



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

LARİNK SKUAMÖZHÜCRELİ KANSER GELİŞİMİNDE
H.PYLORİ’NİN ROLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Raşan GENÇ

Danışman

Prof. Dr. Ercihan GÜNEY

Doç.Dr. Sedat ÇAĞLI

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSU-10-2899 nolu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında, her aşamada bilgilerini benimle paylaşan ve destek olan danışman hocalarım Prof. Dr. Ercihan Güney ve Doç. Dr. Sedat Çağlı'ya, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, her konuda rahatlıkla danıştığım ve engin tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa Erkan'a, Prof. Dr. Yaşar Ünlü'ye, Prof. Dr. İsmail Külahlı'ya, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Ketenci'ye, Doç. Dr. Mehmet Akif Somdaş'a, Yrd. Doç. Dr. İmdat Yüce'ye teşekkür ederim.

Bu araştırmanın yapılmasında emeği geçen Patoloji AD. öğretim üyesi Prof.Dr. Tahir Patıroğlu, Biyolog Münevver Baran'a ve Biyoistatistik AD'dan Öğr.Gör. Ferhan Elmalı'ya teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm KBB çalışanlarına teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme, sevgisini ve tezin hazırlanmasında desteğini hep yanımda bulduğum sevgili eşim Mahmut Genç'e ve yaşam sevincim oğlum Çınar'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR	vii
RESİM ve TABLO LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. LARİNKS KANSERİ.....	3
2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	3
2.2. ETYOPATOGENEZ.....	4
2.3. HELİCOBACTER PYLORİ.....	6
2.3.1. Helicobacter Pylori'nin Tarihçesi	6
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	7
2.5. BULAŞMA YOLLARI.....	7
2.6. PATOGENEZ	8
2.7. HELİCOBACTER PYLORİ'NİN TANISI	10
2.7.1. İnvaziv Testler.....	10
2.7.2. Non-İnvaziv Testler	12
2.7.3. Direkt Testler	12
2.7.4. İndirekt Testler	12
2.7.5. İmmünolojik testler	12
2.8. H. PYLORİ'NİN TEDAVİSİ	14
3. HASTALAR ve YÖNTEMLER.....	15
3.1. HASTALAR	15
3.2. YÖNTEMLER	16
3.2.1. İmmünohistokimyasal Boyama.....	16
3.2.2. Üre Nefes Testi	17
3.3. SEROLOJİK DEĞERLENDİRME	18
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇLAR	32
7. KAYNAKLAR	33

LARİNK SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSER GELİŞİMİNDE

H.PYLORI'NİN ROLÜ

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde larinks yassı epitel hücreli kanser (YHK) tanısı alan hastaların patolojik doku örneklerinde immünohistokimyasal (İHK) analiz yöntemiyle H.pylori'nin varlığını araştırmak ve sonuçları da benign larinks patolojileri (polip,nodül) ile karşılaştırmak, eş zamanlı olarak da hastalarda geçirilmiş veya aktif H.pylori enfeksiyonunu göstermek amacıyla yapılan serolojik inceleme ve üre nefes testi sonuçlarının malign larinks patolojisi ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Hastalar ve Yöntem: Larinks YHK'leri ile H.pylori ilişkisini değerlendirmek amacıyla, ses kısıklığı, nefes darlığı, öksürük...vb. şikayetlerle polikliniğimize başvuran, yaşları 27-70 arasında değişen, 12'si kadın 47'si erkek olmak üzere toplam 59 hasta araştırmaya alındı. Hastaların tamamından GAA direkt larinks muayenesi eşliğinde punch biyopsi alındı. Alınan doku örneklerinin Patoloji AD'da gerçekleştirilen histopatolojik incelemesi sonucunda 59 hastadan 31' ine malign larinks patolojisi (YHK), 28' ine benign larinks patolojisi (polip, nodül) tanısı kondu. Benign larinks patolojisi olan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi. Her iki gruptan alınan biyopsi örnekleri parafin bloklara gömülerek saklandı.

Çalışmaya alınan hastaların tamamında H.pylori enfeksiyonu üç farklı yöntemle araştırıldı. İmmünohistokimyasal boyama ile benign ve malign larinks dokusunda H.pylori antijeni varlığı araştırıldı, serolojik incelemede geçirilmiş enfeksiyonu göstermek amacıyla ELISA testi ile anti-H.pylori IgG antikor titresi ölçüldü, üre nefes testi ile de midede aktif H.pylori enfeksiyonu araştırıldı.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen hasta sayısı 59 olup hastaların 48 (%81.4) i erkek, 11(%18.6)' i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 50.6±10.4 (27-70) olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların 31 (52.5)'i malign (yassı epitel hücreli kanser), 28(47.5)'i benign (polip, nodül) larinks patolojisine sahipti. Hastaların büyük çoğunluğunda (%93.2) serolojik olarak anti-Hylori Ig-G antikor sonucunda pozitif olarak ölçülürken, üre nefes testi 40 hastada (%67.8) pozitif olarak ölçüldü. İmmünohistokimyasal analiz sonucu çalışmaya alınan hastaların tamamında negatif olarak değerlendirildiği için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

Malign olanların %90.3'ünde seroloji pozitif bulunurken benign olanların %96.4'ünde pozitifdir. Seroloji pozitifliği bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Malign olanların %54.8'inde üre nefes testi pozitif iken benign olanların %82.1'inde pozitifdir. Üre nefes testi pozitifliği bakımından iki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p<0.05$). Seroloji pozitifliği ve üre nefes testi pozitifliği tekli lojistik regresyon analizinde malign larinks patolojisi gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmadı.

Sonuç: Bizim çalışmamızda H.Pylori ve larinks yassı epitel hücreli kanser arasında ilişki kurulamamıştır.

Anahtar kelimeler: Larinks kanseri, H.pylori, İmmünohistokimyasal boyama

THE ROLE OF H.PYLORI IN THE DEVELOPMENT OF LARYNX SQUAMOUS CELL CARCINOMA

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to search the existence of H.pylori at the tissue samples of the patients who have a diagnosis of larynx squamous cell carcinoma by the immunohistochemical analysis method and to compare the results with the benign larynx pathologies (polyp, nodule) synchronously, to reveal the relationship between the malign larynx pathology and serological studies and urea breath test results that have performed in order to show previous or active H.pylori infection.

Cases and Results: 59 patients of whom 47 were males and aged between 27-70 who had applied to our clinic with hoarseness, dyspnea, cough etc. had been taken into the study in order to evaluate the relationship between larynx squamous cell carcinoma and H.pylori. Punch biopsies were taken by direct larynx biopsy under general anesthesia. Results of the histopathological investigations of the tissue samples revealed that, 31 of 59 patients had malignant larynx carcinoma and 28 of them had benign larynx pathologies (polyp, nodule). The patients who had a benign larynx pathology were accepted as control group. The biopsy samples of the both groups were kept in the paraffin blocks. Existence of a H. pylori infection was searched from all of the patients by three different methods.

H. pylori existence was investigated by immunohistochemical staining at both of the benign and malignant larynx samples. By the serological investigations, antibody titers were measured in order to reveal the previous H. pylori infection, and active H. pylori infections at the stomach were also searched by urea breath tests.

Findings: The mean age of the patients' were 50.6 ± 10.4 (27-70). The 31 (52.5%) of 59 patients had malignant larynx carcinoma and 28 (47.5%) of them had benign larynx pathologies (polyp, nodule).

Most of patients' serological investigations revealed positive anti-H. pylori Ig-G antibody and urea breath tests were measured as positive at 40 patients (67.8%). Immunohistochemical analysis results were determined as negative at all of the patients who were included in the study thus no statistical comparison between the groups were made. Serology was found positive at the 90.3% of the patients with maligns and 96.4%

of the benigns. There were no statistically significant difference between the two groups ($p>0.05$) in respect to the results of serology. Urea breath tests were found positive at 54.8% of the maligns and 82.1% of the benigns. There was a statistically significant difference between the two groups ($p<0.05$) in respect to urea breath tests. Serology and urea breath tests positiveness were not found as a risk factor in the development of the malignant larynx pathology at the single logistic regression analysis.

Conclusion: No relationship between the H.pylori infection and larynx squamous cell carcinoma could be determined in this study.

Key Words: Larynx carcinoma, H. pylori, Immunohistochemical staining

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AD	: Ana Bilim Dalı
CagA	: Sitotoksin ilişkili gen A
Cag PAI	: Cag patojenite adası
CLO	:Campylobacter like organism
CO ₂	: Karbondioksit
DAB	: Diaminobenzidine
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EIA	: Enzyme immunoassay
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FRET	: Fluorescence Resonance Energy Transfer
GA	: Güven aralığı
GAA	: Genel Anestezi Altında
GÖR	: Gastro-Özefageal Reflü
H ₂ O ₂	: Hydrogen Peroxide
H.Pylori	: Helicobacter Pylori
HPV	: Human papilloma virüs
HspA ve B	: Heat Shock Proteins-Isı şok proteinleri A ve B
IARC	: International Agency for Research on cancer Working Group
IgG	: Immunoglobulin G
İHK	: immünohistokimyasal
IL-1 β	: Interleukin 1 β
IL-8	: Interleukin 8
LFR	: Laringofaringeal reflü
LT B4	:Leukotriene B4
MALT	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue- Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması
OR	: Odds Ratio
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RNA	: Ribonükleik asit
SS	: Standart sapma
Th-1	: T helper-1
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- α
VacA	: Vakuolize edici toksin gen A
YHK	: Yassı epitel Hücreli Kanser

RESİM ve TABLO LİSTESİ

- Resim 1.** H. pylori'nin üç boyutlu görünümü
- Resim 2.** Referans olarak kabul edilen mide antrum mukozasında immünohistokimyasal analiz yöntemi ile H. pylori pozitifliği ok ile işaret edilmiştir.....
- Resim 3.** Üre nefes testi yapılışı ve özel sayım cihazında analiz işlemi.....
- Tablo 1.** H. pylori'nin bazı patojenik özellikleri.....
- Tablo 2.** Tanısal Testler
- Tablo 3.** H.pylori tanısında kullanılan testler ve yorumlanması.....
- Tablo 4.** Tanımlayıcı istatistikler
- Tablo 5.** Larinks patolojisi malign ve benign olanlarda değişkenlerin karşılaştırılması
- Tablo 6.** Malign olma durumunu etkileyen risk faktörlerinin tekli lojistik regresyon analizi sonuçları.....
- Tablo 7.** Malign olma durumunu etkileyen risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon sonuçları
- Tablo 8.** Larinks yassı epitel hücreli kanserleri ve H.pylori ilişkisi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Larinksin yassı epitel hücreli kanseri (YHK) üst solunum ve sindirim sisteminin en sık görülen kanseridir. Larinks kanserleri baş-boyun bölgesi kanserlerinin %25'ini, tüm vücut kanserlerinin %2-3'ünü ve yaklaşık olarak yeni tanı almış kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır (1). Uygulanan tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte erken tanı konması, tedavi şansını arttırmakta ve böylece yaşam süresi ve kalitesi olumlu yönde etkilenmektedir.

Sigara larinks kanseri gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Bunun yanında bazı virüsler, bakteriler, radyasyon maruziyeti, gastro-özefageal reflü (GÖR), genetik yatkınlık, diyet ve mesleki faktörler de larinks kanseri gelişiminde rol alabilirler (2). Son yıllarda yapılan çalışmalar *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)'nin de bu etyolojik ajanlardan biri olabileceğini düşündürmektedir (3–9).

