

T1158

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARIMIZDA HELICOBACTER PYLORI BİRLİKTELİĞİ**

**VE KLİNİK ÖNEMİ**

T1158/1-1

( Gastroenteroloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi )

Uzm.Dr.M. Cemal Ertuğrul

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
Merkezi Kütüphane

ANTALYA - 1999

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARIMIZDA HELICOBACTER PYLORI BİRLİKTELİĞİ  
VE KLİNİK ÖNEMİ**

(Gastroenteroloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi )

Uzm.Dr.M. Cemal Ertuğrul

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Fahri Işıtan

(Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir)

ANTALYA - 1999

Uzmanlık eğitimime katkıları olan bütün hocalarıma ve ayrıca, Prof.Dr.Gülşen Yakupoğlu'na, Doç.Dr.Fahri Işıtan'a, Yrd.Doç.Dr.İnci Süleymanlar'a, tez çalışmaları sırasında destekleri olan Doç.Dr.Tekinalp Gelen'e, Doç.Dr.Erkan Alpsoy'a ve Dr.Çiçek Çayırılı'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Uzm.Dr.M. Cemal Ertuğrul

## KISALTMALAR

BH	: Behçet Hastalığı
Cag A	: Cytotoxin Associated gene A
CLO	: Campylobacter Like Organism
C <sub>3</sub>	: Compleman 3
C <sub>4</sub>	: Compleman 4
DPR	: Deri Paterji Reaksiyonu
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
HLA	: Human Leukocyte Antigen
Hp	: Helicobacter Pylori
HSV	: Herpes Simplex Virus
IFN	: Interferon
IgA	: Immunglobulin A
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
IL	: Interleukin
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MIC	: Minimum Inhibitory Concentration
NSAİİ	: Non Steroid Anti-Inflamatuar İlaç
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PNL	: Polymorph Nuclear Leukocyte

RA : Romatoid Artrit  
RIA : Radio Immun Assay  
SLE : Systemic Lupus Erythematosus  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
Vac A : Vacuolating Cytotoxin A

# İÇİNDEKİLER

<b>1. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. BEHÇET HASTALIĞI</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. TANIM .....	1
1.1.2. PREVELANS .....	1
1.1.3. ETYOPATOGENEZ .....	2
1.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER .....	5
1.1.5. LABORATUAR BULGULARI .....	6
1.1.6. TANI .....	7
1.1.7. TEDAVİ .....	7
1.1.8. PROGNOZ .....	9
<b>1.2. HELICOBACTER PYLORI</b> .....	<b>10</b>
1.2.1. TANIM .....	10
1.2.2. BAKTERİNİN ÖZELLİKLERİ .....	11
1.2.3. EPİDEMİYOLOJİ .....	12
1.2.4. LOKAL VE SİSTEMİK İMMUN CEVAP .....	13
1.2.5. TANI YÖNTEMLERİ .....	15
1.2.5.1. Kültür .....	16
1.2.5.2. Histolojik Yöntemler .....	16
1.2.5.3. Üre Nefes Testi .....	17
1.2.5.4. Üreaz Testi .....	17
1.2.5.5. Serolojik Yöntemler .....	18

1.2.5.6. İmmun Floresan ve Elektron Mikroskopisi Yöntemleri .....	18
1.2.5.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi .....	18
1.2.6. HELICOBACTER PYLORI İLE İLİŞKİLİ KLİNİK DURUMLAR .....	19
1.2.7. TEDAVİ PRENSİPLERİ VE TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR .....	20
1.2.8. AŞILAMA .....	22
<b>2. ÇALIŞMANIN AMACI .....</b>	<b>23</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>24</b>
3.1. OLGULAR .....	24
3.2. ÖRNEKLERİN ALINMASI .....	26
3.3. BULGULAR .....	28
3.4. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME .....	33
<b>4. SONUÇLAR .....</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>38</b>
<b>6. ÖZET .....</b>	<b>43</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>45</b>

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. BEHÇET HASTALIĞI

#### 1.1.1. TANIM

BH tekrarlayan oral ve genital aftöz ülserler, oküler inflamasyon, cilt ve eklem semptomları gösteren, sebebi bilinmeyen, kronik sistemik bir vaskülitir<sup>1-6</sup>. Hastalıkta nörolojik, pulmoner ve gastrointestinal sistem bulguları da görülmektedir<sup>2-4</sup>.

Hastalık ilk kez 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Dr.Hulusi Behçet tarafından oral ülserler, genital ülserler ve hipopyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır<sup>1</sup>. Sonraki çalışmalar hastalığın bu üç bölge ile sınırlı kalmayıp eklemleri, vasküler yatağı, pulmoner, gastrointestinal ve santral sinir sistemlerini de tutabileceğini göstermiştir<sup>2-4</sup>. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık, remisyon ve relapslarla kronik bir seyir izlemektedir<sup>5,6</sup>.

#### 1.1.2. PREVELANS

Erkeklerde daha sık görülen hastalığın prevalansı Türkiye, İsrail, Yunanistan ve Kıbrıs gibi Akdeniz ülkelerinde ve Japonya, Kore, Çin gibi uzakdoğu ülkelerinde daha yüksektir<sup>7,8</sup>. Yapılan araştırmalarda Japonya'da prevalans 1/10000 iken, İngiltere'de 1/100000'den daha az olarak saptanmıştır<sup>4</sup>. Hastalığın ülkemizdeki sıklığı ise iki ayrı



çalışmada sırasıyla 8/10000 ve 37/10000 olarak bildirilmiştir<sup>9</sup>. BH genellikle üçüncü dekatta başlar, puberteden önce ve 40 yaşından sonra başlaması nadirdir<sup>7,9</sup>.

### 1.1.3. ETYOPATOGENEZ

BH'nın etyolojisi ve patogenezi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığı ilk olarak tanımlayan H.Behçet etyolojik ajanın virus olduğuna inanıyordu<sup>1</sup>.

Çevresel faktörlerin etyolojide rol oynayabileceği, özellikle Japonya'daki çalışmalarla, kanıtlanmaya çalışılmıştır<sup>10</sup>.

Etyopatogeneizde genetik faktörlerinde rol oynayabileceği, hastalığın bazı HLA doku antijenleriyle ilişkisi saptandıktan sonra gündeme gelmiştir<sup>11</sup>.

BH'nda yöresel farklılıkların ve cinsiyetin etyolojide rolü olduğunu belirten çalışmalar vardır<sup>12</sup>. Klinik görünüm kadınlarda ve yaşlılarda daha hafiftir<sup>12</sup>. Göz tutulumu ve tromboflebit erkeklerde daha sık görülmektedir<sup>12</sup>. Yöresel farklılıklar paterji fenomeni için de söz konusudur<sup>12</sup>.

BH'nda tromboza eğilim vardır<sup>2,13</sup>. Ataklar sırasında pıhtılaşma faktörlerinden, akut faz yanıtı gibi davranabilen, fibrinojen ve Faktör VIII düzeylerinde artma ve fibrinolitik

kapasitede azalma saptanmıştır<sup>2,13</sup>.

BH'nın etyolojisinde bazı streptokok suşları başta olmak üzere bakteriyel ajanların da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür<sup>2</sup>.

BH'ında birçok immunolojik bozukluk saptanmıştır. Hastalıkta immünregülasyonla ilgili araştırmalar, BH ve tekrarlayan aftöz stomatitli hastalarda oral mukaza antijenlerine karşı antikorların tespit edilmesiyle başlamıştır<sup>14</sup>. Graykowski ve arkadaşları BH başlamadan önce tekrarlayan aftöz stomatitli olgularda bir infeksiyon odağı bulunduğunu saptamışlardır<sup>15</sup>. Bu olguların streptokokal aşılara karşı güçlü gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonu verdiklerini bildirmişlerdir<sup>15</sup>. Bunun sonucunda, infeksiyon ajanları veya infeksiyon ajanlarına bağlı olarak immün regülasyonda düzensizlik olabileceği konusunda araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Hücrel immün yanıtta görev alan periferik kan T ve B hücre düzeyleri ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar B hücre sayılarını yüksek, bazıları da normal düzeylerde saptamışlardır<sup>16,17</sup>. Baskılayıcı T hücrelerinin arttığını, yardımcı/baskılayıcı T hücresi oranının aktif dönemde belirgin derecede azaldığını belirtmişlerdir<sup>17</sup>. Baskılayıcı T hücresi artışının feed-back inhibisyonla, yardımcı T hücrelerini baskılamak amacıyla olabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>17</sup>. Hamzaoui ve arkadaşları çalışmalarında dolaşan baskılayıcı T hücrelerinde artış saptanmıştır<sup>18</sup>. Hamzaoui'nin çalışmasında baskılayıcı T hücresi artışının yanısıra, IFN- $\gamma$  yüksek

seviyede bulunmuştur<sup>18</sup>. Araştırmacı, IFN- $\gamma$ 'nin artışına karşın doğal öldürücü hücre sayı ve aktivesinde azalma, CD25, HLA DR'nin hücre yüzeyinde görünmesinde artış saptamıştır<sup>18</sup>. Araştırmacı, bu bulgular ışığında, HSV<sub>1</sub>'in predispoze kişilerde tam olmayan immün yanıtın BH'na neden olabileceğini ileri sürmüştür<sup>18</sup>.

BH'da antijene özgün olmayan immün yanıtta görev alan nötrofillerin kemotaksisindeki artış bildirilmiştir<sup>19</sup>. Nötrofillerin ve monositlerin endotel hücrelerine bağlanmasında artış gösterilmiştir<sup>19</sup>. Monosit kaynaklı olduğu düşünülen IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ 'nın yüksek saptanmıştır<sup>20</sup>. Bu bulgular araştırmacıları aktive monositler ve makrofajlar üzerinde çalışmalara yönlendirmiştir.

İğne batırılan bölgede, eritemli zeminde gelişen DPR, papülopüstüler bir lezyondur<sup>21</sup>. BH'da tanımlanan non spesifik deri hiperreaktivitesi sonucu görülür<sup>22</sup>. DPR'nun etyopatogenezi tanımlandığı yıllardan beri araştırılmaktadır<sup>22</sup>. Değişik araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda dermal kan damarları çevresinde mononükleer hücrelerle birlikte artmış sayıda mast hücresi gösterilmiştir<sup>21,22</sup>.

Sonuç olarak, etyolojide bugün en çok kabul gören hipotez; BH'nın genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde viral, bakteriyel veya diğer bir antijenle tetiklenerek ortaya çıkan otoimmün bir reaksiyon olduğudur<sup>23,24</sup>.

#### 1.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalığın klinik bulguları çok çeşitli olup, oral ülserler hastalığın en sık ve genellikle de ilk belirtisidir<sup>9</sup>. Oral ülserler diğer belirtiler olmaksızın tek başına yıllarca sürebilir<sup>9,25</sup>.

Genital ülserler genellikle papülopüstül olarak başlar. Hızla ülsere olurlar ve haftalar sonra skarlar bırakarak iyileşirler<sup>9,13</sup>.

BH'nın deri belirtileri çok çeşitlidir. Deri lezyonları; nodüler lezyonlar, papülopüstüleri(akneiform) lezyonlar ve kutanöz vaskülitik lezyonlar olarak görülmektedir<sup>9,26</sup>.

BH'nda göz tutulumu hastalığın en ciddi bulgularından birisi olup, körlükle sonlanabilir<sup>9,23</sup>.

