



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”

<http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>



Gastrointestinal Sistemde Tip 1 Kanserojen Bir Bakteri; *Helicobacter pylori*

Type 1 Carcinogen a bacteria in the gastrointestinal system; Helicobacter pylori

Mümin Polat¹, Serkan Köksoy²

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü, İstiklal Yerleşkesi Örtülü Mevki, 15030, BURDUR, TÜRKİYE

² Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği AD, İstiklal Yerleşkesi Örtülü Mevki, 15030, BURDUR, TÜRKİYE

Abstract: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); spiral is a microaerophilic and gram negative bacteria. A time when this microorganism body, if left untreated continues here in the presence of life. Type 1 has been declared by the World Health Organization as a carcinogen. *H. pylori* associated inflammatory condition is usually acquired under the age of 10.

70-90% of the population in countries with low socioeconomic level was infected with these bacteria, 70-80% in Turkey, and while in developed countries the ratio is observed in 20-25%. Today, gastritis, gastric diseases such as gastric cancer and lymphoma have been shown by the presence of the *H. pylori* infection has become important relationship.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastrointestinal diseases, infection.

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü, İstiklal Yerleşkesi Örtülü Mevki, 15030, BURDUR, TÜRKİYE
E-posta: mpolat@mehmetakif.edu.tr
Tel: 0 248 213 35 50

Öz: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); spiral şekilli, mikroaerofilik ve gram negatif bir bakteridir. Bu mikroorganizma vücuda bir defa girdiğinde, tedavi edilmediği takdirde yaşam boyu varlığını burada devam ettirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından Tip 1 kanserojen olarak ilan edilmiştir. *H. pylori*'ye bağlı iltihabi durum genellikle 10 yaşın altında kazanılmaktadır.

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde nüfusun %70-90'ı bu bakteri ile enfekte iken, Türkiye'de %70-80, gelişmiş ülkelerde ise bu oran % 20-25 olarak görülmektedir. Günümüzde gastrit, mide kanseri ve mide lenfoması gibi hastalıklar ile *H. pylori* ilişkisinin varlığının gösterilmiş olması ile bu enfeksiyon büyük önem kazanmıştır

Anahtar sözcükler: *Helicobacter pylori*, gastrointestinal hastalıklar, enfeksiyon.

Geliş Tarihi: 05.05.2015

Kabul Tarihi: 29.12.2015

Kaynak göstermek için: Polat M, Köksoy S. 2015. Gastrointestinal sistemde Tip 1 kanserojen bir bakteri; *Helicobacter pylori*. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 3(2): 84-96.

Giriş

Helicobacter pylori ve sindirim sistemindeki diğer helikobakterlerin biyolojinin ilk canlı organizmaları kadar eski oldukları düşünülmektedir. İnsanlığın evrimsel olarak ayrışma uğradığı yıllardan çok daha önceki dönemlerde; ilk primatlar ve büyük memelilerin sindirim sistemlerine temel flora bakterisi olarak yerleştikleri tahmin edilmektedir (Falush and Wirth, 2003; Wirth et al., 2004). Önceleri *Campylobacter pyloridis* olarak bilinen *H. pylori* laboratuvar koşullarında ilk defa 1982 yılında üretilmiştir (Marshall, 1989). Bu oldukça hareketli, virgül veya spiral şeklindeki Gram negatif çomaklar, gastrit ya da ülser hastalığı olan insanların mide mukozal epitelinin üzerindeki mukus tabakasında yaşadığı saptanmıştır (Hopkins and Morris 1994; Köksal, 2002). *Campylobacter* cinsine çok benzedikleri için bu cinse ait oldukları düşünülmüştür (Tablo 1). Ancak daha sonra birçok genotipik ve fenotipik özelliklerinin *Campylobacter* cinsinden farklı olduğu saptanarak, bu yeni cinse *Helicobacter* ismi verilmiştir (Marshall and Warren, 1984).

Tablo 1. *H. pylori*'nin sınıflandırılması (Yula, 2009).

