

Kronik Karaciğer Hastalıklarında Karaciğerde *Helicobacter* Türlerinin Araştırılması¹

INVESTIGATION OF HELICOBACTER SPECIES IN THE LIVER OF PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE

Ulus Salih AKARCA*, Serap EVRAN**, Hilmi METE***, Çiğdem DİNÇER***, Arzu ÖZMÜŞ**, Burcu OKUTUCU**, Koray TUNCER****, Nevin YILMAZ****, Yücel BATUR*****

* Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
** Dr., Ege Üniversitesi Fen Fakültesi. Biyokimya Bölümü,
** Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
**** Uz. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
***** Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, İZMİR

Özet

Helicobacter pylori gastrit ve duodenum ülserinin en önemli sebebidir. Bunun yanında *Helicobacter pylori* ve diğer bazı *Helicobacter* türlerine mide dışı dokularda da rastlanmaktadır. Karaciğer kanseri ve primer biliyer siroz gibi çeşitli karaciğer hastalıklarında da *Helicobacter* türlerinin rolü olabileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır.

Amaç: Bu çalışmada çeşitli karaciğer hastalıklarında karaciğer dokusunda *Helicobacter pylori* ve diğer *Helicobacter* türlerinin varlığının araştırılması planlanmıştır.

Materyal ve Metod: Farklı etyolojilere sahip kronik karaciğer hastalarında iğne biyopsisi ile elde edilen karaciğer biyopsilerinde PCR yöntemi ile *Helicobacter pylori*'nin üreaz genini ve *Helicobacter* türlerinin 16S ribozomal DNA'sını hedefleyen amplifikasyonlar yapılmıştır.

Bulgular: Kırkbeşi kriptojenik karaciğer hastalığı, 30'u kronik HBV enfeksiyonu, 21'i kronik HCV enfeksiyonu, 17'si alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması, 15'i primer biliyer siroz, 12'si alkol dışı steatohepatit tanısı alan, 45'i diğer karaciğer hastalıklarına sahip 185 hastanın sadece "otoimmün hepatit+primer biliyer siroz overlap sendromu" tanısı alan birinde karaciğerde *Helicobacter* 16S ribozomal DNA'sına rastlanmıştır. Üreaz gen amplifikasyonu tüm hastalarda negatif bulunmuştur.

Sonuç: Kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer dokusunda *Helicobacter* türlerine ait genetik elemanlara rastlanmamış, bu nedenle kronik karaciğer hastalıklarının etyolojisinde *Helicobacter* türleriyle oluşan enfeksiyonunun bir rolü olmadığı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter*, PCR, Karaciğer dokusu, Kronik karaciğer hastalığı

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:70-75

Summary

Helicobacter pylori is the major etiologic agent in gastritis and duodenal ulcer. *Helicobacter pylori* and some other *Helicobacter* species have been found in extragastric tissues as well. Some reports suggested a relation between *Helicobacter* infection and various liver diseases, such as liver cancer, and primary biliary cirrhosis.

Aim: to investigate the genetic elements of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species in liver tissues of the patients with various liver diseases by PCR.

Materials and Methods: a part of the urease gene of *Helicobacter pylori*, and 16S ribosomal DNA of *Helicobacter* species were determined from the liver tissues of patients with chronic liver disease by PCR.

Results: 185 patients with various liver disease (45 had cryptogenic liver disease, 30 had chronic HBV infection, 21 HCV infection, 17 steatosis hepatis, 15 primary biliary cirrhosis and 12 had nonalcoholic steatohepatitis, and 45 other liver diseases) were included in the study. Only 1 patient with PBC and autoimmune hepatitis overlap syndrome had *Helicobacter* 16S ribosomal DNA in her liver tissue. None of the patients was found to be positive for the PCR of *H. pylori* urease gene.

Conclusions: In this study, genetic elements of *Helicobacter* species were not detected in the liver tissues of the patients with chronic liver diseases. These results suggested that *Helicobacter* infections in the liver have almost no role in the pathogenesis of chronic liver diseases in our population.

