının önemli ölçüde daha düşük

olduğu bildirilmiştir. Bu durumun aksini savunan ve 2012 yılında Yunanistan'dan yapılan, MS'li farelerde Hp-SS1 antijeninin (Hp Sydney Strain-1 antigen) MS'nin patofizyolojisine etkisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada, MS'nin patofizyolojisinde Hp enfeksiyonunun olası bir rolünün olabileceği ve Hp'nin γ -sekretaz aktivitesini arttırarak, A β 42 üretimine neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, Hp-SS1 antijeninin, T hücre proliferasyonunu arttırıp demiyelinizasyona sebep olarak, sinaptik işlevi kesintiye uğratabileceği, böylece de nörodejenerasyona neden olabileceği ileri sürülmüştür (207).

Araştırmamızda, WB/Hp-IgG pozitif olan 72 MS olgusunun alt gruplarını inceleyecek olursak; RRMS'de 57/68 olguda (%83,87), SPMS'de 7/10 olguda (%70), PPMS'de 7/10 olguda (%70), SAPMS'de 1/3 olguda (%33,33) WB/Hp-IgG pozitifliği tespit edilirken, RİS'de (1 olgu) WB/Hp-IgG pozitifliği saptanmamıştır. İstatistiksel olarak değerlendirmeye alınan RRMS, SPMS ve PPMS olgularının tek değişkenli analizi doğrultusunda gruplar arası karşılaştırmada yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliği yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, RRMS, SPMS ve PPMS olgularının hastalık süresine göre, WB/Hp-IgG pozitifliğinin tek değişkenli analiz sonucu incelendiği zaman; hastalık süresi ≥ 10 yıl olan SPMS grubu olgularda WB/Hp-IgG pozitifliği ileri derecede anlamlı ve yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,007$). PPMS grubunda ise WB/Hp-IgG pozitifliği hastalık süresi <10 yıl olan olgularda ileri derecede anlamlı ve yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,007$). RRMS tanısı almış olguların bir kısmı zamanla progresyon göstererek yaklaşık olarak on yıl içerisinde SPMS'ye evrilmektedir (208). Bununla birlikte, PPMS ise MS'li hastaların sadece %10'unda ve hastalığın erken dönemlerinde görülmektedir (208). Bu çerçevede, WB/Hp-IgG pozitifliğinin hastalık süresi ≥ 10 yıl olan SPMS olgularında ve <10 yıl olan PPMS olgularında anlamlı olarak saptanması beklenen bir veridir.

Çalışmamızda, WB/Hp-IgG pozitif olarak saptanan MS ve kontrol grubu olguları arasında Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının ve reaksiyon şiddet düzeylerinin tek değişkenli analiz ile karşılaştırılmasının sonucunda, Hp-p26 ve p17 spesifik antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları MS grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca, Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) reaksiyon şiddet düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda, MS grubunda, kontrol

grubuna göre Hp-p26'nın reaksiyon şiddet düzeyi anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca, yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonucunda, MS için Hp-p17 antijeninin OR değeri 2,646 olarak saptanmıştır ve MS için yaklaşık olarak 3 kat kadar bir risk faktörü olabileceği tespit edilmiştir. Yine çalışmamıza benzer olarak 2017 yılında Yunanistan'dan Efthymiou ve ark.'ları (174) tarafından Hp ile MS arasındaki olası ilişkiye dönük planlanan çalışmada, ELISA ve immüno blotlama yöntemleriyle Hp'nin 14 immünodominant ve subdominant Hp antijenine (CagA, VacA, p75, p67, p66, p54, p50, p41, p33, p30, p29, p26, p19, p17) karşı gelişen antikorların immünreaktiflik sıklıkları araştırılmıştır. MS grubunda 60/139 olguda (%43), kontrol grubunda 33/68 olguda (%48) Hp-IgG reaktif olarak tespit edilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). MS ve kontrol grubu olgularında Hp'nin immünodominant ve subdominant antijenlerinin immünreaktif sıklıklarının karşılaştırılması sonucunda, MS grubunda Hp-p29 antijeninin reaktifliği ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Bir tioredoksin (Trx)-bağımlı alkil hidroperoksit-redüktaz olan Hp'nin AhpC enzimi, bir tiyol-spesifik antioksidan enzim grubu olan 2-Cys peroksiredoksin ailesinin (2-Cys Prxs) bir üyesidir (209). Prx'ler, hidrojen peroksit, peroksinitrit ve çok çeşitli organik hidroperoksitlerin indirgendiği ve detoksifiye edildiği peroksidaz aktiviteleri yoluyla hücrelerde koruyucu antioksidan rolü sergilemektedir (209). 2000 yılında, Lundström ve Bolin (210) Hp'nin 26 kDa proteininin, AhpC aktivitesi gösterdiğini bildirmişlerdir. Hp'nin yüzeyinde bulunan alkil hidroperoksit redüktaz (AhpC) ve üreaz enzimi bir OMP olmasa da, bakterinin membranına ait bir bileşen olmaları nedeniyle mide münasipliği için iyi bir afiniteye sahiptirler (209). Bununla birlikte, Hp hayatta kalmak için, AhpC ile toksik ve reaktif peroksitleri, oksijen radikallerini azaltarak, süperoksit dismutaz ve katalaz da dahil olmak üzere antioksidan proteinleri eksprese edebilmektedir (211). Bu veriler doğrultusunda, AhpC enzimi oksidatif strese karşı Hp'yi koruyarak bakterinin midede ki lokalizasyonunu kolaylaştırarak, Hp'nin burada çoğalmasına katkıda bulunabilir. AhpC'nin bu sayede, Hp'nin indirekt olarak nörodejeneratif hastalıklara katkıda bulunabileceğini ileri sürmekteyiz. Bunlara ek olarak, Hp'nin önemli virülans faktörlerinden biri olan hücre içi aktivasyon olayları dizisi yoluyla nötrofiller tarafından reaktif oksijen radikallerinin üretimini indükleyen Hp nötrofil aktive edici protein (HP-NAP) ise özde 17-kDa alt birimlerinden oluşan bir dodekamerdir (211). HP-NAP, nötrofiller, monositler ve mast hücreleri dahil olmak üzere çok çeşitli insan