Alem, (Domain / empire)	Bacteria
Şube, (Division / phylum)	Proteobacteria
Sınıf, (Class)	<i>Epsilon proteobacteria</i>
Takım, (Order)	Campylobacterales
Aile, (Family)	Helicobacteraceae
Cins, (Genus)	<i>Helicobacter</i>
Tür, (Species)	<i>Helicobacter pylori</i>

Marshall ve Warren (1984) gastrik biyopsi örneklerinin histolojik incelenmesi esnasında gördükleri basillerin, gram negatif kıvrımlı vibriolara benzemeleri sebebi ile bakterinin izolasyonu için *Campylobacter* türlerinin izolasyonunda kullanılan yöntemleri kullanmışlardır. Seçici besiyerlerine ekilen biyopsi örneklerini mikroaerofilik şartlarda, *Campylobacter* türleri için geçerli olan 48 saat inkübasyona bırakmışlardır. İlk yaptıkları 30 kültür denemesi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Ancak kültürler 5 gün süre ile inkübe edildiğinde besiyerinin yüzeyinde spiral şeklindeki mikroorganizmalara ait gözle görünür koloniler oluşmuştur (Warren and Marshall, 1984). Bu keşiften sonra 11 hastanın daha biyopsi örneklerinde spiral mikroorganizmaları üreten araştırmacılar, bakterilerle gastrik

mukozada iltihap oluşumunun ve özellikle de kronik aktif gastrit için karakteristik olan mide yüzeyinde por oluşumunun birlikteliğini vurgulayarak, bu bakterilerle bazı gastroduodenal hastalıkların oluşumu arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Gastroduodenal hastalıklarla, sonrasında *H. pylori* olarak adlandırılacak olan bu spiral şekilli mikroorganizma arasındaki ilişkinin ispatlanması 20. yy. tıbbına damgasını vuran önemli gelişmelerden birisidir.

H. pylori'nin Genel Özellikleri

H. pylori, *Campylobacter* cinsinden; kılıflı kirpiklerinin olması, benzersiz yağ asitleri profili, rRNA dizilerinin farklılığı, üreaz, oksidaz ve katalaz üretmesi, polar demetler halinde 4-6 kamçı içermesi, hücre çeperinin pürüzsüz olması gibi özellikleri ile ayrılır Bu nedenle *Helicobacter* cinsi *Wallinella* cinsi ile yakın akrabadır. *H. pylori* genomik seviyede geniş çeşitliliklere sahiptirler. Bu varyasyonlar çeşitli polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemleri ile de gösterilmektedir (Sly et al., 1993; Goodwin and Worsley, 1993; Dunn et al., 1997; The Maastricht Consensus Report, 1997; Kusters et al., 2006; Mehli, 2007, Güner ve Telli, 2012, Saxena et al., 2013).

H. pylori'nin gastroduodenal hastalıklarla ilişkisinin gösterilmesine yönelik çalışmalarda, bakterinin gastrik kolonizasyonu ile mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) ve gastrik adenokarsinomalar arasındaki ilişki dikkat çekmiş ve yapılan çalışmalarda *H. pylori* uzaklaştırma tedavisi sonrası MALT lenfoma hastalarında iyileşme gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (International Agency for Cancer Research) 1994 yılında *H. pylori*'nin insanlar için kanserojen olduğunu ilan ederek, ilk defa bir bakteriyi Tip I kanserojen olarak sınıflandırmıştır (Nomura et al., 1991; Forman, 1995; Güner ve Telli, 2012).

H. pylori'nin laboratuvar şartlarında üretilmesi ile birlikte ilk çalışmalar bakterinin biyolojik özellikleri ve taksonomisine yönelik olarak yoğunlaşmıştır. Kültürde üretilen kolonilerden yapılan tanı çalışmalarında bakterinin gerek biyokimyasal özellikleri (Tablo 2), gerekse de diğer yapısal özellikleri ortaya konmuştur (Tablo 3).

Tablo 2. *H. pylori*'nin biyokimyasal özellikleri

Biyokimyasal Özellik	Sonuç
Katalaz	+
Oksidaz	+
Nitrat İndirgeme	-
Alkalin Fosfataz	+
Üreaz	+
İndol	-
Glutamil Transferaz	+
Sefalotin	Duyarlı
Nalidiksik Asit	Dirençli

Tablo 3. *H. pylori*'nin özellikleri

Özellik	Etki
Spiral Şekil	Mukus içinde hareketi sağlar.
Flagella	Hareketin etkin oluşunu sağlar.
Lipopolisakkaritler; GM3 ganglizoid ve Lewis B antijenlerine bağlanmayı sağlar.	Gastrik mukus salgılayan hücrelere seçici koloni oluşturur.
Üreaz A ve B	Gastik ortamda yaşam sürdürme
Katalaz	Gastrik ortamda ve muhtemelen de fagositik vakuollerde (H ₂ O ₂ 'den korunarak) yaşama
Fosfolipaz A ve B	Mukusun epitel hücre membranının sindirimi, mukusun ıslaklığının artışı.
Proteaz	Mukusun epitel hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücrelerin hasarlanması.
Düşük molekül ağırlıklı proteinler (Porinler)	Nörofil ve mononükleer hücreleri kendine çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salgılanması.
<i>cagA</i> (Sitotoksin ilişkili gen A)	Sitotoksin oluşumu ve muhtemelen peptik ülser oluşumu
Isı Şok Proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmünitede rol oynar.