BH'nda eklem tutulumu artralji şeklinde olabileceği gibi, sıklıkla artrit şeklindedir<sup>23</sup>.

BH'nda vasküler tutulum, venöz ve arteriyel oklüzyon ve anevrizmalar şeklindedir. Venöz tutulum daha siktir<sup>9</sup>.

Nörolojik tutulum BH'nda değişik oranlarda(%4-42) görülmekle birlikte, mortalitesi yüksektir<sup>23</sup>.

Gastrointestinal sistem semptomları olguların %50'sinde saptanır<sup>27</sup>. Uluslararası çalışma grubunda gastrointestinal semptomların sıklığının %90'ı bulunduğu belirtilmiştir<sup>28</sup>.

Kardiyak tutulum, perikardit, myokardit ve endokardiyal fibrozis sonucu kapak fonksiyon bozukluğu gibi belirtilerle karakterizedir<sup>23,26,29</sup>.

Pulmoner tutulum nadirdir. Pulmoner arter anevrizması, arteriyel veya venöz trombozlar ve pulmoner infarktlar gelişebilir<sup>9</sup>.

Nadir görülen diğer bulgular epididimit, orşit, pankreatit, amiloidoz ve bölgesel lenfadenopatidir<sup>9,23</sup>.

#### **1.1.5. LABORATUVAR BULGULARI**

Laboratuvar bulguları hastalık için spesifik değildir<sup>30</sup>. Akut ataklar sırasında eritrosit sedimentasyon hızında, akut faz proteinlerinde ve serum kompleman düzeyinde artma olur<sup>30</sup>. Bu bulgular hastalığın aktivitesi ile her zaman uyumlu değildir<sup>30</sup>. Kronik hastalık anemisi ve lökositoz hastaların yaklaşık olarak % 15'inde görülür<sup>30</sup>. Serum immünoglobulinleri artmıştır<sup>31</sup>. Dolaşan immün kompleksler yüksek düzeyde bulunabilir<sup>31</sup>. Otoantikörler genellikle negatiftir<sup>31</sup>.

### 1.1.6. TANI

BH'nda kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular olmadığından tanı klinik bulgulara dayanır. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubunun tanımladığı tanı kriterleri en çok kabul gören kriterlerdir<sup>23,32</sup>. Bu kriterler:

1-Tekrarlayan oral ülserler: 1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan, hastanın veya doktorun tanımladığı minör, major veya herpetiform ülserler.

2-Tekrarlayan genital ülserler: Hasta veya doktorun tanımladığı ülser veya skatrisi.

3-Göz lezyonları: Anterior üveit, posterior üveit, retinal vaskülit veya biomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması.

4-Deri lezyonları: Hastanın tanımladığı ya da hekimin saptadığı eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar, tromboflebit.

5-Deri paterji reaksiyonu: Steril koşullarda yapılan paterji testinin 24 veya 48 saat sonra pozitif olması.

Tekrarlayan oral ülserlere ek olarak en az iki bulgunun daha olması BH tanısını koydurur<sup>22,31-33</sup>.

### 1.1.7. TEDAVİ

BH'nın etyolojisi kesin olarak aydınlatılmadığından, etkin bir tedavi protokolu

yapılamamıştır. Günümüzde medikal tedaviden alınan sonuçlar, küratif olmaktan çok semptomatiktir<sup>2</sup>.

Tedavide yaygın olarak kullanılmakta olan ve kemotaksisi inhibe eden kol isin; özellikle 1975'lerden sonra çok etkili bir ilaç olarak kullanılmagelmiŐ ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir<sup>34,35</sup>. Ancak yapılan çift kör kontrollü bir çalışmada sadece eritema nodosum ve artralji üzerine etkili bulunmuştur<sup>36</sup>.

Steroidler göz, ağız, genital ve eklem tutulumunda lokal olarak; santral sinir sistemi tutulumunda ise sistemik olarak etkin bir Şekilde kullanılmaktadır<sup>3</sup>. Özellikle orta etki süreli steroidler tercih edilmektedir. Ancak sistemik steroidlerin bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmakta, üstelik hastalığın nüks ve geliŐecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır<sup>4</sup>.

Bir antihelmintik olan ve immunomodülatör etkisi nedeniyle kullanılan levamisol'den özellikle aft, genital ülserler ve akneiform lezyonlarda olumlu sonuç alınmıştır<sup>37</sup>.

Transfer faktör ve Asiklovir'den baŐlangıçta olumlu sonuçlar<sup>38,39</sup> bildirilmesine raŐmen, her ikisi üzerinde de yapılan çift kör çalışmalarda etkisiz oldukları gösterilmiştir<sup>40,41</sup>.

İmmunosupresif etkisi nedeniyle siklosporin, tedavide kullanılmış ve kolşisine göre göz ataklarının sayı ve şiddetinde ve deri belirtilerinde anlamlı azalmalar oluşturduğu saptanmıştır<sup>42</sup>.

Hastalığın histopatolojik görünümünün vaskülit yapısında olması tedavide çeşitli immunosupressifleri<sup>43,44</sup> gündeme getirmiş ve değişik sonuçlar alınmıştır. Özellikle azatiopirin göz lezyonları, aft, genital ülser ve artritte etkili bulunmuştur<sup>45</sup>. Ayrıca, tedavide talidomid<sup>46</sup>, polio aşısı<sup>47</sup> ve çeşitli fibrinolitik ajanlar<sup>48</sup> da kullanılmıştır.

İnterferon, ilk kez Isaacs ve Lindenman<sup>49</sup> tarafından 1957 yılında virüslerce enfekte edilen hücrelerden salınan ve diğer hücrelerin aynı viruslerce enfekte edilmesine engel olan protein yapısında bir madde olarak tarif edilmiştir. İnterferonların antiviral etkisinin yanında; antiproliferatif, antitümoral ve immünomodülatör etkilere de sahip olduğunu gösterilmiştir<sup>3,8,50,51</sup>. İnterferonların antiviral ve immünomodülatör etkileri sebebiyle BH'nın tedavisinde potansiyel bir ilaç olarak kullanım alanı bulabilir.

### 1.1.8. PROGNOZ

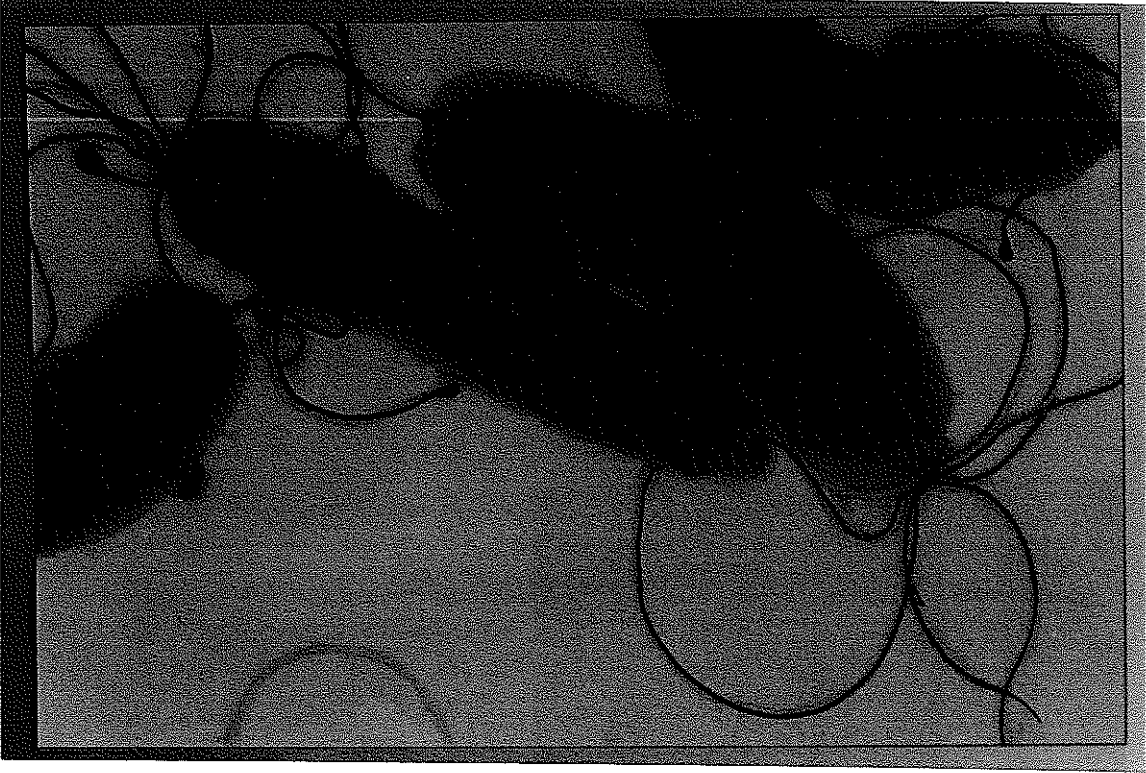
BH gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyir göstermektedir<sup>12</sup>. Yaş ilerledikçe atakların sıklığı azalmaktadır<sup>12</sup>. Göz tutulumu olan hastaların % 10-20'sinde görme kayıpları gelişmektedir<sup>9,23</sup>. Nörolojik tutulumlara bağlı sakatlıklar gelişebilir<sup>23</sup>. Hastalık genellikle ölümcül değildir. Ancak, gastrointestinal komplikasyonlar, anevrizma rüptürleri, nadiren gelişen Budd-Chiari sendromu ölüme neden olabilir<sup>9,27,28</sup>.



## 1.2. HELİKOBACTER PYLORI

### 1.2.1. TANIM

Dünyada en sık görülen enfeksiyonun etkenidir<sup>52</sup>. Kronik aktif gastritin etyolojik ajanı, peptik ülser hastalığında olguların çoğunda esas sorumlu faktör, mide kanseri ve MALT-lymphoma'da ko-faktör olarak kabul edilen gram negatif spiral bir bakteridir<sup>53-56</sup>(Resim-1).



Resim-1: Hp'nin Elektron Mikroskopik Görünümü

## 1.2.2. BAKTERİNİN ÖZELLİKLERİ

Hp, ekstrasellüler, mukus içinde yaşayan ve özellikle kripler veya mikrovilluslar yüzeyinde bulunan, mikroaerofilik şartlarda yaşamını sürdüren bir bakteridir<sup>57</sup>. İn vivo olarak sadece kıvrımlı görülmektedir<sup>57</sup>. İn vitro olarak U şeklinde, V şeklinde, düz şekilde veya yuvarlak olarak görülebilmektedir<sup>57</sup>. İnce kesitler halinde ve negatif olarak boyanmış örnekler incelendiğinde, Hp unipolar, birden fazla flagellaya sahip, uçları künt çubuklar şeklinde görülmektedir<sup>57</sup>. Genellikle 0,5-1 mM genişliğinde, 2,5-4 mM uzunluğundadır<sup>57</sup>. Bakterinin dış hücre duvarı düz bir şekilde olup 12-15 nm uzunluğundadır<sup>57</sup>. Bir kutbunda 4-6 kadar flagella bulunmaktadır<sup>57</sup>. Flagellar yapı membran benzeri kılıf bulunduran eksternal filamentler içerir<sup>57</sup>. Flamentin kılıflı yapısının bakteriye yaşamı için kolaylaştırdığı, mukusa doğru hareket yeteneği kazandırdığı ve mide asidine karşı koruyucu özellik sağladığı bildirilmektedir<sup>57</sup>. Çıplak filamentler asit tarafından depolimerize edilmektedir<sup>57</sup>. Tipik bir prokaryotik yapıya sahip olan bakterinin santral bölgesi filamentöz nükleoid ile dolu olup, çevresi çok sayıda bakteriyel ribazom içeren yoğun granüler sitoplazma ile çevrilidir<sup>57</sup>. Bakteri in vivo sadece gastrik epitele yapışabilir<sup>58</sup>. Özofagus ve duodenumda gastrik metaplazi olan yerlere de yerleşebilir<sup>58</sup>. Mide yüzey epitelinin salgılamış olduğu mukusa afinitesi nedeniyle midenin her yerinde kolonize olmakla birlikte özellikle antrum ağırlıklı yerleşir<sup>58</sup>. Bakteri kriplerde epitel hücrelerine temas etmemesine karşın, mukoza yüzeyinde hücre yüzeyi ile yakın temasta olduğu gözlenmektedir<sup>58</sup>. Bakteri yüzey mukus hücreleri arasındaki "tight junction"a yakın olarak bulunur, lamina propriaya penetre olmaz<sup>58</sup>.