Key Words: *Helicobacter*, PCR, Liver tissue, Chronic liver disease

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:70-75

Kronik karaciğer hastalıklarının önemli bir kısmında etyoloji açıklanamamaktadır. Aynı etkene bağlı hastalıkların farklı seyir göstermesinde de

açıklanamayan başka bir enfeksiyonun var olup olmadığı sorulagelmıştır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun çeşitli hastalıklarla ilişkisi uzun

zamandır incelenmektedir. Bunların çoğu midedeki infeksiyonun sistemik etkilerine bağlanmıştır. Ancak son zamanlarda çeşitli *Helicobacter* türlerinin karaciğerde inflamasyona yol açabildiği, hatta karaciğer kanserleri ile birlikte bulunabildiği iddia edilmektedir. Avenaud ve arkadaşları başka bir etkene bağlanamayan primer karaciğer kanserli 8 hastanın tamamında *Helicobacter* cinslerinin 16S ribozomal RNA (rRNA) sekanslarına rastlamışlardır (1). Aynı çalışmada kansersiz karaciğerde sekiz olgunun birinde *Helicobacter* saptanmıştır. Nilsson ve arkadaşları ise primer sklerozan kolanjit ve primer biliyer siroz (PBS) tanısı almış 20 hastanın 9'unda *Helicobacter* cinslerine rastlamışlardır (2). Aynı araştırmacı grubu kolanjiokanserli hastaların %71'inde, hepatosellüler kanserlilerin %75'inde karaciğer dokusunda *Helicobacter* cinslerine ait 16S rDNA saptamışlardır (3). Bunun yanında Tanaka ve arkadaşları PBS ile *Helicobacter* infeksiyonları arasında ilişki olmadığını gösteren bulgular elde etmişlerdir (4). Karaciğer ve safra yolları hastalıkları ile hepatobiliyer sistemi tutan *Helicobacter* infeksiyonları arasındaki ilişki birbirini tutmayan yayınlar nedeniyle henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen çeşitli karaciğer hastalıklarında karaciğerde *Helicobacter* türlerinin varlığı araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Haziran 2000-Mart 2001 tarihleri arasında, hepatoloji polikliniğine başvuran ve karaciğer biyopsisi yapılan, değişik etyolojilere sahip kronik karaciğer hastalarının karaciğer dokularında PCR amplifikasyonu ile *Helicobacter* cinsine ait 16S ribozomal RNA'yı kodlayan DNA (16s rDNA) ve *Helicobacter pylori*'ye ait üreaz geninin varlığı araştırıldı. Etiyolojisi bilinmeyen ve primer biliyer siroz (PBS) ön tanılı bütün hastalardan alınan biyopsilerin çalışılması sağlanmıştır. Diğer hastalık gruplarındaki hastaların bir kısmından herhangi bir seçicilik olmaksızın ikinci bir biyopsi alınarak çalışma için saklanmıştır.

Hastaların primer hastalıkları, standart tanı kriterlerine uygun olarak kondu. Viral hepatitlerin tanısı viral seroloji ve virolojik çalışmalar ve kara-

ciğer biyopsi bulgularına dayanılarak konuldu. Viral serolojik marker'lar mikro ELISA yöntemiyle çalışıldı (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, ABD). Serum HBV DNA düzeyi sıvı hibridizasyon yöntemi (Digene; Murex, Gaithersburg, MD, ABD) ile tayin edildi. Serumda HCV RNA varlığı Cobas-Amplacor (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) yöntemiyle araştırıldı.