lökositleri aracılığıyla doğal immün sistemi aktive etmektedir. Bunun yanı sıra, HP-NAP, T helper 1 (Th1) yanıtını indüklemesiyle adaptif immün sistemi de uyarmaktadır. MS'de MSS'ye giren CD4⁺ T hücreler, antijen sunucu hücrelerin (ASH) yüzeyinde bulunan self reaktif antijenlerle karşılaşması sonucunda aktive olarak Th1 ve Th2 hücrelere dönüşmektedirler (208). MS'de oluşan enflamasyonun temel sebebi ise, proenflamatuar Th1 hücrelerinin aşırı aktivasyonudur (208). Bu veriler ışığında, HP-NAP, nötrofillerin migrasyonu ve aktivasyonunu artırarak KBB'nin yapısının bozulmasında ve Th1 yanıtının indüklenmesinde rol oynayarak MSS'de demiyelinizasyona neden olabileceğini düşünmekteyiz. Asyalılarda, MS; Optikospinal MS (OSMS) ve Konvansiyonel MS (KMS) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır ve Nöromiyelitis Optika (NMO) ile benzer özelliklere sahip olan OSMS hastalarının birçoğunda NMO-IgG/anti aquaporin-4 (AQP4) antikoru bulunmaktadır (212). Buna göre, Li ve ark.'ları (213) tarafından yapılan çalışmada, Japon MS hastalarında anti-AQP4 durumuna göre HP-NAP'a karşı meydana gelen immün yanıtı belirlemek için 162 MS, diğer enflamatuar nörolojik hastalıkları (DENH) olan 37 olgu ve 85 sağlıklı kontrol grubu olgularının, enzim immunoassay ile anti-HP-NAP ve miyeloperoksidaz analizleri yapılmıştır. Bunun sonucunda anti-HP-NAP, anti-AQP4 (+) MS (%36,8) ve anti-AQP4 (-) OSMS (%34,6) hastalarında sağlıklı kontrol grubuna (%2,8) göre anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, WB/Hp-IgG pozitif olarak saptanan RRMS, SPMS ve PPMS olguları arasında Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının ve reaksiyon şiddet düzeylerinin karşılaştırılmasının tek değişkenli analizi sonucunda, RRMS grubu olgularında Hp-p33'ün immünreaktiflik sıklığı ve reaksiyon şiddet düzeyi anlamlı ve daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). 2017 yılında Efthymiou ve ark.'ları (174) tarafından yapılan çalışmada, SPMS grubu olgularında, kontrol grubu olgularına göre VacA antijeni anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmış iken VacA'nın alt domaini olan p33 antijeni ise RRMS'de 9 olguda (%21,9), SPMS'de ise 6 olguda (%31,6) tespit edilerek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca yaptıkları çalışmada RRMS ve SPMS grubu olgularında Hp'nin immünodominant ve subdominant antijenlerinin karşılaştırılması sonucu UreA proteinin alt domaini olan p29 antijeni, SPMS olgularında istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Bundan farklı olarak, bizim çalışmamızda p29 antijeninin immünreaktiflik sıklığı RRMS, SPMS ve PPMS gruplarında sırasıyla 43 olgu (%75,43), 4 (%57,14) olgu ve 6 olgu (%85,71) olarak tespit

edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirilmemiştir ($p>0,05$).

RRMS olgularında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek saptanan p33 antijeni, daha önce de bahsedildiği gibi Hp'nin en önemli virölans faktörlerinden biri olan VacA'nın alt domainlerinden biridir. p33 domaini, VacA'nın membrana girişinde etken bir rol oynamakla birlikte, konakta T hücre yanıtının aktivasyonuna neden olarak RRMS'lerde demiyelinizasyonun ilerlemesine de sebep olabilir.

Son olarak çalışmamızda, Hp-IgG reaktif total çalışma grubu olguları ile kontrol grubu olguları arasında karşılaştırma yaptığımızda; total çalışma grubunda 132/162 olguda (%81,48), kontrol grubunda ise 39/55 olguda (%71) WB/Hp-IgG pozitif tespit edilmiştir. Yapılan tek değişkenli istatistiki analiz doğrultusunda gruplar arası karşılaştırmada yaş ve cinsiyete göre WB/Hp-IgG pozitifliği, erkek cinsiyetinde anlamlı olarak saptanırken, çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda anlamlılığını yitirmiştir. Bununla beraber çalışmamızda, WB/Hp-IgG pozitif olarak saptanan total çalışma ve kontrol grubu olguları arasında Hp'nin spesifik antijenlerinin (CagA, VacA, p33, p30, p29, p26, p19, p17) immünreaktiflik sıklıklarının ve reaksiyon şiddet düzeylerinin karşılaştırılmasının tek değişkenli istatistiki analizi sonucunda Hp'nin p26, p19 ve p17 antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları anlamlılığa yakın olarak (sırasıyla $p=0,081$, $p=0,075$, $p=0,067$) saptanmıştır. Bununla birlikte, sadece Hp-p26 antijeninin reaksiyon şiddet düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonucunda ise, Hp'nin p26 ve p17 antijenlerinin immünreaktiflik sıklıkları anlamlılığını kaybederken, Hp-p17 antijeninin immün reaktiflik sıklığı anlamlı olarak yüksek belirlenip, OR değeri 2,438 olarak saptanmıştır. Ayrıca tek değişkenli istatistiki analizde anlamlılığa yakın olarak ($p=0,234$) tespit edilen Hp-IgG reaktivite düzey ortalamasının, çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda OR değeri 0,751 olarak tespit edilmiş olup total çalışma grubuna göre kontrol grubu ile ters (inverse) anlamlı olarak yüksek belirlenmiştir. WB/Hp-IgG pozitif olarak tespit edilmiş olan total çalışma grubu içerisinde en fazla olgu sayısı MS grubunda (72 olgu) bulunmaktadır ve MS için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonucunda Hp-p17 antijeninin bir risk faktörü olabileceği ileri sürülürken, Hp-IgG reaktivite düzey ortalaması ise MS grubuna göre kontrol grubunda ters (inverse) anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Dolayısıyla total çalışma grubu için yapılan çok değişkenli

analiz sonucunda Hp-p17 antijeninin bir risk faktörü olarak bildirilmesiyle birlikte, Hp-IgG reaktivite düzey ortalamasının total çalışma grubu için ters (inverse) anlamlı olarak yüksek tespit edilmesinin MS olgu sayısının daha fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmanın sınırlılığı olarak; patofizyolojik süreci uzun ve kronik bir süreç gerektiren nörodejeneratif hastalıklarda Hp enfeksiyonunun oluşum zamanının belirlenmesine dönük kullandığımız serolojik test olarak Hp-IgG reaktivliğinin nörodejeneratif hastalığın öncesi ne mi, sonrasına mı ait olduğu konularında netliğin olmamasıdır. Yani Hp enfeksiyonunun primer, nörodejeneratif hastalığın sekonder ya da nörodejeneratif hastalığın primer, Hp enfeksiyonunun sekonder olup olmasının çok net olarak belirlenememesidir. Bir başka sınırlılık ise, çok seyrek de olsa görülen özellikle aktif bir Hp enfeksiyonu ile ilişkili konağın nöron hücreleri ile çapraz reaksiyon veren Hp'nin homolog epitopları (moleküler benzerlik) aracılığı ile humoral ve hücrel immün temelli otoimmün yanıtın nöronlarda hasar geliştirerek nörodejeneratif hastalığın oluşmasına veya şiddetini arttırmasına dönük sürecin serolojik tanısındaki Hp-IgM testlerinin yetersizliği veya konvansiyonel invazif ve non-invazif diğer testlerin GİS dokusu veya dışkıda Hp varlığını göstererek enfeksiyon sürecinde gelişebilecek Hp kaynaklı immunopatogenez süreçlerinin gösterilememesidir. Ayrıca, çalışma grubunda yer alan AH, PH ve MS olgu sayılarının az olması, mali kaynakların yetersizliği nedeniyle Hp-IgG ELISA sonucunda ara değer olarak saptanan olgularda deney tekrarlarının yapılamaması ve bu nedenle çalışmaya dahil edilmemelerini gösterebiliriz.