H. pylori'nin Bulaşma Yolları

H. *pylori*'nin doğal kaynağı henüz bilinmemektedir. Bazı hayvanlarda *Helicobacter* dışı türler bulunmasına rağmen H. *pylori* türü bulunamamıştır (Dunn et al., 1997; Everhart, 2000). Günümüzde H. *pylori*'nin ana konağının insan olduğu düşünülmektedir. H. *pylori*'nin bulaşmasında olası yollar; dışkı-ağız ve ağız-ağızdır. Bununla birlikte H. *pylori*'nin dışkı, dış plağı ve tükürükten izole edilmesi bu yollarla bulaştığı görüşünü desteklemektedir (Ferguson et al., 1997; Vaira et al., 2001; Karezewska et al., 2002; Altındış ve Özdemir, 2003; De Schryver et al., 2006; Azevedo et al., 2007; Makola Di Peura and Crowe, 2007, Saxena et al., 2013).

Aile içi yakın temasla bulaşı olabilir, ancak cinsel ilişki ile bağlantısı gösterilememiştir. Enfekte kişilerin birlikte yaşadığı diğer aile fertlerinde H. *pylori* enfeksiyon oranının yüksek olması insandan insana bulaşmanın mümkün olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, endoskopi işlemi ile de bulaşma olabilir. Bu durum tedavi sonrasında endoskopi ile kontrol edilen hastalarda enfeksiyonun yeniden oluşmasına sebep olabilir (Dağekin, 2006). H. *pylori* bulaşısı için riskli mesleki gruplar arasında gastroenterologlar, endoskopi personeli, diş hekimleri öne çıkmaktadır (Vaira et al., 2002; Altındış ve Özdemir, 2003).

H. pylori'nin Moleküler Özellikleri

H. *pylori*'nin gen dizi sırasının tamamı Tomb ve arkadaşları tarafından 1997 yılında açıklanmıştır. Kodlanan genler arasında: 16S, 23S ve 5S ribozomal RNA genleri, DNA replikasyonunda görev alan *gyrA*, homolog DNA rekombinasyonundan sorumlu *recA* ve *ftsH* genleri gibi hücre canlılığı için önemli olanlar belirlenmiştir. Birçok gen bölgesinin hastalık oluşturma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (van Doorn et al., 1998; Mehli, 2007). Bunlar arasında; dış membran proteinleri (*OipA*) ve lipopolisakkarit moleküllerini kodlayan genler, vakuol oluşturma sitotoksin geni (*vacA*), sitotoksin ilişkili gen (*cagA*), adhesin geni (*hpaA*), flagellin genleri (*flaA* ve *flaB*), üreaz gen kümesi yapısal alt birimleri kodlayan *ureA* ve *ureB* geni, fonksiyonu tam olarak bilinmeyen *ureC* ve *ureD* genleri ile üreaz aktivitesi için gerekli olan *ureE*, *ureF*, *ureG*, *ureH* ve *ureI* genleri bulunmaktadır (Özkaya, 2005; Mehli, 2007).

H. pylori'nin Hastalık Oluşturma Özellikleri

H. *pylori* ile enfekte kişilerin tümünde gastrit gelişirken, hastaların sadece % 20-30'unda peptik ülser, mide kanseri, MALT gibi patolojilerin geliştiği bilinmektedir. Bu hastalıkların oluşumunda H. *pylori*'ye ilaveten; kişiye ait genetik, immünolojik özellikler,

sigara, alkol kullanımı, tuzlu diyet, tütsülenmiş besinlerin alınması gibi diyetle ilgili faktörler, çinko, selenyum gibi elementler, C, A ve E vitamin eksiklikleri ve çevresel faktörlerin yanı sıra, bakteriye ait patojenik özelliklerin rolü olduğu kabul edilmektedir (Parsonnet et al., 1991; Graham, 1995).

Bakterinin esas olarak yerleştiği yer midedir ve genel olarak kronik enfeksiyona burada yol açmaktadır. Ancak ektopik gastrik mukoza, gastrik metaplazi gibi gastrik tip epitel hücrelerinin bulunduğu duodenum, özofagus gibi gastro-intestinal sistemin herhangi bir bölgesine de yerleşerek enfeksiyon oluşturabilmektedirler (Makola Di Peura and Crowe, 2007).