Otoantikörler immün floresan yöntemle (IMMCO Diagnostics, NY, ABD) araştırıldı. Otoimmün hepatit tanısı 1992 yılında yapılan uluslararası fikir birliği toplantısı ölçütlerine uygun olarak kondu (5). Primer biliyer siroz tanısı, başka etken saptanamayan, ERCP normal, AMA pozitif, histopatolojisi aksini desteklemeyen kolestatik karaciğer hastalarına kondu (6). Günlük alkol tüketimi en az bir yıl boyunca günde 80 gramı geçen ve başka etyolojik bir ajan tesbit edilmeyen kronik karaciğer hastaları alkolik karaciğer hastalığı tanısı aldılar. Alkol öyküsü ve başka bir karaciğer hastalığı sebebi olmayan ve karaciğer biyopsisinde yağlanma veya steatohepatit tanısı alan hastalar, yağlı karaciğer hastalıkları olarak isimlendirildiler (7).

Hastaların tamamı seruloplazmin, α 1-antitripsin düzeyi, ferritin, serum demiri ve demir bağlama kapasiteleri yönünden araştırıldı. Gerektiğinde Kayser Fleischer halkası, idrar bakırı tayinleri yapıldı.

Biyokimyasal testleri, rutin biyokimya laboratuvarında Technicon QAX48 (Technicon Instruments, Saskatoon, Kanada) otoanalizörü ile çalışıldı.

Karaciğer histopatolojik incelemeleri Patoloji Bilim Dalı laboratuvarlarında hematoksilen-eozin boyaması ve gerektiğinde immunohistokimyasal boyamalar yapılarak incelendi.

Karaciğer biyopsi örneğinde PCR ile 16s rDNA tayini: 1.4 mm çaplı Menghini iğnesi ile alınan biyopsi örneklerinden 1 cm'lik bir kısım alınarak tayin zamanına kadar 80°C'de saklandı.

DNA ekstraksiyonu (1): Doku örnekleri derin dondurucudan alınıp oda sıcaklığında çözünmeye bırakıldı. Ardından homojenize edilerek 0.5 mg/mL proteinaz K içeren 150 μ L tampon çözeltisi (20 mM Tris-HCl, pH 8, 0 ve %0, 50 oranında

Tween 20) ile 56°'de 1 saat inkübe edildi. Örnekler 10 dakika kaynatılarak proteinaz K denatüre edildi ve 8000 g'de 10 dakika santrifüj edilip supernatan alkolle presipite edilerek kalıp DNA olarak PCR işlemi için saklandı.

16s rDNA için PCR işlemi (1): 10 µL kalıp DNA alınarak bileşiminde 50 mM KCl, 50 mM TrisHCl, 15 mM MgCl₂, 25 mM her bir dNTP (dATP, dTTP, dCTP, dGTP), 2.5 ünite Taq polimeraz (Fermentas, Litvanya), ve her iki primerden 10 pmol bulunan 50 µL çözelti oluşturuldu. Primerler HS1: 5'-AACGATGAAGCTTC TAGCTTGCTAG-3', HS2: 5'-GTGCTTATTCG TTAGATACCGTCAT-5' idi. PCR işlemi 94°C'de 3 dakikalık denatürasyondan sonra 94°C'de 1 dakika, 60°C'de 1 dakika 30 saniye, 72°C'de 1 dakikalık döngülerden 40 döngü, en son 5 dakika 72°C uzatma şeklinde yapıldı. PCR ürünü %1.5 agarda elektroforez yapıldı ve beklenen baz uzunluğu 399 baz çifti olan bant araştırıldı. Kültür edilmiş *Helicobacter pylori*'nin seri dilusyonları ile hesaplanan PCR hassasiyeti 50-100 kopya olarak hesaplandı. Her grup örnekte pozitif kontrol olarak *Helicobacter pylori* pozitif olan mide biyopsi örnekleri kullanıldı.