Helicobacter pylori kronik aktif gastrit, mide ülseri, duodenal ülser, mide kanseri ve MALT lenfoma (mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma) gelişiminde önemli bir etkidir (10). *Helicobacter pylori* 1994 yılında International Agency for Research on cancer Working Group (IARC-1994) tarafından Tip I kanserojen olarak tanımlanmıştır (11). Yapılan çeşitli çalışmalarda *H. Pylori* oral kavite, dental plak ve tükürük salgılarında gösterilmiştir (12). Midesinde *H.pylori* kolonizasyonu olmayan kişilerin oral kavitesinde bakterinin gösterilmiş olması *H.pylori*'nin reflü olmadan da üst sindirim sisteminde dışarıdan kontaminasyon yoluyla bulunabileceği anlamına gelmektedir (13). *Helicobacter pylori*'nin oral kavite ve midede bulunabilmesi, bakterinin larinkste de kolonize olması ihtimalini arttırmaktadır. Bakterinin larinks dokusunda kronik inflamasyon oluşturarak veya mukozal ve immün

bariyerleri yıkarak kanserojenlere maruziyeti arttırarak larinks kanseri gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bu araştırmadaki amacımız; kliniğimizde larinks YHK tanısı alan hastaların patolojik doku örneklerinde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan immünohistokimyasal (İHK) analiz yöntemiyle H.pylori'nin varlığını araştırmak ve sonuçları da kontrol grubu olarak benign larinks patolojileri (polip,nodül) ile karşılaştırmak, eşzamanlı olarak da hastalarda geçirilmiş veya aktif H.pylori enfeksiyonunu göstermek amacıyla yapılan serolojik inceleme ve üre nefes testi sonuçlarının malign larinks patolojisi ile ilişkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LARİNKS KANSERİ

2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Larinks kanseri erişkinlerde tüm kanserlerin %2'sini oluşturur (2). Erkeklerde bu oran %2.2, kadınlarda ise %0.4'tür. ABD'de yeni kanser tanısı alan vakaların yaklaşık %1'ini kapsamakla beraber, kansere bağlı ölümlerin %12'den azını oluşturmaktadır(14).

Larinks kanseri görülme sıklığı ülkelere göre değişiklik göstermek üzere 3-10/100000 aralığında insidanslar bildirilmiştir. Larinks kanserinin insidansı ve mortalite oranları erkekler ve kadınlar arasında coğrafi değişiklikler gösterir. Erkeklerde Fransa, İtalya, Brezilya ve İspanya'da insidans yüksektir. Kadınlarda Japonya, Ekvator ve İspanyada insidans düşük iken Tayland ve Küba'da insidans yüksektir (15). Türkiye'de erkeklerde ikinci en sık görülen ve erkekler arasında tüm ölümlerin %7'sinden sorumlu olan kanserdir (16). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 11000 yeni olgu tanımlanmaktadır (17). Tüm dünyada erkeklerde kadınlara oranla 15-20 kat daha sık görülür (15). Erkek kadın oranı ülkeler arasında 4:1- 20:1 arasında değişir, fakat en sık 6:1–10:1 oranındadır. Hastaların çoğu 50–70 yaş arasındadır (16).

Larinks kanserlerinin %96'sı yassı epitel hücreli kanser (YHK) olup, baş-boyun bölgesindeki YHK'lerin yaklaşık %26'sı larinks'ten köken almaktadır. Tanı sırasında, larinks kanserli olguların yaklaşık %60'ında tümör larinks'te lokalize olup, %25 olguda bölgesel lenf nodu metastazı, %15'inde ise uzak metastaz saptanmaktadır. Çoğu iyi veya orta derecede diferansiyedir. Nadiren adenokanserler ve verrüköz kansere rastlanır. Diğer tip kanserler ise çok nadir görülür(17).

Larinks kanseri bulunan bir hastada aynı anda birden fazla primer kanser görülme oranı yaklaşık %1'dir. Üst solunum ve sindirim yollarında metakron YHK görülme oranı, larinksi de içine alacak şekilde %5 ile %35 arasındadır. Özefagus en sık görülen sekonder primer tümör odağıdır(14).

2.2. ETYOPATOGENEZ

Larinks kanserlerinin gelişiminde rol oynayabilecek pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan hiçbirinin kanser yaptığına dair kesin kanıt olmamakla beraber en çok kanıtlanmış etken sigaradır (18,19).

Sigara kullanımı larinks kanseri gelişiminde en önemli risk faktörüdür (2). Sigara en yaygın çevresel etkidir ve hem başlatıcı hem de ilerletici etkisi vardır (20). Kadınlarda sigara içenlerin oranı erkeklere oranla daha düşüktür (15). Sigara ile ilgili yapılan araştırmalarda, primer kanserojen maddelerin katran, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, benzopiren ve nitrozamin olduğu saptanmıştır (2).

Larinks kanseri olgularının yaklaşık %90'ı, en azından hayatlarının bir döneminde sigara kullanan kişilerden oluşur (21). Ayrıca başlama yaşı, sigaranın cinsi, günlük tüketim miktarı bu faktörü etkileyen diğer parametrelerdir (14).

Mesleki olarak asbest, ağır metaller, kömür tozu ve talaşa maruz kalma da larinks kanseri riskini artırmaktadır (20,22). Çiftçiler, ağaç ve odun işçileri, hardal gazı işçileri, nikel işçileri, kömür işçileri, lastik sanayi çalışanları, deri ve tekstil işçileri, krom maden işçileri, boya sanayi çalışanları ve asbeste maruz kalanlar larinks kanseri gelişimi açısından risk içeren meslek gruplarıdır (14,23,24). Elçi ve arkadaşları (24), ülkemizde çeşitli meslek gruplarını incelemiş ve tekstil çalışanları, inşaat işçileri ve şöförlerde, özellikle supraglottik tümörlerin görülme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca silika ve pamuk tozları, egzoz gazları ile uzun süre polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalma sonucunda da larinks kanseri gelişme riski artmaktadır. Ancak bu grubun araştırmasında asbest, formaldehit ve solventler ile larinks kanseri gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır(24).

Sebze ve meyvelerde bulunan vitamin C, folat ve flavonoid gibi antioksidanların larinks kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (25). Sebze ve meyveden zengin, lifli gıda tüketimi yüksek bireylerde A ve C gibi antioksidan vitaminlere bağlı olarak larinks kanserinin daha az görüldüğü düşünülmektedir. Ayrıca işlenmemiş doğal haldeki tahıl

ürünlerinin tüketiminin larinks kanseri ile ters ilişkili olduğu ancak rafine tahlil ürünlerinin tüketimi ile larinks kanseri gelişiminin doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (14,26).

İyonize radyasyon ile larinks kanseri arasındaki ilişki ilk olarak 1930'da Von Ericken tarafından bildirilmiştir. Günümüzde primer tedavi olarak radyoterapi uygulanan baş-boyun tümörlerinde yıllar sonra görülen tümörlerin nüksten daha çok radyoterapiye bağlı olarak gelişen sekonder primer tümörler oldukları ileri sürülmektedir (24).

Herpes simplex enfeksiyonlarının bu hastalarda görülen immün sistem süpresyonuna bağlı olarak larinks kanseri oluşma riskini arttırdığı bildirilmiştir(2). Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonları da larinks kanserlerinde risk faktörü olarak ileri sürülmektedir. Larinksin benign ve malign lezyonlarında HPV varlığı çeşitli yöntemlerle gösterilmiştir. Larinks kanserlerinde HPV pozitifliği %22 ile %83 arasında değişirken, normal larinks mukozasında bu oran %7 ile %64 arasında bildirilmiştir (27).

Bununla birlikte, HPV enfeksiyonunun tek başına kanser gelişimi için yeterli olmadığı, çevresel faktörler ile ortak hareket ederek kanserojenik etki oluşturdukları düşünülmektedir (27,28).

Laringeal papillomlar genellikle benign olmakla birlikte, %2 olguda malign dönüşüm olabileceği öngörülmektedir (27). Laringeal papillomatozis sıklıkla HPV 6 ve 11 ile ilişkili iken, larinks kanserlerinde en sık görülen tipler ise HPV 16, 18, 31 ve 33' tür. Erken evre tümörler (evre 1-2), glottik tümörler ve iyi diferansiye kanserler ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir (29).

Gastro-özefageal reflüye bağlı larinkste ortaya çıkan kronik inflamasyon kronik larenjit ve kanser için etyolojik faktör olarak ileri sürülmüştür (14). pH monitörizasyonu ile özefageal probda pH'ın 4'ün altına düşmesi GÖR, bunu takip eden faringeal probda asit pH saptanması ise laringofaringeal reflü(LFR) olarak kabul edilmektedir (23,26).

Larinks kanseri ile GÖR arasındaki ilişki ilk olarak 1983'de Olson tarafından gösterilmiştir(30). Larinks kanseri etyolojisinde birden fazla faktörün olduğu gözönüne alındığında, bu faktörlerden sigaranın kanserojen etki mekanizmaları arasında reflüyü artırıyor olması da sayılabilir (31). Sigara kullanım öyküsü bulunmayan hasta gruplarında larinks kanseri ve GÖR hastalığı arasında pozitif ilişki olduğu

bildirilmiştir. Sigara içmeyen ya da uzun süre önce sigara kullanımını bırakmış glottik kanserli hastalarda çeşitli serilere göre %16 ile %48 arasında değişen reflü oranları saptanmıştır. LFR ses kısıklığı, globus faringeus, yutma güçlüğü, kronik öksürük ile karakterizedir (14).

Larinks kanserleri için herediter predispozisyon bu hastalarda saptanan yüksek Arilhidrokarbon hidroksilaz enzim seviyelerine bağlanmıştır. Polisiklik aromatik hidrokarbonların epoksitlere dönüşümüne neden olan bu enzim, özellikle sigara kullanımı söz konusu olduğunda kanser gelişme riskini arttırmaktadır (2). Larinks kanserli olguların yakın aile bireylerinde %7-15 oranında yüksek enzim seviyelerine rastlanmıştır (16).

Larinks kanserinde androjenlerin kanserojenik etkili, östrojenlerin koruyucu etkili olduğu ileri sürülse de bu görüşü destekleyen yeterli kanıt yoktur (15).

2.3. HELİCOBACTER PYLORİ

Helicobacter pylori; doku tropizmi göstererek, insanlar ve bazı yüksek primatlarda mide ve duodenumda kolonize olan spiral veya virgül şeklindeki gram negatif bir bakteridir. İlk olarak Bizzozero tarafından 1893 yılında köpek midesinde spiral bir mikroorganizma olarak gösterilmiştir. Goodwin ve ark. 1989 yılında bu mikroorganizmaya helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için *H.pylori* adını vermişlerdir (32,33).

İnsanlarda *H.pylori*'nin mide mukozasındaki asemptomatik kolonizasyonunun yanı sıra korpusdaki kolonizasyonu ülcersiz karın ağrısı, akut gastrit, kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, mide adenokanserler, ve MALT lenfomalar, antrumdaki kolonizasyonu da duodenal ülser ile sonlanabilmektedir. Kronik *H.pylori* enfeksiyonlarının GÖR ve atrofik gastrite bağlı olarak B vitamini absorpsiyonundaki yetmezlik sonucu kanamasız anemilere, B1 lenfosit aktivitesine bağlı olarak otoimmün hastalıklara yol açabileceği gösterilmiştir (34,35).

