T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GASTRODUODENAL PATOLOJİLERLE HELİCOBACTER PYLORİ CAGL (SİTOTOKSİNLE İLİŞKİLİ GEN L) POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ

DOĞUKAN ÖZBEY

DANIŞMAN
PROF. DR. BEKİR S. KOCAZEYBEK

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MİKROBİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI

ÖĞRENCİNİN

Numarası	: 2701170001
Adı Soyadı	: Doğukan ÖZBEY
Anabilim Dalı	: Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Programı	: Mikrobiyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı
Tez Savunma Sınav Tarihi	: 03.07.2020
Tez Savunma Sınav Saati	: 10.00
Öğretim Yılı/Dönemi	: 2019-2020 Bahar

MEVCUT TEZİN

Tez Adı	Gastroduodenal patolojilerle *Helicobacter pylori* CagL (Sitotoksinle İlişkili Gen L) Polimorfizmi İlişkisi
Yabancı Dilde Tez Adı	Relationship Between Gastroduodenal Pathologies and *Helicobacter pylori* CagL (Cytotoxine Associated Gene L) Polymorphism

Yukarıda bilgileri sunulan öğrencinin tez savunma sınavı "İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği"ne uygun olarak yapılmış ve jüri OY BİRLİĞİ ile tezin KABULÜNE karar vermiştir.

JÜRİ TARAFINDAN DÜZELTİLEN TEZİN

Tez Adı	
Yabancı Dilde Tez Adı	

Prof. Dr. Bekir S. KOCAZEYBEK
Danışman

Prof. Dr. Ömer KÜÇÜKBASMACI
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Hayriye KIRKOYUN UYSAL
Jüri Üyesi

BEYAN

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

Doğukan Özbey (İmza)

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Akademik hayata attığım ilk adımdan itibaren yüksek lisans eğitimim boyunca akademik ve bilimsel desteğini benden esirgemeyen ve yanındaki herkese ailesindenmiş gibi davranan tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Bekir S. KOCAZEYBEK'e,

Yetişmemde emekleri geçen Anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Ömer KÜÇÜKBASMACI ve Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Sn. Prof. Dr. Arif KAYGUSUZ, Prof. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ, Prof. Dr. Gökhan AYGÜN, Prof. Dr. Kenan MİDİLLİ, Prof. Dr. Hrisi BAHAR TOKMAN, Prof. Dr. Fatma KÖKSAL ÇAKIRLAR, Prof. Dr. Sevgi ERGİN, Doç. Dr. Erdal POLAT ve PhD. Mert Ahmet KUŞKUCU'ya,

Bu tez projesi de dahil olmak üzere bilimsel çalışmalar için hasta örneklerinin eldesinde yardımcı olan İç Hastalıkları Anabilim dalı Gastroenteroloji Bilim Dalından Sn. Prof. Dr. Kadir BAL'a, Genel Cerrahi Anabilim Dalından Sn. Prof. Dr. İhsan TAŞÇI ve Uzm. Dr. Süleyman DEMİRYAS'a, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalından Sn. Dr. Öğr. Üyesi Nuray KEPİL ve ekiplerine,

Tezimin planlanmasından itibaren her aşamasında manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Sn. Doç. Dr. Suat SARIBAŞ'a,

Tez Projesinin çalışma süresince moleküler çalışmalar temelinde yardımlarını gördüğüm Sn. Doç. Dr. Mehmet DEMİRCİ'ye,

Anabilim dalımızın değerli öğrencileri, M.Sc. Harika Öykü DİNÇ, M.Sc. Zeynep GÜNGÖRDÜ DALAR, M.Sc. Zeynep TANER, M.Sc. Eylül Yağmur DOĞANAY, M.Sc. Esra BAKIR, M.Sc. Aylin DAĞ GÜZEL ve M.Sc. Ebru YÜCEBAĞ ve Uzm. Öğr. Dr. Seher AKKUŞ'a

Başta fakültemiz Seroloji/ELISA birimi olmak üzere kürsümüzde görevli tüm personele ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim sevgili arkadaşlarım ve aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2019-34090

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... XİV
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ XV
ÖZET ..... XVİİİ
ABSTRACT ..... XİX
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Helicobacter pylori 4
2.1.1. *Helicobacter pylori* tarihçesi 4
2.1.2. *Helicobacter pylori*'nin mikrobiyolojik ve biyokimyasal özellikleri 5
2.1.3. *Helicobacter pylori*'nin epidemiyolojisi ve bulaşındaki bazı risk faktörleri 6
2.1.3.1. Mesleki risk faktörleri 6
2.1.3.2. Su kaynakları, içme ve kullanma suları 7
2.1.3.3. Yiyecekler 7
2.1.4. *Helicobacter pylori*'nin prevalansı 7
2.1.5. Helicobacter pylori'nin patogenezi 8
2.1.5.1. Gastroduodenal sistemle ilişkili midenin bölümleri ve midenin antrumaa yakın duodenal bölgesi ile proksimale yakın özofajiyal bölgelerin yapıları ve görevleri 9
2.1.5.2. Midenin epitel dokusu ve gastrik bezler 10
2.1.5.3. Midenin asit salgısı 10
2.1.5.4. Midenin boşalmasının kontrolü 11
2.1.5.5. *Hp*'nin virülans faktörleri 12
2.1.5.6. Konağa bağlı mekanizmalar-immün yanıt ve immün yanıtla beraer gelişen immünpatogenez 18
2.1.5.7. Çevresel faktörler 21
2.1.6. *Helicobacter pylori* ile direkt ilişkili hastalıklar 21

2.1.6.1. Dispepsi....22
2.1.6.2. Gastrit....23
2.1.6.3. Peptik Ülser Hastalığı....24
2.1.6.4. Gastrik Kanser (Mide Kanseri)....24
2.1.6.5. Gastrik Mukoza İlişkili Lenfoid Doku (MALT) Lenfoma....29
2.1.6.6. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)....30
2.1.7. *Helicobacter pylori* ile ilişkili komplikatif hastalıklar....30
2.1.7.1. Demir Eksikliği Anemisi....30
2.1.7.2. Trombositopenik purpura....30
2.1.8. Helicobacter pylori'nin yararı yönünde ilişkilendirilen hastalık: Alerjik Astım....31
2.1.9. *Helicobacter pylori* tanı yöntemleri....32
2.1.9.1. Endoskopi....32
2.1.9.2. Histoloji....33
2.1.9.3. Hızlı Üreaz Testi (HÜT)....33
2.1.9.4. Bakteriyolojik kültür....34
2.1.9.5. Moleküler Yöntemler....35
2.1.9.6. Üre Nefes Testi (ÜNT)....40
2.1.9.7. Seroloji....40
2.1.9.8. Dışkı Antijen Testi (DAT)....41
2.1.10. *Helicobacter pylori* Tedavisi....42
2.1.11. *Helicobacter pylori*'ye karşı korunma....44
3. GEREÇ VE YÖNTEM....45
3.1. Çalışma tasarımı, planlanması ve olguların belirlenmesi....45
3.2. *Helicobacter pylori* varlığının saptanması ve hasta örneklerinin eldesi....47
3.3. DNA İzolasyonu....49
3.4. *glmM* (*ureC*) gen bölgesinin saptanması....49
3.5. *Hp/cagA* bölgesi gen amplifikasyonu ve tanımlanması....51
3.6. *cagL* bölgesi gen amplifikasyonu ve tanımlanması....51
3.7. Bu çalışma kapsamında projeye dahil edilen 9 NÜD olgusunun DNA izolasyonu, *cagA* ve *cagL* bölgesi amplifikasyonu ve tanımlanması....53
3.8. Bu çalışma kapsamında *cagL* (sitotoksinle ilişkili gen L) bölgesi (nükleotid/amino asit) polimorfizmlerinin belirlenmesi....54

3.8.1. *cagL* bölgesinin gen doğrulanması 54
3.8.2. PZR ile *cagL* bölgesinin ürünlerinin saflaştırılması ve dizilenmesi (sekanslanması) 58
3.8.3. *Hp*/CagL proteininin amino asitlerinin diziliminin belirlenmesi 61
3.8.4. *Hp*/CagL proteinindeki amino asit polimorfizmlerinin belirlenmesi 61
3.9. İstatistiksel analiz 62
4. BULGULAR 63
5. TARTIŞMA 144
KAYNAKLAR 162
HAM VERİLER 182
FORMLAR 183
ETİK KURUL KARARI 184
PATENT HAKKI İZNİ 185
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 186
ÖZGEÇMİŞ 187

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1. Primer Tümör evresinde kullanılan sınıflandırmalar 26
Tablo 2-2. Metastaz yapılan lenf bezi sayısına göre kullanılan sınıflandırmalar 26
Tablo 2-3. Uzak metastaz varlığına göre kullanılan sınıflandırmalar 27
Tablo 2-4. AJCC ve UICC'ye göre mide kanseri evreleri..... 28
Tablo 2-5. DNA ve RNA'da görülen bazların kısa kodları (Cornish Bowden 1985)..... 39
Tablo 2-6. ACG'nin önerdiği *Hp* eradikasyon tedavisi rejimleri..... 43
Tablo 3-1. *glmM* (*ureC*) gen bölgesi saptanmasında her bir örnek için reaksiyon hacimleri 50
Tablo 3-2. *glmM* (*ureC*) gen bölgesi qPCR amplifikasyon aşamaları..... 50
Tablo 3-3. *Hp/cagA* amplifikasyonunda kullanılan primer'lar ve çalışmanın termal profili 51
Tablo 3-4. cagL genopozitifliğini belirlemede kullanılan Forward ve Reverse primerler 52
Tablo 3-5. 45682 sayılı proje kapsamında elde edilen *Hp* pozitif olguların endoskopik bulguları, demografik verileri ve *cagA*-*cagL* sonuçları 53
Tablo 3-6. *Hp/cagL* polimorfizmi belirlemek için kullanılan primer dizileri..... 54
Tablo 3-7. Hp/cagL primer stok solüsyon hazırlamak için kullanılan moleküler mikrobiyolojik su miktarları 55
Tablo 3-8. İlk PZR aşaması için kullanılan reaksiyon tüplerinin içeriği 57
Tablo 3-9. İlk PZR aşamasının termal profili 57
Tablo 3-10. İkinci PZR aşaması için kullanılan reaksiyon tüplerinin içeriği 58
Tablo 3-11. İkinci PZR aşamasında kullanılan termal profil..... 59
Tablo 4-1. Çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik verileri, kanser tutulum bölgeleri ve Hp/cagA, Hp/cagL sonuçları*. 63
Tablo 4-2. Çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik verileri, endoskopik ve histopatolojik bulguları ile birlikte Hp/cagA ve Hp/cagL sonuçları..... 64
Tablo 4-3. Çalışma ve kontrol grubu olgularının Hp DNA izolatlarında saptanan CagL proteininin amino asit (a.a.) dizilimleri. 73
Tablo 4-4. *Hp* 26695 referans kökenindeki CagLHM bölgesi nükleotid ve a.a. ile araştırmaya dahil edilen çalışma ve kontrol grubu olguların DNA izolatlarından saptanan polimorfik nükleotidler ve ona karşılık gelen amino asitleri. 84

Tablo 4-5. GK grubu olgularda saptanan cagLHM bölgesinin tek sıralı amino asit polimorfizlerinin ve AAPK (2, 3 ve 4 sıralı)'lerin sıklık olarak dağılımı 86
Tablo 4-6. DÜ olgularında saptanan cagLHM bölgesinin tek sıralı amino asit polimorfizlerinin ve AAPK(2, 3 ve 4 sıralı)'lerin sıklık olarak dağılımı 87
Tablo 4-7. NÜD olgularında saptanan cagLHM bölgesi tek sıralı amino asit polimorfizlerinin ve AAPK(2, 3 ve 4 sıralı)'lerin sıklık olarak dağılımı 88
Tablo 4-8. GK'li olgularda, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimini içeren AAPK'lerin dağılımı 90
Tablo 4-9. DÜ'lü olgularda cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimini içeren AAPK'lerinin dağılımı 91
Tablo 4-10. NÜD'li olgularda cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimini içeren AAPK'lerinin dağılımı. 92
Tablo 4-11. GK+DÜ toplam çalışma grubunda CagLHM bölgesi protein amino asit polimorfizmlerinin tek, iki, üç, dört ve beş sıralı polimorfizmlerin sıklık sırasına göre dağılımı* 94
Tablo 4-12. GK grubu olgularda, cagLHM bölgesi dışında tespit edilmiş olan cagL tek sıralı amino asit polimorfizmlerinin dağılımı 96
Tablo 4-13. DÜ grubu olgularda, cagLHM bölgesi dışında tespit edilmiş olan cagL tek sıralı amino asit polimorfizmlerinin dağılımı 97
Tablo 4-14. NÜD grubu olgularda, cagLHM bölgesi dışında tespit edilmiş olan cagL tek sıralı amino asit polimorfizmlerinin dağılımı 98
Tablo 4-15. Çalışma ve kontrol grubu olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri bakımından karşılaştırılması. 100
Tablo 4-16. Çalışma ve kontrol grubu olgularının cagLHM bölgesinde saptanan 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden karşılaştırılması 101
Tablo 4-17. Çalışma ve kontrol grubu olguların, cagLHM bölgesinde saptanan üç sıralı a.a.'ları içeren AAPK'ler yönünden karşılaştırılması. 102
Tablo 4-18. Çalışma ve kontrol grubu olguların, cagLHM bölgesindeki 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden karşılaştırılması 103
Tablo 4-19. GK ve NÜD grubu olgularının, cagLHM bölgesindeki beş sıralı (58-62) a.a dizilimindeki AAPK'ler yönünden karşılaştırılması. 105
Tablo 4-20. DÜ ve NÜD grubu olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) a.a. dizilimindeki AAPK'ler yönünden karşılaştırılması 106

Tablo 4-21. GK+DÜ ve NÜD grubu olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) a.a. dizilimindeki AAPK'ler yönünden karşılaştırılması 107
Tablo 4-22. Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri yönünden karşılaştırılması 108
Tablo 4-23. Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların cagLHM bölgesindeki 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından karşılaştırılması. 109
Tablo 4-24. Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden karşılaştırılmaları. 110
Tablo 4-25. Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri işeren AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları 111
Tablo 4-26. GK ve NÜD gruplarındaki kadın olgularının, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları. 113
Tablo 4-27. DÜ ve NÜD gruplarındaki kadın olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları .. 114
Tablo 4-28. GK+DÜ ve NÜD gruplarındaki kadın olgularının, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları 115
Tablo 4-29. Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri yönünden karşılaştırılması. 117
Tablo 4-30. Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinde saptanan 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK yönünden karşılaştırılması..... 118
Tablo 4-31. Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları..... 119
Tablo 4-32. Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından karşılaştırılmaları. 120
Tablo 4-33. GK ve NÜD gruplarındaki erkek olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) a.a. dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları. 122
Tablo 4-34. DÜ ve NÜD gruplarındaki erkek olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları 123

Tablo 4-35. GK+DÜ ve NÜD gruplarındaki erkek olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki, AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları. 124
Tablo 4-36. Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri bakımından karşılaştırılması. 125
Tablo 4-37. Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58. ve 59. sıralı a.a.'leri içeren AAPK'ler bakımından karşılaştırılması. 126
Tablo 4-38. Çalışma grupları ve kontrol grubundaki < 55 yaş olguların, , cagLHM bölgesinde 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitlerde saptanan AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları. 127
Tablo 4-39. Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından karşılaştırılmaları. 128
Tablo 4-40. GK ve NÜD gruplarındaki, <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları 130
Tablo 4-41. DÜ ve NÜD gruplarındaki, <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları 131
Tablo 4-42. GK+DÜ ve NÜD gruplarındaki, <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler yönünden karşılaştırmaları 132
Tablo 4-43. Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri yönünden karşılaştırılması. 133
Tablo 4-44. Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde, 58. ve 59. sıralı amino asitlerde saptanan AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları 134
Tablo 4-45. Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitler'de saptanan AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmalar. 135
Tablo 4-46. Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgelerindeki 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitler'de saptanan AAPK bakımından yapılan karşılaştırmaları. 136
Tablo 4-47. GK ve NÜD gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları. ... 138

Tablo 4-48. DÜ ve NÜD gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM ≥55 yaş olguların cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları. 139
Tablo 4-49. GK+DÜ ve NÜD gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırmaları. 140
Tablo 4-50. GK grubu olguların bağımsız değişkenlerine dönük yapılan çok değişkenli (multiple variete logistic regression) analizde saptanan sonuçlar 141
Tablo 4-51. DÜ grubu olguların bağımsız değişkenlerine dönük yapılan çok değişkenli (multiple variete logistic regression) analizde tespit edilen sonuçlar 142
Tablo 4-52. GK+DÜ grubu olguların bağımsız değişkenlerine dönük çok değişkenli (multiple variete logistic regression) analizde belirlenen sonuçlar 143

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Helicobacter pylori (https://www.news-medical.net sitesinden alınmıştır) 5
Şekil 2-2. Midenin anatomisi 9
Şekil 2-3. Midenin bölümleri (www.turkcerrahi.com sitesinden alınmıştır) 12
Şekil 2-4. cagPAI gen bölgesi 12
Şekil 2-5. Hp 26695'in CagL proteininin kristal yapısı 15
Şekil 2-6. *Helicobacter pylori vacA* gen bölgesi 16
Şekil 2-7. *Helicobacter pylori vacA* geninin p55 ucunun yapısal modeli 16
Şekil 2-8. *Helicobacter pylori* üreaz gen bölgesi 18
Şekil 2-9. GLOBOCAN verilerine göre 2018'de yeni olgu düzeyinde ve ölüme sebep olma bakımından en sık görülen kanser tipleri 25
Şekil 2-10. Histopatolojik olarak Giemsa (Solda) ve Hematoksilen+Eozin (Sağda) ile boyanmış Helicobacter pylori görüntüsü 33
Şekil 2-11. At Kanı eklentili Brucella Agar'da üremiş Hp kolonileri 35
Şekil 2-12. Pozitif sonuç vermiş bir HpSA ICA testi (İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD Laboratuvarı, Seroloji/ELISA Birimi) 42
Şekil 3-1. Tez çalışmasında kullanılacak örneklerin belirlenmesindeki iş akış şeması .. 47
Şekil 3-2. Hp/cagL polimorfizmi belirlemek için kullanılan primer stok solüsyonları (solda), Primer stok solüsyonu hazırlamada kullanılan Moleküler Mikrobiyoloji için su (sağda) 55
Şekil 3-3. GK olgularından ilk 8 olguya ait elektroforez görüntüsü 59
Şekil 3-4. ExoSap (Thermo Fisher, Massachusetts, ABD) 60
Şekil 4-1. Çalışma ve kontrol grubu olgularının cagL bölgesinde saptanan nükleotid dizileri (GK'li tüm olguların nükleotid dizilimi ve polimorfizmleri verilmiş olup, DÜ ve NÜD olgularının verileri sayfa düzeninden dolayı gösterilememiştir) 82
Şekil 4-2. Çalışma ve kontrol grubu olgularının CagL proteininin amino asit dizilimi (GK'li tüm olguların CagL proteini amino asit dizilimi verilmiş olup, DÜ ve NÜD olgularının verileri sayfa düzeninden dolayı gösterilememiştir) 82
Şekil 4-3. Çalışmaya dahil edilen olgular ile ATCC Hp 26695 DNA izolatlarının CagL proteinlerindeki amino asit polimorfizmlerine göre oluşturulan filogenetik ağaç 83

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

a.a.	: Amino asit
AAPK	: Amino asit polimorfizm kombinasyon
ACG	: Amerikan gastroenteroloji derneği (American comitee on gastroenterology)
AJCC	: Amerikan Kanser birliği
AKG	: Aktif kronik gastrit
AMX	: Amoksisilin
ATCC	: American Type of Culture Collection
babA, babB, babC	: Kan grubu antijenlerine bağlanan adezin A, B, C
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BLI	: Blue-Laser Imaging
bp	: Baz çifti
CagA	: Sitotoksinle ilişkili gen A
CagL	: Sitotoksinle ilişkili gen L
CagLHM	: CagL Hiperdeğişken Motif
CagPAI	: Sitotokinle ilişkili gen patojenite adası
CCK	: Kolesistokinin
CLR	: Klaritromisin
CO_2	: Karbondioksit
CsCl	: Sezyum Klorid
DAT (SAT)	: Dışkı antijen testi (Stool antigen test)
DC	: Dendritik hücre
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dupA	: Duodenal ülseri teşvik eden gen A
DÜ	: Duodenal Ülser
EHMSG	: Avrupa Helicobacter ve Mikrobiyota çalışma grubu
EIA	: Enzyme immunoassay
ELISA	: Enzyme-linked immunsorbent assay
EPIYA	: Glutamik asit-Prolin-İzolösin-Tirozin-Alanin motifi
EtBr	: Etidyum Bromid
E-Test	: Epsilometer Test

FEANE : Fenilalanin-Glutamik Asit-Alanin-Asparajin-Glutamik asit motifi

GALT : Bağırsak ile ilişkili lenfoid doku (Gut associated lymphoid tissue)

GD : Gastroduodenal

GK : Gastrik Kanser

GÖRH : Gastro

GÜ : Gastrik Ülser

H+E : Hematoksilin+Eozin boyama

HCl : Hidroklorik Asit

Hp : Helicobacter pylori

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

HpSA : Helicobacter pylori dışkı antijeni

HÜT (RUT) : Hızlı Üreaz Testi (Rapid urease test)

IARC : International Agency for Research on Cancer

ICA : Immunocromotographic assay

Ig : Immunoglobulin

IL : İnterlökin

ITGA5B1 : Integrin α5β1

ITP : İmmünotrombositopenik purpura

iceA : Epitel ile temasla indüklenen gen A

kDa : Kilodalton

LAMP : Loop-mediated isothermal amplification

LCI : Linked color imaging

LEV : Levofloksasin

LP : Linitis plastika

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

MİK : Minimum İnhibitör Konsantrasyon

N_2 : Azot

NALT : Nazofarinks ile ilişkili lenfoid doku (Nasopharinx associated lymphoid tissue)

NaOH : Sodyum Hidroksit

NLR : NOD-benzeri reseptör

NSAİİ : Non-Steroid anti enflamatuvar ilaç

NÜD : Non-Ülser Dispepsi

O_2 : Oksijen

oipA : Dış enflamatuvar protein A

PAMP	: Patojenle ilişkili moleküler kalıplar (Pathogen associated molecular patterns)
pH	: Hidrojen iyonu konsantrasyonu
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
PÜH	: Peptik ülser hastalığı
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
qPCR	: Kantitatif PCR
RGD	: Arjinin-Glisin-Aspartik Asit motifi
RHS	: RGD Yardımcı Dizisi (RGD Helper Sequence)
RNA	: Ribonükleik Asit
sabA	: Siyalik asit bağlanma adezini A
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
T4SS	: Tip 4 Sekresyon Sistemi
TLR	: Toll-benzeri reseptör
TNFα	: Tümör nekroz faktör α
TURHEP	: Türkiye *Helicobacter pylori* prevalans araştırması
UGIB	: Üst gastrointestinal kanama (Upper Gastrointestinal bleeding)
UICC	: Uluslararası kanserle mücadele birliği
ÜNT (UBT)	: Üre nefes testi (Urea breath test)
vacA	: Vakuole edici sitotoksin A
WLI	: White-Laser Imaging

ÖZET

Özbey, D. (2020). "Gastroduodenal Patolojilerle Helicobacter Pylori Cagl (Sitotoksinle İlişkili Gen L) Polimorfizmi İlişkisi". İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Giriş: *Helicobacter pylori*'nin (*Hp*) patogenezinde, cagA onkoproteinin, T4SS ile mide epiteline tutunması, sitotoksinle ilişkili CagL proteini ve konak hücrenin α5β1 integrin reseptörleri arasında gerçekleşir ve cagL proteinin, hiperdeğişken motif (cagLHM)'indeki polimorfizmlerin çeşitli gastroduodenal (GD) patolojilerin gelişim riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, gastrik kanser (GK)'li, duodenal ülser (DÜ)'li ve non-ülser dispepsi (NÜD)'li olgulardan elde edilmiş *Hp* DNA'larında bulunan CagL proteininin amino asit polimorfizmlerinin, GK ve DÜ gibi GD patolojiler ve kontrol grubu NÜD ile ilişkilerinin irdelenmesi ve bu ilişkinin Türkiye'ye özgü karakteristik özelliklerine dönük bir bakış açısının getirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: *cagL* pozitif 19'u GK, 16'sı DÜ ve 26'sı NÜD hastalarının biyopsilerinden izole edilmiş *Hp* DNA izolatlarında *cagL* bölgesi Nested-PCR'la tanımlandı. *cagL* bölgesinin (özellikle CagLHM) nükleotid dizilerinin belirlenmesi Sanger dizi analiziyle, tek sıra a.a. ve kombinasyon tipi polimorfizmlerin saptanması ise MEGA7.0 programıyla yapıldı.

Bulgular: GK'lilerde en sık D58/K59 iki sıralı a.a polimorfik kombinasyonu (AAPK) saptanmış, farklı iki istatistikte (tek ve çok değişkenli) anlamlı olarak sırasıyla p=0,0001, OR=42 ve p=0,0004, OR=8,9 belirlenmiştir. Toplam çalışma grubunda (GK+DÜ) ise yine aynı AAPK anlamlı olarak p=0,001, OR=6,5 belirlenmiştir. Diğer tek sıra ve AAPK'ler ile cinsiyet ve yaş bağımsız değişkenleriyle ilişkili anlamlı bir veri saptanamamıştır.

Sonuç: GD patolojiler ve CagLHM bölgesi polimorfizmlerinin ilişkisine dönük Türkiye'den ilk kez bildirilen ve literatürde hiç olmayan bazı verilerin (cinsiyet ve yaş ilişkisi) de olduğu bu çalışmada özellikle D58/K59 AAPK'nin GK'lilerde bağımsız bir risk faktörü olarak saptanması ile birlikte coğrafik bölge olarak Doğu ülkeleri popülasyon özellikli olmasının da bir veri olarak öneminin olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca GK ile ilgili bu verimizin, daha fazla olgulu prospektif çalışmalarla hem ülkemizin hem de yurtdışı farklı coğrafik bölgelerden desteklenmesiyle, olasılıkla optimal tedavi için GK riski yüksek olan *Hp*(+) olguların tanımlanmasını kolaylaştırabileceği gibi yeni tedavi amaçlı terapötiklerin geliştirilmesine de katkı sunabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori,* Gastrik Kanser, Duodenal Ülser, Non-Ülser Dispepsi, Polimorfizm

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: Proje No: TYL-2019-34090

ABSTRACT

Ozbey, D. (2020). Relationship Between Gastroduodenal Pathologies and Helicobacter Pylori Cagl (Cytotoxin Associated Gene L) Polymorphism. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Microbiology Department. Master Thesis. İstanbul.

Introduction: In *Helicobacter pylori* (*Hp*) pathogenesis, binding of bacterium to the host epithelial cell surface for the translocation of CagA oncoprotein via T4SS, occurs between cyototoxine asociated gene L (cagL) protein and integrin α5β1 receptor of the host cell and it was suggested that some polymorphisms in hypervariable motif of CagL protein (CagLHM) may increase the risk for the development of the various gastroduodenal pathologies. In this study, we aimed to evaluate the associations of gastroduodenal pathologies like gastric cancer (GC), duodenal ulcer (DU) and non-ulcer dyspepsia (NUD) with the amino acid polymorphisms of CagL protein detected in *Hp* DNAs isolated from the cases with GC, DU and NUD and also try to give a perspective for Turkey-spesific characteristics of this relationship

Material-Method: *cagL* regions of *Hp* DNAs isolated from the biopsies of 19 GC patients, 16 DU patients and 26 NUD patients were identified by Nested PCR. Nucleotide sequences of *cagL* regions (especially CagLHM) were determined by Sanger Sequencing method, and single row and combination type polymorphisms were determined by using a MEGA7.0 programme.

Results: D58/K59 two-row amino acid polymorphic combination (AAPC) was the most frequently detected AAPC among GC cases and it was detected significantly higher in GC cases by using two different statistical analysis (univariate and multivariate), as, *p*=0,0001, OR=42 and *p*=0,004 OR=8,9, respectively. In the total study group (GC+DU), the same AAPC was also detected significantly higher as *p*=0,001, OR=6,5. No significant difference was detected between the groups when using independent variables such as other single row polymorphisms, AAPCs, gender and age.

Conclusions: We suggest that the detection of D58/K59 two-row AAPC as an independent risk factor among GC cases and considering this as belong to the Eastern population characteristic according to the geographical region is a very important data of this study which is first time ever in Turkey and includes some new data (gender and age association) which are totally absent in the literature. Additionally, we believe that our data which are related to the GC, will support and ameliorate the diagnosis of *Hp* (+) cases with high GC risk for optimal treatment and the development of new therapeutics by the addition of new prospective studies which will be employed in our country and abroad with high number of cases.

Key Words: *Helicobacter pylori,* Gastric Canser, Duodenal Ulcer, Non-Ulcer Dyspepsia, Polymorphism

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. TYL-2019-34090

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusunu oluşturan bireylerin yarısına yakınında kolonize olduğu düşünülen *Helicobacter pylori* (Hp) insan mide mukozasına polar flagellaları ve çeşitli kemotaksis reseptörleri yoluyla yerleşebilen mikroaerofilik Gram Negatif bir bakteridir (Marshall ve Warren 1984; O'Connor, O'Morain ve Ford 2017; Waskito ve ark 2018). Hp; duodenal ülser (DÜ) ve non ülser dispepsi (NÜD) gibi gatrointestinal patolojilerin yanı sıra, gastrik B hücre lenfoması ve gastrik kanser (GK) gibi ölümcül hastalıkların da en önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Cherati ve ark. 2017). Çeşitli bakteriler arasında kanserle ilişkisi ortaya konulmuş ilk bakteri olan Hp, 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1. sınıf bir karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (Lin ve ark. 2019).

Başlıca nedenlerinden birinin de *Hp* olduğu GK, IARC tarafından yayınlanan rapora göre 2018 yılı sonuna kadar 1033701 kişi yeni tanı almış ve yine aynı raporda bahsedildiği üzere 2018 yılı içerisinde toplam 782685 kişinin ölüm sebebi olarak bildirilmiştir Ülkemizde ise 2018 yılı içerisinde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenip IARC'ye bildirimi yapılan toplam 11934 kişiye mide kanseri tanısı konmuş ve yine aynı yıl içerisinde 10006 kişi mide kanseri dolayısıyla yaşamını yitirmiştir. Yapılan çalışmalarda GK'si olan hastalarda *Hp* varlığı çeşitli oranlarda gösterilse de yaklaşık olarak % 1-3 kadardır (Butt ve ark. 2020)

Midede sürekli olarak hidroklorik asit (HCl) üretimi sonucu oluşan düşük pH değerleri, bakteriler için yaşanılmaz bir ortam yaratmaktadır fakat Hp bu düşük pH değerlerini nötralize edebilecek olan virülans faktörlerine sahiptir (Bonsor ve Sundberg, 2019). Hp, üreaz enzimi yardımıyla üreyi amonyum ve CO_2'e hidrolize ederek mideye yerleşebilmesi için en elverişli koşulları oluşturmakta ve midede kolonize olduktan sonra mide mukozasına kolayca geçebilmektedir (Sanaii ve ark. 2019; Zhao ve ark. 2019).

Hp, midede kolonize olup, mukozaya geçip mide mukozasında şiddetli bir lokal enflamasyona neden olduktan sonra DÜ, NÜD, GK gibi çeşitli gastroduodenal patolojileri oluşturabilmektedir (Holleczek, Schöttker ve Brennen 2019, Huang ve ark. 2019, Sanaii ve ark. 2019). Çeşitli çevresel koşullar ve genetik faktörlerin dışında Hp'nin de etyolojik bir etken olabildiği GK, DSÖ'ye göre 2018 yılı içerisinde yeni olgu düzeyinde tüm kanserler arasında beşinci sırada (1.033.701 olgu), yine 2018 yılı

içerisinde tüm kanserler arasında can kaybı açısından ise üçüncü sırada (782.685 kişi) yer almaktadır (Lin WY ve ark. 2019; Rawla ve Barsouk 2019; "https://www.iarc.fr/"). GK, Türkiye'de ise DSÖ verilerine göre 2018 yılı içerisinde yeni olgu düzeyinde beşinci sırada (11.934 olgu), can kaybı açısından ise ikinci sırada bulunmaktadır (10.006 kişi) ("https://www.iarc.fr/ ")

Hp'nin kolonizasyon ve enfektivitite açısından bir diğer önemli virülans faktörü ise GK patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülen sitotoksin ilişkili gen A (CagA) onkoproteinidir. (Kocazeybek ve ark. 2015, Cherati ve ark. 2017, Hu ve ark. 2019). Hp'nin oluşturduğu hastalıkların patogenezinde cagA onkoproteinin Tip 4 Sekresyon Sistemi (T4SS) aracılığıyla konağın mide epiteline tutunması gerekli olup, bu tutunma sitotoksinle ilişkili gen L (CagL) proteini ve konak hücrenin $\alpha_5\beta_1$ integrin (ITGA5B1) reseptörleri arasında olmaktadır. Dolayısıyla cagL proteini ve Hp-ilişkili patolojilerin patogenezi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. CagL, konağın mide epitel hücrelerine 76.-78. aminoasitleri olan Arjinin-Glisin-Aspartat (RGD) motifi ve bu motifin komşuluğunda bulunan yardımcı dizisi Fenilalanin-Glutamat-Alanin-Asparajin-Glutamat (FEANE) motifi aracılığıyla bağlanmaktadır (Conradi ve ark. 2012). *Hp*'nin epidemiyolojik olarak dağılımı, antibakteriyellere karşı direnç özelliklerinin yanında virülans faktörleri (cagA/EPIYA gibi) ile ilintili patogenezi ve gastrik kanser başta olmak üzere ve diğer hastalıkların Dünya'daki bölgesel farklılıklarına göre sıklığının değişkenlik gösterdiği göz önüne alınırsa her bölge ya da ülkeye özgü virülans faktörleri temelinde patogenez çalışmalarının yapılmasının önemi ortadadır. Bundan dolayı, ülkemizde hiç yapılmamış ancak son yıllarda farklı bölge ve ülkelere ilişkin az sayıda yapılan yurtdışı çalışmalarda CagL proteinin aminoasit diziliminde gelişen polimorfizmlerin farklı gastroduodenal klinik patolojilerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Gorrell ve ark. 2016; Chearti ve ark. 2017; Román-Román ve ark. 2019; Yadegar ve ark. 2019).

Türkiye'de ilk kez yapılmış olan bu çalışmada; İstanbul merkezli olmak üzere Marmara ve diğer farklı coğrafik bölgelerden Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Endoskopi Ünitesi ve İç Hastalıkları-Gastroenteroloji Bilim Dalına başvurup gastrik kanser, duodenal ülser ve non ülser dispepsi tanısı alarak çalışmamıza dahil edilen hastalarından izole edilmiş *Hp* DNA izolatlarında bulunan CagL proteininin amino asit dizilimlerindeki polimorfizmlerinin belirlenmesi ve bu saptanan *Hp*/CagL amino asit polimorfizmlerinin

farklı üç gastroduodenal patoloji (GK, DÜ, NÜD) ile ilişkisinin irdelenmesi ve bu ilişkinin Türkiye'ye özgü karakteristik özelliklerine dönük ilk kez bir bakış açısının getirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Helicobacter pylori

2.1.1. *Helicobacter pylori* tarihçesi

Bakteriyolojik olarak üretilerek kanıtlanması 1980'leri bulsa da, spiral şekilli bakterilere dair ilk bilgiler 1940 yılında Freedburg ve Barron'ın 35 gastrektomi örneğinin yaklaşık %37'sinde (13/35) spiral cinsi bakterileri tespit etmeleriyle elde edilmiş, hatta araştırıcılar bu bakterilerin mide ülseri bulunan hastalarda, olmayanlara göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (Freedberg ve Barron 1940, Marshall ve Warren 1984). Barry Marshall ve Robin Warren 1984 yılında yayınladıkları çalışmalarında endoskopik ve histopatolojik olarak *Campylobacter* cinsi bakteri olduğunu düşündükleri spiral şekilli bakterilerin varlığını doğruladıkları doku örneklerini *Campylobacter*'in üreyebileceği uygun koşullarda, yani 37^{o} sıcaklıkta, mikroaerofilik bir ortamda normal bir süreç olan 2 günlük inkübasyonda bekletmişlerdir. Toplam 184 kişiyle başladıkları çalışmada 84 kişiyi çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkarmışlar, kalan 100 kişinin örneğiyle bu çalışmayı sürdürmüşlerdir. İlk 34 örnek normal süre olan 2 günlük inkübasyon sonrasında değerlendirilmiş ve hepsi negatif bulunmuş, çalışmanın devamında ise kalan örnekler yine aynı koşullarda 2 günlük inkübasyona bırakılmış fakat araya paskalya tatili girmesi sebebiyle bu süreç 4 gün daha uzamış ve petriler total olarak 6 günlük bir inkübasyonda kalmışlardır. Toplamda 96 örneğin kültüre uygun olduğu çalışmada 11 örneğin kültürü pozitif olarak sonuçlanmıştır. Kültür sonucu elde edilen bakteriler üzerine çeşitli biyokimyasal testler uygulanmış ve antibiyotik duyarlılıklılıkları tespit edilmiş, beklemiş olan kültürlerde ise kolonilerin kokkoid hale döndükleri belirlenmiştir. Sonuç olarak DNA baz dizilimi, morfoloji ve üreme koşullarındaki benzerliklerden dolayı *Campylobacter* oldukları düşünülse de bu bakterilerin farklı bir flagella morfolojisine sahip olduklarından dolayı *Campylobacter* cinsi olamayacakları düşünülmüştür. Doku örneklerinin alındığı yere atfen *Campylobacter pyloridis* olarak isimlendirmek isteseler de bu şekilde belirtmek için çok erken olduğunu düşünmüşler ve bu bakterileri pilorik *Campylobacter* olarak adlandırmışlardır (Marshall ve Warren 1984).

1989 yılında ise bakterinin RNA dizilimindeki farklılıklardan dolayı pilorik *Campylobacter*'lerin, *Campylobacter* ailesine ait olamayacakları düşünülmüş, *Wolinella* cinsine daha yakın oldukları düşünülseler de gerek yapıları, gerek morfolojileri gerekse üreme karakteristikleri gibi çeşitli nedenlerden dolayı bakteriler bu sınıfa da

koyulamamışlardır. Sonuç olarak, *Helicobacter* adında yeni bir cins türetilmesi ve bakterının bu gruba ait olması gerektiği belirtilmiştir. Üretilen bakteri ise NCTC 11637 (ATCC 43504) koduyla ve *Helicobacter pylori* (*Hp*) adıyla *Helicobacter* cinsine eklenmiştir (Goodwin 1989).

2016 yılında yayınlanan bir çalışmada ise bakterinin yalnızca modern insanlarda değil, binlerce yıl öncesinde yaşamış olan insanlarda da bulunduğu kanıtlamıştır. Frank Maixner ve arkadaşlarının yaptkları bir çalışmada 1991 yılında Avusturya-İtalya sınırındaki Ötztal Alplerinde keşfedilen ve yaklaşık 5300 yıl önce, bakır çağında yaşamış olduğu belirlenen bir mumya *Hp* varlığı açısından incelenmiştir. Bulunduğu yere atfen Ötzi (Oetzi) adı verilen mumyanın gastrointestinal sisteminden alınan 12 farklı biyopsi örneğinde Hp varlığı saptanmış ve bakterinin tüm genomunun dizisi elde edilmiştir. *Hp* genomu üzerinde yapılan çalışmalarda, Ötzi'de bulunan antik *Hp* ile modern *Hp* arasında 43000'e yakın tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve 39 adet delesyon saptanmıştır. Yine bu çalışmada saptanan bu delesyonların *Hp*'nin neden bu kadar çok genomik çeşitlilik gösterdiğini açıklayabileceği düşünülmüştür (Maixner ve ark. 2016).

2.1.2. *Helicobacter pylori*'nin mikrobiyolojik ve biyokimyasal özellikleri

Hp yaşayan insanların neredeyse yarısına yakınının gastrointestinal mukozasına yerleştiği tahmin edilen, spiral şekilli, Gram Negatif ve 4-8 unipolar flagellaya sahip olan bir bakteridir (Şekil 2.1). Flagellaları birçok protein alt ünitelerinden oluşmuş olup, bakterinin hareketini sağlayan organellerdir. Her bir flagella Bazal gövde, Kanca ve Filament olmak üzere 3 bileşenden oluşmaktadır (Gu 2017; Zhao ve ark. 2019).



Şekil 2-1. Helicobacter pylori (https://www.news-medical.net sitesinden alınmıştır)

Hp'nin uygun örneklerden izolasyonu uygun ortam koşullarının sağlanmasıyla yakından ilişkilidir. 37^{o}C sıcaklıkta 4-6 günde üreyen bakteri mikroaerofilik bir ortama ihtiyaç duymaktadır. Bu mikroaerofilik ortam %5 O_2, %10 CO_2 ve %85 N_2'lik bir

kompozisyonla sağlanmaktadır. İzolasyonunda sıklıkla at kanı, fetal sığır serumu veya selektif ek besin ilave edilmiş Brucella Agar veya Columbia Agar kullanılır. Besiyerinin daha selektif olması ve üreyecek diğer mikroorganizmaları inhibe etmesi amacıyla antimikrobiyal olarak vankomisin, sefsulodin, trimetoprim ve antifungal olarak amfoterisin B besiyeri karışımına eklenebilir. Petrilerde üremiş koloniler yaklaşık 1-3 mm çapında, şeffaf, düzgün kenarlı koloniler şeklinde görülürler (Faghri ve ark. 2014; Kocazeybek ve ark. 2019; Oh ve ark. 2019). Antibiyotik duyarlılık çalışmalarında ise EUCAST standartlarına göre at kanı ilave edilmiş Müller-Hinton agar içeren petrilerinde, Epsilometer Test (E-Test) yöntemiyle çalışılması ve Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarının (MİK) belirlenerek duyarlılıklarının tespit edilmesi gerekmektedir (Macías-García ve ark. 2017; Kocazeybek ve ark. 2019; "www.eucast.org").

Petride üreyen kolonilerin *Hp* olduğunun doğrulanmasında sıklıkla kullanılan testler üreaz, katalaz ve oksidaz testleridir. *Hp* bu testlerin üçünde de pozitif reaksiyon vermektedir (Kocazeybek ve ark. 2019)

2.1.3. *Helicobacter pylori*'nin epidemiyolojisi ve bulaşındaki bazı risk faktörleri

Hp epidemiyolojisi yaşa, cinsiyete ve yaşanılan ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre farklılıklar gösterse de genellikle çocukluk çağında edinilen ve bu yaştan itibaren asemptomatik kronik enfeksiyon yaptığı düşünülen, dünya total nüfusunun %50'ini enfekte etmiş olduğu düşünülen bir bakteridir (Cardaropoli, Rolfo ve Todros 2014; O'Connor ve ark. 2017; Hu ve ark. 2019,). Temel bulaş yolu fekal-oral yol veya insandan insana hatta özellikle enfekte anneden çocuğuna bulaş olarak kabul edilse de kontamine su ve yiyeceklerden de bulaşabilmektedir. Yapılan bir çok çalışmada, içme sularında, deniz suyunda, sebzelerde ve hayvan kaynaklı gıdalarda bulunan *Hp* varlığı bakteriyolojik veya moleküler yöntemlerle tespit edilebilmiştir (Aziz, Khalifa ve Sharaf 2015, Boehnke ve ark. 2018, Quaglia ve Dambrosio 2018).

2.1.3.1. Mesleki risk faktörleri

2018 yılında yayınlanmış bir derlemede, 1989-2015 yılları arasında yapılmış 98 yayın içerisinde 144 farklı mesleki grup *Hp* varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Sağlık çalışanları arasında %3,8 ile anestezi uzmanları en düşük *Hp* varlığına sahipken gastrointestinal endoskopi çalışanları %82,4 ile en yüksek *Hp* varlığına sahip mesleki grup olarak belirlenmişlerdir. Geçmişteki SARS, Ebola, Tüberküloz gibi salgınlarda da sağlık çalışanlarının en yüksek risk grubu olarak tespit edilmeleri, sağlık çalışanlarının,

hastaların kendileriyle veya vücut sıvılarıyla doğrudan temas halinde olmalarıyla ilişkilendirilmiştir. Tarım ve hayvancılıkla uğraşan insanlarda ise en düşük prevalans %14,8 ile domuz işçilerinde görülürken en yüksek prevalans %77,6 ile çiftçilerde tespit edilmiştir (Kheyre ve ark. 2018, Leja ve ark. 2019).

2.1.3.2. Su kaynakları, içme ve kullanma suları

2018 yılında Peru'dan yayınlanan bir çalışmada, 285 çocuğun dışkısında PCR yöntemiyle *Hp* varlığı araştırılmış ve tespit edilen *Hp*'ler çeşitli risk faktörlerine göre gruplandırılmış ve 49 çocuğun *Hp* pozitif olarak tespit edildiği bu çalışmada, bulaştaki en sık risk faktörü olarak kaynatılmamış suların kullanılması olduğu belirlenmiştir (p<0.028). Yine aynı çalışmada, su kaynaklarında varlığı bilinen su teresi (*Nasturtium officinale*) bitkisinin tüketilmesinin *Hp* bulaşı açısından %79,6'lık bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (p<0.006) (Aguilar-Luis ve ark. 2018, Leja ve ark. 2019).

2019 yılında Kolombiya'dan yayınlanan bir çalışmada ise Temmuz 2015-Ağustos 2016 dönemi arasında Bogotá şehrindeki bir işlenmemiş su kaynağından 155 örnek, bir içme suyu kaynağından ise 155 örnek toplanmış ve *Hp* varlığı açısından moleküler yöntemlerle incelenmiştir. İşlenmemiş su kaynağından toplanan örneklerin %31'inde (30/155), içme suyu kaynağından toplanan örneklerin ise %38.7'inde (48/155) *Hp* varlığı qPCR yöntemiyle saptanmıştır (Leja ve ark. 2019, Vesga ve ark. 2019).

2.1.3.3. Yiyecekler

Sebzeler üzerine yapılan çalışmalardan; Atapoor ve ark. (2014) süpermarketler ve manavlardan topladıkları toplam 460 sebze ve salata örneklerinde, kültür yöntemiyle %9.56, PCR yöntemiyle ise %10.86 oranında *Hp* tespit ederlerken, Yanaghi ve ark. (2014) ise 380 karışık sebze örneğinin %13.68'inde, 50 salata örneğinin ise %14'ünde *Hp* tespit etmişlerdir (Atapoor ve ark. 2014; Yanaghi ve ark. 2014).

2.1.4. *Helicobacter pylori*'nin prevalansı

2018 yılında yayınlanan ve Dünya genelinde toplam 183 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde 73 ülkeden 410 879 kişinin verileri irdelenmiş, *Hp* prevalansı gelişmiş ülkelerde %34,7 bulunurken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50,8 olarak gözlemlenmiş ve ortalama prevalans %44,3 olarak bildirilmiştir. Ülke bazında en yüksek prevalans %89,7 ile Nijerya'da saptanırken, en düşük prevalans ise %8,9 ile Yemen'de olduğu belirtilmiştir. Yine bu meta-analizde elde edilen bulgulara göre *Hp* prevalansının

kadınlarda %42,7, erkeklerde %46,3, 18 yaşın altındaki kişilerde %32,6, 18 yaş ve üstü kişilerde ise %48,6 olduğu belirtilmiştir. Erkek/Kadın oranı en yüksek olan bölge 1.16 ile Afrika olarak belirtilirken, en düşük erkek/kadın oranı 1.03 ile Karayiplerde görülmüştür. Araştırmacıların yaş gruplarında yaptıkları incelemede ise ≥18 yaş kişilerde *Hp* prevalansı %48,6 belirlenirken bu oran <18 yaş çocuklarda %32,6 olarak saptanmıştır. (Zamani ve ark. 2018)

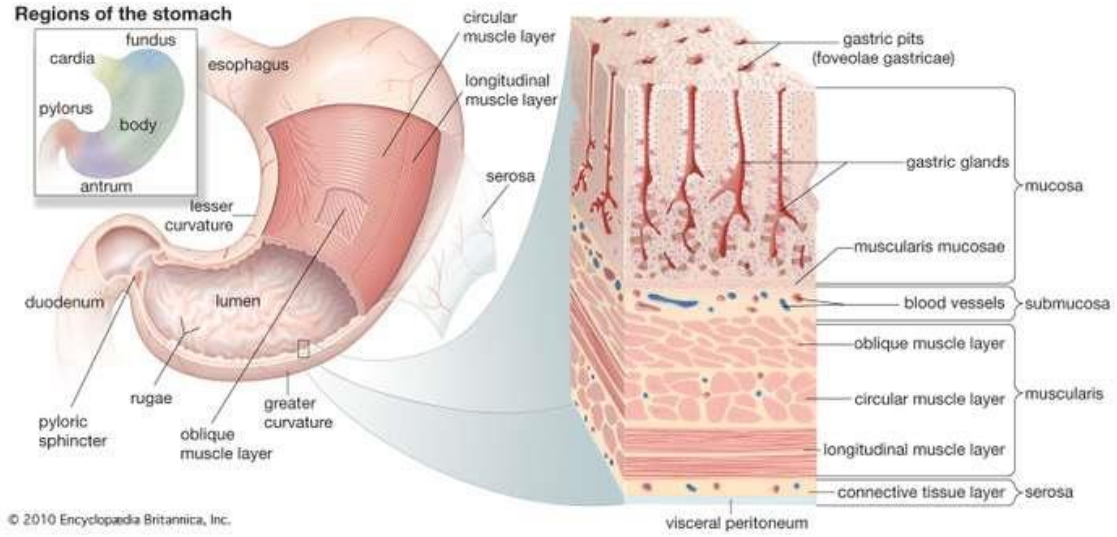
2013 yılında yapılan TURHEP (Türkiye *Helicobacter pylori* prevalans araştırması) çalışması, Türkiye'nin 55 farklı ilinden katılımcılarla gerçekleştirilmiştir. Bu illerden gelen toplam 5555 katılımcıyla planlanan çalışmada, 5549 katılımcı başarılı bir şekilde sorgulanmış, çeşitli dıştalama kriterleri ve bazı katılımcıların üre nefest testi yapmaya istekli olmaması sonucunda, 4663 katılımcıyla, çalışma gerçekleştirilmiştir. ^{13}C-Üre Nefes Testi ile yapılan bu taramada, Türkiye'nin 55 ilindeki *Hp* prevalansı %82,5 olarak bulunmuştur. Türk halkı açısından erkeklerde, gençlerde, evlilerde, düşük eğitim düzeyine sahip kişilerde, şişelenmiş içme suyu kullanmayanlarda ve sigara kullananlarda *Hp* prevalansı daha yüksek olarak bulunmuştur. Alkol kullanımının ise *Hp* varlığı açısından koruyucu olduğu belirtilmiş olup düzenli alkol kullanan kişilerdeki *Hp* varlığının, hiç kullanmamış veya kullanıp bırakmış olanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0.09 ve p=0.07) (Ozaydin ve ark. 2013).