### 1.2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Hp enfeksiyonu dünyanın en sık görülen enfeksiyonudur<sup>52</sup>. Hp insidansı, gelişmiş ülkelerde yılda %1'den az iken, gelişmekte olan ülkelerde ise yılda %5-10'dur<sup>52</sup>. Prevalans çalışmalarında, gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin yarısından çoğu, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun %90'ından fazlasının Hp ile enfekte olduğu saptanmıştır<sup>52,59</sup>. Hp ile enfekte olmada çocukluk çağı sosyo-ekonomik koşulları en belirleyici faktördür<sup>60</sup>. Gelişmiş ülkeler sanitasyon sorunlarını çözümledikleri için, çocuklarında Hp enfeksiyonu nadirdir<sup>59,60</sup>. Amerika'da 10 yaşına kadar Hp pozitifliği %5'den azdır<sup>60</sup>. 20 yaşına kadar %10, 50 yaşına kadar %40, 60 yaşın üzerinde %60'dır<sup>59,61</sup>. Amerika'da görülen sosyoekonomik gelişme ile birlikte sanitasyon problemlerinin çözümü, yaşam kalitesinin yükselmesi enfeksiyonun yeni kuşaklarda azalmasına yol açmıştır<sup>61</sup>. 50 yaşın üzerindeki grup gelişmekte olan ülke şartlarında yaşadıklarından enfekte olmuşlar ve enfeksiyonu halen taşımaktadırlar<sup>52,59</sup>. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve nüfusun %80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır<sup>52,59</sup>. Ülkemizde de yetişkinlerde %85'e varan Hp pozitifliği bildirilmektedir<sup>62</sup>. Enfekte olanların çoğu asemptomatiktir<sup>59</sup>. Konakçıya, bakterinin kendisine ait özelliklere çevresel faktörlerin katkısı ile çeşitli klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir<sup>59</sup>.

Hp için herhangi bir hayvanın kesin olarak rezervuar olduğunu gösteren delil yoktur<sup>63,64</sup>. Doğal rezervuar insan gibi görülmektedir<sup>63,64</sup>. Fekal materyal ile kirlenmiş su ve besinlerin kaynak olabileceği ileri sürülmüşse de yeterli kanıt

bulunmamıştır<sup>63,64</sup>. Birlikte yaşayanlarda, yurt-yetimhanelerde yaşayanlarda prevalans kontrol gruplarından yüksektir<sup>63,64</sup>. Ebeveynleri Hp pozitif olan çocuklarda prevalans yüksektir<sup>63,64</sup>. Bu bulgular insandan insana geçişi desteklemektedir<sup>63,64</sup>. Ancak, hangi tip temasın enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmemektedir<sup>63,64</sup>.

#### 1.2.4. LOKAL VE SİSTEMİK İMMUN CEVAP

Hp ile kolonize olgularda sistemik bir immün yanıt olduğu gösterilmiştir<sup>65,66</sup>. Humoral immün yanıt kendini, hem dolaşan hem de lokal antikorların varlığı ile gösterir. Hp'nin histolojik olarak gösterildiği olguların %95'inden fazlasında serumda anti-Hp antikorlar pozitif bulunmuştur<sup>67,69</sup>. Hp ile enfekte olgularda serum yanı sıra tükürük, mide sıvısı ve idrarda da Hp'ye spesifik antikorlar gösterilmiştir<sup>69-71</sup>. Bu antikorlar Hp enfeksiyonu tanısında kullanılmakta ise de bunların aktif hastalığı ne ölçüde gösterdiği belli değildir<sup>69</sup>. Sistemik antikorlar başlıca IgG ve nispeten daha az IgA şeklindedir<sup>72</sup>. Lokal immün yanıt başlıca IgA ve nispeten daha az IgG şeklindedir<sup>72</sup>. Bu antikorlar Hp'nin yüzey yapılarına yöneliktir<sup>72</sup>. Hem sistemik hem de lokal immün cevapda başlıca IgA alt sınıfı IgA1'dir<sup>73,74</sup>. IgA antikorlar Hp'nin gastrik epitele aderansını engeller<sup>74</sup>. IgA'da olduğu gibi, hem sistemik hem de lokal immün cevapda başlıca IgG alt sınıfı IgG1'dir<sup>73,74</sup>. IgG1 kompleman fiksasyon ve aktivasyonunda rol oynayabilir<sup>73,74</sup>. IgG2 ve IgG4 yanıtları da önemlidir, ancak kısa ömürlüdür<sup>73,74</sup>. Bu ikisinin miktarları az da olsa, yeni enfeksiyonu göstermede daha değerli oldukları bildirilmektedir<sup>73,74</sup>. Hp enfeksiyonunda IgG3 nadiren yükselir<sup>73,74</sup>. Hp pozitif ve negatif olgularda IgM düzeyleri benzer bulunmuştur<sup>73,74</sup>. Bu durum hastalığın

kronikliği ile açıklanabilir<sup>75</sup>. Muhtemelen enfeksiyonun erken dönemlerindeki serokonversiyonun hızla geçtiğini ve farkedilmeyecek düzeyde olduğunu gösterir<sup>75</sup>. Bu durum bir mukozal yüzeyin kronik bakteriyel enfeksiyonunda gözlenen immun cevapla uyumludur<sup>75</sup>. Kronik bakteriyel enfeksiyonlar uzun süreli antikor cevabına yol açmaya meyillidir<sup>75</sup>. Hp'nin eradikasyonundan sonra antikor düzeylerinin düştüğü bildirilmektedir<sup>76</sup>. Başlıca düşme IgG (özellikle IgG1) ve IgA'da olur<sup>76</sup>. IgG1'in çoğu birinci ayda düşer<sup>76</sup>. IgG2 ve IgG4 daha hızlı düşer<sup>76</sup>. IgA düşüşü ise IgG'den daha hızlı olabilir<sup>76</sup>. Bazı olgular, eradikasyon sonrası yirmidördüncü ayda bile antikor düzeylerinde düşme göstermezler<sup>76</sup>.

Hp'ye karşı mukozal hücresele immun yanıt hakkında bilgiler azdır. Hp'nin hücresele immun yanıtı nasıl başlattığı çok açık değildir. Normal mide mukozasında organize lenfoid doku yoktur<sup>77</sup>. Hp enfeksiyonunda mide mukozasında organize lenfoid agregatlar görülebilir<sup>77</sup>. Gerek CD4 gerekse CD8 taşıyan T lenfositler sayıca artmıştır<sup>72</sup>. Hp antijeni, antijen sunan hücre tarafından spesifik CD4 taşıyan T lenfositlere sunulur<sup>72</sup>. Antijen sunan hücre infiltratif monosit ya da bizzat mide epitel hücresi olabilir<sup>72</sup>. CD4 taşıyan T lenfositin sağladığı yardımcı B lenfositlerinde diferansiasyona, antikor sentezine ve sekresyonuna yol açar<sup>72</sup>. CD4 taşıyan T lenfositten çıkan çeşitli faktörlerle T ve B hücre infiltrasyonu olur<sup>72</sup>. Böyle bir hücresele infiltrasyon ve proliferasyon, immunregülasyon gerektireceğinden CD8 taşıyan T lenfositler de stimüle ve proliferasyon olacaktır<sup>72</sup>. CD8 taşıyan T lenfositlerin artışı konağın inflamatuvar reaksiyonu yavaşlatmaya çalışmasının bir göstergesi olabilir<sup>72</sup>. İnflamasyonu yeterince kontrol edemeyen bir olguda sürekli olarak epitel hasarı sonucu atrofik

gastrit gelişir<sup>72</sup>. Hp ile enfekte kişilerin gastrik mukoza epitel hücre yüzeyinde klas II MHC antijenleri kuvvetle eksprese olur<sup>78</sup>. Klas II MHC ekspresyonu aberan ya da artmış lokal immun yanıtı gösteriyor olabilir<sup>78</sup>. Kuvvetli klas II MHC ekspresyonu artmış T lenfositlerin yaptığı interferon  $\gamma$ 'ya bağlı olabilir<sup>78</sup>. Hp ile ilişkili kronik antral gastriti olan ve kültürde Hp pozitif olguların gastrik biyopsileri immunperoksidaz boyama ile incelendiğinde intraepitelyal gama/delta T lenfosit sayısı daha yüksek bulunmuştur<sup>79</sup>. Gama/delta T lenfositlerin görevi tam olarak belli değildir<sup>79</sup>. Ancak, intestinal organizmaları ya da transforme, enfekte veya bir şekilde strese uğramış otolog hücreleri yok etmek için spesiyalize olmuş hücreler oldukları sanılmaktadır<sup>79</sup>. Yüksek düzeyde immun tanıma ve yanıtı rağmen Hp'nin persistansı, bakterinin ya bu immun yanıtı kaçabildiğini ya da etkin bir immun yanıtı modifiye ettiğini düşündürmektedir<sup>72</sup>. Immun yanıt enfeksiyonu gidermede etkisiz olduğu gibi reenfeksiyona karşı koruyucu da değildir<sup>72</sup>. Tedavi ile Hp eradike edilmişse mukozal immun yanıtın normale döndüğü bildirilmiştir<sup>80</sup>.

### 1.2.5. TANI YÖNTEMLERİ

Hp aranacak olan olguda tanıyı etkileyebilecek faktörlerden kaçınılmalıdır<sup>81</sup>. Bunun için<sup>81</sup>;

1. Antibiyotik kullanan olgularda 5-7 gün süre ile antibiyotik kesildikten sonra Hp araması yapılmalıdır.
2. Bizmut bileşikleri, proton pompa inhibitörü veya H<sub>2</sub> reseptör antagonisti kullanan olgularda Hp araması bu ilaçları kestikten 2-4 hafta sonra yapılmalıdır.

3. Biyopsi forsepsi temizliğine ve endoskopun kanal temizliğine özen gösterilmelidir. Bu amaçla biyopsi forsepsi %40 formaldehit solüsyonunda bir süre tutulmalı, daha sonra serum fizyolojik ile bolca yıkanmalıdır. Biyopsi kanalı da işlemde hemen önce serum fizyolojik ile bolca yıkanmalıdır.
4. Tanıya yönelik biyopsiler antrumdan, pilora 2-4 cm uzaklıktan alınmalıdır.
5. Uygun besi yeri için koşullar uygun ve hazır olmalıdır.