2.3.1. Helicobacter Pylori'nin Tarihçesi

20.yüzyılın başlarından itibaren insan ve hayvanların midesinde spiral şekilli bakterilerin varlığının bilinmesine rağmen, keşfedilmesi için 1982 yılında gastroenterolog Barry J.Marshall ve patoloğ J.Robin Warren'ın işbirliğini bekleyen *H.pylori* gerek mikrobiyolojik özellikleri gerekse yaptığı hastalıklar ve kanser etkeni

olduğu kanıtlanmış bir bakteri olarak çok popüler olmuştur. Buluşlarından 23 yıl sonra da Marshall ve Warren'a Nobel ödülünü getirmiştir (36).

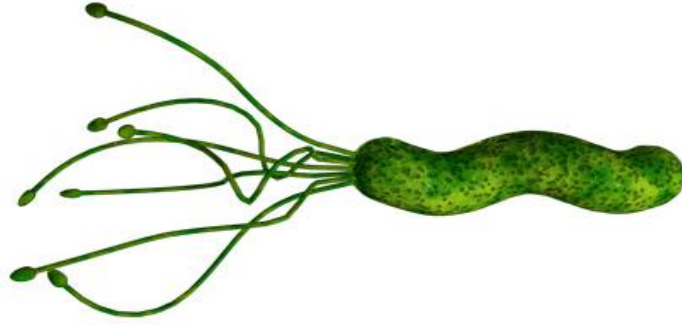
2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık %50'si H.pylori ile enfektedir (37). Helicobacter pylori'nin mide mukozasındaki prevalansı ve insidansı gelişmişlik oranlarına ve yaşa göre ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Genellikle sosyoekonomik olarak geri kalmış, çevre temizliği sorunlarını çözememiş, sağlıklı beslenme olanaklarından yoksun, taşıyıcıların yüksek oranda bulunduğu toplumlarda H.pylori enfeksiyonu sık görülmektedir (38,39). Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında bu bakteri ile enfekte olunmakta ve seropozitiflik oranları %80'lerin üstüne ulaşmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise bu oran %40'ların altına inmekte ve çocuklarda daha az karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde H.pylori enfeksiyonu prevalansı erişkinlerde %80, çocuklarda ise %64 olarak bildirilmektedir.(32,40) . Çocukluk döneminde birden fazla genotipik suş midede kolonize olabilir. Suşların çoğu spontan olarak yok edilirken, mide mukozasına ve konağın immün sistemine uyum sağlayan, anneden geçen genotip konakta kalıcı kolonizasyon gösterebilir (41). Yapılan çalışmalar H.pylori mide kolonizasyonu görülen taşıyıcıların en az %20'sinde 10 yıl içerisinde semptomatik bir hastalığın şekilleneceğini ve bakterinin yok edilememesi halinde hastaların %2-4'ünde 10 yıl içerisinde klinik tablonun mide kanserine dönüşebileceğini göstermektedir (42,35).

2.5. BULAŞMA YOLLARI

Helicobacter pylori'nin bulaş yolu kesin olarak bilinmemektedir. Günümüzde H. Pylori'nin majör rezervuarının insan olduğu düşünülmektedir. Muhtemel bulaş yolu fekal-oral veya oral-oraldir. H. pylori'nin dışkı, dental plak ve tükürükten izole edilmesi bu yollarla bulaşmayı desteklemektedir. Kontamine gıda ve suyun tüketilmesi ve endoskopların kullanılması gibi dolaylı yollarla bulaş olabilir. Genellikle çocukluk döneminde ailede anneden bebeğe bulaş yolu ile kazanılmaktadır. Enfekte annelerin çocuklarında enfekte olmayanlara göre beş kat daha fazla H.pylori enfeksiyonu görülmüştür. Anne sütündeki H. pylori üreaza karşı oluşan antikorların infantil dönemde bireyi kolonizasyondan koruduğu gösterilmiştir (43,44). Aile içindeki enfekte birey ile aynı yatak odasını ve yatağı paylaşmak, kalabalık aile ortamında yaşamak risk faktörüdür (45).

Helicobacter Pylori'nin Mikrobiyolojik Özellikleri



Resim 1. H. pylori'nin üç boyutlu görünümü

H. pylori gram negatif, spiral şeklinde, hareketli 0.5–0.9x3 µm boyutlarında bir bakteridir. İnsan patojeni olarak tanımlanmaktadır. Kültürde üremesi için mikroaerofilik ortama ihtiyacı vardır. Tek uçtan çıkan 4–7 adet flajeli sayesinde hareket eder (resim 1). Bakterinin dış membranı örtü şeklinde devam ederek flajelleri de kaplar. İdeal olarak 37 °C, %98 nemli ve %5–15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda 4–7 günde ürer(32,33).

2.6. PATOGENEZ

H. pylori esas olarak mide tip mukozaya yerleşir, duodenum ve özefagusta mide metaplazi olmadığı müddetçe kolonize olmazlar. Midede daha az asit içeren bir ortam olmasından dolayı antruma yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Düzensiz yerleşme eğilimindedir (46). Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirip çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkilerinden korur (32).

H. pylori üç temel mekanizma ile hasar meydana getirmektedir: 1) Direk toksin üretimi 2) Proinflamatuvar rol 3) Apoptoz ve hücre büyümesi. Salgıladığı üreaz enzimi midede mukozal hasarın bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Üreaz, mide mukoza yüzeyindeki üreyi, amonyak ve bikarbonata parçalar. Açığa çıkan amonyak mide mukozal epitel hücrelerine toksik olması yanında, mukozal yüzeyde pH'yı artırır ve mukus sekresyonu gibi mide epitel fonksiyonlarını da bozar. Nötrofil, lenfosit ve diğer inflamatuvar hücreler bölgeye göç eder, bölgesel ve sistemik antikor oluşumu ve hücresel yanıtın oluşmasıyla immün yanıt meydana gelir. H. pylori kendini öldürecek immün sistem ürünlerini direkt olarak etkisiz hale getirir; örneğin metiyonin sülfoksit redüktaz enzimi salgılayarak bakterisidal oksidatif stresle savaşı. H. pylori epitel hücrelerini doğrudan hasarlandırabileceği gibi bu hücrelerden proinflamatuvar sitokin (LTB₄, IL-1β, TNF- α,

IL-8) üretimini uyarabilir. Sonuçta T hücrelerinin hakim olduğu (özellikle Th-1) bir immün cevap meydana gelmektedir (46,47).

H. pylori'nin en önemli iki geni vacA ve cagA'dır. Sitotoksin ilişkili gen (CagA), Cag patojenite adası (Cag PAI) üzerinde yer alan yaklaşık 30 genden biridir. H. pylori suşlarının %80'inde CagA geni ile kodlanan sitotoksin bulunmaktadır. Cag A epitelyal proliferasyonla ilişkili bulunmuştur (vasküler endotelial büyüme faktörünün üretimini artırır). Diğer bir görevi ise epitel hücreleri arasındaki bağlantıyı bozarak bariyer fonksiyonunu bozmaktır. CagA pozitif suşların, CagA negatif suşlardan daha virülan olduğu, peptik ülser ve mide adenokanseri ile birlikteliğinin daha sık olduğu düşünülmektedir (48,49). Vakuolize edici toksin geni (VacA), CagA'dan farklı olarak tüm H. pylori türlerinde bulunur fakat sadece %65'inde aktif sitotoksin proteinini üretir, apoptozisi başlatır. Fare deneylerinde epitelyal hasar yaptığı gösterilmiştir (50). Proinflamatuvar rolünü diğer hücrelerden (ör: mast hücreleri) sitokin salınımını uyarak yapar. Ayrıca T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder. Helicobacter pylori'nin patojenik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. H. pylori'nin bazı patojenik özellikleri

Özellik	Etki
Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar.
Flajel	Hareketin etkin oluşunu sağlar.
Lipopolisakkaritler	GM3 ganglioizid ve Lewis B antijenlerine bağlanarak gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyonu sağlar.
Üreaz A ve B	Gastrik ortamda yaşam sürdürme
Katalaz	Gastrik ortamda ve muhtemelen fagositik vakuollerde H ₂ O ₂ ' den korunarak yaşama.
Fosfolipaz A ve B	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitelyum hücrelerinin hasarı
Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler (porinler)	Nötrofil ve mononükleer hücreleri H. pylori'ye çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlekinlerin salınması
Sitotoksin ile ilişkili gen (Cag A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor.
Isı şok proteinleri (HspA ve B)	Otoimmünitede rol oynar.

2.7. HELİCOBACTER PYLORİ’NİN TANISI

H. pylori enfeksiyonu tanısında pek çok girişimsel veya girişimsel olmayan tanı yöntemi uygulanabilir. Bunların hiçbiri tek başına H. pylori’yi saptamak için %100 duyarlı ve özgül değildir.

Tanı için kullanılan testler iki grupta incelenir. İnvaziv testler; biyopsi materyalinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri, hızlı üreaz testi ve polimeraz zincir reaksiyonunu içerir. Non–invaziv testler ise üre nefes testi, serolojik testler ve H. pylori dışkı antijen testidir (32) (Tablo 2).

Tablo 2.Tanısal Testler

İnvaziv Testler	Hızlı Üreaz Testi Histopatolojik İnceleme Kültür PCR	
Non-İnvaziv Testler	Direkt Testler	Dışkı Antijen Testleri
	İndirekt Testler	Üre Nefes Testi İmmünolojik Testler(seroloji, idrar, tükürük)

2.7.1. İnvaziv Testler

Hızlı üreaz testi: Endoskopi sırasında alınan antral biyopsi örnekleri üzerinde uygulanan bu test ucuz ve kolay bir tekniktir. Test kitinde bulunan üre, H. pylori’nin üreaz aktivitesiyle amonyak ve bikarbonata parçalanır. Ortam pH’sının artışı kitteki pH indikatörü sayesinde renk değişikliği oluşturur. Pozitif sonuçlar genellikle ilk bir saat içinde oluşur, bazılarında ise 24 saat beklenir (51). Campylobacter like organism (CLO) test geliştirilen ilk ticari hızlı üreaz testidir. Duyarlılık ve özgüllüğü %90’dan fazladır. Yersinia enterocolitica ve Proteus vulgaris gibi üreaz aktivitesine sahip olan diğer bakteriler bu testte genellikle oniki saat içinde pozitif sonuç verir, H. pylori için gereken süre ise bir saattir (32). Günümüzde hızlı üreaz testinin Pyloritek ve Hpfast gibi farklı formları geliştirilmiştir.

Histopatolojik inceleme: Antrumdan alınan biyopsi materyalinin Hematoksilen – Eozin, Giemsa, Warthin – Starry gibi boyama yöntemleriyle boyanarak ışık mikroskopunda H.

Pylori'nin taranması temeline dayanır (32,51). Bir araştırmada mide kanserli hastalarda Warthin – Starry boyama polimeraz zincir reaksiyonuna göre daha duyarlı bulunmuştur (52). Bu incelemeyle gastroduodenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikler de saptanabilir.

Bir başka histopatolojik inceleme yöntemi olan İHK boyamada ise H. Pylori'ye karşı monoklonal veya poliklonal floresan antikorlar kullanılır. Oldukça duyarlı ve özgül bir yöntemdir fakat maliyeti yüksektir (51).