Normalde mide mukozası bakteri enfeksiyonlarına karşı çok iyi korunmuştur. Yoğun asidik ortam bunda önemli bir rol oynamaktadır. Midenin korpus ve fundus bölümünde asitlik daha yüksek olduğundan, *H. pylori* asitliğin daha düşük olduğu antrum bölgesine daha kolay yerleşir. Bunun yanı sıra mide asit düzeyinin düşük olduğu viral enfeksiyon, ateşli hastalıklar ve asit salgılanmasının azaldığı durumlarda bakterinin mideye yerleşmesi daha kolay olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, *H. pylori* kendi virülans faktörleri nedeniyle midedeki asidik ortama uyum sağlayabilmektedir. Midenin asidik ortamından, hareketli olması ve üreaz aktivitesi sayesinde kurtulabilir. Üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksit döndürür. Amonyak da ($\text{NH}_3 + \text{H}_3\text{O}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+ + \text{H}_2\text{O}$) asit ortamda amonyuma döndürür. Oluşan bu amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde önemli rol oynar. Spiral yapıda olması ve kamçıları sayesinde mukus tabakası içinde yüzebilmekte ve mide epiteline tutunabilmektedir. (Taylor and Blaser, 1991; Tünger, 2008).

H. pylori'nin mide epitel hücrelerine yapışmasında rol oynayan bir takım adezin molekülleri tanımlanmıştır. Tanımlanmış en önemli adezin olan Bab-A proteini (Blood Group Antigen-Binding Adhesin), epiteldeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanır. Yapışma sonrası bu bölgede mikrovilluslar kaybolmakta, bakteriyel sitotoksik faktörler (*VacA*, *CagA*, *IceA* gibi) epitel yıkımına yol açmaktadır (Das and Paul, 2007).

H. pylori'nin patojen olma niteliğini etkileyen diğer önemli faktör *vacA* geni ile kodlanan vakuol yapıcı sitotoksindir. *vacA* geni tüm *H. pylori* suşlarında olmasına rağmen bakterilerin sadece % 65'inde aktif sitotoksin proteini üretir. Enfekte kişilerde bu toksine karşı nötralize edici antikorlar genellikle bulunur. *H. pylori*'nin antijen çeşitliliği peptik ülser, kronik gastrit, gastrik kanser ve malt lenfomada birbirinden farklıdır. Farklı antijenler midede T hücre aracılı immün yanıtı uyarır. Örneğin *cagA* peptik ülserde baskın olarak görülmektedir

(Krajden et al., 1989; D'Elis et al., 2003). Epitelde vakuol oluşturması, apoptozu teşvik etmesinin dışında, asit salgılanmasını önleyici, pepsinojen salgısını artırıcı, hücre bölünmesini önleyici, hücreler arası geçirgenliği artırıcı ve mitokondriyal hasar yapıcı etkisi vardır. Ayrıca epitelin yüzeye bakan uç kısmındaki plazma membranında boşlukların oluşmasına yol açarak, çeşitli anyonların lümene geçişine neden olmakta, böylece bakterinin besin sağlamasında önemli bir görev yapmaktadır (Van Doorn et al., 1998).

Mide kanseri oluşumunda oksidatif stresin ve *H. pylori*'ye bağlı gelişen kronik atrofik gastritin önemli rol oynadığı kanıtlanmış olmakla birlikte, yaş, otoimmün faktörler, yetersiz beslenme, kronik iltihap, safra reflüsü, alkol kullanımı, aspirin, tuz gibi birçok faktörün de içinde yer alabileceği, çok etkenli karmaşık bir süreçtir (Eslick, 2006). *H. pylori*'nin patogeneğinde etkili olan enzimler ve etkileri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. *H. pylori*'nin patogeneğinde rol alan enzimler (Mehli, 2007).

Enzim	Etki
Üreaz	<i>H. pylori</i> 'nin asidik olan mide ortamında yaşayabilmesini üreden toksik amonyum üreterek sağlar.
Fosfolipaz	Toksik izolesitin üretir.
Alkol Dehidrogenaz	Asetaldehit üretir.
Proteolitik Aktivite	Proteinleri parçalar.
Hemolitik Aktivite	Eritrositleri parçalar.
Katalaz	Makrofajlarda canlı kalmayı sağlar.
Sodyum Dismutaz	O ₂ metabolitlerini inaktive eder.
Laktat Dehidrogenaz	Piruvatı laktata çevirir.
Piruvat Dekarboksilaz	Piruvatı asetaldehite çevirir.
Piruvat Dehidrogenaz	Piruvatı asetata çevirir.
Aldolaz	Pürin oluşumunu sağlar.
ATPaz	Enerji metabolizmasında yer alır.
Fosfotransferaz ve Fumarat Redüktaz	<i>H. pylori</i> 'nin anaerobik solunumuna imkan sağlar.
Fukosidaz	Mukus tabakasının yapısını bozar.