2.1.5. Helicobacter pylori'nin patogenezi

Helicobacter pylori'nin patogenezinde 3 faktör rol oynamaktadır;

- *Hp*'nin virülans faktörleri
- *Hp* ile ilişkili konak immün sistem yanıtı ve beraberinde immünopatogenez
- Çevresel faktörler

Yapılan çalışmalar *Hp*'nin bir mide patojeni olduğunu ve direkt nedeni olduğu hastalıkları burada gerçekleştirdiğini belirlemiştir. Dolayısıyla *Hp* patogenezini incelemeden önce mide anatomisinin ve ilişkili bezlerin bilinmesi gerekir (Şekil 2.2, "www.britannica.com" sitesinden alınmıştır).



Şekil 2-2. Midenin anatomisi

2.1.5.1. Gastroduodenal sistemle ilişkili midenin bölümleri ve midenin antrumaa yakın duodenal bölgesi ile proksimale yakın özofajiyal bölgelerin yapıları ve görevleri

Hp'nin gerek direkt ilişkilendirildiği gerekse komplikatif olarak neden olduğu hastalıkları sınıflamadan önce bu hastalıların direkt ve indirekt tutulum gösterdiği gastroduodenal bölgeleri (mide, midenin proksimaline yakın özofajiyal bölge ve midenin distale yakın duodenal bölgeleri) anatomik ve fonksiyonel olarak kısaca anlatırsak;

Mide gastroözofajiyal bağlantı bölgesini de içeren kardiya ve devamında fundus, korpus (Gövde-Body), antrum ve pilor olmak üzere 5 bölgeden oluşmaktadır (Şekil-10). Fundus ve korpus bölgelerinde asit salgılayan bezler bulunurken, antrum bölgesinde gastrin salgılayan G hücreleri bulunmaktadır. Midenin kardiya ve fundustan oluşan üst kısmı besinleri depolarken, alt kısmı sindirim sıvısı ile besinleri karıştırırarak mekaniksel sindirim sürecini yürütmektedir. Kardia ve fundus bölgeleri reseptif releksiyon cevaplar aracılığıyla mideye yeniden besinin girmesini sağlar. Antrum bölgesi midede tutulan besinlerin duodenuma geçmesini sağlar. Midenin antrum bölgesine yakın ince bağırsağın duodenal bölgesi ile proksimalinde yer alan özafagusun son bölgesinde olan spesifik epitel hücreleri *Hp* enfeksiyonlarının görülebildiği uygun bölgeler olup intestinal metaplastik dönüşümlerle karakterize yapılardır (Soybel 2005; Schlaermann ve ark. 2016, McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307).

2.1.5.2. Midenin epitel dokusu ve gastrik bezler

Gastroözofajiyal bağlantıda basit silindirik epitel görülürken kardiyada bazı epitel hücreleri mukus salgılama özelliğine sahip bez hücrelerine dönüşmüştür. Bu mukusun temel işlevi besinlerin kayganlığını sağlamak olsa da diğer bezlerin salgıları ve hücre hasarının önlenmesinde de işleve sahiptir. Fundus ve gövdedeki epitel hücreleri ise tubüler salgı bezleri olarak işlev görmektedirler (McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307).

Gastrik bezlerde HCl salgılanmasını ve intrinsik faktörleri oluşturan *Parietal hücreler*, pepsinojen üreten *Şef hücreler*, gastrin hormonunu salgılayan enteroendokrin tipteki *G hücreleri* ve somatostatin salgılanmasını sağlayan *D hücreleri* olmak üzere 4 çeşit epitel hücre tipi görülmektedir (McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307).

Mide yüzeyindeki oksintik hücreler olarak da adlandırılan parietal hücreler, HCl asit salgılama özelliğine sahiptir ve bu sebeple midede asidik bir ortam oluşmuştur. Aşırı asit salgısı ve dispepsi gibi hastalıkların tedavisinde bu parietal hücreler üzerine etkisi olan ilaçlar kullanılmaktadır. Midede asit salgılanması besinlerin görme, koklama ve tat alma duyularıyla hissedilmesi (Sefalik evre), besinlerin mideye girmesi (Gastrik evre) ve son olarak besin içeriğindeki sıvıların duedonuma girişi (İntestinal evre) olarak gruplandırılacak şekilde 3 olayla tetiklenir (McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307, Soybel 2005).

Şef hücrelerinden salgılanan pepsinojen, diğer hücrelerden salgılanan HCl ile birleşerek pepsin'e dönüşür ve bu enzim proteinleri küçük peptitler haline parçalar (McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307).

Olgun eritrositlerin üretimi için gerekli olan vitamin B_{12} emilimi intrinsik faktörün yardımıyla ileumda gerçekleşir. Bu vitaminin eksikliğinde ise *Hp* ile de ilişkili olduğu düşünülen *pernisiöz anemi* gelişebilir (Sjomina ve ark. 2017).

2.1.5.3. Midenin asit salgısı

Yemek yedikten sonra mide içerisindeki pH yaklaşık 3 olur ki bu da yaklaşık 1mM'lık bir H^+ iyon konsantrasyonuna denk gelir. Bu düşük pH pepsin oluşumu için gerekli olan pepsinojenin aktivasyonunu sağlar ve ayrıca bakteriler için öldürücü bir etki gösterir. Mide epitellerinin bu düşük pH'dan olumsuz etkilenmemesi mide yüzeyindeki mukus salgısı tarafından sağlanır (McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307).

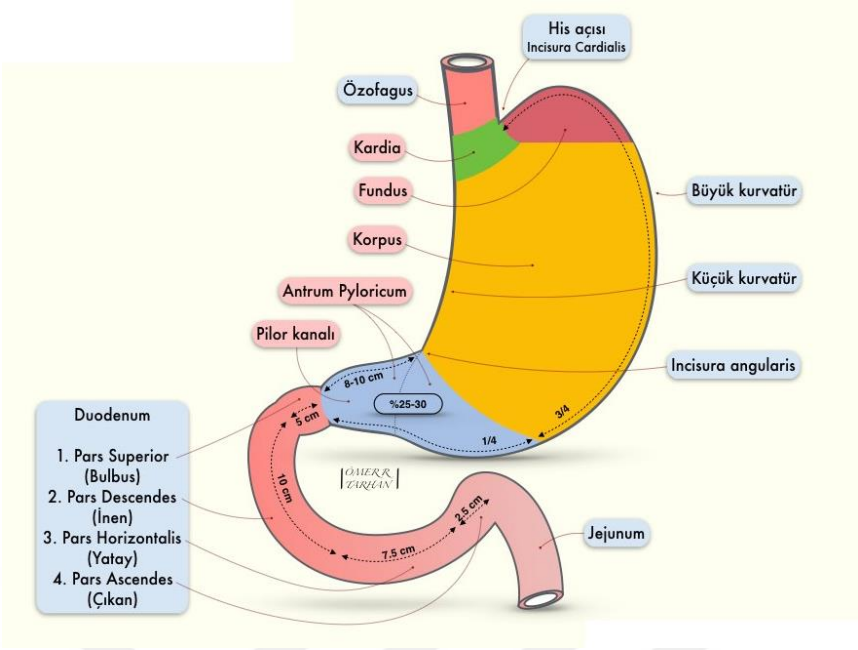
Midenin asit salgılaması sefalik evre, gastrik evre ve intestinal evre olmak üzere 3 aşamadan oluşur. *Sefalik evre* besinlerin tatma, görme veya koklama gibi çeşitli duyularla algılanmasını takiben başlar. X. kranial sinir olan vagus sinirinden salınan asetilkolin parietal hücreleri ve G hücrelerini aktifleştirir ve sonuç olarak gastrin salınmaya başlanır. *Gastrik evre* ise besinlerin mideye girişi itibariyle başlar, bu evrede asetilkolin ve gastrin salınımı devam eder. Son olarak *intestinal evre*'de ise duodenumdaki asit varlığı sekretin hormunu salgılanmasını sağlar ve bu da midenin asit salgılamasını durdurur (McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307).

Duodenumdaki kimus (sıvı haldeki besin) bileşiminin kalori değeri arttığında mide boşalması azalır. Bu etkiyi sağlayan en önemli hormon yağların ve proteinlerin sindirimini sağlayan bir peptid olan kolesistokinin (CCK)'dir. CCK safranın salınmasını sağlar ve pankreatik salgıları stimüle eder (McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307).

2.1.5.4. Midenin boşalmasının kontrolü

Mide boşalması temelde midenin kardia, fundus ve üst gövde kısımlarının kasılmaları sonucu besinleri çalkalaması ve antrum bölgesinin itici aktivitesinden ibarettir. Bu sistemin amacı besinleri midedeki asit muhteviyatıyla çalkalamak ve sindirilmiş besini intestinal sisteme doğru itmektir. Bu antral pompa sistemi nöron ve hormon etkisinden bağımsız olarak çalışır, kas hareketleriyle sağlanır yani miyojeniktir fakat vagus siniri ve dolaşımdaki bazı hormonlar bu aktiviteyi düzenlemeye katkı sağlayabilir (McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307).

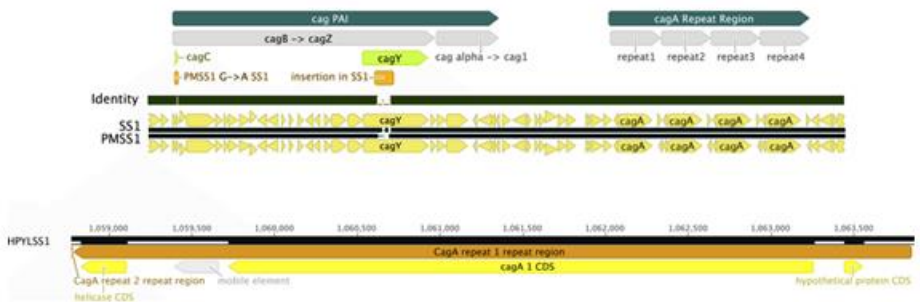
Ana kasılma olarak adlandırılan olay küçük kurvatür(kavis) tarafında gerçekleşir. Takip eden kasılma ise büyük kavis etrafında gerçekleşir ve daha uzun zaman alır. Takip eden kasılma pilor'a ulaştığı zaman ana kasılma tarafından pilor kanalı kapatılır. Bu aşama gerçekleşirken besinin büyük bir kısmı antrum kısmına geri itilirken önce sıvılar sonra katılar olmak üzere küçük bir kısmı duodenum içine doğru itilir (McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307).



Şekil 2-3. Midenin bölümleri (www.turkcerrahi.com sitesinden alınmıştır)

2.1.5.5. *Hp*'nin virülans faktörleri

Sitotoksinle ilişkili gen patojenite adası (cagPAI): 40kb uzunluğundaki cagPAI, T4SS'i de kodlayan 28-31 geni içeren ve ayrıca cagA, cagL gibi efektör proteinleri de kodlayan kromozomal bir gen bölgesidir (Şekil 2.4, Draper ve ark. 2017). Burada kodlanan T4SS komponentleri cagA onkoproteinin epitel hücre içerisine translokasyonunda kritik bir öneme sahiptir. En virülan *Hp* kökenlerinin esas belirteci gastrik mukozal enflamasyon, atrofi ve kanser ile ilişkili olan hasarsız bir cag patojenite adasına (cagPAI) sahip olmalarıdır (Yadegar A ve ark. 2019). Bozulmamış bir cagPAI bölgesini içeren Hp kökenleri kronik gastrit, PÜH ve GK gibi bir çok hastalıkla ilişkilendirilmektedirler (Ansari ve ark. 2019).



Şekil 2-4. cagPAI gen bölgesi

Sitotoksinle ilişkili gen A (*cagA*): Tip I virülan *Hp* suşlarının *cagA* geni tarafından kodlanan CagA onkoproteini hücre yüzeyine tutunmuş bakteri tarafından konağa enjekte edilmektedir. Konak epitel hücresinin içine girdikten sonra tirozin fosforilasyonuna uğramakta ve bu sayede işlevini görmektedir. CagA'nın fosforilasyonundan sonra hücre proliferasyonu, IL-8 ekspresyonu, hücre uzaması (kuş sineği fenotipi oluşumu) gibi etkileri ortaya çıkmaktadır. (Higashi 2001; Tohidpour ve ark 2017; Ansari ve ark 2019). Bu fenotipin konakta ortaya çıkmasında en önemli rolü olduğu ileri sürülen patogenez mekanizmalarından birinin cagA'nın EPIYA adı verilen 5 amino asitten oluşan bölgesidir (Kocazeybek ve ark. 2015).

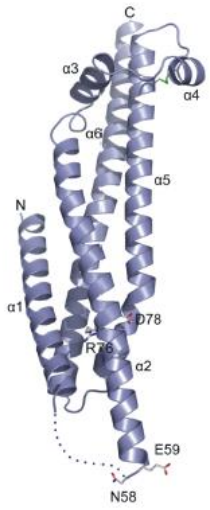
EPIYA (Glutamik Asit-Prolin-İzolösin-Tirozin-Alanin) Motifi: *cagA* gen bölgesinin C-terminal ucundaki 5 amino asitten oluşan EPIYA motifi CagA onkojenik proteininin fosforilasyonunu sağlayan motiftir. Bu motifin 4. amino asidi olan Tirozin bu fosforilasyonun esas kaynağıdır (Kocazeybek ve ark. 2015). EPIYA motifinin çok tekrarını içeren *Hp* kökenlerinde daha çok tirozin fosforilasyonu olmaktadır, dolayısıyla bu kökenler hücre yapısının yeniden düzenlenmesini daha şiddetli gerçekleştirir ve GK riskini daha çok arttırmaktadır (Güvenir ve Yılmaz 2009). Yapılan çalışmalarda -A, -B, -C ve -D olmak üzere 4 farklı EPIYA segmenti bulunmuştur. Coğrafik olarak değişiklilik gösteren bu segmentlerden EPIYA-C tipi Batı tipi kökenlerde yaygın olarak bulunmaktadır ve ülkemizde de baskın olan tiptir (Kocazeybek ve ark. 2015).

Sitotoksinle ilişkili gen L (*cagL*): cagPAI'den kodlanan bir diğer protein olan CagL proteini, T4SS'nin pilusunda bulunan ve bir onkoprotein olan cagA'nın translokasyonu için kritik öneme sahip olan bir proteindir. CagA proteininin *Hp*'den konak hücre sitozolüne translokasyonu, CagA, T4SS tarafından, bir pilus ve T4SS'nin pilus formasyonunu destekleyen ATPaz ve/veya cagA translokasyonu içeren temasa bağlı bir salgılama sistemi aracılığıyla gerçekleşir. T4SS'nin bir bileşeni olarak *cagL,* cagA'nın konakçı hücrelere translokasyonunda rol oynar ve *Hp* ile gastrik epitel hücreleri arasında cag PAI ile ilişkili pili oluşumu için gereklidir. *cagL*'nin 76-78. aminoasitleri arasında bulunan arjinin-glisin-aspartat (RGD) motifi, cagL proteininin ITGA5B1 reseptörüne tutunmasını sağlayarak cagA'nın translokasyonuna neden olmaktadır (Cherati ve ark 2017). RGD motifi ve komşuluğundaki FEANE motifinin cagL proteinin, cagT4SS'nin mide epitel hücreleri üzerindeki α5β1 integrin reseptörüne bağlanmasında rolü vardır *cagL*'nin kristal yapısında α1, α2, α5, α6 olarak adlandırılan 4 sarmal zincir ve α3, α4 olarak adlandırılan 2 dikey zincir bulunmaktadır ve bakterinin konağa tutunmasını

sağlayan RGD motifi α2 zincirinin ortasında yer almaktadır (Şekil 2.5, Tegtmeyer ve ark. 2014). *cagL*'nin α1 ve α2 sarmallarının arasındaki menteşe bölgesinde bulunan 58.-62. amino asitler arasında hiper değişken bir dizi bulunmaktadır. Bu amino asit dizisindeki polimorfizmlerin α5β1 integrinleriyle bağlanma afinitesini etkileyebileceği ve bu dizilimdeki varyasyonların farklı gastroduodenal patolojilerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle Y58/E59, D58/K59 ve N58'in şiddetli korpus enflamasyonuyla ve midenin üst kısmında integrin a5b1 ekspresyonunun artmasıyla gastrik karsinogenez oluşum riskini arttırdığı bildirilmiştir (Barden ve ark 2013; Tegtmeyer N ve ark. 2014; Cherati ve ark 2017,).

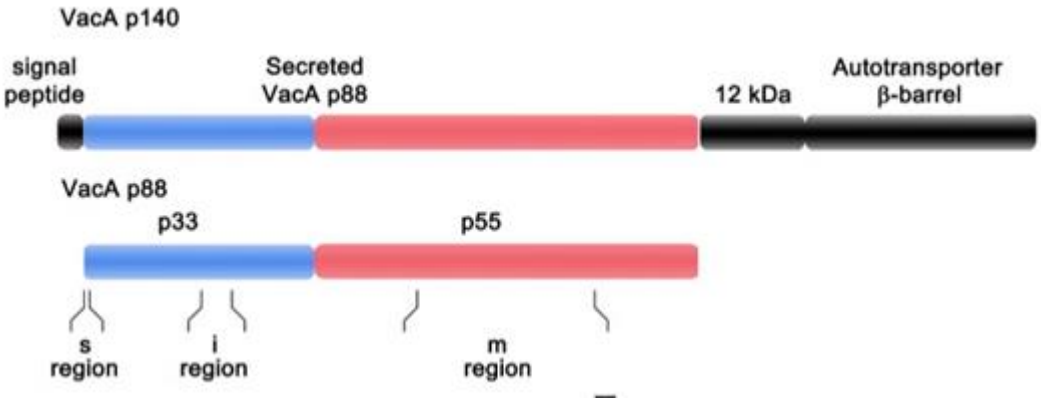
CagL proteini, mide enflamasyonu ile ilişkili olan *Hp* kaynaklı IL-8 ekspresyonundan sorumludur. CagL ayrıca yüzeyde eksprese olması ve iyi korunmuş olması açısından iyi bir aşı hedefi olarak kabul edilir. cagL ile immünize edilmiş bir farede gastrit, folikül ve epitelyal erozyondaki azalma barizdi ve CagL için bağışıklığın *Hp* kaynaklı mide enflamasyonunun tedavisinde etkili olabileceğine inanılıyordu (Barden ve ark 2013; Tegtmeyer N ve ark. 2014; Cherati ve ark 2017,).

Önceki ve bazı yeni çalışmalar CagL'nin, protein motiflerinin bazılarında integrinlere bağlanma afinitesini etkileyebilecek genetik varyasyonlara ve pozitif veya çeşitlendirici seçime tabi olduğunu göstermiştir. CagL'nin amino asit dizilimindeki bu değişikliklerin bazılarının enfekte hastalarda kanser riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Önceki çalışmalara dayanarak, cagLHM bölgesinde, RGD motifinin yakınında bulunan 5 aşırı değişken amino asit bölgesinin (58, 59, 60, 61 ve 62) gastrik karsinogenezle ilişkili olduğu belirlenmiştir (Barden ve ark 2013; Tegtmeyer N ve ark. 2014; Cherati ve ark 2017,).

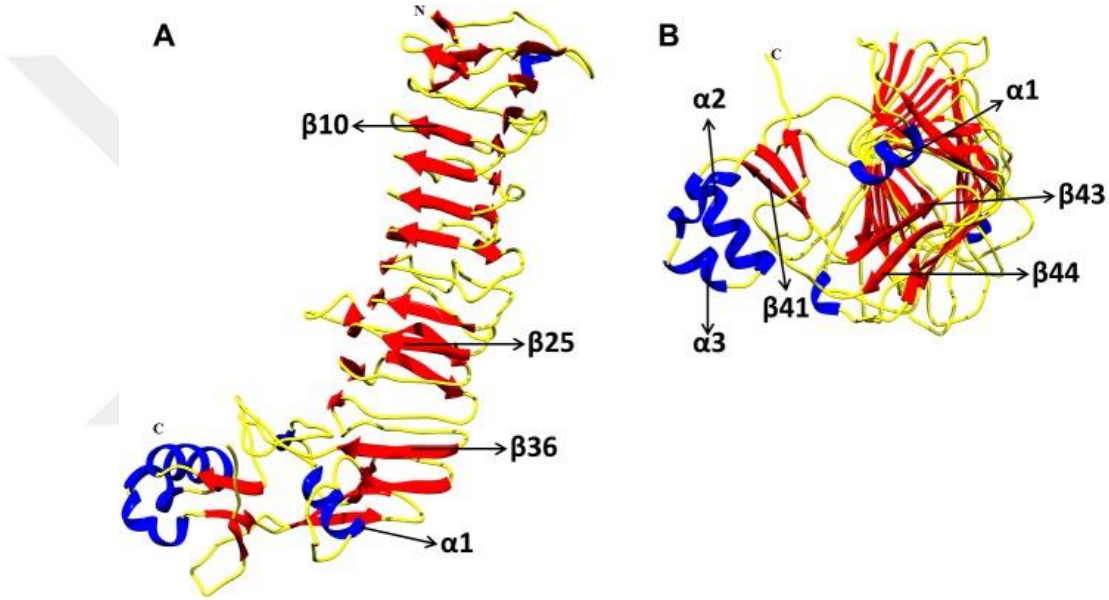


Şekil 2-5. Hp 26695'in CagL proteininin kristal yapısı

Vakuole edici sitotoksin A (*vacA*): Tüm *Hp* kökenlerinde kromozomal olarak var olan 140kDa'lık *vacA geni* tarafından kodlanan ve diğer hiçbir bakteride homoloğu bulunmayan vacA toksini, seçici membran kanalları oluşturmak üzere sentezlenen bir toksindir. Bakterinin hücre yüzeyinde bulunabildiği gibi 88-kDa'lık aktif bir toksin olarak bakteriden de salgılanabilmektedir. Salgılanan bu toksin N-uçlu p33 bölgesi ve C-uçlu p55 bölgelerinden oluşmaktadır. Bu toksinin p55 bölgesi hücre membranına tutunma işlevini sağlarken, hidrofobik bir bölge olan p33 bölgesi ise membran kanalları oluşmasını sağlamaktadır(Şekil 2.6, Foegeding ve ark 2019 ve Şekil 2.7, Gutierrez-Escobar ve ark. 2019). Toksin hücreye tutunma işlevini lipidler üzerinden gerçekleştirmektedir. VacA toksini hücreyi vakuole etme özelliği bakımından yapılan filogenetik analizler sonucu Asya kökenleri, Asya dışı kökenler ve Dünya çapında görülen kökenler olmak üzere üçe ayrılmıştır. *vacA* geni, amino ucundaki sinyal bölgesi (s) ve orta (m) bölgelerine göre farklı allellere sahip gruplara ayrılmıştır. s bölgesine göre s1a, s1b, s1c ve s2 allellerinden birisini, m bölgesine göre de m1, m2a ve m2b allellerinden birisini içerebilir. (Ando T ve ark. 2002; Karaman ve ark, 2011; Chmiela ve ark. 2019; Foegeding ve ark. 2016, 2019; Gutierrez-Escobar ve ark. 2019).



Şekil 2-6. *Helicobacter pylori vacA* gen bölgesi



Şekil 2-7. *Helicobacter pylori vacA* geninin p55 ucunun yapısal modeli

Dış enflamatuvar protein A (OipA): Konakta IL-8 sekresyonunu indükte ettiği ve bu sebeple enflamasyonu sağladığı düşünülen yaklaşık 34 kDa ağırlığında bir proteindir. Bu durum PI3k/Akt aktivasyonu ve FoxO1/3a inaktivasyonu ile sağlanmaktadır. (Odenbreit S ve ark. 2009; Bonsor DA ve Sundberg EJ 2019). OipA ekspresyonu, *oipA* geninin 5' ucundaki CT (Sitozin-Timin) dinükleotid tekrar motifleri aracılığıyla slipped-strand mispairing (SSM) mekanizmasıyla düzenlenir. OipA'nın açık ve kapalı olması durumu (OipA-on/OipA-off) olarak da nitelendirilen gen dönüşümü bu sinyal sekansını kodlayan bölgedeki CT tekrar sayılarının durumuna göre belirlenir. (Ando T ve ark. 2002; Farzi N ve ark. 2018,). OipA'nın, IL-8 salınımındaki bu etkisi cagPAI ile güçlü bir etkileşimde bulunduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar, cagPAI^{+} kökenlerin %95'inden fazlasının oipA-on allelini içerdiğini göstermiştir ve bu çalışmalarda oipA ile diğer

virülans faktörlerinin ilişkisinin de *Hp* patogenezinde kritik bir role sahip olduğu belirtilmiştir. (Ando T ve ark. 2002; Odenbreit S ve ark. 2009; Farzi N ve ark. 2018; Bonsor DA ve Sundberg EJ 2019).

Kan grubu antijenlerine bağlanan adezin A, B ve C (babA, babB, babC): Yaklaşık olarak 80 kDa büyüklüğündeki bu proteinler arasında üzerinde en çok çalışma yapılanı babA'dır. BabA'nın esas görevi gastrik epitel hücrelerin yüzeyinde bulunan A, B ve 0 kan grubu antijenlerine bağlanmaktır (A-Le^{a} ve B-Le^{b}). BabA'nın ekspresyonu CT dinükleotid tekrarları aracılığıyla sinyal peptidleri üzerinden gerçekleşmektedir (Odenbreit S ve ark. 2009; Bonsor DA ve Sundberg EJ 2019).

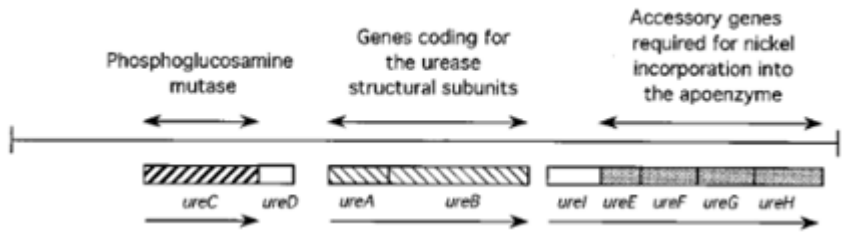
Siyalik asit bağlanma adezini A (sabA): Yaklaşık 70 kDa büyüklüğünde olan ve enfeksiyonun kronik/inatçı olmasından sorumlu olduğu düşünülen sabA proteini enflamasyona uğramış mide dokularındaki siyaillenmiş karbonhidrat yapılarına bağlanmaktadır (Odenbreit S ve ark. 2009). Ayrıca sabA, enfeksiyonun başlangıcını tetikleyen ve midede bulunan Neu5Acα-neolactohexaosylceramide ve Neu5Acα3-neolactooctaosylceramide olarak adlandırılan iki küçük gangliozid'e de bağlanabilmektedir (Bonsor DA ve Sundberg EJ 2019)

Nötrofil Aktive Edici Protein (HP-NAP): Görevi henüz çok net anlaşılmayan HP-NAP nötrofiller için kemotaktik bir faktördür (Satin ve ark. 2000; Amadei ve ark. 2006). *Hp*'nin, makrofajlar tarafından tanınmasını sağlayan TBR2'ler (lipoproteinler) aracılığıyla doğal bağışık yanıta neden olarak nötrofil ve makrofajların hücreyi istila etmesine neden olmakta olduğu düşünülmektedir (Demiray E ve Bekmen N, 2008). Hücresel immünitenin en önemli yapıtaşlarından olan Th1 yanıtları mikroorganizmaların fagosite edilmesini tetikleyen yanıtlardır (Kütükçüler N (Çev.) *Hücresel İmmünitenin İşlevsel Mekanizmaları* içinde Camcıoğlu ve Deniz (Çev. Ed.) *Temel İmmünoloji*). Bir intrasellüler bakteri olan *Hp* ise HP-NAP araclığıyla bu Th1 yanıtlarını indükleyebilmektedir (Karakullukcu A ve ark. 2017).

ureA/ureB: *Hp*'nin midenin asidik pH'ını tolere etmedeki en önemli aktivitelerinden birisi olan üreaz enzim aktivitesi, bakterinin ağırlıkça yaklaşık %10-15'ini oluşturan ve %30 oranında bakterinin yüzeyinde bulunan üreaz enzimi tarafından sağlanmaktadır. Bu enzim yaklaşık 30 kDa'lık α alt ünitesi (ureA) ve yaklaşık 60 kDa'lık β alt ünitesinden (ureB) oluşmaktadır (Şekil 2.8, Reuse ve ark. 1997). 2001 yılında Ha ve ark. tarafından x-ray kristallografisiyle moleküler yapısı ortaya konulan üreaz'ın ekstraselüler aktivitesi

halen tartışmalıdır çünkü laboratuvar koşullarında izole edilmiş *Hp* üreaz enzimi 5'in altındaki pH'larda geri dönüşümsüz bir şekilde inaktive olmaktadır (Ha ve ark. 2001; Zhao ve ark. 2019).

***glmM*:** Eskiden *ureC* olarak bilinen, günümüzde ise *glmM* olarak yeniden adlandırılan bu genin görevi fosfoglukozamin mutaz denen bir enzimi üretmektir (Şekil 8, Reuse ve ark. 1997). Bu enzim ise GlcN-6-fosfat ve GlcN-1-P izomerlerinin dönüşümünü katalize etmektedir (Reuse ve ark 1997). Çeşitli çalışmalarda gösterildiği üzere klinik örneklerden moleküler yöntemlerle *Hp* tanısı yapılmak istendiğinde, diğer genlere göre daha yüksek bir doğruluk oranına sahip olduğundan moleküler tanıda bir belirteç olarak da kabul edilmektedir (Yula ve ark 2010).



Şekil 2-8. *Helicobacter pylori* üreaz gen bölgesi

Epitel ile temasla indüklenen gen A *(iceA)*: *iceA1* ve *iceA2* allellerinden oluşan *iceA* geni epitel geni olarak adlandırılır. Bu genin, özellikle de *iceA1* allelinin expresyonunun insan epitel hücreleriyle olan bağlantıyı güçlendirdiği ve bu genin PÜH ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Sadegat H ve ark. 2014; Akeel M ve ark. 2019).

Duodenal ülseri teşvik eden gen A (*dupA*): *Hp*'nin plasticity region olarak adlandırılan bölgesinde bulunan ve 2005 yılında keşfedilen bu gen, DÜ'in gelişme riskini arttıran, bunun yanısıra gastrik atrofi ve GK gelişme riskini azaltan bir gendir. Mide antrumunda nötrofil infiltrasyonu ve IL-8 ekspresyonuyla ilişkisi vardır. Elde edilen veriler antrumdaki gastritin daha yüksek bir asit salınımına neden olduğu ve bunun da duodenal ülser oluşumunu kolaylaştırdığını göstermektedir. (Chang ve ark. 2018; Imkamp F ve ark. 2019; Jolaiya TF ve ark. 2020)

2.1.5.6. Konağa bağlı mekanizmalar-immün yanıt ve immün yanıtla beraer gelişen immünpatogenez

a) **Koruyucu immün yanıt/Doğal bağışıklık**: İnsan vücudundaki doğal bağışıklık mekanizmasında *Hp*'nin patojen kaynaklı moleküler kalıplarını (PAMP) tanıyan 4 farklı reseptör bulunmaktadır. Bunlar; Hücre yüzeyindeki

Toll-like reseptörler (TLR), makrofaj ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan DC-SIGN reseptörleri, sitoplazmada localize olan RIG-benzeri helikaz reseptörü (RLR) ve NOD-benzeri reseptörleridir (NLR). Konak savunmasıda görevli farklı TLR reseptörleri farklı PAMP'ları tanımaktadır. Bunlar TLR4-Lipopolisakkarit, TLR2-Lipoteikoik asit ve Peptidoglikan, TLR3-çift zincirli RNA TLR5-flagellin ve TLR9-metillenmemiş CpG olarak sıralanabilir. *Hp* enfeksiyonu sırasında bakteri LPS'sinin TLR4 yerine TLR2 ile tanınması sonucu antienflamatuvar bir yanıt oluşmaktadır. Yine Hp DNA'sının TLR9'ca tanınması da proenflamatuvar yerine antienflamatuvar bir yanıt oluşturmaktadır. Ayrıca *Hp*'nin flagellini amino ucundaki bir modifikasyon nedeniyle TLR5 tarafından tanınmaktan kurtulabilmektedir. Bunların yanı sıra *Hp*'nin fukozillenmiş ligandı DC-SIGN reseptörüne bağlanarak antienflamatuvar cevabı tetiklemektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında *Hp* proenflamatuvar cevabı tetikleyen TLR reseptörlerinden tanınmadan kaçarak doğal immün yanıtı uyarılmasını engellemekte olduğu görülmektedir. *Hp*'nin RNA'sı RIG-I reseptörü tarafından tanınmaktadır *Hp*'nin bu şekilde tanınması dendritik hücrelerde tip I interferon indüksiyonuna neden olur. NLR'lerin NOD1 ve NOD2'yi içeren grubunun *Hp*'yi tanıması sonucu konak hücrede NF-kB transkripsiyon faktörü aktive olmaktadır. Bunun sonucunda ise immün yanıt genlerinin transkripsiyonu gerçekleşmektedir. Diğer NLR grup üyeleri ise inflamazom oluşumunu teşvik ederek kaspaz-1'in aktivasyonunu sağlamaktadır. Dendritik hücrelerde kaspaz-1'in aktivasyonu sonucunda ise IL-18 ve IL-1b salınımı gözlemlenmektedir (Sayı Yazgan "Helicobacter pylori enfeksiyonlarında patogenez" içinde *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık* Badur, Abacıoğlu ve Öngen (Ed.), 2015 s.1025).

b) **Koruyucu immün yanıt/Özgül bağışıklık:** *Hp*'ye karşı özgül bağışıklık akut ve geç (persistan) evreler olmak üzere 2 evrede karşımıza çıkmaktadır. Akut evre ilk 8 saatlik enfeksiyon sürecini kapsarken, persistan evre 48 saatlik bir süreci kapsamaktadır. Akut evrede makrofajlardan salınan IL-12, immün yanıtı Th1 yönünde uyarır, bunun sonucunda Interferon-γ (IFN-γ) üretilerek makrofajlar etkin hale getirilmektedir. Etkin hale gelmiş makrofajlardan IL-1, IL-8 ve TNF-α salgılanarak enfeksiyon bölgesine nötrofillerin göçü

sağlanmaktadır. Sonuç olarak effektör makrofajlar ve nötrofillerle *Hp* yok edilmeye çalışılmaktadır. Th2 yanıtlarının baskın olduğu persistan evrede ise akut evreden kurtulan *Hp*'ler ICAM-3 bağlayan dendritik hücre reseptörlerine bağlanmaktadır ve bunun sonucunda B lenfositleri aracılığıyla *Hp*'ye spesifik antikorlar (IgA ve IgG) üretilerek bakterinin kolonizasyonu engellenmeye çalışılmaktadır (Sayı Yazgan "Helicobacter pylori enfeksiyonlarında patogenez" içinde *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık* Badur, Abacıoğlu ve Öngen (Ed.), 2015 s.1025).

c) **İmmün yanıtla beraber gelişen, GİS hasarında immünpatogenez:** Th1 yanıtlarının baskın olduğu akut evrede makrofaj ve dendritik hücre aktifleşmesi sonucu bakteriye güçlü bir akut enflamatuvar yanıt verilmektedir fakat bakteri çeşitli virülans faktörlerinin etkisiyle bu yanıttan kaçabilmektedir. Persistan evrede ise Th2 yanıtlarıyla Th1 dengelenmeye çalışılarak oluşan enflamatuvar patolojiye karşı da bir koruyucu süreç gelişmektedir (Sayı Yazgan "Helicobacter pylori enfeksiyonlarında patogenez" içinde *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık* Badur, Abacıoğlu ve Öngen (Ed.), 2015 s.1025).

Hp enfeksiyonu antibiyotik tedavisiyle eradike edilmediği sürece konağın gastrik mukozasında çok şiddetli bir bağışık yanıta neden olur. TLR'lerin bakteriyi tanıması sonucu başlayan bu bağışık yanıt sonucunda IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α gibi proenflamatuvar sitokinler ile IL-4 ve IL-10 gibi antienflamatuvar sitokinler oluşur. *Hp* enfeksiyonu sonucu bu sitokinlerin oluşumu ile monosit/makrofajlar için kemotaksiye neden olur. Bu enflamatuvar sitokinlerin yoğun bir şekilde üretilmesi ise *Hp* antijenlerine karşı spesifik olarak etkili IgA, IgG yanıtlarının oluşmasını sağlar. nötrofiller, T ve B hücreleri, plazma hücreleri, makrofajlar ve dentritik hücrelerin aracılık etmesiyle epitel hücrelerinde hasar oluşur (Cadamuro ve ark. 2014, Ihan ve Gubina 2014).

Yaklaşık 17-24 nükleotid uzunluğundaki kısa RNA'lar (microRNA-miRNA) ise bir diğer önemli immün regülatördür. Yapılan çalışmalarda miRNA'ların bağışık yanıtı düzenlediği ve *Hp* enfeksiyonu sonucu oluşan hastalıklar üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır (Cadamuro ve ark. 2014; Demiryas ve ark. 2019). Yapılan bu çalışmalarda hsa-miR-21'in upregüle olmasının proliferasyonu arttırdığı ve apoptozu baskılandığı, hsa-miR-103'ün downregüle olmasının TNFα'yı aktifleştirdiği, hsa-miR-146a'nın

upgregüle olmasının tümörü teşvik eden genleri inhibe ettiği saptanmıştır (Zhang ve ark. 2008; Liu ve ark. 2010, 2013; Isomoto ve ark. 2012; Shiotani ve ark. 2012; Cadamuro ve ark. 2019). Ülkemizdeki *Hp* ile enfekte olmuş kişiler arasında yapılan bir çalışmada ise hsa-miR-194'ün upregüle olması ve hsa-miR-145'in downregüle olmasının GK'li kişilerde daha sık görüldüğü belirlenmiştir (Demiryas ve ark. 2019).

2.1.5.7. Çevresel faktörler

Yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular çevresel faktörlerin GK gelişiminde genetik faktörlere göre daha belirgin bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur. Sigara ve tütün kullanımı ise bu çevresel risk faktörlerinin başlıcalarındandır (Li ve ark. 2019). Yapılan çalışmalarda sigara kullanımının GK gelişim riskini yaklaşık 1,5 kat arttırdığı belirlenmiştir (Trédaniel ve ark. 1998).

Hp'nin etkilendiği çevresel etmenlerden biri de yeme alışkanlıklarıdır. karbonhidrat, tuzlu yiyecekler, salamura, tütsülenmiş yiyecekler ve kızartılmış yiyeceklerin fazla tüketimi hastalık gelişim riskini arttırmaktadır. Ayrıca A, C ve E vitaminlerinin yetersiz alınması ile çinko, selenyum gibi çeşitli elementlerin eksikliği de hastalık gelişim riskini arttırmaktadır (Çalışkan ve Kocazeybek 2013).

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki *Hp* enfeksiyonunun ve ilintili hastalıkların gelişiminde etkisi olan bir diğer çevresel etmen ise sigara-tütün kullanımıdır. Bu ürünler kullanımı *Hp*'ye karşı uygulanan eradikasyonin başarısını etkilemektedir. Yayınlanan çalışmalarda Amoksisilin+Omeperazol tedavisinin sigara içen kişilerde eradikasyonu engellediği belirtilirken Klaritromisin+Omeperazol tedavisinin sigara kullanımından etkilenmediği gösterilmektedir (Bardhan ve ark. 1997).

Aile içinde kümeleşmesinin bilinmesine bağlı olarak *Hp*'nin genelde anneden bebeğe bulaş yoluyla alındığı düşünülür. Bu yolla tek seferde farklı genotiplerle kolonizasyon olsa da konağın immün sistemine uyum sağlayan genotip kalıcı olarak kolonizasyona neden olur (Gür D (Çev.) *Vibro'lar, Campylobacter'ler Helicobacterler ve İlişkili Bakteriler* içinde Yenen OŞ (Ed.) 2014 s. 613, Köksal F *Helicobacter pylori* içinde Wilke-Topçu, Söyletir, Doğanay 2008 s.2223).

2.1.6. *Helicobacter pylori* ile direkt ilişkili hastalıklar

DSÖ'nün 1. sınıf bir karsinojen olarak tanımladığı *Hp*, pepstik ülser, non-ülser dispepsi, gastrik kanser, mukoza ilişkili lenfoid doku lemfoması (MALT) gibi bir çok hastalıkla

ilişkili olan ayrıca bu hastalıkların patogenezinde rol oynayan bir çok virülans faktörüne de sahip olan bir bakteridir (Graham ve ark. 2007, Güvenir ve Yılmaz 2009, Kocazeybek ve ark. 2015, Lin ve ark. 2019, Rawla ve Barsouk 2019). Bu virülans faktörleri; kolonizasyon faktörleri, adezyon faktörleri, konak savunmasından korunmayi sağlayan faktörler ve doku hasarına neden olan faktörler olarak gruplandırılabilir (Sauerbaum & Michetti 2002). *Hp* miyozin II aktivasyonu aracılığıyla üreaz, fosfolipaz, proteaz, ammonyum ve asetaldehit salgılar ve salgıladığı bu enzimlerin/ürünlerin etkisiyle mukozal bariyeri bozabilir.

2.1.6.1. Dispepsi

Dispepsi genel olarak karnın üst kadranında ve epigastriumda inatçı ve kronik ağrılara neden olabilen bir hastalık olarak tanımlanabilir. Gerginlik, erken doyma, iştahsızlık, bulantı, geğirme gibi şikayetler de bu ağrılara eşlik edebilir. Bu semptomların sadece birinin değil, birden fazla semptomunun birlikte görülmesi tanı koymak için önemli bir kriterdir. Dispepsi 3 alt grupta incelenebilir.

- Hastalığın semptomlarının altında yatan sebebin belli olduğu durumlar ve bu semptomların uygun şekilde tedavi edilerek kontrol altına alınabilmesi (PÜH, GÖRH, GK)
- Patolojileri tanınabilen fakat semptomlarla ilişkisinin kesin olmadığı durumlar (*Hp* enfeksiyonu, gastrit, histolojik duodenit, İnce bağırsak dismotilitesi)
- Semptomların kaynağının belirlenemediği durumlar

Bu alt gruplardan ilki organik dispepsi olarak tanımlanırken diğer iki grup fonksiyonel dispepsi olarak tanımlanmaktadır. *Hp* enfeksiyonlarının genelde asemptomatik seyretmesi nedeniyle hastalık ve bakteri arasında net bir ilişki kurulamamıştır. *Hp*'nin gastrik mukoza üzerine olan etkisi ile semptomlar arasındaki ilişki henüz çok net olarak bilinmemektedir.

Dispepsi şikayetleri ile gelen hastaların organik dispepsi grubunda mı yoksa fonksiyonel dispepsi grubunda mı olduğu belirlenmesi gerekmektedir. Bu ayırımın yapılmasında hasta hikayesinin duyarlılığı oldukça düşüktür fakat ülser-reflü ayrımını yapmak için önemlidir. Tanıda ilk olarak disfaji, kilo kaybı, ağrı, kusma, hematemez gibi organik

olaylar dışlanmalı ardından özellikle NSAİİ olmak üzere ilaçlar ve alkol kullanımı araştırılmalıdır (Bal 2001).

2.1.6.2. Gastrit

Mide duvarının mukoza bölümünden seroza bölümüne kadar olan kısmının enflamatuvar reaksiyonu olarak tanımlanan gastritin, A ve B tipi olmak üzere 2 tipi bulunmaktadır. Bu enflamasyon nötrofillerden kaynaklanıyorsa akut gastrit, ek olarak mononükleer hücreleri de içeriyorsa aktif kronik gastrit (AKG) olarak isimlendirilir. Kronik gastrit demir eksikliği anemisi olan kişilerde daha sıklıkla bulunmaktadır. Akut gastritte genellikle mide bulantısı, kusma, diyare, ateş, titreme, baş ağrısı ve kas krampları görülürken, kronik gastrit genellikle semptomsuz olmakla beraber zaman zaman epigastrik gerginlik, kusma ve iştahsızlığa da neden olabilmektedir. (Toh 2014, Yüksel 2016). AKG, midenin 2 farklı bölgesini domine edebilir. Antral predominant AKG'de midede enfeksiyon sırasında asit salgısı yüksek olup, ayrıca duodenal ülser oluşumu ile birlikteliği görülmektedir. Korpus predominant AKG ise asit salgısı daha düşük olan kişilerin midelerde görülmektedir dolayısıyla *Hp* böylesi durumlarda korpusa daha kolay kolonize olabilmektedir. Bu durum AKG tipi gastrik ülser oluşumu ile birlikte görülebilmektedir (Sandıkçı MÜ *Gastrit, Peptik Ülser ve Helicobacter pylori* içinde Wilke-Topçu, Söyletir, Doğanay 2008 s.1098).

Hp ile ilişkili gasritlerde, gastrit eğer antrumda görülüyorsa duodenal ülsere, korpusta görülüyorsa GÜ veya GK'ye eğilim görülmektedir (Sandıkçı MÜ *Gastrit, Peptik Ülser ve Helicobacter pylori* içinde Wilke-Topçu, Söyletir, Doğanay 2008 s.1098). Correa ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada aktif gastritte asit salgılayan bezlerde atrofinin görülerek fibrozis ve intestinal metaplazinin oluştuğu bildirilmiştir (Correa ve ark. 1975).

A tipi gastrit, midenin fundus ve gövde kısımlarında görülen otoimmün bir gastrittir. Yıllarca semptomsuz kalabilen bu gastrit tipi, enflamatuvar gastrit lezyonlar kronik atrofik gastrite dönüştükten sonra demir eksikliği anemisi veya pernisiyöz anemi olarak da kendini gösterebilmektedir. B tipi gastrit ise midenin antrum bölgesinde görülen ve *Hp* ile ilişkili olan bir gastrit tipidir. (Strickland ve Mackay 1973; Toh ve ark. 2010, 2014; Neumann ve ark. 2013)

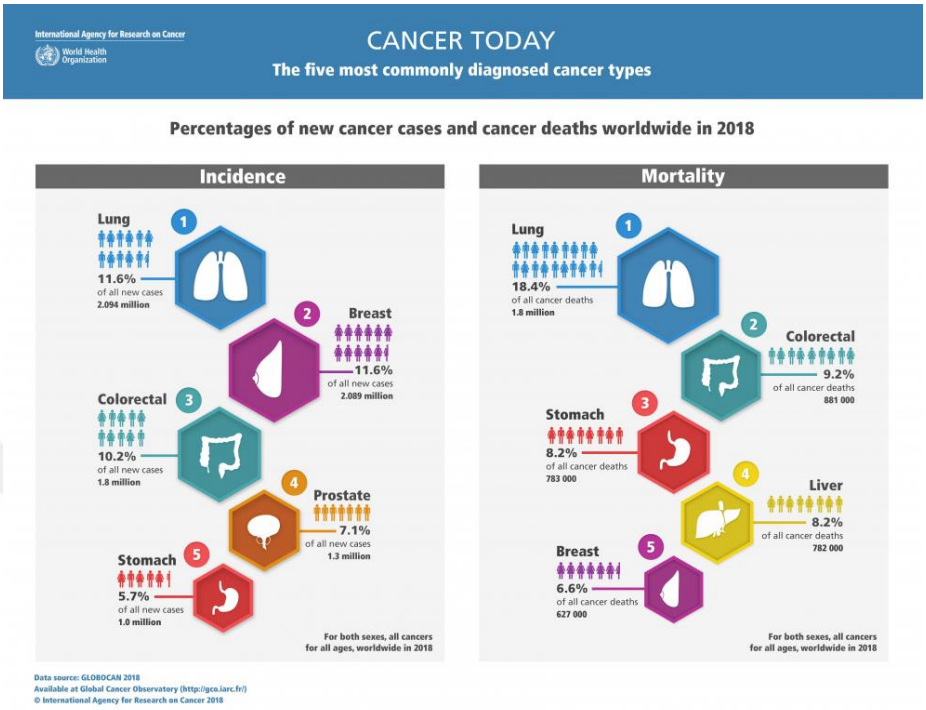
2.1.6.3. Peptik Ülser Hastalığı

Peptik Ülser Hastalığı (PÜH) hem Gastrik Ülserleri (GÜ) hem de Duodenal Ülserleri (DÜ) kapsayan ve insanların büyük bir çoğunluğunu tehdit eden önemli bir hastalıktır (Graham ve ark. 2007). Görevi mukoza tabakasını desteklemek olan muskularis mukozaya en az 0.5 cm kadar penetre edebilen bir mukozal bozukluk olarak tanımlabilir (Usui ve ark. 2019, McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307). 20. yüzyıla kadar tanısının zor konulduğu ve midedeki asit salgısının bozulmasıyla ilgili olduğu düşünülen PÜH, Robin Warren ve Barry Marshall'ın *Hp*'yi tanımlamasından sonra bir enfeksiyon hastalığı olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Dolayısıyla geçmişte tedavi rejimi olarak mide rezeksiyonu önerilen PÜH, bu keşiften sonra *Hp* eradikasyon tedavisiyle kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Verilen tedavi rejimine uyulmadığı veya bu rejimin tedavi için yetersiz kaldığı durumlarda kronik olarak nüksler görüebilir (Malfertheiner, Chan ve McColl 2009; Graham 2014; Kashiwagi 2017). Genel olarak asit ve pepsine sürekli maruz kalan alanlarda gelişen PÜH'nin, *Hp* ile enfekte kişilerin 6'da 1'inde gelişmesi öngörülmekte olup, bu kişilerin %10-25'inde mide kanamasının olması da beklenmektedir. PÜH, bu nedenlerden dolayı üst gastrointestinal kanama'nın (UGIB) en olası nedeni olarak kabul edilmektedir (Serpico ve Riscinti 2019, Graham ve ark. 2007). UGIB'nın baş etkeni *Hp* varlığı olarak kabul edilse de, aspirin gibi non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların (NSAİİ) uzun süreli kullanımına bağlı olarak da gelişebilir. Ölümcül bir hastalık olarak kabul edilmeyen bu hastalığın en belirgin semptomu ise şişkinlik, erken doyma, bulantı gibi dispeptik semptomların eşlik ettiği epigastrik bir ağrıdır (Graham ve ark. 2007; Malfertheiner, Chan ve McColl 2009).