Kültür: En güvenilir, fakat zor ve pahalı bir tanı yöntemidir. Oksijene duyarlı olan bakterinin laboratuara ulaştırılması ve ekimi uygun koşullarda ve hızlı olmalıdır. H. pylori kültürünün başarısı biyopsi örneğinin alımıyla ekimi arasındaki süreye ve oksijenle temasına bağlıdır. H. pylori seçici (antibiyotik içeren) ve seçici olmayan besiyerlerinde, mikroaerofilik ortamda 3-10 günde üretilmektedir. Kültürde patojenin tanımlanması enfeksiyonu saptamada en yüksek standardizasyona sahip yöntemdir. Kullanılacak besi yeri beyin–kalp infüzyon agar veya Columbia agar gibi zengin olmalı ve kan ya da serumla zenginleştirilmelidir. Üreyen bakteriler Gram, Giemsa veya Warthin – Starry yöntemleriyle boyanır. Bakterilerin üreaz, katalaz, oksidaz reaksiyonları araştırılır. Suşa ve hastaya özel antibiyogram olanağı sağlar. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Patojen hakkında en kapsamlı bilgiyi sağlar (53). Ayrıca antimikrobiyal duyarlılık testleri de uygulanabilir (51).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Bakteriye özgü 16S ribozomal RNA'nın amplifikasyonu temeline dayanır. Oldukça duyarlı ve özgüldür. Bu yöntemle CagA ve VacA genleri, bu genlerin birliktelik gösterdiği hastalıklar ve antibiyotik direnci araştırılabilir. Mide olmayan sıvılarda ve dışkıda H. Pylori DNA'sının saptanması ile non-invaziv olarak tanı konulabilir (32). Yanlış negatif sonucun olası sebepleri; örnekte bulunan bileşikler ile oluşturulan inhibisyon ve az sayıda bakteri bulunmasıdır. Single step PCR, nested PCR, biprobe FRET(Fluorescence Resonance Energy Transfer), real–time PCR gibi tiplerinin birbirinden farklı özellikleri vardır (52). Real–time PCR biyopsi materyallerinde H. Pylori taranmasında ve aynı zamanda klaritromisin duyarlılığı araştırılmasında en doğru sonuçları veren yöntemdir. Diğer geleneksel PCR yöntemlerine göre kısa çalışma zamanı, yüksek özgüllük ve kontaminasyon riskinin düşüklüğü gibi avantajları vardır (53).

2.7.2. Non-İnvaziv Testler

Direkt ve indirekt testler olarak iki farklı gruba ayrılır. Direkt testlerde H. Pylori varlığının direkt kanıtı olan antijeni dışkıda aranır. İndirekt testlerde ise enfeksiyon varlığı H. pylori'ye karşı oluşan antikorlar veya nefeste işaretli CO₂ gibi indirekt kanıtlarla aranır (54).

2.7.3. Direkt Testler

Dışkı antijen testleri: Poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılarak EIA (enzyme immunoassay) yöntemiyle gaitada H. pylori antijeninin saptanması temeline dayanır. Enfeksiyonun teşhisinde ilk olarak ve tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Poliklonal test yaygın olarak kullanılır, monoklonal test ise yeni tanımlanmış bir testtir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü kullanılan yöntemle göre değişmektedir (32,54).

2.7.4. İndirekt Testler

Üre nefes testi: H. pylori enfeksiyonunun tanısı için kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Oral yoldan alınan ¹³C veya ¹⁴C ile işaretlenmiş ürenin midedeki H. pylori'nin üreaz enzimi tarafından parçalanması ile ortaya çıkan karbondioksitin solunum yoluyla atılması esasına dayanır. ¹³C veya ¹⁴C ile işaretlenmiş kapsül oral yolla alındıktan 15dk. sonra CO₂ toplayıcı ajana 15-20 dakika üflenir. Kullanılan madde ¹⁴C ise sentilasyon sayacı ile, ¹³C ise kütle spektrometresi ile ölçüm yapılarak H.Pylori saptanır. ¹⁴C ucuz ve radyoaktiftir, ¹³C'ün radyoaktivitesi yoktur fakat pahalıdır. Duyarlılığı ve özgüllüğü %90–95'tir (51).

2.7.5. İmmünolojik testler

Serum, idrar ve tükürükte yapılabilir.

1. Serolojik testler: Serolojik yöntemler her yaş grubunda ve özellikle seroepidemiolojik çalışmalarda en sık kullanılan girişimsel olmayan tanı yöntemleridir. H. pylori'ye karşı oluşan IgG yapısındaki antikorlar ELISA yöntemiyle saptanmaktadır. Anti-H. pylori IgG antikorlarının aranması temeline dayanır. Epidemiyolojik araştırmalarda ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır fakat aktif enfeksiyon ile bakteriyle daha önceki karşılaşmayı ayırt edemez. Antikor düzeyleri uzun süre kanda bulunur. Tedavi edilmiş hastalarda bu persistan antikorlar yanlış pozitif değerlendirmelere yol açabilir. Bu yüzden tedavi öncesi ve sonrası alınan serum

örnekleri aynı anda kantitatif olarak değerlendirilirse eradikasyonun başarılı olup olmadığı değerlendirilebilir. Günümüzde kullanımda olan birçok seroloji kitinin duyarlılığı %100'e, özgüllüğü ise %95'e ulaşmaktadır (32,54).

2. İdrar incelemeleri: İdrarda anti H. pylori IgG antikorlarının aranması temeline dayanır. Urinelisa ve Rarirun olmak üzere iki tipi vardır. Kullanımı kolaydır. Araştırmalarda genellikle duyarlılığı yüksek özgüllüğü düşük bulunmuştur. Yazarlar bu düşüklüğü total IgG'nin idrarda yüksek seviyelerde olmasına bağlamaktadırlar (53).

3. Tükürük incelemeleri: Tükürükte Anti H. pylori IgG antikorlarının aranması H. Pylori teşhisinde oldukça yetersiz bulunmuştur (52).

Helicobacter pylori'nin tanısında kullanılan testlerin yorumlanması tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. H.pylori tanısında kullanılan testler ve yorumlanması

Metot	Örnek	Yorum
Hızlı serolojik	Serum	Var ya da yok şeklinde 10 dk. da sonuç
Labaratuarda yapılan serolojik testler (ELISA)	Serum Mide sıvısı Dışkı	Antikor titrasyonunu gösterir
Üre nefes testi	Nefes	¹³ C' de radyasyon yok, pahalıdır. ¹⁴ C daha ucuzdur.
Biyopside üreaz testi (CLO test)	Mide	20 dk. da sonuç alınabilir ama biyopsi gerekir.
Histoloji (Giemsa, Hematoksilen-eozin, immünohistokimyasal analiz)	Mide mukozası	Basit ve oldukça kesindir, tekrarlanabilir.
Kültür (biyopsi)	Mide mukozası	Uzun sürer, pahalıdır.
Kültür (dışkı)	Dışkı	Antibiyotik duyarlılık testleri için araştırma amaçlı.
PCR	Dışkı, mide biyopsi örneği, mide suyu, dış taşları	Araştırma amaçlıdır.
HpSA (H.pylori dışkı antijen testi)	Dışkı	Dışkıda H. pylori antijenini saptayan ELISA testidir.

2.8. H. PYLORİ’NİN TEDAVİSİ

H. pylori enfeksiyonu, uzun dönemde peptik ülser, mide kanseri gibi bazı ciddi hastalık riskleri taşıdığından ve bulaşıcı olduğundan mutlaka tedavi edilmelidir. Günümüzde tartışmalar kime test yapılacağı konusundadır. Çoğu görüşler hazımsızlık problemi olan hastaların test edilmesi ve enfekte hastaların tedavi edilmesi yönündedir (55). Enfeksiyon tedavi edilmeyince peptik ülser gelişeceği düşünülür. Ülsersiz seyreden hazımsızlık problemi olan çoğu hasta semptomatik olarak H. pylori tedavisinden fayda görmez. Kimin tedaviden fayda göreceğini önceden ayırt eden bir metod olmadığından çoğu klinisyen test-tedavi metodunu seçer (56,57). H. pylori’nin standart üçlü tedavisi; bizmut bileşiği veya proton pompa inhibitörü (lansoprazol 30 mg. günde iki defa veya omeprazol 20 mg. günde iki defa) + klaritromisin 1000 mg (2 eşit dozda) + amoksisilin 2000 mg (2 eşit dozda). En iyi sonuçlar 14 günlük tedavi süresiyle alınmıştır (%95 iyileşme oranı) (56).

3. HASTALAR ve YÖNTEMLER

Bu araştırma Haziran 2009-Aralık 2010 tarihleri arasında Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'nde kesitsel (cross-sectional) olarak yapıldı. Araştırma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurul (11.01.2010 tarih ve 2010/72 sayılı) onayı alındı.

3.1. HASTALAR

Larinks YHK'leri ile H.pylori ilişkisini değerlendirmek amacıyla, ses kısıklığı, nefes darlığı, öksürük...vb. şikayetlerle polikliniğimize başvuran, yaşları 27-70 arasında değişen, H.pylori'ye yönelik yaşamının herhangi bir döneminde eradikasyon tedavisi almamış 12'si kadın 47'si erkek olmak üzere toplam 59 hasta araştırmaya alındı. Endoskopik larinks muayenesinde larinks patolojisinden şüphelenilen hastalara GAA direkt larinks muayenesi yapıldı. Sınırlı, benign görünümdeki lezyonlara total eksizyon uygulanırken, malign görünümlü lezyonlardan yeterli hacimlerde olmak üzere punch biyopsi alındı. Alınan doku örneklerinin Patoloji AD'da gerçekleştirilen histopatolojik incelemesi sonucunda 59 hastadan 31' ine malign larinks patolojisi (YHK), 28' ine benign larinks patolojisi (polip, nodül) tanısı kondu. Benign larinks patolojisi olan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi. Her iki gruptan alınan biyopsi örnekleri parafin bloklara gömülerek saklandı.

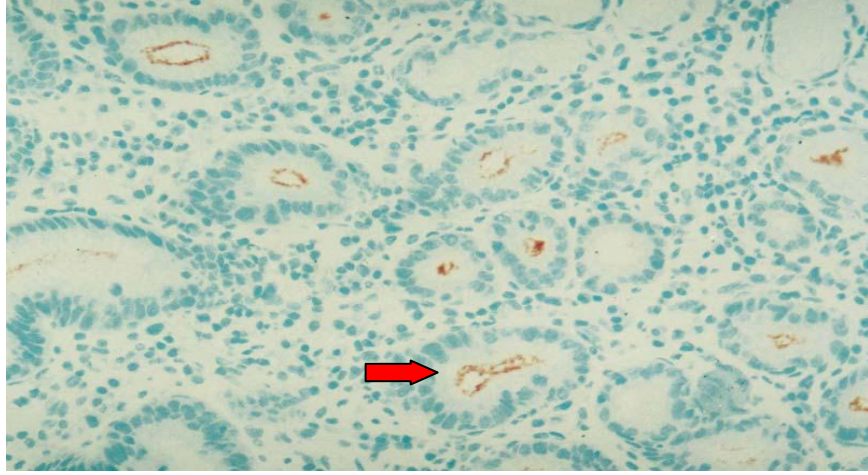
Çalışmaya alınan hastaların tamamında H.pylori enfeksiyonu üç farklı yöntemle araştırıldı. İmmünohistokimyasal boyama ile benign ve malign larinks dokusunda H.pylori antijeni varlığı araştırıldı, serolojik incelemede geçirilmiş enfeksiyonu

göstermek amacıyla ELISA testi ile anti-H.pylori IgG antikor titresi ölçüldü, üre nefes testi ile de midede aktif H.pylori enfeksiyonu araştırıldı.