Halk sağlığı için ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olarak görülen ve multifaktöriyel sebeplere bağlı olarak gelişebilen AH, PH ve MS gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojik gelişiminde Hp'nin spesifik antijenlerinin rolü ve etkisinin araştırıldığı uluslararası düzeyde ikinci, Türkiye'de ise ilk kez yapılan ve ön çalışma niteliğinde olan araştırmamızda **SONUÇ OLARAK;** nörodejeneratif hastalıklardan AH grubu olgularında elde edilen, Hp ve AH ilişkisini açıklamaya dönük verilerimiz ve az sayıda yapılan çalışma sonuçları yeterli olmayıp bu ilişkiye dönük bu aşamada **neden-sonuç** veya var olan AH klinik prognozunu etkilediği yaklaşımında bulunmanın henüz erken olduğu, çok sayıda yeni deneysel ve olgu kontrol temelli prospektif kohort çalışmalarına gereksinim olduğu kanaatindeyiz. PH grubu olgularda ≥ 50 yaş olanlarda Hp enfeksiyon varlığının literatüre benzer olarak bulunması ve Hp-p19 antijeninin anlamlı olarak immünreaktiflik sıklığı ve OR=5,570 düzeyi ile bu klinik tabloda virulan

bir antijenik yapı olarak üzerinde durulması gerektiğini düşünülebilir. Ayrıca bu olgularda Hp'nin spesifik antijeni olan p33'ün anlamlılık gösteren etkinliği de (tek değişkenli analize göre) dikkate değer bir veridir. PH'nin patofizyolojik olarak primer gelişiminde ya da var olan PH kliniğinin prognozunu etkilediğine ilişkin kanaate varmak için çok sayıda geniş olgu kontrol temelli prospektif kohort çalışmaların gerektiği düşüncesindeyiz. MS grubunda ise, özellikle Hp'nin p17 antijeninin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerine göre anlamlı olarak yüksek saptanması ve bağımsız risk faktörü olarak OR= 2,646 düzeyinin saptanması ve p26 antijeninin anlamlı olarak (tek değişkenli analize göre) olgularda yüksek oranda saptanması bu antijenlerin MS gelişimi süreci ile ilintili olabileceğini akla getirmektedir. Ancak, bunu daha net ortaya koymak için yeni, çok sayıda prospektif kohort temelli olgu kontrol çalışmalarına ihtiyaç olduğu bir gerçektir. MS grubunda önemli sayılabilecek bir diğer sonucumuz da, bu olguların ELISA yöntemiyle saptanan Hp-IgG reaktivite düzeylerinin MS grubunda, kontrol grubu olgularına göre düşük olması ve bu sonucun Çin'den bildirilen bir meta-analiz verileri ile benzer olması dikkate alınması gereken bir sonuçtur. Hem bu çalışmada hem de meta-analiz çalışmasında hijyen hipotezi temelli Hp varlığının, MS gelişimine neden olan patofizyolojik süreçten koruma sağlayıp sağlamadığı sorusu akla gelmektedir. Bu sorunun yanıtını olumlu olarak ifade etmek için bu aşama henüz çok erkendir. Zira bizim verilerimiz, az olgulu ve test yöntem yönünden yetersiz ön veri niteliğindedir. Ancak bu ters (inverse) ilişkinin hijyen hipotezinin prensibine uygun olarak Hp ve MS grubu olgularla çok serili, yeni deneysel (*in vitro* veya hayvan) ve prospektif kohort temelli olgu kontrol çalışmalarıyla ortaya konabileceği kanaatindeyiz.

Genel olarak, nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik ve etyopatogenezleri multifaktöriyel olan patolojik tablolarda **neden-sonuç** ilişkisi ya da var olan klinik tablonun nasıl etkilendiğine dönük genetik yatkınlıklarla birlikte çevresel faktörlerden mikroorganizmaların (özellikle Hp) rolü üzerindeki araştırmaların hız kesmeden devam etmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Bu ilişkinin daha net tanımlanması halinde, antibakteriyel tedavi seçenekleriyle halk sağlığı adına bu tip ciddi morbidite ve mortalite sorunu olan kronik hastalıkların önlenmesi ya da var olan klinik tabloların prognozunun daha iyi seyretmesi de mümkün olabilecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Kocazeybek B, Tokman HB. Prevalence of Primary Antimicrobial Resistance of *H. pylori* in Turkey: A Systematic Review. *Helicobacter* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 May 20];21(4):251–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12272>
2. Zeng J, Liu H, Liuz X, Ding C. The Relationship Between *Helicobacter pylori* Infection and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 May 20];56(9):5238–45. Available from: <http://www.cnki.net/>
3. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 May 20];20 Suppl 1:40–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372824/>
4. Deretzi G, Kountouras J, Grigoriadis N, Zavos C, Chatzigeorgiou S, Koutlas E, et al. From the “little brain” gastrointestinal infection to the “big brain” neuroinflammation: A proposed fast axonal transport pathway involved in multiple sclerosis. *Medical Hypotheses*. 2009 Nov 1;73(5):781–7.
5. Deretzi G, Gavalas E, Boziki M, Tsiptsios D, Polyzos SA, Venizelos I, et al. Impact of *Helicobacter pylori* on multiple sclerosis-related clinically isolated syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 May 20];133(4):268–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ane.12453>
6. di Pietro M, Filardo S, Cazzavillan S, Segala C, Bevilacqua P, Bonoldi E, et al. Could past Chlamydial vascular infection promote the dissemination of *Chlamydia pneumoniae* to the brain? *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2022 May 20];27(1):155–64. Available from: <https://europepmc.org/article/med/23489695>
7. Doulberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, et al. Review: Impact of *Helicobacter pylori* on Alzheimer’s disease: What do we know so far? *Helicobacter* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 May 20];23(1):e12454. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12454>

8. Kountouras J. *Helicobacter pylori*: An intruder involved in conspiring glaucomatous neuropathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2009 Nov;93(11):1413–5.
9. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiology of Aging*. 2012 May 1;33(5):1009.e11-1009.e19.
10. Brambilla R, Morton PD, Ashbaugh JJ, Karmally S, Lambertsen KL, Bethea JR. Astrocytes play a key role in EAE pathophysiology by orchestrating in the CNS the inflammatory response of resident and peripheral immune cells and by suppressing remyelination. *Glia* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 May 20];62(3):452–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357067/>
11. Zelaya MV, Pérez-Valderrama E, de Morentin XM, Tuñón T, Ferrer I, Luquin MR, et al. Olfactory bulb proteome dynamics during the progression of sporadic Alzheimer's disease: identification of common and distinct olfactory targets across Alzheimer-related co-pathologies. *Oncotarget* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 27];6(37):39437–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26517091/>
12. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 20];127(4):459–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24554308/>
13. Deretzi G, Kountouras J, A. Polyzos S, Zavos C, Giartza-Taxidou E, Gavalas E, et al. Gastrointestinal immune system and brain dialogue implicated in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Curr Mol Med* [Internet]. 2011 Oct 3 [cited 2022 May 20];11(8):696–707. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21902649/>
14. Davenport HW. *A History of Gastric Secretion and Digestion*. A History of Gastric Secretion and Digestion. Springer New York; 1992.
15. James Murray Luck B, Nath Seth T. The Physiology of Gastric Urease. *Biochemical Journal* [Internet]. 1925 Jan 1 [cited 2022 May 20];19(3):357. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1259188/>
16. Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 1975 [cited 2022 May 23];28(8):639. Available from: [/pmc/articles/PMC475793/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC475793/?report=abstract)

17. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* [Internet]. 1984 Jun 16 [cited 2022 May 20];1(8390):1311–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6145023/>
18. Khamri W, Moran AP, Worku ML, Karim QN, Walker MM, Annuk H, et al. Variations in *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide to evade the innate immune component surfactant protein D. *Infection and Immunity* [Internet]. 2005 Nov [cited 2022 May 23];73(11):7677–86. Available from: <https://journals.asm.org/journal/iai>
19. The helicobacter foundation Perth, Australia [Internet]. [cited 2022 May 23]. Available from: <https://helico.com/>
20. Ghose C, Perez-Perez GI, Dominguez-Bello MG, Pride DT, Bravi CM, Blaser MJ. East Asian genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002 Nov 11 [cited 2022 May 23];99(23):15107. Available from: </pmc/articles/PMC137551/>
21. Cheng H, Hu F, Zhang L, Yang G, Ma J, Hu J, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and identification of risk factors in rural and urban Beijing, China. *Helicobacter* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 May 23];14(2):128–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19298340/>
22. Didelot X, Nell S, Yang I, Woltemate S, van der Merwe S, Suerbaum S. Genomic evolution and transmission of *Helicobacter pylori* in two South African families. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 23];110(34):13880–5. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1304681110
23. Osaki T, Okuda M, Ueda J, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, et al. Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* [Internet]. 2013 May [cited 2022 May 23];62(Pt 5):761–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393109/>
24. Payão SLM, Rasmussen LT. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 2016 Feb 2 [cited 2022 May 23];7(1):126. Available from: </pmc/articles/PMC4734945/>