2.1.6.4. Gastrik Kanser (Mide Kanseri)

Global insidansındaki düzenli düşüşe rağmen halen GK, dünya genelindeki kanserden dolayı olan ölümlerin en sık nedenleri arasındadır (Rawla ve Barsouk 2019). GK, WHO-Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC)'nin yayınladığı GLOBOCAN 2018 verilerine göre yeni olgu düzeyinde 5. (yaklaşık 1 milyon olgu) ve ölüm nedeni olma bakımından 3. (763.000 kişi) sıradadır (Şekil 2.9) ("https://www.iarc.fr/ ", "https://uicc.org"). GK, gelişmiş ülkelerde kadınlara oranla erkeklerde 2.2 kat daha sıklıkla görülürken bu oran gelişmekte olan ülkelerde 1.83 kat olarak bulunmuştur ve ayrıca araştırma yapılan ülkerin hiçbirinde kadınlardaki mide kanseri olgu sayısı erkeklerdeki olgu sayısını geçememiştir (Bray ve ark. 2018; Rawla ve Barsouk 2019).

Yine aynı rapordaki verilere göre ülkemizde de benzer şekilde yeni GK'li olgu sayısı 11934 ile 5. sırada olup, ölüm sayısı bakımından 10006 ile 2. sıradadır. ("https://www.iarc.fr/")



Şekil 2-9. GLOBOCAN verilerine göre 2018'de yeni olgu düzeyinde ve ölüme sebep olma bakımından en sık görülen kanser tipleri

GK'lerin gelişiminde rol oynayan bir çok risk faktörü bulunmakta olup, bunlara örnek olarak genetik faktörler, *Hp*, gastrik ülser, gastroözofajiyal reflü hastalığı, alkol tüketimi, sigara kullanımı, maruz kalınan kimyasal maddeler, obezite, Epstein-Barr virüsü (EBV), A kan grubuna sahip olmak verilebilir (Boland ve Yurgelun 2017; Rawla ve Barsouk 2019).

GK'lerde kilo kaybı, iştahsızlık, karın ağrısı, yutma güçlüğü, halsizlik, midenin üst kadranında kitle gibi kansere spesifik olmayan belirtiler görülebilir. Dolayısıyla GK'den şüphe edilen ve özellikle 40 yaşın üzerinde olup da bu tarz şikayetlere sahip veya inatçı dispeptik yakınmaları olan hastaları erken dönemde yakalamak için en geçerli yöntem gastroskopi yapılması ve doku biyopsisinin alınmasıdır (Şekil 8, Thrumurty ve ark. 2013) (Kaya ve ark. 2015, Şenel Beşe *Mide Kanseri* (2009) içinde Atkovar G (Ed.) *Radyasyon Onkolojisi Ders Kitabı* s.57).

GK'ler *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ve *International Union Against Cancer* (UICC) tarafından 1997 yılında yayınlanan TNM sınıflandırmasına göre

Tablo 2-1, Tablo 2-2 ve Tablo 2-3'te verilen özellikler çerçevesinde evrelenir ve Tablo 2-4'te belirtilen şekilde sınıflandırılır. (Şenel Beşe *Mide Kanseri* (2009) içinde Atkovar G (Ed.) *Radyasyon Onkolojisi Ders Kitabı* s.57).

Tablo 2-1. Primer Tümör evresinde kullanılan sınıflandırmalar

Sınıflandırma	**Tümör Evresi (T)**
T_x	Primer tümöre ait bilgi yok
T_0	Primer tümör varlığına ait herhangi bir kanıt yok
T_{is}	Karsinoma *in situ*
T_1	Tümör lamina proiya ya da submukozayı invaze etmiş
T_2	Tümör muskularis propia ya da submukozayı invaze etmiş
T_3	Tümör serozayı invaze etmiş ancak komşu organlara yayılmamış
T_4	Tümör komşu organları invaze etmiş

Tablo 2-2. Metastaz yapılan lenf bezi sayısına göre kullanılan sınıflandırmalar

Sınıflandırma	**Metastaz yapılan lenf bezi sayısı (N)**
N_x	Bölgesel lenf noduna ait herhangi bir bilgi yok
N_0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N_1	1-6 bölgesel lenf bezine metastaz
N_2	7-15 bölgesel lenf bezine metastaz
N_3	15'ten fazla bölgesel lenf bezine metastaz

Tablo 2-3. Uzak metastaz varlığına göre kullanılan sınıflandırmalar

Sınıflandırma	Uzak metastaz varlığı (M)
M_x	Uzak metastaza ait herhangi bir bilgi yok
M_0	Uzak metastaz yok
M_1	Uzak metastaz mevcut

Tablo 2-4. AJCC ve UICC'ye göre mide kanseri evreleri

Evreleme	T	N	M
Evre 0	T_{is}	N_0	M_0
Evre 1A	T_1	N_0	M_0
Evre 1B	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_0	M_0
Evre 2	T_1	N_2	M_0
	T_2	N_1	M_0
	T_3	N_0	M_0
Evre 3A	T_2	N_2	M_0
	T_3	N_1	M_0
	T_4	N_0	M_0
Evre 3B	T_3	N_2	M_0
Evre 4	T_4	N_1	M_0
	T_1	N_3	M_0
	T_2	N_3	M_0
	T_3	N_3	M_0
	T_4	N_2	M_0
	T_4	N_3	M_0
	T_{1-4}	N_{0-3}	M_1

Midede skuamoz hücreli kanser, karsinoid tümörler ve mide lenfoması gibi kanser tiplerinin dışında, Gastrik kanserlerin %95'ini adenokanserler oluşturmaktadır (Şenel Beşe *Mide Kanseri* (2009) içinde Atkovar G (Ed.) *Radyasyon Onkolojisi Ders Kitabı* s.57). Midedeki tümörün mikroskobik yapıları ve büyüme özellikleri baz alınarak hazırlanan Lauren sınıflandırmasıyla GK'ler, intestinal ve diffüz tip olmak üzere histolojik olarak 2 tipte sınıflandırmaktadırlar (Dicken ve ark. 2005). Linitis Plastika (LP) olarak da adlandırılan diffüz tip kanserlerde tümör hücreleri submukozaya ve musküler tabakaya yayılabilir. Bu kanser türü diğer kanser tiplerine göre daha genç yaştaki kişilerde görülmekte olup, makroskopik olarak, kalınlaşmış bir mide duvarı gözlenirken, mikroskobik olarak, taşlı yüzük şeklinde görülmektedirler (Signet ring cell). Kalınlaşarak sertleşen mide yapısı yüzünden gıda intöleransı ve çabuk doyma gibi semptomlar da gözlenebilmektedir. LP tipindeki tömürlerin en önemli özelliklerinden birisi de, geç belirti vermeleridir. Bu tipteki tümörler lenf sistemi yoluyla komşu organların içine doğru yayılabilirler. Diffüz tip kanserin tedavisinde ise cerrahi işlemin başarı oranı halen tartışmalıdır ve dolayısıyla cerrahi işleme ek olarak kemoterapi/radyoterapi önerilmektedir. Schauer ve ark. tarafından yapılan ve 120 hastayı kapsayan geniş çaptaki bir araştırma sonucunda, bu tip kansere sahip hastaların ortalama yaşam süresi yaklaşık 8 ay olarak saptanmıştır (Schauer ve ark. 2011; Kaya ve ark. 2015; Ikoma ve Mansfield 2019). İntestinal tip kanser ise genellikle 40'lı yaşlardan itibaren görülebilen bir GK türüdür. Toplumda GK sıklığı ile bu kanser tipinin görülmesi doğru orantılıdır. İntestinal tip GK'ler, genellikle antrum veya korpusta lokalize olurlar (Göral 2015). GK'lerin büyük çoğunluğunu oluşturan bu kanser tipi, genelde GK'Nin malignite-öncesi lezyonları olarak kabul gören intestinal metaplazi veya gastrik atrofiyi takiben gelişirler (Park ve Kim 2015; Rodgiues ve ark. 2019).

2.1.6.5. Gastrik Mukoza İlişkili Lenfoid Doku (MALT) Lenfoma

MALT terimi vücudun çeşitli yerlerine yayılmış olan ve büyük çoğunluğu ince barsakta bulunan (Peyer plakları olarak da adlandırılır) tüm lenfoid dokuları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu terimin kapsadığı bölgeler, bronşla ilişkili lenfoid doku (BALT), bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) ve nazofarinks ilişkili lenfoid doku (NALT) bölgeleridir (Kuper 2006; McLaughlin (Ed.) *İnsan Fizyolojisi* s.307). MALT lenfoma (MALT) ise primer gastrik lenfoma'nın histolojik türlerinden biri olup *Hp* enfeksiyonu ile doğrudan ilişkilidir. *Hp* enfeksiyonu ile ilişkili gastriti olan kişilerde

MALT lenfoma gelişme riski oldukça yüksektir. Genel olarak düşük düzeyli lezyonlar olarak görülürler fakat ilerlemiş olgularda yüksek düzeyli lezyonlar da görülebilmektedir (Munari ve ark. 2011; Filip ve ark. 2018).

2.1.6.6. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)

GÖRH, üst gastrointestinal sistemde sıklıkla rastlanan, mide içeriğinin haftada 2 veya daha fazla olarak özofagusa kaçması sonucu göğüs kemiğinin (sternum) arkasında yanma şeklinde tanımlanan bir hastalıktır. Hastalığın geliştiği bölge nedeniyle özofagusa komşu olan diğer organların hastalıklarını taklit edebilir ve bu nedenle diğer hastalıklar dışlandıktan sonra akla gelmelidir. Toplumda sıklıkla görülen bu hastalığın komplikasyonları morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir (Anuk ve ark. 2017, Çakır ve ark. 2018).

2.1.7. *Helicobacter pylori* ile ilişkili komplikatif hastalıklar

2.1.7.1. Demir Eksikliği Anemisi

Tüm dünya'da en sık görülen anemi türü olan demir eksikliği anemisi (DEA), yorgunluk, halsizlik, huzursuz bacak sendromu ve iştahsızlık ile karakterize olan bir hastalıktır (Adkinson ve ark. 2018). Özellikle çocukluk çağı anemilerinin de en sık nedenidir. Demirin vücuttaki oksijenin taşınmasındaki kilit rolünden dolayı eksikliğinde özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda gelişim bozukluğuna neden olabilmektedir (Yılmaz ve Asan 2019). DEA ile *Hp* arasındaki ilişki ilk olarak Blecker ve ark. tarafından 1991 yılında gösterilmiştir fakat bu ilişkiye neden olan mekanizma günümüzde halen net olarak bilinmemekle birlikte *Hp*'nin besinlerden alınan demir için konakla rekabete girmesiyle açıklanmaya çalışılmaktadır. *Hp* diğer tüm bakterilere kıyasla inorganik demir ve çinko'ya daha çok ihtiyacı olan bir bakteri olarak bilinmektedir (Demerdash ve ark. 2018).

2.1.7.2. Trombositopenik purpura

Bu hastalık kandaki antikorla kaplı olan trombositlerin IgG tipindeki anti-trombosit faktörler aracılığıyla miktarlarının azalması, kemik iliğindeki megakaryositlerin artışı ve trombosit yaşam süresinin kısalmasıyla karakterize olan otoimmün bir hastalıktır. Genelde akut olarak seyreder ve 6 ay içerisinde kendisini sınırlar. İlerleyen olgularda deri ve mukoza kanamalarıyla kendisini belli eder ve ayrıca tedaviye başladıktan sonra intrakranial kanamalar da görülebilir. Kadınlarda veya

çocuklarda daha sık görülmektedir. Trombositopeninin saptanması (<100.000/mm^3), plazmada anti-trombosit antikorların saptanması, trombosit yaşam süresinin kısa olarak belirlenmesi ve trombositopeniye neden olabilecek başka bir hastalığın olmamasıyla tanıya gidilebilmektedir. Genel olarak kendini sınırlayan bir hastalık olduğundan tedavisi halen tartışmalıdır. Gerekli durumlarda ilk basamak olarak immünsüpresif tedavi önerilmekte olup, buna cevap alınamayan şiddetli olgularda ise splenektomi uygulanabilmektedir (Karataş 2001; Akarsu ve ark. 2005; Yenerel 2007; Önder ve ark. 2012).

Trombositopenik purpura (ITP) ve *Hp* arasında ilk patofizyolojik ilişki 1998 yılında Gasbarrini ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu patofizyolojik ilişkiye *Hp*'nin vacA, cagA gibi virülans faktörlerine konağın verdiği immün yanıtın, *Hp*'nin konakta gösterdiği moleküler benzerliğin, plazmositoid dendritik hücre sayısı artışının neden olduğu düşünülmektedir ve burada özellikle cagA ile trombosit IgG (PAIgG) arasındaki moleküler benzerlik ön plana çıkmaktadır. Bu benzerlik sayesinde cagA ya karşı oluşan antikor yanıtının trombosit yüzey antijenleriyle çapraz reaksiyona girmesi sonucu trombositopeni ile sonuçlanan bir immünkompleks oluştuğu düşünülmektedir. Yapılan bazı klinik araştırmalarda ITP hastalarında uygulanan *Hp* eradikasyon tedavisinin trombositopeniyi iyileştirdiği görülmüştür (Franchini ve ark. 2007; Stasi 2009; Frydman 2015; Kim ve ark. 2018).

2.1.8. Helicobacter pylori'nin yararı yönünde ilişkilendirilen hastalık: Alerjik Astım

Astım çocukluk çağında başlayan, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlarla karakterize bir alt solunum yolu hastalığıdır (Karakullukçu ve ark. 2017). Alerjik astım genellikle aile bireylerindeki alerjik hastatlıkların varlığıyla ilişkilendirilir (García ve ark. 2020). Oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülse de etiyopatolojisi henüz net olarak anlaşılamamıştır (Demirci ve ark. 2018). Yapılan bazı çalışmalarda *Hp* enfeksiyonuna sahip kişilerde astım sıklığının düşük olduğu belirlenmiştir. Henüz bağışıklık sisteminin yeterli olgunluğa erişmediği çocukluk çağında maruz kalınan *Hp* enfeksiyonları gastrik mukozada immün sistemi Th1 yönünde uyarır ve bunun sonucunda oluşan sitokinler ana fonksiyonu IgE antikorunun oluşumunu sağlamak olan Th2 yanıtını baskılar (Kütükçüler N (Çev.) *Hücresel İmmünitenin İşlevsel Mekanizmaları* içinde Camcıoğlu ve Deniz (Çev. Ed.) *Temel İmmünoloji*, Karakullukçu ve ark. 2017).

2.1.9. *Helicobacter pylori* tanı yöntemleri

Hp enfeksiyonlarının tanısı invaziv ve invaziv olmayan testler olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. İnvaziv testler olarak endoskopi, histoloji, hızlı üreaz test ve kültür kullanılmakta iken, invaziv olmayan testler üre nefes testi, seroloji ve dışkı antijen testleri örnek olarak verilebilirler. Ayrıca hem invaziv olarak hem de invaziv olmadan testlerin uygulanmadığı örneklere moleküler yöntemlerle tanı koymak da mümkündür (Bessede ve ark. 2017; Makristathis ve ark. 2019).

2.1.9.1. Endoskopi

Hp tanısının endoskopi sırasında konulmasına, tanıdaki yüksek maliyeti azaltabildiği ve tedaviye daha çabuk başlanabilmesine neden olduğu için son zamanlarda daha sık başvurulmaktadır (Bessede ve ark. 2017). Bununla birlikte, biyopsi tabanlı testler olarak kabul gören histoloji, kültür ve moleküler yöntemler için gerekli olan biyopsi örneklerinin endoskopi sırasında da alınabilmesine olanak sağladığı için endoskopinin değeri bir kat daha artmaktadır (Garza-González ve ark. 2014). Endoskopinin doğru yapılması, ayrıca yapan kişinin tecrübe ve yeteneğine de bağlı olduğu için endoskopi yöntemi bir dezavantaja da sahiptir (Sabbagh ve ark. 2019).

Standart endoskopinin yanısıra iki monokromatik lazer'in kullanıldığı mavi lazer görüntüleme (Blue Laser Imaging-BLI) gibi yeni geliştirilen yöntemler de son zamanlarda ön plana çıkmaktadır. 629 hastanın katılımıyla Ağustos 2013-Mart 2017 tarihleri arasında Japonya'da 2 farklı hastanede yapılan ortak bir çalışmada beyaz lazer görüntüleme (White Laser Imaging-WLI) ve BLI karşılaştırılmış ve BLI'nın erken evre mide kanserinde WLI'ye göre daha başarılı olduğu belirlenmiş olup, erken evre mide kanseri için risk grubunda olanlarda BLI ile taramanın daha uygun olabileceği endoskopistlere önerilmiştir (Dohi ve ark. 2019).

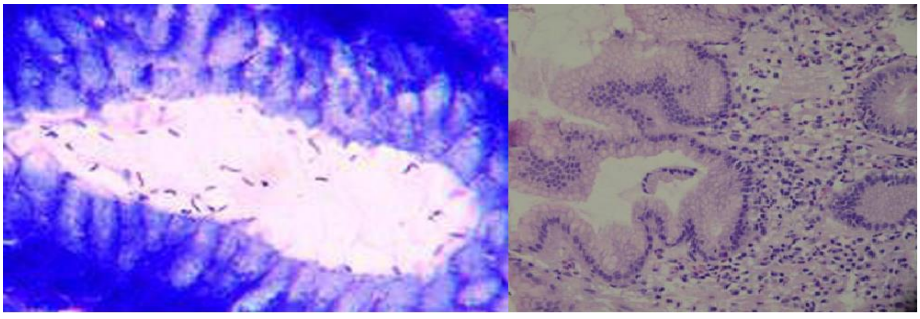
Yeni geliştirilen yöntemlerden bir diğeri ise mukozanın mikroyapısının daha detaylı olarak incelemesini sağlayan bağlantılı renkli görüntüleme (Linked Color Imaging-LCI) sistemidir (Makristathis ve ark. 2019). 2019 yılında, Japonya'dan bildirilen bir çalışmada, aktif gastrit tanısında WLI'nin tek başına tanısal doğruluğu %79,5 iken LCI ile birlikte kullanıımasının bu oranı %86,6'ya yükselttiği bildirilmiştir (Ono ve ark. 2019). Japonya'dan bildirilen bir başka çalışmada ise WLI'nin erken evre mide kanserlerini belirlemede tek başına yeterli olamayacağı, LCI ve BLI'nin farklı renk yoğunluklarını tespit ederek çevre dokulardan, mide kanserlerini ayırt etmeyi

kolaylaştırabilecekleri bildirilmiştir. Bu çalışmada LCI'de intestinal metaplazilerin mor, mide kanserlerinin turuncu renkte, BLI'de ise özefagus kanserlerinin kahverengi ve intestinal metaplazilerin yeşil renkte görülebileceği belirtilmiştir (Osawa ve ark. 2018).

2.1.9.2. Histoloji

Hp enfeksiyonlarının standart tanı metodu olan histolojik inceleme, mide mukozası hakkında da çok önemli bilgiler sağlayabilmektedir. Yapılan çalışmalar, doğru bir tanı için hem antrumdan hem de korpusdan birer adet biyopsi örneğinin alınıp incelenmesi gerektiğini belirmektedir. Histoloji metoduyla yapılan tanıda sıklıkla kullanılan Hematoksilin ve Eozin (H+E) ile boyama yöntemi genellikle yeterlidir fakat bu yöntemin yetersiz kaldığı durumlarda Warthin-Starry, Genta, Romanouski gibi spesifik boyama yöntemlerine veya immünohistokimyasal boyamaya da başvurulabilir (Şekil 2-10, Gunasekaran P ve Vinson I. 2017). Esasen H+E boyama yöntemi enflamatuvar hücrelerinin gösterilmesi için kullanılmaktadır, *Hp* varlığını belirlemek için ise Giemsa veya Genta boyaları kullanılır. Günlük rutinde Giemsa boyama, teknik olarak kolay uygulanabilir oluşu, yüksek duyarlılığı ve nispeten daha ucuz oluşu gibi nedenlerle Genta boyamaya tercih edilmektedir.

Histolojik incelemelerde, *Hp*, epitel yüzeylerinde, mukus tabakasında ve mide bezlerinde spiral veya kıvrık şekilli olarak görülebilmektedir. *Helicobacter heilmanii* (*H.heilmanii*) gibi diğer *Helicobacter* türleri de mide biyopsilerinde saptanabilirler, fakat *H. heilmanii Hp*'ye göre daha düz ve uzun olduğundan *Hp*'den kolayca ayırt edilebilmektedir (Garza-González ve ark. 2014).



Şekil 2-10. Histopatolojik olarak Giemsa (Solda) ve Hematoksilen+Eozin (Sağda) ile boyanmış Helicobacter pylori görüntüsü

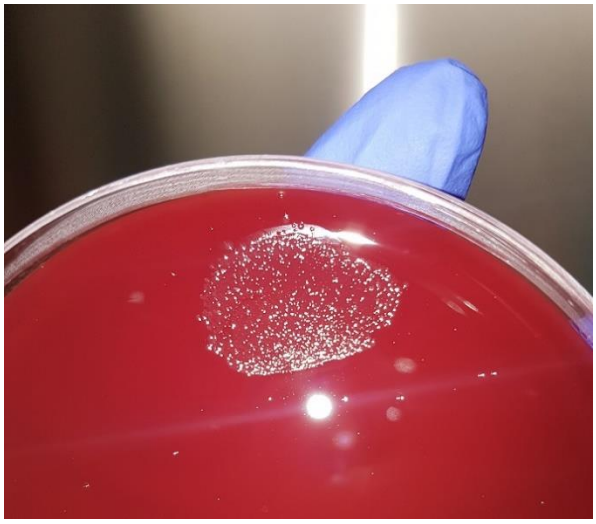
2.1.9.3. Hızlı Üreaz Testi (HÜT)

Hızlı Üreaz Testi; sonucu bir kaç dakika ile 24 saat içerisinde alınabilen, *Hp*'nin ürettiği üreaz'ın tespit edilmesini temel alan bir testtir. Biyopsi örneği üzerinde yapılan

bir test olması nedeniyle endoskopiye bağımlıdır. Endoskopi sırasında alınan biyopsi örnekleri üre içeren ve içerisinde pH indikatörü olan bir sıvı besiyeri içerisinde işleme tutulmaktadırlar. Alınan biyopsi örneklerinde eğer *Hp* varsa, bakterinin üreaz aktivitesi nedeniyle besiyeri içerisindeki üre, CO_2 ve amonyağa parçalanacak ve pH'ın yükselmesi sonucunda besi yerindeki indikatörden dolayı besiyerinin rengi değişecektir. Ucuz, hızlı ve nispeten duyarlılığı yüksek olan bir testtir fakat alınan biyopsi örneğindeki bakteri yoğunluğunun 10^4'ten düşük olduğu durumlarda yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir. Ayrıca hastanın endoskopiden önce antibiyotik, proton pompa inhibitörü (PPI) veya bizmut bileşikleri kullanması durumunda bakteri baskılanacağından yine yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Bu testin bir diğer sorunu ise midedeki *Staphylococcus capitis* gibi üreaz üreten diğer bakteriler nedeniyle yalancı pozitif sonuç verebilmesidir. Ticari olarak bulunan kitlerin duyarlılığı %85-100 arası değişirken özgüllüğü %95-100 arasındadır, fakat örneklerde kan olması sebebiyle duyarlılık azalabilecektir (Garza-González ve ark. 2014; Pohl ve ark. 2019).

2.1.9.4. Bakteriyolojik kültür

İleri seviye çalışmalarda kullanılmak üzere canlı bakteri izole etmek veya *Hp*'nin bakteriyolojik olarak tanısını koyabilmek için kullanılan kültür yöntemi uzun süre alması ve endoskopi işlemi sırasında elde edilen biyopsiye ihtiyaç duyması açısından sıklıkla başvurulan bir yöntem değildir. İnsanlarda enfeksiyon hastalığı oluşturan çoğu bakteri gibi 37°C'de üreyebilen *Hp* için özel bir mikroaerofilik ortamın sağlanması gerekmektedir. %5 O_2, %10 CO_2 ve %85 N_2 kompozisyonuyla 4-6 gün içerisinde üreyebilen *Hp* için sıklıkla %7 lizise edilmiş at kanı içeren *Brucella* Agar besiyeri kullanılmaktadır. Çeşitli çevresel koşullar nedeniyle olaşabilecek bir kontaminasyonun önüne geçebilmek için selektif katkı maddeleri kullanılabilir. 2 mg/L vankomisin, 0.05 mg/L polimiksin, 1 mg/L trimetroprim'den oluşan selektrif katkı ile 2.5 mg/L amfoterisin B'nin ortama eklenmesi sonucunda, ortamda üreyebilecek kontaminant bakteri ve mantarların baskılanması hedeflenerek *Hp* izolasyonu açısından daha uygun bir ortam sağlanabilmektedir. Kültürde üreyen bakterinin *Hp* olduğunun doğrulanması için koloni morfolojisi (şeffaf renkte, 1 mm çapında, düzgün kenarlı koloniler), Gram boyamada bakterinin spesifik morfolojik şeklinin (spiral şekilli gram negatif) görülmesi ve oksidaz, katalaz, üreaz testlerinden pozitif sonuç alınması gerekmektedir. Kültürlerde üremiş *Hp* kolonileri Şekil 2-11'de gösterilmiştir. (Kocazeybek ve ark. 2019; Yadegar ve ark. 2019).



Şekil 2-11. At Kanı eklentili Brucella Agar'da üremiş Hp kolonileri

2.1.9.5. Moleküler Yöntemler

Moleküler yöntemler, hayatımıza girdiklerinden itibaren bakteriyoloji de dahil olmak üzere mikrobiyolojinin ayrılmaz bir parçası olmuşlar ve gerek bakteri varlığını, gerekse antimikrobiyal direnç mekanizması saptama ve gerekse de genotiplendirme-alt tip belirleme açısından kullanılmaya başlamışlardır (Dashti ve ark. 2009; Tan ve Yiap 2009; Kocazeybek ve ark. 2015, 2019; Kuskucu ve ark. 2016; Demiryas ve ark. 2019;). Diğer invaziv yöntemlerde olduğu gibi moleküler yöntemlerde de biyopsi örneği ile *Hp* tanısı konmaya çalışılmakta olup, son yıllarda çoğu enfeksiyon hastalığında olduğu gibi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile *Hp* tanısının konulması mümkün olabilmiştir. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığı zaman, kanamalı durumlarda moleküler yöntemlerin tanısal doğruluğu daha yüksektir. Ayrıca, *Hp* genomunun amplifiye edilmesiyle bakteri varlığının saptanması için bakterinin *vacA, cagA, ureA, glmM(ureC), HPS60, 16S rRNA, 23S rRNA* gibi genleri de hedeflenebilmektedir. Aynı anda birden fazla geni saptamaya çalışmak tanısal doğruluğu da arttırabilir. Fakat bu yöntem doğrudan bakterinin genlerine yönelik bir saptama yaptığından ve antibiyotik kullanımı gibi durumlarda ölü bakteriyi de saptayacağından tedavi takiplerinde yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir (Garza-González ve ark. 2014; Sabbagh ve ark. 2019).

İnvaziv bir örneğin alınamadığı durumlarda, moleküler yöntemler için dışkı, bronkoalveolar lavaj (BAL) gibi örnekler de kullanılabilmektedir. Dışkı ile çalışılan yöntemlerde en önemli ön koşul yüksek doğrulukta bir DNA ekstraksiyonunun yapılmasıdır. Loop-Mediated Isothermal Amplification-LAMP metodu dışkı örneği ile

Hp tanısı koymak için uygulanan ve ureC geninin hedeflendiği bir yöntemdir (Yari ve ark. 2016; Bessede ve ark. 2017). BAL örnekleri ile çalışılacak durumlarda ise yine uygun koşullarda bir DNA ekstraksiyonunun ardından ureC geninin hedeflendiği Real-Time PZR yöntemi kullanılabilmektedir (Samareh-Fekri ve ark. 2016; Bessede ve ark. 2017).

Çeşitli örneklerdeki bakteri varlığını saptamanın yanı sıra moleküler yöntemlerin bir diğer avantajı ise genotipik olarak antibiyotik direnci de saptayabilmeleridir. 23S rRNA genindeki mutasyonların saptanmasına yönelik olarak yapılan bu testler *Hp*-eradikasyon tedavisi açısından oldukça yol gösterici olabilirler. Klaritromisin dirençli *Helicobacter pylori*'nin DSÖ'nün yayınladığı öncelikli patojenler listesinde 2. öncelik grubunda bulunması ve klaritromisine karşı gelişen direncinin günden güne artması nedeniyle doğru antibiyotik seçimiyle uygun tedavi rejiminin uygulanması, tüm insanlar için önemlidir (Garza-González ve ark. 2014; Kocazeybek ve Tokman 2016; Asokan ve ark. 2019; Sabbagh ve ark. 2019).

Moleküler yöntemleri doğru uygulamanın ilk adımı uygun koşullarda alınmış bir örnekten yapılan ve tarihi Friedrich Miescher'in 1869'da yaptığı çalışmaya dayanan nükleik asit ekstraksiyonudur ve bu işlem için kullanılan yöntemler Kaynatma-Patlatma yöntemi, Guanidium-Tiyosiyanat-Fenol-Kloroform ekstraksiyon metodu, Alkalin ekstraksiyon metodu, Setrimid (CTAB-cetyltrimethylammonium bromide) ekstraksiyon metodu, Etidyum Bromid(EtBr)-Sezyum Klorid(CsCl) Gradiyent santrifüj metodu, Oligo(dT) selüloz kromatografi yöntemi gibi konvansiyonel yöntemler, Silika kalıplar, Cam partiküller, Diatomasöz toprak, Manyetik boncuk tabanlı nükleik asit saflaştırma yöntemi, anyon-değişim malzemesi gibi malzemeleri veya aşamaları içeren ve santrifüj kuvveti altında çalışan bir kolon üzerinde yapılan katı faz ekstraksiyon yöntemleri olarak sıralanabilir. Bu yöntemler hücrelerin parçalayarak DNA'yı dışarı bırakmaları esasına dayanmaktadırlar. Hücre yıkımını gerçekleştirmek için lizozom, proteinaz K, TWEEN20, Sodyum Hidroksit (NaOH), Triton X-100 gibi kimyasal ajanlar ve bu kimyasal ajanlara ek olarak ısıtma, soğutma, dondurma, mikrodalga ışınlama gibi fiziksel faktörlerle de kullanılmaktadırlar (Dashti ve ark. 2009; Tan ve Yiap 2009; Ghaheri ve ark. 2016).

Kaynatma-Patlatma metodunda DNA ekstraksiyonu eğer biyopsiden yapılacak ise biyopsi örneği 100µl distile suyun içerisine konulur, eğer petride üremiş kolonilerden yapılacak ise taze bir besiyerinden alınan saf iki koloni 500µl distile suyun içerisinde süspanse edilir ve 10-15 dakika boyunca su banyosunda kaynatılır. Kaynatma süresinin

sonunda 1000 dev/dk'da 10 dakika boyunca santrifüjlenir, santrifüj sonunda ise çökelti atılır, kalan süpernatanttan 5µl kadarı ise moleküler yöntemlerin sonraki aşamaları için kullanılır (Wang ve ark. 1993; Dashti ve ark. 2009).

Katı faz nükleik asit ekstraksiyon yöntemleri piyasadaki bir çok ticari kitin temelini oluşturan, konvansiyonel yöntemlere göre yüksek doğruluk ve hıza sahip yöntemlerdir (Esser, Marx ve Lisowsky 2005, Tan ve Yiap 2009). Katı faz ekstraksiyon yönteminde ilk olarak DNA ekstraksiyonu yapılacak olan örnek ki bu örnekler direkt bakteri kolonisi olabileceği gibi biyopsi örnekleri de olabilirler. İlk olarak homojenize edilmelidirler ve bu homojenizasyon işlemi sonucunda bakteri hücre duvarının lizise edilmesiyle hücre içeriği açığa çıkarılacak ve katı fazda kolondan geçirilecek olan sıvının içerisine nükleik asitin geçmesini olanak sağlanacaktir. Bu homojenizasyon işlemi lizis tamponu ve Proteinaz-K ile yapılmaktadır. Bu içeriklerle elde edilmiş süspansiyon, elde edilmesi beklenen mikroorganizma türüne göre çeşitli çaplardaki porlara sahip filtrelerden geçirilir, nükleik asit ile porların farklı elektriksel yüklerde olmasından dolayı burada oluşan iyonik bağlar ile bakteriyal nükleik asitler porlara tutunurlar. Dolayısıyla tüpün dibindeki sıvı aradağımız nükleik asiti içermeyen, atık olarak tabir edilebilecek bir sıvıdır ve bu filtreden geçirme işleminden sonra atılır. Hemen ardından bu filtre yeni ve steril bir tüpün içerisine alınır ve ekstraksiyon kitinin içindeki DNaz-RNaz içermeyen steril su ısıtılarak filtreye dökülür. Bu işlemin amacı porlarda oluşan iyonik bağları ısıtarak koparmak ve tutunan nükleik asitin tüp içerisindeki sıvıya geçmesini sağlamaktır. Daha sonra bu sıvıdan spektrofotometrik ölçümler yapılarak elde edilen nükleik asitin saflığı ve miktarı ölçülerek ilerleyen moleküler aşamalarda kullanılıp kullanılamayacağı değerlendirilebilir (Tan ve Yiap 2009).

Tüm bu ekstraksiyon aşamalarından sonra bulunması hedeflenen DNA bölgesinin çoğaltılması gerekir ki bu işleme amplifikasyon denir ve PZR yöntemiyle yapılabilir. Kullanılan kitin içeriği, yöntemin uygulandığı laboratuvarların imkanları, çeşitli mali ve zamansal kısıtlamalar gibi faktörler de göz önüne alınarak çeşitli şekillerle yapılabilir. PZR; Kalıp olarak da adlandırılan bakteriyel DNA, aranan bölgeye spesifik olarak hazırlanmış ve o bölgenin eşleniği olan primer dizileri, *Thermus aquaticus* bakterisinden elde edilmiş, bu bakterinin adına atfen TaqDNA polimeraz olarak isimlendirilmiş ve DNA amplifikasyon işleminde kullanılacak bir polimeraz enzimi, deoksinükleotid trifosfat (dNTP) karışımları ve Tris, Potasyum Klorür, Tween 20 gibi tampon

solüsyonları ve polimeraz enziminin doğru çalışabilmesi için gerekli Magnezyum veya Manganlı bileşikler olan kofaktörler gibi bileşenlerden oluşur. Klasik bir PZR yönteminin ilk aşaması 91-94ºC'de yaklaşık 1-2 dakikada gerçekleşen çift iplikli kalıp DNA'nın "*denatürasyonudur*" ve bu aşamada primerler ile TaqDNA polimeraz kullanılır. Hemen ardından gelen aşama ise tek iplikçik haline gelen DNA'nın 3' ucuna primerlerin bağlanması amacıyla 37-65ºC'de yaklaşık her biri 2-5 dakikalık bir sürede yapılan ve çok sayıda döngüyle tamamlanan "*birleşme*" aşamasıdır. Klasik PZR'nin üçüncü aşaması ise *in-vitro* koşullarda çift iplikçikli DNA'nın sentezlenmesinin sağlandığı "*uzama*" aşamasıdır. Bu aşama yine 70-72ºC'de yani TaqDNA polimeraz'ın optimal çalışma ısısında yaklaşık 2-3 dakikada ve 5'->3' yönünde yapılan bir aşamadır. Bu klasik PZR yönteminin dışında kullanılan çeşitli modifikasyonları vardır ve bunlara örnek olarak Inverse PZR, Hot-Start PZR, Kantitatif PZR, Multipleks PZR, Nested PZR yöntemleri verilebilir (Türkyılmaz ve Esendal 2002; Sevindik 2003; Al-Soud ve ark. 2005; Rattclif ve ark. 2007; Baldi ve La Porta 2017).

Nested PZR ise klasik PZR'nin daha hassas sonuçlar vermesine katkıda bulunan, biri geniş bir gen bölgesini saptamaya, diğeri ise bu gen bölgesi içindeki daha kısa bir bölgeyi saptamaya yönelik olan iki farklı primer dizisinin kullanıldığı bir modifikasyondur. Esasında kullanıldığı belirtilen her bir primer seti için bir PZR çalışması yapılır ve böylece istenmeyen DNA tamamen uzaklaştırılırken aradığımız DNA daha spesifik bir şekilde elde edilebilir. Dolayısıyla daha önceden belirtilen klasik PZR aşamaları bu yöntem için de geçerlidir. İlk primer seti kullanılarak elde edilen DNA parçası ikinci primer seti ile yapılacak olan PZR çalışmasının kalıp DNA'sını oluşturacak ve geri kalan işlemler bu kalıp üzerinden tamamlanacaktır (Sevindik 2013).

Son olarak ise PZR işlemiyle çoğaltılmış DNA'ların sekanslanması gerekir ki bu işlem için ise günümüzde kullanılan çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler Maxam-Gilbert kimyasal degradasyon yöntemi ve Sanger dideoksi yöntemi gibi birinci nesil klasik dizileme yöntemleri, ileri nesil dizileme olarak da adlandırılan ikinci nesil dizileme yöntemleri ve uzun okuma (long-read) dizileme olarak da adlandırılan üçüncü nesil dizileme yöntemleri olarak sıralanabilir (Gilbert ve Maxam 1973, Sanger 1977; Rizzo ve Buck 2012; Kumar, Cowley ve Davis 2019; Mantere, Kersten ve Hoischen 2019).

Sanger dizileme metodu, adını Frederick Sanger'den alan bir dizileme yöntemidir. Atkinson ve arkadaşlarının çalışmasında, Maxam-Gilbert metodunda kullanılan 2',3' dideoksitimidin (ddTTP)'in DNA Polimeraz I üzerinde inhibe edici etkisi olduğu bildirilmiş ve farklı bir dizileme yöntemine olan ihtiyaçtan dolayı bu dizileme yöntemi geliştirilmiştir (Sanger 1977). Sanger ve Coulson'ın geliştirmiş olduğu bu dizileme yönteminde amaç, belirli bir bazda sonlanan DNA zincir sentezini gerçekleştirmektir ve bu nedenle zincir sonlandırma yöntemi olarak da adlandırılır. Bu zincir sonlanmasını gerçekleştirmek için dideoksinükleotid trifosfat (ddNTP)'lar kullanılır. Yöntemin uygulanması için gerekli materyaller kalıp DNA, primer, DNA Polimeraz enzimi, deoksinükleotidler (dNTP=dATP, dCTP, dGTP, dTTP), ve dideoksinükleotid trifosfatlar (ddNTP=ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) olarak sıralanabilir. Bu yöntemin uygulanmasında dizisi saptanmak istenen kalıp DNA dizisi 4 farklı tüpe bölünür, her bir tüpe primer dizileri dNTP'lerin dördü ve her tüp için zincir sonlanmasını sağlamak amacıyla farklı bir ddNTP eklenir. Daha sonra her bir reaksiyon tüpüne PZR yapılır, ddNTP'ler tarafından sonlandırılmış farklı uzunluklardaki DNA parçaları saptanır ve ardından bu DNA parçaları jel elektroforezinde görünür hale getirilir, elektroforezde oluşan bu bantların moleküler ağırlıklarına göre sıralanmasıyla DNA dizisi saptanır.

Tablo 2-5. DNA ve RNA'da görülen bazların kısa kodları (Cornish Bowden 1985)

Kısaltma	**Nükleotid**
A	Adenin
C	Sitozin
G	Guanin
T	Timin
U	Urasil
R	A veya G
Y	C veya T
S	G veya C

Kısaltma	**Nükleotid**
W	A veya T
K	G veya T
M	A veya C
B	C, G veya T
D	A, G veya T
H	A, C veya T
V	A, C veya G
N	Herhangi bir baz

2.1.9.6. Üre Nefes Testi (ÜNT)

Bir çok klinisyen ve araştırmacı tarafından invaziv olmayan testler arasında en kullanışlı olduğu düşünülen ÜNT, oral yoldan alınan ^{13}C- veya ^{14}C- ile işaretlenmiş üre'nin mide ortamındaki *Hp* aracılığıyla CO_2 ve amonyağa hidrolize edilmesi ve açığa çıkan CO_2'in ölçümüne dayalı bir testtir. Burada oluşan CO_2, test başında kullanılan üredeki kadar işaretli karbon atomunu taşımaktadır. Midede oluşan CO_2, buradan kana geçerek akciğerlere taşınır, daha sonra buradan soluk verme sırasında nefes ile dışarı atılır. Üreyi işaretlemek için kullanılan C atomu izotoplarından ^{13}C- radyoaktif bir izotop değildir, dolayısıyla çocuklarda ve hamilelerde kullanımı açısından daha güvenlidir. Fakat bu izotopu ölçen cihazın pahalı olması ^{13}C-'un bir dezavantajıdır. Bunun aksine kullanımı ve ölçümü maliyet açısından daha uygun olan ^{14}C- ise radyoaktif bir izotop olduğundan kullanımı sırasında daha seçici olunması gerekmektedir (Garza-González ve ark. 2014; Bessede ve ark. 2017; Makristathis ve ark. 2019; Sabbagh ve ark. 2019).

Bu test yönteminde de diğer tanı yöntemlerinde olduğu gibi tedavi açısından uyulması gereken bazı kısıtlamaları vardır. Test canlı ve aktif haldeki bakterinin aktivitesine dayalı bir test olduğundan eradikasyon tedavisine ara verildikten sonra testin yapılması gerekmektedir. Testin güvenilir sonuç verebilmesi için antibiyotik kullanımının 4, PPI kullanımının ise 2 hafta önceden kesilmesi gerekir (Garza-González ve ark. 2014; Bessede ve ark. 2017; Makristathis ve ark. 2019; Sabbagh ve ark. 2019). PPI kullanımına bir istisna olarak; pantoprazol'ün *Hp*'nin üreaz aktivitesini omeprazol ve lansoprazol'e göre nispeten daha az baskıladığı görülmüştür (Saniee, Shahreza ve Siavoshi 2016).

2.1.9.7. Seroloji

Hp'nin serolojik tanısında ELISA, İmmün-Blot ve EIA gibi yöntemler kullanarak serum, idrar veya tükürük örneklerinde IgG, IgM ve IgA tipinde spesifik antikorlar saptanabilirler. Aktif-geçirilmiş enfeksiyon ayrımı yapılamadığından tedavi izleminde kullanılmaları uygun değildir. Yine benzer şekilde tedaviden etkilenmediklerinden dolayı PPI ve antibiyotik tedavisi altındaki kişilerde ve diğer test yöntemlerinde yalancı negatif sonuca neden olan kanamalı durumlardan etkilenmeyecek örneklerle çalışıldığından kanamalı ülser hastalarında kullanımı açısından da avantajlı testlerdir. Dezavantaj olarak, henüz IgG antikorunun oluşmadığı erken dönemlerde alınan kan örneklerinde IgG antikoru hedeflenen bir yöntem uygulandığı zaman yalancı negatif bir sonuç elde

edilebilir (Makristathis ve ark. 2019; Sabbagh ve ark. 2019). Örnek toplama açısından yetenekli eleman gerektirmeyen ve prosedürden önce bir santrifüj işlemi gerektirmeyen idrar tabanlı ELISA testleri ise yaygın olarak kullanımdadırlar fakat çocuklarda düşük duyarlılığa (%76,4) sahip oldukları için 18 yaş altı kişilerde kullanımı önerilmemektedir (Sabbagh ve ark. 2019).

Son yıllarda geliştirilen ve serum/plazma örneğinden mideye spesifik biyobelirteçler ve *Hp* antikorlarının belirlenmesi temeline dayalı olarak *Hp* enfeksiyonunu, eradikasyon tedavisi yapıldıysa başarılı olup olmama durumunu ve oluşan enfeksiyon hastalığının evresini belirlemeye yarayan GastroPanel (Biohit Oyj, Finlandiya) testi de kullanıma girmiştir. Bu testte kullanılan biyobelirteçler Pepsinojen-I (PGI), Pepsiojen-II (PGII) ve Gastrin-17 (G-17)'dir. PGI, PGII, PGI/PGII, G-17 ve *Hp* antikoru seviyelerinin ELISA yöntemiyle ölçülmesi sonucu elde edilen hasta profili, GastroSoft yazılımıyla değerlendirilerek enfeksiyon hastalığının seviyesiyle ilgili 7 sonuç (Sağlıklı mukoza, Düşük asit çıktısı, Yüksek asit çıktısı, Korpus ve fundusta atrofik gastrit, Antrumda atrofik gastrit, Antrum ve korpusta atrofik gastrit, PPI kullanımına test prosedürüne uygun ara verilmemesi) ve *Hp* enfeksiyonu-tedavi izlemeyle ilgili 3 sonuç (Tedavi edilmemiş *Hp* enfeksiyonu, başarılı bir şekilde eradike edilmiş *Hp* enfeksiyonu, *Hp* eradikasyonunda başarısızlık) elde edilebilmektedir (Syrjänen ve ark. 2019).

2.1.9.8. Dışkı Antijen Testi (DAT)

Hp enfeksiyonu olan kişilerde mide mukozasına tutunan bakteriler dışkı ile atılabilirler. Dışkı ile atılan bu bakteri antijenlerinin saptanmasını temel alan DAT'de, Monoklonal antikorlar kullanılarak *Helicobacter pylori* dışkı antijenini (HpSA) hedefleyen immünokromotografik yöntem (ICA) veya EIA ile HpSA saptanabilmektedir (Şekil-13). ÜNT testine alternatif olarak kullanılan bu test aktif *Hp* enfeksiyonunun gösterilmesi için veya tedavi başarısının gösterilmesi için kullanılan yöntemlerden biridir. Alınan dışkı örneği, oda sıcaklığında 24 saat, +4^{o}C'de 72 saat saklanabilir. Bir soğutma işlemi yapılmazsa DAT'nin duyarlılığı 2. veya 3. günden itibaren düşmeye başlamaktadır. Ayrıca DAT, gastrointestinal sistem bozuklukları, PPI kullanımı ve kanamalı ülser varlığından da olumsuz olarak etkilenebilmektedir (Garza-González ve ark. 2014; Bessede ve ark. 2017; Sabbagh ve ark. 2019).



Şekil 2-12. Pozitif sonuç vermiş bir HpSA ICA testi (İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD Laboratuvarı, Seroloji/ELISA Birimi)

2.1.10. *Helicobacter pylori* Tedavisi

Hp tedavisi için, Amerikan Gastroenteroloji Birliği (ACG) tarafından 7 farklı tedavi rejimi belirlenmiştir (Tablo 6, Crowe 2019). Bunlar kişinin hastalık seviyesinin, allerji durumunun ve hastayı enfekte eden bakterinin direnç profilinin belirlenmesi sonucu en uygun tedavinin verilmesi amaçlanarak sıralanmıştır. Çoğu kişinin kendisinde olduğunu belirttiği beta-laktam antibiyotiklere karşı olan allerjisi çoğu durumlarda gerçekçi olmadığından, hastalara, bir deri testinin uygulanması sonucunda amoksisilin (AMX) içeren bir tedavi rejimi uygulanabilmektedir. Ayrıca hastada oluşabilecek yan etkilerin de göz önüne alınması ve gerektiğinde tedavi rejiminin değiştirilmesi gerekebilir. Tedavi-naif kişilerde ACG tarafından birinci basamak olarak önerilen tedavi rejimi, klaritromisin (CLR) ile birlikte bir AMX bir de PPI'den oluşan ve klaritromisin tabanlı üçlü tedavi olarak adlandırılan bir tedavi rejimidir. Bu tedavi rejimi, Avrupa *Helicobacter* ve Mikrobiyota çalışma grubu (EHMSG)'nin yayınladığı 5. Floransa Konsensusun'da %15'den daha düşük klaritromisin direnci görülen bölgelerde yaşayan kişiler için de önerilen tedavi rejimdir. Ülkemizden Kocazeybek B ve Tokman HB tarafından yapılan derlemede CLR direnci %24 oranında saptanmıştır. Bu direncin zamanla daha çok artacağı da göz önüne alınırsa, klaritromisin içeren tedavi rejimlerinin en doğru durumlarda kullanılması geleceğimiz için büyük önem arz etmektedir. Sıklıkla kullanılan bir diğer tedavi rejimi ise Bizmut (Bi) tabanlı dörtlü tedavi olarak adlandırılan Bi, Tetrasiklin, Metronidazol/Nitroimidazol ve PPI'den oluşan tedavi rejimidir. Aslında bu rejim 1980'lerin başında en sık kullanılan yöntemdi fakat klaritromisin tabanlı üçlü tedavi günümüzde bu rejimin yerini almıştır. Yüksek antibiyotik direnci veya farklı sebeplerden dolayı temel antibiyotiklerle tedavi edilemeyen olgularda ise Levofloksasin (LEV) tabanlı tedavi rejimleri de uygulanabilmektedir. Genel olarak kullanılan tedavi rejimleri önerilme sırasına göre aşağıdaki tabloda listelenmiştir (Kocazeybek ve Tokman

2016; Malfertheiner ve ark. 2016, 2017; Chey ve ark. 2017; Crowe 2019; Kocazeybek 2019).