Bu hazırlıklardan sonra Hp tanısında aşağıdaki yöntemlerden biri uygulanabilir.

#### 1.2.5.1. Kültür:

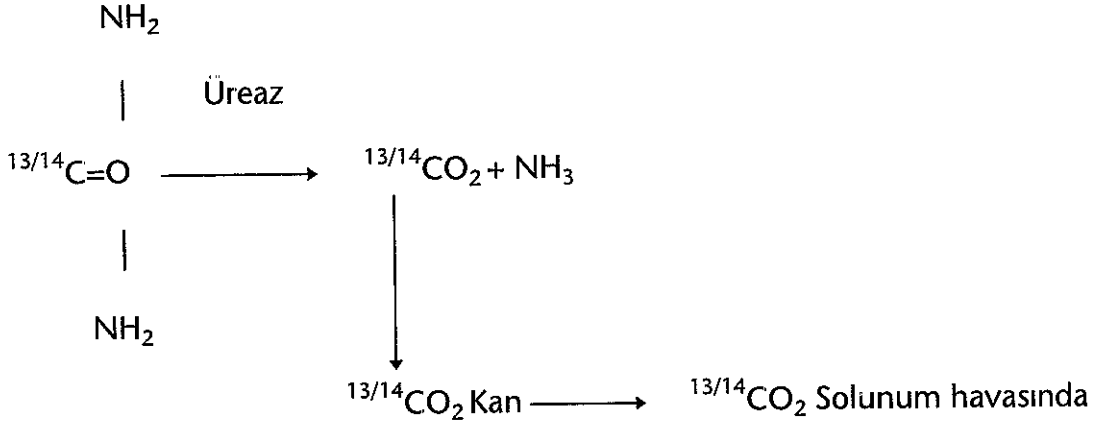
Kesin tanı mikroorganizmanın kültürde üretilmesidir<sup>82</sup>. Hp mikroaerofildir<sup>82</sup>. 37°C'da %5-10 CO<sub>2</sub> ve %5 O<sub>2</sub> içeren nemli ortamda optimal üreme gözlenir<sup>82</sup>. En iyi kanlı agar ve çikolatalı agarda nemli ortamda ürer<sup>82</sup>. Hp tanısında kültürün spesifitesi %100, sensitivitesi %68'dir<sup>82</sup>.

#### 1.2.5.2. Histolojik Yöntemler:

Bu yöntemin en büyük avantajı, Hp tanısı yanısıra, mukozadaki inflamatuvar olay ve bu durumun uzun sürede oluşturduğu atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve malignite hakkında bilgi vermesidir<sup>83</sup>. Yöntemin spesifitesi %98, sensitivitesi %95'tir<sup>83</sup>. Biyopsi örneği Warthin-Starry, hematoksilen-eosin, modifiye giemsa, akriden oranj ve gram boyama ile boyanabilir<sup>83</sup>.

### 1.2.5.3. Üre Nefes Testi:

Testin esası karbon13 veya karbon14 ile işaretli ürenin ağızdan verilip, 1 saat içinde nefesle atılan işaretlenmiş CO<sub>2</sub>'in saptanmasına dayanır<sup>84</sup>. Hp'nin yaptığı üreaz üreyi parçalar, CO<sub>2</sub> oluşturur<sup>84</sup>. İnvaziv olmayan, kolay bir testtir<sup>84</sup>. Spesifitesi ve sensitivitesi %80'dir<sup>84</sup>.



### 1.2.5.4. Üreaz Testi:

Endoskopi yapılan olgularda Hp tanısında kullanılan temel testtir<sup>85</sup>. Biyopsi materyalinin üreli bir ortama koyulması, Hp'nin yaptığı üreazın üreyi parçalaması sonucu oluşan NH<sub>3</sub> ve bikarbonatın ortamdaki pH'yı yükseltmesi ve bunun bir renk indikatörü ile gösterilmesi esasına dayanır<sup>85</sup>. 20-60 dakikadan sonra pozitif sonuç vermeye başlar<sup>85</sup>. Spesifitesi %100, sensitivitesi %80-100'dür<sup>85</sup>.



#### 1.2.5.5. Serolojik Yöntemler:

Hp'ye karşı oluşan antikor yanıtının tespiti esasına dayanır<sup>86</sup>. Bu amaçla ELİSA, hemaglutinasyon, bakteriyel aglutinasyon, Western Blotting yöntemleri kullanılabilir<sup>86</sup>. ELİSA yöntemi daha yaygın kullanılmaktadır<sup>86</sup>. Hp'nin mukozal bir enfeksiyon olması ve bu nedenle sistemik antikor cevabının düşük düzeyde olabilmesi, bu testin kullanımını sınırlayan faktördür<sup>86</sup>. Sensitivitesi %88-96, spesifitesi %74-92'tir<sup>86</sup>. IgM erken dönemde serumda artar ve kısa sürede kaybolur<sup>86</sup>. IgG yanıtı ise Hp enfeksiyonu geçiren kişilerde serumda devamlı saptanır<sup>86</sup>. Antikor koruyucu değildir<sup>86</sup>. Antikora rağmen Hp mukozada varlığını sürdürür<sup>86</sup>. Serolojik yöntemler invaziv olmayan, güvenilir yöntemlerdir<sup>86</sup>. Özellikle prevalans çalışmaları için uygundur<sup>86</sup>. Ayrıca, tedavinin takip ve kontrolünde yararlı olabilir<sup>86</sup>.

#### 1.2.5.6. İmmun Floresan ve Elektron Mikroskopisi Yöntemleri:

Özel ekip ve alt yapı gerektirdiği için pratik değildir<sup>87</sup>. Daha çok araştırma amaçlı tanı yöntemleridir<sup>87</sup>.

#### 1.2.5.7. PCR Yöntemi:

Amplifikasyon tekniklerine dayalı bir yöntemdir<sup>87</sup>. Kolay uygulanabilen ve pratik bir yöntem değildir<sup>87</sup>. Özellikle diğer yöntemlerle kesin sonuç alınamayan olgularda enfeksiyonun doğrulanmasında yararlıdır<sup>87</sup>. Tedavinin değerlendirilmesinde

kullanılabilir<sup>87</sup>. Retrospektif doku örneklerinde çalışma imkanı vermesi en önemli avantajıdır<sup>87</sup>.

### 1.2.6. HELICOBACTER PYLORI İLE İLİŞKİLİ KLİNİK DURUMLAR

Hp mide epitelini örten mukus tabakasına yerleşir ve epitele tutunur<sup>88,89</sup>. Bu tutunma bir reseptör-ligand ilişkisi içinde olur ve hemen daima iltihabi yanıt ile birliktedir<sup>88,89</sup>. İntestinal epitel bu reseptörlerden yoksundur<sup>88,89</sup>. Hp fundik mukozaya da yerleşebilse de, kolonizasyon için en uygun ortam antrumdadır<sup>88,89</sup>. Bakteri gland başına en az 20 pariyetal hücre bulunduran alanları kolonize edemez<sup>88,89</sup>. Bu durum reseptör-adezin uygunluğunun yanısıra bakteriyel metabolizma için uygun ekolojik ortamı ve lokal immün yanıt farklılıklarını içeren kompleks bir olaydır<sup>89</sup>. Gastrik atrofi varlığında da Hp mideyi kolonize edemez<sup>89</sup>. Bunun nedeni intestinal metaplazinin yanısıra, hipoklorhidrik zeminde mideyi kolonize eden diğer bakteriler ile yarışma zorunluluğu ve lokal olarak oluşan amonyağın nötralize olamaması, böylece, bakterinin toksik amonyak etkisi ile otodestriksiyona uğramasıdır<sup>89</sup>. Hp enfeksiyonu ile birlikte giden klinik durumlar tablo 1'de topluca gösterilmiştir.

#### **Tablo 1:** Hp enfeksiyonu ile birlikteliği olan klinik durumlar:

##### 1. Hp prevalansının yüksek olduğu patolojiler

- Gastrit
- Peptik ülser
- Non ülser dispepsi

- Mide lenfoması

- Mide karsinomu

## 2. Hp prevelansının düşük olduğu patolojiler

- Şiddetli atrofik gastrit

- Gastrik cerrahi

- NSAİİ kullanımına bağlı gastrik lezyonlar

- Portal gastropati

## 3. Hp ile ilişkisi tartışmalı olan patolojiler

- Büyüme geriliği

- Koroner kalb hastalığı

- Fonksiyonel damar hastalıkları

- Otoimmün hastalıklar

- Deri hastalıkları

### 1.2.7. TEDAVİ PRENSİPLERİ VE TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Hp enfeksiyonu dünyada en sık görülen enfeksiyondur<sup>52</sup>. Hp pozitifliği saptanan olguların tümünde tedavi gerekmemektedir. Tedavi gerektiren durumlara ilişkin yoğun tartışmalar yapılmaktadır. Bir konsensus sağlanması için çok sayıda toplantı yapılmıştır. Son yapılan ve halen birçok merkez tarafından kabul edilmekte olan Maastricht konsensusu<sup>90</sup> aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

I. Hp tedavisinin şiddetle önerildiği durumlar:

- Peptik ülser hastalığı(aktif veya değil)
- Kanamalı peptik ülser
- Düşük grade'li mide MALT lenfoması
- Ağır anormalliklerle birlikte gastrit
- Mide kanseri nedeniyle erken dönemde rezeksiyon sonrası

II. Hp tedavisinin önerildiği durumlar:

- Fonksiyonel dispepsi(tam inceleme yapıldıktan sonra)
- Ailede mide kanseri öyküsü
- Proton pompası inhibitörü ile uzun süreli gastroözofageal reflü hastalığı

tedavisi

- NSAİİ tedavisi planlanıyor veya uygulanıyorsa
- Peptik ülser nedenli mide ameliyatı sonrası
- Hastanın isteği üzerine

III. Hp tedavisinin önerilip önerilmemesinin belirsiz olduğu durumlar:

- Risk etmenleri yokken mide kanserinin önlenmesi
- Asemptomatik bireyler
- Sindirim sistemi dışındaki hastalıkla birlikte

Bu konsensus ışığı altında genel tedavi prensipleri;

- Tedavide en az iki antibiyotik kombinasyonunun kullanılması,
- Tedaviye bir proton pompa inhibitörünün eklenmesi,
- Tedavi süresinin bir haftadan kısa, iki haftadan uzun olmaması.

Bu bilgiler dışında yüzlerce tedavi protokolleri yapılmıştır. En sık kullanılan protokol üçlü tedavilerdir<sup>91-94</sup>. Bu protokolde en çok kullanılan antibiyotikler klaritromisin, amoksisilin ve nitroimidazol'dür<sup>91,93,95</sup>. Bu antibiyotikler bir proton pompa inhibitörü ile kombine edilir<sup>91-94</sup>. Ortalama tedavi süresi, bir kontrendikasyon veya komplikasyon gelişmedikçe 7-14 gün olmalıdır<sup>91,93</sup>. Bu protokol ile Hp eradikasyon oranı %95-100 olarak bildirilmektedir<sup>96,97</sup>. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada bu oran %89.7 olarak bulunmuştur<sup>98</sup>.