Nöroaminidaz	Mukus tabakasının yapısını bozar.
Glikosülfataz	Mukus tabakasının yapısını bozar.
N- α -Histamin Metil Transferaz	Midede N- α - metil histamin konsantrasyonunun artmasına neden olur.
Superoksit Dismutaz	Nötrofillerden korunmayı sağlar.
Proteaz	Müsini eriterek hücre savunmasını bozar.

Bakteriyel Patojenitedeki Virulans Etkenleri

H. pylori patogenezinde birçok virulans etken görev alır.

Spiral Şekil, Flagella ve Hareketlilik

H. pylori, yoğun ortamlarda oldukça iyi hareket yeteneğine sahiptir. Aktif hareketlilik ile asit ortamdan hızla geçerek gastrik mukus tabakasını içine girer. Mukus tabakasında aktif hareketini devam ettirir. Kamçının kılıf membranı, proteinler ve lipopolisakkaritlerden oluşur. Büyük bir olasılıkla bu kılıf, kamçı filamentlerini gastrik asitlikten korumaktadır. Kamçı filamentleri FlaA ve FlaB olmak üzere iki farklı flagellin proteini içerir. *H.pylori*'nin hareketli oluşu en önemli virulans etmeni olarak kabul edilmektedir (Go ve Crow, 2000).

Adhezinler

H. pylori epitel hücrelere tutunabilmek için adezinler oluşturur. *H. pylori* mide epitel hücrelerine tutunabilmek için 5 farklı adhezin kullanmaktadır. Bunlardan kamçı membranında taşıdığı HpaA proteini ve dış membranında yer alan HspA daha önce belirlenmiştir. Buna ek olarak dış membran yapısında 19 yeni lipoprotein bulunmuştur. Bunlardan çok azının işlevi belirlenebilmiş, bazılarının ise bakterinin yapışma özelliğine katkı sağladıkları gösterilmiştir (Yu et al., 2002).

Üreaz

Üreaz; üreyi katalize ederek amonyak ve bikarbonat oluşumunu sağlayan yüksek molekül ağırlıklı bir enzimdir. *H. pylori*'nin üreaz enzimi 550 kilodalton (kDa) ağırlığında heksamerik bir moleküldür. Ürenin amonyum iyonu ve suya hidrolizini sağlayan bu enzim gastrit oluşumunda önemli bir görev yapmaktadır. *H. pylori* üreazı, bakteriyel üreazlar arasında benzersizdir. *H. pylori* patogenezinde önemli etkileri olduğu son araştırmalar ile de

gösterilmiştir. Üreaz hidrolizi ile üretilen amonyak, mide epitel hücreleri üzerinde toksik etkilere neden olabilir (Yu et al., 2002; Bölek, 2006).

H. pylori'nin ağız yoluyla geçişinden sonra, mukus içinde artan hareketi ile kendisine uygun ortama ulaşmakta, adezinleri ile yapışıp, üreaz enzimi ile çevresindeki asit ortamı nötralize etmektedir (Sandıkçı ve Köksal, 1996; Develioğlu ve Gedik 2001; Kusters et al., 2006; Nazlıgül ve Ağbaba, 2010).

H. pylori ile İlişkili Gastrik Hastalıklar

H. pylori, dünyada en sık rastlanılan hastalık etkenlerinden biri olup, dünya nüfusunun yarısı bu organizma ile enfektedir. *H. pylori* enfeksiyonu ile karşılaşma riski yaşla ve sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü ile orantılı olarak artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yıllık *H. pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı % 0,5-1 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 10 civarındadır. Dünya nüfusunun % 50'sinden fazlasını enfekte eden *H. pylori*, enfekte kişilerin % 20-30'unda yaşamı tehdit edebilen duodenal ülser, gastrik ülser, mide kanseri ve MALT lenfoma gibi hastalıkların gelişmesine sebep olabilmektedir (Pounder et al., 1995; Stolte, 1994; Everhart, 2000; Suerbaum and Michetti, 2002; Makola Di Peura and Crowe, 2007). Ülkemizde de *H. pylori* görülme sıklığı oldukça yüksektir. Nüfusun % 80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır (Altındiş ve Özdemir, 2003; Kadanalı ve Özkurt, 2004; Nurver vd., 2006; Nağıyev, 2007).