Tablo 2-6. ACG'nin önerdiği *Hp* eradikasyon tedavisi rejimleri

Tedavi tipi	Bileşenler	Uygulama süresi (gün)	Yorumlar
Klaritromisin tabanlı üçlü tedavi	PPI + CLR + AMX (Her antibiyotik günde iki kez)	14	Hastanın belgelenmiş ampisilin alerjisi veya yüksek düzey CLR direnci yoksa önerilir
Bizmut tabanlı dörtlü terapi	PPI + Bi + Tetrasiklin + Nitroimidazol (Her antibiyotik günde 1 kez)	10-14	Hastada yüksek düzey CLR direnci veya makrolid kullanma öyküsü varsa önerilir
Eş zamanlı tedavi	PPI + CLR+ AMX + Nitroimidazol (NIT) (Her antibiyotik günde 1 kez)	10-14	Yüksek düzey klaritromisin direnci veya belgelenmiş ampisilin alerjisi varsa önerilmez
Ardışık tedavi	PPI ve AMX Daha sonra PPI, CLR ve NIT (Her antibiyotik günde 2 kez)	7 + 7	Yüksek düzey klaritromisin direnci veya belgelenmiş ampisilin alerjisi varsa önerilmez
Hibrid tedavi	PPI ve AMX Daha sonra PPI, AMX, CLR ve NIT (Her antibiyotik günde 2 kez)	7 + 7	Yüksek düzey CLR direnci veya belgelenmiş ampisilin alerjisi varsa önerilmez
Levofloksasin tabanlı üçlü tedavi	PPI + LEV (1/gün) + AMX (her antibiyotik günde 2 kez)	10-14	Belgelenmiş ampisilin alerjisi olanlarda önerilmez
Florokinolon tabanlı ardışık tedavi	PPI+AMX Daha sonra PPI + LEV + Nitroimidazol	5-7 + 5-7	Tedaviye uyum konusu karmaşıktır. Belgelenmiş ampisilin alerjisi olanlarda önerilmez

2.1.11. *Helicobacter pylori*'ye karşı korunma

Hp enfeksiyonlarının gelişiminde oral-fekal ve oral-oral yol en önemli bulaş yolları olduğu bilindiğinden temizlik ve hijyen koşulları son derece önemlidir. Özellikle çocukluk çağında çevresel, hijyenik koşullarla birlikte suların sanitasyonu içme ve kullanım su kaynaklarının optimize ve yeterli dezenfeksiyon yöntemleriyle uygun hale getirilmesi *Hp* enfeksiyonu-halk sağlığı ekseninde önem kazanmaktadır (Kocazeybek "*Helicobacter cinsi ve enfeksiyonları*" içinde "Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı" Kiraz (Ed.) 2011 s.939). Her ne kadar bu korunma önlemleri uygulanmaya çalışılsa da *Hp* enfeksiyonlarını önleme ve artmasını engellemede en önemli yol aşılama yolu ile korunmadır. Ancak; *Hp* enfeksiyonuna karşı korunmada çeşitli aşı ve rekombinant protein kaynaklı immünizasyona dönük hayvan çalışmaları ve farklı fazlarda (1-3) devam etse de halen halk sağlığı için çok etkili bir aşı eldesi mümkün olamamıştır. Bu hususta çalışmaları devam etmektedir (Paydarnia ve ark. 2020, Liu ve ark. 2020). İran'dan yayınlanan bir çalışmada rekombinant cagA proteininin (rCagA) BALB/c farelerinde konak immün yanıtını Th1 yönünde uyardığı gösterilmiş ve bu proteinin aşılama çalışmalarında faydalı olabileceği düşünülmüştür (Paydarnia ve ark. 2020). Çin'den yayınlanan bir çalışmada ise *Escherichia coli*'den izole edilmiş çift mutant ısıyla değişken toksinin (dmLT) *Hp*'nin çeşitli virülans faktörleri (HP-NAP, ureA ve ureB) üzerindeki koruyucu etkisi BALB/c fare modelinde gösterilmeye çalışılmıştır. Fareler ilk olarak Hp ile enfekte edilmiş ve ardından bir kısmı HP-NAP, ureA, ureB ve dmLT içeren multivalan bir proteinle immünize edilmiştir. Bu çalışma sonunda immünize edilen farelerde, immünize edilmeyenlere göre Th1/Th17 yönünde immün yanıtların arttığı, Th2 yanıtının güçlü bir şekilde baskılandığı ve IgG-IgA yanıtlarının daha yoğun olduğu gözlemlenmiştir (Liu ve ark. 2020).

Pasif immünizasyon bağışık bir kişiden, duyarlı bir kişiye antikor aktarımı yoluyla yapılmaktadır. Bu bağlamda *Hp* enfeksiyonuna karşı da bu şekilde çalışmalar olduğu görülmektedir. Avusutralya'da annesinden süt emerek beslenen fareler üzerinde yapılan bir deneyde anneden yavurusuna geçen IgG tipi antikorların *Hp* kolonizasyonunu engellediği gözlemlenmiştir (Gorrell ve Robins-Browne 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma tasarımı, planlanması ve olguların belirlenmesi

Olgu-Kontrol temelli olarak Çapraz-Kesitsel (Haziran 2019-Haziran 2020) bir şekilde planlanan bu çalışmaya "İstanbul Üniversitesi-Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (İÜ-BAP)" tarafından 45682 Proje numarası ile desteklenmiş, "İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İÜC-CTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından A-15 Karar numarası ile etik kurul onayı verilmiş ve Doç. Dr. Reyhan Çalışkan yürütücülüğünde tamamlanmış olan "**Türkiye'de Dispeptik Hastalardan İzole Edilen *Helicobacter pylori* izolatlarında *cagL* ve *cagA* pozitif Epiya Motif Dağılımı**" proje kapsamında çalışmaya dahil edilmiş çalışma ve kontrol grubu olgularından alınmış biyopsi örneklerinden elde edilmiş DNA izolatları bu araştırmaya özgü çalışma ve kontrol grubu olgu dahil edilme kriterlerinin uygunluğuna göre alınmışlardır. Başlığı yukarıda verilen ve etik kurul kararı A-15 olan, İÜ-BAP 45682 no.lu projeye katılan hastalar verdiklerin örneklerin diğer çalışmalarda kullanılabileceklerini imzaladıkları onam formuyla beyan etmişlerdir. Çalışmamıza katkıda bulunan veya bulunacak merkezler ve görevleri şöyle planlanmıştır;

1) Gastrik Kanser (GK), Duodenal Ülser (DÜ) ve Non Ülser Dispepsi (NÜD) gibi gastroduodenal patoloji şüpheli kişilere Üst Gastrointestinal Sistem endoskopisi ve biyopsi örneği alımı**; İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD Endoskopi Ünitesi ve İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Gastroenteroloji bilim dalı endoskopi ünitesi**.
2) Çalışmaya dahil edilen olguların histopatolojik tanımlaması ve *Helicobacter pylori* (*Hp*) varlığının saptanması; **İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı**
3) *Hp* varlığı belirlenmiş biyopsilerden DNA izolasyonu; Özel Hizmet Birimi (**Fullgen Biyoteknoloji San. Tic. Ltd. Şti.**)
4) *Hp varlığını doğrulamak için glmM* (*ureC*) gen bölgesinin saptanması; Özel Hizmet Birimi (**Fullgen Biyoteknoloji San. Tic. Ltd. Şti**.)
5) *Hp/cagA* bölgesinin gen amplifikasyonu ve tanımlanması; Özel Hizmet Birimi (**Fullgen Biyoteknoloji San. Tic. Ltd. Şti**.)

6) *Hp/cagL* bölgesinin gen amplifikasyonu ve tanımlanması; Özel Hizmet Birimi (**Fullgen Biyoteknoloji San. Tic. Ltd. Şti.)**

7) Bu çalışma kapsamında çalışmaya dahil edilen 9 adet NÜD olgusunun DNA izolasyonu, CagA amplifikasyonu ve tanımlanması; Özel Hizmet Birimi (**Fullgen Biyoteknoloji San. Tic. Ltd. Şti.)**

8) *Hp*/CagL bölgesinin (CagLHM ve dışı) nükleotid ve amino asit dizilim ve polimorfizmlerinin belirlenmesi;

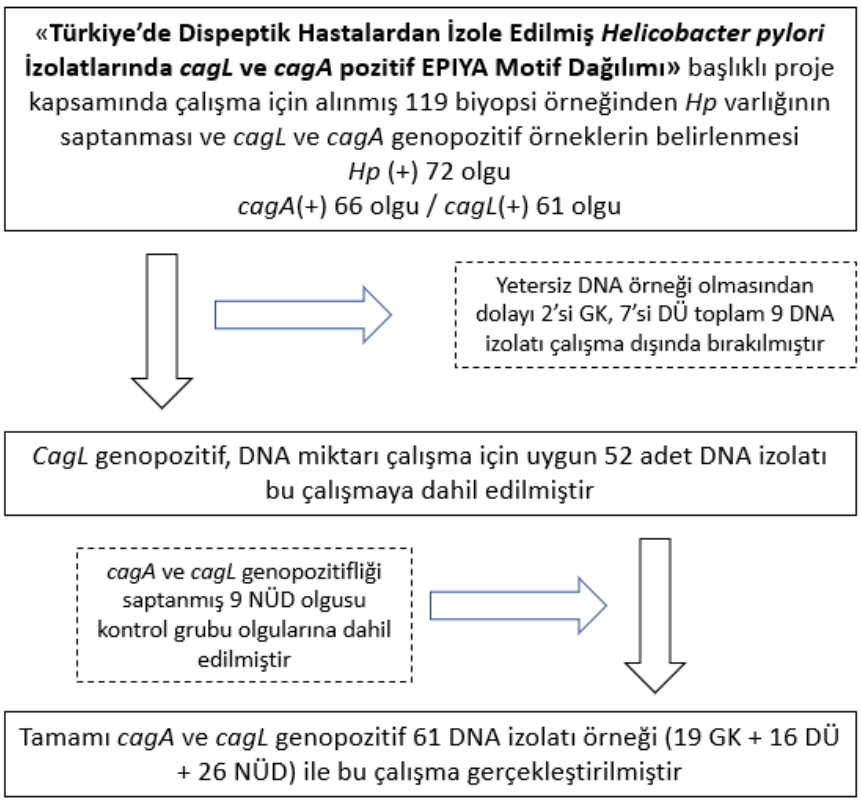
   a) Nested PZR yöntemiyle *Hp*/*cagL* bölgesinin tekrar belirlenmesi; Özel Hizmet Birimi (**Fullgen Biyoteknoloji San. Tic. Ltd. Şti.)**

   b) Nested PZR ürünlerinin saflaştırılması ve sekanslanması; Özel Hizmet Birimi (**Fullgen Biyoteknoloji San. Tic. Ltd. Şti.)**

   c) *Hp/cagL* bölgesinin nükleotid diziliminden MEGA7.0 araclığıyla CagL proteininin amino asit diziliminin belirlenmesi; **İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ekrem Kadri Unat araştırma laboratuvarı**

   d) *Hp/*CagL proteinindeki amino asit polimorfizmlerinin belirlenmesi; **İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ekrem Kadri Unat araştırma laboratuvarı**

9) Çalışma verilerinin istatistiki analizi; **Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı**



Şekil 3-1. Tez çalışmasında kullanılacak örneklerin belirlenmesindeki iş akış şeması

3.2. *Helicobacter pylori* varlığının saptanması ve hasta örneklerinin eldesi

"**Çalışma tasarımı, planlanması ve olguların belirlenmesi**" bölümünde belirtilen proje kapsamında İÜ-C, CTF/Dahili Tıp Bilimleri Bölümü/İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Gastroenteroloji Bilim dalı Endoskopi ünitesi ve İÜ-C, CTF/Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü/Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endoskopi Ünitesi'ne Haziran 2014-Haziran 2017 yılları arasında dispeptik şikâyeti ile başvuran ve endoskopi endikasyonu olan hastalardan; 18 yaşın üzerinde olan, geçmişte herhangi bir mide operasyonu geçirmemiş, *Hp* eradikasyon tedavisi almamış, gastroskopi işleminden önceki son 2 haftalık dönemde herhangi bir antibiyotik veya antisekretuvar ilaç almamış, kanama-pıhtılaşma bozuklukları olmayan hastalar belirtilen çalışmaya dahil edilmiştir. 45682 İÜ-BAP no.lu proje kapsamında yapılan ve Demiryas ve ark. tarafından bildirilen çalışmadan alınıp, bu tez projesi çalışmasına, gereç-yöntem çalışma ve kontrol grubu olgu dahil edilme kriterlerini taşıyan ve tez çalışmasının *in vitro* olarak *cagL* bölgesi nükleotid ve amino asit dizilimi ve polimorfizm deneyleri için yeterli miktarda *Hp* DNA izolatı olan 52 adet *Hp* cagL genopozitif olgunun 19 (%36,54)'u GK, 16 (%30,77)'sı DÜ ve 17 (%32,69)'si NÜD olmak üzere sonradan bu tez proje çalışması planlamasını takiben bir

başka tez ve araştırma amaçlı çalışmalardan bu tez çalışmasının kontrol grubu olarak alınan non ülser dispepsi (NÜD) olgu kriterlerine uygun olarak seçilen dokuz (9) olgu da tez proje çalışmasına kontrol grubu olarak dahil edilerek toplam 19 (%31,15)'u GK, 16 (%26,23)'sı DÜ ve 26 (%42,62)'sı NÜD olmak üzere 61 *Hp/cagL* genopozitif olgu bu tez proje çalışmasına alınmıştır. Çalışma ve kontrol grubu olgular cinsiyet ve yaş bakımından benzer (match) (p>0,05) olarak çalışmaya alınmışlardır. Çalışmamızda *Hp*/*cagL* genopozitif olguların CagL proteininin a.a. tek sıra ve kombinasyon dağılımları yaş ile ilişkilendirilmesinde Christie ve ark. 1997 yılında belirttiği üzere gastrik kanser tablosunun 55 yaş altında nadir görüldüğü ve nonkomplike dispepsi olgularının tarama yaşı olarak 55 yaş gösterildiği için 55 yaş eşik değeri temel alınmıştır.

Gastroduodenal hastalıkların tanısı klinik, endoskopik (Pentax 2990i H118952, Tokyo, Japonya) ve histopatolojik incelemeler ile Sydney ve WHO sınıflamalarına göre konuldu (Stole ve Meining 2001, Fléjou 2011). Gastritlerin derece ve sınıflamasında topografik ve etiyolojik kriterler temel alınarak kronik gastrit tanısı için enflamatuvar hücre popülasyonları ve epitelyal bölgeledeki değişiklikler belirlenmesi ve ölçülmesi içinde bir prensiple yapılan sınıflamada; morfolojik etiyolojik ve lezyon konumları bir şema halinde verilerek gastritin derecesi kronik enflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofisi, intestinal metaplazi ve *Hp* kolonizasyonunun yoğunluğu, intestinal metaplazi ve atrofinin derecesine göre saptanmaktadır (Lauren 1965, Stole ve Meining 2001). Midedeki kanserler intestinal ve, diffüz tip olmak üzere Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun 2010 yılında yayınladığı klasifikasyonuna göre sınıflandırılmışlardır (Fléjou 2011).

45682 proje numaralı çalışma kapsamında olup, o çalışmının kriterlerine uygun olan ve çalışmaya katılmak için onam formu imzalayan her bir hasta ve kontrol grubu olgusunun midesinin antrum ve korpus bölgelerinden biyopsi örnekleri alınmış ve uygun taşıma besiyerleri içerisinde İÜ-C, CTF/Temel Tıp Bilimleri Bölümü/Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Ekrem Kadri Unat Araştırma Laboratuvarı (TMADEKUL)'na ulaştırılmıştır.

TMADEKUL'ye ulaştırılan biyopsi örnekleri uygun koşullar altında DNaz RNaz içermeyen sıvı içerisinde saklanmış, *Hp* varlığı histopatolojik olarak doğrulanan biyopsilerden izole edilmiş *Hp* DNA örnekleri belirtilen çalışmada kullanıldıktan sonra

uygun stok solüsyonu içerisinde gelecek çalışmalarda kullanılmak üzere -80^{o}C'lik derin dondurucuda saklanmıştır.

3.3. DNA İzolasyonu

"***Helicobacter pylori*** **varlığının saptanması ve hasta örneklerinin eldesi**" bölümünde bahsedildiği şekilde derin dondurucuda saklandığı belirtilen biyopsi örnekleri İÜ-BAP tarafından 45682 Proje numarası ile desteklenen "**Türkiye'de Dispeptik Hastalardan İzole Edilen *Helicobacter pylori* izolatlarında cagL ve cagA Pozitif Epiya Motif Dağılımı**" başlıklı proje kapsamında stoklardan çıkartılmış ve bu biyopsi örneklerinden gerek belirtilen bu proje için gerekse ileriki çalışmalarda kullanılmak üzere *Hp* DNA'ları izole edilmiştir.

Biyopsi örneklerinden DNA izolasyonu için örnekler ilk olarak MagNA Lyser Homojenizatör (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) cihazıyla homojenize edilmiştir. Hemen ardından DNA izolasyonu amacıyla QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) üreticinin talimatları doğrultusunda kullanılarak *Hp* DNA'ları izole edilmiştir (Demiryas ve ark. Yayınlanmamış veri).

3.4. *glmM* (*ureC*) gen bölgesinin saptanması

Elde edilen DNA'ların *Hp*'ye ait olduğunu doğrulamak amacıyla *Hp*'ye spesifik olan 156 baz çiftlik (bp) *glmM* (*ureC*) gen bölgesi *H.pylori*-QLS 1.0 kit (İontek, İstanbul, Türkiye) ile Fluorion (İontek, İstanbul, Türkiye) Real Time-PCR (qPCR) cihazı kullanılarak saptanmıştır. qPCR cihazında çoğaltılan DNA ürünleri Çift Zincirli DNA (dsDNA) molekülüne bağlanarak işlevini gerçekleştiren SYBR Green floresan boyası kullanılarak görünür hale getirilmiş ve ölçülmüştür. *glmM* (*ureC*) gen bölgesinin saptanması sırasında her bir örnek için kullanılan hacimler Tablo 3-1'de belirtilmiştir (Demiryas ve ark. Yayınlanmamış veri).

Tablo 3-1. *glmM* (*ureC*) gen bölgesi saptanmasında her bir örnek için reaksiyon hacimleri

SYBR PCR Mix	12,5µl
Detection Mix I	1µl
$MgCl_2$	3µl
Örnek DNA	10µl
	Toplam Hacim: 26,5µl

qPCR aşamasında kullanılmak üzere pozitif kontrol olarak *H.pylori*-QLS 1.0 kit (İontek, İstanbul, Türkiye) içeriğindeki pozitif kontrol kullanılırken, negatif kontrol olarak distile su kullanılmıştır. qPCR sonuçlarının değerlendirilmesinde ise *H.pylori*-QLS.tmo yazılımı kullanılmıştır. Amplifikasyon aşamaları sona erdiğinde yazılım tarafından oluşturulan sonuçlarda eşik eğrisinin üzerinde kalan örnekler *Hp* olarak doğrulanmıştır. *Hp glmM (ureC)* gen bölgesi amplifikasyonu Tablo 3-2'de belirtilen aşamalarla gerçekleştirilmiştir (Demiryas ve ark. Yayınlanmamış veri).

Tablo 3-2. *glmM* (*ureC*) gen bölgesi qPCR amplifikasyon aşamaları

PCR Aşaması	**Sıcaklık**	**Süre**	**Döngü Sayısı**
Başlangıç denatürasyonü	95ºC	1'30''	
Denatürasyon	95 ºC	30''	50 döngü (Real-Time veri toplama)
Primer bağlanma ve sentez	54 ºC	45''	
Uzama	72 ºC 60 ºC 60 ºC	30'' 1' 15''	65 döngü (+0,5 ºC/döngü) (Erime Eğrisi analizi)

3.5. *Hp/cagA* bölgesi gen amplifikasyonu ve tanımlanması

Elde edilen *Hp* DNA izolatlarından 349 bp'lik *cagA* gen bölgesinin amplifikasyonu prosedüre uygun primerler aracılığıyla moleküler yöntemlerle tamamlanmıştır (Demiryas ve ark. 2019). Kullanılan primer dizilimleri Tablo 3-3'te belirtilmiştir. PCR aşaması her bir örnek için son hacim 50µl olacak şekilde 1.25U *Taq* polimeraz (Thermo Scientific, Massachusetts, ABD), 1 x PCR Buffer, 3µl 250 mM $MgCl_2$ ve 1µl dNTP karışımı olacak şekilde, Tablo 3-3'de belirtilen primer'lar ve termal profiller ile yapılmıştır (Çalışkan ve ark. 2015; Demiryas ve ark. Yayınlanmamış veri).

Tablo 3-3. *Hp/cagA* amplifikasyonunda kullanılan primer'lar ve çalışmanın termal profili

Primer	**Primer dizilimi**
cagA-Forward	GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG
cagA-Reverse	CTGCAAAAGATTGTTTGGCAGA
2 dakika boyunca 95^{o}C ardından 45 döngü boyunca 95^{o}C'de 30 saniye, 53^{o}C'de 45 saniye ve 72 ^{o}C'de 45 saniye ve ardından 72 ^{o}C'de 5 dakika	

3.6. *cagL* bölgesi gen amplifikasyonu ve tanımlanması

"**3.3. DNA İzolasyonu**" bölümünde belirtildiği şekilde elde edilen DNA'lardan *cagL* bölgesi Tablo 3-4'te belirtilen primer dizileri kullanılarak PCR yöntemiyle araştırılmıştır. PCR çalışması son hacim 25µl olmak üzere 1µl Forward-Primer, 1µl Reverse-Primer, 0,3µl *Taq* rekombinant DNA polimeraz (Thermo Scientific, Massachusetts, ABD), 2,5µl 10 x PCR Gold Buffer, 2µl 250 mM $MgCl_2$ ve 2µl dNTP karışımı olacak şekilde yapılmıştır. Çalışmanın termal profili ise; 95^{o}C'de 10 dakika başlangıç denatürasyonu, toplam 40 döngü olacak şekilde 94^{o}C'de 30 saniye, 60^{o}C'de 30 saniye, 72^{o}C'de 1 dakika ve 1 döngü olarak 72^{o}C'de şeklindedir ve Thermal Cycler (Biorad T100, Kaliforniya, ABD) cihazında tamamlanmıştır. PCR aşamasında pozitif kontrol olarak 26695 suşu DNA'sı, negatif kontrol olarak ise distile su kullanılmıştır. PCR ürünleri %2'lik etidyum bromid ile boyanmış agaroz jel elektroforezinde değerlendirilmiştir. Pozitif örnekler morötesi ışık altında görüntülenmiştir. (Yeh ve ark. 2011; Demiryas ve ark. Yayınlanmamış veri).

Tablo 3-4. cagL genopozitifliğini belirlemede kullanılan Forward ve Reverse primerler

Primer	**Primer dizilimi**
cagL **Forward**	AGC CAA TTT TGA AGC GAA TG
cagL **Reverse**	CAA GCG TCT GTG GAA GCA GTG

45682 numaralı "**Türkiye'de Dispeptik Hastalardan İzole Edilen *Helicobacter pylori* izolatlarında cagL ve cagA Pozitif Epiya Motif Dağılımı**" başlıklı çalışma kapsamında *Hp* pozitif 52 hasta biyopsi örneği, *cagL* ve *cagA* genopozitifliği açısından değerlendirmeye alınmıştır. Biyopsi örneklerinin alındığı 45682 numaralı çalışmaya ait 72 olgunun demografik verileri ve *cagL-cagA* genopozitiflik ve negatiflik durumları Tablo 3-5'te belirtilen şekildedir (Demiryas ve ark. Yayınlanmamış veri).

Tablo 3-5. 45682 sayılı proje kapsamında elde edilen *Hp* pozitif olguların endoskopik bulguları, demografik verileri ve *cagA-cagL* sonuçları

Özellik	Gastrik Kanser (GK)	Duodenal Ülser (DÜ)	Non Ülser Dispepsi (NÜD)
Hasta Sayısı	22	25	25
Ortalama Yaş (En Küçük-En Büyük)	56,95 (31-79)	43,31 (19-67)	48,64 (22-68)
Cinsiyet Dağılımı (Erkek/Kadın)	15/7	13/12	7/18
Kanser tutulum bölgesi	Kardiya Kanseri 3(%13,6)	-	-
	İntestinal Tip 17(%77,5)		
	Diffüz Tip 2(%9,1)		
***cagA*(+) (sayı/%)**	22 (%100)	25 (%100)	19 (%76)
***cagL*(+) (sayı/%)**	21 (%95,4)	23 (%92)	17 (%68)
***cagL*(-) (sayı/%)**	1 (%4,6)	2 (%8)	8 (%32)

3.7. Bu çalışma kapsamında projeye dahil edilen 9 NÜD olgusunun DNA izolasyonu, *cagA* ve *cagL* bölgesi amplifikasyonu ve tanımlanması

Bu tez çalışmasının planlanma aşamasında, devam eden diğer çalışmalardan (Uzmanlık tezi, BAP araştırması ve Türk Gastroenteroloji Derneği bağlantılı araştırma projeleri) elde edilmiş, endoskopik işlemleri İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılmış, histopatolojik tanısı ise İÜ-C, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda konulmuş olan NÜD hastalarına ait biyopsi örneklerinden DNA izolasyonu "**3.3. DNA İzolasyonu**"

bölümünde belirtilen şekilde yapılmıştır. Daha sonra bu DNA izolatı örneklerinden ise "3.5 *Hp/cagA* bölgesi gen amplifikasyonu ve tanımlanması" bölümünde belirtilen şekilde *cagA* genopozitif örnekler ve "3.6 *Hp/cagL* bölgesi gen amplifikasyonu ve tanımlanması" bölümünde belirtildiği şekilde *cagL* genopozitif örnekler belirlenmiş ve bu çalışmaya 45682 proje numaralı çalışma kapsamında dahil edilen 17 NÜD olgusuna, bu bölümde bahsedilen 9 NÜD olgusu eklenmiştir.

3.8. Bu çalışma kapsamında *cagL* (sitotoksinle ilişkili gen L) bölgesi (nükleotid/amino asit) polimorfizmlerinin belirlenmesi

3.8.1. *cagL* bölgesinin gen doğrulanması

Daha önceki kısımlarda belirtildiği şekilde *cagL* genopozitifliği saptanmış örneklerden *cagL* bölgesi (nükleotid/amino asit) polimorfizmlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda ilk olarak dizilimi ve diğer özellikleri Tablo 3-6'da belirtilmiş olan ve dizisi *Hp* 26695 kökeninin cagL dizisine uygun olarak hazırlanmış primerler ticari olarak satın alındı (Sentromer DNA Teknolojileri İstanbul, Türkiye) ve üretici firmanın talimatları doğrultusunda Tablo 3-7'de belirtilen miktarlarda Moleküler Mikrobiyolojik su ile (PanReac Applichem, Barselona, İspanya & ITW Reagents, Darmstadt, Almanya) sulandırıldı (Wang ve ark. 2013; Román-Román ve ark. 2019).

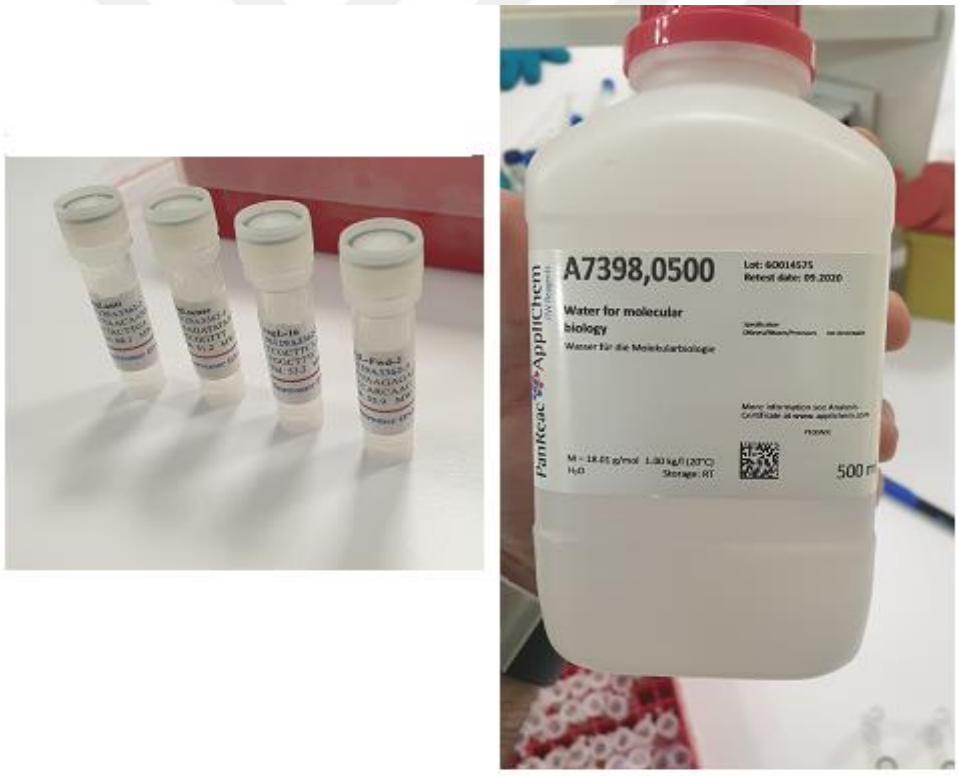
Tablo 3-6. *Hp/cagL* polimorfizmi belirlemek için kullanılan primer dizileri

Primer adı	Baz dizisi (5'-3')	Tm (°C)	GC (%)
cagL-**sense**	GAA GAT ATA ACA AGC GGT TT	51.2	35.0
cagL-**anti sense**	TTT AAC AAT GAT CTT ACT TGA	48.1	23.8
cagL-**Fwd-2**	ACV AAG AGA CCA ACC ARC AAG	55.9	42.9
cagL-**16**	TCG CTT CAA AAT TGG CTT TC	53.2	40.0

G: Guanin, A: Adenin, T: Timin, C: Sitozin, V: A, C veya G, R: A veya G Tm: Erime sıcaklığı, GC: Guanin-Sitozin oranı

Tablo 3-7. Hp/cagL primer stok solüsyon hazırlamak için kullanılan moleküler mikrobiyolojik su miktarları

Primer Adı	nmol	100µM stok için gerekli su miktarı
cagL-sense	**45.4**	**454**µl
cagL-anti sense	**21.9**	**219**µl
cagL-Fwd-2	**57.0**	**570**µl
cagL-16	**35.3**	**353**µl



Şekil 3-2. Hp/cagL polimorfizmi belirlemek için kullanılan primer stok solüsyonları (solda), Primer stok solüsyonu hazırlamada kullanılan Moleküler Mikrobiyoloji için su (sağda)

Hp/cagL bölgesindeki (nükleotid/amino asit) polimorfizmleri belirlemek amacıyla önceki çalışma için izole edilmiş DNA örneklerinden saptanmış *cagL* bölgelerini tekrar amplifiye ederek, doğrulamak amacıyla duyarlılığının daha yüksek

olması nedeniyle başvurulan Nested PZR işleminin ilk PZR aşaması yapıldı. Bu işlemde kullanılmak üzere her bir örnek için toplam hacim 25µl olacak şekilde reaksiyon tüpleri Tablo 3-8'de belirtilen içeriklere uygun olarak hazırlandı ve Thermal Cycler (Biorad T100, Kaliforniya, ABD) cihazında termal profili Tablo 3-9'da belirtildiği şekilde ilk PZR aşaması tamamlandı (Román-Román ve ark. 2019).

Tablo 3-8. İlk PZR aşaması için kullanılan reaksiyon tüplerinin içeriği

Kullanılan Ürün	Hacim
PCR Buffer	4,2µl
DMSO	1µl
***cagL*-sense primer**	0,7µl
***cagL*-anti sense primer**	0,7µl
Taq DNA Polimeraz enzimi	0,3µl
Distile Su	16,6µl
DNA örneği	1,5µl
	Toplam Hacim: 25µl

Tablo 3-9. İlk PZR aşamasının termal profili

Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı (Toplam süre)
94ºC	5 dk.	1 (5 dk.)
94ºC	30 sn.	45 (90 dk.)
55ºC	30 sn.	
72ºC	1 dk.	
72ºC	7 dk.	1 (7 dk.)
		Toplam süre: 102 dk.

3.8.2. PZR ile *cagL* bölgesinin ürünlerinin saflaştırılması ve dizilenmesi (sekanslanması)

Birinci PZR işlemi sonrası elde edilen amplifikasyon ürünleri %1.8'lik agaroz jelde elektroforez cihazında yürütülmüş ve ethidium bromide boyası kullanılarak UV ışığında görüntüsü alınmıştır ve jelde yürütülerek istenilen bölgelerin çoğalıp çoğalmadığı kontrol edildi.

İlk PZR işleminde negatif çıkan örneklerin *Hp/cagL* bölgesini belirlemek amacıyla ikinci PZR işlemi yapıldı. Bu işlemde kullanılmak üzere her bir örnek için toplam hacim 25µl olacak şekilde reaksiyon tüpleri Tablo 3-10'da belirtilen içeriklere uygun olarak hazırlandı ve Thermal Cycler (Biorad T100, Kaliforniya, ABD) cihazında termal profili Tablo 3-11'de belirtildiği şekilde ilk PZR aşaması tamamlandı.

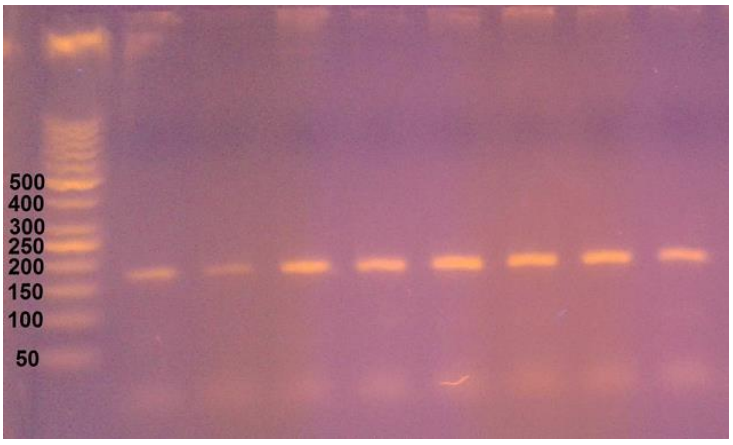
Tablo 3-10. İkinci PZR aşaması için kullanılan reaksiyon tüplerinin içeriği

Kullanılan Ürün	Hacim
PCR Buffer	4,2µl
DMSO	1µl
cagL-Fwd-2 Primer	0,7µl
cagL-16 Primer	0,7µl
Taq DNA polimeraz enzimi	0,3µl
Distile Su	16,6µl
DNA örneği	1,5µl
	Toplam hacim: 25µl

Tablo 3-11. İkinci PZR aşamasında kullanılan termal profil

Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı (Toplam süre)
94ºC	5 dakika	1 (5 dakika)
94ºC	45 saniye	35 (76 dakika)
54ºC	30 saniye	
72ºC	1 dakika	
72ºC	7 dakika	1 (7 dakika)
		Toplam süre: 88 dakika

İkinci PZR işlemi sonrası elde edilen amplifikasyon ürünleri %1.8'lik agaroz jelde elektroforez cihazında yürütülmüş ve ethidium bromide boyası kullanılarak UV ışığında görüntüsü alınmıştır ve jelde yürütülerek istenilen bölgelerin çoğalıp çoğalmadığı kontrol edildi (Gel Doc Ez Documentation System, Biorad, Kaliforniya, ABD) (Şekil 3-3).



Şekil 3-3. GK olgularından ilk 8 olguya ait elektroforez görüntüsü

Birinci ve ikinci PZR aşamasından *Hp/cagL* genopozitif saptanan PZR ürünlerinin saflaştırılması amacıyla bağlanmayan DNA ve primerlerin uzaklaştırılması için reaksiyon tüpünden 4µl PZR ürünü ile 1µl Exo-Sap (Thermo Fisher, Massachusetts, ABD) (Exonuclease 1 ve Shrimp Alkaline Phosphatase enzimleri) karıştırılarak yeni bir

reaksiyon tüpü hazırlandı. Exonuclease 1 enzimi, ortamdaki bağlanmamış primerlerin parçalanması için, Shrimp Alkaline Phospatase enzimi de ortamdaki bağlanmamış dNTP'lerin parçalanması için kullanıldı. PZR cihazında Exo-Sap programı seçildi. Tüpler cihaza yerleştirildi ve cihaz çalıştırıldı ve 30 dk.'lık bir PZR yapıldı.



Şekil 3-4. ExoSap (Thermo Fisher, Massachusetts, ABD)

Saflaştırılmış PZR ürünleri Fullgen Biyoteknoloji San. Tic. Ltd. Şti. firmasına ait laboratuvarda Tez Danışmanı Bekir S. Kocazeybek (BK) gözetiminde Tez Öğrencisi Doğukan Özbey (DÖ) tarafından dizileme aşamalarında kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Saflaştırılmış PCR ürünlerinin dizinlenmesi için "Big Dye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit" ve cagL sense primeri kullanılmıştır. BigDye Terminator Cycle Sequencing PZR'dan alınan PZR ürünleri sekans analiz cihazında yürütülmeden önce ortamda bulunan serbest floresan işaretli dideoksiribonükleozidtrifosfat (ddNTP)'lerin uzaklaştırılması ve polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin saflaştırılması için Sephadex kolonda saflaştırılma işlemine alınmıştır. Saflaştırma sonucunda elde edilen ürünleri içeren plağı ABI 3730XL otomatik dizileme cihazı (Applied Biosystems,

Foster City, Kaliforniya, ABD) ile üretici direktifleri doğrultusunda okunmuş ve kromatogramları alınmıştır.

3.8.3. *Hp*/CagL proteininin amino asitlerinin diziliminin belirlenmesi

Ham kromatogram dosyaları fasta formatına dönüştürüldükten sonra MEGA7.0 (Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0) versiyonu (Kumar ve ark., 2016) kullanılarak fasta dizilerinin alignmentları İÜ-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ekrem Kadri Unat Araştırma Laboratuvarı'nda tez danışmanı BK gözetiminde, DÖ tarafından Dell (Teksas, ABD) marka dizüstü bilgisayarda her bir olgu için nükleotid dizilimleri ve ExPASy programı kullanılarak da bu nükleotid dizilimlerine karşılık gelen amino asit dizilimleri belirlendi (Román-Román ve ark. 2019).

Evrimsel analiz Neighbor-Joining method kullanılarak gerçekleştirildi (Saitou ve Nei 1987). Optimal ağaçın dallarının uzunluğu = 0.32397031 olarak saptandı. Evrimsel uzaklık Poisson correction methodu kullanılarak yazılım tarafından oluşturuldu (Zuckerland ve Pauling 1965) Analiz 48 amino asit dizisini içeriyordu. Boşluklar ve eksik veriler içeren tüm pozisyonlar ortadan kaldırıldı. Nihai veri kümesinde toplam 194 pozisyon vardı. Tüm evrimsel analizler MEGA7 yazılımında yapılmıştır (Kumar, Stetcher ve Tamura 2016).

3.8.4. *Hp*/CagL proteinindeki amino asit polimorfizmlerinin belirlenmesi

İÜ-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ekrem Kadri Unat Araştırma Laboratuvarı'nda tez danışmanı BK gözetiminde, Yüksek Lisans Öğrencisi DÖ tarafından her bir çalışma ve kontrol grubuna ait olgulardan elde edilen *Hp/CagL* bölgesinin dizilimleri, literatürde (Bönig ve ark. 2016) gastroduodenal patolojisi net bilinen, tüm genomu saptanmış olan ve tüm virülans faktörlerinin tanımlanmış olması gerekçeleriyle *Hp*/CagL bölgesi ve özellikle CagLHM ile ilgili proteinin a.a. polimrofizm çalışmalarında sıklıkla tercih edilen *Hp* 26695 (ATCC 700392) referans kökenin CagL bölgesinin amino asit dizilimi ile karşılaştırılarak polimorfik tek sıralı ve kombinasyonları belirlenmiştir.

3.9. İstatistiksel analiz

İstatistik analizlerde, SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) programı kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubu olguların, demografik veri ve cagA/cagL sonuçları ve cagL tek sıralı amino asit kombinasyonlarının ve amino asit polimorfik kombinasyonlarının (AAPK) sıklık olarak dağılımları, Tablo 4-5 ile Tablo 4-14 arasında kategorik değişkenler olarak, frekans ve oran değerleri ile (n, %) gösterildi. Çalışma ve kontrol grubu olgularda tespit edilen kategorik değişkenlerden, cagL tek sıralı amino asit polimorfizmleri (D58, K59, I60, S61, Q62) ve cagL AAPK'leri (D58/K59, D58/E59, N58/K59, D58/K59/I60, D58/K59/Q62, D58/K59/I60/Q62 ,DEIGE, DEIGQ, DEISQ, DEMGQ, DKIGE, DKIGQ, DKMGE, DKMGQ, NEIGE, NEIGQ, NEMGE, NKIGE, NKIGQ, NKISE, NKISQ, NKMGE, NKMGQ, NKMSE, NKMSQ) ile diğer grup değişkenlerinin (<55 yaş ve ≥55 yaş, kadın/erkek), çalışma ve kontrol grubu olgularında yapılan karşılaştırmaları için Fisher's Exact testi uygulandı ve sonuçlar, Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değerleri olarak Tablo 4-15 ve 4-49 arasında ifade edildi. Verilerin irdelendiği tablolarda herhangi bir grup için 5 veya daha fazla olguda saptanan tek sıralı a.a. polimorfizmleri veya AAPK için olgu sayısı/gruptaki toplam sayı üzerinden yüzdelik dilim hesaplaması yapıldı ve tablolarda yer verildi. Açıklayıcı değişkenlerle sebep ve sonuç ilişkisini belirleme bağlamında, bağımsız değişkenler olarak, tek sıralı cagL amino asit polimorfizmleri (D58, K59, I60, S61, Q62) ile CagL AAPK'lerinin (D58/K59, D58/E59, N58/K59, D58/K59/I60, D58/K59/Q62, D58/K59/I60/Q62 ve D58/K59/I60/G61/Q62), diğer grup değişkenleri (<55 yaş ve ≥55 yaş, kadın/erkek) ile birlikte, gastrointestinal patolojilerin gelişme riskini arttırmadaki rollerini saptamak için uygulanan binary lojistik regresyon (multivaryet lojistik regresyon) analizi Enter metodu kullanılarak yapıldı ve sonuçlar Tablo 4-50, 4-51 ve 4-52'de gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup $p< 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubu olarak *Helicobacter pylori (Hp)/cagL* (+) toplam 61 olgunun demografik verileri, gastrik kanser (GK) olgularında kanser tutulum bölgeleri ve *Hp/cagA, Hp/cagL* sonuçları Tablo 4-1'de gösterilmiştir. Buna göre; çalışmadaki GK'li olguların %73,7'si erkek, %26,3'ü kadın, Duodenal Ülser'li (DÜ) olguların %43,75'i erkek %56,25'i kadın ve kontrol grubu olarak non-ülser dispepsi(NÜD) olguların %46,15'i erkek, %53,85'i kadındır. Yaş ortalamaları GK, DÜ ve NÜD gruplarında sırasıyla 57,316 ± 12,93, 42,5 ± 10,97 ve 51,77 ± 15,93'tür. GK tutulum bölgesi en sık %89,47 ile intestinal tiptir. Tüm 61 *Hp/cagL* pozitif olgu da cagA varlığı yönünden pozitif idi (Tablo 4-1).

Tablo 4-1. Çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik verileri, kanser tutulum bölgeleri ve Hp/cagA, Hp/cagL sonuçları*.

Özellikler	Gastrik Kanser (GK)	Duodenal Ülser (DÜ)	Non-Ülser Dispepsi (NÜD)
Hasta Sayısı	19	16	17+9**=26
Ortalama Yaş (En Küçük-En Büyük)	57,316 ± 12,93 (31-79)	42,5 ± 10,97 (19-63)	51,77 ± 15,93 (22-76)
Cinsiyet Dağılımı (Erkek/Kadın)	14 (%73,7) 5 (%26,3)	7 (%43,75) 9 (%56,25)	12 (%46,15) 14 (%53,85)
Kanser tutulum bölgesi	İntestinal Tip 17 (%89,47) Diffüz Tip 2 (%11,53)	-	-
cagA (+) (sayı/%)	19 (%100)	16 (%100)	26 (%76)
cagL (+) (sayı/%)	19 (%100)	16 (%100)	26 (%76)

* 52 olgu 45682 numaralı çalışma kapsamında, bu çalışmaya dahil edilmiştir.

** 17 NÜD olgusu 45682 numaralı çalışma kapsamında, bu çalışmaya dahil edilmiş olup, bu proje kapsamında 9 adet yeni NÜD olgusu eklenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara ait demografik veriler ve endoskopik-histopatolojik bulgularla birlikte, *Hp/cagA* ve *Hp/cagL* durumları Tablo 4-2'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2. Çalışma ve kontrol grubu olgularının demografik verileri, endoskopik ve histopatolojik bulguları ile birlikte Hp/cagA ve Hp/cagL sonuçları.

GASTRİK KANSER (GK)						
Olgu No	**Grup No**	**Cinsiyet**	**Yaş**	***Hp***	***cagA***	***cagL***
1	GK01	Kadın	45	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Korpus yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:** İntestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
2	GK02	Erkek	65	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle Histopatolojik Bulgular: Az diferansiye intestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
3	GK03	Kadın	39	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Korpus yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Diffüz infiltrative adenokarsinom/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
4	GK04	Erkek	31	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:** İntestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
5	GK05	Erkek	48	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**İntestinal tip tubüler hücreli adenokarsinom/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
6	GK06	Erkek	73	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Az diferansiyel intestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						

Olgu No	**Grup No**	**Cinsiyet**	**Yaş**	***Hp***	***cagA***	***cagL***
7	GK07	Erkek	64	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Diferansiyel intestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
8	GK08	Erkek	61	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Diffüz infiltrative adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
9	GK09	Erkek	43	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Az diferansiyel intestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
10	GK10	Erkek	62	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Korpus yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**İntestinal tip adenokarsinom /modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
11	GK11	Erkek	48	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Kardia yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Diferansiyel intestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
12	GK12	Erkek	51	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Diferansiyel intestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
13	GK13	Erkek	79	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum-Korpus yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**İntestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						

Olgu No	**Grup No**	**Cinsiyet**	**Yaş**	***Hp***	***cagA***	***cagL***
14	GK14	Erkek	58	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**İntestinal tip adenokarsinom /modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
15	GK15	Kadın	47	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Az diferansiyel intestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
16	GK16	Erkek	72	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Kardia yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**İntestinal tip tubüler hücreli adenokarsinom/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
17	GK17	Kadın	64	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Az diferansiyel intestinal tip adenokarsinom/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
18	GK18	Kadın	64	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Az diferansiyel intestinal tip adenokarsinom/mModifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
19	GK19	Erkek	75	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrum yerleşimli ulserovegetan kitle **Histopatolojik Bulgular:**Diffüz infiltrative adenokarsinom /modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						

DUODENAL ÜLSER (DÜ)						
Olgu No	**Grup No**	**Cinsiyet**	**Yaş**	***Hp***	***cagA***	***cagL***
20	DÜ01	Erkek	19	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Gastroözofageal reflü, Erozif gastroduodenit, duodenal ülser **Histopatolojik Bulgular:**Ülserleşen şiddette aktif kronik duodenit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
21	DÜ02	Erkek	41	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Gastroözofageal reflü, Erozif bülbit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddette duodenit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
22	DÜ03	Kadın	62	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Aktif duodenal ülser (Kissing ulcers) **Histopatolojik Bulgular:**Ülserleşen şiddette aktif kronik duodenit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
23	DÜ04	Kadın	63	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Korpus mukozasında hiperemi, duodenal ülser **Histopatolojik Bulgular:**Şiddette duodenit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
24	DÜ05	Erkek	39	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Gastroözofageal reflü, Erozif bülbit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddette duodenit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
25	DÜ06	Erkek	49	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Gastroduodenit, Bulbus duodenitinin ön yüzde yerleşmiş, malignite bulgusu taşımayan yuvarlak, zımba ile delinmiş gibi, lezyonlar **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddette duodenit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
26	DÜ07	Kadın	42	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Gastroözofageal reflü, Erozif bülbit **Histopatolojik Bulgular:**Şiddetli duodenit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						

Olgu No	**Grup No**	**Cinsiyet**	**Yaş**	***Hp***	***cagA***	***cagL***
27	DÜ08	Erkek	44	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Grade I Reflü özofajiti, gastroduodenit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddette duodenit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
28	DÜ09	Erkek	48	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Gastroözofageal reflü, Erozif bülbit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddette duodenit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
29	DÜ10	Erkek	49	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Gastroduodenit, duodenal kanama, **Histopatolojik Bulgular:**Şiddettli duodenit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
30	DÜ11	Kadın	46	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Eroziv gastroduodenit, malignite bulgusu taşımayan yuvarlak, zımba ile delinmiş gibi, lezyonlar **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddette duodenit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
31	DÜ12	Kadın	29	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Grade I Reflü özofajiti **Histopatolojik Bulgular:**Şiddettli duodenit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
32	DÜ13	Kadın	35	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Erozif gastroduodenit Orta Şiddette duodenit/modifiye Giemsa ile seyrek Hp varlığı						
33	DÜ14	Kadın	38	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Grade I Reflü özofajiti, Erozif bülbit **Histopatolojik Bulgular:**Şiddettli duodenit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
34	DÜ15	Kadın	46	+	+	+
Endoskopik Bulgular:İyileşen Duodenal ülser **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddette duodenit/modifiye Giemsa ile yoğun Hp varlığı odifiye Giemsa ile seyrek Hp varlığı						

Olgu No	**Grup No**	**Cinsiyet**	**Yaş**	***Hp***	***cagA***	***cagL***
35	DÜ16	Kadın	30	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Grade I Reflü özofajiti, Erozif bülbit **Histopatolojik Bulgular:**Şiddettli duodenit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
NON-ÜLSER DİSPEPSİ (NÜD)						
Olgu No	Grup No	Cinsiyet	Yaş	***Hp***	***cagA***	***cagL***
36	NÜD01	Erkek	22	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
37	NÜD02	Erkek	64	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral gastrit, tüm mide hiperemik **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
38	NÜD03	Kadın	55	+	+	+
Endoskopik Bulgular:İnaktif, hafif derecede antrumda diffüz eritemi **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
39	NÜD04	Erkek	68	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral gastrit **Histopatolojik Bulgular:**Şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
40	NÜD05	Kadın	55	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral gastrit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
41	NÜD06	Erkek	64	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Korpusta hafif, Antrumda orta derecede kronik gastrit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı Modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						

Olgu No	Grup No	Cinsiyet	Yaş	*Hp*	*cagA*	*cagL*
42	NÜD07	Kadın	60	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
43	NÜD08	Erkek	23	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrumda orta derecede pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
44	NÜD09	Kadın	68	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral gastrit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
45	NÜD10	Kadın	41	+	+	+
Endoskopik Bulgular:İnaktif, hafif derecede pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
46	NÜD11	Kadın	33	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral tipte orta derecede aktif, orta derecede gastrit ve diffüz eritemi **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
47	NÜD12	Kadın	67	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
48	NÜD13	Erkek	46	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Korpusta ödem, antrumda orta derecede kronik gastrit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						

Olgu No	**Grup No**	**Cinsiyet**	**Yaş**	***Hp***	***cagA***	***cagL***
49	NÜD14	Erkek	36	+	+	+
Endoskopik Bulgular:İnaktif kronik gastrit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
50	NÜD15	Kadın	48	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Erozif antral pangastrit, tüm mide hiperemik **Histopatolojik Bulgular:**Şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
51	NÜD16	Kadın	29	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Orta derecede kronik gastrit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
52	NÜD17	Erkek	41	+	+	+
Endoskopik Bulgular:İnaktif kronik pangastrit**Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
53	NÜD18	Kadın	66	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
54	NÜD19	Kadın	75	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile orta sıklıkta *Hp* varlığı						
55	NÜD20	Erkek	53	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Orta düzeyde aktif, hafif düzeyde kronik gastrit, tüm mide hiperemik **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						

Olgu No	**Grup No**	**Cinsiyet**	**Yaş**	***Hp***	***cagA***	***cagL***
56	NÜD21	Kadın	58	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Orta derecede pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
57	NÜD22	Kadın	39	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
58	NÜD23	Erkek	66	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrumda orta derecede kronik gastrit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
59	NÜD24	Erkek	30	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antrumda şüpheli duvar kalınlaşması (Antrumda kronik gastrit) **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						
60	NÜD25	Kadın	63	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Antral pangastrit **Histopatolojik Bulgular:**Hafif şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile seyrek *Hp* varlığı						
61	NÜD26	Erkek	76	+	+	+
Endoskopik Bulgular: Orta derecede kronik gastrit **Histopatolojik Bulgular:**Orta şiddetli aktif kronik gastrit/modifiye Giemsa ile yoğun *Hp* varlığı						

194 amino asit dizisi uzunluğundaki CagL bölgesi için yapılan dizileme çalışması sonucunda tüm *Hp* DNA izolatlarında 194 amino asit saptanmış olup, CagL'nin mide epitel hücrelerindeki reseptörlerine bağlanmasını sağlayan ve polimorfizmine nadir olarak rastlanılan 76.-78. amino asitleri arasındaki RGD motifi ile 86.-90. amino asitleri arasındaki FEANE motifi tüm *Hp* DNA izolatlarında saptanmış ve dolayısıyla herhangi

bir insersiyon-delesyon ve polimorfizmin bulunmadığı görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen *Hp* DNA izolatlarında saptanan CagL proteinin amino asit dizilimleri Tablo 4-3'te gösterilmiştir (cagLHM dizilimleri ile RGD ve RHS (FEANE) motifleri koyu olarak gösterilmiştir).