25. Souto R, Colombo APV. Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva of non-dyspeptic periodontal patients. *J Periodontol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2022 May 23];79(1):97–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166098/>
26. Amiri N, Abiri R, Eyvazi M, Zolfaghari MR, Alvandi A. The frequency of *Helicobacter pylori* in dental plaque is possibly underestimated. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 27];60(5):782–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766471/>
27. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoğlu E. <-*Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2003;45:114–22.
28. Abasiyanik MF, Tunc M, Salih BA. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 May 23];50(3):173–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541602/>
29. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *helicobacter pylori* in Turkey: A nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health* [Internet]. 2013 Dec 21 [cited 2022 May 23];13(1):1–12. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-1215>
30. Owen RJ. *Helicobacter*-species classification and identification. *British Medical Bulletin* [Internet]. 1998 [cited 2022 May 23];54(1). Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article/54/1/17/265751>
31. Langenberg W, Rauws EAJ, Widjojokusumo A, Tytgat GN, Zanen HC. Identification of *Campylobacter pyloridis* isolates by restriction endonuclease DNA analysis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1986 [cited 2022 May 27];24(3):414–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3020084/>
32. Falkow S. Bacterial entry into eukaryotic cells. *Cell* [Internet]. 1991 Jun 28 [cited 2022 May 23];65(7):1099–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1905978/>
33. McGee DJ, Mobley HLT. Mechanisms of Infection: Bacterial Factors. *Current Topics in Microbiology and Immunology* [Internet]. 1999 [cited 2022 May

- 23];241:155–80. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-60013-5_9
34. helicobacter pylori urease in UniProtKB [Internet]. [cited 2022 May 23]. Available from:
<https://www.uniprot.org/uniprot/?query=helicobacter+pylori+urease&sort=score>
 35. Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Current Microbiology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 May 23];74(7):863. Available from: [/pmc/articles/PMC5447363/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921009/)
 36. Huang Y, Wang QL, Cheng DD, Xu WT, Lu NH. Adhesion and Invasion of Gastric Mucosa Epithelial Cells by *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2016 Nov 22 [cited 2022 May 23];6(NOV). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27921009/>
 37. Borén T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* [Internet]. 1993 [cited 2022 May 23];262(5141):1892–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8018146/>
 38. Ilver D, Arnqvist A, Ögren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* [Internet]. 1998 Jan 16 [cited 2022 May 23];279(5349):373–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9430586/>
 39. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2000 Jun 20 [cited 2022 May 23];97(13):7533–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852959/>
 40. Ando T, Peek RM, Pride D, Levine SM, Takata T, Lee YC, et al. Polymorphisms of *Helicobacter pylori* HP0638 reflect geographic origin and correlate with cagA status. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 23];40(1):239–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773122/>
 41. Yamaoka Y, Kikuchi S, ElZimaity HMT, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 23];123(2):414–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12145793/>

42. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, et al. *Helicobacter pylori* SabA Adhesin in Persistent Infection and Chronic Inflammation. *Science* [Internet]. 2002 Jul 7 [cited 2022 May 23];297(5581):573. Available from: [/pmc/articles/PMC2570540/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11811111/)
43. Ota H, Nakayama J, Momose M, Hayama M, Akamatsu T, Katsuyama T, et al. *Helicobacter pylori* infection produces reversible glycosylation changes to gastric mucins. *Virchows Archiv* 1998 433:5 [Internet]. 1998 [cited 2022 May 23];433(5):419–26. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s004280050269>
44. Lu H, Jeng YW, Beswick EJ, Ohno T, Odenbreit S, Haas R, et al. Functional and Intracellular Signaling Differences Associated with the *Helicobacter pylori* AlpAB Adhesin from Western and East Asian Strains. *J Biol Chem* [Internet]. 2007 Mar 3 [cited 2022 May 23];282(9):6242. Available from: [/pmc/articles/PMC3130062/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15044704/)
45. Schreiber S, Konradt M, Groll C, Scheid P, Hanauer G, Werling HO, et al. The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004 Apr 6 [cited 2022 May 23];101(14):5024–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15044704/>
46. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 23];128(4):833–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15825067/>
47. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 1997 Oct [cited 2022 May 23];10(4):720. Available from: [/pmc/articles/PMC172942/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111111/)
48. Fu HW. *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein: From molecular pathogenesis to clinical applications. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2014 May 14 [cited 2022 May 23];20(18):5294–301. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i18/5294.htm>
49. Semeraro N, Montemurro P, Piccoli C, Muolo V, Colucci M, Giuliani G, et al. Effect of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide (LPS) and LPS derivatives on the production of tissue factor and plasminogen activator inhibitor type 2 by human blood mononuclear cells. *J Infect Dis* [Internet]. 1996 [cited 2022 May 23];174(6):1255–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8940216/>

50. Muotiala A, Helander IM, Pyhala L, Kosunen TU, Moran AP. Low biological activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun* [Internet]. 1992 [cited 2022 May 23];60(4):1714–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1548097/>
51. Çalışkan Reyhan KB. Günümüzde *Helicobacter pylori*'nin İnsan Sağlığındaki Yeri; Zarar/Yarar Terazisinin Neresinde Duruyor? *Türk Mikrobiyol Cem Derg* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 23];119–29. Available from: http://tmc.dergisi.org/pdf/pdf_TMC_478.pdf
52. Kocazeybek BS, Caliskan R, Cetin SE, Ergin S, Kuskucu M, Kepil N, et al. Patterns of EPIYA motifs among *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains: a case-control study in a Turkish population with Eurasian geographical features. *J Med Microbiol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 May 23];64(10):1117–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198695/>
53. Mégraud F, Bessède E, Varon C. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 May 23];21(11):984–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086571/>
54. Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 23];2:92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22919683/>
55. Demiryas Süleyman. The association between *cagL* and *cagA*, *vacAs/m*, *babA* genes in patients with gastric cancer, duodenal ulcer, and non-ulcer dyspepsia related to *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Belg* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 23];83(3):385–92. Available from: https://www.researchgate.net/publication/345765416_The_association_between_cagL_and_cagA_vacAsm_babA_genes_in_patients_with_gastric_cancer_duodenal_ulcer_and_non-ulcer_dyspepsia_related_to_Helicobacter_pylori
56. Nakano M, Yahiro K, Yamasaki E, Kurazono H, Akada J, Yamaoka Y, et al. *Helicobacter pylori* VacA, acting through receptor protein tyrosine phosphatase α , is crucial for CagA phosphorylation in human duodenum carcinoma cell line AZ-521. *Disease Models & Mechanisms* [Internet]. 2016 Dec 12 [cited 2022 May 23];9(12):1473. Available from: [/pmc/articles/PMC5200893/](https://pmc/articles/PMC5200893/)

57. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Seminars in Immunology*. 2004 Feb 1;16(1):3–9.
58. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Frontiers in Immunology*. 2014;5(SEP):461.
59. Peek RM, Fiske C, Wilson KT. Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. *Physiological Reviews* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 May 23];90(3):831–58. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00039.2009>
60. Çalışkan R, Yazgan AS, Tokman HB, Sofyalı E, Ziya Erzin Y, Akgül Ö, et al. The cytokine response in THP-1 (monocyte) and HL-60 (neutrophil-differentiated) cells infected with different genotypes of *Helicobacter pylori* strains. *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 23];26:297–303. Available from: www.turkjgastroenterol.org
61. Avilés-Jiménez F, Reyes-Leon A, Nieto-Patlán E, Hansen LM, Burgueño J, Ramos IP, et al. In vivo expression of *helicobacter pylori* virulence genes in patients with gastritis, ulcer, and gastric cancer. *Infection and Immunity* [Internet]. 2012 Feb 28 [cited 2022 May 23];80(2):594–601. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/IAI.05845-11>
62. Tummalala S, Keates S, Kelly CP. Update on the immunologic basis of *Helicobacter pylori* gastritis. *Current Opinion in Gastroenterology* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2022 May 23];20(6):592–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/15703688>
63. Pinchuk I v., Morris KT, Nofchissey RA, Earley RB, Wu JY, Ma TY, et al. Stromal cells induce Th17 during *Helicobacter pylori* infection and in the gastric tumor microenvironment. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 30 [cited 2022 May 23];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23365642/>
64. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hoek FJ, van Deventer SJH, Tytgat GNJ. Mucosal Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-1/3, and Interleukin-8 Production in Patients with *Helicobacter pylori* Infection. <http://dx.doi.org/10.3109/00365529409096833> [Internet]. 2009 [cited 2022 May 23];29(5):425–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365529409096833>

65. Nessa J, Chart H, Owen RJ, Drasar B. Human serum antibody response to *Helicobacter pylori* whole cell antigen in an institutionalized Bangladeshi population. *Journal of Applied Microbiology*. 2001;90(1):68–72.
66. Mattsson A, Quiding-Järbrink M, Lönröth H, Hamlet A, Ahlstedt I, Svennerholm AM. Antibody-Secreting Cells in the Stomachs of Symptomatic and Asymptomatic *Helicobacter pylori*-Infected Subjects. *Infection and Immunity* [Internet]. 1998 [cited 2022 May 23];66(6):2705. Available from: [/pmc/articles/PMC108259/](#)
67. Crabtree JE, Wyatt JJ, Sobala GM, Miller G, Tompkins DS, Primrose JN, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* [Internet]. 1993 Oct 1 [cited 2022 May 23];34(10):1339–43. Available from: <https://gut.bmj.com/content/34/10/1339>
68. Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes. *Clinical Science* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2022 May 23];110(3):305–14. Available from: [/clinsci/article/110/3/305/68345/Immune-responses-to-Helicobacter-pylori](#)
69. Ramarao N, Meyer TF. *Helicobacter pylori* Resists Phagocytosis by Macrophages: Quantitative Assessment by Confocal Microscopy and Fluorescence-Activated Cell Sorting. *Infection and Immunity* [Internet]. 2001 [cited 2022 May 23];69(4):2604. Available from: [/pmc/articles/PMC98197/](#)
70. Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M, Mendz GL, Newton JC, Cheng Y, et al. *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2001 Nov 20 [cited 2022 May 23];98(24):13844–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11717441/>
71. Perez-Perez GI, Shepherd VL, Morrow JD, Blaser MJ. Activation of human THP-1 cells and rat bone marrow-derived macrophages by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infection and Immunity* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 23];63(4):1183. Available from: [/pmc/articles/PMC173132/?report=abstract](#)
72. Yang ZM, Chen WW, Wang YF. Gene Expression Profiling in Gastric Mucosa from *Helicobacter pylori*-Infected and Uninfected Patients Undergoing Chronic Superficial Gastritis. *PLOS ONE* [Internet]. 2012 Mar 16 [cited 2022 May

- 23];7(3):e33030. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033030>
73. Boncristiano M, Paccani SR, Barone S, Ulivieri C, Patrussi L, Ilver D, et al. The *Helicobacter pylori* Vacuolating Toxin Inhibits T Cell Activation by Two Independent Mechanisms. *Journal of Experimental Medicine* [Internet]. 2003 Dec 15 [cited 2022 May 23];198(12):1887–97. Available from: <http://www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20030621>
 74. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* [Internet]. 1999 Sep 1 [cited 2022 May 23];45(suppl 2):II37–42. Available from: https://gut.bmj.com/content/45/suppl_2/II37
 75. Zullo A, Hassan C, de Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, et al. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: An unsolved issue? *World Journal of Gastroenterology: WJG* [Internet]. 2014 Jul 7 [cited 2022 May 23];20(27):8957. Available from: [/pmc/articles/PMC4112897/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112897/)
 76. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2006 Jul [cited 2022 May 23];19(3):449–90. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00054-05>
 77. McColl KEL, El-Omar E, Gillen D. Interactions between *H. pylori* infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. *Br Med Bull* [Internet]. 1998 [cited 2022 May 23];54(1):121–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9604437/>
 78. Lochhead P, El-Omar EM. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 May 23];21(2):281–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382277/>
 79. Konturek P C, Konturek S J, Brzozowski T. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis - PubMed. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 27];3–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826177/>
 80. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Sep 13 [cited 2022 May 27];345(11):784–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11556297/>

81. Mertz HR, Walsh JH. Peptic Ulcer Pathophysiology. *Medical Clinics of North America*. 1991 Jul 1;75(4):799–814.
82. Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infection and Immunity* [Internet]. 1990 [cited 2022 May 23];58(3):603–10. Available from: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/iai.58.3.603-610.1990>
83. Figura N, Guglielmetti P, Rossolini A, Barberi A, Cusi G, Musmanno RA, et al. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 1989 [cited 2022 May 23];27(1):225–6. Available from: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/jcm.27.1.225-226.1989>
84. Kocak BT, Saribas S, Demiryas S, Yilmaz E, Uysal O, Kepil N, et al. Association between polymorphisms in HLA-A, HLA-B, HLA-DR, and DQ genes from gastric cancer and duodenal ulcer patients and *cagL* among *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains: The first study in a Turkish population. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020 Aug 1;82:104288.
85. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 23];8(Suppl1):S6. Available from: [/pmc/articles/PMC4495426/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495426/)
86. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009 Apr 1;23(2):147–57.
87. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A MODEL FOR GASTRIC CANCER EPIDEMIOLOGY. *The Lancet*. 1975 Jul 12;306(7924):58–60.
88. Haber MM. Histologic precursors of gastrointestinal tract malignancy. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 27];31(2):395–419. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12134610/>
89. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* [Internet]. 1997 [cited 2022 May 23];113(1):15–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9207257/>

90. Isaacson PG, Du MQ. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *The Journal of Pathology* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2022 May 23];205(2):255–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1703>
91. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *The Lancet*. 1991 Nov 9;338(8776):1175–6.
92. Vakil N, van Zanten S v., Kahrilas P, Dent J, Jones R, Bianchi LK, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 May 23];101(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16928254/>
93. Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1991 Jun [cited 2022 May 23];150(8):560–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1954961/>
94. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol* [Internet]. 2011 [cited 2022 May 23];6(8):843–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861616/>
95. Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, Caruana P, Carnuccio A, Bordi C, et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2001 [cited 2022 May 23];15(11):1753–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11683689/>
96. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 May 23];60(10):1309–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561874/>
97. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* [Internet]. 1998 Sep 12 [cited 2022 May 23];352(9131):878. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742983/>
98. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis

- of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 May 23];124(1):91–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675413/>
99. Brito HSH, Braga JAP, Loggetto SR, MacHado RS, Granato CFH, Kawakami E. *Helicobacter pylori* infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. *Platelets* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 May 23];26(4):336–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24832381/>
 100. O'Connor HJ, Axon ATR, Dixon MF. CAMPYLOBACTER-LIKE ORGANISMS UNUSUAL IN TYPE A (PERNICIOUS ANAEMIA) GASTRITIS. *The Lancet* [Internet]. 1984 Nov 10 [cited 2022 May 27];324(8411):1091. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067368491523X/fulltext>
 101. Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, Essawi TA. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B12 deficiency. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2008 [cited 2022 May 23];2(5):346–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19745500/>
 102. Tsay FW, Hsu PI. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci* [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2022 Jun 30];25(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30157866/>
 103. Lee JH, Park YS, Choi KS, Kim DH, Choi KD, Song HJ, et al. Optimal biopsy site for *Helicobacter pylori* detection during endoscopic mucosectomy in patients with extensive gastric atrophy. *Helicobacter* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 May 23];17(6):405–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23066901/>
 104. Cho YS, Chae HS, Jang SN, Kim JS, Son HS, Kim HK, et al. Comparison of the ¹³C-urea breath test and the endoscopic phenol red mucosal pH test in the quantification of *Helicobacter pylori* infection loading. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 May 23];23(3):134–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18787366/>
 105. Tajbakhsh Saeed, Samarbaf-Zadeh Ali Reza, Moosavian Mojtaba. Comparison of fluorescent in situ hybridization and histological method for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy samples. *Med Sci Monit* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 May 27];183–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18758410/>

106. Yilmaz Ö, Demiray E. Clinical role and importance of fluorescence in situ hybridization method in diagnosis of H pylori infection and determination of clarithromycin resistance in H pylori eradication therapy. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 2007 Feb 2 [cited 2022 May 23];13(5):671. Available from: [/pmc/articles/PMC4065998/](#)
107. Puetz T, Vakil N, Phadnis S, Dunn B, Robinson J. The Pyloritek test and the CLO test: accuracy and incremental cost analysis. *The American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 1997 Feb 1 [cited 2022 May 23];92(2):254–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/9040201>
108. Chou CH, Sheu BS, Yang HB, Cheng PN, Shin JS, Chen CY, et al. Clinical assessment of the bacterial load of *Helicobacter pylori* on gastric mucosa by a new multi-scaled rapid urease test. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1997 [cited 2022 May 23];12(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9076614/>
109. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SSW, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2015 Oct 28 [cited 2022 May 23];21(40):11221–35. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i40/11221.htm>
110. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jan 28 [cited 2022 May 23];21(4):1305–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632206/>
111. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 May 23];169(1):15–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19618211/>
112. Gisbert Javier P, de la Morena, Felipe M D, Abaira Victor. Accuracy of Monoclonal Stool Antigen Test for the Diagnosis of H. pylori Infection. *The American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2006 [cited 2022 May 27];1921–30. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2006/08000/Accuracy_of_Monoclonal_Stool_Antigen_Test_for_the.34.aspx

113. Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, et al. Comparative Evaluation of 29 Commercial *Helicobacter pylori* Serological Kits. *Helicobacter* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2022 May 27];18(3):169–79. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12030>
114. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? *World Journal of Gastroenterology* : WJG [Internet]. 2014 Sep 9 [cited 2022 May 23];20(36):12847. Available from: [/pmc/articles/PMC4177467/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2574467/)
115. Mitchell HM, Bohane TD, Berkowicz J, Hazell SL, Lee A. Antibody to *Campylobacter pylori* in families of index children with gastrointestinal illness due to *C. pylori*. *Lancet* [Internet]. 1987 Sep 19 [cited 2022 May 23];2(8560):681–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2887956/>
116. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G, Muñoz L, Muñoz O. Specific serum immunoglobulin G response to urease and CagA antigens of *Helicobacter pylori* in infected children and adults in a country with high prevalence of infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 27];9(1):97–100. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CDLI.9.1.97-100.2002>
117. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, Saribas S, Yuksel P, Bolek BK, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2015 Jun 27 [cited 2022 May 27];48(3):278–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26108005/>
118. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 May 23];155(5):1372-1382.e17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29990487/>
119. Cheung J, Goodman KJ, Girgis S, Bailey R, Morse J, Fedorak RN, et al. Disease manifestations of *Helicobacter pylori* infection in Arctic Canada: using epidemiology to address community concerns. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 May 23];4(1):e003689. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/4/1/e003689>

120. Lim SG, Park RW, Shin SJ, Yoon D, Kang JK, Hwang JC, et al. The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 May 23];48(4):385–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26856963/>
121. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 23];1149:211–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016626/>
122. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2012 Mar 13 [cited 2022 May 23];5(1):23–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457599/>
123. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2000 [cited 2022 May 23];14(6):715–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848654/>
124. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 23];381(9862):205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23158886/>
125. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 May 23];16(2):139–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435092/>
126. Peedikayil MC, AlSohaibani FI, Alkhenizan AH. Levofloxacin-Based First-Line Therapy versus Standard First-Line Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE* [Internet]. 2014 Jan 21 [cited 2022 May 23];9(1):e85620. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0085620>

127. Stein M, Ruggiero P, Rappuoli R, Bagnoli F. *Helicobacter pylori* CagA: From Pathogenic Mechanisms to Its Use as an Anti-Cancer Vaccine. *Frontiers in Immunology*. 2013;0:328.
128. Sinir hücresi - Vikipedi [Internet]. [cited 2022 May 27]. Available from: https://tr.wikipedia.org/wiki/Sinir_h%C3%BCcresi
129. McLaughlin Daniel P. *Human Physiology* [Internet]. 2nd ed. Aktümsek Abdurrahman, editor. Ankara: Nobel Akademik; 2014 [cited 2022 May 23]. Available from: <https://katalog.kent.edu.tr/details?id=549&materialType=BK&query=Human+physiology>.
130. Diencephalon, Motor cortex, primary Motor Cortex, medulla Oblongata, neocortex, Brainstem, Lobes of the brain, cerebral Cortex, cerebrum, Cortex | Anyrgb [Internet]. [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.anyrgb.com/en-clipart-ccljm>
131. Anatomical Justice - Custom Medical Illustrations and Multimedia Products [Internet]. [cited 2022 May 27]. Available from: <https://anatomicaljustice.com/>
132. What? - JPND [Internet]. [cited 2022 May 23]. Available from: <https://www.neurodegenerationresearch.eu/what/>
133. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 23];9(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28062563/>
134. World Alzheimer Reports | Alzheimer's Disease International (ADI) [Internet]. [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.alzint.org/what-we-do/research/world-alzheimer-report/>
135. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* 2019 14:1 [Internet]. 2019 Aug 2 [cited 2022 May 27];14(1):1–18. Available from: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-019-0333-5>
136. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 May 23];77(1):32–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101720/>

137. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science* 2019 26:1 [Internet]. 2019 May 9 [cited 2022 May 23];26(1):1–11. Available from: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0524-y>
138. Alzheimer's tangles and plaques: what's the difference? [Internet]. [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.news-medical.net/health/Alzheimers-tangles-and-plaques-whats-the-difference.aspx>
139. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;58(1):1–15.
140. Piacentini R, Li Puma DD, Ripoli C, Marcocci ME, de Chiara G, Garaci E, et al. Herpes Simplex Virus type-1 infection induces synaptic dysfunction in cultured cortical neurons via GSK-3 activation and intraneuronal amyloid- β protein accumulation. *Scientific Reports* 2015 5:1 [Internet]. 2015 Oct 21 [cited 2022 May 23];5(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep15444>
141. Harris SA, Harris EA. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2015 Sep 9 [cited 2022 May 23];48(2):319–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401998/>
142. Wozniak M, Mee AP, Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 May 23];217(1):131–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18973185/>
143. Parkinson J. NEUROPSYCHIATRY CLASSICS An Essay on the Shaking Palsy Member of the Royal College of Surgeons PREFACE. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2).
144. Parkinsons brain Görsel, Stok Fotoğraf ve Vektörleri | Shutterstock [Internet]. [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.shutterstock.com/tr/search/parkinsons+brain>
145. Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinson's Disease* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 May 23];4(1):21. Available from: </pmc/articles/PMC6039505/>

146. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2022 May 23];39(6):889–909. Available from: <http://europepmc.org/article/MED/12971891>
147. Warner TT, Schapira AHV, Tatton, Rascol, Kordower, Olanow, et al. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Annals of Neurology* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 May 27];53(S3):S16–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.10487>
148. Edwards LL, Quigley EMM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* [Internet]. 1992 [cited 2022 May 23];42(4):726–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1565224/>
149. Braak H, del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2003 Mar [cited 2022 May 23];24(2):197–211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12498954/>
150. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 May 24];30(10):1351–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26179554/>
151. Metz I, Weigand SD, Popescu BFG, Frischer JM, Parisi JE, Guo Y, et al. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 24];75(5):728–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771535/>
152. Longo DL, Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378:169–80.
153. Siva Aksel, Uygunoğlu Uğur, Tütüncü Melih. Kapımda 100 Hasta Beklerken Multipl Skleroz [Internet]. Akbostancı M. Cenk, editor. İstanbul: Sigma Publishing; 2014 [cited 2022 May 24]. Available from: https://www.kitantik.com/product/Multipl-Skleroz-Kapimda-100-Hasta-Beklerken_0z8kgljtj6wpm1rl10s5
154. Kocazeybek B, Karatoka B, Aslan M, Saribas S, Altintas A, Ergin S, et al. R2109 The role of *Chlamydomydia pneumoniae* and human herpes virus 6 in aetiopathogenesis of multiple sclerosis and the relation of multiple sclerosis with

- apolipoprotein E genotypes. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007 Mar;29:S610.
155. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2022 May 24];83(3):278–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24871874/>
 156. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 May 24];5(4):343–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16545751/>
 157. Weiner HL. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 May 24];255 Suppl 1(SUPPL. 1):3–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18317671/>
 158. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roquéi Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2022 May 24];2015(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740785/>
 159. Logemann JA, Fisher HB, Boshes B, Blonsky ER. Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *J Speech Hear Disord* [Internet]. 1978 [cited 2022 May 24];43(1):47–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/633872/>
 160. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [Internet]. 1983 [cited 2022 May 24];33(11):1444–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6685237/>
 161. Li G, Silverman JM, Smith CJ, Zaccario ML, Schmeidler J, Mohs RC, et al. Age at onset and familial risk in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 24];152(3):424–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7864270/>
 162. Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* [Internet]. 2009 Feb 3 [cited

- 2022 May 24];72(5):432–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19188574/>
163. Guillemin F, Baumann C, Epstein J, Kerschen P, Garot T, Mathey G, et al. Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 May 24];48(3–4):179–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28793296/>
 164. Baj J, Forma A, Flieger W, Morawska I, Michalski A, Buszewicz G, et al. *Helicobacter pylori* Infection and Extragastric Diseases—A Focus on the Central Nervous System. *Cells* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jun 1];10(9). Available from: [/pmc/articles/PMC8469861/](https://pmc/articles/PMC8469861/)
 165. Álvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. *Helicobacter pylori* and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* [Internet]. 2014 Nov 11 [cited 2022 Jun 1];5(4):400. Available from: [/pmc/articles/PMC4231504/](https://pmc/articles/PMC4231504/)
 166. Neu B, Puschmann AJ, Mayerhofer A, Hutzler P, Grossmann J, Lippl F, et al. TNF-alpha induces apoptosis of parietal cells. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2022 Jun 1];65(10):1755–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12754112/>
 167. Thomann PA, dos Santos V, Seidl U, Toro P, Essig M, Schröder J. MRI-derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jun 1];17(1):213–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494444/>
 168. Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 May 14 [cited 2022 Jun 1];20(18):5212–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833851/>
 169. Perri F, Clemente R, Festa V, de Ambrosio C, Quitadamo M, Fusillo M, et al. Serum tumour necrosis factor-alpha is increased in patients with *Helicobacter pylori* infection and CagA antibodies. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 1999 May 1 [cited 2022 Jun 30];31(4):290–4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/10425573>
 170. Watanabe S, Takagi A, Koga Y, Kamiya S, Miwa T. *Helicobacter pylori* induces apoptosis in gastric epithelial cells through inducible nitric oxide. *J Gastroenterol*

- Hepatol [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 1];15(2):168–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10735541/>
171. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 1];817:115–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24997031/>
 172. Yagci M, Yamaç K, Acar K, Cingi E, Kitapçi M, Haznedar R. Gastric emptying in patients with vitamin B(12) deficiency. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jun 1];29(9):1125–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192555/>
 173. Tsay FW, Hsu PI. H. pylori infection and extra-gastroduodenal diseases. *Journal of Biomedical Science* [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2022 Jun 1];25(1):1–8. Available from: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-018-0469-6>
 174. Efthymiou G, Dardiotis E, Liaskos C, Marou E, Tsimourtou V, Rigopoulou EI, et al. Immune responses against *Helicobacter pylori*-specific antigens differentiate relapsing remitting from secondary progressive multiple sclerosis. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Jun 1];7(1). Available from: </pmc/articles/PMC5554191/>
 175. Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, Yamamoto K, Ohno S, Kuroda A, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Jun 1];258(8):1460. Available from: </pmc/articles/PMC3742106/>
 176. Redéen S, Ryberg A, Petersson F, Eriksson O, Nägga K, Borch K. Homocysteine Levels in Chronic Gastritis and Other Conditions: Relations to Incident Cardiovascular Disease and Dementia. *Digestive Diseases and Sciences* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Jun 1];55(2):351. Available from: </pmc/articles/PMC2804795/>
 177. Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, Ferri R, Carnemolla A, Pennisi G. *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2004 Oct [cited 2022 Jun 1];15(6):381–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15522573/>
 178. Albaret G, Sifré E, Floch P, Laye S, Aubert A, Dubus P, et al. Alzheimer's Disease and *Helicobacter pylori* Infection: Inflammation from Stomach to Brain? *J*

- Alzheimers Dis [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 1];73(2):801–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868664/>
179. Park AM, Omura S, Fujita M, Sato F, Tsunoda I. Helicobacter pylori and gut microbiota in multiple sclerosis versus Alzheimer's disease: 10 pitfalls of microbiome studies. Clin Exp Neuroimmunol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jun 1];8(3):215–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158778/>
 180. Lolekha P, Sriphanom T, Vilaichone RK. Helicobacter pylori eradication improves motor fluctuations in advanced Parkinson's disease patients: A prospective cohort study (HP-PD trial). PLoS One [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jun 1];16(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33945559/>
 181. Huang HK, Wang JH, Lei WY, Chen CL, Chang CY, Liou LS. Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study. Parkinsonism Relat Disord [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jun 1];47:26–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174171/>
 182. Foegeding NJ, Caston RR, McClain MS, Ohi MD, Cover TL. An Overview of Helicobacter pylori VacA Toxin Biology. Toxins (Basel) [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Jun 1];8(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926140/>
 183. Fellman JH, Nutt JN. MPTP-like molecules and Parkinson's disease. Lancet [Internet]. 1985 Apr 20 [cited 2022 Jun 1];1(8434):924. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2858762/>
 184. Bakos N, Fekete B, Prohászka Z, Füst G, Kalabay L. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa Helicobacter pylori-associated lipoprotein in chronic urticaria. Allergy [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2022 Jun 1];58(7):663–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12823128/>
 185. Suganuma M, Yamaguchi K, Ono Y, Matsumoto H, Hayashi T, Ogawa T, et al. TNF-alpha-inducing protein, a carcinogenic factor secreted from H. pylori, enters gastric cancer cells. Int J Cancer [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2022 Jun 1];123(1):117–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18412243/>
 186. Suganuma M, Watanabe T, Yamaguchi K, Takahashi A, Fujiki H. Human gastric cancer development with TNF- α -inducing protein secreted from Helicobacter pylori. Cancer Lett [Internet]. 2012 Sep 28 [cited 2022 Jun 1];322(2):133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459353/>