Bütün örnekler *Helicobacter pylori* üreaz genine (urease alpha subunit- urea amidohydrolase-ureA) yönelik PCR amplifikasyonu da yapıldı. Bunun için nested PCR yapıldı (8). Birinci basamak PCR için 10 µL kalıp DNA içeren, bileşimi 50 mM KCl, 50 mM TrisHCl, 15 mM MgCl₂, 25 mM her bir dNTP (dATP, dTTP, dCTP, dGTP),

2.5 ünite Taq polimeraz, ve her iki eksternal primerden (H3 :5'-GCCAATGGTAAATTAGTTCC-3'; H4 :5'-TTACTCCTTAATTGTTTTTAC-3') 10 pmol olan 50 µL çözelti kullanıldı. Üç dakika 94°C'lik denatürasyondan sonra 1 dakika 94°C, 1 dakika 50°C, 1 dakika 70°C den meydana gelen döngülerden 35 döngü ile PCR yapıldı. Son olarak 70°C'de 5 dakikalık uzatma uygulandı. İkinci basamak PCR için birinci basamak PCR ürününden 10 µL alınıp birinci basamaktakiyle aynı şartlarda PCR yapıldı. Burada dış primerler yerine iç primerler (H5 :5'-TTCTTTGAAGTGAATAGA TGC-3'; H6 :5'-ATAGTTGTCATCGCTTTTAGC-3') kullanıldı. PCR ürününden 10 µL alınıp %1.5 agar jelinde elektroforez yapıldı. UV ışığında 258 baz uzunluğunda bant araştırıldı. Bu PCR'ın hassasiyeti kültür edilmiş *Helicobacter pylori* ile 5-10 kopya olarak bulundu. Her PCR işleminde *Helicobacter pylori* yönünden pozitif olduğu bilinen mide biyopsi örnekleri pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Bulgular

Karaciğer biyopsi örneğinde *Helicobacter* cinsine ait 16S rDNA PCR'ı yapılan hastalarda karaciğer hastalığının etyolojik dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışılan toplam 185 hastanın 90'ı erkek, 95'i kadın, yaş ortalaması 44±5 idi. Etyolojiler içinde kronik hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV) infeksiyonları gibi etkeni tam olarak bilinenler yanında, çoğunlukla primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, kriptojenik karaciğer hastalıkları, karaciğerin yağlı

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve etyolojik dağılımı

Tanımlar	Sayı	Yaş	Cins E/K
Etyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalığı	45	44±9	19/26
Kronik HBV infeksiyonu	30	38±7	21/9
Kronik HCV infeksiyonu	21	47±11	10/11
Karaciğer yağlanması	17	46±8	10/7
Primer biliyer siroz	15	42±13	1/14
NASH	12	51±12	6/6
Alkole bağlı karaciğer hastalığı	8	48±15	8/0
Otoimmün hepatit	7	40±6	2/5
İlaça bağlı karaciğer hasarı	7	33±11	4/3
Diğer	23	45±9	9/14
TOPLAM	185	44±5	90/95

infiltrasyonu ile giden hastalıklar gibi etkenleri hakkında çeşitli spekülasyonlar yapılan hastalıklar mevcuttu.

Bu hastalardan sadece birinde *Helicobacter* 16S rDNA'sı pozitif olarak saptandı. Pozitif saptanan hastanın tanısı otoimmün hepatit-PBS overlap sendromu idi. Bu hastada *Helicobacter pylori*'ye spesifik üreaz geni PCR'ı negatif olarak saptandı. *Helicobacter pylori* dışında bir *Helicobacter* türünü bulundurduğu anlaşılan bu hastada sekans analizi yapılmadığı için saptanan bakterinin türü tesbit edilemedi. Diğer bütün karaciğer örneklerinde de *Helicobacter* üreaz genine yönelik PCR amplifikasyonu negatif bulundu.

Helicobacter cinsine ait genetik elemanlara sadece bir hasta sahip olduğu için *Helicobacter* olan ve olmayan hastalar arasında yapılması planlanan biyokimyasal ve histopatolojik farklılık olup olmadığı araştırmasının yapılması mümkün olmadı.