Tablo 4-3. Çalışma ve kontrol grubu olgularının Hp DNA izolatlarında saptanan CagL proteininin amino asit (a.a.) dizilimleri.

Grup No	CagL proteininin a.a dizilimleri
GK01	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK02	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK03	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CGGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLIIASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK04	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK05	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK06	NQQTLKNLDEIFSTTSPSAN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS

Grup No	**CagL proteininin a.a dizilimleri**
GK07	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK08	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK09	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK10	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKIFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK11	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKILVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK12	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK13	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKATIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLIIASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS

Grup No	**CagL proteininin a.a dizilimleri**
GK14	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK15	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK16	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK17	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK18	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKIGQ**EDALNIKKATIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
GK19	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLAYMKINPLDQNTAEQQCGISDKILVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU01	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS

Grup No	**CagL proteininin a.a dizilimleri**
DU02	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIKKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU03	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEIGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLAYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQNKRQYLQERQS
DU04	NQQTLKNLDEIFSTTSPSAN**NKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CGGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNF IKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQNKRQYLQERQS
DU05	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKMGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALESSLEQSKRQYLQERQS
DU06	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKIGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKIFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU07	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU08	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKIGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINLLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS

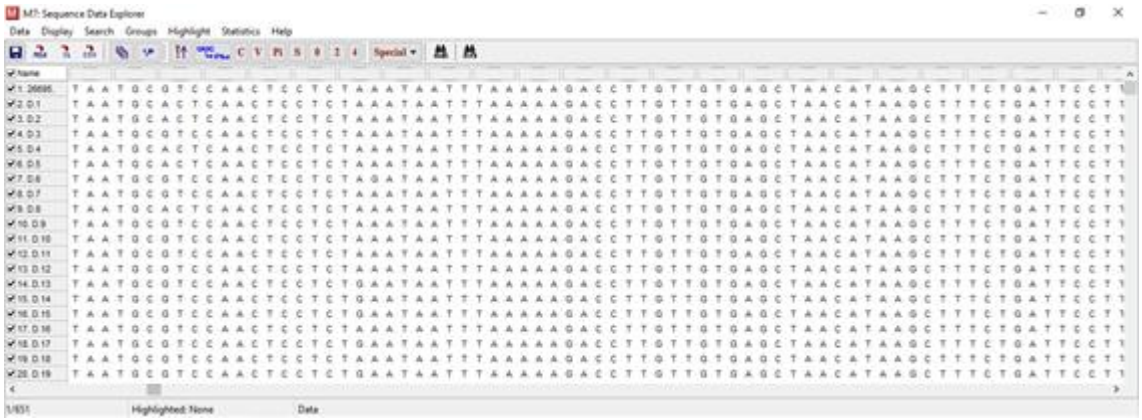
Grup No	**CagL proteininin a.a dizilimleri**
DU09	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKILVL YCGGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLIIASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU10	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKIGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU11	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU12	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU13	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKMGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU14	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLAYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTVSLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
DU15	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS

Grup No	**CagL proteininin a.a dizilimleri**
DU16	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD01	NQQVLKNLDEIFSTTSPSTN**NKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINLLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEKLDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD02	NQQVLKNLDEFFSTTSPSTN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD03	NQQTLKNLDEIFSTTSPSAN**NKMSE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIKKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD04	NQQVLKNLDEIFSTTSPSTN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD05	NQQVLKNLDEIFSTTSPSTN**NEIGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLAYMKINPLDQNTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIKKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD06	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DKMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGAASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQNKRQYLQERQS

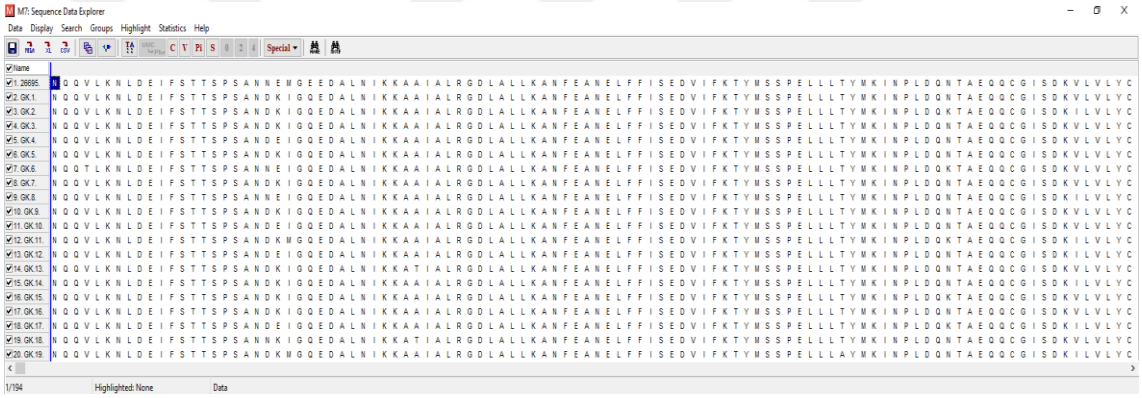
Grup No	**CagL proteininin a.a dizilimleri**
NÜD07	NQQTLKNLDEIFSTTSPSAN**NKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CGGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNF IKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALESSLEQSKRQYLQERQS
NÜD08	NQQVLKNLDEIFSTTSPSTN**NEIGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKIFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD09	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKMSQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINLLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIKKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD10	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEKLDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD11	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTVSLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD12	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKILVLY CGGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNF IKGIRKLMLAQNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD13	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS

Grup No	**CagL proteininin a.a dizilimleri**
NÜD14	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NEIGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD15	NQQVLKNLDEIFSTTSPSTN**NKISQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD16	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIKKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD17	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKVLVLY CGGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNF IKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD18	NQQVLKNLDEIFSTTSPSTN**NKIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD19	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEIGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKILVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD20	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS

Grup No	**CagL proteininin a.a dizilimleri**
NÜD21	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINLLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIKKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD22	NQQVLKNLDEIFSTTSPSTN**NKMGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQKTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD23	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NEMGE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**F** **EANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVL YCEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKN FIKGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD24	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**NKISE**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD25	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEIGQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS
NÜD26	NQQVLKNLDEIFSTTSPSAN**DEISQ**EDALNIKKAAIAL**RGD**LALLKAN**FE** **ANE**LFFISEDVIFKTYMSSPELLLTYMKINPLDQNTAEQQCGISDKVLVLY CEGKLKIEQEKQNIRERLETSLKAYQSNIGGTASLITASQTLVESLKNKNFI KGIRKLMLAHNKVFLNYLEELDALERSLEQSKRQYLQERQS

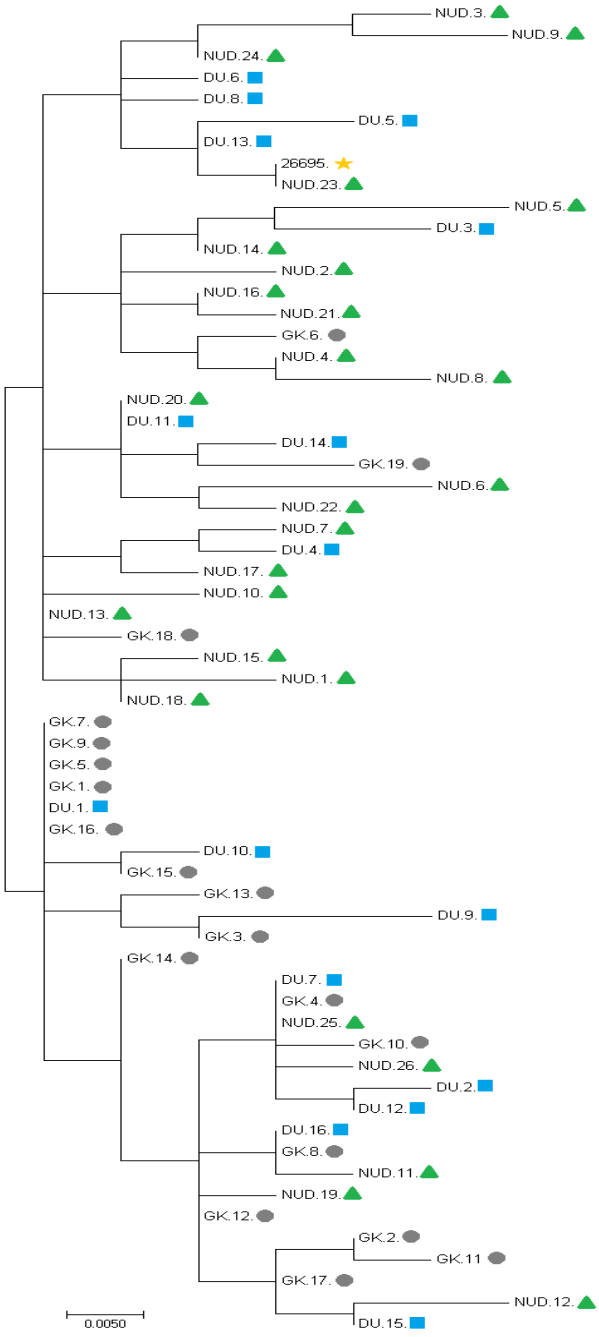


Şekil 4-1. Çalışma ve kontrol grubu olgularının cagL bölgesinde saptanan nükleotid dizileri (GK'li tüm olguların nükleotid dizilimi ve polimorfizmleri verilmiş olup, DÜ ve NÜD olgularının verileri sayfa düzeninden dolayı gösterilememiştir)



Şekil 4-2. Çalışma ve kontrol grubu olgularının CagL proteininin amino asit dizilimi (GK'li tüm olguların CagL proteini amino asit dizilimi verilmiş olup, DÜ ve NÜD olgularının verileri sayfa düzeninden dolayı gösterilememiştir)

çalışma ve kontrol gruplarında tespit edilen amino asit polimorfizmleri baz alınarak hazırlanan filogenetik ağaç ise Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Şekilde sarı yıldız *Hp* 26695 standart kökenini, gri yuvarlaklar GK grubu olgularını, mavi kareler DÜ grubu olgularını ve yeşil üçgenler NÜD grubu olgularını temsil etmektedir



Şekil 4-3. Çalışmaya dahil edilen olgular ile ATCC Hp 26695 DNA izolatlarının CagL proteinlerindeki amino asit polimorfizmlerine göre oluşturulan filogenetik ağaç

Hp 26695 (ATCC 700392) referans kökenin cagLHM bölgesinde saptanan amino asitler ile çalışma ve kontrol grubu olgularında aynı amino asit sıralarında saptanan polimorfik amino asitlerin nükleotid dizilim olarak karşılıkları Tablo 4-4'de gösterilmiştir.

Tablo 4-4. *Hp* 26695 referans kökenindeki CagLHM bölgesi nükleotid ve a.a. ile araştırmaya dahil edilen çalışma ve kontrol grubu olguların DNA izolatlarından saptanan polimorfik nükleotidler ve ona karşılık gelen amino asitleri.

	***Hp* 26695**		**Polimorfik amino asit**	
Sıra	**Amino asit**	**Nükleotid**	**Amino asit**	**Nükleotid**
58	N (Asparagin)	AAU / AAC	D (Aspartik Asit)	GAU / GAC
59	E (Glutamik Asit)	GAA, GAG	K (Lizin)	AAA / AAG
60	M (Metiyonin)	AUG	I (İzolösin)	AUU / AUC / AUA
61	G (Glisin)	GGU / GGC	S (Serin)	UC (4 bazdan biri)/ AGU/AGC
62	E (Glutamik Asit)	GAA, GAG	Q (Glutamin)	CA(A veya G)
A: Adenin, G: Guanin, C: Sitozin, U: Urasil				

Çalışma ve kontrol grubu olgularında saptanan *cagL* tek sıralı ve amino asit polimorfizm kombinasyonlarının (AAPK) sıklık olarak dağılımı Tablo 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9 ve 4-10'da gösterilmiştir. Buna göre en sık; 19 (%100) olgu ile 62. sıralı tek amino asit polimorfizmi olarak Q62, 12 (%63,16) olgu ile 58., 59. sıralı amino asit polimorfik kombinasyonu (AAPK) olarak D58/K59, 12 (%63) olgu ile 58., 59. ve 62. sıralı AAPK olarak D58/K59/Q62, 10 (%52,63) olgu ile 58., 59., 60. ve 62. sıralı AAPK olarak D58/K59/I60/Q62, 10 (%52.6) olgu ile 58., 59., 60., 61. ve 62. sıralı (veya cagLMH bölgesinin 58-62 diziliminin) AAPK olarak DKIGQ, GK grubunda saptanmıştır. Yine en sık; 10 (%62.5) olgu ile 62. sıralı tek amino asit polimorfizmi olarak Q62, 12 (%63,16) olgu ile 58., 59. sıralı AAPK olarak N58/K59, 2 (%12,5) olgu ile 58., 59. ve 62. sıralı AAPK olarak, D58/K59/I60, 1 (%6,25) olgu ile 58., 59., 60. ve 62. sıralı AAPK olarak D58/K59/I60/Q62, 3 (%18,75) olgu ile 58., 59., 60., 61. ve 62. sıralı (veya cagLMH bölgesinin 58-62 diziliminin) AAPK olarak DEMGQ, DÜ grubunda saptanmıştır. Son olarak yine en sık; 20 (%76,92) olgu ile 60. sıralı tek amino asit polimorfizmi olarak I60, 12 (%46,15) olgu ile 58., 59. sıralı AAPK olarak N58/K59, 1 (%3,85) olgu ile 58., 59. ve 62. sıralı AAPK olarak, D58/K59/Q62, 7 (%26,92) olgu ile 58., 59., 60., 61. ve 62. sıralı (veya cagLMH bölgesinin 58-62 diziliminin) AAPK olarak NEIGQ, NÜD grubunda saptanmıştır.

Tablo 4-5. GK grubu olgularda saptanan cagLHM bölgesinin tek sıralı amino asit polimorfizlerinin ve AAPK (2, 3 ve 4 sıralı)'lerin sıklık olarak dağılımı

GK Olguları (n=19)	D58	K59	I60	S61	Q62	D58/K59	D58/E59	N58/K59	D58/K59/I60	D58/K59/Q62	D58/K59/I60/Q62
GK01	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK02	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK03	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK04	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
GK05	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK06	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
GK07	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK08	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
GK09	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK10	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
GK11	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-
GK12	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
GK13	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK14	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK15	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK16	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
GK17	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
GK18	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
GK19	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-
Toplam (%)	16 (84,21)	13 (68,42)	17 (89,47)	0 (0)	19 (100)	12 (63,16)	4 (21,05)	1 (5,26)	10 (52,63)	12 (63,16)	10 (52,63)

Tablo 4-6. DÜ olgularında saptanan cagLHM bölgesinin tek sıralı amino asit polimorfizlerinin ve AAPK(2, 3 ve 4 sıralı)'lerin sıklık olarak dağılımı

DÜ Olguları (n=16)	D58	K59	I60	S61	Q62	D58/K59	D58/E59	N58/K59	D58/K59/I60	D58/K59/Q62	D58/K59/I60/Q62
DÜ01	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
DÜ02	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
DÜ03	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
DÜ04	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
DÜ05	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
DÜ06	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-
DÜ07	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
DÜ08	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-
DÜ09	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
DÜ10	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
DÜ11	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
DÜ12	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
DÜ13	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
DÜ14	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
DÜ15	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
DÜ16	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Toplam (%)	8 (50)	9 (56,25)	9 (56,25)	0 (0)	10 (62,5)	3 (18,75)	5 (31,25)	6 (37,5)	2 (12,5)	1 (6,25)	1 (6,25)

Tablo 4-7. NÜD olgularında saptanan cagLHM bölgesi tek sıralı amino asit polimorfizlerinin ve AAPK(2, 3 ve 4 sıralı)'lerin sıklık olarak dağılımı

NÜD Olguları (n=26)	D58	K59	I60	S61	Q62	D58/K59	D58/E59	N58/K59	D58/K59/I60	D58/K59/Q62	D58/K59/I60/Q62
NÜD01	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
NÜD02	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD03	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
NÜD04	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD05	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD06	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-
NÜD07	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
NÜD08	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD09	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-
NÜD10	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
NÜD11	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD12	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD13	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
NÜD14	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD15	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
NÜD16	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD17	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
NÜD18	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
NÜD19	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
NÜD20	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
NÜD21	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD22	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-

NÜD Olguları (n=26)	D58	K59	I60	S61	Q62	D58/K59	D58/E59	N58/K59	D58/K59/I60	D58/K59/Q62	D58/K59/I60/Q62
NÜD23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD24	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-
NÜD25	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
NÜD26	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Toplam	4	13	20	5	19	1	3	12	0	1	0
(%)	(15,38)	(50)	(76,92)	(19,23)	(73,08)	(3,85)	(11,54)	(46,15)	(0)	(3,85)	(0)

Tablo 4-8. GK'li olgularda, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimini içeren AAPK'lerin dağılımı

GK olguları (n=19)	DEIGE	DEIGQ	DEISQ	DEMGQ	DKIGE	DKIGQ	DKMGE	DKMGQ	NEIGE	NEIGQ	NKIGE	NKIGQ	NKISE	NKISQ	NKMGE	NKMGQ	NKMSE	NKMSQ
GK01	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK02	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK03	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK04	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK05	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
GK07	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
GK09	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK10	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK11	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK12	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK13	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK14	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK15	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK16	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK17	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
GK19	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam (%)	0	4 (21,0)	0	0	0	10 (52,6)	0	2 (10,53)	0	2 (10,5)	0	1 (5,26)	0	0	0	0	0	0

Tablo 4-9. DÜ'lü olgularda cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimini içeren AAPK'lerinin dağılımı

DÜ Olguları (n=16)	DEIGE	DEIGQ	DEISQ	DEMGQ	DKIGE	DKIGQ	DKMGE	DKMGQ	NEIGE	NEIGQ	NKIGE	NKIGQ	NKISE	NKISQ	NKMGE	NKMGQ	NKMSE	NKMSQ
DÜ01	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ02	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ03	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
DÜ05	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
DÜ07	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
DÜ09	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ10	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
DÜ12	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
DÜ14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
DÜ15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam (%)	1 (6,25)	1 (6,25)	0	3 (18,75)	1 (6,25)	1 (6,25)	1 (6,25)	0	0	2 (12,5)	2 (12,5)	1 (6,25)	0	0	1 (6,259	2 (12,5)	0	0

Tablo 4-10. NÜD'li olgularda cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimini içeren AAPK'lerinin dağılımı.

NÜD Olguları (n=26)	DEIGE	DEIGQ	DEISQ	DEMGQ	DKIGE	DKIGQ	DKMGE	DKMGQ	NEIGE	NEIGQ	NKIGE	NKIGQ	NKISE	NKISQ	NKMGE	NKMGQ	NKMSE	NKMSQ
NÜD01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
NÜD04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD05	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD06	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD08	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
NÜD10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD14	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
NÜD16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

NÜD Olguları (n=26)	DEIGE	DEIGQ	DEISQ	DEMGQ	DKIGE	DKIGQ	DKMGE	DKMGQ	NEIGE	NEIGQ	NKIGE	NKIGQ	NKISE	NKISQ	NKMGE	NKMGQ	NKMSE	NKMSQ
NÜD17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
NÜD18	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
NÜD20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
NÜD23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
NÜD25	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD26	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam (%)	1 (3,85)	1 (3,85)	1 (3,85)	0	0	0	0	1 (3,85)	3 (11,54)	7 (26,92)	0	5 (19,23)	1 (3,85)	1 (3,85)	0	2 (7,69)	1 (3,85)	1 (3,85)

CagL proteininin CagLHM bölgesinde belirlenen a.a. polimorfizmleri ve bunların kombinasyonlarının GK+DÜ toplam çalışma grubunda sıklık olarak dağılımı; tek sıralı a.a. polimorfizmlerinden en sık belirlenen 29 (%82,86) olgu ile Q62 olarak belirlenmiş, bu a.a.'lerin iki, üç, dört ve beş sıralı kombinasyonlarından iki sıralı AAPK'lerden 15 (%42,8) olgu ile D58/K59, üç sıralı AAPK'lerden 13 (%37,14) olgu ile D58/K59/Q62, dört sıralı AAPK'lerden 11 (%31,43) olgu ile D58/K59/I60/Q62 ve beş sıralı AAPK'lerden ise 11 (%31,43) olgu ile DKIGQ en sık saptanan AAPK olarak belirlenmiştir (Tablo 4-11).

Tablo 4-11. GK+DÜ toplam çalışma grubunda CagLHM bölgesi protein amino asit polimorfizmlerinin tek, iki, üç, dört ve beş sıralı polimorfizmlerin sıklık sırasına göre dağılımı*

CagLHM bölgesi proteininin a.a polimorfizmleri	**Çalışma Grubu (GK + DÜ) (n=35)**	**%**
Tek sıralı		
Q62	29	82,86
I60	26	74,29
D58	24	68,57
K59	21	60
İki sıralı		
D58/K59	15	42,86
D58/E59	9	25,71
N58/K59	7	20
Üç sıralı		
D58/K59/Q62	13	37,14
D58/K59/I60	12	34,29
Dört sıralı		
D58/K59/I60/Q62	11	31,43
D58/E59/I60/Q62	5	14,29
Beş sıralı		
DKIGQ	11	31,43
DEIGQ	5	14,29

*: Toplam çalışma grubunda her bir polimorfizm için 5 ve üzerinde saptanan değerler verilmiştir

GK ve DÜ grubu olgularında literature göre daha az sıklıkta rastlanılan veya daha önce hiç bildirilmemiş, cagLHM bölgesi dışındaki cagL bölgelerinde tespit edilmiş olan tek sıralı amino asit polimorfizmlerinin dağılımı ise Tablo 4-12, 4-13 ve 4-14'te gösterilmiştir. GK grubu olgularında ise en sık olarak, 7 (%36.8) olguda, 134. sıralı amino asit polimorfizmi olarak I134 ve DÜ grubu olgularda ise en sık olarak yine 3 (%18,75) olguda, 134. sıralı amino asit polimorfizmi olarak I134 saptanmıştır. NÜD grubu olgularda ise en sık 56. sıralı amino asit polimorfizmi olarak T56 8 olguda (%30,77) belirlenmiştir.

Tablo 4-12. GK grubu olgularda, cagLHM bölgesi dışında tespit edilmiş olan cagL tek sıralı amino asit polimorfizmlerinin dağılımı

GK (n=19)	T41	F48	T56	T72	A112	L118	K122	I134	G140	A170	V171	I175	K194	Q200	I203	K210	S216	N221
GK01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK02	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK03	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
GK04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK06	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK08	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
GK11	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK12	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK13	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
GK14	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK15	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK17	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK18	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GK19	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam (%)	1 (5,26)	0	0	2 (10,52)	1 (5,26)	0	5 (26,3)	7 (36,8)	1 (5,26)	0	0	2 (10,52)	0	0	1 (5,26)	0	0	0

Tablo 4-13. DÜ grubu olgularda, cagLHM bölgesi dışında tespit edilmiş olan cagL tek sıralı amino asit polimorfizmlerinin dağılımı

DÜ (n=16)	T41	F48	T56	T72	A112	L118	K122	I134	G140	A170	V171	I175	K194	Q200	I203	K210	S216	N221
DÜ01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
DÜ03	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
DÜ04	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
DÜ05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
DÜ06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
DÜ07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ08	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ09	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
DÜ10	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ14	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
DÜ15	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DÜ16	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam (%)	0	0	0	0	2 (12,5)	1 (6,25)	2 (12,5)	3 (18,75)	2 (12,5)	0	1 (6,25)	1 (6,25)	1 (6,25)	0	1 (6,25)	0	1 (6,25)	2 (12,5)

Tablo 4-14. NÜD grubu olgularda, cagLHM bölgesi dışında tespit edilmiş olan cagL tek sıralı amino asit polimorfizmlerinin dağılımı

NÜD (n=26)	T41	F48	T56	T72	A112	L118	K122	I134	G140	A170	V171	I175	K194	Q200	I203	K210	S216	N221
NÜD01	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
NÜD02	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD03	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
NÜD04	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD05	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
NÜD06	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
NÜD07	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
NÜD08	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
NÜD09	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
NÜD10	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
NÜD11	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
NÜD12	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
NÜD13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD15	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
NÜD17	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD18	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD21	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
NÜD22	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NÜD (n=26)	T41	F48	T56	T72	A112	L118	K122	I134	G140	A170	V171	I175	K194	Q200	I203	K210	S216	N221
NÜD23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NÜD26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam (%)	2 (7,69)	1 (3,85)	8 (30,77)	0	1 (3,85)	3 (11,54)	7 (26,92)	4 (15,38)	3 (11,54)	1 (3,85)	1 (3,85)	0	5 (19,23)	1 (3,85)	1 (3,85)	2 (7,69)	1 (3,85)	1 (3,85)

Çalışma ve kontrol grubu olgularının, cagLHM bölgesinde saptanmış olan tek sıralı amino asit polimorfizmleri bakımından karşılaştırılması, Tablo 4-15'te gösterilmiştir. Buna göre; 58. sıralı amino asitte saptanmış olan D58 tek sıralı a.a. polimorfizmi, GK grubunda 16 (%84) olguda, kontrol grubu NÜD'de ise 4 (%15,4) olguda saptanmış ve anlamlı olarak tahmini risk katsayısı, OR=29 (p=0,0001, %95CI 5,750-149,625) olarak tespit edilmiştir. Yine D58 tek sıralı a.a polimorfizmi, DÜ grubunun 8 (%50) olgusunda saptanırken NÜD grubu olgularda ise 4 (%15,4) olguda belirlenmiştir ve iki grup arasında anlamlı olarak OR=5,5 (p=0,032, %95CI 1,293-23,389) olarak belirlenmiştir. Toplam çalışma grubu (GK+DÜ) olgularının ise 24'ünde (%68,6) 58. sıralı amino asitte, D58 tek sıralı aa polimorfizmi gösterilmiş ve kontrol grubu NÜD'ye göre OR=12 (p=0,0001, %95CI 3,329-43,259) olarak saptanmıştır. Diğer cagLHM bölgesinde saptanmış tek sıralı a.a polimorfizmleri yönünden çalışma ve kontrol grubu olguların karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0,05).

Tablo 4-15. Çalışma ve kontrol grubu olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri bakımından karşılaştırılması.

cagLHM bölgesi tek sıralı a.a polimorfizmleri	**GK n=19 (%)**	**NÜD (n=26)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	16 (84,2)	4 (15,4)	21,061	0,0001	29,333	5,750-149,625
K59	13 (68,4)	12 (46,15)	2,204	0,1418	2,5278	0,734-8,709
I60	17 (89,5)	20 (76,7)	1,183	0,435	2,550	0,454-14,326
S61	0 (0)	5 (19,2)	4,111	0,1276	0,1002	0,052-1,9329
Q62	19 (100)	19 (73,1)	6,058	0,0701	15,000	0,8003-281,1314
	DÜ (n=16)	**NÜD (n=26)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	8 (50)	4 (15,4)	5,815	0,032	5,500	1,293-23,389
K59	9 (56,25)	12 (46,15)	0,404	0,751	1,500	0,428-5,251
I60	9 (56,25)	20 (76,7)	1,981	0,187	0,386	0,101-1,480
S61	0 (0)	5 (19,2)	3,493	0,1585	0,1185	0,061-2,2982
Q62	10 (62,5)	19 (73,1)	0,518	0,510	0,614	0,162-2,327
	GK+DÜ (n=35)	**NÜD (n=26)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	24 (68,6)	4 (15,4)	16,994	0,0001	12	3,329-43,259
K59	22 (62,9)	12 (46,15)	1,687	0,150	1,974	0,704-5,540
I60	26 (74,3)	20 (76,7)	0,056	0,867	0,867	0,285-2,838
S61	0 (0)	5 (19,2)	7,332	0,0536	0,0551	0,029-1,0459
Q62	29 (82,9)	19 (73,1)	0,851	0,271	1,781	0,518-6,119

Çalışma ve kontrol gruplarının, cagLHM bölgesinde saptanan 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılması, Tablo 4-16'da gösterilmiştir. Buna göre; D58/K59 AAPK'si GK'li grupta 12 (%63,1) olguda saptanırken NÜD grubunda 1 (%3,85) olguda belirlenmiştir. Gruplar arası anlamlı bir fark saptanırken tahmini risk katsayısı OR= 42 (p=0,0001, %95CI 4,723-388,901) olarak belirlenmiştir ve GK+DÜ'lü toplam çalışma grubunda 15 (%42,9) olguda, NÜD'da ise 1 (%3,8) olguda saptanan D58/K59 iki sıralı AAPK anlamlı olarak OR=18,75 (p=0,001, %95CI 2,278-154,332) saptanmıştır. Diğer iki sıralı a.a'lar içeren AAPK'ler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0,05).

Tablo 4-16. Çalışma ve kontrol grubu olgularının cagLHM bölgesinde saptanan 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden karşılaştırılması

CagLHM bölgesi iki sıralı a.a. içeren AAPK'ler	**GK n=19 (%)**	**NÜD (n=26)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	12 (63,1)	1 (3,8)	18,799	0,0001	42,857	4,723-388,901
D58/E59	4	3	0,756	0,433	2,044	0,400-10,457
N58/K59	1 (5,2)	11 (42,3)	7,704	0,007	0,076	0,009-0,656
	DÜ (n=16)	**NÜD (n=26)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	3 (18,75)	1 (3,8)	2,553	0,146	5,769	0,545-61,121
D58/E59	5 (31,25)	3 (11,5)	2,496	0,223	3,485	0,702-17,288
N58/K59	6 (37,5)	11 (42,3)	0,095	1,000	0,818	0,228-2,933
	GK+DÜ (n=35)	**NÜD (n=26)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	15 (42,9)	1 (3,8)	11,733	0,001	18,750	2,278-154,332
D58/E59	9 (25,71)	3 (11,5)	1,897	0,168	2,654	0,640-11,001
N58/K59	7 (20)	11 (42,3)	3,569	0,059	0,341	0,109-1,062

Çalışma ve kontrol gruplarının, cagLHM bölgesindeki 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitleri içeren D58/K59/I60 ve D58/K59/Q62 sıralı cagLHM AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırmalar Tablo 4-17'de gösterilmiştir. GK grubunda, 10 (%52,63) olguda görülen D58/K59/I60 AAPK'si NÜD grubunda hiç görülmemiştir ve anlamlı olarak OR=58,5 (p= 0,0065, %95CI: 3,1207-1099,5763) bulunmuştur. Yine GK grubunda 12 (%63,16) olguda saptanırken NÜD grubunda 1 (%3,8) olguda saptanan D58/K59/Q62 sıralı AAPK'si anlamlı olarak OR=42,8 (p=0,0001 %95 Cl: 4,723-388,901) belirlenmiştir. Ayrıca; GK+DÜ'lü olguların 12 (%34,29)'sinde saptanan D58/K59/I60 sıralı AAPK'si NÜD grubunda hiç belirlenmemiş, GK+DÜ grubunda 13 (%37,14) olguda tespit edilen D58/K59/Q62 sıralı AAPK'si ise NÜD grubunda 1 (%3,8) olguda saptanmıştır ve bu iki AAPK de yine anlamlı olarak sırasıyla OR=28,1 (p=0,0231 %95 Cl: 1,5813-502,6091) ve OR=14,7 p=0,0002 %95 Cl: 41,785-122,228) bulunmuştur. Diğer üç sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-17. Çalışma ve kontrol grubu olguların, cagLHM bölgesinde saptanan üç sıralı a.a.'ları içeren AAPK'ler yönünden karşılaştırılması.

cagLHM bölgesi Üç sıralı a.a. içeren AAPK'ler	**GK n=19 (%)**	**NÜD n=26 (%)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	10 (52,6)	0 (0)	17,594	0,0065	58,5789	3,1207-1099,5763
D58/K59/Q62	12 (63,2)	1 (3,8)	18,789	0,0001	42,857	4,723-388,901
	DÜ (n=16)	**NÜD (n=26)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	2	0	3,413	0,1623	9,1379	0,4103-203,4900
D58/K59/Q62	1	1	0,126	1,000	1,667	0,097-28,662
	GK+DÜ (n=35)	**NÜD (n=26)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	12 (34,3)	0 (0)	11,097	0,0231	28,1915	1,5813-502,6091
D58/K59/Q62	13 (37,1)	1 (3,8)	9,353	0,0002	14,773	1,785-122,228

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların, cagLHM bölgesindeki 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılması ise Tablo 4-18'de belirtilmiştir. Buna göre; GK grubundaki 10 (%52,63) olguda saptanıp NÜD grubunda hiç saptanmayan D58/K59/I60/Q62 dört sıralı AAPK anlamlı olarak OR=58,5 (p=0,0065 %95CI 3,1207-1099,5763) belirlenmiştir. Toplam çalışma grubu GK+DÜ'de ise 11 (%31,43) olguda saptanıp kontrol grubu NÜD'da hiç belirlenemeyen D58/K59/I60/Q62 AAPK yine anlamlı olarak OR=24,8 (p=0,0290, %95CI 1,3905-445,0723) saptanmıştır. Diğer dört sıralı a.a. içeren AAPK'ler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0,05).

Tablo 4-18. Çalışma ve kontrol grubu olguların, cagLHM bölgesindeki 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden karşılaştırılması

cagLHM bölgesi Dört sıralı a.a.'leri içeren AAPK'ler	**GK (n=19)**	**NÜD (n=26)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	10 (52,6)	0 (0)	17,594	0,0065	58,5763	3,1207-1099,5763
	DÜ (n=16)	NÜD (n=26)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
D58/K59/I60/Q62	1	0	1,665	0,3	5,1290	0,1966-138,8032
	GK+DÜ (n=35)	NÜD (n=26)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
D58/K59/I60/Q62	11 (31,4)	0 (0)	9,969	0,0290	24,8776	1,3905-445,0723

Çalışma ve kontrol grubu olgularının, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları Tablo 4-19, 4-20 ve 4-21'de belirtilmiştir. Bunlara göre; GK grubu olgularının, 10 (%52,63)'unda saptanan, NÜD grubu olgularda ise hiç saptanmayan DKIGQ beş sıralı a.a. içeren AAPK anlamlı olarak OR=58,5 (p=0,0065, %95CI 3,1207-1099,5763) saptanmıştır. Diğer cagLHM beş sıralı (58-62) AAPK'ler bakımından gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda ise, iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-19).

DÜ ve NÜD grubu olgularının, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki sıralı AAPK'ler yönünden karşılaştırılmalarında, gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Tablo 4-20).

GK+DÜ ve NÜD grubu olguların, cagLHM bölgesinin 58-62 a.a dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmasında, GK+DÜ grubunda 11 (%31,43) olguda saptanan, NÜD grubunda ise hiç saptanmayan DKIGQ dizili AAPK'si anlamlı olarak OR=24,8 (p=0,0290 %95 Cl: 1,3905-445,0723) tespit edilmiştir. Diğer cagLHM bölgesi beş sıralı (58-62) a.a. dizilimindeki AAPK'ler yönünden iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-21).

Tablo 4-19. GK ve NÜD grubu olgularının, cagLHM bölgesindeki beş sıralı (58-62) a.a dizilimindeki AAPK'ler yönünden karşılaştırılması.

cagLHM bölgesi 58-62 a.a. dizilimindeki AAPK'ler	GK n=19 (%)	NÜD n=26 (%)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGE	0	1	0,747	0,6170	0,4359	0,0168-11,2929
DEIGQ	4	1	3,291	0,146	6,667	0,680-65,366
DEISQ	0	1	0,747	0,6170	0,4359	0,0168-11,2929
DKIGQ	10 (52,6)	0 (0)	17,594	0,0065	58,5789	3,1207-1099,5763
DKMGQ	2	1	6,787	0,565	2,2941	0,247-35,061
NEIGE	0	3	2,349	0,2541	0,1702	0,0084-3,5400
NEIGQ	2 (10,5)	7 (26,9)	1,845	0,264	0,319	0,058-1,752
NKIGQ	1 (5,3)	5 (19,2)	1,853	0,222	0,233	0,025-8,186
NKISE	0	1	0,747	0,6170	0,4359	0,0168-11,2929
NKISQ	0	1	0,747	0,6170	0,4359	0,0168-11,2929
NKMGQ	0	2	1,530	0,3816	0,2513	0,0114-5,5453
NKMSE	0	1	0,747	0,6170	0,4359	0,0168-11,2929
NKMSQ	0	1	0,747	0,6170	0,4359	0,0168-11,2929

Tablo 4-20. DÜ ve NÜD grubu olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) a.a. dizilimindeki AAPK'ler yönünden karşılaştırılması

cagLHM bölgesi 58-62 a.a dizilimindeki AAPK'ler	DÜ n=16 (%)	NÜD n=26 (%)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGE	1	1	0,1126	1,000	1,667	0,097-28,662
DEIGQ	1	1	0,1126	1,000	1,667	0,097-28,662
DEISQ	0	1	0,630	0,6900	0,5152	0,0198-13,4198
DEMGQ	3	0	5,250	0,0906	13,7407	0,6607-285,77
DKIGE	1	0	1,665	0,3258	5,1290	0,1966-135,80
DKIGQ	1	0	1,665	0,3258	5,1290	0,1966-135,80
DKMGE	1	0	1,665	0,3258	5,1290	0,1966-135,80
DKMGQ	0	1	0,630	0,6900	0,5152	0,0198-13,4198
NEIGE	0	3	1,988	0,3029	0,2035	0,0098-4,2085
NEIGQ	2 (12,5)	7 (26,9)	1,224	0,442	0,388	0,075-2,158
NKIGE	2	0	3,413	0,1623	9,1379	0,4103-203,4900
NKIGQ	1 (6,2)	5 (19,2)	1,363	0,380	0,280	0,030-2,648
NKISE	0	1	0,630	0,6900	0,5152	0,0198-13,4198
NKISQ	0	1	0,630	0,6900	0,5152	0,0198-13,4198
NKMGE	1	0	1,665	0,3258	5,1290	0,1966-135,80
NKMGQ	2	2	0,266	0,628	1,714	0,217-13,556
NKMSE	0	1	0,630	0,6900	0,5152	0,0198-13,4198
NKMSQ	0	1	0,630	0,6900	0,5152	0,0198-13,4198

Tablo 4-21. GK+DÜ ve NÜD grubu olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) a.a. dizilimindeki AAPK'ler yönünden karşılaştırılması

cagLHM bölgesi 58-62 a.a. dizilimindeki AAPK'ler	GK+DÜ n=35 (%)	NÜD n=26 (%)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGE	1	1	0.0460	1,000	0,735	0,044-12,330
DEIGQ	5	1	1,833	0,227	4,167	0,456-34,045
DEISQ	0	1	1,369	0,3878	0,2394	0,0094-6,1189
DEMGQ	3	0	2,394	0,2563	5,7077	0,2821-115,4542
DKIGE	1	0	0,755	0,6136	2,3043	0,0902-58,8657
DKIGQ	11 (31,43)	0 (0)	9,969	0,0290	24,8776	1,3905-445,0723
DKMGE	1	0	0,755	0,6136	2,3043	0,0902-58,8657
DKMGQ	2	1	0,111	1,000	1,515	0,130-17,665
NEIGE	0	3	4,247	0,1244	0,0946	0,0047-1,9161
NEIGQ	4 (11,4)	7 (26,9)	2,423	0,179	0,350	0,090-1,357
NKIGE	2	0	1,536	0,3814	3,9552	0,1820-85,9627
NKIGQ	2 (5,7)	5 (19,2)	2,683	0,125	0,255	0,045-1,434
NKISE	0	1	1,369	0,3878	0,2394	0,0094-6,1189
NKISQ	0	1	1,369	0,3878	0,2394	0,0094-6,1189
NKMGE	1	0	0,755	0,6136	0,6136	0,0902-58,8657
NKMGQ	2	2	0,095	1,000	1,000	0,096-5,533
NKMSE	0	1	1,369	0,3878	0,2394	0,0094-6,1189
NKMSQ	0	1	1,369	0,3878	0,2394	0,0094-6,1189

Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olgular arasında cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı a.a polimorfizmleri bakımından yapılan karşılaştırmalar Tablo 4-22'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre; 58. sırada saptanan tek sıralı a.a polimorfizmi D58, GK grubunda 4 olguda saptanırken NÜD kadın grubunda ise 2 olguda belirlenmiş ve anlamlı olarak OR=24 (*p*=0,017, %95CI: 1,689-340,993) olarak bulunmuştur. Diğer tek sıralı a.a polimorfizmleri yönünden GK ve NÜD gruplarındaki kadın olgular arasında yapılan karşılaştırmalarda, anlamlı bir fark bulunamamıştır (*p*>0,05).

Tablo 4-22. Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri yönünden karşılaştırılması

cagLHM bölgesi tek sıralı a.a. polimorfizmleri	**GK n=5 (%)**	**NÜD n=14 (%)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	4	2	7,363	0,017	24,000	1,689-340,993
K59	4 (%80)	7 (%50)	1,360	0,338	4,000	0,353-45,384
I60	5 (%100)	10 (%71,4)	1,810	0,3267	4,7143	0,2127-104,4995
S61	0	3	1,272	0,4496	0,2987	0,0130-6,8504
Q62	5 (%100)	11 (%78,6)	1,272	0,4496	3,3478	0,1460-76,7792
	DÜ (n=9)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	3	2	1,168	0,343	3,000	0,396-28,072
K59	4 (%44,4)	7 (%50)	0,068	1,000	0,800	0,140-4,297
I60	5 (%55,5)	10 (%71,4)	0,608	0,657	0,500	0,087-2,886
S61	0	3	2,218	0,2649	0,1729	0,0079-3,7828
Q62	7 (%77,7)	11 (%78,6)	0,002	1,000	0,955	0,126-7,229
	GK+DÜ (n=14)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	7 (%50)	2 (%14,3)	4,094	0,103	6,000	0,965-37,96
K59	8 (%57,1)	7 (%50)	0,144	1,000	1,333	0,301-5,912
I60	10 (%71,4)	10 (%71,4)	0,0001	1,000	1,000	0,194-5,154
S61	0	3	3,36	0,1634	0,1133	0,0053-2,4228
Q62	12 (%85,7)	11 (%78,6)	0,243	1,000	1,636	0,229-11,703

Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olgular arasında, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmalar Tablo 4-23'de gösterilmiştir. Buna göre; GK'li kadın olguların 3'ünde saptanırken, NÜD'li kadın olgularda hiç saptanmayan D58/K59 sıralı AAPK'si anlamlı olarak OR=40,6 (p=0,0256, %95CI 1,5694-1050,2933) belirlenmiştir. Kadın olgular arasında diğer iki sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-23. Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların cagLHM bölgesindeki 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından karşılaştırılması.

cagLHM bölgesi iki sıralı a.a. içeren AAPK'ler	**GK (n=5)**	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	3	0	9,975	0,0256	40,600	1,5694-1050,2933
D58/E59	1	2	0,090	1,000	1,500	0,106-21,312
N58/K59	1 (%0)	7 (%50)	1,360	0,338	0,250	0,222-2,836
	DÜ (n=9)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/E59	3	2	1,168	0,343	3,000	0,390-23,072
N58/K59	4 (%44,4)	7 (%50)	0,068	1,000	0,800	0,149-4,297
	GK+DÜ (n=14)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	3	0	3,360	0,1634	8,8261	0,4127-188,7573
D58/E59	4	2	0,848	0,648	2,400	0,361-15,942
N58/K59	5 (%35,7)	7 (%50)	0,583	0,704	0,556	0,122-2,525

Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların, cagLHM bölgesindeki saptanan farklı 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı a.a.'leri içeren AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları Tablo 4-24'te gösterilmiştir. Bu verilere göre; D58/K59/I60 sıralı AAPK ve D58/K59/Q62 sıralı AAPK, sırasıyla GK grubunda 3'er olguda saptanırken NÜD grubunda ise hiçbir olguda tespit edilmemiştir. 2 grup arasında her iki AAPK için anlamlı olarak bir fark belirlenirken OR=40,6 (p=0,0256, %95CI 1,5694-1050,2933) tespit edilmiştir. Diğer üç sıralı a.a. içeren AAPK'ler bakımından gruplardaki DÜ ve GK+DÜ toplam grubu ile NÜD kadın olgu karşılaştırmalarında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-24. Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden karşılaştırılmaları.

cagLHM bölgesi üç sıralı a.a. içeren AAPK'ler	**GK (n=5)**	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	3	0	9,975	0,0256	40,600	1,5694-1050,2933
D58/K59/Q62	3	0	9,975	0,0256	40,600	1,5694-1050,2933
	GK+DÜ (n=9)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	3	0	3,360	0,163	8,8261	0,4127-188,7373
D58/K59/Q62	3	0	3,360	0,163	8,8261	0,4127-188,7373

Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından karşılaştırılmaları, Tablo 4-25'te gösterilmiştir. Buna göre; GK'li kadın olguların 3'ünde saptanan ve NÜD'li kadın olgularda hiç saptanmayan D58/K59/I60/Q62 sıralı AAPK'si anlamlı olarak OR=40,6 (p=0,0256, %95CI 1,5694-1050,2933) belirlenmiştir. Diğer dört sıralı a.a.'leri içeren AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmalarda ise iki grup kadın olgular arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-25. Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri işeren AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları

cagLHM bölgesi dört sıralı a.a.'leri içeren AAPK'ler	**GK (n=5)**	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	3	0	9,975	0,0256	40,600	1,5694-1050,2933
	GK+DÜ (n=14)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	3	0	3,360	0,163	8,8261	0,4127-188,7373

Çalışma ve kontrol gruplarındaki kadın olguların, cagLHM bölgesinin 58-62 dizilimindeki beş sıralı AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları Tablo 4-26, 4-27 ve 4-28'de gösterilmiştir. Bunlara göre; GK'li kadın olguların, NÜD'li kadın olgularla yapılan karşılaştırılmasında GK grubundaki 3 olguda saptanırken NÜD grubunda hiç saptanmayan DKIGQ beş a.a. içeren sıralı AAPK anlamlı olarak OR=40,6 (p=0,0256 %95 Cl: 1,5694-1050,2933) saptanmıştır. Diğer cagLHM beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir. (p>0,05) (Tablo 4-26)

DÜ'lü kadın olguların, NÜD'li kadın olgularla, ve GK+DÜ toplam çalışma grubundaki kadın olgular ile NÜD kontrol grubundaki kadın olguların cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmalarında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05). (Tablo 4-27 ve 4-28).