H. pylori ile enfekte bireylerin tümünde kronik gastrik iltihap gelişmekte, fakat genellikle belirti vermeden ilerlemektedir. Peptik ülser hastalığı öncelikle sebebi tahmin edilemeyen tipte gelişir. Bununla birlikte; aspirin kullanımı, Zollinger Ellison sendromu, Crohn hastalığı, bazı inflamatuvar bozukluklara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Peptik ülserin sebebi tahmin edilemeyen formları, tüm vakaların % 60-95'ini temsil etmektedir; hemen hepsinden *H. pylori* sorumlu tutulmaktadır. *H. pylori* gastrik ülserin % 70-90'ını, duodenal ülserin ise % 90-100'ünü oluşturmaktadır. Antral gastrit ve peptik ülserlerin yıllar sonra, özellikle, gastrik kanser öncüsü olan atrofik gastrit geliştirmesi, bu etkenin yaptığı enfeksiyonların en önemli sonuçlarından biridir. Bu hastalarda adenokarsinomlar, en sık rastlanan kanser türüdür.

Ülcersiz dispepsi birçok faktöre bağlı bir sendromdur ve *H. pylori* bu hastaların belirtilerinden sorumlu faktörlerden biridir. *H. pylori* ile enfekte ve aşırı asit salgılanımı olan kişiler mide ülseri, mide kanseri ve duodenum ülseri için büyük risk taşırlar (Tablo 5.).

Tablo 5. *H. pylori* enfeksiyonu ve mide kanseri ilişkisi (Sönmez, 2002).

İkincil Etkenler	<i>H. pylori</i> Enfeksiyonu
Genetik Faktörler	↓ Akut Gastrit
Genetik	↓ Kronik Aktif Gastrit
Alışkanlıklar (sigara, alkol vd.)	↓ Kronik Atrofik Gastrit
Vitamin Yetersizliği (C, A, E)	↓ İntestinal Metaplazi
Çinko, Kalay Eksikliği	↓ Displazi
Bakteriye Ait Virülans Faktörler	↓ Mide kanseri

Sonuç

H. pylori, dünyada en sık rastlanılan hastalık etkenlerinden biri olup, dünya nüfusunun yarısı bu mikroorganizma ile enfektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, *H. pylori* görülme sıklığının, ülke ve toplumların gelişmişlik düzeyleri ile büyük paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur. Tüm dünya nüfusunda enfeksiyon riski yaşla ve sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yıllık *H. pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı % 0,5-1 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 10 civarındadır. Dünya nüfusunun % 50'sinden fazlasını enfekte eden *H. pylori*, enfekte kişilerin % 20-30'unda yaşamı tehdit edebilen duodenal ülser, gastrik ülser, mide karsinomu ve MALT lenfoma gibi hastalıkların gelişmesine sebep olabilmektedir (Pounder et al., 1995; Stolte, 1994; Everhart, 2000; Suerbaum and Michetti, 2002; Makola Di Peura and Crowe, 2007, Güner ve Telli, 2012). Schwizer vd. (2013), İsviçre, Almanya, İngiltere ve Avusturya dahil olmak üzere çok merkezli olarak gerçekleştirdikleri çalışmada; reflü şikayeti olan 589 hastanın 189'unda (% 34) *H. pylori* tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Ülkemizde ise *H. pylori* görülme sıklığı oldukça yüksektir. Nüfusun % 80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır (Altındış ve Özdemir, 2003; Kadanalı ve Özkurt, 2004; Nurver vd., 2006; Nağıyev, 2007). 16-20 yaş grubunda % 68, 21-30 yaş grubunda % 72 olarak

belirlenmiştir (Sönmez, 2002). 487 hasta (194 kadın, 293 erkek) üzerinde yürütülen bir çalışmada, hastalardan elde edilen antral biyopsi örneklerine kültür yöntemi uygulanmıştır. Çalışmalar sonucunda % 76.2'si kadın ve % 81.2'si de erkek hastalara ait olmak üzere % 79.2'sinde *H.pylori* varlığını tespit etmiştir (Yetkin, 2006). Ülkemizde *H. pylori*'ye dair herhangi bir belirti göstermeyen bireylerde görülme sıklığı; 0-5 yaş grubunda % 28, 6-10 yaş grubunda % 44, 11-15 yaş grubunda % 69'dur. Ülkemizde *H. pylori* enfeksiyonunun erken yaşlardaki görülme sıklığının bu derece yüksek oluşu, sosyoekonomik durum, bilinç düzeyi ve geleneksel yaşam koşullarına bağlanmıştır.