Tartışma

Bu çalışmada çeşitli etyolojilere sahip karaciğer hastalıklı 185 hastanın sadece birinde karaciğer dokusunda *Helicobacter* cinsi için özgül olan 16s rRNA genine rastlanmıştır. Bu durumda karaciğer hastalıkları ile *Helicobacter* türlerinin bir arada bulunma olasılığının çok çok az olduğu ve klinik bir anlamı olmaması gerektiği anlaşılmaktadır.

Helicobacter pylori'nin keşfi gastroenterolojinin son yirmi yıldaki en büyük gelişmelerindendir. Gastrit, mide ve duodenum ülserleri, ve mide kanserinin etyopatogenezi hakkındaki bilgilerimiz ve tedavi stratejileri tamamen değişmiştir. Konu ile ilgili araştırmalar derinleştikçe *Helicobacter* infeksiyonu ile mide dışı hastalıklar arasında da ilişkiler kurulmaya başlanmıştır. Bunlar arasında kardiyovasküler bozukluklar, deri hastalıkları, otoimmün hastalıklar, gelişme geriliği, mide dışı MALT lenfoma gibi hastalıklar vardır (9). Birkaç yıldır karaciğer enzim yükseklikleri ve kronik karaciğer hastalıkları ile de *Helicobacter pylori* infeksiyonu arasında ilişkinin olduğunu gösteren bazı çalışmalar yayınlanmıştır (10-12). Bu ilişkinin *Helicobacter pylori* tarafından salınan bazı sitotoksinler aracılığı ile olduğu iddia edilmiştir

(13, 14). Midedeki infeksiyon sırasında salınan bazı sitokinlerin, serbest oksijen radikallerinin mide dışı etkilerden sorumlu olabileceği de düşünülmüştür. Bazı araştırmacılar ise kronik karaciğer hastalarının çeşitli gastroduodenal aletli girişimler nedeniyle *Helicobacter pylori* için fazla risk taşıdığını belirtmişlerdir (15). *Helicobacter pylori*'nin mide mukozasında yarattığı antijenik değişim ve otoimmünitenin karaciğer veya biliyer epitelde de patoloji yaratabileceği öngörüsü ile otoimmün hepatit ve PBS'lu hastalarda midede *Helicobacter pylori* sıklığını araştıran çalışmalarda belirgin bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır (16, 17). *Helicobacter pylori* ile karaciğer hastalıkları ilişkisi en geniş olarak hepatik ensefalopatide *Helicobacter pylori*'nin rolünü ele alan çalışmalarda ele alınmıştır. Üreaz içeren ve amonyak üreten bir bakteri olan *Helicobacter pylori* infeksiyonunun hepatik ensefalopatiyi kolaylaştırabileceği iddia edilmişse de birçok çalışma böyle bir ilişkinin olmadığı sonucuna varmıştır (18-20). Bizim çalışmamız kronik karaciğer hastalıklarında midede yerleşen *Helicobacter pylori*'yi esas almamıştır. Bu nedenle kronik karaciğer hastalıkları ile gastrik *Helicobacter pylori* arasındaki ilişki hakkında bir yorum yapılamamaktadır.

Ancak bazı hayvan çalışmaları başta fareler olmak üzere bazı hayvan türlerinde *Helicobacter pylori* dışında bazı *Helicobacter* türlerinin karaciğerde yerleşebildiği ve hepatit yapabildiğini göstermiştir (21, 22). Bunun üzerine benzer bulguların insanlarda da söz konusu olup olamayacağı araştırılmış ve başta karaciğer kanseri olmak üzere bazı karaciğer hastalıklarında karaciğerde *Helicobacter* türlerinin yerleşmiş olduğu gösterilmiştir (1, 3, 23). Bazı araştırmacılar özellikle kolestatik karaciğer hastalıklarında *Helicobacter* türlerinin karaciğerde daha sık saptandığını göstermişlerdir (2). Bu bulgulara rağmen karaciğerde *Helicobacter* bulunmasının klinikopatolojik anlamı tam olarak anlaşılamamıştır. Nitekim bazı araştırmacılar yukarıda belirtilenin aksine karaciğer hastalıkları ile *Helicobacter* infeksiyonları arasında ilişki olmadığını savunmaktadırlar. Çalışmalar arasındaki farklılıklar çalışılan hasta gruplarından veya uygulanan yöntem farklılıklarından kaynaklanabilir.