### 1.2.8. AŞILAMA

Doğal bağışıklığın Hp enfeksiyonunu ortadan kaldırmada yetersiz olduğu bilindiğinden, kısa süre öncesine kadar, Hp'ye karşı aşılamanın gereksiz olduğu kabul edilmekteydi<sup>99</sup>. Hayvan çalışmalarında, gastrik Helikobakter türlerine karşı bağışıklamanın mümkün olduğunu gösteren veriler sağladı<sup>99</sup>. Devam eden çalışmalarla aday antijenler saptanmış ve bunların güvenilirlik ve etkinliklerini sınamak için uygun hayvan modelleri oluşturulmuştur<sup>99</sup>. Ancak, Hp enfeksiyonuna karşı mukozal bağışıklık mekanizması üzerine bilinenler hala çok azdır<sup>99</sup>. Henüz bu konuda geliştirilmiş koruyucu bir aşı yoktur<sup>99</sup>. Aşılama üzerine daha fazla çalışma yapılmasına gerek vardır<sup>99</sup>.

## 2. ÇALIŞMANIN AMACI

BH tekrarlayan oral ve genital ülserler, oküler inflamasyon, cilt ve eklem semptomları gösteren, sebebi bilinmeyen, kronik sistemik bir vaskülitir. Hastalıkta nörolojik, pulmoner ve gastrointestinal sistem bulguları da görülmektedir. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık, remisyon ve relapslarla kronik bir seyir izlemektedir. Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. BH'ında hücrel ve hümoral birçok immunolojik bozuklukların olduğu bilinmektedir. Etyolojide üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın viral, bakteriyel veya diğer bir antijenle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan, otoimmun bir olay olduğudur. BH'ında gastrointestinal sistem semptomlarının olguların %50-90'ında görüldüğü bildirilmektedir. Bu semptomlar karın ağrısı, karında distansiyon, bulantı, kusma, iştah azalması, ishal, kabızlık gibi nonspesifik bulgulardan, kanlı diyarenin görüldüğü ülseratif kolitin kolon ülserasyonlarını andırır bulgulara kadar değişen özellikte olabilir.

Hp kronik aktif gastritin etyolojik ajanı, peptik ülser hastalığında olguların çoğunda esas sorumlu faktör, mide kanseri ve MALT lenfomada ko-faktör olarak kabul edilen gram negatif bir bakteridir. Hp enfeksiyonu dünyada en sık görülen enfeksiyondur. Hp ile kolonize olgularda lokal ve sistemik bir immun yanıt gösterilmiştir. Hp enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi, BH'da da görüldüğü gibi bir çok nonspesifik gastrointestinal sistem semptomlarına neden olabilir. Hp için spesifik bir semptom yoktur.

Bu çalışmamızda Behçet olgularında Hp insidansını, Behçet hastalığındaki gastrointestinal tutulum ile Hp'nin ilişkisini ve Behçet olgularında Hp eradikasyon tedavisinin sonuçlarını araştırmayı amaçladık. Halen devam eden bir çalışmamızda BH'nin aktivasyonunu tetikleyen faktörler arasında Hp'nin varlığı sorusuna cevap bulabilmek için, Hp eradikasyon tedavisi verilen ve verilmeyen Behçet olgularının uzun dönem klinik takiplerini yapmaktayız.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. OLGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'nce Behçet Hastalığı tanısı koyulup takibi yapılan 34 hasta(20 kadın ve 14 erkek, yaş ortalaması  $33,7 \pm 10$ ) ile yaş ve cinsiyet uyumlu 25 kontrol denek(15 kadın ve 10 erkek, yaş ortalaması  $35 \pm 9,4$ ) çalışmaya alındı(Tablo-2). Kontrol denek grubunu, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne dispeptik yakınmalarla başvuran ve bilinen başka bir hastalığı olmayan olgular oluşturdu. Hasta ve kontrol deneklerin tümüne çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılmaları için izin alındı. Olguların hiçbirisi endoskopik işleminden önceki dört hafta içinde antibiyotik, bizmut bileşikleri, proton pompa inhibitörleri veya  $H_2$  reseptör antagonisti almıyordu. Antibiyotiklere karşı allerji öyküsü yoktu ve hamile değillerdi.

**Tablo-2:**Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri

	Kadın olgu sayısı	Erkek olgu sayısı	Yaş ortalaması
Hastalar	20	14	33,7±10
Kontrol denekler	15	10	35±9,4

BH olan olgulara ve kontrol deneklere aspirin ve NSAİ kullanım öyküsü, sigara alışkanlığı soruldu. Olgular Hp enfeksiyonunun eradikasyonu için verilen tedavinin yan etkileri bakımından tablo 3’de belirtilen yan etkiler bakımından sorgulandı.

**Tablo-3:** Hp eradikasyon tedavisi sonrası sorgulanan yan etkiler

- Tad alma bozuklukları
- Boğaz ağrısı
- Yutma güçlüğü
- Karın veya epigastrik ağrı
- Baş dönmesi
- Bulantı
- Kusma
- Deride döküntü
- İştahsızlık

BH olan olgular tablo 4’de belirtilen gastrointestinal semptomlar bakımından sorgulandı. Bu olgulara eradikasyon tedavileri sonrası kontrol endoskopileri yapıldı ve



aynı yönden tekrar sorgulandı. Kontrol denekler ise, dispeptik yakınmalarla başvurmuş, benzer özelliklere sahip idiler.

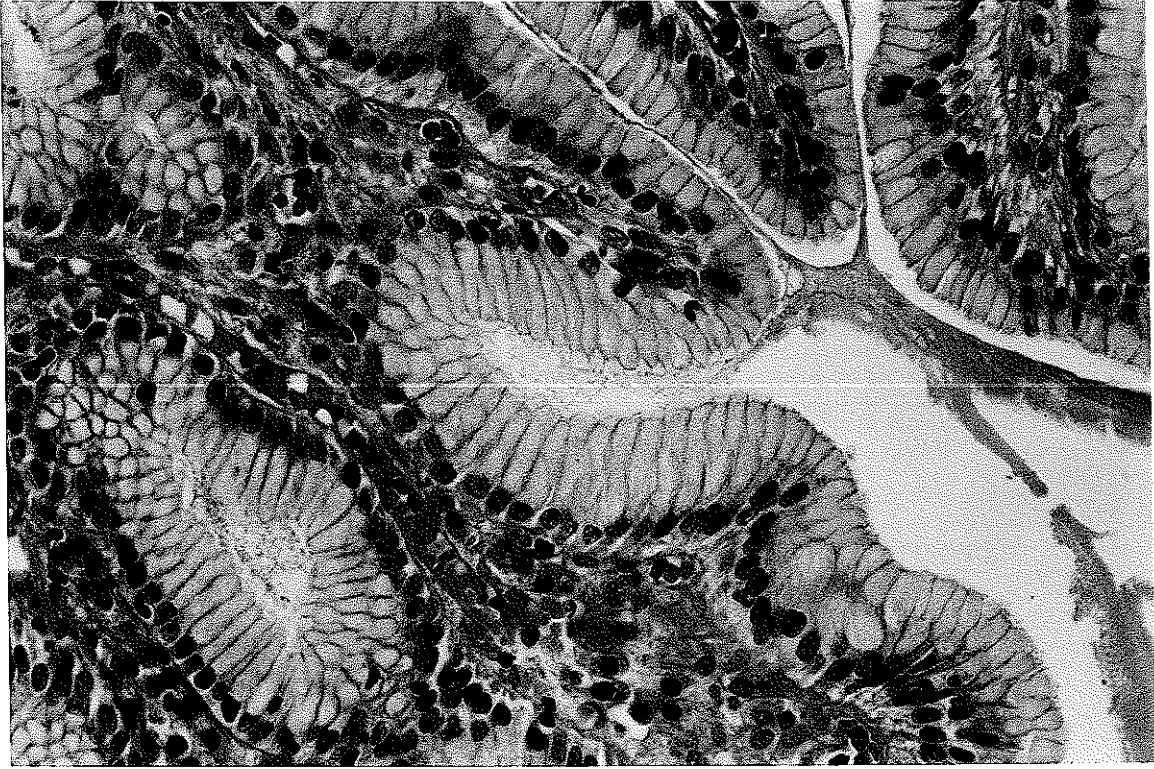
**Tablo-4: BH olan olgularda sorgulanan gastrointestinal semptomlar**

- Bulantı
- Kusma
- Karın veya epigastrik ağrı
- Retrosternal yanma
- Regürjitasyon
- Şişkinlik

### 3.2. ÖRNEKLERİN ALINMASI

Endoskopik işlem Olympus GIF Q-20 endoskopi cihazı ile uygulandı. Biyopsi forsepsi temizliğine ve endoskopun kanal temizliğine özen gösterildi. Bu amaçla biyopsi forsepsi %40 formaldehit solüsyonunda yeterli süre tutuldu, daha sonra serum fizyolojikle bolca yıkandı. Biyopsi kanalı da işlemde hemen önce serum fizyolojikle bolca yıkandı. Biyopsiler, standart biyopsi forsepsi kullanılarak, prepilorik antrum, korpus ve fundusdan alındı. Hp tanısı için tüm olgulara hızlı üreaz testi ve histolojik inceleme yapıldı. Hızlı üreaz testi olarak CLO test(Delta West Pty Ltd, Bentley, Australia) kiti kullanıldı. Histolojik inceleme için prepilorik antrum, korpus ve fundustan alınan biyopsi materyali kullanıldı. Preperatlar hemotoksilen-eosin ile boyanarak incelendi(Resim-2). Prepilorik antrum ve/veya korpus ve/veya fundusta

CLO test ya da histolojik inceleme ile Hp pozitifliği durumunda Hp enfeksiyonu varlığı kabul edildi. Tedavinin etkinliği, tedavi bitiminden en az dört hafta sonra yapılan endoskopik inceleme ile araştırıldı. Kontrol endoskopisinde prepilorik antrum, korpus ve fundustan alınan biyopsi örneklerinden yapılan CLO test ve histolojik incelemenin her ikisinde de Hp gösterilememesi Hp eradikasyonu olarak kabul edildi.



Resim-2: Mide mukoza örtücü epiteli üzerinde yer alan Hp kümeleri görülmektedir.

H.E.X40

### 3.3. BULGULAR

Eradikasyon için önerilen tedaviyi doz ve süre olarak eksiksiz kullanma durumu tedaviye tam uyum, 5-14 gün arasında ve doz olarak eksiksiz kullanma durumu tedaviye kısmi uyum, 5 günden az veya önerilen dozda ilaç kullanmama durumu ise tedaviye uyumsuz olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan 34 BH'klı olgunun 30'unda(%88) Hp pozitifliği saptandı. Kontrol deneklerinde ise 25 olgunun 20'sinde(%80) Hp pozitifliği vardı. BH olan ve ilk endoskopik incelemelerinde Hp enfeksiyonu saptanan 30 olgunun 15'i kontrol endoskopisini kabul etti. Bu olgulardan 3'ü tedaviye uyumsuz oldukları için kontrol endoskopisine alınmadı. Kalan 12 olguda tedaviye tam uyum vardı ve bunlara kontrol endoskopisi yapıldı. İlk endoskopik incelemelerinde Hp enfeksiyonu saptanan 20 kontrol deneğin tümü kontrol endoskopisini kabul etti. Tedaviye tam uyum gösteren kontrol deneklerin tümüne endoskopik inceleme tekrarlandı.