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyama ile H.pylori'yi göstermek için streptavidin biotin peroksidaz (Str.ABC/HRP) yöntemi uygulandı. İmmünohistokimyasal boyama tarafımızca bu konuda deneyimli biyolog gözetiminde gerçekleştirildi. Parafine gömülü örneklerden, lizinli lamlara 4µm kalınlığında kesitler alındı ve 60°C'de etüvde bir saat bekletildi. Ardından kesitler üç ayrı ksilende beşer dakika ve iki ayrı alkolde onar dakika bekletilerek hidrate edildi. Sonrasında hidrojen peroksidaz aktivitesini baskılamak için %3 H₂O₂ (metanol)'de 10 dakika bekletildi. Maskelenen antijenleri açığa çıkarmak için mikrodalga fırında 160 W güçte 20 dakika Citrate Buffer (pH 6.0) ile muamele edildi. Oda ısısında soğutulan lamlar PBS ile yıkandı. Özellikle olmayan boyanmayı engellemek için lamlara Ultra V Block (UltraVision Detection System; TR-015-HD; Lab Vision) damlatıldı ve beş dakika bekletildi. Ardından 1/500 konsantrasyonundaki antikor (Ab-1; RB-1875-P; Lab Vision) damlatılarak oda ısısında 60 dakika inkübe edildi. İki ayrı PBS ile yıkanan kesitlere sırasıyla biotinlenmiş sekonder antikor ve streptavidin peroxidaz (UltraVision Detection System; TR-015-HD; Lab Vision) uygulanarak 10'ar dakika bekletildi. Son aşamada kromojen olarak DAB kullanıldı, Mayer Hematoksilen ile yapılan zıt boyamanın ardından lamlar sulu kapama maddesi ile kapatıldı. Lamlar ışık mikroskopunda incelenerek benign ve malign larinks dokularının yüzeyinde H. Pylori antijeninin varlığı araştırıldı. Kontrol olarak H. pylori gastriti olan bir hastanın antral mukozasından alınan biyopsi materyalleri de aynı işlemlere tabi tutularak ışık mikroskopunda incelendi ve H. Pylori'nin pozitif olduğu görüldü (Resim 2). Bütün biyopsi örnekleri, sindirim sistemi hastalıklarında uzmanlaşmış tek bir patolog tarafından incelendi.



Resim 2. Referans olarak kabul edilen mide antrum mukozasında immünohistokimyasal analiz yöntemi ile *H. pylori* pozitifliği ok ile işaret edilmiştir.

3.2.2. Üre Nefes Testi

Üre nefes testi için Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD.'dan destek alındı. Üre nefes testi uygulamasında “Heliprobe” sistemi kullanıldı. Bu sistem 1 μ Ci 14 C-Üre Kapsül (HELICAP), kuru sistem CO₂ toplama kartuşu (HELIPROBE-BREATH CARD) , özel sayım sisteminden (HELIPROBE-ANALYSER) oluşmaktadır. Hastalar öncelikle son bir ay içerisinde antibiyotik, son iki hafta içerisinde analjezik-antiinflamatuvar, antiasit, H₂ reseptör blokörü, proton pompa inhibitörü kullanıp kullanmadıkları açısından sorgulandı. İlaç kullanımı olan hastalar ilaç alımına yaklaşık 3 hafta ara verdikten sonra test için çağırıldı. Kullanmadığını belirten hastalara yaklaşık 6 saat açlık sonrasında 14 C üre kapsül iştirildi, 15 dakika sonrasında kartuşa 4-5 dakika üfleme istendi, kartuşdaki renk kırmızıdan sarıya dönünce üfleme işlemi sonlandırıldı. Kartuşlar özel sayım cihazında analiz edildi. Analiz sonucu grade 0-negatif, grade 1-şüpheli, grade 2-pozitif olarak kabul edildi. Üre nefes testi yapılışı ve özel sayım cihazı resim 3’de gösterilmiştir.



Resim 3. Üre nefes testi yapılışı ve özel sayım cihazında analiz işlemi

3.3. SEROLOJİK DEĞERLENDİRME

Serolojik değerlendirme için hastaların tamamından açlık serum örneği alındı. Kan örnekleri örnek alma merkezinde alındıktan sonra bu örnekler testler uygulanıncaya kadar seroloji laboratuvarında -20°C 'de depolandı ve üreticinin verdiği talimatlar uygulanarak ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile test edildi. Euroimmune (Lübeck, Almanya) marka ELISA kiti kullanıldı. ELISA için sınır değeri 20 U/ml olup bu değerden daha düşük antikor konsantrasyonları seronegatif, daha yüksek olanlar ise seropozitif olarak kabul edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 15.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında pearson ki-kare analizi ve nümerik değişkenlerin karşılaştırılmasında student-t testi yapıldı. Verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Malign olma durumunu etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi için tekli ve çoklu ikili lojistik regresyon analizi yapıldı. Çoklu ikili lojistik regresyon analizinde backward yöntemi kullanıldı. $P<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hasta sayısı 59 olup hastaların 48 (%81.4) i erkek, 11 (%18.6)' i kadındı. Hastaların genel olarak yaş ortalaması 50.6 ± 10.4 (27-70) olarak bulundu. Malign olanlarda yaş ortalaması 56.2 ± 7.6 iken, benign olanlarda yaş ortalaması 44.5 ± 9.8 olarak bulundu. İki grupta yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır ($p < 0.001$).

Hastaların sayısı, yaşı, cinsiyeti, sigara içme öyküsü, seroloji ve üre nefes testi sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal analiz sonucu çalışmaya alınan hastaların tamamında negatif olarak değerlendirildiği için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmaya alınan hastaların 31 (52.5)'i malign (yassı epitel hücreli kanser), 28 (47.5)'i benign (polip, nodül) larinks patolojisine sahipti. Hastaların 45 (%76.3) 'inde sigara içme öyküsü pozitif. Hastaların büyük çoğunluğunda (%93.2) serolojik olarak anti-Hylori Ig-G antikoru sonucu pozitif olarak ölçülürken, üre nefes testi 40 hastada (%67.8) pozitif olarak ölçüldü (Tablo-1).

Çalışmaya alınan hastalara ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	N (%)
Larinks Patolojisi	
Malign	31 (52.5)
Benign	28 (47.5)
Cinsiyet	
Kadın	11 (18.6)
Erkek	48 (81.4)
Sigara kullanımı	
İçiyor	45 (76.3)
İçmiyor	14 (23.7)
Seroloji	
Pozitif	55 (93.2)
Negatif	4 (6.8)
Üre Nefes Testi	
Pozitif	40 (67.8)
Negatif	19 (32.2)
*Yaş, (Ortalama±SS)	50.6 ± 10.4

* Ortalama±SS; Standart Sapma

Larinks patolojisi malign ve benign olanlarda değişkenlerin karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Larinks patolojisi malign ve benign olanlarda değişkenlerin karşılaştırılması

	Larinks Patolojisi		P
	Malign (n=31)	Benign (n=28)	
	n(%)	n(%)	
Seroloji, n(%)			
Pozitif	28(90.3)	27(96.4)	0.614
Negatif	3(9.7)	1(3.6)	
Üre Nefes Testi, n(%)			
Pozitif	17(54.8)	23(82.1)	0.030
Negatif	14(45.2)	5(17.9)	
Sigara, n(%)			
İçiyor	29(93.6)	16(57.1)	0.002
İçmiyor	2(6.4)	12(42.9)	
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	2(6.4)	9(32.1)	0.0018
Erkek	29(93.6)	19(67.9)	
Yaş, Ort±SS	56.2±7.6	44.5±9.8	<0.001

Ort, Ortalama; SS, Standart Sapma

Seroloji malign olanların %90.3'ünde pozitif bulunurken benign olanların %96.4'ünde pozitifdir. Seroloji pozitifliği bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Üre nefes testi malign olanların %54.8'inde pozitif iken benign olanların %82.1'inde pozitifdir. Üre nefes testi pozitifliği bakımından iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Malign olanların %93.5' i sigara içerken benign olanların %57.1'i içmektedir. Sigara içme açısından iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0.01$).

Malign olanların %93.5'i erkek hastalardan oluşmakta iken benign olanların %67.9'u erkek hastadır. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0.001$).

Değişkenlerin malign larinks patolojisi gelişimi açısından risk faktörü olup olmadığını belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı (Tablo 6).

Tablo 6. Malign olma durumunu etkileyen risk faktörlerinin tekli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Odd's Oranı(OR)	OR için Aralığı Alt Sınır	%95 Güven Üst Sınır
Seroloji Pozitif Negatif	1 2.893	0.283	29.558
Üre Nefes Testi Pozitif Negatif	1 3.788	1.143	12.555
Sigara İçmiyor İçiyor	1 10.875	2.159	54.766
Cinsiyet Kadın Erkek	1 6.868	13.35	35.328
Yaş	1.166	1.075	1.265

Seroloji pozitifliği ve üre nefes testi pozitifliği tekli lojistik regresyon analizinde risk faktörü olarak bulunmadığı için çoklu analize alınmadı.

Bu analizler sonucu risk faktörü olarak kabul edilenler (yaş, cinsiyet, sigara) çoklu lojistik regresyon analizine alınmış ve sonuçlar Tablo 7' de verildiği gibi bulunmuştur.

Tablo 7. Malign olma durumunu etkileyen risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon sonuçları

Risk Faktörleri	Odds Oranı (OR)	OR için % 95 Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	1.172	1.071	1.283
Sigara			
İçmiyor	1		
İçiyor	12.564	1.991	79.275

Yaş, cinsiyet ve sigara değişkenleri çoklu lojistik regresyona alındığında larinks için yaş ve sigara risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre yaş bir yıl arttığında bir hastanın larinks patolojisinin malign olma riski 1.172 kat artmaktadır (OR: 1.17, %95 GA:1.07-1.265). Çoklu lojistik regresyon sonucuna göre sigara içenlerde larinks patolojisinin malign bulunma riski içmeyenlere göre 12.56 kat daha fazladır (OR: 12.56, %95 GA:1.99- 79.27).

5. TARTIŞMA

Larinks kanserleri insandaki tüm malign tümörlerin % 2-3'ünü oluşturur. Baş-boyun bölgesinde en sık görülen malign tümörler olup yaklaşık % 25 oranında görülürler (27). Larinks kanserlerinin %95'den fazlası yassı epitel hücreli kanserlerden oluşmaktadır(28).

Bu tümörler, genellikle hayatın 5. dekadında veya daha ileri yaşlarda görülür ancak daha genç yaşta olgular da bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaş ortalaması 56.2 olarak saptandı. Yassı epitel hücreli larinks kanseri en çok erkek popülasyonunda görülmekte olup larinks kanserli hastaların % 96'sını erkekler oluşturmaktadır. Kadınlarda 1950' li yıllardan itibaren giderek artan bir insidans söz konusudur. Bizim çalışmamızda larinks kanserli olguların % 93,6'ı erkek %6,4'ü kadın idi.

Multifazik ve multifaktöriyel etyopatogeneze sahip larinks tümörlerinde sigara bağımlılığının en sık görülen bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir (29). Bizim çalışmamızda larinks kanseri olan hastalarda sigara kullanımının %93.6 olarak saptanması literatürle uyumlu olarak bu bilgiyi desteklemektedir.