Bizim çalışma grubumuzda literatürde *Helicobacter* türlerinin en sık saptandığı karaciğer kanserli hasta grubu yoktur, ancak Nilsson ve arkadaşlarının ısrarla *Helicobacter* türlerinin sık rastlandığını belirttikleri primer biliyer siroz tanısı almış 15 hastanın karaciğer biyopsileri çalışılmıştır. Bu hastaların hiçbirinde *Helicobacter* cinsine özgü 16S rDNA tesbit edilememiştir. Nilsson ve arkadaşları bu hastalarda %70'in üzerinde *Helicobacter* 16S rDNA'sı saptamışlardır. Primer biliyer siroz etyolojisi tam olarak bilinmeyen, muhtemelen otoimmün kökenli bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Bazı araştırmalar otoimmüniteyi tetikleyebilecek infeksiyöz etkenlerden bahsetmektedirler. Ancak bu konuda da çok çelişkili veriler mevcuttur. Muhtemelen *Helicobacter* infeksiyonları da bu çelişkili veriler topluluğuna dahil olacaktır. Örneğin Tanaka ve arkadaşları primer biliyer sirozlu 29 hastadan sadece birinde *Helicobacter* türlerine ait DNA elemanlarına rastlamışlar ve primer biliyer siroz ile süregiden infeksiyöz bir etyoloji arasında ilişki olmadığını savunmuşlardır (4). Çalışma yöntemi aynı olmasına rağmen bizim hastalarımızda hiç *Helicobacter* saptanmamasını izah etmek oldukça zordur. Belki heterojen bir hastalık olan PBS'da da toplumdan topluma etkenlerde farklılıklar olabilmektedir.

Çalışmaya alınan farklı etyolojilere sahip diğer kronik karaciğer hastalıklarında da *Helicobacter pylori*'ye ve diğer *Helicobacter* cinsine ait bakterilere rastlanmamıştır. Son yıllarda giderek artan bir ilgi gören alkol dışı karaciğer yağlanmaları da bu gruba dahildir. Karaciğer yağlanmasına sahip bazı hastaların niçin yangı ve fibrozise sahip olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen hepatositlerin içinde veya çevresinde artan oksidatif stresin bunda rolü vardır (24). Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna neden olmakta, membran hasarı yapmakta ve inflamasyonu başlatmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin artmasının sebepleri arasında endotoksemi, antioksidan sistemlerdeki yetersizlik gibi sebepler suçlanmaktadır. Bazı otörler karaciğerde bazı infeksiyon ajanlarının da NASH'dan sorumlu olabileceğini iddia etmektedirler (25). Nitekim kronik C hepatitinde karaciğerde yağlanma hastalığın patolojik görünümünden birisidir.