BH olan 34 olgunun 25'inde(%73.5) gastrointestinal semptomlardan biri veya birden çoğu vardı. Sonuçları topluca Tablo-5'de verilmiştir. Gastrointestinal semptomları olan 25 olgunun 24'ünde(%96) Hp pozitifliği saptandı. Gastrointestinal semptomu olmayan 9 olgunun 6'sında(%66) Hp pozitifliği vardı.

**Tablo-5:** BH'lı olgularda görülen gastrointestinal semptomlar ve sıklığı

Semptomlar	Olgu Sayısı*
Karın ağrısı veya epigastrik ağrı	20
Retrosternal yanma	15
Regürjitasyon	10
Şişkinlik	10
Bulantı	7
Kusma	5

\* Olguların bir kısmında birden fazla semptom vardı.

BH olan 34 olgunun endoskopik incelemesinde; 8 olguda normal endoskopik bulgular, 3 olguda özofajit, 1 olguda hiatus hernisi, 14 olguda alkalen reflüks, 7 olguda antral gastrit, 1 olguda aktif duodenal ülser, 18 olguda deforme bulbus ve 4 olguda bulbitis saptandı. Sonuçlar topluca Şekil-1'de verilmiştir.

Kontrol deneklerin ilk endoskopik incelemelerinde; 1 olguda normal endoskopik bulgu, 1 olguda özofajit, 1 olguda alkalen reflüks, 4 olguda antral gastrit, 6 olguda aktif duodenal ülser, 18 olguda deforme bulbus ve 5 olguda bulbitis saptandı. Sonuçlar topluca Şekil-2'de verilmiştir.

BH olan olguların endoskopik incelemelerinde normal, alkalen reflüks ve deforme bulbus tanıları ön planda iken, kontrol deneklerde aktif duodenal ülser ve deforme bulbus ön planda idi.

Hp eradikasyonu sağlanan BH'lıklı olguların endoskopik incelemesinde; 2 olguda normal endoskopik bulgular, 1 olguda antral gastrit, 1 olguda deforme bulbus saptandı. Hp eradikasyonu sağlanamayan BH'lıklı olguların endoskopik incelemesinde; 2 olguda normal endoskopik bulgular, 3 olguda alkalem reflüks, 1 olguda aktif duodenal ülser, 5 olguda deforme bulbus saptandı. Sonuçlar topluca Şekil-3'de verilmiştir.

Hp eradikasyonu sağlanan kontrol deneklerin endoskopik incelemesinde; 1 olguda normal endoskopik bulgu, 7 olguda alkalem reflüks, 16 olguda deforme bulbus, 1 olguda bulbitis saptandı. Hp eradikasyonu sağlanamayan kontrol deneklerin endoskopik incelemesinde; 1 olguda alkalem reflüks, 1 olguda antral gastrit, 2 olguda deforme bulbus, 1 olguda bulbitis saptandı. Sonuçlar topluca Şekil-4'de verilmiştir.

### 3.4. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme Chi-kare testi ile değerlendirildi. 0.05'in altındaki değerler istatistik yönden anlamlı olarak kabul edildi.

### 4. SONUÇLAR

1. BH olan olgularla kontrol denekler arasında Hp insidansı açısından anlamlı fark yoktu.  $p>0.05$ (Şekil-5).
2. BH olan olgularda Hp eradikasyon oranı kontrol deneklerden anlamlı olarak düşüktü.  $p=0.003$ (Şekil-6).
3. BH'klı olgularla kontrol deneklerde sigara alışkanlığı açısından anlamlı fark yoktu.  $p>0.05$ (Şekil-7).
4. BH'klı olgularla kontrol deneklerde aspirin ve NSAİİ kullanımını açısından anlamlı fark yoktu.  $p>0.05$ (Şekil-8).
5. BH'klı olgularla kontrol deneklerde eradikasyon tedavisinin yan etkileri açısından anlamlı fark yoktu.  $p>0.05$ (Şekil-9).
6. BH olan olgularda Hp eradikasyonu sonrası gastrointestinal semptomlarda anlamlı

olarak iyileşme saptanmadı.  $p>0.05$ (Şekil-10). Ancak, bu durum örneklem büyüklüğünün yetersizliğine bağlıdır. Çünkü, Hp eradikasyonu sağlanan olguların %50'sinde semptomlarda düzelme saptanırken, Hp eradikasyonu sağlanamayan olguların %17'sinde semptomlarda düzelme saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

BH'nın etyolojisi ve patogenezi henüz kesin olarak bilinmemektedir. BH'ında birçok immunolojik bozukluk saptanmıştır. Hastalıkta immünregülasyonla ilgili ilk araştırmalar, BH ve tekrarlayan aftöz stomatitli hastalarda oral mukaza antijenlerine karşı antikorların tespit edilmesiyle başlamıştır<sup>14</sup>. Graykowski ve arkadaşları BH başlamadan önce tekrarlayan aftöz stomatitli olgularda bir infeksiyon odağı bulunduğunu ve yine streptokokal aşılarla karşı güçlü gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonu verdiklerini bildiren çalışmalarıyla, araştırmalar infeksiyon ajanları veya infeksiyon ajanlarına bağlı olarak immün regülasyonda düzensizlik olabileceği konusunda yoğunlaşmıştır<sup>15</sup>. Hücrel immün yanıtta görev alan periferik kan T hücrelerinin özellikle de baskılayıcı T hücrelerinin arttığı, yardımcı/baskılayıcı T hücresi oranının aktif dönemde belirgin derecede azaldığı, baskılayıcı T hücresi artışının feed-back inhibisyonla yardımcı T hücrelerini baskılamak amacıyla olabileceğini öne sürülmüştür<sup>17</sup>.

Sonuçta etyolojide bugün en çok kabul gören hipotez; BH'nın viral, bakteriyel veya diğer bir antijenle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan otoimmün bir reaksiyon olduğudur<sup>23,24</sup>.

Hp enfeksiyonu dünyada en sık görülen enfeksiyondur<sup>52</sup>. Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin yarısından çoğu, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun %90'ından fazlası Hp ile enfekte olmuştur<sup>52,59</sup>. Gelişmekte olan ülkelerde ise enfeksiyon yaşamın



ilk yıllarında alınmakta ve nüfusun %80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır<sup>52,59</sup>. Ülkemizde de yetişkinlerde %85'e varan Hp pozitifliği bildirilmektedir<sup>62</sup>.

Kronik inflamatuvar durumların inflamasyon yerinden uzaktaki hastalıkları da etkileyebileceği bilinmektedir. Midede yaşam boyu süren aktif inflamasyona yol açan Hp enfeksiyonunun büyüme geriliği ve koroner kalb hastalığı riskinde artışta rol oynayabileceği ileri sürülmüştür<sup>100,101</sup>. Genetik açıdan yatkın bireylerde Hp'nin indüklediği lenfomononükleer hücre etkileşmesi periferik mikrodamar, deri ve tiroid gibi barsak dışı organlara yönelik otoimmün reaksiyonların gelişmesini de tetikleyebileceği bildirilmektedir<sup>102-106</sup>. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma büyüme geriliğinin Hp seropozitifliğiyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür<sup>100,107,108</sup>. Özellikle kızlarda olmak üzere, Hp enfeksiyonlu çocuklarda büyümenin, Hp enfeksiyonu olmayan çocuklardan daha az olduğu ve bu durumun aile ve toplumsal koşullara göre yapılan uyarlamalardan sonra çok az değiştiği gösterilmiştir<sup>109</sup>. Hp'nin koroner kalb hastalığı riskini arttırabileceği bildirilmektedir<sup>101</sup>. Hp'nin oluşturduğu inflamasyonun yanıt olarak fibrinojeni arttırması ve sonucu ateroskleroza kadar giden bir dizi olaylara neden olması yanı sıra, yakın zamanda Hp'nin sistemik lipid profilini koroner kalb hastalığı lehine değiştirebildiği saptanmıştır<sup>101,110,111</sup>. Ayrıca, Hp enfeksiyonu olan bireylerin serumlarındaki koroner hastalıklarla bağlantılı olduğu düşünülen antioksidan düzeyinde azalma olduğu bildirilmektedir<sup>112</sup>. İlginç bir gözlem de, Hp ile ilişkili gastritte, aklorhidriye bağlı olarak kobalamin emilimindeki azalma ile ilgilidir<sup>113</sup>. Bu durum, koroner hastalıkla bağlantılı olduğu bulunan plazma homosistein düzeylerinde artışa yol açar<sup>113</sup>. Primer Raynaud fenomenine sahip olgularda Hp enfeksiyonu

prevelansının yüksek olduğu bildirilmektedir<sup>102,114</sup>. Bu olgularda Hp eradikasyonunu takiben klinik atakların sıklığı ve şiddetinde azalma saptanmıştır<sup>102</sup>. Hp enfeksiyonu ve baş ağrısı da son zamanlarda ortaya atılmış bağlantılardan biridir<sup>102</sup>. Baş ağrısının patojenik mekanizmaları arasında hipoksik ve nörolojik etmenlerin yanı sıra, vazoaaktif maddelerdeki artışın da rol oynadığı öne sürülmektedir<sup>115-117</sup>. Enfeksiyon sırasında çeşitli maddelerin doğrudan ya da dolaylı salınımının Hp ile fonksiyonel damar hastalıkları arasındaki bağlantıyı açıklayabileceği ileri sürülmektedir<sup>102</sup>. Özellikle, enfeksiyona karşı persistan inflamatuvar yanıt, sitokinler(IL-1, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), prostoglandinler, lökotrienler, oksijen radikalleri, C-reaktif protein ve fibrinojen gibi vazoaaktif maddelerin bağışıklık aracılığıyla serbestleşmesi yoluyla vasküler bozuklukları etkileyebilir<sup>102</sup>. Bu etmenlerin çoğunun düzeyi Hp enfeksiyonu sırasında sürekli olarak yüksek kalır<sup>118</sup>. Salınan bu maddelerin bazılarının periferik damarlar üzerine etki etmesi, enfekte olgulardaki Raynaud fenomeni ve migren patogenezinde rol oynayan olası mekanizmadır<sup>102</sup>. Son birkaç yıl içinde, Hp enfeksiyonu ile otoimmün hastalıklar arasında bir bağlantı olduğuna dair bildiriler yayımlanmıştır. Özellikle Henoch-Schönlein purpurası ve Sjögren sendromu ile Hp varlığı arasında bağlantı kurulmuştur<sup>119,120</sup>. Eradikasyon tedavisinden sonra immunolojik belirtilerin ortadan kalktığına gösterilmesi bu bağlantıyı doğrulamaktadır<sup>119,120</sup>. Benzer şekilde Hp enfeksiyonu ile otoimmün tiroid hastalıkları arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir<sup>106</sup>.

Bunlardan başka çok sayıda hastalıkla Hp arasında ilgi çekici izole bağlantılar kurulmuştur. Hp'nin dolaşımdaki amonyak miktarını arttırarak, hepatik ensefalopatiye

katkıda bulunduğu ileri sürülmüşse de, hepatite neden olduğu gösterilememiştir<sup>121</sup>. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitüslü olgularda Hp seropozitifliği prevelansının arttığı gösterilmiştir<sup>122</sup>. Serum glukozu ile Hp seropozitifliği arasında güçlü bir pozitif bağlantının olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Hp enfeksiyonu ile ilişkilendirilen dermatolojik hastalıklar rosacea, ürtiker, Henoch-Schönlein purpurası ve alopesi areata'dır<sup>103-105</sup>.