Helicobacter pylori tüm dünyada en sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenlerinden biridir. Bazı Afrika ülkelerinde enfeksiyon oranı %95'in üzerindedir (58). Normal popülasyonun %70'inin *H.pylori* açısından seropozitif olduğu ve yaşamları boyunca asemptomatik kalabildiği bilinmektedir (4,59). *H.pylori* ile mide kanseri patogenezi arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konmuştur (60). *H.pylori*'nin mide mukozasında kolonize olarak kronik gastrite yol açtığı, diffüz ve intestinal tip mide kanseri, MALT

lenfoma gelişiminde rol oynayabileceği bilinmektedir (61,62). Genellikle hijyen şartlarının kötü olduğu ve *H. pylori* infeksiyonunun erken yaşlarda edinildiği durumlarda gelişen antral gastrit zaman içinde gastrik atrofiye yol açmakta, bunun sonucunda oluşan intestinal metaplazi ve hipoklorhidri ileri yaşlarda mide kanseri gelişmesi için uygun ortam oluşturmaktadır. *H. pylori* ile meydana gelen kronik inflamasyon sonucu, midede intestinal tip epitelin normal mide mukozasının yerini alması ile asit sekresyonu azalmakta ve diğer bakterilerin midede kolonize olmasına uygun ortamı sağlamaktadır. Bu bakteriler nitratları nitrite dönüştürmekte ve karsinogenik olarak kabul edilen nitrozaminlerin oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Yine ileri sürülen diğer bir mekanizma ise, kronik inflamatuvar hücrelerden salınan superoksit ve nitrikoksitin, nitrozaminlerin reaktif olmasını sağlayarak karsinogenik etki göstermesidir(63). *Helicobacter pylori*'nin mide mukozasında kronik inflamasyonun erken fazında hücre proliferasyonunu ve apoptozisi indüklediği, malign dönüşüm sırasında ise apoptozisi inhibe ettiği, hücresel proliferasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmalarda *H.pylori*'ye bağlı gelişen mide epitel hücre proliferasyonundaki artış kanser gelişimi açısından en önemli faktör olarak tanımlanmıştır(8,64). *Helicobacter pylori* infeksiyonu tüm dünyada yaygın olması ve çok fazla sayıda insanı etkilemesine karşın, infekte hastaların ancak küçük bir bölümünde mide kanseri gelişmesi, özel bakteriyel ürünlerin salınmasına, konağın bakteriye cevabındaki farklılıklara ya da konak ve bakteri arasındaki etkileşim farklılıklarına bağlı olabilir(65) .

Mide, *H.pylori* açısından doğal rezervuar olmakla birlikte yapılan bazı çalışmalarda tonsil, jinja ve dental plakların da *H.pylori* açısından rezervuar oluşturabildiği gösterilmiştir(66). Larinks kanseri gelişiminde etyolojik ajan olduğu gösterilen HPV'ün de larinkste yerleşerek hücre proliferasyonunda artışa yol açtığı ve patogeneze rol aldığı gösterilmiştir (16). Human Papilloma Virüs, öncelikle bütün epidermal tabakalarda aşırı proliferasyon, akantoz, parakeratoz ve hiperkeratoza, sonrasında da hücre çekirdeğine girerek şiddetli displazi ve karsinogeneze yol açabilmektedir(67). *Helicobacter pylori*'nin de HPV'e benzer şekilde larinks mukozasında kolonize olarak epitel hücre proliferasyonunda artışa ve kanser gelişimine yol açabileceği düşüncesi ile kronik *H.pylori* enfeksiyonunun mide dışı hastalıklarla ilişkisini ortaya koymaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. *H. pylori*'nin tükürük ve dental plaklarda gösterilmiş olması üst solunum ve sindirim sisteminde de kolonize olabileceği

ihtimalini akla getirmektedir(68). Gastroözefageal reflüsü olan kişilerde mide sıvısı kolaylıkla solunum yollarına ulaşabilmektedir. Mide sıvısında H.pylori'nin olması durumunda solunum sisteminin bu bakteri ile kontamine olması ve burada inflamasyonu tetiklemesi mümkündür. El-serag ve ark.'ın(69) yaptığı bir çalışmada yaş, cinsiyet ve sigara kullanımından bağımsız olarak laringofarengeal kanser gelişme riski GÖR bulunan hastalarda artmış olarak bulunmuştur. Kulak Burun Boğaz hastalıkları ile ilgili yapılan birçok çalışmada H.pylori'nin nazal polip ve adenotonsiller dokuda varlığı ve orofarinks ve larinks hastalıkları ile ilişkisi araştırılmıştır(70). Larinks de üst solunum sisteminin bir parçası olduğundan son yıllarda larinks kanseri ve H.pylori arasındaki ilişkiyi göstermek amacı ile bazı çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Çalışmaların bir kısmında larinks kanseri gelişimi ile H.pylori arasındaki ilişki desteklenirken (4,5,9) bazılarında ilişki olmadığı belirtilmiştir (3,6,7,8,9,71) (Tablo 8). Bu çelişkili sonuçların kullanılan yöntemlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Zira H.pylori'nin tanısında kullanılan metodların duyarlılık ve özgüllükleri arasında farklılık bulunmaktadır. Genel olarak H.pylori enfeksiyonunu göstermeye yönelik iki tip tanısal test uygulanmaktadır: invaziv ve non-invaziv testler. Non-invaziv testler üre nefes testi, seroloji ve dışkı antijen testini, invaziv testler ise hızlı üreaz testi, PCR, kültür ve histopatolojik incelemeyi içermektedir.

Konu ile ilgili sınırlı olarak çalışılmış testlerden biri hızlı üreaz testidir. Bu testin farklı dokularda H.pylori'yi tesbit etmeye yönelik duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %98 olarak bulunmuştur. Masoud ve ark.nın (71) yaptığı çalışmada larinks kanseri tanısı almış 44 hasta ve kontrol grubu olarak 30 benign larinks patolojisi olan hasta grubundan alınan larinks biyopsi örnekleri hızlı üreaz testi ve histopatolojik olarak değerlendirilmiş. Hasta gruplarının hiçbirinde H.pylori'nin varlığı gösterilememiş ve çalışmanın sonucunda larinks kanseri ile H.pylori arasında ilişki kurulamamıştır.

Tokunaga ve ark.(72), direkt tanı yöntemlerinden hızlı üreaz testinin orta dereceli ve ağır enfeksiyonlarda duyarlılık ve özgüllüğünü yüksek bulmuşlardır. İlimli enfeksiyonlarda ise yanlış negatif sonuçlarının olabileceğini ve hızlı üreaz testinin tek başına yeterli olmayacağı kanaatine varmışlardır. Yazarlar testin giemsa boyamayla birlikte değerlendirilmesinin daha doğru sonuç vereceğine işaret etmişlerdir. Testin bir diğer önemli dezavantajı larinks dokusunun H.pylori dışında üreaz enzimi içeren diğer ajanlarla da kontamine olabileceğidir (Corynebacterium sp., Haemophylus sp.,

streptococcus salivarius, Candida sp., vb)(73). Bu nedenle diğer bulgular olmadan larinks dokusunda üreaz pozitifliği H.pylori'nin varlığı açısından yeterli kabul edilmemelidir. Hızlı üreaz testinin tanıda yanlış negatif ve pozitif sonuçlara yol açabilmesi ihtimalinden dolayı çalışmamızda tanısal test olarak kullanılmasını uygun görmedik. Ayrıca hızlı üreaz testinin, H. pylori'nin mideye göre daha az sayıda bulunduğu düşünülen mide dışı lokalizasyonlarda varlığının araştırılmasında yeterince güvenilir olmadığı kanısındayız.

Literatürde bizim çalışmamızla aynı amaç için kullanılmış bir diğer tanısal test olan PCR tekniği larinks kanser dokusunda H.pylori genomunu araştırmak amacıyla Titiz ve ark. (9) tarafından yapılmıştır. Çalışma 21 larinks yassı epitel hücreli kanser ve 19 benign larinks patolojisi tanısı almış toplam 40 larinks biyopsi örneği üzerinde yapılmış, 21 malign tanıli örneklerin 17 (%80.9)'sinde PCR sonucu pozitif alınırken, benign tanıli örneklerin hiçbirinde pozitif sonuç elde edilememiştir. Araştırmada enteresan bir bulgu larinks kanserli hastaların tümöral dokularında normal dokuya oranla anlamlı derecede düşük bulunan bakteri pozitifliğidir (%76 - %43). Hem tümöral hem normal dokuda ise pozitiflik oranı %38.1 olarak bulunmuştur. PCR duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir metod olmakla birlikte bu tanı yönteminin duyarlılığı inceleme yapılan primere, DNA'nın kaynağına ve bakterinin sayısına bağlı olarak değişmektedir(74). Ayrıca PCR'da canlı ve ölü bakteri ayrımı yapılamamaktadır (60). Bu nedenle dokuda bakterinin geçici bir kontaminasyon mu yoksa kolonizasyon mu olduğunun ayrımı yapılamamaktadır. Helicobacter pylori'ye yönelik tanısal testlerin karşılaştırılması amacıyla Ashton ve ark.(74) tarafından yapılan bir çalışmada İHK boyamanın duyarlılığı PCR'dan daha yüksek olarak bulunmuştur. PCR tekniğinin diğer dezavantajları, pahalı ve sonuçların yorumlanmasının zor olmasıdır. Biz çalışmamızda bir taraftan duyarlılığının yüksek olması, diğer taraftan maliyetinin düşük olması ve sonucun yorumlanmasının kolaylığı nedeniyle İHK boyama yöntemini tercih ettik

Helicobacter pylori'nin üst solunum sisteminde kolonize olduğunun bildirildiği ilk dönemlerde araştırmacılar H.pylori enfeksiyonunu göstermek için genellikle tek tanı metoduna bağlı kalmışlardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tanının güvenilirliğini arttırmak açısından aynı çalışma içerisinde birden fazla test kullanılmaya başlanmıştır (66). Tanısal testlerin kullanımında çeşitlilik olmasının çalışmanın sonucunun güvenilirliğini arttıracak düşüncesiyle biz de çalışmamızda malign larinks

patolojisi ile H.pylori arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla seroloji, üre nefes testi ve histopatolojik inceleme olmak üzere 3 ayrı tanısal test uyguladık. Bizim çalışmamız larinks YHK ile H.pylori ilişkisini değerlendirmeye yönelik tanı yöntemlerinin çeşitliliği açısından bugüne kadar yapılmış olan en geniş kapsamlı çalışmadır. Çalışmamızda malign (YHK) ve benign (polip,nodül) larinks patolojisi olan hastalarda serolojik olarak anti-H.pylori IgG antikoruna baktık, eşzamanlı olarak aynı hasta grubuna üre nefes testi yaptırdık, hastalardan elde edilen biyopsi örneklerinde oldukça duyarlı ve özgül bir yöntem olan İHK boyama yöntemi ile H.pylori antijenini araştırdık.