187. Drouet EB, Denoyel GA, Boude M, Wallano E, Andujar M, de Montclos HP. Characterization of an immunoreactive species-specific 19-kilodalton outer membrane protein from *Helicobacter pylori* by using a monoclonal antibody. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 1991 [cited 2022 Jun 1];29(8):1620. Available from: [/pmc/articles/PMC270173/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1711111/)
188. Eisenhofer G, Aneman Å, Friberg P, Hooper D, Fändriks L, Lonroth H, et al. Substantial Production of Dopamine in the Human Gastrointestinal Tract. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2022 Jun 20];82(11):3864–71. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/82/11/3864/2866142>
189. McGee DJ, Lu XH, Disbrow EA. Stomaching the Possibility of a Pathogenic Role for *Helicobacter pylori* in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 1];8(3):367–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966206/>
190. Gandhi KR, Saadabadi A. Levodopa (L-Dopa). *PNDR: Psychologists' Neuropsychotropic Drug Reference* [Internet]. 2022 May 2 [cited 2022 Jun 20];185–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482140/>
191. Çamcı G, Oğuz S. Association between Parkinson's Disease and *Helicobacter Pylori*. *J Clin Neurol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Jun 1];12(2):147–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932258/>
192. Nyholm D, Hellström PM. Effects of *Helicobacter pylori* on Levodopa Pharmacokinetics. *Journal of Parkinson's Disease*. 2021 Jan 1;11(1):61–9.
193. Lee WY, Yoon WT, Shin HY, Jeon SH, Rhee PL. *Helicobacter pylori* infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2008 Sep 15 [cited 2022 Jun 20];23(12):1696–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649391/>
194. Mridula KR, Borgohain R, Reddy VC, Bandaru VCS, Suryaprabha T. Association of *Helicobacter pylori* with Parkinson's Disease. *J Clin Neurol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Jun 20];13(2):181–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28406585/>
195. Suwarnalata G, Tan AH, Isa H, Gudimella R, Anwar A, Loke MF, et al. Augmentation of Autoantibodies by *Helicobacter pylori* in Parkinson's Disease Patients May Be Linked to Greater Severity. *PLOS ONE* [Internet]. 2016 Apr 1

- [cited 2022 Jun 1];11(4):e0153725. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0153725>
196. Lyte M. Microbial endocrinology as a basis for improved l-DOPA bioavailability in Parkinson's patients treated for *Helicobacter pylori*. *Medical Hypotheses*. 2010 May 1;74(5):895–7.
 197. Pedrini MJF, Seewann A, Bennett KA, Wood AJT, James I, Burton J, et al. *Helicobacter pylori* infection might prove the hygiene hypothesis in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Jun 1];86(6):591–2. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/86/6/591>
 198. Yao G, Wang P, Luo XD, Yu TM, Harris RA, Zhang XM. Meta-analysis of association between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Neurosci Lett* [Internet]. 2016 May 4 [cited 2022 Jun 1];620:1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033666/>
 199. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Sato S, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2013;84(1).
 200. Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. Relation of *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis in Iranian patients. *Neurology International*. 2013;5(2).
 201. Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Polyzos SA, Vlachaki E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 1];28(3):353. Available from: </pmc/articles/PMC4480172/>
 202. Cook KW, Crooks J, Hussain K, O'Brien K, Braitch M, Kareem H, et al. *Helicobacter pylori* infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 1];6(FEB). Available from: </pmc/articles/PMC4327743/>
 203. Long Y, Gao C, Qiu W, Hu X, Shu Y, Peng F, et al. *Helicobacter pylori* Infection in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation*

- [Internet]. 2013 [cited 2022 Jun 1];20(2):107–12. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/345838>
204. Kira JI. *Helicobacter pylori* infection might prove the hygiene hypothesis in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Jun 1];86(6):591–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602009/>
 205. Cook KW, Crooks J, Hussain K, O'Brien K, Braitch M, Kareem H, et al. *Helicobacter pylori* infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6(FEB):52.
 206. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Jaruvongvanich S, Upala S. Association between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jun 1];7:92–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27237767/>
 207. Robinson K, Stephens J, Constantinescu CS, Gran B. *Helicobacter pylori*, experimental autoimmune encephalomyelitis, and multiple sclerosis. In: *Neuro-Immuno-Gastroenterology*. Springer International Publishing; 2016. p. 97–122.
 208. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jun 1];15(3):227–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12045717/>
 209. Chuang MH, Wu MS, Lo WL, Lin JT, Wong CH, Chiou SH. The antioxidant protein alkylhydroperoxide reductase of *Helicobacter pylori* switches from a peroxide reductase to a molecular chaperone function. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006 Feb 21 [cited 2022 Jun 1];103(8):2552–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481626/>
 210. Lundström AM, Bölin I. A 26 kDa protein of *helicobacter pylori* shows alkyl hydroperoxide reductase (AhpC) activity and the mono-cistronic transcription of the gene is affected by pH. *Microb Pathog* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 1];29(5):257–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11031120/>
 211. Chuang MH, Wu MS, Lo WL, Lin JT, Wong CH, Chiou SH. The antioxidant protein alkylhydroperoxide reductase of *Helicobacter pylori* switches from a peroxide reductase to a molecular chaperone function. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006 Feb 21 [cited 2022 Jun 1];103(8):2552–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481626/>

212. Dundon WG, Nishioka H, Polenghi A, Papinutto E, Zanotti G, Montemurro P, et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2001 Jan 1;291(6–7):545–50.
213. Li W, Minohara M, Piao H, Matsushita T, Masaki K, Matsuoka T, et al. Association of anti-*Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein antibody response with anti-aquaporin-4 autoimmunity in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Jun 1];15(12):1411–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19965522/>



HAM VERİLER

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI

PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA HELİCOBACTER PYLORİ'NİN SPESİFİK FARKLI ANTİJENLERİNE KARŞI GELİŞEN SEROPOZİTİFLİĞİN ARAŞTIRILMASI VE ÖNEMİ

ORIGINALITY REPORT

7 %	6 %	2 %	3 %
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	2 %
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Student Paper	<1 %
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet Source	<1 %
4	docplayer.biz.tr Internet Source	<1 %
5	peramed.com Internet Source	<1 %
6	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Student Paper	<1 %
7	Raluca Suzana Iftimi, Ana Maria Alexandra Stanescu, Carmen Anton, Smaranda Diaconescu, Nicoleta Gimiga, Oana-Maria Rosu. "Polyacrylamide Gel Electrophoresis of Proteins Method versus Enzyme-Linked	<1 %

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı		Soyadı	
Doğ.Yeri		Doğ.Tar.	
Uyruğu		TC Kim No	
Email		Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans		
Lise		

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer)Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri:

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