Tablo 4-26. GK ve NÜD gruplarındaki kadın olgularının, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları.

cagLHM bölgesi 58-62 dizilimindeki AAPK'ler	GK (n=5)	NÜD (n=14)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGE	0	1	0,377	0,9066	0,8182	0,0287-23,337
DEIGQ	1	1	0,647	0,468	3,250	0,163-64,614
DKIGQ	3	0	9,975	0,0256	40,6000	1,5694-1050,2933
NEIGE	0	1	0,377	0,9066	0,862	0,0287-23,3371
NEIGQ	0	4	1,810	0,3267	0,212	0,0096-4,7020
NKIGQ	1	2	0,090	1,000	1,500	0,106-21,312
NKISQ	0	1	0,377	0,9066	0,8182	0,0287-23,3371
NKMGQ	0	2	0,798			
NKMSE	0	1	0,377	0,9066	0,8182	0,0287-23,3371
NKMSQ	0	1	0,377	0,9066	0,8182	0,0287-23,3371

Tablo 4-27. DÜ ve NÜD gruplarındaki kadın olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları

cagLHM bölgesi 58-62 a.a dizilimindeki AAPK'ler	DÜ (n=9)	NÜD (n=14)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGE	1	1	0,109	1,000	1,625	0,089-29,781
DEIGQ	1	1	0,109	1,000	1,625	0,089-29,781
DEMGQ	1	0	1,626	0,3558	5,1176	0,1867-140,2545
NEIGE	0	1	0,672	0,6578	0,4737	0,0174-12,9271
NEIGQ	2	4	0,115	1,000	0,714	0,101-5,025
NKIGQ	1	2	0,049	1,000	0,750	0,058-9,719
NKISQ	0	1	0,672	0,6578	0,4737	0,0174-12,9271
NKMGE	1	0	1,626	0,3558	5,1176	0,1867-140,1545
NKMGQ	2	2	0,240	1,000	1,74	0,196-15,019
NKMSE	0	1	0,672	0,6578	0,4737	0,0174-12,9271
NKMSQ	0	1	0,672	0,6578	0,4737	0,0174-12,9271

Tablo 4-28. GK+DÜ ve NÜD gruplarındaki kadın olgularının, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları

cagLHM bölgesi 58-62 a.a. dizilimindeki AAPK'ler	GK+DÜ (n=14)	NÜD (n=14)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGE	1	1	0,001	1,000	1,000	0,056-17,751
DEIGQ	2	1	0,373	1,000	2,167	0,173-27,075
DEMGQ	1	0	1,037	0,4852	3,2222	0,1206-86,0956
DKIGQ	3	0	3,360	0,1634	8,8261	0,4127-188,7373
NEIGE	0	1	1,037	0,4852	0,3103	0,0116-8,2922
NEIGQ	2	4	0,848	0,648	0,417	0,063-2,768
NKIGQ	2	2	0,0001	1,000	1,000	0,120-8,306
NKISQ	0	1	1,037	0,4852	0,3105	0,0116-8,2922
NKMGE	1	0	1,037	0,4852	3,2222	0,1206-86,0956
NKMGQ	2	2	0,0001	1,000	1,000	0,120-8,306
NKMSE	0	1	1,037	0,4852	0,5105	0,0116-8,2922
NKMSQ	2	1	1,037	1,000	0,929	0,803-1,074

Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri bakımından yapılan karşılaştırmalar, Tablo 4-29'da gösterilmiştir. Buna göre; GK grubundaki erkeklerin 12 (%85,71)'sinde saptanırken NÜD grubundaki erkek olguların 2 (%16,67)'sinde saptanan D58 tek sıralı a.a polimorfizmi anlamlı olarak OR=30 (p=0,001, %95CI 3,558-252,969) saptanmıştır. Aynı tek sıralı D58 polimorfizmi DÜ grubundaki erkek olguların 5 (%71,43)'inde saptanmış ve NÜD grubundaki erkeklere göre anlamlı olarak OR=12,5 (p=0,045, %95CI 1,338-116,796) belirlenmiştir. Toplam çalışma grubu GK+DÜ'de ise 17 (%80,95) erkek olguda saptanan D58 tek sıralı a.a polimorfizmi NÜD grubuna göre yine anlamlı olarak OR=21,25 (p=0,001, %95CI 3,280-137,667) bulunmuştur. Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgular arasında diğer tek sıralı a.a. polimorfizmleri yönünden yapılan karşılaştırmada ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 4-29. Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri yönünden karşılaştırılması.

cagLHM bölgesi tek sıralı a.a. polimorfizmleri	GK n=14 (%)	NÜD n=12 (%)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
D58	12 (85,71)	2 (16,67)	12,396	0,001	30,000	3,558-252,969
K59	9 (64,29)	5 (41,67)	1,330	0,431	2,520	0,516-12,296
I60	12 (85,71)	10 (83,33)	0,028	1,000	1,200	0,142-10,119
S61	0	2	2,528	0,2276	0,1448	0,0068-3,3413
Q62	14 (100)	8 (66,67)	5,515	0,0784	15,3529	0,7329-321,6004
	DÜ (n=7)	**NÜD (n=12)**	χ^2	*p*	OR	**%95CI Min-Max**
D58	5 (71,43)	2 (16,67)	5,698	0,045	12,500	1,338-116,796
K59	5 (71,43)	5 (41,67)	1,571	0,350	3,500	0,473-25,901
I60	4 (57,14)	10 (83,33)	1,564	0,305	0,267	0,032-2,249
S61	0	2	1,304	0,4324	0,2800	0,0117-6,7178
Q62	3 (42,86)	8 (66,67)	1,028	0,377	0,375	0,055-2,555
	GK+DÜ (n=21)	**NÜD (n=14)**	χ^2	*p*	OR	**%95CI Min-Max**
D58	17 (80,95)	2 (16,67)	12,920	0,001	21,250	3,2880-137,667
K59	14 (66,67)	5 (41,67)	1,954	0,273	2,800	0,648-12,092
I60	16 (71,43)	10 (83,33)	0,233	1,000	0,640	0,104-3,951
S61	0	2	3,726	0,1446	0,0977	0,0045-2,2226
Q62	17 (80,95)	8 (66,67)	0,849	0,420	2,125	0,420-10,746

Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olguların, cagLHM bölgesindeki 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları Tablo 4-30'da gösterilmiştir. Buna göre; GK grubundaki erkek olguların 9 (%64,29)'unda saptanan D58/K59 iki sıralı AAPK, NÜD grubundaki 1 (%8,33) olguda saptanmış ve anlamlı olarak OR=19,8 (p=0,005, %95CI 1,944-201,626) belirlenmiştir. Toplam çalışma grubu GK+DÜ'de ise 12 (%57,14) olguda saptanan D58/K59 sıralı AAPK NÜD grubunda 1 (%8,33) olguda belirlenmiş ve anlamlı olarak OR=14,6 (p=0,009, %95CI 1,590-135,322) bulunmuştur. Diğer iki sıralı amino asit içeren AAPK'ler bakımından, gruplardaki erkek olgular arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-30. Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinde saptanan 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK yönünden karşılaştırılması.

cagLHM bölgesi iki sıralı a.a. içeren AAPK'ler	**GK n=14 (%)**	**NÜD n=12 (%)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	9 (64,3)	1 (8,3)	8,547	0,005	19,800	1,944-201,626
D58/E59	3	1	0,851	0,598	3,000	0,269-33,487
N58/K59	0	4	5,515	0,0784	0,0651	0,0031-1,3644
	DÜ (n=7)	**NÜD (n=12)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	3	1	3,170	0,117	8,250	0,653-104,195
D58/E59	2	1	1,362	0,523	4,400	0,319-60,614
N58/K59	2	4	0,046	1,000	0,800	0,105-6,104
	GK+DÜ (n=21)	**NÜD (n=12)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	12 (57,14)	1 (8,33)	7,620	0,009	14,667	1,590-135,322
D58/E59	5 (23,8)	1 (8,3)	1,229	0,379	3,438	0,352-33,612
N58/K59	2	4	2,910	0,159	0,211	0,0032-1,390

Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları, Tablo 4-31'de gösterilmiştir. Bu verilere göre; GK grubundaki 9 (%64,29) erkekte görülen D58/K59/Q62 sıralı AAPK, NÜD grubundaki 1 (%8,33) erkekte saptanmış ve anlamlı olarak OR=19,8 (p=0,005, %95CI 1,944-201,626) belirlenmiştir. Toplam çalışma grubu GK+DÜ'de D58/K59/I60 ve D58/K59/Q62 sıralı AAPK'ler, sırasıyla 9 (%42,86) ve 10 (%47,62) erkek olguda belirlenmiş ve iki AAPK de yine anlamlı olarak, sırasıyla OR=19 (p=0,05, %95CI 0,9945-362,9968) ve OR=10 (p=0,027, %95CI 1,087-91,983) saptanmışlardır. Diğer üç sıralı amino asit içeren AAPK'ler yönünden çalışma ve kontrol gruplardaki erkek olgular arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-31. Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları.

cagLHM bölgesi üç sıralı a.a. içeren AAPK'ler	**GK n=14 (%)**	**NÜD n=12 (%)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	7 (50)	0 (0)	8,211	0,0784	0,0651	0,0031-1,3644
D58/K59/Q62	9 (64,3)	1 (8,33)	8,547	0,005	19,800	1,944-201,626
	DÜ (n=7)	**NÜD (n=12)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	2	0	3,832	0,1363	11,3636	0,4642-278,1538
D58/K59/Q62	1	1	0,166	1,000	1,833	0,096-34,849
	GK+DÜ (n=21)	**NÜD (n=12)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	9 (42,9)	0 (0)	7,071	0,05	19,000	0,9945-362,9968
D58/K59/Q62	10 (47,6)	1 (4,7)	5,304	0,027	10,000	1,087-91,983

Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları, Tablo 4-32'de gösterilmiştir. Buna göre; GK grubundaki 7 (%50) erkek olguda saptanan D58/K59/I60/Q62 sıralı AAPK NÜD grubundaki erkeklerde hiç saptanmamış ve anlamlı olarak OR=25 (p=0,0356, %95CI 1,2416-503,3910) belirlenmiştir. Diğer dört sıralı amino asit içeren AAPK'ler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-32. Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından karşılaştırılmaları.

cagLHM bölgesi dört sıralı a.a.'leri içeren AAPK'ler	**GK n=14 (%)**	**NÜD (n=12)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	7 (50)	0 (0)	8,211	0,0356	25,000	1,2416-503,3910
	DÜ (n=7)	**NÜD (n=12)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	1	0	1,810	0,3035	5,7692	0,2048-162,4863
	GK+DÜ (n=21)	**NÜD (n=12)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	8 (38,1)	0 (0)	6,034	0,0674	15,7404	0,8204-301,9947

Çalışma ve kontrol gruplarındaki erkek olgularının, cagLHM bölgesinin 58-62 amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları, Tablo 4-33, 4-34 ve 4-35'de gösterilmiştir. Buna göre; DKIGQ beş sıralı AAPK GK'li erkek olguların 7 (%50)'sinde bulunurken, NÜD grubunda ise hiçbir erkek olguda saptanmamıştır. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanırken, OR=25 (p=0,0356, %95CI 1,2416-503,3910) olarak bulunmuştur. cagLHM bölgesinin diğer beş sıralı (58-62) AAPK'leri bakımından, gruplardaki erkekler arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-33).

DÜ'lü erkek olguların, NÜD'li erkek olgularla cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) a.a. dizilimindeki AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmalarında, gruplardaki erkek olgular arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-34).

GK+ DÜ toplam çalışma grubu ile NÜD kontrol grubundaki erkek olguların, cagLHM bölgesindeki beş sıralı (58-62) a.a. dizilimindeki çeşitli AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmalarında, anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-35).

Tablo 4-33. GK ve NÜD gruplarındaki erkek olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) a.a. dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları.

cagLHM bölgesi 58-62 a.a dizilimindeki AAPK'ler	GK n=14 (%)	NÜD n=12 (%)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGQ	3	0	2,907	0,1951	7,6087	0,3534-163,8332
DEISQ	0	1	1,213	0,4284	0,2644	0,0098-7,1171
DKIGQ	7 (50)	0 (0)	8,211	0,0356	25,000	1,2416-503,3910
DKMGQ	2	1	0,224	1,000	1,833	0,145-23,154
NEIGE	0	2	2,528	0,2276	0,1448	0,0063-3,3413
NEIGQ	2	3	0,474	0,635	0,500	0,069-3,647
NKIGQ	0	3	3,957	0,310	0,0936	0,0043-2,0245
NKISE	0	1	1,213	0,4284	0,2644	0,0038-7,1171

Tablo 4-34. DÜ ve NÜD gruplarındaki erkek olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları

cagLHM bölgesi 58-62. a.a dizilimindeki AAPK'ler	DÜ (n=7)	NÜD (n=12)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEISQ	0	1	0,616	0,6298	0,5111	0,0183-19,2831
DEMGQ	2	0	3,832	0,1363	11,3656	0,4842-278,538
DKIGE	1	0	1,810	0,3035	5,7692	0,2048-162,4863
DKIGQ	1	0	1,810	0,3035	5,7692	0,2048-162,4863
DKMGE	1	0	1,810	0,3035	5,7692	0,2048-162,4863
DKMGQ	0	1	0,616	0,6928	0,5111	0,0183-14,2831
NEIGE	0	2	1,304	0,1324	0,2800	0,0117-6,7178
NEIGQ	0	3	2,078	0,2819	0,1810	0,0080-4,0737
NKIGE	2	0	3,832	0,1363	11,3636	0,4842-278,538
NKIGQ	0	3	2,078	0,2819	0,1810	0,0080-4,0237
NKISE	0	1	0,616	0,6928	0,5111	0,0183-14,2881

Tablo 4-35. GK+DÜ ve NÜD gruplarındaki erkek olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki, AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırılmaları.

cagLHM bölgesi 58-62 a.a. dizilimindeki AAPK'ler	GK+DÜ n=21 (%)	NÜD (n=12)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGQ	3	0	1,886	0,3178	4,7297	0,2242-99,7599
DEISQ	0	1	1,805	0,3028	0,1783	0,0067-4,7378
DEMGQ	2	0	1,217	0,4641	3,2051	0,1418-72,4657
DKIGE	1	0	0,589	0,7179	1,82931	0,0690-48,4705
DKIGQ	8 (38,1)	0 (0)	6,034	0,0674	15,7407	0,8204-301,9947
DKMGE	1	0	0,589	0,7179	1,8293	0,0690-48,4705
DKMGQ	2	1	0,013	1,000	1,158	0,094-14,286
NEIGE	0	2	3,726	0,1446	0,0977	0,0043-2,2226
NEIGQ	2	3	1,423	0,328	0,316	0,045-2,235
NKIGE	2	0	1,217	0,4641	3,2051	0,1418-72,4657
NKIGQ	0	3	5,775	0,0768	0,0631	0,0030-1,3463
NKISE	0	1	1,805	0,3028	0,1783	0,0067-4,7373

Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri bakımından yapılan karşılaştırılmaları, Tablo 4-36'da gösterilmiştir. Buna göre; GK grubundaki <55 yaş olguların tamamında, 8 (%100) olguda saptanırken, NÜD grubunda hiç saptanmayan D58 tek sıralı a.a. polimorfizmi anlamlı olarak OR=425 (*p*=0,0031, %95CI 7,6630-23570-9089) bulunmuştur. Aynı tek sıralı D58 a.a. polimorfizmi DÜ grubunda ise <55 yaş 7 (%50) olguda saptanmış, NÜD grubunda ise hiç saptanmamış ve yine anlamlı olarak OR=25 (*p*=0,0356, %95CI 1,2416-503,3910) belirlenmiştir. Toplam çalışma grubundaki <55 yaş kişilerde ise 15 (%68,18) olguda belirlenen D58 polimorfizmi anlamlı olarak OR=51,6 (*p*=0,0090, %95CI 2,6823-995,2081) saptanmıştır. Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş kişiler arasında cagLHM bölgesindeki diğer tek sıralı a.a. polimorfizmleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda ise DÜ ve NÜD grubu karşılaştırmasında I60 polimorfizmi için risk yönünden paradoksal bir veri elde edilirken, diğer tek sıralı polimorfizmlerde anlamlı bir fark tespit edilememiştir (*p*>0,05)

Tablo 4-36. Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri bakımından karşılaştırılması.

cagLHM bölgesi Tek sıralı a.a. polimorfizmleri	GK n=8 (%)	NÜD n=12 (%)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
D58	8 (100)	0 (0)	20,000	0,0031	425,000	7,6630-23570,9089
K59	6 (75)	7 (58,3)	0,586	0,642	2,143	0,299-15,355
I60	7 (87,5)	11 (91,6)	0,093	1,000	0,636	0,034-11,909
S61	0	2	1,481	0,3871	0,2471	0,0104-5,8714
Q62	8 (100)	9 (75)	2,353	0,2467	6,2632	0,2809-139,6386
	DÜ (n=14)	**NÜD (n=12)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	7 (50)	0 (0)	8,211	0,0356	25,00	1,2416-503,3910
K59	8 (57,1)	7 (58,3)	0,004	1,000	0,952	0,200-4,538
I60	7 (50)	11 (91,6)	5,266	0,036	0,091	0,009-0,906
S61	0	2	2,528	0,2276	0,1448	0,0063-3,3413
Q62	9 (64,3)	9 (75)	0,348	0,563	0,600	0,109-3,296
	GK+DÜ (n=22)	**NÜD (n=12)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	15 (68,2)	0 (0)	14,641	0,0090	51,6667	2,6823-995,2081
K59	14 (63,6)	7 (58,3)	0,092	1,000	1,250	0,296-5,272
I60	14 (63,6)	11 (91,6)	3,134	0,113	0,159	0,017-1,470
S61	0	2	3,896	0,1367	0,0933	0,041-2,1211
Q62	17 (77,3)	9 (75)	0,022	1,000	1,133	0,219-5,864

Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları Tablo 4-37'de gösterilmiştir. Bu verilere göre; GK grubundaki <55 yaş olguların 6 (%75)'sında belirlenen D58/K59 iki sıralı AAPK NÜD grubunda hiç saptanamamış ve anlamlı olarak OR=65 (p=0,0101, %95CI 2,7006-1564,4608) belirlenmiştir. Diğer cagLHM bölgesi iki sıralı a.a. içeren D58/E59 AAPK'si bakımından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark saptanamazken (p>0,05), diğer AAPK, N58/K59 bakımından iki grup arasında risk yönünden anlamlı paradoksal bir veri elde edilmiştir (OR<1).

Tablo 4-37. Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58. ve 59. sıralı a.a.'leri içeren AAPK'ler bakımından karşılaştırılması.

cagLHM bölgesi iki sıralı a.a. içeren AAPK'ler	**GK n=8 (%)**	**NÜD n=12 (%)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	6 (75)	0 (0)	12,857	0,0101	65,000	2,7006-1564,4608
D58/E59	2	0	3,333	0,1631	9,6154	0,3995-231,4291
N58/K59	0 (0)	7 (58,3)	7,179	0,0439	0,0431	0,0020-0,9173
	DÜ (n=14)	**NÜD (n=12)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	3	0	2,907	0,1951	7,6087	0,3534-163,8532
D58/E59	4	0	4,052	0,1256	10,7143	0,5152-222,8257
N58/K59	5 (35,71)	7 (58,3)	1,330	0,431	0,397	0,081-1,936
	GK+DÜ (n=22)	**NÜD (n=12)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	9 (40,9)	0 (0)	6,676	0,0564	17,5926	0,9244-334,8129
D58/E59	6 (27,3)	0 (0)	3,974	0,1310	9,8485	0,5058-191,7548
N58/K59	5 (22,7)	7 (58,3)	4,310	0,062	0,210	0,046-0,961

Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitlerde saptanan AAPK'ler bakımıdan yapılan karşılaştırmaları, Tablo 4-38'de gösterilmiştir. Buna göre; GK'li grupta <55 yaş olguların 5 (%62,5)'inde saptanırken kontrol grubu NÜD'deki <55 yaş olgularda hiç saptanmayan D58/K59/I60 üç sıralı AAPK anlamlı olarak OR=39,2 (p=0,0215, %95CI 1,7203-897,1430) bulunmuştur. Ayrıca; GK grubunda 6 (%75) olguda saptanan D58/K59/Q62 üç sıralı AAPK, NÜD grubunda hiç saptanmamış yine anlamlı olarak OR=65 (p=0,0101, %95CI 2,7006-1564,4608) belirlenmiştir. Diğer üç sıralı a.a. içeren AAPK'ler açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-38. Çalışma grupları ve kontrol grubundaki < 55 yaş olguların, , cagLHM bölgesinde 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitlerde saptanan AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları.

CagLHM bölgesi üç sıralı a.a.'leri içeren AAPK'ler	**GK (n=8)**	**NÜD (n=12)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	5 (62,5)	0 (0)	10,000	0,0215	39,2857	1,7203-897,1430
D58/K59/Q62	6 (75)	0 (0)	12,857	0,0101	65,000	2,7006-1564,4608
	DÜ (n=14)	**NÜD (n=12)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	2	0	1,857	0,3145	5,000	0,2173-115,058
D58/K59/Q62	1	0	0,891	0,5430	2,7178	0,1033-74,7002
	GK+DÜ (n=22)	**NÜD (n=12)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	7 (31,8)	0 (0)	4,808	0,0986	12,0968	0,6280-233,0092
D58/K59/Q62	7 (31,8)	0 (0)	4,808	0,0986	12,0968	0,6280-233,0092

Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitlerde saptanan AAPK'ler için yapılan karşılaştırmaları, Tablo 4-39'da gösterilmiştir. GK'li <55 yaş olguların 5 (%62,5)'inde saptanıp NÜD grubundaki hiçbir olguda saptanmayan D58/K59/I60/Q62 dört a.a içeren AAPK anlamlı olarak OR=39,2 (p=0,0215, %95CI 1,7203-897,1430) saptanmıştır. Diğer dört sıralı amino asit içeren AAPK'ler bakımından gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-39. Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından karşılaştırılmaları.

CagLHM bölgesi dört sıralı a.a.'leri içeren AAPK'ler	**GK n=8 (%)**	**NÜD (n=12)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	5 (62,5)	0 (0)	10,000	0,0215	39,2857	1,7203-897,1430
	DÜ (n=14)	**NÜD (n=12)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	1	0	0,891	0,5430	2,7778	0,1033-74,7002
	GK+DÜ (n=22)	**NÜD (n=22)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	6 (27,3)	0 (0)	3,947	0,1310	9,8485	0,5058-191,7548

Çalışma ve kontrol gruplarındaki <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin 58-62 amino asit dizilimindeki, AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmaları, Tablo 4-40, 4-41 ve 4-42'de gösterilmiştir. Bu tablolara göre; GK grubundaki <55 yaş olguların 5 (%62,5)'inde saptanan DKIGQ beş sıralı AAPK NÜD grubunda hiç saptanmamış ve anlamlı olarak OR=39,2 (p=0,0216, %95CI 1,7203-897,1430) belirlenmiştir. Diğer cagLHM bölgesi 58-62 amino asit dizilimlerindeki AAPK bakımından gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-40).

DÜ ve NÜD grupları ile GK+DÜ ve NÜD grupları arasında, cagLHM bölgesinin 58-62 dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırılmalarında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-41 ve 4-42).

Tablo 4-40. GK ve NÜD gruplarındaki, <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları

cagLHM bölgesi 58-62 a.a. dizilim AAPK'leri	**GK (n=8)**	**NÜD (n=12)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
DEIGQ	2	0	3,333	0,1631	9,6154	0,3995-231,4281
DKIGQ	5 (62,5)	0 (0)	10,000	0,0215	39,2857	1,7203-897,1430
DKMGQ	1	0	1,579	0,3429	5,000	0,1796-139,1661
NEIGE	0	2	1,481	0,3871	0,2471	0,0104-5,8714
NEIGQ	0	3	2,353	0,2467	0,1597	0,0072-3,5597
NKIGQ	0	4	3,333	0,1610	0,1111	0,0051-2,3997
NKISE	0	1	0,702	0,6384	0,4510	0,0165-12,4891
NKISQ	0	1	0,702	0,6384	0,4510	0,0165-12,4891
NKMGQ	0	1	0,702	0,6384	0,4510	0,0165-12,4891

Tablo 4-41. DÜ ve NÜD gruplarındaki, <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları

cagLHM bölgesi 58-62 a.a. dizilimindeki AAPK'ler	DÜ (n=14)	NÜD (n=12)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGQ	1	0	0,891	0,5430	2,7778	0,1033-74,7002
DEMGQ	3	0	2,907	0,1951	7,6087	0,3534-165,8332
DKIGE	1	0	0,891	0,5430	2,7778	0,1033-74,7002
DKIGQ	1	0	0,891	0,5430	2,7778	0,1033-74,7002
DKMGE	1	0	0,891	0,5430	2,7778	0,1033-74,7002
NEIGE	0	2	2,528	0,2276	0,1448	0,0065-3,3413
NEIGQ	2	3	0,478	0,635	0,500	0,069-3,647
NKIGE	2	0	1,857	0,3145	5,000	0,2173-15,0582
NKIGQ	0	4	5,515	0,784	0,651	0,0031-1,3644
NKISE	0	1	1,213	0,4284	0,2644	0,0098-7,1171
NKISQ	0	1	1,213	0,4284	0,2644	0,0098-7,1171
NKMGE	1	0	0,891	0,5430	2,7778	0,1033-74,7002
NKMGQ	2	1	0,224	1,000	1,833	0,145-23,154

Tablo 4-42. GK+DÜ ve NÜD gruplarındaki, <55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler yönünden karşılaştırmaları

cagLHM bölgesi 58-62. a.a. dizilim AAPK'leri	GK+DÜ (n=22)	NÜD (n=12)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGQ	3	0	1,795	0,3942	4,4872	0,2131-94,4778
DEMGQ	3	0	1,795	0,3942	4,4872	0,2131-94,4778
DKIGE	1	0	0,562	0,1392	1,7442	0,0659-46,1546
DKIGQ	6 (27,3)	0 (0)	3,974	0,1310	9,8485	
DKMGE	1	0	0,562	0,7392	1,7442	0,0659-46,1546
DKMGQ	1	0	0,562	0,7392	1,7442	0,0659-46,1546
NEIGE	0	2	3,896	0,1967	0,0933	0,0041-2,1211
NEIGQ	2	3	1,567	0,319	0,300	0,042-2,118
NKIGE	2	0	1,159	0,4833	3,0488	0,1351-68,3246
NKIGQ	0	4	8,311	0,0400	0,0420	0,0020-0,8657
NKISE	0	1	1,889	0,2901	0,1704	0,0064-4,5213
NKISQ	0	1	1,889	0,2901	0,1704	0,0064-4,5213
NKMGE	1	0	0,562	0,7392	1,7442	0,0659-46,1546
NKMGQ	2	1	0,006	1,000		

Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri bakımından yapılan karşılaştırmaları, Tablo 4-43'de gösterilmiştir. Buna göre; GK grubundaki ≥55 yaş olgunların 8 (%72,73)'inde saptanırken, NÜD grubundaki ≥55 yaş olguların 4 (%28,57)'ünde saptanan D58 tek sıralı a.a. polimorfizmi anlamlı olarak OR=6,6 (p=0,047, %95CI 1,145-38,833) belirlenmiştir. Diğer cagLHM bölgesi tek sıralı amino asit polimorfizmleri bakımından gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-43. Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan tek sıralı amino asit polimorfizmleri yönünden karşılaştırılması.

cagLHM bölgesi tek sıralı a.a. polimorfizmleri	**GK (n=11)**	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	8 (72,7)	4 (28,6)	4,4812	0,047	6,667	1,145-38,833
K59	7 (63,6)	5 (35,7)	1,924	0,238	3,150	0,608-16,311
I60	10 (90,9)	9 (64,3)	2,394	0,180	5,556	0,541-57,000
S61	0	3	2,679	0,2148	0,1429	0,0066-3,0895
Q62	11 (100)	10 (71,4)	3,741	0,5400	9,8571	0,4719-205,9036
	DÜ (n=2)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	1 (50)	4 (28,6)	0,374	1,000	2,500	0,124-50,444
K59	1 (50)	5 (35,7)	0,152	1,000	1,800	0,091-35,424
I60	2 (100)	9 (64,3)	1,039	0,5167	2,8947	0,1165-71,9369
S61	0	3	0,527	0,8009	0,6571	0,0251-17,1811
Q62	1 (50)	10 (71,4)	0,374	1,000	0,400	0,020-8,071
	GK+DÜ (n=13)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58	9 (69,2)	4 (28,6)	4,464	0,057	5,625	1,077-29,371
K59	8 (61,5)	5 (35,7)	1,801	0,257	2,880	0,603-13,749
I60	12 (92,3)	9 (64,3)	3,062	0,165	6,667	0,659-67,463
S61	0	3	3,134	0,1781	0,1217	0,0057-2,6106
Q62	12 (92,3)	10 (71,4)	1,947	0,326	4,800	0,459-50,155

Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58. ve 59. sıralı amino asitleri içeren AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları, Tablo 4-44'te gösterilmiştir. Buna göre; GK grubundaki 6 (%54,55) olguda saptanan D58/K59 iki sıralı a.a. içeren AAPK, NÜD grubunda 1 (%7,14) olguda saptanmış ve anlamlı olarak OR=15,6 (p=0,021, %95CI 1,481-164,376) belirlenmiştir. Yine aynı D58/K59 iki a.a. içeren AAPK GK+DÜ toplam çalışma grubunda 6 (%46,15) olguda saptanmış ve yine anlamlı olarak OR=1,1 (p=0,033, %95CI 1,108-112,012) saptanmıştır. Diğer cagLHM bölgesi iki sıralı AAPK'ler bakımından gruplardaki 55 yaş üstü olgular arasında yapılan karşılaştırmalarda, anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 4-44. Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde, 58. ve 59. sıralı amino asitlerde saptanan AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları

cagLHM bölgesi iki sıralı a.a içeren AAPK'ler	**GK n=11 (%)**	**NÜD n=14 (%)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	6 (54,5)	1 (7,1)	6,866	0,021	15,600	1,481-164,376
D58/E59	2	3	0,041	1,000	0,815	0,111-0,024-2,648
N58/K59	1	4	1,461	0,341	0,250	0,046
	DÜ (n=2)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59	0	1	0,152	0,4040	3,6667	0,1734-77,5559
D58/E59	1	3	0,762	0,450	3,667	0,173-77,552
N58/K59	1	4	0,374	1,000	2,500	0,124-50,444
	GK+DÜ (n=13)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI6,4391 Min-Max**
D58/K59	6 (46,1)	1 (7,1)	5,342	0,033	11,143	1,108-112,012
D58/E59	3	3	0,011	1,000	1,100	0,179-6,755
N58/K59	2	4	0,678	0,648	0,455	0,068-3,043

Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde saptanan 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitler'de saptanan AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırmaları, Tablo 4-45'te gösterilmiştir. Buna göre; GK grubundaki ≥55 yaş 5 (%45,45) olguda saptanan D58/K59/60 üç sıralı AAPK, NÜD grubunda hiç saptanmamış ve anlamlı olarak OR=24,5 (p=0,0390, %95CI 1,1746-512-6473) belirlenmiştir. Bunun yanında, GK grubundaki 6 (%54,55) olguda saptanan D58/K59/Q62 sıralı AAPK ise NÜD grubunda 1 (%7,14) olguda saptanmış ve yine anlamlı olarak OR=15,6 (p=0,021, %95CI 1,481-164,576) belirlenmiştir. Toplam çalışma grubu GK+DÜ'de 6 (%46,15) olguda saptanan D58/K59/I60 sıralı AAPK NÜD grubunda 1 (%7,14) olguda saptanmış ve yine anlamlı olarak OR=11,1 (p=0,033, %95CI 1,108-1120,12) belirlenmiştir. Diğer cagLHM bölgesi üç sıralı AAPK'ler yönünden gruplardaki 55 yaş üstü olgular arasında yapılan karşılaştırmalarda, anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05)

Tablo 4-45. Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde 58., 59. ve 60. sıralı ve 58., 59. ve 62. sıralı amino asitler'de saptanan AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmalar.

cagLHM bölgesi üç sıralı a.a. içeren AAPK'ler	**GK n=11 (%)**	**NÜD n=14 (%)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	5 (45,4)	0 (0)	7,955	0,0390	24,5385	1,1746-512,6473
D58/K59/Q62	6 (54,5)	1 (7,1)	6,866	0,021	15,600	1,481-164,576
	DÜ (n=2)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/Q62	0	1	0,152	0,7401	1,8000	0,0558-58,0512
	GK+DÜ (n=13)	**NÜD (n=14)**	**χ^2**	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60	5 (38,4)	0 (0)	6,608	0,0568	18,7667	0,9191-383,1246
D58/K59/Q62	6 (46,1)	1 (7,1)	5,342	0,033	11,143	1,108-112,012

Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinde 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitler'de saptanan D58/K59/I60/Q62 AAPK'si bakımından yapılan karşılaştırmaları, Tablo 4-46'da gösterilmiştir. Buna göre; GK grubundaki ≥55 yaş olgulardan 5 (%45,45)'inde saptanırken NÜD grubunda hiç tespit edilemeyen D58/K59/I60/Q62 sıralı AAPK anlamlı olarak OR=24,5 (p=0,0390, %95CI 1,1746-512,6473) belirlenmiştir. Diğer dört sıralı amino asit içeren AAPK'lerin, çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05)

Tablo 4-46. Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgelerindeki 58., 59., 60. ve 62. sıralı amino asitler'de saptanan AAPK bakımından yapılan karşılaştırmaları.

cagLHM bölgesi dört sıralı a.a. içeren AAPK'ler	**GK (n=11)**	**NÜD (n=14)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
D58/K59/I60/Q62	5 (45,4)	0 (0)	7,955	0,0390	24,5385	1,1746-512,6473
	GK+DÜ (n=13)	NÜD (n=14)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
D58/K59/I60/Q62	5 (38,5)	0 (0)	6,608	0,0568	18,7647	0,9191-383,1246

Çalışma ve kontrol gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin 58-62 amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları, Tablo 4-47, 4-48 ve 4-49'da gösterilmiştir. Buna göre; GK'li ≥55 yaş olguların 5(%45,45)'inde tespit edilirken NÜD'li ≥55 yaş olguların hiç birinde tespit edilmeyen DKIGQ beş a.a. içeren sıralı AAPK anlamlı olarak OR=24,5 (p=0,0390, %95CI 1,1746-517,6473) saptanmıştır. Diğer cagLHM bölgesi 58-62 amino asit dizilimli AAPK bakımından gruplardaki ≥55 yaş olgular arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-47).

DÜ'lü ≥55 yaş olguların, NÜD'li ≥55 yaş olgularla ve yine ≥55 yaş olgulardan DÜ+GK'li olguların NÜD'li olgularla, cagLHM bölgesinde 58-62 amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmalarında, gruplardaki ≥55 yaş olgular arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0,05). (Tablo 4-48 ve 4-49).

Tablo 4-47. GK ve NÜD gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları.

cagLHM bölgesi 58-62 a.a. dizilimindeki AAPK'ler	**GK n=11 (%)**	**NÜD n=14 (%)**	χ^2	***p***	**OR**	**%95CI Min-Max**
DEIGE	0	1	0,818	0,5769	0,3913	0,0145-10,5658
DEIGQ	2	1	0,711	0,565	2,889	0,226-36,868
DEISQ	0	1	0,818	0,5769	0,3913	0,0145-10,5658
DKIGQ	5 (45,4)	0 (0)	7,955	0,0390	24,5385	1,1746-512,6473
DKMGQ	1	1	0,032	1,000	1,300	0,072-2,343 ???
NEIGE	0	1	0,818	0,5769	0,3913	0,0145-10,5658
NEIGQ	2	4	0,365	0,661	0,556	0,081-3,795
NKIGQ	1	1	0,032	1,000	1,300	0,072-23,434 ???
NKMGQ	0	1	0,818	0,5769	0,3913	0,0145-10,5658
NKMSE	0	1	0,818	0,5769	0,3913	0,0145-10,5658
NKMSQ	0	1	0,818	0,5769	0,3913	0,0145-10,5658

Tablo 4-48. DÜ ve NÜD gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM ≥55 yaş olguların cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler bakımından yapılan karşılaştırmaları.

cagLHM bölgesi 58-62 a.a. dizilimindeki AAPK'ler	DÜ (n=2)	NÜD (n=14)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGE	1	1	2,939	0,242	13,000	0,418-404,622
DEIGQ	0	1	0,152	0,7401	1,800	0,0558-58,0512
DEISQ	0	1	0,152	0,7401	1,800	0,0558-58,0512
DKMGQ	0	1	0,152	0,7401	1,800	0,0558-58,0512
NEIGE	0	1	0,152	0,7401	1,800	0,0558-58,0512
NEIGQ	0	4	0,762	0,6483	0,4667	0,0184-11,8090
NKIGQ	1	1	2,939	0,242	13,000	0,418-404,622
NKMGQ	0	1	0,152	0,7401	1,800	0,0558-58,0512
NKMSE	0	1	0,152	0,7401	1,800	0,0558-58,0512
NKMSQ	0	1	0,152	0,7401	1,800	0,0558-58,0512

Tablo 4-49. GK+DÜ ve NÜD gruplarındaki ≥55 yaş olguların, cagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) amino asit dizilimindeki AAPK'ler yönünden yapılan karşılaştırmaları.

cagLHM bölgesi 58-62 a.a. dizilimlerindeki AAPK'ler	GK+DÜ (n=13)	NÜD (n=14)	χ^2	*p*	OR	%95CI Min-Max
DEIGE	1	1	0,003	1,000	1,085	0,061-19,313
DEIGQ	2	1	0,464	0,596	2,364	0,188-29,700
DEISQ	0	1	0,964	0,5126	0,3333	0,134-8,9337
DKIGQ	5 (38,5)	0 (0)	6,608	0,0568	17,7647	0,9191-383,1246
DKMGQ	1	1	0,003	1,000	1,083	0,061-19,313
NEIGE	0	1	0,964	0,5126	0,3333	0,134-8,9337
NEIGQ	2	4	0,678	0,648	0,455	0,068-3,043
NKIGQ	2	1	0,464	0,596	2,964	0,188-24,907
NKMGQ	0	1	0,964	0,5126	0,3333	0,134-8,9337
NKMSE	0	1	0,964	0,5126	0,3333	0,134-8,9337
NKMSQ	0	1	0,964	0,5126	0,3333	0,134-8,9337

Gastrik Kanser (GK) grubu olgularda tek sıra a.a polimorfizmleri olarak D58, iki sıralı AAPK D58/K59 ve N58/K59, üç sıralı AAPK olarak D58/K59/I60 ve D58/K59/Q62, dört sıralı AAPK olarak D58/E59/I60/Q62 ve beş sıralı (58-62) AAPK olarak DKIGQ, yaş grup değişkenleri (<55 yaş ve ≥55 yaş) ve cinsiyet (kadın/erkek) parametreleri bağımsız değişkenler olarak multivaryant lojistik regresyon analizine sokulduklarında; D58/K59 AAPK'sinin anlamlı olarak OR değeri 8,9 (p=0,000366, %95CI 2,681-29,899) olarak saptanmıştır. Diğer bağımsız değişken parametrelerinde ise anlamlı bir fark ve OR değeri belirlenememiştir (p>0,05) (Tablo 4-50)

Tablo 4-50. GK grubu olguların bağımsız değişkenlerine dönük yapılan çok değişkenli (multiple variete logistic regression) analizde saptanan sonuçlar

Bağımsız Değişkenler	**B[a]**	**S.E.[b]**	**Wald**	**Df[c]**	**Sig[f]**	**OR**	**%95CI[e] (Min-Max)**
Cinsiyet (Erkek)	0,436061	0,456673	0,911766	1	0,339646	1,546602	0,631914-3,785291
Yaş (<55 yaş)	0,123748	0,463194	0,071376	1	0,789344	1,131731	0,456533-2,805527
D58/K59	2,192132	0,61517	12,69825	1	0,000366	8,954287	2,681623-29,89953
Sabit	1,258691	0,659146	3,646485	1	0,056188	3,52081	

[a] B, beta regression coefficient (beta regresyon katsayısı), [b] SE, standard error (standart hata), [c]d.f., degree of freedom (özgürlük derecesi), [d] OR, odds ratio (olasılık oranı), [e] CI, confidence interval (güven aralığı), [f]Sig, significance, anlamlılık.

DÜ'lü olgularda ise, tek sıralı a.a. polimorfizmlerinden D58, yaş grup değişkenleri (<55 yaş ve ≥55 yaş) ve cinsiyet (kadın/erkek) parametreleri multivaryant lojistik regresyon analizine sokulduklarında D58 tek sıralı aa polimorfizmi analizde değerlendirme dışı kalarak sadece cinsiyet ve yaş değişkeleri analizde hesaplanmış, <55 yaş değişkeni DÜ'lü olgularda anlamlı olarak OR düzeyi 1'in altında (*p*=0,0075, %95CI 0,051-0,633) belirlenmiştir (Tablo 4-51).

Tablo 4-51. DÜ grubu olguların bağımsız değişkenlerine dönük yapılan çok değişkenli (multiple variete logistic regression) analizde tespit edilen sonuçlar

Bağımsız Değişkenler	**B[a]**	**S.E.[b]**	**Wald**	**Df[c]**	**Sig[f]**	**OR[d]**	**%95CI[e] (Min-Max)**
Cinsiyet (Erkek)	-0,69182	0,454441	2,317557	1	0,127921	0,500665	0,205459-1,220022
Yaş (<55 yaş)	-1,70789	0,638827	7,1475	1	0,007507	0,181248	0,051821-0,633932
Sabit	1,010988	0,912207	1,228301	1	0,267738	2,748314	

[a] B, beta regression coefficient (beta regresyon katsayısı), [b] SE, standard error (standart hata), [c]d.f., degree of freedom (özgürlük derecesi), [d] OR, odds ratio (olasılık oranı), [e] CI, confidence interval (güven aralığı), [f]Sig, significance, anlamlılık.

Çalışmamızda toplam çalışma grubu (GK+DÜ) olgularında tek değişkenli analizde anlamlı saptadığımız bağımsız değişken parametreleri olarak, tek sıralı aa polimorfizmlerinden D58, iki sıralı AAPK'lerden D58/K59, üç sıralı AAPK'lerden D58/K59/Q62, dört sıralı AAPK'lerden D58/K59/I60/Q62 ve beş sıralı (58-62)AAPK DKIGQ çok değişkenli analize sokulduğunda; D58/K59 ileri derecede anlamlı OR=6,5 (p=0,0017, %95CI 2,026-21,3555) olarak belirlenmiştir. Diğer bağımsız değişkenler çok değişkenli analizde anlamlılıklarını yitirmişlerdir. (p>0,05) (Tablo 4-52).

Tablo 4-52. GK+DÜ grubu olguların bağımsız değişkenlerine dönük çok değişkenli (multiple variete logistic regression) analizde belirlenen sonuçlar

Bağımsız Değişkenler	**B[a]**	**S.E.[b]**	**Wald**	**Df[c]**	**Sig[f]**	**OR[d]**	**%95CI[e] (Min-Max)**
Cinsiyet (Erkek)	-0,15327	0,336195	0,20784	1	0,648465	0,857898	0,443881-1,65808
Yaş (<55 yaş)	-0,58033	0,341955	2,880099	1	0,089681	0,559716	0,286348-1,094057
D58/K59	1,883836	0,600764	9,832842	1	0,001714	6,578695	2,026604-21,3555
Sabit	2,039398	0,652601	9,765802	1	0,001778	7,685981	

[a] B, beta regression coefficient (beta regresyon katsayısı), [b] SE, standard error (standart hata), [c]d.f., degree of freedom (özgürlük derecesi), [d] OR, odds ratio (olasılık oranı), [e] CI, confidence interval (güven aralığı), [f]Sig, significance, anlamlılık.

5. TARTIŞMA

Ülkelerin sosyoekonomik durumlarına veya bireylerin kişisel hijyenine dikkat etmesine bağlı olarak prevalansında farklılıklar olabileceği düşünülse de Dünya'nın yaklaşık olarak yarısını enfekte ettiği tahmin edilen *Hp*, bir Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kuruluşu olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer-IARC) tarafından Gastrik Kanser (GK)'de 1. sınıf bir karsinojen olarak kabul edilmiştir. Ayrıca gastrik MALToma (mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması) gibi ikincil bir malign tablo ile ilişkilendirilen *Hp* bugün toplum sağlığı için ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir.

GK ve gastrik MALToma gibi mortal seyreden klinik malign tablolardan sorumlu olabilen *Hp*'nin özellikle GK'nin karsinogenez sürecindeki farklı pre-malign evrelerle (gastrit, intestinal metaplazi, displazi, gastrik atrofi) ilişkilendirilmesi söz konusu olsa da, genelde GK'li hastalar sıklıkla çok ileri evrelerde tanı aldıklarından dolayı, tedavi yöntemleri bu hastalar için çok etkili olamamaktadır. Bu sebepten dolayı, GK gelişimini mümkün olan en erken evrede (atrofi öncesi evrelerde) yakalamak ve tedavi stratejisini buna göre yönlendirmek toplum sağlığı açısından son derece büyük önem taşımaktadır. GK gelişimini önlemek için uygulanacak olan bu tedavinin ise mutlaka hedefi erken evrede etyolojik tanı konularak *Hp* eradikasyonu olarak kabul edilmektedir. Nitekim 2016 yılında ABD/NCI-NIH'in organizasyonunda 34 ülke düzeyinde başlattığı, ülkemizden de sadece Kocazeybek ve ark.'nın katıldığı ve 2017 yılında Fransa'da yapılan Avrupa Helicobacter ve mikrobiyota çalışma grubu (EHMSG) toplantısında ilk verileri sunulan HpGP (*Helicobacter pylori* genom projesi)'nin bilimsel olarak hedeflerinde yüksek malignite riskine sahip *Hp* kökenlerinin saptanabileceği potansiyel tarama biyomarker'larının belirlenerek ve bunların geliştirilmesiyle gastrik kanseri oluşturma potansiyeline sahip *Hp* kökenlerinin erken aşamada tanılarının konulması ve bunların etkili ve optimize bir tedaviyle eradike edilmesiyle erken evrede gastrik kanserin önlenmesi ana amaçlar olarak belirtilmiştir. Ayrıca; çalışmadan elde edilecek genomik ve epigenomic özelliklerle optimize yeni tedavi rejimlerinin oluşturulması ve çok daha önemlisi olarak GK ve MALToma gibi mortaliteyle seyreden gastroduodenal hastalıklardan korunma sağlayacak aşı çalışmalarının başlatılması gibi, uzun dönemli ancak halk sağlığı için çok önemli amaçları eklemişlerdir (Camargo ve *Hp*GP Network, 2017) *Hp*'nin, genelde ekstrasellüler bir bakteri olmasının yanında son yıllarda *in-vitro*

deneylere göre fakültatif intrasellüler (Morales-Espinoza ve ark. 2020) (hücre membranında dormant ya da sitoplazmada vakuollerde) yaşayabilme özelliği gösterebilmesi, aktif olarak üremesini sağlayacak optimal koşulların bozulması sonucu dormant hale geçebilmesi, dünya genelinde *Hp* enfeksiyonlarının birinci basamak tedavisi için uygulanan antibiyotiklere (özellikle klaritromisin ve levofloksasin) karşı hızla direnç gelişmesi, konağın bazı yapılarıyla *Hp*'nin bazı yapılarının moleküler benzerlik göstermesinin yanında, konak immün system komponentlerinde özellikle IL-1β, TNF-alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerdeki polimorfizmler ve son yıllarda coğrafik bölgelere göre deregülasyon (upregülasyon ya da down-regülasyon) özellikleri değişkenlik gösterebilen miRNA'nın negative regülasyon rolü gibi çeşitli nedenlerden dolayı, kronikleşen *Hp* enfeksiyonları için uygulanan farklı kombine eradikasyon tedavisi bazen başarısız olabilmektedir (Erzin ve ark. 2007; Demiryas ve ark. 2019). Ayrıca; Koçak ve ark. tarafından ülkemizden 2020 yılında bildirilen ve *Hp* pozitif GK, DÜ ve NÜD gibi gastroduodenal hastalıklarda *cagL/cagA* pozitif patternin konak HLA polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada; özellikle bazı HLA polimorfik tiplerin (HLA tipleri yayından) GK'nin gelişiminde rolü olabileceğine ilişkin anlamlı veriler konakta HLA polimorfizminin olası rolünü önemli olarak düşündürmüş (tıpkı ankilozan spondilit-HLA B-27 ilişkisi gibi) ve bu ilişkinin önümüzdeki yıllarda daha da önem kazanacağı kanaati oluşturmuştur Tüm bu saydığımız kesinleşmiş veya olası nedenlerden dolayı, *Hp* enfeksiyonları ile ilintili ciddi gastroduodenal hastalıkların gelişmemesi veya geliştiğinde de etkili ve optimize tedavileri (Intended to treat-ITT analiziyle ≥%95'tir) için, çeşitli yeni tedavi stratejileri geliştirilmiş (ITT analizinde şu an başarı %75-90 arası ancak klaritromisin direnci %15-20 arası olan bölgelerde %80'lerin altına düşmektedir, ülkemizde ise başarı %45-60 arasındadır) ve geliştirilmeye de (ITT analiziyle hedef ≥%95 başarı) devam etmektedir. (Çalışkan ve ark. 2015; Kocazeybek ve Tokman 2016; Zhang ve ark. 2020)

Hp'ye dönük geliştirilecek bu yeni ve daha etkili tedavi rejimlerinin ortak noktası, karsinogenez sürecinde önemli rolleri olduğu artık kanıtlanan cagA/EPIYA ve vacA gibi başlıca virulans faktörlerinin yanısıra son yıllarda üzerinde çok durulan ancak az sayıda çalışması olan *cagL* bölgesidir. *cagL* bölgesi, *Hp*'nin CagPAI bölgesinde bulunan, CagL proteinini kodlayan ve 194 aminoasit uzunluğunda olan bir bölgedir. CagPAI bölgesi *Hp*'nin konak hücre epitellerine tutunmak için kullandığı Tip 4 Sekresyon Sistemi (T4SS)'ni kodlamaktadır. CagL proteini bu T4SS'nin ucunda bulunan yaklaşık olarak 62

kDa ağırlığındaki bir proteindir. CagL proteininin temel görevi konak hücresine α5β1 integrini (ITGA5B1) üzerinden tutunmak ve hücreye esas hasarı veren CagA onkoproteininin epitel hücre içerisine girişini sağlamaktır. CagL'nin bu görevini yapabilmek için her *Hp* kökenin *cagL* bölgesinin sabit ve korunmuş bölgeleri olan 76.-78. amino asitleri arasında bulunan RGD motifini ve RGD Yardımcı dizi (RGD helper sequence-RHS) olarak adlandırılan 86.-90. amino asitleri arasındaki FEANE motifini kullandığı bilinmektedir. Yapılan az sayıda çalışma sonucunda *cagL* bölgesinin dizilimindeki 58.-62. amino asitler arasında bulunan ve *cagL* aşırı değişken motif (*cagL* Hypervariable Motif-CagLHM) olarak adlandırılan bu bölge içerisindeki çeşitli amino asit polimorfizmlerinin ise farklı gastrointestinal patolojilerin gelişiminde etkili olabilecekleri bildirilmiştir (Yeh ve ark. 2011, 2013; Shukla ve ark. 2013; Tegtmeyer ve ark. 2014; Tafreshi ve ark. 2015; Cherati ve ark. 2017; Ogawa ve ark. 2017; Román-Román ve ark. 2019).

GK ve diğer gastroduodenal hastalıklarla ilintili *cagL* bölgesindeki nükleotid ve a.a eksenindeki polimorfizmlerin varlığını ve bu polimorfizmlerin farklı klinik patolojilerle ilintisini ve ülkemize özgü karakteristik özelliğini saptamaya dönük olarak planladığımız bu çalışmayla ilgili olarak literatür araştırması yaptığımız 2017 yılında uluslararası düzeyde bilimsel yayın indexlerinde erişebildiğimiz kadarı ile çok az sayıda, sadece 5 araştırma yapıldığı (Yeh ve ark. 2011, 2013; Shukla ve ark. 2013; Tegtmeyer ve ark. 2014; Tafreshi ve ark. 2015) ve Türkiye'de ise hiç çalışma olmadığı ve üstelik *Hp*'nin gerek antibakteriyal direnç paternlerinin, gerekse virulans ve patogenez faktörlerinin coğrafik bölgesel farklılıklar gösterebildiği bilimsel gerçekliğinden hareketle ülkemize dönük olarak planlanan bu çalışmada; daha önceki yapılan bir çalışmadan alınan 119 gastrik biyopsi örneğinden elde edilen 52 cagL/cagA pozitif biyopsi örneği ve bunlara ek olarak bu çalışmayı planladıktan sonraki süreçte bir başka araştırmadan da elde edilen 9 (dokuz) NÜD'li hasta biyopsi örnekleri ile birlikte toplamda 61 cagL/cagA pozitif DNA izolat örneğiyle çalışma yapıldı.

Çalışmamızda, 61 cagL pozitif DNA izolatında, tek sıralı amino asit (a.a.) polimorfizmi olarak, en sık; 62. sıralı tek sıra a.a. polimorfizmi Q62'yi, 19 (%100) ve 10 (%62.5) ile sırasıyla GK ve DÜ çalışma grubu olgularında saptarken, cagLHM 60. sıralı tek a.a. polimorfizmi I60'ı, ise 20 (%76,9) olgu ile NÜD grubunda saptadık. Tek sıralı a.a. polimorfizmi olarak gruplar arası karşılaştırmayı tek değişkenli (univariete) ve çok değişkenli (multivariete) analizler doğrultusunda yaptığımızda ise tek sıralı a.a

polimorfizmlerinden sadece D58 pozitifliği GK çalışma grubunda NÜD kontrol grubuna göre anlamlı olarak (*p*=0,0001) yüksek bulunurken tahmini risk katsayısı (OR) 29 ile GK gelişiminde oldukça riski arttırdığı belirlenmiştir. Yine DÜ gelişimininde de anlamlı olarak (*p*=0,0032) OR=5,5 ile riski arttırdığı ve benzer yüksek riskin toplam (GK+DÜ) çalışma grubu ile NÜD karşılaştırmasında da anlamlı olarak (*p*=0,0001) OR=12 ile saptandığı görülmüştür. Çoklu analizde aynı tek sıralı polimorfizm anlamlılığını yitirmiştir. 2018 yılında İran'dan Yadegar ve ark.'nın bildirdikleri çalışmada; 5 GK'li, 8 PÜH'li, 36 Non-Ülser Dispepsi (NÜD) ve 12 Gastrik erozyonlu toplam 61 olgudan elde edilen *Hp* kökenlerinden 46'sında *cagL* bölgesinin nükleotid ve a.a. dizilimini *Hp* referans köken P12'ye göre yapmışlar, GK'li olgularda en sık olarak N58, I60 ve Q62 olarak tek sıralı a.a. polimorfizmini saptamışlardır. Araştırmacıların gruplarındaki olguların çok düşük olmasına bağlı gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptayamamışlardır. Yine İran'dan 2017'de bildirilen bir çalışmada, Cherati ve ark.'nın , GK, gastrit ve peptik ülserli toplam 100 olguda, *cagL* bölgesi amino asit polimorfizmlerini *Hp* J99 referans kökene göre araştırdıkları çalışmada GK'lerde en sık polimorfizm %64 ile hem E59 hem de Q62 saptanmıştır. Gruplar arası GK ile peptik ülser olgularını I60 ve Q62 yönünden karşılaştırdıklarında her iki polimorfik a.a.'nın PÜH'de yüksek (%88'er) ve anlamlı olarak farklı (*p*=0,001 ve *p*=0,002) belirlenirken, herhangi bir OR değeri vermemişlerdir. 2017 yılında Japonya'dan Ogawa ve ark.'nın bildirdikleri 8'er olgu gastrik ülser ve duodenal ülser ve 10 GK'li olguyu kapsayan ve Hp referans köken olarak 26695'in kullanıldığı çalışmada; GK'lilerde en sık polimorfik aa olarak %90 olguda I60 saptanırken, onu %80'le D58 ve K59 izlemiştir. GK ve GK olmayan olgular olarak ayırdıkları grupları tek sıralı polimorfik aa olarak K59 yönünden karşılaştırdıklarında, aralarında anlamlı olarak bir fark (*p*=0,001) saptarlarken OR düzeyi belirtmemişlerdir. Shukla ve ark.'nın 2013 yılında Hindistan'dan yaptıkları çalışmada 50'si GK, 30'u PÜH ve 120'si NÜD toplam 200 olgunun mide biyopsi örneklerinden elde ettikleri 105 *Hp* (+) DNA izolatında, 18'i GK, 21'i PÜH, 52'si NÜD olmak üzere 91 (%86,6)'inde *cagL* pozitifliği belirlenmiş, GK'li grupta en sık tek sıralı polimorfik aa olarak %61,1 ile D58'I saptamışlardır. Gruplararası, GK ile PÜH ve NÜD karşılaştırmalarında anlamlı bir fark saptanırken (sırasıyla *p*=0,002 ve *p*=0,046) OR değeri ise belirtmemişlerdir. Tayvan'dan 2011 yılında Yeh ve ark. tarafından bildirilen ve kültür/histopatoloji yöntemleri ile *Hp*(+) 22 GK, 39 DÜ, 19 GÜ ve 65 Kronik Gastit (KG)/NÜD toplam 145 çalışma olgusu ve Hp ile non-enfekte kontrol grubu olarak 47

olgu araştırmaya alınmıştır. 145 çalışma olgusundan 143'ü (%98,6) *cagL* pozitif belirlemişler, bunların polimorfik DNA nükleotid ve aa polimorfizmlerini *Hp* referans köken J99'a göre yaparak, GK ve diğer gastroduodenal patolojilerle ilişkisini beilrlemede olguları GK ve GK olmayanlar grubu olarak ayırmışlardır. Araştırmacılar GK grubunda en sık %68,2 ile E59 tek sıralı aa saptamışken non GK grupta ise %100 ile D58 olduğunu ileri sürmüşlerdir. Gruplar arası karşılaştırmada GK grubunda, GK olmayan gruba göre Y58 ve E59'u anlamlı olarak sırasıyla OR=4,6 ve OR=2,8 ile GK gelişiminde rolü olabileceğini belirtmişlerdir. Her ne kadar bizim çalışma gruplarımızdan farklı bir çalışma grubu ile araştırma yapsalar da bizim çalışmamızda kullandığımız *Hp* referans kökenle benzer 26695'in nükleotid ve aa dizilimlerinin karşılaştırıldığı Meksika kaynaklı 2019 yılı çalışmasında; Kronik gastritli 164 olgudan alınan mide biyopsi örneğinden elde edilen 50 *Hp* (+) örneğine 36'sında *cagL/cagA* pozitif olarak saptanmış ve çalışmaya göre en sık tek sıralı aa polimorfizmi olarak %94 ile K59 saptamışlardır.

Gorrell ve ark.'nın Avusturalya'dan 2016 yılı *cagL* polimorfizminin gastroduodenal patolojilerle ilişkisini değerlendirdikleri bir kısa raporda uluslararası düzeyde çok az çalışma olsa da genel olarak tek sıralı a.a. polimorfizmlerinden N58, E59, I60 ve Q62'nin GK gelişme ile korelasyon gösterdiğini D58, K59, M60 ve E62'nin ise negatif ilişkide olduğunu bulduğunu bildirmişler, kendi spesifik değerlendirmelerinde ise E59 ve I60'ın GK ile pozitif, D58 ve E62'nin ise negatif korelasyon içerisinde olduğunu ileri sürmüşlerdir

Çalışmamamızın çalışma ve kontrol gruplarında tek sıralı aa polimorfizm sıklığını ve gruplar arası karşılaştırma verileri ile farklı *Hp* referans kökenlerine göre yapılan CagLHM bölgesi değerlendirme çalışmalarıyla birlikte irdelendiğinde; her ne kadar bizden farklı *Hp* referans kökenine göre çalışmalarını yapsalar da tek sıralı polimorfik a.a. tipi olarak Q62 sıklığıyla ilgili verimiz, coğrafik bölge yakınlığına bağlı olarak İran kaynaklı Yadegar ve ark. ile Cherati ve ark.'nın çalışmasına benzerlik göstermiştir. Bu verimiz diğer coğrafik bölgesel farklılık gösteren çalışmalardan farklı bulunmuş, tek sıralı aa polimorfizmin çeşitli çalışma grupları arasındaki karşılaştırmalarında ise birkaç çalışmada OR düzeyleri verilmez iken (özellikle İran çalışması) bizim çalışmamızda GK'lilerde anlamlı olarak ve OR=29 düzeyi ile kontrol grubuna göre öne çıkan D58 a.a. polimorfizmi diğer farklı coğrafik bölgelerden bildirilen GK ve kontrol grubu çalışma verileriyle farklılık göstermiştir. Yine DÜ ve kontrol grubu karşılaştırma verilerimiz diğer

çalışmalardaki GÜ+DÜ ve kontrol grubu verilerinden farklılık göstermiştir. Nitekim uluslararası düzeyde CagL polimorfizmleri ve gastrointestinal patolojilerin gelişme riski arasındaki varsayılan bu ilişkiye dönük çok az sayıdaki çalışmalar arasındaki sonuca ilişkin farklılıkların gerçekten Dünya üzerindeki *Hp* kökenleri arasındaki küresel çapta CagLHM nükleotid dizilemesi ve a.a. polimorfizmlerinin coğrafik bölgesel farklılığı ile açıklanabileceği görüşü bilimsel bir gerçekliktir. Bu bilimsel gerçekliğe dönük Gorrell ve ark. CagLHM dizilerinde önemli bir coğrafik çeşitliliğin gözlendiğini, bunun da spesifik olarak *Hp*'nin ve konakçının birlikte evriminin bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca aynı araştırmacı tek sıralı a.a. polimorfizmi olarak I60 ve E59 ile GK arasındaki kuvvetli pozitif korelasyona dikkati çekerken diğer taraftan da D58 ve K59 sıralı tek a.a. polimorfizmlerinin ise GK olgularunda yüksek oranda belirlendiğini, ancak peptik ülser hastalığıyla CagLHM bölgesi polimorfizmleri arasında herhangi biri arasında korelasyon bulamadıklarını ileri sürerek, bu farklılık gösteren korelasyonların CagL varyantlarındaki önemli fonksiyonel farklılıktan öte, lokal bölgesel sirküle eden *Hp* kökenlerindeki çeşitlilik ve konağa uyumları ile daha fazla ilişkili olabileceğini vurgulamıştır. Nitekim Avrupa ve Asya popülasyon özellikli Türkiye'den yapılan bizim çalışmamızda Q62 tek sıralı a.a. polimorfizmi GK'li grupta %100 gibi oldukça yüksek bulunmuş, I60 ise %89 ile ikinci sırayı almıştır. E62 ise bizim çalışmamızda hiç bulunmamıştır. Bu tek sıralı a.a. polimorfizm farklılığı ve sıklıkları literatürle uyumluluk gösterirken, aynı polimorfik a.a.'ler GK ve NÜD karşılaştırmalarında anlamlı olarak farklılık göstermemiş, buna karşın sıklık sırasında %84,2 ile D58, tek değişkenli analizde GK'de ileri derecede anlamlı olarak, yüksek tahmini risk kat sayısı (OR=29) ile ilk sırada görülse de, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamsız bir polimorfizm olarak saptanmıştır. Ayrıca araştırmada GK'lilerde %100 oranında belirlenen Q62 polimrofik a.a.'in ise İran kaynaklı iki çalışma ile paralel sıklıkta bulunması da Asya ve Avrupa popülasyon özellikli bir coğrafik bölge insanlarının İran'la komşuluk ilişkisi içinde geçişkenlik gösteren ortak epidemiyolojik farklılıkların etkisiyle olabileceği düşünülebilir. Nitekim her iki coğrafik bölgeden yapılan çalışmalarda *Hp*/CagA-EPIYA patternlerinin de benzerlik gösterdiği bilinmektedir.

Çalışmamızda iki sıralı aa polimorfizm kombinasyon sıklığı ve bu kombinasyonun çalışma ve kontrol grubu olgularında karşılaştırmasını yaptığımızda; GK'li grupta en sık 12 (%63,16) olgu ile D58/K59 kombinasyonu saptanırken, aynı kombinasyonun sıklığı GK+DÜ toplam çalışma grubunda 15 (%42,9) olgu olarak

bulunmuştur tek değişkenli ve çok değişkenli analizi doğrultusunda gruplararası karşılaştırmada ise D58/K59 AAPK'nin varlığı GK ile NÜD karşılaştırmasında anlamlı olarak farklı (p=0,0001) bulunurken, tahmini risk katsayısı OR=42 saptanmış, ayrıca; çok değişkenli analizde de çok ileri derecede anlamlı olarak OR=8,9 düzeyi ile bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenerek gastrik karsinogenezde riski oldukça arttırdığı tespit edilmiştir. Aynı polimorfik kombinasyon anlamlı olarak ve yüksek OR=18 ile GK+DÜ toplam çalışma grubunda da saptanmıştır. Hindistan'dan bildirilen Shukla ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamıza benzer olarak D58/K59 AAPK'yi GK'de en sık saptarlarken kontrol grubu NÜD'e göre OR=2,8 saptayarak gastrik kanser riskini 2,8 kat arrttırdığını ileri sürmüşlerdir. Yeh ve ark. ise Y58/E59 AAPK'yi GK'li olgularda çok yüksek olarak bildirirlerken, GK'nin gelişme riskini 4,6 kat arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Meksika'dan Román-Román ve ark. bizim çalışma gruplarımızdan farklı olarak çalıştıkları kronik gastritli olgularda en fazla D58/K59'u saptamışlar, ancak kontrol grubu oluşturmadıkları için bir grup karşılaştırma verisi ileri sürmemişlerdir, ancak sıklık açısından polimorfik kombinasyon tipi olarak D58/K59 verimiz Shukla ve Román-Román ile uyumlu bulunmuştur. İki sıralı aa polimorfik kombinasyonlarının GK gelişiminde rollerine ilişkin araştırmalar çok az ve yeni olduğu için kafa karışıklıkları ve coğrafik bölgesel farklılıklarla birlikte, *Hp* referans köken farklılıklarına bağlı olarak bilimsel tartışmalar kaçınılmazdır. Nitekim özellikle 58. ve 59. sıra aa polimorfizmleri ile 62. sıra polimorfizmlerinin GK gibi gastroduodenal patolojilerle pozitif korelasyonlarında bilimsel olarak bazı iddialar dikkati çekmektedir. Gorrell ve ark. 500 *Hp* kökeninin CagLHM bölgesinin 58-62 sıralı a.a polimorfizmlerini incelemişler ve CagL sarmalının 2. kavşağında bulunduğu öngörülen bu CagLHM bölgesinde 33 aa kombinasyonu bulunduğunu, özellikle 58 ve 59. sıralı a.a.'lerde diğer sıralara göre daha fazla polimorfizm varyasyonunun oluştuğunu ve bunun GK ve diğer gastroduodenal patolojiler için ilginç olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca aynı araştırmacılar ek analizlerinde uluslarası çapta sirküle eden CagLHM bölgesindeki nükleotid dizilimlerinde ve a.a. polimorfizmlerinde dikkat çekici coğrafik bölgesel farklılıkların olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunun yanında, iki sıralı 58 ve 59. sıra a.a lerindeki polimorfizmlerin komşu sıralardaki, örneğin Q62 ile birlikte olmasının ya da 59. sıradaki E veya T a.a. polimorfizmlerinin N58 ile birlikte olmasının GK ile ilişkilendirilebileceğini ifade etmişlerdir. İki sıralı aa polimorfik kombinasyonlarının, özellikle 58. ve 59. sıra a.a. polimorfik kombinasyonlarının GK ve gastroduodenal

patolojilerle ilişkilendirilmelerinde en çarpıcı ve dikkat çekici bilimsel tartışmada Yeh ve ark., Tegtmeyer ve ark. ile Tafreshi ve ark. arasında olan ve 26695 *Hp* referans kökeninin kullanıldığı CagLHM bölgesinin 58. ve 59. sıra a.a. polimorfik kombinasyonlarından Y58/E59'un CagA'nın T4SS ile epitel hücrelerine translokasyonunu arttırıp, arttırmaması ya da hiç etkisinin olmadığı hususudur. Bu iki sıralı 58. ve 59. sıralı a.a. polimorfizmlerinin gastroduodenal patofizyolojileriyle ilişkilendirilmelerindeki ileri sürülen mekanizma CagL yapısındaki 58. ve 59. sıra a.a. polimorizmleriyle birlikte α1 ve α2 zincirleri arasında bağlanma mesafesinin kısalmasının CagL proteinin mide epitel hücre integrin reseptörlerine daha kuvvetli bir şekilde bağlanmasına neden olabileceği şeklindeki hipotezdir. Yeh ve ark. bu hipotez üzerinden gastroduodenal hastalara dayalı klinik çalışmalarında CagA'nın T4SS ile gastrik epitellere translokasyonunu arttırmasında CagLHM bölgesinin Y58/E59 polimorfik kombinasyonunun önemli rolü olduğunu ve burada da mide epitelindeki α5β1 integrin reseptör artışının mide antrumundan korpusa kayması ile CagL-Y58/E59 polimorfizmine sahip *Hp* kökenlerinin oluşturduğu enfeksiyonlar sonucu gastrik korpusta baskın olan hasarlanmaların oluşması ile gelişen atrofi ve hipoklorhidri ile gastrik karsinogenezin geliştiği iddiasıdır. Yine Saha ve ark. cagL'nin *Hp* enfeksiyonu sırasında hipoklorhidriye katkıda bulunmak için integrin α5β1'in ADAM17'sini çözebileceğini iddia etmişlerdir, buna karşın Almanya'dan Tegtmeyer ve ark. 26695 *Hp* referans kökeni ile yaptıkları in-vitro hücre kültürü ile yaptıkları çalışmada Y58/E59 polimorfik a.a kombinasyon etkisi ile tam tersi T4SS'nin CagA translokasyon görevini yapamadığını ve sistemin çalışmadığını ifade etmişlerdir. Bu iki araştırmanın farklı iki bilimsel verisine karşı Tafreshi ve ark. ise Avusturalya'dan yine 26695 *Hp* referans kökeni ile hücre kültür modellemesi ile yaptıkları çalışmada Y58/E59 a.a. polimorfik kombinasyonunun T4SS ile CagA translokasyonunda ne azalma ne de artma sonucunu oluşturmadığını, bu 58. ve 59. sıra polimorfizminde 58. sıra Y (tirozin) modifikasyonunun hiçbir etkisinin olmadığını, IL-8 sekresyonunun da bu polimorfizmlerden etkilenmediğini, sadece 58. ve 59. sıralardaki a.a. polimorfizmlerinin T4SS'nin fonksiyonunu bozmadığını gastroduodenal patolojilerin gelişiminde CagL'deki bu iki sıralı a.a. polimorfizmlerinin ancak başka yerlerindeki olası belirli polimorfizmlerle birlikte çalışmasıyla etkili olabilecekleri sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda çalışma olgularımız olan GK ve DÜ'de 58. ve 59. sıra Y58/E59 polimorfik kombinasyonu olmasa da, çalışmamızda Türkiye'ye özgül ilk kez saptanan D58/K59 polimorfik kombinasyonu ileri derecede anlamlı olarak gastrik karsinogenez sürecinde önemli bir

faktör olabileceğini düşündüren bir veri olarak tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda saptadığımız D58/K59 polimorfizmini içeren *Hp* kökenleri ile gelişen enfeksiyonlara bağlı gastroduodenal patolojilerde Yeh ve ark.'nın olası hipotezine paralel olarak hipoklorhidri ile seyreden atrofi ve GK gelişiminin tetiklenebileceğini öngörebiliriz. Bizim verimizin yeni ve farklı geniş serili çalışmalarla desteklenmesi bizim hipotezimizi güçlendirebilir veya ülkemizin değişik bölgelerinden elde edilebilecek yeni polimorfik kombinasyonlar da beklenebilir, ve bu kombinasyonlar da CagLHM bölgesinin polimorfizm değişkenliğiyle birlikte gastroduodenal patolojiye dönük yeni ve farklı bakış açılarını zenginleştirebilir. Bununla ilgili bakış açısının daha net olabilmesi ve CagL bağlantılı konaktaki patofizyolojik mekanizmalara dönük tartışmaların da sonuçlanabilmesi için daha çok çalışmalara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

Çalışmamızda üç ve dört sıralı polimorfik a.a. kombinasyon sıklığının çalışma ve kontrol grubu olgulardaki dağılımı ve gruplar arası karşılaştırmasını tek değişkenli ve çok değişkenli analizle yaptığımızda, GK'de üç sıralı polimorfik a.a kombinasyonu olarak en sık 12 (%63) olgu ile D58/K59/Q62 AAPK'si saptanırken, D58/K59/I60 AAPK'si de anlamlı olarak 10 (%52,6) olgu ile OR=58 saptanmıştır. Yine aynı iki farklı kombinasyon çok değişkenli analizle değerlendirildiklerinde anlamlılıklarını yitirmişlerdir (p>0,05). Literatür incelendiğinde; üç sıralı AAPK'ye dönük pek veri bulunmamış olsa da, farklı bir çalışma grubu ile yapılan Meksika kaynaklı çalışmada bizdeki benzer AAPK'ler birer olguda saptanmıştır. Bununla birlikte üç sıralı AAPK temelli olgu grup karşılaştırmalarının da literatürde yapılmadığı görülmüştür. Buna karşın Gorrell ve ark. uluslararası gen bankansına bildirilen CagL polimorfizmlerini analiz ettiklerinde 58 ve/veya 59 sıralı a.a polimorfizmlerini içeren 62. sırada K veya Q polimorfik a.a. ile birlikte görülmesinin gastrointestinal patolojilerde olabileceği kanaatine varmışlardır. GK grubunda saptanan üç sıralı AAPK D58/K59/Q62 ile ilgili verimiz Gorrell ve ark.'nın üç sıralı AAPK ile ilgili bilimsel bakış açısıyla uyumludur. Araştırmamızda CagLHM bölgesinin dört sıralı 58., 59., 60. ve 62. a.a. polimorfizmlerini içeren D58/K59/I60/Q62 AAPK, 10 (%52,63) olgu ile GK grubunda saptanırken aynı pattern GK+DÜ toplam çalışma grubunda 11 (%31,4) olguda belirlenmiştir. Gruplar arası tek değişkenli ve çok değişkenli analizler doğrultusunda karşılaştırması yapıldığında; D58/K59/I60/Q62 polimorfik kombinasyonu GK'de NÜD'ye göre anlamlı olarak, OR değeri 58,4 saptanmıştır. Benzer sonuç toplam çalışma grubunda da belirlenmiştir (OR=24,8). Yine dört sıralı a.a polimorfik kombinasyonu yönünden GK'li olgularda anlamlı olarak

saptanan D58/K59/I60/Q62 patterni, yine toplam çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulunarak, çok değişkenli analize sokulduğunda anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0,05). Literatür incelendiğinde üç ve dört sıralı a.a. polimorfik kombinasyonlarının saptanmasına dönük incelemelerin farklı coğrafik bölge kaynaklı çalışmalarda 2019 yılında Meksika'dan Román-Román ve ark.'nın çalışması hariç yapılmadığını gördük. Bundan dolayı uluslararası düzeyde bizim çalışmamızdan elde edilen özellikle dört sıralı a.a. polimorfizm kombinasyon verileri Türkiye'ye özgü ilk veriler olup, bu üç ve dört sıralı AAPK'lerin gastroduodenal patolojilerle ilişkisine dönük net bir yargıya varabilmek için erkendir. Yeni ve farklı bölgelerden alınacak veriler üç ve dört sıralı a.a. polimorfizmlerinin *Hp* ile ilintili gastroduodenal patolojilerdeki rolünü daha net ortaya koyabilecektir.

Araştırmamızda CagLHM bölgesinin beş sıralı (58-62) a.a. polimorfik kombinasyon sıklığının çalışma ve kontrol grubu olgularındaki dağılımı ve gruplar arası karşılaştırması tek değişkenli ve çok değişkenli analizle yapıldığında; en sık beş sıralı AAPK olarak DKIGQ 10 (%52,6) olgu ile GK grubunda saptanırken, 3 (%18,75) olguda saptanması ile DEMGQ ve DÜ grubunda ise 7 (%26,92) olgu ile NEIGQ ise NÜD kontrol grubunda saptanmıştır. Gruplararası karşılaştırmada ise GK'de en sık 10 olgu ile saptanan DKIGQ polimorfik kombinasyonu NÜD kontrol grubunda hiç saptanmamış ve ileri derecede anlamlı olarak OR düzeyi 58,5 olarak belirlenmiştir. Benzer sonuç GK+DÜ toplam çalışma grubunda da bulunmuştur. Ayrıca; GK grubu olgularda tek değişkenli analizde anlamlı olarak saptadığımız bağımsız değişken verileri çok değişkenli analiz ile değerlendirdiğimizde de; tek değişkenli analizde beş sıralı a.a. polimorfizmi olarak anlamlı olarak, tahmini risk katsayısı yüksek (OR=58) saptadığımız D58/K59/I60/G61/Q62 kombinasyonu diğer bağımsız değişkenler ile birlikte çok değişkenli analizin sokulduklarında anlamlı bir fark ve OR düzeyi belirlenememiştir (p>0,05) Bize komşu olan İran'dan Yadegar ve ark.'nın bildirdiği çalışmada beş sıralı AAPK olarak çeşitli gastroduodenal hastalıklar ve *cagL*'si pozitif 46 kişiden, sırasıyla 21 (%45,7) olgu ve 9 (%19,6) olguda olmak üzere NEIGQ ve NKIGQ patternleri saptanırken, aynı patternler GK'de sırasıyla %66,6 ve %33,3 ve NÜD'de ise sırasıyla %48 ve %18,5 olarak bulunmuş, PÜH olgularında ise farklı bir AAPK olan NKMGK 3 (%42,8) olguda tespit edilmiştir. Aynı araştırmacı GK'li olup CagA/EPIYA tekrarlarına göre CagLHM bölgesi AAPK'lerini NÜD'ye göre değerlendirdiğinde; NEIGQ dizili AAPK'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir. Bir başka coğrafik bölge

Meksika'dan bildirilen Román-Román çalışmasında kronik gastritli olgularda beş sıralı (58-62) AAPK olarak DKMGE 25 (%75,8) olguda bulunmuştur. Avusturalya'da Gorrell ve ark.'nın 2016 yılında yazdıkları kısa raporda CagLHM 58-62 sıralı bölgede uluslarası düzeyde en yaygın görelim beş sıralı APAK motifinin NEIGQ, NKIGQ, DKMGE ve DKIGK'den ibaret olduğunu ve bunların bildirilmiş olan CagL beş sıralı AAPK'lerin %75'inden fazlasını oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu raporda ayrıca coğrafik bölge olarak CagLHM bölgesinde beş sıralı AAPK, DKMGE'nin Afrika'da yaygın olması, bu bölgedeki motif için ata bir dizin olduğunu düşündürmekte, ABD'de biraz farklılık gösterse de aynı motif sıklıkla görülürken, Avrupa kökenlerinde baskın olarak NEIGQ ve NKIGQ motiflerinin bulunduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte aynı araştırmacılar Asya'da ise her bölgeye göre farklı bir motifin bulunduğunu, DKMGE'nin çok az görüldüğüne dikkati çekerek bu CagLHM bölgesinin çok değişken olduğubu belirterek, bu gen bölgesindeki non-sinonim a.a. polimorfizmlerinin a.a. değişimlerine neden olduğunu ve CagLHM bölgesinin 58-62 sırasındaki polimorfizmlerin özellikle 58. ve 59. sıralı iki a.a. değişikliklerden oluştuğunu ve bu iki sıralı polimorfizm içeren kombinasyonların gastroduodenal hastalıkların patofizyolojisinde daha önemli olduğunu belirttiğini bildirmişlerdir. Ancak, bu hususla ilgili olarak çok az olan çalışmalar çelişkili olup, Yeh ve ark. 58-62 arası YEIGK a.a. dizisi işaren vahşi tip *Hp*1033 kökeninin CagA translokasyonunu tamamen yapabildiğini belirtmiş, Tegtmeyer ve ark. ise yine hücre kültür çalışmasında *Hp* 26695 YEIGK mutantının CagA translokasyonunu yapamadığını ileri sürerek, vahşi tipin CagL'si ile karşılaştırıldığında izogenik CagL Y58E59 içeren polimorfiik kombinasyon varyantının CagA'nin translokasyonu ve fosforilasyonunu bloke ettiğini ve CagA için adeta bir açma-kapama görevi yaptığını iddia etmişlerdir ve sonuç olarak bu veriyle tek başına CagLHM bölgesi polimorfizmlerinin CagA'nin T4SS ile epitel hücresine salınmasının downregülatörü olmadığını ve CagA'nin T4SS ile salınmasına dönük bu ilişkiye sadece bu bölge polimorfizmleri ile bakılmasının yeterli olmadığını, CagL'nin başka a.a.'lerinde de farklılıklar olabileceğini ve bu farklılıkların da CagL yapısını ve fonksiyonunu değiştirebilme potansiyeline sahip olabileceklerini vurgulamıştır. Literatür incelendiğinde, *Hp* CagLHM bölgesi beş sıralı (58-62) dizili a.a. polimorfik kombinasyon çalışmasıyla farklı coğrafik bölgelerden bildirilen çok az sayıda çalışma olduğundan gastroduodenal patolojilere dönük bu bölge polimorfizmlerinin riski ile ilgili birilmsel yaklaşımlar spekülatif olmakla birlikte daha çok olgu-kontrol temelli farklı coğrafik bölge çalışmalarına ihtiyaç olduğu ortadadır. Türkiye'den gastroduodenal

hastalardan ilk kez bildirdiğimiz bu CagLHM bölgesi beş sıralı (58-62) a.a. polimorfik kombinasyon verilerimizden öne çıkan DKIGQ patterninin çoklu bağımsız değişkeni içeren analizde anlamlı olarak bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmasa da ikili analizde özellikle GK olgularında anlamlı olarak yüksek oranda saptanması, GK sürecinde bu polimorfik a.a. patterninin olası riskinin değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Hp enfeksiyonu ile konakçı arasındaki bu kompleks ve çok faktörlü patogenez mekanizmalarında CagL'nin rolünü irdelediğimiz CagL proteininin bir dizi konakçı epitel hücre integrinlerine (α5β1, αvβ5, α5β3 ve αvβ6) bağlandığını, böylece T4SS fonksiyonuna ve CagA translokasyonuna aracılık ederek hem gastrik asit sekresyonuna hem de epitelyal hücre morfolojisine (kuş sineği fenotipi) modüle ettiğini görmekteyiz. CagLHM bölgesindeki polimorfizmlerin CagL proteinin çok işlevliliğine bir katkıda bulunup bulunmadığı ve konak reseptör fonksiyonundaki rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bununla birlikte geniş CagLHM bölgesinin a.a. polimorfik dizi çeşitliliği, CagL'nin çok yönlü bir patojenik rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu çeşitliliğin farklı gastroduodenal patolojilerdeki coğrafik bölgelere göre değişebileceğini bilimsel çalışmalarla irdelenmesiyle CagLHM varyasyonlarının niteliği ile birlikte, CagL'nin yapısının ve fonksiyonunun değerlendirilmesine ve *Hp*'nin immün sistemden kaçış sürecinin anlaşılmasına yardımcı olacağı kanaatindeyiz. Mortalitesi yüksek GK gibi olgularda *Hp* ile ilintili karsinogenez sürecinde rolü olabileceği düşünülen bakteriye ait VacA, CagA/EPIYA gibi CagL'nin de konaktaki Th1/Th2 mekanizmalarını içeren immün yanıtla ilişkisi ve konak epitel hücre reseptörü ile etkileşimleri gibi farklı evrimsel seleksiyonlara bağlı olarak *Hp*'nin *cagL* bölgesindeki gelişecek tüm polimorfizmlerin saptanması önem kazanmaktadır. Gorrell ve ark.'nın kısa raporunda belirtildiği üzere *cagL* bölgesi ile ilgili yapılan son yıllarda daha az sayıdaki çalışmada özellikle CagLHM (hypervariable motif/çok değişken motif) üzerinde çok durulmakta ve bu çok değişken motif tiplerinin gastroduodenal hastalıkların patofiyolojisine etkilerini irdelemeye çalışmaktadır. Ancak bu çalışmalarda az da olsa CagLHM dışı bölge polimorfizmlerinin de geliştiği, hatta bunların CagLHM bölgesi ile kofaktör etkileşim içinde olabileceği öngörülerek, *Hp*'nin GK oluşturma sürecinde sadece CagLHM bölgesi polimorfizmlerinin yeterli olamayabileceğini ileri sürülmektedir. Tegtmeyer ve ark. ile Tafreshi ve ark. CagLHM bölgesinin 58. ve 59. sıra veya 60-62. sıra a.a. polimorfizmlerinin dışında CagL'nin başka bir bölgesindeki henüz tanımlanmamış a.a.

polimorfizmlerinin CagL proteinin genel aktivitesini belirlemede rolü olabileceğini, olasılıkla bu tanımlanmayan ya da tanımlanıp da henüz fonksiyonları belirlenememiş polimorfik bu yeni a.a.'lerin CagLHM bölgesi polimorfik a.a.'lerle birlikte çalışıyor olmalarının büyük bir olasılık olduğunu ileri sürmektedirler. Nitekim bizim çalışmamızda da GK grubunda CagLHM dışında tek sıra a.a. polimorfizmlerini saptadık. Bunların içinde en sık 7 (%36,8) olguda belirlenen tek sıralı I134 a.a. polimorfizmi olup, aynı tip polimorfizmi DÜ'lü 3 olguda da belirledik. Çalışma olguları bizden farklı olan Román-Román'ın Meksika'da kronik gastritli olgularında da CagLHM dışı bölgeden bizim verilerimize benzer olarak I134 a.a. polimorfizmini %81,8 oranında saptadıklarını ileri sürmüşlerdir. Buna karşın komşumuz İran'dan Cherati ve ark. CagLHM dışı 134. sırada İzolösin (I) a.a. yerine Valin (V) tek sıralı a.a. polimorfizmi olmasının GK gelişmesi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yine İran'dan Yadegar ve ark. üç GK'li olgundan birinde bizim verimize benzer I134 tek sıralı a.a. polimorfizmini belirlenmiştir. CagLHM bölgesi dışındaki tek sıralı a.a. polimorfizm sonuçları ve bunların rollerine ilişkin veriler henüz yetersiz olup, ancak yeni ve geniş olgu serili çalışmalarda yeni nesil moleküler yöntemlerle ancak ortaya konabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda CagLHM bölgesi tek, iki, üç, dört ve beş sıralı a.a. polimorfizmleri ve kombinasyonlarının gruplararası karşılaştırmalarını araştırmamıza çalışma (GK ve DÜ) ve kontrol (NÜD) olarak alınan olgularda bağımsız değişken olarak alınan cinsiyet temelli yapıldığında; kadın çalışma ve kontrol grubu arasında a.a. tek sıralı ve kombinasyonların dağılımının karşılaştırmasını tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile yaptığımızda; kadın çalışma ve kontrol grubu olguları arasında tek sıralı a.a. ve AAPK yönünden istatistiki olarak anlamlı olarak GK'li olgular için tek sıralı D58 (p=0,017, OR=24), iki, üç, dört ve beş sıralı AAPK olarak sırasıyla D58/K59, D58/K59/I60 ve D58/K59/Q62, D58/K59/I60/Q62 ve D58/K59/I60/G61/Q62 aynı istatistiki sonuç (p=0,0256, OR=40,6) saptanmıştır. Çok değişkenli anazde ise kadın olgularla ilgili bir anlamlılık saptanamamıştır (p>0,05). Türkiye'den ilk kez bildirilen bu çalışmadaki kadın çalışma ve kontrol grubu olgular arasındaki verileri, corafik bölge farklılığı olan başka uluslararası çalışmalarda kadın olgu verileri bulunmadığından karşılaştırma temelli bir tartışma ve irdeleme olanağımız olmadı, ancak çalışma ve kontrol grubu olgular arasındaki tek sıra veya AAPK yönünden çalışmamızın cinsiyetten bağımsız genel sonucundan farklılık gösteren bir özellik belirlenemedi ve bu ilişkiye dönük çalışma sayısı arttırkça ve paralelinde demografik ilişkilendirilmeleri de irdelendikçe bu

çalışmanın cinsiyetle ilgili verileri uluslararsı düzeyde yayın yapıldığında ilk bildirim olma özelliği nedeniyle literatüre önemli bir katkı sunacağı kanaatindeyiz.

Araştırmamızda çalışma ve kontrol grubu erkek olgular arasında tek sıra ve AAPK dağılımı yönünden tek değişkenli ve çok değişkenli analiz doğrultusunda bir karşılaştırma yapıldığında; erkek çalışma ve kontrol grubu olgular arasında tek sıralı a.a. ve AAPK yönünden istatistiki olarak anlamlı sadece tek sıralı D58, GK'li olgular (p=0,001, OR=30) ve DÜ'lü olgular (p=0,045, OR=12,5) ve toplam çalışma grubunda (p=0,001, OR=21,2), iki sıralı AAPK D58/K59 GK'li olgular (p=0,05, OR=19,8), toplam çalışma grubu (p=0,009, OR=14,6), üç sıralı AAPK'lerden sadece D58/K59/Q62 GK'li olgular için (p=0,005, OR=19,8) ve D58/K59/I60 ve D58/K59/Q62 toplam çalışma grubu için sırasıyla (p=0,05, OR=19) ve (p=0,027, OR=10) ve dört sıralı AAPK'lerden sadece D58/K59/I60/Q62 ve beş sıralı AAPK'lerden DKIGQ ise GK'li olgular için aynı istatistiki veri (p=0,036, OR=25) elde edilmiştir. Erkek olgularla ilgili verilerim çok değişkenli analizde herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). GK, DÜ çalışma ve kontrol grubu erkek olgularda Türkiye'den olduğu gibi yurtdışı yayınlarda da CagLHM bölgesi tek sıra ve AAPK ile ilgili bu çalışma öncesi hiç bir araştırma verisine literatürde erişemediğimizden çalışmamızın bu verileri ilk kez belirlendiği için literatür tartışması yapamıyoruz. Ancak her iki cinsiyetin verilerini ayrı ayrı irdelediğimizide erkek çalışma grubu olgularında tek sıra a.a. polimorfizmi D58, DÜ'lü erkek olgular için anlamlı bir fark gösterirken, aynı a.a. polimorfizmi kadın DÜ'lü olgularda anlamlı bir farkla gözlenmemiştir. Bununla birlikte araştırmamızın erkek olgularıyla ilgili bu veriler çalışmamızın genel bakış açısını veren verilerden farklı olarak belirgin özellik göstermediği, ancak bu cinsiyete ilişkin olgu verileri ilk olması itibariyle ve özellikle *Hp* gibi patogenezinde kendi virülans faktörleri, çevre faktörlerinin yanında konağın demografik ve immün sistem özelliklerinin göz önüne alınması bilimsel gerçekliğinden değerlendirirsek cinsiyet verileri de süreç içinde farklı coğrafik bölgelerden çalışmalar arttırkça literatüre bir katkı sunacağı düşüncesindeyiz.

Dünya yüzünde yaşayan insanların her yaş grubunu enfekte edebilen *Hp* ile ilgili 2018'de Zamani ve ark.'nın bildirdikleri meta analizde; 6 kıta ve 73 ülkeden 410 879 olgu üzerinden yaptıkları değerlendirmede *Hp* prevalansının ≥18 yaş erişkin grupta saptanan %48,6 ile <18 yaş grup çocuklarda saptanan %32,6 oranından anlamlı olarak yüksek olduğunu ve bunun ilerleyen yaşla birlikte temas riski veya doğum süreci ile ilgili

olabileceğini ifade etmişlerdir. Bu bağlamda çeşitli gastroduodenal patolojilerle ilintili olarak görülebilen *Hp* enfeksiyonların klinik olarak en ciddi ve öldürücü olabilen ve bizim bu çalışmamızda asıl araştırma hipotezimizin ana amacını oluşturan gastrik kanser tablosunda 55 yaş eşik değerini Christie ve ark.'nın 1997 yılında bildirdikleri 55 yaş altında, GK'nin nadiren görülmesi ve nonkomplike gastroduodenal taramaları güvenilir olarak 55 yaşa kadar yükseltilebileceği değerlendirmesini temel alarak tek sıralı a.a. ve AAPK verilerini 55 yaş eşik değere göre değerlendirdiğimizde; <55 yaş grubu çalışma ve kontrol grubu olguları tek sıralı ve AAPK bakımından tek değişkenli ve çok değişkenli analizler doğrultusunda tek sıralı a.a.'lerden sadece D58; GK, DÜ ve toplam çalışma grubu (GK+DÜ) için anlamlı olarak tahmini risk katsayısı olan OR düzeyi, sırasıyla 425, 25 ve 51 olarak bulunmuştur. İki sıralı AAPK D58/K59 yine GK'li olgular için anlamlı olarak OR düzeyi 65, üç sıralı AAPK'lerden D58/K59/I60 ile D58/K59/Q62 GK'li olgular için anlamlı olarak OR düzeyleri sırasıyla 39 ve 65 şeklinde tespit edilmiştir. Dört ve beş sıralı AAPK'lerden D58/K59/I60/Q62 ile DKIGQ bakımından GK olgularında sırasıyla aynı istatistiki veri (p=0,0215, OR=39) saptanmıştır. Buna karşın ≥55 yaş çalışma ve kontrol grubu olgularında tek sıralı a.a. ve AAPK'lerin dağılımını tek değişkenli ve çok değişkenli analizler doğrultusunda değerlendirdiğimizde; GK'li olgularda tek sıralı a.a. polimorfizmi D58 anlamlı olarak OR düzeyi 6, iki sıralı D58/K59 AAPK anlamlı olarak OR=15, yine aynı kombinasyon toplam çalışma grubunda anlamlı olarak OR=11 belirlenmiştir. Yine GK'li olgularda üç sıralı AAPK'lerden D58/K59/I60 ile D58/K59/Q62 anlamlı olarak sırasıyla OR=24 ve 15,6 olarak belirlenirken, toplam çalışma grubunda (GK+DÜ) D58/K59/Q62 patterni anlamli olarak OR=11,1 olarak tespit edilmiştir. Dört ve beş sıralı AAPK'lerden D58/K59/I60/Q62 ile DKIGQ GK'li olgularda anlamlı olarak, aynı OR=24 düzeyi belirlenmiştir. <55 yaş ve ≥55 yaş eşik değere göre tek sıra a.a. ve AAPK'lerden anlamlı saptanan verilerimiz, cinsiyet bağımsız değişkeniyle birlikte çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde; GK'li olgularda <55 yaş ve ≥55 yaş parametreleri bakımından anlamlı bir fark ve OR düzeyi belirlenememiş, yine DÜ'lü ≥55 yaş grubunda anlamlı bir fark ve OR düzeyi saptanamamıştır (p>0,05). Sadece DÜ'lü olgu grubunda <55 yaş bağımsız değişken parametresi anlamlı olarak (p=0,007) OR <1 bulunarak, kişilerin <55 yaş olması olasılık çerçevesinde DÜ gelişmesinden koruyan bir faktör olarak değerlendirilebilir. Yine toplam çalışma grubu (GK+DÜ) yaş değişken parametresi ile ilgili anlamlı bir veri saptanamamıştır.

Çalışmamızdaki tek sıra a.a. ve AAPK verilerini 55 yaş altı ve üstüne göre irdelediğimizde, uluslararası düzeyde farklı coğrafik bölgelerden CagLHM bölgesi tek sıra ve kombinasyon tipi a.a. polimorfizmlerinin yaş parametreleriyle ilintili verisini zaten bu hususla ilintili çok az sayıdaki çalışmada bulamadık. Demografik bir veri olarak yaşın enfeksiyon hastalıklarının gelişiminde ve patofizyolojik süreçleri, immün yanıtla birlikte özellikle immünopatogenez gelişimindeki rolü yadsınamaz bir gerçek olarak bilinmesine karşın, bu tip bakteri-konak-çevre üçleminde patogenez geliştirerek, neoplastik ve malign dönüşümlere neden olabildiği kanıtlanmış bir bakteri olan *Hp*'nin kanserogenez sürecinde kullandığı ve sürece dönük rolleri ile ilgili oldukça ciddi çalışmaları olan CagA/EPIYA ve VacA gibi *Hp* virülans faktörlerinden olduğu ileri sürülen *cagL* bölgesinin de bu süreçteki rolü henüz son yıllarda çok az sayıda çalışmalarla ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Ancak bu çalışmaların yapısı gereği CagL bölgesinin polimorfizm özelliği fazla olan CagLHM bölgesinin polimorfizm tipleri dağılımları ve gastroduodenal hastalıklarla ilişkilendirilmesinde asıl hedef olmakta, yaş ve cinsiyet gibi demografik parametrelerle ilişkilendirme verileri literatürde hiç yoktur. Önümüzdeki yılların moleküler araştırmaları, CagL'nin CagLHM dışı özellikle iki yeni değişken integrin bağlanma motifi olarak RGD (Arjinin-Glisin-Aspartat) motifinin karşısında yer alan TSPSA ve TASLI motiflerinin rolü üzerine olacağı gibi, tüm bu CagL bölgesi polimorfizm gösteren a.a.'lerin yaş ve cinsiyet ile ilişkilendirme çalışmalarının da artacağı kanataaindeyiz. Bu anlamda ülkemizden ilk kez CagLHM bölgesi tek sıra a.a. ve kombinasyon polimorfizmleriyle yaş ilişkilendirme verilerimizin literatüre katkı sunacağı açıktır (Bönig ve ark. 2016).

Hp patogenezi, gerek spesifik virülans faktörleri, gerekse konak ve çevre faktörleri gelişen ve konakta değişik gastroduodenal (GK, PÜH ve MALtoma gibi) patolojileri oluşmasıyla sonalanan bir süreçtir. Biz bu çalışmada gerek *Hp* patogenezi çerçevesinde sadece bir virülans faktörü olarak son yıllarda ülkemizde çokça durulan CagLHM bölgesi (dışındaki de dahil) polimorfizmlerin tipini, sıklığını ve gruplararası dağılımını ve Türkiye'ye dönük demografik özellikleriyle birlikte karakteristik özelliklerini vererek genel çerçeve patogeneze dönük değerlendirmede bu çalışmanın limtasyonu olarak *Hp*'nin bu CagL bölgesi ile entegre çalışabilen CagA/EPIYA tekrarlarının (gerçi biz bu çalışmada CagA pozitifliğini temel aldık ve araştırmaya alınan tüm çalışma ve kontrol grubu olguları *cagL/cagA* genopozitif patterndeydi) ve araştırmaya alınan çalışma ve kontrol grubu olgular gibi *Hp* kökenlerinin geotiplerini

(*BabA, CagA* ve *VacAS$_1$M$_1$* veya *VacAS$_1$M$_2$* olgulardaki gibi) değerlendirmeye alınmamış olması düşünülebilir. Tüm bu veriler birlikte değerlendirilebilirse, bütüncül daha net ve kavrayıcı bir yaklaşım elde edilebileceği kanaatindeyiz. Bu anlamda tüm olguların hem CagA/EPIYA hem farklı VacA genotipleri ve BabA sonuçları kayıtlarımızda olduğundan bu verilere dayalı yeni bir çalışma planlanması yapılmıştır.

Halk sağlığı için ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak görülen gastroduodenal hastalıkların patofizyolojik gelişiminde rolü olduğu son yıllarda az sayıdaki çalışmalarda ileri sürülen ve halen farklı coğrafik bölgelerden çalışmaları bildirilen *Hp/cagL* virülans faktörüyle ilişki polimorfizmlerin tek ya da kombinasyon tipleri, sıklıkları ile bunlarn çalışma ve kontrol grubu dağılımlarının kantitaif ve kalitatif değerlendirmesi ve tüm bu verilerin Türkiye'ye özgü karakteristik özelliklerini ilk kez sunmayı amaçlayan bu çalışmada **SONUÇ OLARAK**; CagLHM bölgesinden iki sıralı D58/K59 a.a. polimorfik kombinasyonunun tek değişkenli ve çok değişkenli analizlere göre gastrik kanserli olgularda ileri derecede anlamlı olarak yüksek tahmini risk ve bağımsız risk katsayısı (OR=42 ve OR=8,9) saptanması, yine aynı polimorfik kombinasyonun GK ve DÜ'den oluşan toplam çalışma grubu olgularında ileri derecede anlamlı olarak yüksek tahmini ve bağımsız risk katsayısı (OR=18,7 ve 6,5) sahip olması, *Hp* Cag(+) ile enfekte olup D58/K59 CagLHM bölgesi iki sıralı AAPK'si olan olgularda özellike gastrik kanser gelişim riskinin 8,9 kat daha fazla olduğu ve her iki GİS klinik hastalık tablosunun toplam olarak gelişim değerlendirmesinde ise bu bağımsız riskin 6,5 kat arttığı ifade edilebilir. GK gelişiminde önemli rolü olduğu ileri sürülen ve çoklu tekrar özelliği gösterebilen batı tipi CagA/EPIYA-C'nin yaygın olduğu ülkemizden ilk kez bildirilen bu CagLHM sonucumuz, Hindistan, İran ve Meksika kaynaklı verilerle uyumlu olarak bulunsa da literatürde belirtildiği üzere uluslararası ve ulusal düzeyde de coğrafik bölgesel farklılıklara bağlı özellikle 58. ve 59. sıradaki a.a. polimorfik kombinasyonlarının değişkenliği ileride yapılacak farklı çalışmalarla ortaya konulabilir. Bu AAPK'nin gastrik karsinogenezdeki rolü çok olgu serili farklı olgu-kontrol temelli retrospektif veya prospektif/kohort prensipli moleküler çalışmalarla daha net ortaya konabilirse *Hp*-Gastrik Karsinogenez sürecini daha iyi anlamamızı sağlayacağı, D58/K59 polimorfik a.a. kombinasyonunun olasılıkla biyobelirteç olarak tanımlanmasıyla hem optimal bir tedavi için GK riski yüksek olan *Hp*(+) olguların taımlanmasını kolaylaştırılabileceği ya da yeni tedavi amaçlı terapötiklerin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği yüksek olasılık dahilinde düşünmekteyiz.

Ayrıca çalışmamızın bu Türkiye'ye özgü bu ilk CagLHM bölgesine spesifik tek sıralı ya da kombinasyon tipi polinorfizmlerin ya da CagLHM dışı non-spesifik tek sıralı polimorfizmlerin gerek ülkemizdeki farklı coğrafik bölge popülasyonları gerekse yurtdışı farklı coğrafik bölge popülasyon verileriyle karşılaştırması temelinde literatüre ciddi bir katkı ve yeni bir bakış açısı kazandırabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System 4th Edition. Camcıoğlu ve Deniz (Çev. Ed.) *Temel İmmünoloji*,Güneş Tıp Kitapevi. 2015 Ankara

Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, ve ark. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial. Am J Hematol. 2018;93:683–690. https://doi.org/10. 1002/ajh.25060

Aguilar-Luis MA, Palacios-Cuervo F, Espinal-Reyes F, Calderón-Rivera A, Levy-Blitchtein S, Palomares-Reyes C, Silva-Caso W, Zavaleta-Gavidia V, Bazán-Mayra J, Cornejo-Tapia A, Del Valle-Mendoza J, Del Valle LJ. Highly clarithromycin-resistant Helicobacter pylori infection in asymptomatic children from a rural community of Cajamarca-Peru. BMC Res Notes. 2018 Nov 14;11(1):809. doi: 10.1186/s13104-018-3919-z.

Akarsu S, Kılıç M, Taşkın E, Kurt A, Yılmaz E, Aygün AD. Akut immün trombositopenik purpura tedavisinde farklıdozlarda steroid ile intravenöz immünoglobülin tedavilerininetkinlik ve fiyatlarının karşılaştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 209-214

Akeel M, Shehata A, Elhafey A, Elmakki E, Aboshouk T, Ageely H, Mahfouz M. Helicobacter pylori vacA, cagA and iceA genotypes in dyspeptic patients from southwestern region, Saudi Arabia:distribution and association with clinical outcomes and histopathological changes. BMC Gastroenterology (2019) 19:16 . https://doi.org/10.1186/s12876-019-0934-z

Al-Soud WA, Ouis IS, Li DQ, Ljungh A, Wadström T. Characterization of the PCR inhibitory effect of bile to optimize real-time PCR detection of Helicobacter species. FEMS Immunology and Medical Microbiology 44 (2005) 177–182. doi:10.1016/j.femsim.2004.12.004

Amedei A, Cappon A, Codolo G, Cabrelle A, Polenghi A, Benagiano M, Tasca E, Azzurri A, D'Elios MM, Del Prete G, de Bernard M. The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori promotes Th1 immune responses. J Clin Invest. 2006 Apr;116(4):1092-101. Epub 2006 Mar 16.

Ando T, Peek RM, Pride D, Levine SM, Takata T, Lee YC, Kusugami K, van der Ende A, Kuipers EJ, Kusters JG, Blaser MJ. Polymorphisms of Helicobacter pylori

HP0638 Reflect Geographic Origin and Correlate with cagA Status. J Clin Microbiol. 2002 Jan; 40(1): 239–246. doi: 10.1128/JCM.40.1.239-246.2002

Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity.Toxins (Basel). 2019 Nov 19;11(11). pii: E677. doi: 10.3390/toxins11110677.

Anuk T, Kahramanca Ş, Yıldırım AC, Yağmurdur MC. Gastro özefageal reflü hastalığı (GÖRH) cerrahisinde yaşam kalitesine etki eden preoperatif faktörler. Deu Med J. CİLT 31, SAYI 1, (NİSAN) 2017, 19-25

Asokan GV, Ramadhan T, Ahmed E, Sanad H. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. Oman Med J. 2019 May; 34(3): 184–193 doi: 10.5001/omj.2019.37

Atapoor S, Dehkordi FS, Rahimi E. Detection of Helicobacter pylori in Various Types of Vegetables and Salads. Jundishapur J Microbiol. 2014 May; 7(5): e10013. doi: 10.5812/jjm.10013

Atkovar G. (Ed.) (2009). *Radyasyon Onkolojisi Ders Kitabı*. İstanbul Üniversitesi Yayınları: 4895, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları: 276. İstanbul, Türkiye. ISBN: 978-975-404-852-0

Aziz RK, Khalifa MM, Saharaf RR. Contaminated water as a source of Helicobacterpylori infection: A review. Journal of Advanced Research (2015) 6. 539-547

Badur S, Abacoğlu H, Öngen B. (Ed.) (2015). *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık*. Akademi Yayınevi. İstanbul

Bal, K. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 9-17

Baldi P, La Porta N.Xylella fastidiosa: Host Range and Advance in Molecular Identification Techniques. Front Plant Sci. 2017 Jun 8;8:944. doi: 10.3389/fpls.2017.00944. eCollection 2017.

Barden S, Lange S, Tegtmeyer N, Conradi J, Sewald N, Backert S ve ark. A helical RGD motif promoting cell adhesion: crystal structures of the Helicobacter Pylori type IV secretion system pilus protein Cell Structure 21(2013) 1931e1941.

Barden S, Lange S, Tegtmeyer N, Conradi J, Sewald N, Backert S, Niermann HH. A Helical RGD Motif Promoting Cell Adhesion: Crystal Structures of the Helicobacter

Pylori Type IV Secretion System Pilus Protein CagL. Structure. 2013 Nov 5;21(11):1931-41.doi: 10.1016/j.str.2013.08.018. Epub 2013 Sep 26.

Bardhan, K.D., Graham, D.Y., Hunt, R.H. and O'morain, C.A. (1997), Effects of Smoking on Cure of Helicobacter pylori Infection and Duodenal Uulcer Recurrence in Patients Treated with Clarithromycin and Omeprazole. Helicobacter, 2: 27-31. doi:10.1111/j.1523-5378.1997.tb00053.x

Besséde E, Arantes V, Mégraud F, Coelho LG. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2017 Sep;22 Suppl 1. doi: 10.1111/hel.12404.

Boehnke KF, Brewster RK, Sánchez BN, Valdivieso M, Bussalleu A, Guevara M, Saenz CG, Alva SO, Gil E, Xi C. An assessment of drinking water contamination with Helicobacter pylori in Lima, Peru. Helicobacter. 2018 Apr;23(2):e12462. doi: 10.1111/hel.12462. Epub 2018 Jan 8.

Blecker U, Randers F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncopes Leading to the Diagnosis of a Helicobacter Pylori Positive Chronic Active Haemorrhagic Gastritis. Eur J Pediatr. 1991 Jun;150(8):560-1.doi: 10.1007/BF02072207.

Boland CR, Yurgelun MB. Historical perspective on familial gastric cancer. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2017; 3: 192-200.

Bönig T, Olbermann P, Bats SH, Fischer W, Josenhans C. Systematic Site-Directed Mutagenesis of the Helicobacter Pylori CagL Protein of the Cag Type IV Secretion System Identifies Novel Functional Domains . Sci Rep. 2016 Dec 6;6:38101.doi: 10.1038/srep38101.

Bonsor DA, Sundberg EJ. Roles of Adhesion to Epithelial Cells in Gastric Colonization by Helicobacter pylori. Adv Exp Med Biol. 2019 Apr 24. doi: 10.1007/5584_2019_359

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.

Butt J, Blot WJ, Shrubsole MJ, Waterboer T, Pawlita M, Epplein M. Differences in antibody levels to H. pylori virulence factors VacA and CagA among African Americans and whites in the Southeast USA. Cancer Causes Control. 2020 Jun;31(6):601-606. doi: 10.1007/s10552-020-01295-z. Epub 2020 Mar 28.

Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. (Ed.) (2014) *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology 26th Edition*. Yenen OŞ (Çev. Ed.) Tıbbi Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul

Cadamuro ACT, Rossi AFT, Maniezzo N, Silva AE. Helicobacter pylori infection: Host immune response, implications on gene expression and microRNAs. World J Gastroenterol. 2014 Feb 14; 20(6): 1424–1437. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1424.

Camargo MC, HpGP Network. Helicobacter pylori Genome Project (HpGP). XXXth International Workshop on Helicobacter & Microbiota In Inflammation and Cancer. Bordeaux, Fransa 2017. (Sözlü Sunum)

Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. Helicobacter pylori and pregnancy-related disorders. World J Gastroenterol. 2014 Jan 21;20(3):654-64. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.654.

Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of H. pylori virulence factors onthe development of gastroduodenal diseases. Journal of Biomedical Science (2018) 25:68. https://doi.org/10.1186/s12929-018-0466-9

Cherati MR, Shokri-Shirvani J, Karkhah A, Rajabnia R, Nouri HR. Helicobacter pylori cagL amino acid polymorphism D58E59 pave the way toward peptic ulcer disease while N58E59 is associated with gastric cancer in north of Iran. Microbial Pathogenesis. Volume 107, June 2017, Pages 413-418

Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW,Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. AmJ Gastroenterol 2017; 112: 212-39.

Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2019 Sep;24 Suppl 1:e12638. doi: 10.1111/hel.12638.

Conradi J, Tegtmeyer N, Woźna M, Wissbrock M, Michalek C, Gagell C, Cover TL, Frank R, Sewald N, Backert S.An RGD helper sequence in CagL of Helicobacter pylori assists in interactions with integrins and injection of CagA. Front Cell Infect Microbiol. 2012 May 23;2:70. doi: 10.3389/fcimb.2012.00070.

Cornish-Bowden A. Nomenclature for incompletely specified bases in nucleic acid sequences: recommendations 1984. Nucleic Acids Res. 1985 May 10;13(9):3021-30

Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. (1975). A Model For Gastric Cancer Epidemiology. The Lancet, 306(7924), 58–60. doi:10.1016/s0140-6736(75)90498-5

Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1158-1165. doi: 10.1056/NEJMcp1710945.

Çakır ÖÖ, Çizmecioğlu A, Bıyık M, Çifçi S, Ataseven H, Polat H, Demir A. Konya il merkezinde gastroözofageal reflü hastalığı prevalansı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 17 (1) 2-11 (2018)

Çalışkan R, Kocazeybek B. Günümüzde Helicobacter pylori'nin İnsan Sağlığındaki Yeri; Zarar/Yarar Terazisinin Neresinde Duruyor? Türk Mikrobiyol Cem Derg 43(4):119-129, 2013. doi:10.5222/TMCD.2013.119

Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, Saribas S, Yuksel P, Bolek BK, Sevuk EO, Demirci M, Yılmazli O, Akgul O, Kalayci F, Cakan H, Salih B, Bal K, Kocazeybek B. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. Rev Soc Bras Med Trop. 2015 May-Jun;48(3):278-84. doi: 10.1590/0037-8682-0027-2015

Dashti AA. Jadaon MM, Abdulsamad AM, Dashti H. Heat Treatment of Bacteria: A Simple Method of DNA Extraction for Molecular Techniques. Kuwait Medical Journal 2009; 41(2): 117-122

Demerdash DME, Ibrahim H, Hassan DM, Moustafa H, Tawfik NM. Helicobacter pylori associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: an Egyptian single-center experience. hematoltransfuscellther.2018;40(3):219–225. https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.02.001

Demiray E ve Bekmen N. HELICOBACTER PYLORI ENFEKSİYONU VE FAGOSİTOZ. MİKROBİYOL BÜL 2008; 42: 177-184

Demirci M, Tokman HB, Uysal HK, Demiryas S, Karakullukcu A, Saribas S, Cokugras H, Kocazeybek BS. Reduced Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2019 Jul-Aug;47(4):365-371. doi: 10.1016/j.aller.2018.12.009. Epub 2019 Feb 11.

Demiryas S ve ark. The importance of the association of cagL with cagA, vacAs/m and babA gene regions inpatients with gastric cancer, duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia related to Helicobacter pylori: First in vitro study from Turkey (Yayınlanmamış veri)

Demiryas S, Kocazeybek B, Demirci M, Caliskan R, Kepil N, Uysal HK, Dinc HO, Saribas S, Ergin S, Erzin Y, Tasci İ, Erdamar S, Demirdag C, Tokman HB. Helicobacter pylori-miRNA interaction in gastric cancer tissues: First prospective study from Turkey. New Microbiol. 2019 Oct;42(4):210-220. Epub 2019 Aug 16.

Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions. Ann Surg. 2005 Jan; 241(1): 27–39. doi: 10.1097/01.sla.0000149300.28588.23

Dohi O, Yagi N, Naito Y, Fukui A, Gen Y, Iwai N, Ueda T, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Takagi T, Konishi H, Yanagisawa A, Itoh Y. Blue laser imaging-bright improves the real-time detection rate of early gastric cancer: a randomized controlled study. Gastrointest Endosc. 2019 Jan;89(1):47-57. doi: 10.1016/j.gie.2018.08.049. Epub 2018 Sep 4.

Draper JL, Hansen LM, Bernick DL, Abedrabbo S, Underwood JG, Kong N, Huang BC, Weis AM, Weimer BC, van Vliet AH, Pourmand N, Solnick JV, Karplus K, Ottemann KM. Fallacy of the Unique Genome: Sequence Diversity within Single Helicobacter pylori Strains. mBio. 2017 Feb 21;8(1). pii: e02321-16. doi: 10.1128/mBio.02321-16.

Erzin Y, Koksal V, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Goksel S, Dirican A, Kocazeybek B. Role of host interleukin 1beta gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in clinical outcomes in Helicobacter pylori-positive Turkish patients with dyspepsia. J Gastroenterol. 2008;43(9):705-10. doi: 10.1007/s00535-008-2220-7

Esser KH, Marx WH, Lisowsky T. Nucleic acid-free matrix: Regeneration of DNA binding columns. BioTechniques. Vol. 39, No. 2 (2005) 270-271

Faghri J, Poursina F, Moghim S, Esfahani HZ, Esfahani BN, Fazeli H, Mirzaei N, Jamshidian A, Safaei HG. Morphological and Bactericidal Effects of Different Antibiotics on Helicobacter pylori. Jundishapur J Microbiol. 2014 Jan; 7(1): e8704.

Farzi, N., Yadegar, A., Aghdaei, H. A., Yamaoka, Y., & Zali, M. R. (2018). Genetic diversity and functional analysis of oipA gene in association with other virulence factors among Helicobacter pylori isolates from Iranian patients with different gastric diseases. Infection, Genetics and Evolution, 60, 26–34. doi:10.1016/j.meegid.2018.02.017

Filip PV, Cuciureanu D, Diaconu LS, Vladareanu AM, Pop CS. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. J Med Life. 2018 Jul-Sep; 11(3): 187–193. doi: 10.25122/jml-2018-0035

Foegeding NJ, Caston RR, McClain MS, Ohi MD, Cover TL.An Overview of Helicobacter pylori VacA Toxin Biology. Toxins (Basel). 2016 Jun 3;8(6). pii: E173. doi: 10.3390/toxins8060173. Review.

Foegeding NJ, Raghunathan K, Campbell AM, Kim SW, Lau KS, Kenworthy AK,Cover TL, Ohi MD. 2019. Intracellular degradation of Helicobacter pylori VacA toxin as a determinant of gastric epithelial cell viability .Infect Immun 87:e00783-18 https://doi.org/10.1128/IAI.00783-18.

Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, vol. 60, no. 2, pp. 237–246, 2007

Freedberg, A.S. & Barron, L.E. Jour. D. D. (1940) 7: 443. https://doi.org/10.1007/BF02997393

Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG. Helicobacter pylori Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography. Helicobacter. 2015 August ; 20(4): 239–251. doi:10.1111/hel.12200

García LN, Leimgruber C, Nicola JP, Quintar AA, Maldonado CA (2020) Neonatal endotoxin stimulation is associated with a long-term bronchiolar epithelial expression of innate immune and anti-allergic markers that attenuates the allergic response. PLoS ONE 15(5): e0226233. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226233

Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol. 2014 Feb 14;20(6):1438-49. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1438.

Ghaheri M, Kahrizi D, Yari K, Babaie A, Suthar RS, Kazemi E. A comparative evaluation of four DNA extraction protocols from whole blood sample. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2016 Mar 31;62(3):120-4.

Gilbert W, Maxam A. The nucleotide sequence of the lac operator. Proc Natl Acad Sci U S A. 1973 Dec;70(12):3581-4.

Goodwin CS, Armstron JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConnell W, Harper WES. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to

Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov. Respectively. INTERNATIONAL JOURNAL OF SYSTEMATIC BACTERIOLOGY, Oct. 1989, p. 397405 OO20-7713/89/040397-09$02 .OO/O

Gorrell RJ, Robins-Browne RM. Antibody-Mediated Protection against Infection with Helicobacter pylori in a Suckling Mouse Model of Passive Immunity. Infect Immun. 2009 Nov;77(11):5116-29.doi: 10.1128/IAI.00547-09

Gorrell RJ, Zwickel N, Reynolds J, Bulach D, Kwok T. Helicobacter pylori CagL Hypervariable Motif: A Global Analysis of Geographical Diversity and Association With Gastric Cancer.J Infect Dis. 2016 Jun 15;213(12):1927-31. doi: 10.1093/infdis/jiw060

Graham, D. Y., Yamaoka, Y., & Malaty, H. M. (2007). Contemplating the Future without Helicobacter pylori and the Dire Consequences Hypothesis. Helicobacter, 12(s2), 64–68. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00566.x

Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of Helicobacter pylori. Curr Microbiol (2017) 74:863–869. DOI 10.1007/s00284-017-1256-4

Gunesakaran P ve Vinson I. Helicobacter pylori colonization of gallbladder in patients with symptomatic cholelithiasis. Int Surg J. 2017 Jul;4(7):2194-2196 DOI: http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20172765

Gutierrez-Escobar AJ, Bravo MM, Acevedo O, Beckert S. Molecular evolution of the VacA p55binding domain of Helicobacter pylori in mestizos from a high gastric cancer region of Colombia. PeerJ, DOI 10.7717/peerj.6634

Güvenir M, Yılmaz Ö. Helicobacter pylori sinyal yolaklarının Dünyası. Türk Mikrobiyol Cem Derg (2009) 39 (3-4): 115-121

Ha, N., Oh, S., Sung, J. et al. Supramolecular assembly and acid resistance of Helicobacter pylori urease. Nat Struct Mol Biol 8, 505–509 (2001). https://doi.org/10.1038/88563

Higashi, H. (2001). SHP-2 Tyrosine Phosphatase as an Intracellular Target of Helicobacter pylori CagA Protein. Science, 295(5555), 683–686. doi:10.1126/science.1067147

Holleczek B, Schöttker B, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: results from the prospective population-based ESTHER cohort study. Int J Cancer. 2019 Aug 3. doi: 10.1002/ijc.32610.

http://basicphysiology.com/E.%20GastroIntestinal%20System/E.4.%20Stomach/E.4.%20Stomach.html [Son Erişim Tarihi: 20.12.2019 22:10]

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf [Son Erişim Tarihi: 14.09.2019 21:19]

https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf [Son Erişim Tarihi: 14.08.2019 19.34]

https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf [Son Erişim Tarihi: 14.08.2019 19:38]

https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018 [Son Erişim Tarihi: 14.12.2018 21:08]

Hu B, Khara P, Song L, Lin AS, Frick-Cheng AE, Harvey ML, Cover TL, Christie PJ.In Situ Molecular Architecture of the Helicobacter pylori Cag Type IV Secretion System. MBio. 2019 May 14;10(3). pii: e00849-19. doi: 10.1128/mBio.00849-19.

Huang RJ, Choi AY, Truong CD, Yeh MM, Hwang JH.Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. Gut Liver. 2019 Aug 12. doi: 10.5009/gnl19181

Ihan A ve Gubina M. The Immune Response to Helicobacter pylori. Food Technol. Biotechnol. 52 (2) 204–209 (2014). ISSN 1330-9862

Ikoma N, Agnes A, Chen HC, Wang X, Blum MM, Das P, Minsky B, Estrella JS, Mansfield P, Ajani JA, Badgwell BD. Linitis Plastica: a Distinct Type of Gastric Cancer. J Gastrointest Surg. 2019 Nov 21. doi: 10.1007/s11605-019-04422-7.

Imkamp F, Lauener FN, Pohl D, Lehours P, Vale FF, Jehanne Q, Zbinden R, Keller PM, Wagner K. Rapid Characterization of Virulence Determinants in Helicobacter pylori Isolated from Non-Atrophic Gastritis Patients by Next-Generation Sequencing. J Clin Med. 2019 Jul 12;8(7). pii: E1030. doi: 10.3390/jcm8071030.

Isomoto H, Matsushima K, Inoue N, Hayashi T, Nakayama T, Kunizaki M, Hidaka S, Nakayama M, Hisatsune J, Nakashima M, Nagayasu T, Nakao K, Hirayama T. Inter-weaving microRNAs and proinflammatory cytokines in gastric mucosa with reference to H. pylori infection. J Clin Immunol 2012; 32: 290-299 [PMID: 22161133 DOI: 10.1007/s10875-011-9626-3]

Jolaiya TF, Fowora MA, Onyekwere C, Ugiagbe R, Agbo II, Lesi O, Ndububa DA, Adekanle O, Njom HA, Idowu A, Adeleye IA, Bamidele M, Ngoka FN, Palamides

PF, Smith SI. Duodenal ulcer promoting gene (DupA), plasticity region genes and sigma factors in H. pyloristrains from Nigeria. J Infect Dev Ctries. 2020 Feb 29;14(2):162-168. doi: 10.3855/jidc.11746.

Karakullukcu A, Tokman HB, Nepesov S, Demirci M, Saribas S, Vehid S, Caliskan R, Taner Z, Cokugras H, Ziver T, Demiryas S, Kocazeybek B. The protective role of Helicobacter pylori neutrophil-activating protein in childhood asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2017 Nov - Dec;45(6):521-527. doi: 10.1016/j.aller.2017.01.008. Epub 2017 May 31.

Karaman M, Abacıoğlu H, Topalak OS, Simşek I. Peptik Ülserli ve Ülser Olmayan Dispepsili Hastaların Mide Doku Örneklerinde Helicobacter pylori vacA ve cagA Genlerinin Moleküler Yöntemlerle Belirlenmesi. Mikrobiyol Bul 2011; 45(1): 11-20.

Karataş A, Kadıoğlu İ, Güray A, Şalcıoğlu Z, Öztürk H. Çocukluk dönemi akut idyopatik (immün, otoimmün) trombositopenik purpurasının insanparvovirüs B19 virüsü ile ilişkisi. Türk Pediatri Arflivi 2001 36: 224-228

Kashiwagi, H. (2007). Ulcer and gastritis. Endoscopy, 39(02), 101–105. doi:10.1055/s-2006-945108

Kaya B, Velidedeoğlu M, Şener A, Cezik A. Mide Diffüz Adenokarsinomu-Linitis Plastika. İKSST Derg 7(2):47-52, 2015 doi:10.5222/iksst.2015.047

Kheyre, H., Morais, S., Ferro, A., Costa, A. R., Norton, P., Lunet, N., & Peleteiro, B. (2018). *The occupational risk of Helicobacter pylori infection: a systematic review. International Archives of Occupational and Environmental Health, 91(6), 657–674.* doi:10.1007/s00420-018-1315-6

Kim BJ, Kim HS, Jang JG, Kim JH. Helicobacter pylori Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Gastroenterology Research and Practice. Volume 2018, Article ID 6090878, 8 pages. https://doi.org/10.1155/2018/6090878

Kiraz N (Ed.) (2011) *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul

Kocak BT, Saribas S, Demiryas S, Yilmaz E, Uysal O, Kepil N, Demirci M, Dınc HO, Akkus S, Gülergün R, Gareayaghi N, Dağdeviren HE, Ozbey D, Dağ HH, Tokman HB, Tasci I, Kocazeybek B. Association between polymorphisms in HLA-A, HLA-B, HLA-DR, and DQ genes from gastric cancer and duodenal ulcer patients and cagL among cagA-positive Helicobacter pylori strains: The first study in a

Turkish population. nfect Genet Evol. 2020 Mar 13;82:104288. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104288.

Kocazeybek B, Sakli MK, Yuksel P, Demirci M, Caliskan R, Sarp TZ, Saribas S, Demiryas S, Kalayci F, Cakan H, Uysal HK, Gareayaghi N, Ergin S, Erzin YZ, Bal K, Tasci I, Tokman HB. Comparison of new and classical point mutations associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains isolated from dyspeptic patients and their effects on phenotypic clarithromycin resistance. J Med Microbiol. 2019 Apr;68(4):566-573. doi: 10.1099/jmm.0.000944

Kocazeybek B, Tokman HB. Prevalence of Primary Antimicrobial Resistance of H. pylori in Turkey: A Systematic Review. Helicobacter. 2016 Aug;21(4):251-60. doi: 10.1111/hel.12272. Epub 2015 Sep 23.

Kocazeybek BS, Caliskan R, Erdamar Cetin S, Ergin S, Kuskucu M, Kepil N, Oyku Dinc H, Ziya Erzin Y, Saribas S, Bahar Tokman H, Kalayci F, Akgul O, Yuksel P, Karakullukcu A, Ziver T, Sirekbasan S, Caglar E, Bal K.Patterns of EPIYA motifs among cagA-positive Helicobacter pylori strains: a case-control study in a Turkish population with Eurasian geographical features. J Med Microbiol. 2015 Oct;64(10):1117-23. doi: 10.1099/jmm.0.000141

Kumar KR, Cowley MJ, Davis RL.Next-Generation Sequencing and Emerging Technologies. Semin Thromb Hemost. 2019 Oct;45(7):661-673. doi: 10.1055/s-0039-1688446. Epub 2019 May 16.

Kumar S., Stecher G., and Tamura K. (2016). MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets.Molecular Biology and Evolution 33:1870-1874.

Kuper CF. Histopathology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. Toxicologic Pathology,34:609–615, 2006. ISSN: 0192-6233 print / 1533-1601 online. DOI: 10.1080/01926230600867735

Kuskucu MA, Karakullukcu A, Ailiken M, Otlu B, Mete B, Aygun G. Investigation of carbapenem resistance and the first identification of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) enzyme among Escherichia coli isolates in Turkey: A prospective study. Travel Med Infect Dis. 2016 Nov - Dec;14(6):572-576. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.11.006. Epub 2016 Nov 23.

Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgilier C, Steininger C. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2019 Sep;24 Suppl 1:e12635. doi: 10.1111/hel.12635.

Li WY, Han Y, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Song YX, Xu H, Yin SC, Liu XY, Miao ZF. Smoking status and subsequent gastric cancer risk in men compared with women: a meta-analysis of prospective observational studies. BMC Cancer. 2019 Apr 24;19(1):377. doi: 10.1186/s12885-019-5601-9

Lin L, Wei H, Yi J ve ark. Chronic CagA-positiveHelicobacter pyloriinfectionwith MNNG stimulation synergistically inducesmesenchymal and cancer stem cell-like propertiesin gastric mucosal epithelial cells. J Cell Biochem.2019;1-15.https://doi.org/10.1002/jcb.29031

Liu Z, Xiao B, Tang B, Li B, Li N, Zhu E, Guo G, Gu J, Zhuang Y, Liu X, Ding H, Zhao X, Guo H, Mao X, Zou Q. Up-regulated microRNA-146a negatively modulate Helico-bacter pylori-induced inflammatory response in human gas-tric epithelial cells. Microbes Infect 2010; 12: 854-863 [PMID: 20542134 DOI: 10.1016/j.micinf.2010.06.002]

Liu Z, Wang D, Hu Y, Zhou G, Zhu C, Yu Q, Chi Y, Cao Y, Jia C, Zou Q. MicroRNA-146a negatively regulates PTGS2 expression induced by Helicobacter pylori in human gas-tric epithelial cells. J Gastroenterol 2013; 48: 86-92 [PMID: 22699322 DOI: 10.1007/s00535-012-0609-9]

Macías-García F, Llovo-Taboada J, Díaz-López M, Bastón-Rey I, Domínguez-Muñoz JE. High primary antibiotic resistance of Helicobacter Pylori strains isolated from dyspeptic patients: A prevalence cross-sectional study in Spain. Helicobacter. 2017 Dec;22(6). doi: 10.1111/hel.12440. Epub 2017 Sep 15.

Mainxner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL, Kusebauch U, Vigl EE, Malfertheiner P, Megraud F, O'Sullivan N, Cipollini G, Coia V, Samadelli M, Engstrand L, Linz B, Moritz RL, Grimm R, Krause J, Nebel A, Moodley Y, Rattei T, Zink A. The 5,300-year-old Helicobacter pylori genome of the Iceman. Science. 2016 January 8; 351(6269): 162–165. doi:10.1126/science.aad2545

Makristathis A, Hirschl AM, Mégraud F, Bessède E. Review: Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2019 Sep;24 Suppl 1:e12641. doi: 10.1111/hel.12641.

Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic Ulcer Disease. Lancet. Volume 374, Issue 9699, 24–30 October 2009, Pages 1449-1461

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. Epub 2016 Oct 5.

Mantere T, Kersten S and Hoischen A (2019) Long-Read Sequencing Emerging in Medical Genetics. Front. Genet. 10:426.doi: 10.3389/fgene.2019.00426

Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.

McLaughlin D, Stamford J, White D. (2007). *Human Physiology 1st Edn.* (Çev. Ed. Aktümsek A *İnsan Fizyolojisi*) Ankara: Nobel Yayın Dağıtım:1555 2010. ISBN: 978-605-395-365-4

Morales-Espinoza R, Delgado G, Serrano LR, Castillo E, Santiago CA, Hernández-Castro R, Gonzalez-Pedraza A, Mendez JL, Mundo-Gallardo Lf, Manzo-Merino J, Ayala S, Cravioto A. High expression of Helicobacter pylori VapD in both the intracellular environment and biopsies from gastric patients with severity. PLoS One. 2020; 15(3): e0230220. doi: 10.1371/journal.pone.0230220

Munari F, Lonardi S, Cassatella MA, Doglioni C, Cangi MG, Amedei A, Facchetti F, Eishi Y, Rugge M, Fassan M, de Bernard M, D'Elios MM, Vermi W. Tumor-associated macrophages as major source of APRIL in gastric MALT lymphoma. Blood. 2011 Jun 16;117(24):6612-6. doi: 10.1182/blood-2010-06-293266. Epub 2011 Apr 28.

Neumann, W. L., Coss, E., Rugge, M., & Genta, R. M. (2013). Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 10(9), 529–541. doi:10.1038/nrgastro.2013.101

O'Connor A, O'morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology volume 14, pages 230–240 (2017)

Odenbreit S, Swoboda K, Barwig I, Ruhl S, Borén T, Koletzko S, Haas R. Outer membrane protein expression profile in Helicobacter pylori clinical isolates. Infect Immun. 2009 Sep;77(9):3782-90. doi: 10.1128/IAI.00364-09. Epub 2009 Jun 22.

Ogawa H, Iwamoto A, Tanahashi T, Okada R, Yamamoto K, Nishiumi S, Yoshida M, Azuma T. Genetic variants of Helicobacter pylori type IV secretion system components CagL and CagI and their association with clinical outcomes. Gut Pathog. 2017; 9: 21. doi: 10.1186/s13099-017-0165-1

Oh E, Andrews KJ, McMullen LM, Jeon B. Tolerance to stress conditions associated with food safety in Campylobacter jejuni strains isolated from retail raw chicken. Sci Rep. 2019 Aug 15;9(1):11915. doi: 10.1038/s41598-019-48373-0.

Önder A, Kapan M, Gül M, Aliosmanoğlu İ, Arıkanoğlu Z, Taşkesen F, Taş İ, Ay E, Girgin S. İdiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda splenektomi: 109 olgununun analizi. Dicle Med J. 2012; 39(1): 49-53. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2012.01.0093

Ono S, Dohi O, Yagi N, Sanomura Y, Tanaka S, Naito Y, Sakamoto N, Kato M. Accuracies of Endoscopic Diagnosis of Helicobacter pylori-Gastritis: Multicenter Prospective Study Using White Light Imaging and Linked Color Imaging. Digestion, 2019 Jul 23 1–7. doi: 10.1159/000501634 /https://www.karger.com/Article/Abstract/501634

Osawa H, Miura Y, Takezawa T, Ino Y, Khurelbaatar T, Sagara Y, Lefor AK, Yamamoto H. Linked Color Imaging and Blue Laser Imaging for Upper Gastrointestinal Screening. Clin Endosc. 2018 Nov;51(6):513-526. doi: 10.5946/ce.2018.132. Epub 2018 Nov 2.

Önder A. Kapan M, Gül M, Aliosmanoğlu İ, Arıkanoğlu Z, Taşkesen F, Taş İ, Ay E, Girgin S. Splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Analysis of 109 cases. Dicle J Med. 39(1) 49-53 (2012). https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.01.0093

Özaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ^{13}C-Urea breath test.BMC Public Health. 2013 Dec 21;13:1215. doi: 10.1186/1471-2458-13-1215.

Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. J Cancer Prev. 2015;20:25-40

Paydarnia N, Mansoori B, Esmaeili D, Kazemi T, Aghapour M, Hajiasgharzadeh K, Alizadeh N, Baraderan B. Helicobacter pylori Recombinant CagA Regulates Th1/Th2 Balance in a BALB/c Murine Model. Adv Pharm Bull. 2020 Jun; 10(2): 264–270. doi: 10.34172/apb.2020.031

Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods andadvances in Helicobacter pylori diagnostics in the era of next generation sequencing. World JGastroenterol 2019; 25(32): 4629-4660

Quaglia NC, Dambrosio A. Helicobacter pylori: a foodborne pathogen? World J Gastroenterol 2018 August 21; 24(31): 3472-3487

Ratcliff RM, Chang G, Kok T, Sloots TP. Molecular diagnosis of medical viruses. Curr Issues Mol Biol. 2007 Jul;9(2):87-102.

Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol. 2019;14(1):26-38. doi: 10.5114/pg.2018.80001

Reuse HD, Labigne A, Mengin-Lecreulx D. The Helicobacter pylori ureC Gene Codes for a Phosphoglucosamine Mutase. JOURNAL OFBACTERIOLOGY,0021-9193/97/$04.0010June 1997, p. 3488–3493

Rizzo JM, Buck MJ. Key principles and clinical applications of "next-generation" DNA sequencing. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Jul;5(7):887-900. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0432. Epub 2012 May 22

Rodrigues MF, Guerra MR, Alvarenga AVR, Souza DZO, Costa RAVES, Cupolilo SMN. HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND GASTRIC CANCER PRECURSOR LESIONS: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS IN A REFERENCE LABORATORY IN SOUTHEASTERN BRAZIL.Arq Gastroenterol. 2019 Oct-Dec;56(4):419-424. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-84.

Román-Román A, Martínez-Santos VI, Castañón-Sánchez CA, Albañil-Muñoz AJ, González-Mendoza P, Soto-Flores DG, Martínez-Carrillo DN, Fernández-Tilapa G. CagL polymorphisms D58/K59 are predominant in Helicobacter pylori strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis. Gut Pathog. 2019 Feb 13;11:5. doi: 10.1186/s13099-019-0286-9.

Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, Nouri HR, Ebrahimpour S. Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection: ideals, options, and limitations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jan;38(1):55-66. doi: 10.1007/s10096-018-3414-4. Epub 2018 Nov 9.

Sadeghat H, Moniri R, Jamali R, Arj A, Zadeh MR, Moosavi SGA, Razaei M, Pourbabaee M. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA, babA2, and oipA genotypes in patients with upper gastrointestinal diseases. Iran J Microbiol. 2014 Feb; 6(1): 14–21.

Saitou N. and Nei M. (1987). The neighbor-joining method: A new method for reconstructing phylogenetic trees. Molecular Biology and Evolution 4:406-425

Samarah-Fekri M, Bajgani SMH, Shafahi A, Asadi-Zarandi M, Mollaie H, Paghalhe AJ. Detection of Helicobacter pylori in the Bronchoalveolar Lavage of Patients with Lung Cancer Using Real-Time PCR. Jundishapur J Microbiol. 2016 Nov; 9(11): e32144. doi: 10.5812/jjm.32144

Sanaii A, Shirzad H, Haghighian M, Rahimian G, Soltani A, Shafigh M, Tahmasbi K, Bagneri H. Role of Th22 cells in Helicobacter pylori-related gastritis and peptic ulcer diseases. Mol Biol Rep. 2019 Jul 29. doi: 10.1007/s11033-019-05004-1

Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Dec;74(12):5463-7.

Saniee P, Shahreza S, Siavoshi F. Negative effect of proton-pump inhibitors(PPIs) on Helicobacter pylori growth, morphology, and urease test and recovery after PPI removal–an in vitro study. Helicobacter.2016;21:143-152

Satin B, Del Giudice G, Della Bianca V, Dusi S, Laudanna C, Tonello F, Kelleher D, Rappuoli R, Montecucco C, Rossi F. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of Helicobacter pylori is a protective antigen and a major virulence factor. J Exp Med. 2000 May 1;191(9):1467-76.

Schauer M, Peiper M, Theisen J, Knoefel W. Prognostic factors in patients with diffuse type gastric cancer (linitis plastica) after operative treatment. Eur J Med Res. 2011 Jan 27;16(1):29-33.

Schlaermann P, Toelle B, Berger H, Schmidt SC, Glanermann M, Ordermann J, Bartfeld S, Mollenkopf HJ, Meyer TF. A novel human gastric primary cell culture system for modelling Helicobacter pylori infection in vitroGut 2016;65:202-213.

Serpico, M., & Riscinti, M. (2019). Proton Pump Inhibitors for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. Academic Emergency Medicine. doi:10.1111/acem.13899

Sevindik, Emre & Murathan, Zehra. (2013). Nested PCR ve Kullanım Alanları Nested PCR and Applications Area. 6. 22-26.

Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Murao T, Kanzaki T, Kimura Y, Kamada T, Kusunoki H, Inoue K, Haruma K. H. py-lori eradication did not improve dysregulation of specific oncogenic miRNAs in intestinal metaplastic glands. J Gastroenterol 2012; 47: 988-998 [PMID: 22382634 DOI: 10.1007/s00535-012-0562-7

Shukla SK, Prasad KN, Tripathi A, Jaiswal V, Khatoon J, Ghsohal UC, Krishnani N, Husain N. Helicobacter Pylori cagL Amino Acid Polymorphisms and Its Association With Gastroduodenal Diseases. Gastric Cancer. 2013 Jul;16(3):435-9.doi: 10.1007/s10120-012-0189-7.

Sjomina, O., Heluwaert, F., Moussata, D., & Leja, M. (2017). Helicobacter pylori infection and nonmalignant diseases. Helicobacter, 22, e12408. doi:10.1111/hel.12408

Soybel DI. Anatomy and Physiology of the Stomach. Surg Clin N Am 85 (2005) 875–894

Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Copper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009 113(6) 1231-1240. DOI 10.1182/blood-2008-07-167155

Strickland, R. G., & Mackay, I. R. (1973). A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. The American Journal of Digestive Diseases, 18(5), 426–440. doi:10.1007/bf01071995

Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, Sillakivi T, Sipponen P, Härkönen M, Paloheimo L, Mäki M, Tiusanen T, Suovaniemi O, DiMARIO F, Fan ZP. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for Helicobacter pylori Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review. Anticancer Res. 2019 Mar;39(3):1091-1104. doi: 10.21873/anticanres.13218.

Tafreshi M, Zwickel N, Gorrell RJ, Kwok T (2015) Preservation of *Helicobacter pylori* CagA Translocation and Host Cell Proinflammatory Responses in the Face of CagL Hypervariability at Amino Acid Residues 58/59. PLoS ONE 10(7): e0133531. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133531

Tan SC, Yiap BC. DNA, RNA, and Protein Extraction: The Past and The Present.

Journal of Biomedicine and Biotechnology. Volume 2009, Article ID 574398, 10 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2009/574398

Tegtmeyer N, Lind J, Schmid B, Backert S. Helicobacter pylori CagL Y58/E59 Mutation Turns-Off Type IV Secretion-Dependent Delivery of CagA into Host Cells. PLoS One. 2014; 9(6): e97782. doi: 10.1371/journal.pone.0097782

Thrumurthy, S. G., Chaudry, M. A., Hochhauser, D., & Mughal, M. (2013). The diagnosis and management of gastric cancer. BMJ, 347(nov04 1), f6367–f6367. doi:10.1136/bmj.f6367

Toh, B.-H. (2014). Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. Autoimmunity Reviews, 13(4-5), 459–462. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.048

Toh, B.-H., Chan, J., Kyaw, T., & Alderuccio, F. (2010). Cutting Edge Issues in Autoimmune Gastritis. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 42(3), 269–278. doi:10.1007/s12016-010-8218-y

Tohidpour A, Gorrell RJ, Roujeinikova A, Kwok T. The Middle Fragment of Helicobacter pylori CagA Induces Actin Rearrangement and Triggers Its Own Uptake into Gastric Epithelial Cells. Toxins (Basel). 2017 Jul 28;9(8). pii: E237. doi: 10.3390/toxins9080237.

Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: Review and meta-analysis. nt. J. Cancer: 72, 565–573 (1997) https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19970807)72:4<565::AID-IJC3>3.0.CO;2-O

Türkyılmaz S, Esendal MÖ, 2002. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Mikrobiyolojide Kullanım Alanları: Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg. 8(1): 71-76

Usui Y, Matsuo K, Oze I, Ugai T, Koyanagi Y, Maeda Y, Ito H, Hishida A, Takeuchi K, Tamura T, Tsukamoto M, Kadomatsu Y, Hara M, Nishida Y, Shimoshikiryo I, Takezaki T, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Suzuki S, Watanabe M, Nakagawa-Senda H, Mikami H, Nakamura Y, Arisawa K, Uemura H, Kuriki K, Takashima N, Kadota A, Ikezaki H, Murata M, Nakatochi M, Momozawa Y, Kubo M, Wakai K. Impact of PSCA polymorphisms on the risk of duodenal ulcer. J Epidemiol. 2019 Dec 14. doi: 10.2188/jea.JE20190184. [Epub ahead of print]

Vesga FJ, Moreno Y, Ferrús MA, Ledesma-Gaitan LM, Campos C, Trespalacios AA. Correlation among fecal indicator bacteria and physicochemical parameters with the

presence of Helicobacter pylori DNA in raw and drinking water from Bogotá, Colombia.Helicobacter. 2019 Jun;24(3):e12582. doi: 10.1111/hel.12582. Epub 2019 Apr 4.

Wang JT, Lin JT, Sheu JC, Yang JC, Chen DS, Wang TH. Detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy tissue by polymerase chain reaction.Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993 May;12(5):367-71.

Waskito LA, Salama NR, Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2018;23(Suppl. 1):e12516. https://doi.org/10.1111/hel.12516

Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M (2008). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. ISBN: 978-975-420-634-0

Yadegar A, Mohabati Mobarez A, Zali MR. Genetic diversity and amino acid sequence polymorphism in Helicobacter pylori CagL hypervariable motif and its association with virulence markers and gastroduodenal diseases.Cancer Med. 2019 Apr;8(4):1619-1632. doi: 10.1002/cam4.1941

Yahaghi E, Khamesipour F, Mashayekhi F, Dehkordi FS, Sakhaea MH, Masoudimanesh M, Khameneie MK. Helicobacter pylori in Vegetables and Salads: Genotyping and Antimicrobial Resistance Properties. Biomed Res Int. 2014; 2014: 757941. doi: 10.1155/2014/757941

Yari F, Abiri R, Aryan E, Ahmadi Jouybari T, Navabi J, Alvandi A. Loop-mediated isothermal amplification as a fast non invasive method of Helicobacter pylori diagnosis. J Clin Lab Anal. 2016;30:464-470.

Yeh YC. Chang WL, Yang HB, Cheng HC, Wu JJ, Sheu BS. H. pylori cagL amino acid sequence polymorphism Y58E59 induces a corpus shift of gastric integrin α5β1 related with gastric carcinogenesis. MOLECULAR CARCINOGENESIS 50:751–759 (2011). https://doi.org/10.1002/mc.20753

Yeh YC. Cheng HC, Yang HB, Chang WL, Sheu BS. H. Pylori CagL-Y58/E59 Prime Higher Integrin α5β1 in Adverse pH Condition to Enhance Hypochlorhydria Vicious Cycle for Gastric Carcinogenesis . PLoS One. 2013 Aug 29;8(8):e72735.doi: 10.1371/journal.pone.0072735.

Yenerel, M , Atamer, T , Ayer, M , Demirel Yildirim, N , Diz Küçükkaya, R , Erenoğlu, A , Kalayoğlu-Beşişik, S , Aktan, M , Nalçaci, M , Sargin, D , Pekçelen, Y , Dinçol, G , Yenerel, M . (2011). YÜZ ALTMIŞ İKİ KRONİK İDİYOPATİK

TROMBOSİTOPENİK PURPURA OLGUSUNUN KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ CEVABI YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ. Journal of Istanbul Faculty of Medicine , 70 (1) , 6-10

Yılmaz R, Asan Y. Demir eksikliği anemisi bulunan çocuklarda demir yerine koyma tedavisinin iştah üzerine etkisi. Journal of Contemporary Medicine 2019;9(2). DOI: 10.16899/jcm.559567

Yüksel A. Gastrit ve Diyet. Güncel Gastroenteroloji 20/3

Yula E, Nağıyev T, Köksal F. Gastrik Dokulardaki Helicobacter pylori DNA'sının Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testi ile Tespitinde Kullanılan İki Farklı Primer Setinin Karşılaştırılması. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2010;30(4):1166-70. doi: 10.5336/medsci.2008-10329

Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Millet WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. Systematic Review With Meta-Analysis: The Worldwide Prevalence of Helicobacter Pylori Infection. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Apr;47(7):868-876.doi: 10.1111/apt.14561. Epub 2018 Feb 12.

Zhang Z, Li Z, Gao C, Chen P, Chen J, Liu W, Xiao S, Lu H. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogen-esis and progression. Lab Invest 2008; 88: 1358-1366 [PMID: 18794849 DOI: 10.1038/labinvest.2008.94

Zhang J, Han C, Lu W, Wang N, Wu S, Wang Y, Ma J, Wang J, Hao C, Yuan D, Liu N, Shi Y. A Randomized, Multicenter and Noninferiority study of Amoxicillin plus Berberine vs Tetracycline plus Furazolidone in Quadruple Therapy for Helicobacter pylori Rescue Treatment. doi: 10.1111/cdd.12870

Zhao H, Wu Y, Xu Z, Ma R, Ding Y,Bai X, Rong Q, Zhang Y, Li B and Ji X(2019) Mechanistic Insight Into the Interaction Between Helicobacter pylori Urease Subunit α and Its Molecular Chaperone Hsp60.Front. Microbiol. 10:153.doi: 10.3389/fmicb.2019.00153

Zuckerkandl E. and Pauling L. (1965). Evolutionary divergence and convergence in proteins. Edited in Evolving Genes and Proteins by V. Bryson and H.J. Vogel, pp. 97-166. Academic Press, New York.

HAM VERİLER

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI

İÜC Tarih ve Sayı: 08/08/2019-121972

T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Yüksek Lisans Öğrencisi Doğukan ÖZBEY'in etik kurul kararı A-08

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :20.06.2019 tarih, 64414572-604.01.01-91654 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Bekir KOCAZEYBEK'in** danışmanlığında **Yüksek Lisans Öğrencisi Doğukan ÖZBEY'in** yürütücülüğünde **"Gastroduodenal Patolojilerle Helicobacter Pylori cagL (sitotoksinle İlişkili L Geni) Polimorfizmi İlişkisi"** başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **06 Ağustos 2019** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Emine Gülderen ŞAHİN
Bölüm Başkanı

NOT:Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Desteği onay belgesinin Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak İçin:http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE84EH6N9
Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

GASTRODUODENAL PATOLOJİLERLE HELİCOBACTER PYLORİ CAGL (SİTOTOKSİNLE İLİŞKİLİ GEN L) POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİ

ORIJINALLIK RAPORU

%4	%3	%1	%3
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	%1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
3	kutuphane.pamukkale.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Mersin Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
5	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Okan Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	gokottakids.com.au İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Kirikkale University Öğrenci Ödevi	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Doğukan	**Soyadı**	Özbey
Doğ.Yeri	İstanbul	**Doğ.Tar.**	07/01/1992
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	48919487178
Email	dogukanozbey@gmail.com	**Tel**	0535 021 90 75

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mikrobiyoloji	-
Lisans	İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü	2017
Lise	İstanbul Sabri Çalışkan Lisesi	2010

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

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

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi		73,75 (YÖKDİL)
İspanyolca	Orta	Zayıf	Zayıf		

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı	81,83637		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
MS Office (Word, Excel, Powerpoint)	Çok İyi
Microsoft Visual Studio (C#)	İyi
MS SQL Server	İyi
Adobe Photoshop	Orta
Adobe InDesign	Orta
Adobe Illustrator	Orta

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Uluslararası yayın

Kocak BT, Saribas S, Demiryas S, Yilmaz E, Uysal O, Kepil N, Demirci M, Dınc HO, Akkus S, Gülergün R, Gareayaghi N, Dağdeviren HE, Ozbey D, Dağ HH, Tokman HB, Tasci I, Kocazeybek B. Association between polymorphisms in HLA-A, HLA-B, HLA-DR, and DQ genes from gastric cancer and duodenal ulcer patients and cagL among cagA-positive Helicobacter pylori strains: The first study in a Turkish population. Infect Genet Evol. 2020 Mar 13;82:104288. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104288.

Saribas S ve ark. Evaluating the effectiveness of anti-tuberculosis treatment by detecting Mycobacterium tuberculosis 85B messenger RNA expression in sputum. Journal of Infection and Public Health. [Kabul edilmiş yayın]

Ulusal Yayın

Dinç HÖ, Özbey D, Sirekbasan S, Gareayaghi N, Kocazeybek BS. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi 2015-2018 Dönemi HIV Tarama ve Doğrulama Verilerinin Seroepidemiyolojik Değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2019;33(3):89-94 doi: 10.5222/ankem.2019.089

Dinç HÖ, Taner Z, Özbey D, Gareayaghi N, Sirekbasan S, Kocazeybek BS. Çocukluk Yaş Grubu Gastroenteritlerinde Rotavirüs ve AdenovirüsSıklığı: Ocak 2013-Aralık 2018 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Verileri. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2019;49(4):206-211

Taner Z, Dinç HÖ, Demirci M, Gareayaghi N, Kurt A, Özbey D, Tokman HB, Kocazeybek BS. Bruselloz Şüpheli Olgularda Brusella Seropozitifliğinin Araştırılması: Dört Yıllık Retrospektif Bir Değerlendirme. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2019;49(4):212-218 doi:10.5222/TMCD.2019.212 doi:10.5222/TMCD.2019.206

Uluslararası Sözlü bildiri

Kocazeybek BS, Gareayaghi N, Demirci M, Kırmusaoğlu S, Özbey D. Alerjik Astımlı Çocukların Barsak Mikrobiyotasonda Azalmış *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii* Düzeyleri. International Hippocrates Congress on Medical And Health Sciences. 1-3 Mart 2019. Ankara/Türkiye

Uluslararası Poster

Öz GE, Tokuç E, Taner Z, Öztürk Bakar Y, Hussain NA, Tutan H, Özdemir S, Can K, Özbey D, Tokman HB. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Streptococcus agalactiae*'nin Prevalansı ve Antimikrobiklere Duyarlılığı. XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 4-8 Kasım 2018. Antalya/İstanbul

Demir E, Dinç HÖ, Özbey D, Yüksel Mayda P, Ergin S, Kocazeybek BS. İÜC. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 2013-2017 Yılları Arasında *Toxoplasma gondii* Seropozitifliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 4-8 Kasım 2018. Antalya/İstanbul

Dinç HÖ, Özbey D, Yüksel Mayda P, Kuşkucu MA, Midilli K, Kocazeybek BS. 2015-2018 Dönemi HIV Tarama ve Doğrulama Verilerinin Seroepidemiyolojik Değerlendirilmesi. XX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 13-16 Mart 2019. Antalya/Türkiye

Kocazeybek B, Demiryas S, Uysal O, Özbey D. H. pylori- miRNA interaction in gastric cancer tissues: First prospective study from Turkey. EHMSG-XXXIInd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer. 5-7 Eylül 2019. Innsbruck/Avusturya

Kocazeybek B, Özbey D, Gareayaghi N, Uysal O. The association between polymorphism in HLA-A, HLA-B, HLA-DR and DQ genes of gastric cancer and duodenal ulcer patients with CagL positivity among CagA-positive *Helicobacter pylori* strains. EHMSG-XXXIInd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer. 5-7 Eylül 2019. Innsbruck/Avusturya

Kocazeybek B, Kırmusaoğlu S, Yılmaz E, Özbey D. The relationship between polymorphism in HLA-A, HLA-B, HLA-DR and DQ genes of gastric cancer and duodenal ulcer patients with *Helicobacter pylori* cagA/vacA s1m1 genotype. EHMSG-XXXIInd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer. 5-7 Eylül 2019. Innsbruck/Avusturya

Kocazeybek B, Ziver Sarp T, Özbey D, Gareayaghi N. The Comparison of New and Classical Point Mutations Associated With Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Strains Isolated From Dyspeptic Patients and Their Effects on Phenotypic Clarithromycin resistance. EHMSG-XXXIInd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer. 5-7 Eylül 2019. Innsbruck/Avusturya

Kocazeybek B, Demiryas S, Yılmaz E, Özbey D. The Association Between Polymorphisms in HLA-A, HLA-B, HLA-DR and DQ Genes of Gastric Cancer and Duodenal Ulcer Patients and Multiple EPIYA-C Repeats Among CagA-Positive *Helicobacter pylori* Strains: The First Study in a Turkish Population. World Congress of Gastroenterology. 21-24 Eylül 2019 İstanbul/Türkiye

Ulusal Poster

Özel İlgi Alanları (Hobileri):