Kaynaklar

1. Falush, D., Wirth, T., 2003. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science*, 299, 1582-1585.
2. Wirth, T., Wang, X., Linz, B., Novick, R.P., Lum, J.K., Blaser, M., Morelli, G., Falush, D., Achtman, M., 2004. Distinguishing human ethnic groups by means of sequences from *Helicobacter pylori*: lessons from Ladakh. *Proc Natl Acad Science USA*, 101, 4746-4751.
3. Marshall, B.J., 1989. History of the discovery of *Campylobacter pylori*. In: Blaser MJ, ed. *Campylobacter pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*. New York: Igaku Shoin Medical Publishers, 7-23.
4. Hopkins, J.R. and Morris, G., 1994. *Helicobacter pylori*, The missing link in perspective. *The American Journal of Medicine*, 97, 265-277.
5. Köksal, F., 2002. *Helicobacter pylori*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1643-7.
6. Marshall, B.J., Warren, J.R., 1984. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 21, 1311-1315.
7. Yula, E., 2009. Bölgemizden İzole Edilen *Helicobacter pylori* Suşlarının Moleküler Epidemiyolojik Özelliklerinin Tespiti. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 147 sayfa, Adana.
8. Sly, L.I., Bronston, M.A., Browman, J.P., 1993. The phylogenetic position of *Helicobacter nemestrinea*. *International Journal Syst Bacteriology*, 43, 386-387.
9. Goodwin, C.S., Worsley, B.W., 1993. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clinical North American*, 22, (1), 15-19.
10. Dunn, B.E., Cohen, B., Blaser, M.J., 1997. *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Review*, 10, (4), 720-741.
11. The European *Helicobacter pylori* Study Group. 1997. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report *Gut*, 41, 8-13.
12. Kusters, G.J., van Vliet, A.H.M., Kuipers, J.E., 2006. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection, *American Society for Microbiology. Clinical Microbiology Reviews*, 9, 3, 449-490.
13. Mehli, M., 2007. Üst Gastrointestinal Sistem *Helicobacter pylori* İnfeksiyonlarında cagA ve vacA Gen varlığının Spesifik IgA Üzerine Etkisi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Gaziantep.
14. Güner, A., Telli, N., 2012. *Helicobacter pylori*: Yeni Bir Gıda Patojeni mi? *Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 9(1) 51-63.
15. Saxena, R.K., Aziz, A.S., Kalakar, M., G., Milse Bol, J.P., Suryakar, A.N., Tabita, B., Shiraatti, V.D., Medikeri, R.S., 2013. Presence of *Helicobacter pylori* Detected by PCR in Saliva of Male Smokers and Non Smokers with Chronic Periodontitis, *British Journal of Medicine & Medical Research* 3(2): 329-340
16. Nomura, A, G.N., Stemmermann, P.H., Chyou, I., Kato, G.I., Perez-Perez, Blaser M.J., 1991. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *New England Journal Medicine*, 325, 1132-1136.

17. Forman, D., 1995. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Therapy*, 9, (2), 71-76.
18. Everhart, J.E., 2000. Recent developments in the epidemiology of *H. pylori*. *Gastroenterology clinics of North America*, 29, 559-579.
19. Ferguson, Jr. D.A, Patel, N.R., Mayberry, W.R., 1997. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *Journal of Clinical Microbiology*, 31, 2802-2804.
20. Vaira, D., Gatta, L., Ricci, C., Miglioli, M., 2002. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Therapy*, 16, (1), 16-23.
21. Karezewska, E, Konturek, J.E., Konturek, P.C., 2002. Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *Helicobacter pylori*. *Digestive Diseases and Sciences*, 47, 978-986.
22. Altındış, M., Özdemir M., 2003. *Helicobacter pylori* ve Tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2, 1-12.
23. De Schryver, A., Van Winckel, M., Cornelis, K., Moens, G., Devlies, G., De Backer, G., 2006. *Helicobacter pylori* infection: further evidence for the role of feco-oral transmission. *Helicobacter*, 11, 523-528.
24. Azevedo, N.F., Guimaraes, N., Figueiredo, C., Keevil, C.W., Vieira, M.J., 2007. A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Critical Review Microbiology*, 33, 157-69.
25. Makola Di Peura, D.A., Crowe, S.E., 2007. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41, 548-558.
26. Dağekin, E.M., 2006. Farangeal ve Palatin Tonsillerde Hızlı Üreaz Testi ve İmmünohistokimyasal Analiz Yöntemiyle *Helicobacter pylori* Kolonizasyonunun Araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul. 48 syf.
27. Van Doorn, L.J, Figueriredo, C., Rossau, R., Jannes, G., Van Asbroeck, M., Sousa, J.C., Carneiro, F., Quinty, W.G.V., 1998. Typing of *Helicobacter pylori vacA* Gene and Detection of *cagA* Gene by PCR and Reverse Hybridization *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 36, No. 5, 1271-1276.
28. Özkaya, İ.A., 2005. Hemodiyaliz hastalarında *H. pylori* enfeksiyonu sıklığı ve bunun dispeptik yakınmalarla ilişkisi. *Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi*, s:7-8.
29. Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., 1991. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New England Journal Medicine* 325, 1127-31
30. Graham, J.R., 1995. *Helicobacter pylori*: human pathogen or simply an opportunist? *Lancet*, 345, 1095-1097.
31. Taylor, D.N., Blaser, M.J., 1991. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. *Epidemiol Reveiw*, 13, 42-59.
32. Tünger, Ö., 2008. *Helicobacter pylori* İnfeksiyonları. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 22, (2), 107-115
33. Das, J.C., Paul, N., 2007. Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter*. *Indian Journal of Pediatr*, 74, 287-290.
34. Krajden, S., Fuksa, M., Anderson, J., Kempston, J., Boccia, A., Petrea, C., Babida, C., Karmali, M., Penner, J.L., 1989. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *Journal of Clinical Microbiology*, 27, (6), 1397-1398.
35. D'Elis, M.M., Amedei, A., Del Prete, G., 2003. *Helicobacter pylori* antigenspecific T- cell responses at gastric level in chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Microbes and İnfektion*; 5, 723-730.
36. Eslick, G.D., 2006. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World Journal of Gastroenterology*, 12, 2991-2999.
37. Go, M.F., Crowe, S.E., 2000. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*, 29, 649-671.
38. Yu, J., Leung, W.K., Go, M.Y., Chan, M.C., To, K.F., Neg, E.K., 2002. Relationship between *Helicobacter pylori* *babA2* status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut*, 51, 480-484.
39. Bölek, B.K., 2006. Türkiye'deki *Helicobacter pylori* CAGA 3' Geninin DNA Dizi Analizi, *Fatih Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi*, 4-10.
40. Sandıkçı, M., Köksal, F., 1996. *Helikobakter* enfeksiyonları. *Topçu, A, Söyletir G, Doğanay M. (Eds.), Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. S, 1005-1009.*

41. Develioğlu, H., Gedik, R., 2001. Çeşitli Yönleriyle *Helicobacter pylori*. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi Cilt 4, sayı 2, 132-134.
42. Nazlıgöl, Y., Ağbaba, E., 2010. Günümüzde *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu Teşhisinde Kullanılan Testlerin Üstünlükleri ve Zaafıları. Bidder Tıp Bilimleri Dergisi, 2, 1, 37-40.
43. Pounder, R.E., Neg, D., 1995. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Therapy, 9, 2, 33-39.
44. Stolte, M., Eidt, S., Bayerdorffer, E., 1994. *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoma. Proceedings of the Helicobacter pylori. Basic mechanisms clinical cure in Helicobacter. In: Hunt RH, Tygat GNJ, editors. Dordrecht:Kluwer Academie Publisher, 498-503.
45. Suerbaum, S., Michetti, P., 2002. *Helicobacter pylori* infections. New England Journal Medicine, 347, 1175-1186.
46. Kadanalı, A., Özkurt Z., 2004. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları. Klimik Dergisi, 17, (3), 146-50.
47. Nurver, T., Necdet, S., Ayşe, K., Fikret, S., 2006. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim dalı check-up polikliniği'ne başvuran hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve bunu etkileyen faktörler. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 37, 1-4.
48. Nağıyev, T., 2007. Gastroduodenal Patolojisi Olan Hastalardan Alınan Mide Biyopsisi Örneklerinde *Helicobacter pylori* Prevalansının ve Genotiplerinin Belirlenmesi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji AD. Doktora Tezi, s:61-79.
49. Sönmez, C., 2002. *Helicobacter pylori* İnfeksiyonu Tanısında Yeni Yaklaşımlar. Güncel Gastroenteroloji Dergisi, 6, 3, 137-146.
50. Schwizer, W., Menne, D., Schütze, K., Vieth, M., Goergens, R., Malfertheiner, P., Sheu, B.S., Wu, J.J., Lo, C.Y., Wu, J.H., Chen, Y.S., Lin, M.D., 2002. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium- containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 16, (9), 1669-1675.
51. Yetkin, M., 2006. Mide Duedenum Hastalıklarında İzole Edilen *Helicobacter* Suşlarında Amoksisilin, Klaritromisin, Tetrasiklin, Metranidazol ve Rifampisin Direncinin Agar Dilüsyon Yöntemiyle Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Adana.