Çalışmamızda *Helicobacter* infeksiyonlarının NASH patogenezinde bir rolü olmadığı anlaşılmaktadır. Etiyolojisi bilinen kronik karaciğer hastalıklarında da *Helicobacter* infeksiyonlarının saptanmaması bu hastalıklardaki farklı karaciğer patolojilerinde bu infeksiyon ajanının rolü olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak biz kendi hasta gruplarımızda kolestatik olsun veya olmasın, etyolojisi bilinsin veya bilinmesin karaciğer hastalıkları ile karaciğerde yerleşen *Helicobacter* türleri arasında bir ilişki saptamadık. Literatürle olan farklılığın hasta gruplarındaki farklılıktan ve toplumda karaciğer hastalığı etkenlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Avenaud P, Marais A, Monteiro L, Le Bail B, Bioulac Sage P, Balabaud C, Megraud F. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1431-9.
2. Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadstrom T. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1072-6.
3. Nilsson HO, Mulchandani R, Tranberg KG, Wadstrom T. *Helicobacter* species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 120: 323-4.
4. Tanaka A, Prindiville TP, Gish R, Solnick JV, Coppel RL, Keeffe EB, Ansari A, Gershwin ME. Are infectious agents involved in primary biliary cirrhosis? A PCR approach. *J Hepatol* 1999; 31: 664-671.
5. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
6. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005-13.
7. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
8. Lin TT, Yeh CT, Wu CS, Liaw YF. Detection and partial sequence analysis of *Helicobacter pylori* DNA in the bile samples. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2214-9.
9. Konturek SJ, Konturek PC, Pieniazek P, Bielanski W. Role of *Helicobacter pylori* infection in extragastric disorders: introductory remarks. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 683-94.
10. Pellicano R, Leone N, Berrutti M, Cutufia MA, Fiorentino M, Rizzetto M, Ponzetto A. *Helicobacter pylori* seroprevalence in hepatitis C virus positive patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 648-50.

11. Calvet X, Navarro M, Gil M, Lafont A, Sanfeliu I, Brullet E, Campo R, Dalmau B, Rivero E, Mas P. Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients: role of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2501-7.
 12. Tsai CJ. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. Dig Dis Sci 1998; 43: 1219-25.
 13. Graham DY, Osato MS, Olson CA, Zhang J, Figura N. Effect of H. pylori infection and CagA status on leukocyte counts and liver function tests: extra-gastric manifestations of H. pylori infection. Helicobacter 1998; 3: 174-8.
 14. Taha AS, Curry GW, Morton R, Park RH, Beattie AD. Gastric mucosal hepatocyte growth factor in *Helicobacter pylori* gastritis and peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1407-9.
 15. Siringo S, Vaira D, Menegatti M, Piscaglia F, Sofia S, Gaetani M, Miglioli M, Corinaldesi R, Bolondi L. High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis: relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. Dig Dis Sci 1997; 42: 2024-30.
 16. Durazzo M, Pellicano R, Premoli A, Berrutti M, Leone N, Ponzetto A, Rizzetto M. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2002; 47: 380-3 .
 17. Dohmen K, Shigematsu H, Miyamoto Y, Yamasaki F, Irie K, Ishibashi H. Atrophic corpus gastritis and Helicobacter pylori infection in primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci 2002; 47: 162-9.
 18. Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1998; 93: 726-31.
 19. Scotinotis IA, Lucey MR, Metz DC. Helicobacter pylori infection is not associated with subclinical hepatic encephalopathy in stable cirrhotic patients. Dig Dis Sci 2001; 46: 2744-51.
 20. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Hassan C, Winn S, Attili AF. Helicobacter pylori infection, plasma ammonia levels, and psychometric testing in cirrhotic patients. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2214-8.
 21. Ihrig M, Schrenzel MD, Fox JG. Differential susceptibility to hepatic inflammation and proliferation in AXB recombinant inbred mice chronically infected with *Helicobacter hepaticus*. Am J Pathol 1999; 155: 571-82.
 22. Ward JM, Anver MR, Haines DC, Benveniste RE. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus*. Am J Pathol 1994; 145: 959-68.
 23. Nilsson I, Lindgren S, Eriksson S, Wadstrom T. Serum antibodies to *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* in patients with chronic liver disease. Gut 2000; 46: 410-4.
 24. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. Semin Liver Dis 2001; 21: 27-41.
 25. Kiyosawa K. Non-alcoholic steatohepatitis and GB virus-C/hepatitis G virus infection: is there a casual relationship? Intern Med 1997; 36: 236-7.
-
- Geliş Tarihi:** 04.12.2001
- Yazışma Adresi:** Dr.Ulus Salih AKARCA
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD,
35100, Bornova, İZMİR
- *Bu çalışma 4. Ulusal Hepatoloji Kongresi-İstanbul, 2001'de sunulmuştur.