Sonuçta, Hp enfeksiyonu, olasılıkla dolaşımdaki inflamasyon mediatörlerinin etkinliği aracılığıyla vücuda zarar vermektedir. Bu zararın çeşitli bölgelerde(kalb ve mikrodolaşım, endokrin bezler, deri) oluşturduğu tablo, enfekte konağın genetik yatkınlığına ya da suşa özgül virulans etmenlerinin varlığına bağlı olabilir. Bütün bu olaylar BH etyopatogenezi ile örtüşmekte ve benzerlikler göstermektedir.

Çalışmamızda BH olan olgularla kontrol denekler arasında Hp insidansı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. BH olan olgularla kontrol denekler arasında Hp enfeksiyonu saptananlara eradikasyon tedavisi verilmiş ve BH olan grupta Hp eradikasyon oranı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. BH olan olgularımızda Hp eradikasyon oranı %33.3 iken, kontrol deneklerde %90 idi. Her iki grupta tedavi sonuçlarını etkileyebilecek olan sigara alışkanlığı, aspirin ve NSAii kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grupta da eradikasyon tedavisinin yan etkilerinin benzer olduğu, yan etki görülme sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. BH olan olguların %50-90'ında gastrointestinal yakınmaların var olduğu bilinmektedir. Hp enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi,

BH'da da görüldüğü gibi bir çok nonspesifik gastrointestinal sistem semptomlarına neden olabilir. Hp için spesifik bir semptom yoktur. BH olan olgularımızın %73.5'inde gastrointestinal yakınmalar saptadık. Çalışmamızda BH olan olgularımızda Hp eradikasyonu sonrası gastrointestinal semptomlarda düzelme olsa da anlamlı bulunmamıştır. Bu durum örneklem büyüklüğünün yetersizliğine bağlıdır. Çünkü, Hp eradikasyonu sağlanan olguların %50'sinde semptomlarda düzelme saptanırken, Hp eradikasyonu sağlanamayan olguların %17'sinde semptomlarda düzelme saptanmıştır. Eradikasyonu kontrol etmek için endoskopik incelemeye alınan olgularda tedaviye uyum tamdı. Verilen eradikasyon tedavisinin %85-96 oranında eradikasyon sağladığı ve etkin tedavi protokollerinin başında yer aldığı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. BH'lı olgularımızdaki aldığımız sonuç ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.

Devam ettirdiğimiz bir başka çalışmada BH'lı olguların Hp eradikasyon tedavisine verdikleri yanıtlar test edilecektir. Hp eradikasyonu ile mukozal immun yanıtın normale döndüğü bilinmektedir. Ayrıca, Hp eradikasyonu ile bazı gastrointestinal sistem dışı hastalıklarda immunolojik belirtilerin ortadan kalktığı bildirilmektedir. Devam ettirdiğimiz diğer çalışmamızın ileri dönemlerinde, Hp eradikasyonu sağlanan BH olgularımızda aktivasyon ve olası komplikasyonların açığa çıkıp çıkmayacağı, dolayısı ile BH ile Hp arasındaki ilişki ortaya koyulmaya çalışılacaktır.

## 6. ÖZET

BH etyopatogenezi kesin olarak bilinmeyen, çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkan, kronik sistemik bir vaskülitir. Hastalık viral, bakteriyel veya bilinmeyen bir etkenle tetiklenir ve hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkar. Hastalık sırasında birçok immunolojik bozukluklar saptanır.

Hp kronik aktif gastrit, peptik ülser, mide kanseri ve MALT-lenfoma ile yakın ilişkili, gram negatif bir bakteridir. Hp enfeksiyonu genellikle yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve yaşam boyu sürmektedir. Yol açtığı aktif inflamasyon lokal hastalıklara neden olması yanı sıra, immun aracılarla, inflamasyon yerinden uzakta da hastalıklara neden olabilmektedir. Hp'nin büyüme üzerine etkisiyle, koroner kalb hastalığı, fonksiyonel damar hastalıkları, deri ve tiroid hastalıklarıyla ilişkisiyle ilgili bir çok çalışma yapılmaktadır.

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'nce Behçet Hastalığı tanısı koyulup takibi yapılan 34 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 25 kontrol denekte endoskopik olarak CLO test ve histolojik yöntemlerle Hp insidansı araştırıldı. Hp enfeksiyonu saptanan olgulara eradikasyon tedavisi verildi. Eradikasyon tedavisi sonrası kontrol endoskopileri yapılarak tedaviye alınan cevaplar araştırıldı.

BH olan olgularla kontrol denekler arasında Hp insidansı açısından anlamlı fark yoktu. Fakat, BH olan olgularda Hp eradikasyon oranı kontrol deneklerden anlamlı olarak

düşüktü. Kontrol endoskopisi yapılan BH'klı olgularla kontrol denekler arasında risk faktörleri, tedavinin yan etkileri açısından fark yoktu. BH olan olgularda Hp eradikasyonu sonrası gastrointestinal semptomlarda anlamlı olarak iyileşme saptanmadı. Kontrol endoskopisi yapılan olgularda eradikasyon tedavisine uyum tamdı.

Sonuç olarak BH'nda Hp insidansı Türkiye ortalamasından ve kontrol grubu ortalamasından farklı bulunmamıştır. Fakat, en yaygın olarak kullanılan üçlü eradikasyon tedavisine cevap BH grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum BH'nda yeni tedavi protokollerinin tartışılmasını ve gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Merak ettiğimiz ve halen sürdürmekte olduğumuz bir başka çalışmada ise Hp eradikasyonu sonrası BH kliniğinin farklı olup olmadığıdır. Otoimmün bir hastalık olarak kabul edilen BH'nda Hp eradikasyonu klinik alevlenmelerden sorumlu olabilir mi?

Bu çalışmada ortaya çıkan ve araştırılması gereken bir diğer soru da diğer otoimmün orijinli hastalıkların Hp ile birlikteliği ve bunlarda da tedaviye yanıt açısından bir düşüklüğün olup olmadığıdır. Bu konuda literatürde yayınlanmış bir çalışma yoktur.

**KAYNAKLAR**

1. Behçet H. Über rezidivierende aphthöse, durch ein virus verursachte geschwüre am mund, am auge, und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152.
2. Arnold H, Odom RB, James WB. *Diseases of the Skin*. WB Saunders Company Philadelphia 1990;940-2.
3. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolff K. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. Mc Graw Hill Book Company, 1993;2290-4.
4. O'Duffy. Behçet's syndrome. *N Eng J Med* 1990;322:326-8.
5. International study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;1: 1078-80.
6. O'Duffy JD. Vasculitis in Behçet's Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1990;16:2.
7. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalans and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-9.
8. Moschella SL, Hurley HJ. *Dermatology*. 3rd ed. WB Saunders Company, 1992;587-8.
9. Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1994; 393-9.
10. Tüzün Y, Kotogyan A, Saylan T. *Dermatoloji*. İstanbul, Nobel Kitabevi 1985; 220.

11. Yazıcı H, Chamberlain A, Schreuder I. HLA antigens in Behçet's Disease: A Reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients.
12. Shimizu T, Erlich GE, Hayashi K. Behçet's Disease (Behçet's Syndrome). *Sem Arth Rheumatol* 1979;8:223-60.
13. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. *Thromb Haemost* 1991;66:292-4.
14. Lehner T. Characterization of mucosal antibodies in recurrent aphthous ulceration and Behçet syndrome. *Arch Oral Biol* 1989;14:843-53.
15. Graykowski EA, Baril MF, Lee WE, Stanley HR. Recurrent aphthous stomatitis. *J Am Med Assoc.* 1966;196:637.
16. Düzgün N, Gürler A, Tokgöz G, Tutkak H. Behçet Hastalığında Serum İmmünglobulin(IgG, IgA, IgM) ve Kompleman(C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) Düzeyleri. *Lepra Mecmuası*:1989;2:69-73.
17. Kansu E, Ünal S, Batman F, Karcadağ L, Akkaya S. Behçet Hastalığında lenfosit altgruplarının değerlendirilmesi. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1987;1:7-12.
18. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patient's with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 1990; 79(1):28-34.
19. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum like eruptions in Behçet's disease. *Br J*



Dermatol 1985;113, 303-12.

20. Mege JL, Dilşen N, Sanguedolce V, Gül A, Bongrand P, Roux H. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. a comparative study with familial mediterranean fever and healthy subjects. J Rheumatol 1993;20:1544-9.

21. Gül A, Esin S, Dilşen N, Koniçe M, Wigzell H, Binerfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's Disease. Br J Dermatol. 1995; 132: 901-7.

22. Dilşen N, Koniçe M, Aral O. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed spesifity but decreased sensitivity with sharp needles. Ann Rheum Disease 1993;52:823-5.

23. Joseph L Jorizzo. Behçet's Disease. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF. Dermatol Gen Med. New York: Mc Graw Hill, 1993:2290-4.

24. Jorizzo JL. Neutrophilic dermatoses: Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, eds. Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. New York: Raven Press, 1988:785-802.

25. Cohen L. Ulcerative lesions of the oral cavity. Int J Dermatol 1980;19:362-74.

26. Magro CM, Crowson AN. Cutaneous manifestations of Behçet's Disease. Int J Dermatol 1995;3:34.

27. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Gastrointestinal and Liver Disease, 6th Edition, W.B.Saunders Company, 1998, 1721.

28. Lehner T. International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of

- Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
29. Bowles CA, Nelson AM, Hammill SC. Cardiac involvement in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1985;28(3):345-8.
30. Ball EV. Behçet's Disease. Wyngaarden Lloyd, Benett:Textbook of Medicine WB Saunders Company, Philadelphia 1992, 1550.
31. Suzuki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1986;29:212.
32. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behçet' syndrome. Immunopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:747-51.
33. Jorizzo JL. Behçet's Disease: an update based on the 1985 International Conference in London. *Arch Dermatol* 1986;122:556-8. 24- International Study group for Behçet's Disease. Evaluation of diagnostic (classification) criteria in Behçet's disease-towards Internationally agreed criteria. *Br J Rheumatol*. 1992; 31: 299-308.
34. Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, et al. Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1981;104:67-9.
35. Mizushima Y, Matsumura N, Mori M. Chemotaxis of leucocytes and cochicine treatment in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 1979;6:108-10.
36. Aktulga E, Altaş M, Müftüoğlu A. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica (Pavia)* 1980;65:399-402.

37. Turanlı AY, Mengü K, Cantürk T. Behçet hastalığında levamizol ve kolşisin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. *Deri Hast Frengi Arş* 1991;25:103-11.
38. Prieto J, Suarez J, Civiera P. Acyclovir and Behçet's disease. *Ann Intern Med* 1984;101:565-6.
39. Wolf RE, Fudenberg HM, Welch TM. Treatment of Behçet's syndrome with transfers factor. *JAMA* 1977; 238:869-71.
40. Davies UM, Palmer RG, Denman AM. Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behçet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol* 1988;27:300-2.
41. Denman AM, Hollingworth P, Webster ABD. Failure of transfer factor in the treatment of the Behçet's disease: A double-blind trial Behçet's syndrome. Eds. T Lehner, CG Barnes. London, Academic Press, 1979;277-89.
42. Masuda K, Urayama A, Nakajima A. Cyclosporin A treatment of Behçet's disease: a multicenter double-masked trial. *Recent Advances in Behçet's Disease*. Eds. T. Lehner, CG Barnes. London, Royal Society of Medicine 1986;327-31.
43. Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AH. Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporine A. *Lancet* 1983;1:235-8.
44. O'Duffy JD, Robertson PM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Am J Med* 1984;76:75-84.
45. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Eng J Med* 1990;322:281-5.

46. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behçet's Syndrome. Arch Dermatol 1982;118:536.
47. Fishel B, Tager A, Fishel R. Poliomyelitis vaccine in the treatment of Behçet's syndrome. Arch Dermatol 1980;116:1348.
48. Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease with superior vena cava occlusion associated with decreased fibrinolysis. Br Med J 1973;1:782-3.
49. Isaacs A, Lindeman J. Virus interference, I. The Interferon. Proc R Soc Lond. 1957;147:258-73.
50. Balkwill FR. Interferons. Lancet 1989;1:1060-3.
51. Stadler R, Mayer-da-silva A, Bratzke B. Interferons in dermatology. J Am Acad Dermatol 1989;20:650-6.
52. Megraud F. Epidemiology of Helicobacter Pylori. Gastroenterology clinics of North America 1993;22:73-88.
53. Caselli M, Trevisani L, Tursi A, Sartori S, Ruina M, Luzzi I, Gaudenzi P, Alvisi V, Gasbarrini G. Short-term low-dose triple therapy with azithromycin, metronidazole and lansoprazole appears highly effective for the eradication of Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:45-8.
54. Adamek RJ, Opferkuch W, Pfaffenbach B, Wegener M. Cure of Helicobacter pylori infection: role of duration of treatment with omeprazole and amoxicillin. Am J Gastroenterol 1996;91:98-100.
55. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Tansini P, Bianchini G, Casa GD, Bagni A, Bedogni G. Triple therapy with azithromycin, omeprazole, and amoxicillin is highly

effective in the eradication of *Helicobacter pylori*: a controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:258-63.

56. Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, Shiesh SC, Yang HB, Chen CY. Long-term outcome of triple therapy in *Helicobacter pylori*-related nonulcer dyspepsia: A prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996;91:441-7.

57. Jones DM, Curry A. Ultrastructure of *Campylobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1990;22:47-52.

58. Clyne M, Drumm B. Adherence of *Helicobacter pylori* to Primary Human Gastrointestinal Cells. *Infect Immun* 1993;61:4051-7.

59. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DS, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991;100:1495-1501.

60. Fiedorek SC, Malaty HM, Graham DY. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* in children. *Pediatrics* 1991;88:578-81.

61. Reifen R, Rasooly I. *Helicobacter Pylori* Infection in Children. *Dig Dis Sci* 1994;39:1488-92.

62. Özden A. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, Peptik ülser. *Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını*, 1996;18-25.

63. Axon ATR. Review article: is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Alimen Pharmacol Ther* 1995;9:585-8.

64. Axon ATR. The transmission of *Helicobacter pylori*: which theory fits the facts? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1-2.

65. Marshal BJ, McGeachie DB, Francis GJ, Utley PJ. Pyloric campylobacter serology. *Lancet* 1984;2:281.
66. Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, Trejdosiewicz LK, Heatley RV, Losowsky MS. Immune response to *Campylobacter pyloridis*. *Lancet* 1985;1:1217.
67. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-63.
68. Strauss RM, Wang TC, Kelsey PB. Association of *Helicobacter pylori* infection with dyspeptic symptoms in patients under going gastroduodenoscopy. *Am J Med* 1990;89:464-9.
69. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Molineaux N, Levy J, Maxwell JD, Northfield TC. Salivary antibodies to *Helicobacter pylori*: screening dyspeptic patients before endoscopy. *Lancet* 1994;344:511-2.
70. Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, Shires SE, Trejdosiewicz LK, Heatley RV, Losowsky MS. Systemic and local antibody responses to *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. *Gut*, 1986; 642-7.
71. Alemohammad MM, Foley Tj, Cohen H. Detection of immunoglobulin G antibodies to *Helicobacter pylori* in urine by an enzyme immunoassay method. *J Clin Microbiol* 1993;31:2174-7.
72. Stacey AR, Hawtin PR, Newell DG. Local immune responses to *Helicobacter pylori* infections. In: *Helicobacter pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1990;162-6.
73. Perez-Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Int Med* 1988;109:11-7.

74. Andersen LP, Raskov H, Elsborg L, Holck S. Prevalence of antibodies against heat-stable antigens from *Helicobacter pylori* in patients with dyspeptic symptoms and normal persons. *APMIS* 1992;100:779-89.
75. Kreuning J, Lindeman J, Biemond I, Lamers CBHW. Relation between IgG and IgA antibody titres against *Helicobacter pylori* in serum and severity of gastritis in asymptomatic subjects. *J clin Pathol* 1994;47:227-31.
76. Newell DG, Bell GD, Weil J, Jones P, Grand P, Harrison G. The effect of treatment on circulating anti-*Helicobacter pylori* antibodies - a two year follow-up study. In: *Helicobacter pylori, Gastritis and Peptic Ulcer*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1990;172-5.
77. Engstrand L, Scheynius A, Pahlson C, Grimelius L, Schwan A, Gustavsson S. Association of *Campylobacter pylori* with induced expression of class II transplantation antigens on gastric epithelial cells. *Infect Immun* 1989;57:827-32.
78. Rathbone BJ, Wyatt JJ, Tompkins D. In vitro production of *Campylobacter pyloridis* specific antibodies by gastric mucosal biopsies. *Gut* 1986;27:A607.
79. Engstrand L, Scheynius A, Pahlson C. An increased number of gamma/delta T-cells and gastric epithelial cell expression of the groEL stress-protein homologue in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis of the antrum. *Am J Gastroenterol* 1991;86:976-80.
80. Engstrand L. *Helicobacter pylori* New diagnostic tools. Clinical and experimental studies on local and systemic immune response. Minireview based on a doctoral thesis. *Upsala J Med Sci* 1992;97:1-26.
81. Feldman RA, Evans SJW. Accuracy of diagnostic methods used for epidemiological studies of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl

2):21-3.

82. Fan XG, Li TG. Growth of *Helicobacter pylori* in candle jars. *J Med Microbiol* 1997;46:354-5

83. Faigel D, Furth EE, Childs M, Goin J, Metz DC. Histological predictors of active *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1996;41:937-43.

84. Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Non-invasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the <sup>13</sup>C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996;91:690-4.

85. Puetz T, Vakil N, Phadnis S, Dunn B, Robinson J. The Pyloritek and the CLO test: accuracy and incremental cost analysis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:254-7.

86. Borody TJ, Andrews P, Shortis NP. Evaluation of whole blood antibody kit to detect active *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2509-12.

87. Shimoyama T, Fukuda Y, Fukuda S, Munakata A, Yoshida Y, Shimoyama T. Validity of various diagnostic tests to evaluate cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 1996;31:171-4.

88. Lee A. Future research in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(Suppl 205):51.

89. Axon ATR. *Helicobacter Pylori*. Recent Advances in Gastroenterology, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992:27-48.

90. Current European Concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997;41:8-13.



91. Garcia JP, Bazzoli F. Eradication of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 1996;12(suppl 1):37-40.
92. de Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:817-20.
93. Unge P. Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 215):74-81.
94. Malfertheiner P. Management of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 215):69.
95. Riff DS, Kidd S, Rose P, Haber M, Weissfeld A, Siepmann N. Triple therapy with lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin for the cure of *Helicobacter pylori* infection: A short report. *Helicobacter* 1996;1:238-42.
96. Axon ATR, Moayyedi P. Eradication of *Helicobacter pylori*: omeprazole in combination with antibiotics. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 215):82-9.
97. van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review of the world literature. *Helicobacter* 1996;1:6-19.
98. C.Ertuğrul, İ.Süleymanlar, T.Gelen, F.İştan. 121 olgunun *Helicobacter pylori* eradikasyonunda omeprazol+amoksisilin+klaritromisin tedavisinin etkinliği. *The Turkish Journal of Gastroenterology Suppl 1* 1997; 8:B202
99. Kreiss C, Buclin T, Cosma M, Cortesey-Theulaz I, Michetti P. Safety of oral immunization with recombinant urease in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1996;347:1630-1.

100. Raymond J, Bergert M, Benhamou H, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of *Helicobacter pylori* in children. *J Clin Microbiol* 1994;32:461-3.
101. Parente F, Maconi G, Imbesi V, Sangaletti O, Poggio M, Rossi E, Duca P, Bianchi-Porro G. *Helicobacter Pylori* infection and coagulation in healthy people. *Br Med J* 1996;314:1318-9.
102. Gasbarrini A, Franceschi F, Gasbarrini G, Pola P. Extraintestinal pathology associated with *Helicobacter* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:23-8.
103. Kolibasova K, Tothova I, Baumgartnerl, Filo V. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosecea. *Arch Dermatol* 1996;132:1393.
104. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *Helicobacter pylori* and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:685-6.
105. Tosti A, Pretolani S, Figura N, Polini M, Cameli N, Cariani G, Miglio F, Bonniani F, Baldini L, Gnucci E. *Helicobacter pylori* and skin diseases. *Gastroenterol Int* 1997;2:65.
106. Figura N, Guarino E, Gragnoli A, Di Cairano G, Lore F, Cataldo D. *H. pylori* infection and thyroid diseases. *Gut* 1996;39(suppl):A93.
107. Rosenstock SJ, Anderson LP, Bonevie O, Jorgensen T. Serum lipids, body indices, age of menarche and *Helicobacter pylori* infection in 1756 Danish women. *Gut* 1996;39(suppl 3):A62.
108. Pretaloni S, Bonvicini F, Arienti V, Baldini L, Epifamio G, Stefamelli ML, Giullianelli G, Cecofoeldi C, Glutomzi GC, Djhoud A. Late onset of menstrual cycle in *H. pylori* infected females in the general population. *Int J Gastroenterol* 1996;28(suppl 2):200-1.

109. Patel P, Mendall M, Khulusi S, Northfielt TC, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. *Br Med J* 1994;309:1119-23.
110. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, Kesaniemi A. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996;75:573-5.
111. Skragg RKR, Fraser A, Metcalf PA. *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular risk factors in a multicultural workforce. *J Epidemiol Commun Health* 1996;50:578-9.
112. Phull P, Gower J, Price A, Green C, Jacyna M. Alpha-tocopherol antioxidant levels in chronic gastritis: correlation with mucosal neutrophil infiltration. *Gut* 1993;34(suppl):S34.
113. Sung JIY, Sanderson JE. Hyperhomocysteinemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1996;76:305-7.
114. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Gasbarrini G, Pola P. Association of *Helicobacter pylori* infection with Raynaud phenomenon. *Lancet* 1996;348:966-7.
115. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):1-96.
116. Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Arterial response during migraine headache. *Lancet* 1990;336:837-9.
117. Appenzeller O. Pathogenesis of migraine. *Med Clin North Am* 1991;75:763-89.

118. Crabtree JE. Immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(suppl):3-10.
119. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F, Reinauer N. Schönlein- Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:876-9.
120. Figura N, Giordano N, Burroni D, Macchia G, Vindigni G, Gennari C, Bayeli PF. Sjögren's syndrome and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:321-2.
121. Fox JD, Drolet R, Higgins R, Messier S, Yan T, Coleman BE, Paster BJ, Dewhirst FE. *Helicobacter canis* isolated from a dog liver with multifocal necrotizing hepatitis. *J Clin Microbiol* 1996;34:2479-82.
122. Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:458-61.

ANDERSON  
MON. 10/10/96