Helicobacter pylori enfeksiyonunda lokal ve sistemik immün yanıt oluştuğu bilinmektedir. Bu temel felsefeye dayalı olarak geliştirilen seroloji testlerinin duyarlılığı %50-%96 arasında değişirken, özgüllüğü %83-%100 arasındadır(75). Avrupa’da 2004 yılında yapılan çok merkezli bir araştırmada seroloji testleri duyarlılık sıralamasında ikinci olmuştur. Yaş arttıkça duyarlılığın da arttığı gözlenmiştir (76). Pozitif seroloji önceden kalınan maruziyeti de gösterebilmektedir. Serolojik yöntemler her yaş grubunda ve özellikle sero-epidemiolojik çalışmalarda en sık kullanılan tanı yöntemleridir. Ancak bu sonucun bakterinin kolonize olduğu doku ile ilişkisi yoktur. Literatürde larinks kanseri ile H.pylori ilişkisini göstermek amacıyla yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Grandis ve ark.nın (6) yaptığı çalışmada dokuzu larinks kanserinden oluşan baş-boyun kanserli toplam 21 vaka ve 21 kişilik kontrol grubu arasında seroloji pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (%57-%62). Aygenç ve ark.nın (4) yaptığı çalışmada anti-H.pylori IgG antikor larinks kanseri olan 26 hastanın 19’unda (%73), larinks kanseri olmayan 32 kişilik kontrol grubunun 13’ünde (%40) pozitif olarak ölçülmüştür. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve H.pylori’nin larinks kanseri gelişiminde rol oynadığı kanaatine varılmıştır. Ancak bu çalışmada midedeki kolonizasyonun da seropozitifliğe yol açabileceği göz ardı edilmiştir. Rubin ve ark.’nın (5) yaptığı serolojik araştırmada larinks displazisi veya baş-boyun kanserine sahip 61 kişilik hasta grubunda 46-61 yaş arası hastalar diğer yaş grubundaki hastalarla karşılaştırılmıştır. Kanserli hastalarda H.pylori antikorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak ölçülmesine rağmen (%63-%40.7) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Nurgalieva ve ark.nın (68) yaptığı bir diğer çalışmada anti H.pylori IgG antikorunun seropozitiflik insidansı larinks kanserli hasta grubu ile kontrol grubu arasında benzer olarak elde edilmiştir (%32.8-%27). En son 2008 yılında Rezaii ve ark.’nın(77) 70 larinks kanserli, 28 hipofarinks kanserli ve 105

sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı serolojik çalışmada seroloji pozitifliği larinks ve hipofarinks kanserli vakalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda H.pylori laringofarengeal kanser gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Literatürde larinks kanseri ile H.pylori arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan toplam beş serolojik çalışmanın ikisinde sonucun anlamlı olarak çıkması, testin özgüllüğünün yüksek olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle serolojik incelemelerin çalışmamıza katkı sağlayacağını düşünerek araştırmamızda kullanmayı uygun gördük. Bizim çalışmamızda genel olarak hastaların %93.2’inde seroloji testi pozitif olarak ölçüldü. Malign olanların %90.3’ünde seroloji testi pozitifken benign olan kontrol grubunun %96.4’ünde pozitif olarak ölçüldü. Seroloji pozitifliği bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Yapılan istatistiksel analiz sonucu seroloji pozitifliği larinks kanseri gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilmedi. Gelişmekte olan ülkelerde H.pylori prevelansının %80’in üzerinde olduğu bildirilmektedir(78). Bizim çalışmamızda her iki grupta da yüksek olması toplumumuzda H.pylori enfeksiyonunun prevelansının yüksekliği ile izah edilebilir. Diğer taraftan Erzin ve ark.ın(79) hazımsızlık problemi olan 152 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada IgG-ELISA seroloji testinin duyarlılığı %97, özgüllüğü %67, tanılal doğruluğu ise %93 bulunmuştur. Tüm bu bulgular H. Pylori enfeksiyonunun birincil tanısında, anti-H. pylori ELISA seroloji testinin özellikle ülkemizde uygun bir yöntem olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız ikinci tanı yöntemi olan üre nefes testi non-invaziv testler içerisinde güvenilirliği en yüksek test olması yanında uygulanım kolaylığı, ucuz, tekrarlanabilir ve doğru sonuç vermesinden dolayı son yıllarda ‘altın standart’ olarak kabul görmektedir. Üre nefes testinin duyarlılığı ve özgüllüğü %95-%100 arasında değişmektedir (80). Üre nefes testi, 2004 yılında Avrupa’da çocuk ve genç erişkinler üzerinde yapılan çok merkezli bir araştırmada H. pylori teşhisinde en iyi non-invaziv test olarak bildirilmiştir. Testin duyarlılığı %96, özgüllüğü %97 oranında saptanmıştır(76). Çalışmamızda üre nefes testi pozitifliği malign hasta grubunda %54.8, kontrol grubunda %82.1 pozitif olarak bulundu, iki grup arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda üre nefes testi pozitifliğinin malignite açısından anlamlı olmadığı kanaatine varıldı. Benign ve malign larinks patolojileri ile H.pylori arasındaki ilişkiyi değerlendirmek açısından üre nefes testi ile bugüne kadar yapılan bir çalışmaya rastlayamadığımız için bir karşılaştırma

yapamamaktayız. Bir taraftan testin günümüzde ‘altın standart’ olarak kabul edilmesi, diğer taraftan toplumda H.pylori prevalansının yüksekliği ile paralel şekilde benign hasta grubunda test pozitifliğinin yüksek, malign olgularda ise düşük olarak çıkması larinks kanseri ile H.pylori arasında ilişki olmadığı anlamına gelebilir.

Çalışmamızda kullandığımız bir diğer tanısal test olan İHK boyama da tanıda özgüllüğü oldukça yüksek bir yöntemdir (duyarlılığı %72-94, özgüllüğü %90). Dokuda çok az miktarda bakteri varlığında dahi pozitif sonuç verme özelliğine sahiptir(81). Campylobacter jejuni, Campylobacter coli gibi bakterilerle çapraz reaksiyon vermemesi önemli bir avantaj oluşturmaktadır. Oldukça duyarlı ve özgül bir yöntem olan histopatolojik inceleme larinks kanseri ve H.pylori ilişkisini değerlendirmek amacıyla bugüne kadar sadece birkaç çalışmada uygulanmıştır. Akbayır ve ark.(8) 50 malign, 50 benign larinks biyopsi örneklerini histopatolojik ve İHK boyama yöntemiyle incelemişler ve hiçbirinde H.pylori’yi gösterememişlerdir. Bu çalışma, H.pylori’yi İHK boyama yöntemiyle larinks kanser dokusunda direkt göstermeye yönelik literatürdeki ilk çalışmadır ve çalışma sonucunda da H.pylori ile larinks kanseri arasında ilişki kurulamamıştır. Kızılay ve ark.ının(7) yaptığı bir diğer çalışmada ise yassı epitel hücreli kanser tanısı almış 69 total larenjektomi materyali ve benign larinks patolojisi tanısı (nodül,polip) almış 30 larinks biyopsi materyali histolojik olarak incelenmiştir. Araştırma sonucunda dokuların hiçbirinde H.pylori gösterilememiş ve H.pylori’nin malign ve benign patolojilerin hiçbirinde larinks dokusunda kolonize olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Araştırmamızda biz de benign ve malign dokularda bu yöntemle H. Pylori’yi tesbit edemedik. Gastrointestinal sistem patolojisi konusunda deneyimli bir patolog ile çalışılmasına rağmen H. Pylori’nin gösterilmemiş olması dokuda bakterinin nadir görülen formlarının bulunmasından kaynaklanabilir (81). Helicobacter pylori’nin mide kanser dokusu ve etrafındaki atrofik mukozadan kendiliğinden yokolduğu bilinmektedir. Benzer şekilde düşünüldüğünde bu bakteri zamanla laringeal kanser dokusundan da uzaklaşmış veya yok olmuş olabilir. İmmünohistokimyasal boyama testinin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verme riskinin çok düşük olması ve bakterinin varlığını direkt olarak dokuda yüksek oranda göstermesi göz önüne alındığında çalışmamızda H.pylori’yi aynı zamanda benign larinks dokusunda da gösterememiş olmamız larinks dokusunun H.pylori açısından sürekli rezervuar bir doku olmadığı anlamına da gelebilir.

Tablo 8. Larinks yassı epitel hücreli kanserleri ve H.pylori ilişkisi

Otör	Yayınlanma tarihi	Vaka sayısı	Alınan biyopsi örnekleri	Tanı yöntemi	Pozitif vaka sayısı
Grandis ve ark.	Mayıs 1996	42	21 BBYHK 21 sağlıklı kontrol grubu	Seroloji-IgGAb	% 57 YHK % 62kontrol
Aygenç ve ark.	Eylül 1996	58	26 larinks YHK 32 sağlıklı kontrol grubu	Seroloji-IgGAb	% 70 YHK % 40 kontrol
Rubin ve ark.	Şubat 2003	61	6 Larinks displazisi 55 Baş-boyun YHK	Seroloji-IgGAb	%63
Akbayır ve ark.	Ekim 2003	100	50 larinks YHK 50 Benin larinks patalojisi	Histopatolojik ve İHK yöntem	%0
Nurgalieva ve ark.	Ocak 2005	230	119 larinks ve farinks YHK 111 sağlıklı kontrol grubu	Seroloji IgG Ab	% 32.8 YHK % 27 kontrol
Kızılay ve ark.	Nisan 2006	99	69 larinks YHK 30 sağlıklı kontrol grubu	Histopatoloji (HE ve Giemza boyama)	% 0
Titiz ve ark.	Temmuz 2007	40	21 larinks YHK 19 Benin larinks patolojisi	PCR	% 80.9 YHK %0 Benign Larinks Patolojisi
Rezai ve ark.	Mayıs 2008	203	70 larinks YHK 28 Hipofarinks kanseri 105 sağlıklı kontrol grubu	Seroloji IgG Ab	%94.3 Larinks YHK %92.9 Hipofarinks Ca %52.4 kontrol
Masoud ve ark.	2008	74	44 larinks YHK 30 Kancersiz kontrol grubu	Hızlı Üreaz Testi Histopatoloji	% 0

6. SONUÇLAR

Larinks kanseri ile H.pylori'nin ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmamızda H.Pylori'nin İHK boyama yöntemiyle larinks YHK biyopsi örneklerinde gösterilememiş olması ve üre nefes testinin malign larinks patolojilerinde yüksek oranda negatif sonuç vermesi nedeniyle malign larinks patolojileri ile H.pylori arasında ilişki kurulamamıştır. Üre nefes testi pozitifliğinin benign larinks patolojisine sahip kişilerde anlamlı yüksek çıkması fakat benign larinks patoloji örneklerinde H.pylori'nin gösterilememiş olması bu mikroorganizmanın larinks dokusunda kolonize olmadığı anlamına gelebilir. Seroloji pozitifliğinin malign ve benign larinks patolojilerinde yüksek olarak saptanması ve toplumumuzda H.pylori prevalansının yüksek olması bu tür çalışmalarda uygun bir tanı yöntemi olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda H.Pylori ve larinks yassı epitel hücreli kanser arasında ilişki kurulamamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Koufman J, Burke A. The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin N Am* 1997;30:1–19.
2. Cattaruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol*.1996; 32: 293-305.
3. Borkowski G, Sudhoff H, Koslowski F, Hackstedt G, Radu HJ, Luckhaupt H. A possible role of H.pylori infection in the etiology of chronic laryngitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254:481–482.
4. Aygenc E, Selcuk A, Celikkanat S, Ozbek C, Ozdem C. The role of H.pylori infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2001;125:520–521.
5. Rubin JS, Benjamin E, Prior A, Lavy J. The prevalence of H.pylori infection in malignant and premalignant conditions of the head and neck. *J Laryngol Otol*. 2003 ; 117: 118-121.
6. Grandis JR, Perez-Perez GI, Yu VL, Johnson JT, Blaser MJ. Lack of serologic evidence for H.pylori infection in head and neck cancer. *Head Neck* 1997;19:216–218
7. Kizilay A, Saydam L, Aydin A, et al . Histopathologic examination for H.pylori as a possible etiopathogenic factor in laryngeal carcinoma. *Chemo therapy* 2006; 52: 80- 82.
8. Akbayir N, Basak T, Seren H, et al. Investigation of H.pylori colonization in laryngeal neoplasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 170- 172.
9. Ali Titiz , Olcay Ozcakil , Serkan Ceyhan , Yavuz Fuat Yilmaz , Adnan Unal , Yakut Akyon The presence of H.pylori in the larynx pathologies. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:534–538
10. Eidt S, Stolte M.The significance of H.pylori in relation to gastric cancer and lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:318-321
11. Uemura N, Okamoto S. Effect of H.pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in

Japan. Gastroenterol Clin N Am 2000;29:819–827.

12. Song Q, Lange T, Spahr A, Adler G, Bode G . Characteristic distribution pattern of H.pylori in dental plaque and saliva detected with nested PCR. J Med Microbiol 2000; 49:349-353
13. Dore-Davin C, Heitz M, Yang H, Herranz M, Blum AL, Cortes-Theulaz. H.pylori in the oral cavity reflects handling of contaminants but not gastric infection. Digestion 1999; 60:196-202
14. Bacciu A, Mercante G, Ingegnoli A, et al.: Effects of gastroesophageal reflux disease in laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol Allied Sci 2004; 29: 545-548.
15. Korczynska B, Korzeniowski S, Skolyszewski J. Cancer of the larynx in females. Cancer Radiotherapie 2003; 7:380-385.
16. Elci OA, Elci MA, Blair A, Dosemeci M: Risk of laryngeal cancer by occupational chemical exposure in Turkey. J Occup Environ Med 2003; 45:1100-1106.
17. Sasaki CT, Jassin B. Cancer of the pharynx and larynx. Am J Med 2001;111:118-123.
18. Mills SE, Fechner RE. Pathology of the larynx. Atlas of Head and Neck Pathology Series. Chicago: American Society of Clinical Pathologists Press; 1985
19. Ünal R. Larinks kanserlerinde etiyoloji ve patogenezi O.M.Ü. tıp dergisi 2000 ;17: 61-68.
20. Kaufman JA, Burke AJ. The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. Otolaryngol Clin North Am 1997; 30:1-19.
21. Coşkun H. Larinks kanserleri'nde Ergin K, Erişen L. Baş-Boyun Kanserleri, Nobel Kitabevleri, Bursa 2003, s.345-407.
22. Cowles SR. Cancer of the larynx. Occupational and environmental associations. South Med J 1983; 76: 894-898.
23. Galli J, Cammarota G, Calo L, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2002; 112: 1861-1865.

24. Berrino , Elci OC, Elci MA: Occupational exposures, anatomic location and geographic distribution of laryngeal cancer; letter to the editor. *Cancer causes and control* 2004; 15: 429-430.
25. Leon X, Rinaldo A, Saffiotti U, Ferlito A. Laryngeal cancer in non-smoking and non- drinking patients. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 1-6.
26. Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 19-23.
27. Charles E. Moore, Brian J. Wiatrak, Kenneth D. McClatchey, Charles F. Koopmann, Giovanna R. Thomas, Carol R. Bradford, Thomas E. Carey. High-risk human papillomavirus types and squamous cell carcinoma in patients with respiratory papillomas. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 1999; 120: 698-705.
28. Deilson Elgui de Oliveira, Maura M. Bacchi, Ricardo S.S. Macarenco, José Vicente Tagliarini, Ricardo C. Cordeiro, and Carlos E. Bacchi. Human Papillomavirus and Epstein- Barr Virus Infection, p53 Expression, and Cellular Proliferation in Laryngeal Carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006;126:284-293.
29. Rabah R, Sakr W, Thomas R, Lancaster WD, Gregoire L. Human papillomavirus type, proliferative activity, and p53. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:721–724.
30. Olson NR. Effects of stomach acid on the larynx. *Proc Am Laryngol Assoc.* 1983;104:108-112.
31. Dosemeci M, Gokmen I, Unsal M, Hayes RB, Blair A: Tobacco, alcohol use and risks of laryngeal and lung cancer by subsite and histologic type in Turkey. *Cancer Causes and Control* 1997; 8: 729-737.
32. Altındış M, Özdemir M. H.pylori ve tanısı. *Kocatepe TıpDergisi* 2003; 2: 1-12
33. Marshall B. H. pylori 20 years on. *Clin Med.* 2002 ;2: 147- 152.
34. Nilsson HO, Pietroiusti A, Gabrielli M, Zocco MA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. H.pylori and Extragastric Diseases – Other Helicobacters *Helicobacter.* 2005;10: 54-65.
35. Köksal,F.Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyoloji, Etkenlere göre enfeksiyonlar 2.cilt Nobel Tıp Kitapevi,3. baskı 2008, sayfa 2223-2237.

36. <http://www.duzen.com.tr/artFiles/helicobacter>. H.pylori'nin Tanı ve Tedavisinin İzlenmesinde Laboratuvar Testleri, Yenilikler, Değerlendirme, Klinisyene Katkısı Erişim tarihi: 27/01/2011
37. Özden A, Bozdayı G, Özkan M, et al. Changes in the seroepidemiological pattern of H.pylori infection over the last 10 years. Turk J Gastroenterol 2004;15:156-158.
38. Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of H. pylori. Gastroenterology clinics of North America 2000; 29: 559-579
39. Göral V, Özdal B, Kaplan A ve arkadaşları. Diyarbakır ilinde H.pylori antikor prevalansı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5: 47-50.
40. Kadanalı A, Özkurt Z. H.pylori enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları. Klinik Dergisi 2004; 17: 146-150
41. Crone J, Gold BD. H.pylori infection in pediatrics. Helicobacter. 2004; 9:49-56.
42. Marshall B, Windsor H. The relation of H.pylori to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. Med Clin North Am. 2005 ; 89: 313-344.
43. Elitsur Y, Yahav J. H.pylori Infection in Pediatrics. Helicobacter 2005; 9 : 47-53.
44. Farrell S, Doherty GM, Milliken I, et al. Risk factors for H.pylori infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing. Pediatr Infect Dis J 2005;24:149-152.
45. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoglu E. H.pylori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. Turk J Pediatr 2003;45:114-122.
46. H.pylorienfeksiyonunununetiyojisiivepatogenezidbgastro.turkiyeklinikleri.com/abstract-tr_42146.html – Erişimtarihi:25/01/11
47. D'Elis MM, Amedei A, Del Prete G. H.pylori antigenspesificT- cell responses at gastric level in chronic gastritis, pepticulcer, gastric cancer and low-grade mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma. Microbes and İnfection 2003; 5: 723-730

48. Nomura AMY, Perez-Perez GI, Lee J, et al. Relation between H.pylori cagA status and risk of peptic ulcer disease. *Am J Epidemiol* 2002;155:1054-1059
49. Blaser MJ, Perezperez GI, Kleanthous H, et al. Infection with H.pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55:2111-2115.
50. Telford JL, Ghiara P, Dellorco M, et al. Gene structure of the H.pylori cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J. Exp Med* 1994;179:1653-1658.
51. Akyön Y. H.pylori: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 182-186.
52. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of H.pyloriInfection. *Helicobacter*. 2005;10: 5-13.
53. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of H.pylori infection. *Helicobacter* 2004; 9: 7-14.
54. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of H. pylori infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 489-496.
55. Loffeld RJ, Van der Putten AB. H.pylori and gastrooesophageal reflux disease: a cross-sectional epidemiological study. *Neth J Med*. 2004 ;62:188-191.
56. Graham DY: Infection caused by H.pylori. In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, eds.: *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000., ch 284, pp 2012-2020.
57. Richter JE. Effect of H.pylori eradication on the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004;53:310-311.
58. Pathak CM, Bhasin DK, Khanduja KL.Urea breath test for H.pylori detection: present status.*Trop Gastroenterol*. 2004 ;25:156-161.
59. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of H.pylori infection in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998;37:148–150.
60. Lukes P, Astl J, Pavlík E, Potuzníková B, Sterzl I, Betka J.H.pylori in tonsillar and adenoid tissue and its possible role in oropharyngeal carcinogenesis.*Folia Biol (Praha)*. 2008;54:33-39.

61. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of stomach. Gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and H.pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:593–607
62. Smith VC, Genta RM. Role of H.pylori gastritis in gastric atrophy, intestinal metaplasia, and gastric neoplasia. Microsc Res Tech 2000;15:313–320
63. Levent Erdem, Nihat Akbayır, Damlanur Sakız, Canan Alkım, H. Mehmet Sökmen, Çetin Karaca, Nedim Polat. Dispepsili hastalarda midenin prekanseröz lezyonları ile karşılaşma riski. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2005; 4:78-82
64. Correa P. H.pylori and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1995;19:37–43.
65. Peek R, Miller GG, Tham KT et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CağA +Helicobacter pylori strains. Lab Invest 1995;71:1237-1241
66. Abdel-Monem MH, Magdy EA, Nour YA, Harfoush RA, Ibreak A.Detection of H.pylori in adenotonsillar tissue of children with chronic adenotonsillitis using rapid urease test, PCR and blood serology: A prospective study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011;75:568-572.
67. Güzin Özarman, Zeynep Topkarcı. Human Papilloma Virüs Aşıları. ANKEM Derg 2006;20:56-61.
68. Nurgalieva ZZ, Graham DY, Dahlstrom KR, Wei Q, Sturgis EM.A pilot study of H.pylori infection and risk of laryngopharyngeal cancer.Head Neck. 2005 ;27:22-7
69. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A.Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer Am J Gastroenterol. 2001;96:2013-2018.
70. Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A.Extragastric manifestations of H.pylori infection.Helicobacter. 2010 ;15 :60-8.

71. Naderpour Masoud, Khoshbaten Manouchehr, Doostmohammadian Najmeh, Halimi Monireh. Lack of Association Between H.pylori and Laryngeal Carcinoma .Asian Pacific J Cancer Prev.2008; 9: 81-82.
72. Tokunaga Y, Shirahase H, Yamamoto E, Inao R, Hamaguchi S, Kanaji K, Kitaoka A, Yagi T, Tokuka A, Ohsumi K. Modified rapid urease test for H.pylori detection in relation to an immunohistochemical stain. J Gastroenterol Hepatol. 2000 ;15:617-621.
73. Upper respiratory tract infections and other infections of the oral cavity and neck. In: (eds) Bailey and Scott's diagnostic microbiology, 11th edn. Mosby, St. Louis,2002 pp. 899–906
74. J M Ashton-Key, T C Diss, P G Isaacson. Detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy and resection specimens.Clin Pathol 1996;49:107-111
75. Kirchner JA, Carter D. Pathology of the larynx . In : Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Ed: Mills SE Volume 2. 4 th ed. Gopson Papers Ltd, Noida, India. 2004:1007-1032.
76. Megraud F. European Paediatric Task Force on H.pylori.Comparison of non-invasive tests to detect H.pylori infectionin children and adolescents: results of a multicenter European study. JPediatr. 2005 ; 146: 198-203.
77. Rezaii J, Tavakoli H, Esfandiari K, Ashegh H, Hasibi M, Ghanei G, Khosh-Batn M, Rashidi A. Association between Helicobacter pylori infection and laryngo-hypopharyngeal carcinoma: a case-control study and review of the literature.Head Neck. 2008 ;30:1624-1627.
78. Del Valle J: Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In; Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, eds.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition, New York: Mc Graw Hill, 2005, ch 274, pp 1746-1807
79. Erzin Y.,Aslan M,Dobrucali A.,Altun S., Erdamar S.,Dirican A., Kocazeybek B.Evaluation of ELISA serology with anti H.pylory IgG kit fort he primary diagnosis of H.pylory infection in dyspeptic patients. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2007; 21: 129-133
80. Pathak CM, Kaur B, Khanduja KL14C-urea breath test is safe for pediatric

patients.Nucl Med Commun. 2010 ;31:830-835.

81. Cengiz Ozcan, Ayse Polat , Feza Otag, Kemal Gorur.Does H.pylori play a role in etiology of nasal polyposis?Auris Nasus Larynx 2009;36: 427–430

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Raşan GENÇ'e ait **LARİNK SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSER GELİŞİMİNDE H.PYLORI'NİN ROLÜ**" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan..... İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza