

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONLU OLGULARDA GASTRİK İNFLAMASYON VE HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONUNUN KARACİĞER HİSTOLOJİSİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Bahadır Ceylan,¹ Dr. Hasan Bektaş,² Dr. Gülhan Eren,³ Dr. Muzaffer Fincancı,³ Dr. Cüneyt Müderrisoğlu,⁴ Dr. Esra Paşaoğlu,⁵ Dr. Erol Rüştü Bozkurt⁵

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

² İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

³ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

⁴ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

⁵ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda mide mukozasındaki inflamasyonun derecesi ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun karaciğer biyopsisindeki histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skoru üzerindeki etkisini incelemek.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif çalışmaya daha önce karaciğer biyopsisi, üst gastrointestinal endoskopi ve mide biyopsisi yapılan kronik hepatit B enfeksiyonlu olgular alındı. Karaciğer histolojisi Knodell Skorumaya Sistemine ve gastrik histoloji Sydney Sınıflamasına göre değerlendirildi. Knodell ve fibrozis skoruna göre ayrılan olgu grupları bazal parametreler, mide histopatolojisi ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 93 hasta (63 erkek ve 30 kadın,

ortanca yaş 44) alındı. Serum alanin aminotransferaz düzeyi Knodell skoru 13-18 olan olgu grubunda 0-8 olan olgu grubuna göre daha fazlaydı (sırasıyla 103 and 63,5 IU/L, $p=0,014$). Yaş ve erkek olguların oranı fibrozis skoru 3-4 olan olgu grubunda 0-2 olan gruba göre daha fazlaydı [erkek olgu sayısı sırasıyla 55 (%72,4) ve 8 (%47,1), $p=0,044$; yaş sırasıyla 45,5 and 38 yıl, $p=0,009$]. Fibrozis skorunu belirleyen bağımsız değişken yaş idi (odds oranı 1,07, $p=0,014$). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve gastrik inflamasyonun derecesi karaciğer biyopsisindeki histolojik aktivite indeksi ve fibrozis skorunu etkilememektedir ($p>0,05$).

Sonuç: *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve gastrik inflamasyon karaciğer biyopsisindeki karaciğer hasarını etkilememektedir.

Anahtar Kelimeler: HBV, *Helicobacter pylori*, gastrit, fibrozis Nobel Med 2013; 9(1): 34-41

THE EFFECT OF GASTRIC INFLAMMATION AND HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON LIVER HISTOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of *Helicobacter pylori* infection and the extent of gastric inflammation on histologic activity index and fibrosis score in liver biopsy in patients with chronic hepatitis B infection.

Material and Method: Patients with chronic HBV infection previously who have had liver biopsy, upper gastrointestinal endoscopy and gastric mucosal biopsy were included in this retrospective study. Liver histopathology was assessed according to Knodell scale and gastric histopathology according to Sydney Classification. The patients grouped according to Knodell score and fibrosis score were compared in terms of baseline parameters and gastric mucosal histopathology and *Helicobacter pylori* infection.

Results: Ninety three patients (63 males and 30 females, median age 44 years) were included in this study. The serum alanin aminotransferase levels were higher in patients who had Knodell score between 13-18 than patients whose score between 0-8 (103 and 63.5 IU/L, respectively, $p=0.014$). Age and the ratio of male gender were higher in the group with fibrosis score between 3-4 compared to the group with fibrosis score between 0-2 [male gender 55 (72.4%) and 8 (47.1%) respectively, $p=0.044$; age 45.5 and 38 years respectively, $p=0.009$]. The independent predictor of fibrosis score was age (odds ratio 1.07, $p=0.014$). *Helicobacter pylori* infection and the extent of gastric inflammation did not influence the severity of histologic activity index and fibrosis in liver biopsy ($p>0.05$).

Conclusion: *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal inflammation does not effect liver damage in liver biopsy.

Key Words: HBV, *Helicobacter pylori*, gastritis, fibrosis
Nobel Med 2013; 9(1): 34-41

GİRİŞ

Kronik HBV enfeksiyonunun tüm siroz vakalarının %30'undan sorumlu olduğu bildirilmiştir.¹ Kronik HBV enfeksiyonunda siroz gelişimi ile ilgili faktörlerin HBV genotipi, yüksek serum A alanin aminotransaminaz (ALT) düzeyi, sık alevlenmeler, yüksek serum HBV DNA düzeyi, diyabet varlığı, karaciğer yağlanması varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı ve kronik HBV enfeksiyonun süresinin fazla olması olduğu öne sürülmüştür.²⁻¹³ Kronik HBV enfeksiyonlu olgularda siroz gelişimini belirleyen bu risk faktörlerinin yanında kronik gastritli olgularda düzeyleri artan IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa ve IFN-gama gibi sitokinlerin de karaciğer dokusunda inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Ayrıca *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun IL-1, IL-6 ve ICAM-1 düzeylerini artırarak lenfositlerin karaciğer dokusunda toplanması ve sonuçta hepatosit hasarını artırdığı öne sürülmüştür.¹⁷⁻¹⁸

Literatürde mide biyopsi bulguları ile karaciğer biyopsisindeki bulguların korelasyonunu değerlendiren sadece bir çalışma vardır ve bu çalışmada anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte karaciğerdeki fibroz ile midedeki inflamasyonun derecesi arasındaki korelasyon anlamlı bulunmamıştır.¹⁹

Bu çalışmanın amacı kronik HBV enfeksiyonlu olgularda mide biyopsisindeki kronik inflamasyon, nötrofil infiltrasyonu ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu varlığının karaciğer biyopsisindeki Knodell ve fibroz skoruna etkisini değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOD

Olgular: Bu çalışmada Ocak 2001 ile Ocak 2010 arasında kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle takip edilirken karaciğer biyopsisi, üst gastrointestinal endoskopi ve mide biyopsisi yapılan kronik HBV enfeksiyonlu olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri

Olgunun çalışmaya alınabilmesi için aşağıdaki tüm kriterlerin gerçekleşmiş olması gerekmektedir:

- ELISA ile HBsAg pozitifliği olması,
- Kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış olması,
- Herhangi bir sebeple üst gastrointestinal endoskopi yapılmış ve bu sırada antrumdan ve korpustan mukozal biyopsi alınmış olması.

Çalışmaya alınmama kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden biri varsa o olgu değerlendirilmeye alınmadı:

- HBsAg'nin negatif olması,
- Kronik HBV enfeksiyonu ile birlikte HCV veya HIV koinfeksiyonu varlığı,
- Otoimmün hepatit varlığı,
- Herhangi bir otoimmün hastalık varlığı,
- Herhangi bir malignite varlığı,
- Metabolik veya genetik karaciğer hastalığı varlığı,
- Üst gastrointestinal endoskopi yapılmamış olması,
- Üst gastrointestinal endoskopi sırasında antrum ve korpustan biyopsi yapılmamış olması,
- Mide ve duodenumla ilgili operasyon geçirilmiş olması, →

Tablo 1: Kronik HBV enfeksiyonlu olguların genel özellikleri	
Erkek/kadın; n, (%)	63/30 (67,7/32,3)
HBeAg pozitifliği; n (%)	9 (9,7)
Alkol kullanımı varlığı; n (%)	16 (17,2)
Sigara kullanımı varlığı; n (%)	35 (37,6)
Yaş (yıl)	44 (18-63)
Vücut-kitle indeksi	26,4 (15,8-37,8)
Knodell skoru	10 (3-14)
Fibroz skoru	3 (0-4)
Karaciğer yağlanması olan olgular; n (%)	17 (22,1)
Evre 3, 4 fibroz varlığı; n (%)	76 (81,7)
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (U/L)	80 (17-600)
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi ($\times 10^3$ IU/ml)	6480 (0,31-19.400.000)
Kronik inflamasyon varlığı; n (%)	91 (97,8)
Nötrofilik infiltrasyon varlığı; n (%)	73 (78,5)
Mukozal atrofi varlığı; n (%)	7 (7,7)
İntestinal metaplazi varlığı; n (%)	19 (20,4)
Helicobacter pylori pozitifliği varlığı; n (%)	78 (83,9)
Mide biyopsisi öncesi interferon kullanan olgular; n (%)	70 (75,3)

- Daha önce *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi alınmış olması,
- İki veya daha fazla üst gastrointestinal endoskopi yapılmış olması.

HBV DNA ölçümünde kullanılan yöntemler

Olgularda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi 15 olguda hibridizasyon (hybrid capture 2, Digene Corp., USA, saptama aralığı 142.000-1.700.000.000 kopya/ml) ve geri kalan olgularda bDNA (branched DNA) sinyal güçlendirme (Versant HBV DNA 3.0 Assay, Bayer Corp. Diagnostics, USA, saptama aralığı 2.000-100.000.000 kopya/ml) ve RT-PCR (1-Cobas TaqMan HBV test, Roche Diagnostics, France, saptama aralığı 30-110.000.000 IU/ml; 2-BioRad iCycler iQ sistemi, Qiagen DNA izolasyon kiti, Almanya, saptama sınırı 20 IU/ml) yöntemleriyle ölçülmüştü.

Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi: Karaciğer biyopsi örnekleri modifiye Knodell Skorum Sistemi kullanılarak değerlendirildi. Bu skorlama sisteminde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) sıfır ile 18 arasında derecelendirilmiş olup 1 ile 3 arasındaki skorlar minimal şiddette hepatit, 4 ile 8 arasındaki skorlar orta şiddette hepatit ve 9 ile 18 arasındaki skorlar ağır şiddette hepatiti gösteriyordu. Olgular HAI'ye göre 0 ile 8 arasında skoru olanlar, 9 ile 12 arasında skoru olanlar ve 13 ile 18 arasında skoru olanlar olarak 3 gruba ayrıldı. Fibroz skoru ise sıfır ile 4 arasında derecelendirilmişti. Olgular evre 0, 1 ve 2 fibrozu olan olgular ile evre 3 ve 4 fibrozu olan olgular olarak iki gruba ayrıldı. Olgularda karaciğer yağlanması histolojik olarak değerlendirildi.

Mide histolojisinin değerlendirilmesi: Mide histolojisinin değerlendirilmesinde antrumdan alınan örnekler kullanıldı. Mide biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmesinde Sydney Klasifikasyon Sistemi kullanıldı. Tüm örnekler 5 parametre (kronik inflamasyon, nötrofilik infiltrasyon, mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve *Helicobacter pylori* varlığı) açısından değerlendirilip görsel analog skalaya göre sıfır ile 3 arasında derecelendirildi. Kronik inflamasyon için mononükleer hücre infiltrasyonunun yoğunluğu değerlendirildi. Olgular inflamasyon skoru 0-1 olanlar, 2 olanlar ve 3 olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Olgular ayrıca nötrofil infiltrasyonu skoru sıfır olanlar, 1 olanlar ve 2-3 olanlar olarak üç gruba ayrıldı.

Mide biyopsisi ile daha önceki interferon kullanımı arasındaki sürenin ölçülmesi: Daha önceki interferon kullanımının son günü ile mide biyopsisinin yapıldığı tarih arasındaki süre ay olarak ifade edildi.

Vücut-kitle indeksinin (VKİ) hesaplanması: Olguların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları boylarının metre cinsinden karesine bölünerek VKİ'leri bulundu.

Olguların yaşının belirlenmesi: Olguların karaciğer biyopsisi sırasındaki yaşları değerlendirmeye alındı.

Helicobacter pylori tespit yöntemi: *Helicobacter pylori* mide biyopsi örneklerinin histolojik kesitlerinin Giemsa boyası ile boyanması ile tespit edildi. Mide biyopsisinde antrum ve/veya korpus bölgesinde *Helicobacter pylori* görülen olgular *Helicobacter pylori* pozitif olgular olarak kabul edildi. Olgular patolojik yöntemle *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif olan olgular olarak iki gruba ayrıldı.

Alkol kullanımının tanımı: Düzenli olarak her hafta en az 1 defa alkol alan olgular miktara bakılmaksızın alkol almı olan olgular olarak kabul edildi.

Çalışmada değerlendirmeye alınan değişkenler: Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, tedavi öncesi alkol ve sigara kullanımı varlığı, tedavi öncesi serum HBV DNA ve ALT düzeyleri, HBeAg pozitifliği, mide biyopsisi öncesi interferon kullanımı varlığı ve bu tedavinin mide biyopsisinden kaç ay önce alındığı, karaciğer biyopsisinde HAI, yağlanma varlığı ve fibroz skoru ve mide biyopsisinde kronik inflamasyon, nötrofil infiltrasyonu, mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve *Helicobacter pylori* varlığı dosya bilgilerinden kaydedildi. HAI ve karaciğer fibrozuna göre gruplara ayrılan olgular bazal parametreler ve mide biyopsisinde kronik inflamasyon, nötrofil infiltrasyonu, mukozal atrofi, metaplazi ve *Helicobacter pylori* varlığı açısından karşılaştırıldı. Ayrıca midedeki kronik inflamasyonun ve nötrofil infiltrasyonunun derecesine göre gruplara →

ayrılan olgular bazal parametreler, mide biyopsisindeki mukozal atrofi, intestinal metaplazi, *Helicobacter pylori* pozitifliği, önceden interferon kullanımı ve interferon kullanımı ile mide biyopsisi arasındaki süreler açısından karşılaştırıldı. Mide biyopsi bulgularındaki inflamasyonun ve nötrofil infiltrasyonunun derecesi ile karaciğer biyopsisindeki Knodell skoru ve fibroz skoru değerleri arasındaki korelasyon ölçüldü. Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlendirmede SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) programı 17. versiyonu kullanıldı. Olgulara ait normal dağılmayan sürekli değişkenler ortanca, en küçük ve en büyük değer olarak; kategorik değişkenler ise yüzde değer ve olgu sayıları olarak bildirildi. Olgu grupları karşılaştırılırken normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann-Witney U ve Kruskal-Wallis testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Midedeki kronik inflamasyona etki eden bağımsız değişkenler ayırma analizi ile ve fibroz skoruna etki eden bağımsız değişkenler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında iki yönlü test kullanıldı ve $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Mide biyopsi bulgularının dereceleri ile karaciğer biyopsisindeki Knodell skoru ve fibroz skoru değişkenleri arasındaki korelasyon Kendall's tau korelasyon analizi yöntemiyle değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 30'u (%32,3) kadın ve 63'ü (%67,7) erkek ortanca yaşı 44 (alt ve üst sınırlar 18 ve 63) olan toplam 93 kronik HBV enfeksiyonlu olgu alındı. Olgulardan 70'i (%75,3) daha önce kronik HBV enfeksiyonu tedavisi için interferon tedavisi almıştı. Tüm olgularda karaciğer biyopsisi interferon tedavisi öncesi yapılmıştı. Olguların altısında (%6,5) evre 0, sekizinde (%8,6) evre 1, üçünde (%3,2) evre 2, 66'sında (%71) evre 3 ve 10'unda (%10,8) evre 4 karaciğer fibrozu vardı. Olgulardan sadece 77'sinin karaciğer yağlanması ile ilgili verilerine ulaşılabildi ve bu olguların da 17'sinde (%22,1) karaciğer yağlanması vardı. Antral mide biyopsilerinde olguların 91'inde (%97,8) kronik inflamasyon, 73'ünde (%78,5) nötrofilik infiltrasyon, 7'sinde (%7,7) mukozal atrofi, 19'unda (%20,4) intestinal metaplazi ve 78'inde (%83,9) *Helicobacter pylori* pozitifliği vardı (Olgulara ait genel özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir). Altmış dokuz (%74,2) olgunun mide korpus biyopsisinde *Helicobacter pylori* pozitifliği vardı. Mide korpus biyopsisinde *Helicobacter pylori* pozitifliği olan olguların tümünde antrumda da *Helicobacter pylori* pozitifliği vardı.

Olgular Knodell skoruna göre üç gruba ayrılıp değerlendirilmeye alınan değişkenler açısından karşılaştırıldı.

Tablo 2: Karaciğerdeki inflamasyonun derecesine göre ayrılan olgu gruplarının bazal değişkenler ve mide biyopsi bulguları açısından karşılaştırılması

	Knodell skoru 0-8 arasında olan olgular; n=22 (%23,7)	Knodell skoru 9-12 arasında olan olgular; n=54 (%58,1)	Knodell skoru 13-18 arasında olan olgular; n=17 (%18,3)	p
Erkek/kadın; n, (%)	16 (72,7)	34 (63)	13 (76,5)	0,495
HBsAg pozitifliği; n (%)	3 (13,6)	6 (8,5)*		0,437
Alkol kullanımı varlığı; n (%)	4 (18,2)	11 (20,4)	1 (5,9)	0,382
Yaş (yıl)	41,5 (18-63)	46 (19-62)	43 (27-56)	0,392
Vücut-kitle indeksi	26,57 (18,29-31,17)	26,28 (15,82-37,72)	26,57 (20,32-37,88)	0,634
Karaciğer yağlanması olan olgular; n (%)	4 (23,5)	10 (20,4)	3 (27,3)	0,873
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (U/L)	63,5 (18-228)	79,5 (17-427)	103 (28-600)	0,014**
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi ($\times 10^3$ IU/ml)	13312 (0,31-19.400.000)	7607 (1,4-10.200.000)	2430 (19,5-417.611)	0,984
Mide biyopsisinde kronik inflamasyon olanlar; n (%)	21 (95,5)	75 (98,6)*		0,419
Mide biyopsisinde ikinci ve üçüncü derecede inflamasyon olanlar; n (%)	12 (54,5)	37 (68,5)	13 (76,5)	0,321
Mide biyopsisinde nötrofil infiltrasyonu olanlar; n (%)	17 (77,3)	42 (77,8)	14 (82,4)	0,911
Mide biyopsisinde ikinci ve üçüncü derecede nötrofil infiltrasyonu olanlar; n (%)	11 (50)	29 (53,7)	10 (58,8)	0,860
Mide biyopsisinde atrofi olanlar; n (%)	1 (4,8)	6 (8,6)*		1
Mide biyopsisinde intestinal metaplazi olanlar; n (%)	4 (18,2)	11 (20,4)	4 (23,5)	0,919
Mide biyopsisinde <i>Helicobacter pylori</i> pozitifliği olanlar; n (%)	17 (77,3)	46 (85,2)	15 (88,2)	0,602

*: Bu verilerin değerlendirilmesinde olgu sayısının azlığı nedeniyle çok gözlü ki-kare testi uygulanamamış ve bu veriler için olgular Knodell skoru 0-8 olan ve 9-18 olan olgular olarak iki gruba ayrılarak dört gözlü ki-kare testi yapılmıştır. **: $p < 0,05$

dığında gruplar arasındaki farklı olan tek değişkenin serum ALT düzeyleri olduğu görüldü. Bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir. Üç grup arasında serum ALT düzeyleri açısından ikili karşılaştırmalar yapıldığında farklılık gösteren grupların Knodell skoru sıfır ile 8 arasında olan grupla 13 ile 18 arasında olan grup olduğu ortaya çıktı. Knodell skoru sıfır ile 8 arasında olan olgularda serum ALT düzeyi 63,5 U/L (alt ve üst sınırlar 18-228) iken Knodell skoru 13 ile 18 arasında olanlarda 103 (alt ve üst sınırlar 28-600) U/L bulundu ($p=0,004$).

Olgular fibroz skoruna göre iki gruba ayrıldığında fibroz skoru 3-4 olan olgularda erkek cinsiyetin ve yaşın fibroz skoru 0-2 olanlara göre daha fazla olduğu görüldü. Fibroz skoru 3-4 olanlarda erkek olgu sayısı 55 (%72,4) iken fibroz skoru 0-2 olanlarda 8 (%47,1) idi ($p=0,044$). Fibroz skoru 3-4 olanlarda yaş 45,5 (alt ve üst sınırlar 19-63) yıl iken fibroz skoru 0-2 olanlarda 38 yıl (18-57) idi ($p=0,009$). Lojistik regresyon analizinde yaşın fibroz skorunu etkileyen bağımsız değişken olduğu görüldü (yaş için Odds oranı ve %95 güven aralığı sırasıyla 1,07 ve 1,014-1,129; cinsiyet için Odds oranı ve %95 güven aralığı 3,001 ve 0,973-9,258. Bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir. →

Tablo 3: Karaciğerdeki fibrozun derecesine göre ayrılan olgu gruplarının bazal değişkenler ve mide biyopsi bulguları açısından karşılaştırılması

	Fibroz skoru 0-2 olan olgular; n=17 (%18,3)	Fibroz skoru 3-4 olan olgular; n=76 (%81,7)	p
Erkek/kadın; n, (%)	8 (47,1)	55 (72,4)	0,044*
HBeAg pozitifliği; n (%)	4 (23,5)	5 (6,6)	0,055
Alkol kullanımı varlığı; n (%)	1 (5,9)	15 (19,7)	0,288
Yaş (yıl)	38 (18-57)	45,5 (19-63)	0,009*
Vücut-kitle indeksi	25,05 (19,92-34,29)	26,79 (15,82-37,88)	0,323
Karaciğer yağlanması olan olgular; n (%)	3 (23,1)	14 (21,9)	1
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (U/L)	67 (18-381)	81,5 (17-600)	0,390
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi ($\times 10^3$ IU/ml)	1680 (0,31-19400000)	7697 (1,4-10200000)	0,426
Mide biyopsisinde kronik inflamasyon olanlar; n (%)	17 (100)	74 (97,4)	1
Mide biyopsisinde ikinci ve üçüncü derece kronik inflamasyon olanlar; n (%)	10 (58,8)	52 (68,4)	0,448
Mide biyopsisinde nötrofil infiltrasyonu olanlar; n (%)	13 (76,5)	60 (78,9)	1
Mide biyopsisinde ikinci ve üçüncü derecede nötrofil infiltrasyonu olanlar; n (%)	9 (52,9)	41 (53,9)	0,940
Mide biyopsisinde atrofi olanlar; n (%)	1 (6,3)	6 (8)	1
Mide biyopsisinde intestinal metaplazi olanlar; n (%)	3 (17,6)	16 (21,1)	1
Mide biyopsisinde <i>Helicobacter pylori</i> pozitifliği olanlar; n (%)	15 (88,2)	63 (82,9)	0,730

*: $p < 0,05$

Olgular midedeki kronik inflamasyonun derecesine göre 3 gruba ayrıldığında gruplar arasında *Helicobacter pylori* pozitifliği ve yaş açısından fark olduğu görüldü. Midedeki kronik inflamasyon skoru 2 ve 3 olan olgular içinde *Helicobacter pylori* pozitif olan olguların sayısı 61 (%98,4) iken inflamasyon skoru 0 ve 1 olanlar içinde 17 (%54,8) idi ($p < 0,005$). İnflamasyon skoruna göre ayrılan üç grup arasında yaş açısından ikili karşılaştırmalar yapıldığında farklılık gösteren grupların kronik inflamasyonu 0-1 olan grupla 2 olan grup olduğu ortaya çıktı. Midedeki kronik inflamasyon skoru 0 ve 1 olanlarda ortalama yaş 46 (18-58) iken 2 olan olgularda 40,5 (19-62) idi ($p = 0,01$). Bulgular Tablo 4'te özetlenmiştir. Ayırma analizinde kronik inflamasyonu etkileyen tek bağımsız değişkenin *Helicobacter pylori* pozitifliği olduğu görüldü (*Helicobacter pylori* için odds oranı 1).

Olgular midedeki nötrofil infiltrasyonuna göre üç gruba ayrıldığında nötrofil infiltrasyonu olmayan olgu grubundaki *Helicobacter pylori* sıklığının nötrofil infiltrasyonu birinci derece olan olgu grubu ve 2-3. derecede olan olgu gruplarından daha az olduğu görüldü. Midede nötrofil infiltrasyonu olmayan olgulardan 7'sinde (%35) *Helicobacter pylori* pozitifken nötrofil infiltrasyonu 1. derecede olan olgulardan 22'sinde (%95,7) ve nötrofil infiltrasyonu 2-3 olan olgulardan 49'unda (%98) *Helicobacter pylori* pozitifliği ($p < 0,005$). Bu bulgular Tablo 5'te özetlenmiştir.

Olgularda karaciğer biyopsisindeki Knodell ve fibroz skorları ile mide biyopsisindeki bulgular arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (Tablo 6).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada midedeki kronik inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonunun karaciğer biyopsisindeki Knodell ve fibroz skoruna etkisinin incelenmesi amaçlanmış, karaciğer ve midedeki histolojik değişiklikler arasındaki korelasyon ölçülmüştür. Korelasyonu ölçülen değişkenlerden her ikisine birden etki edebilecek karıştırıcı değişkenlerin bulunarak korelasyon analizine dahil edilebilmesi amacıyla hem karaciğer histolojisine hem de mide histolojisine etki eden bağımsız değişkenler ayrı ayrı incelenmiş ve sonra korelasyon analizine geçilmiştir. Yapılan analizlerde incelenen değişkenler arası korelasyona etki edebilecek karıştırıcı değişken bulunmamıştır.

Çalışmamızda mide antrumundan alınan biyopsilerde *Helicobacter pylori*'ye rastlanma sıklığı korpustan alınan biyopsilerdekine göre daha fazla bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda *Helicobacter pylori*'nin %80 olguda hem antrum ve hem de korpusta, %8 olguda sadece antrumda ve %10 olguda da sadece korpusta bulunduğu gösterilmiştir.²⁰ *Helicobacter pylori*'nin hem antrum ve hem de korpusu tutması veya sadece antrumu tutması beklenen özellikler olmakla birlikte sadece korpusu tutması belirgin mukozal atrofi gelişmesiyle ilgili bir durumdur. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu başlangıçta sadece antrumu tutmakla birlikte zamanla mukozal atrofiye yol açarak asit sekresyonunu azaltmakta bu da bakterinin korpusa ilerlemesine yol açmaktadır.^{21,22} Bizim olgularımız içinde midede mukozal atrofisi olan sadece 7 (%7,7) olgu olmasının izole korpus tutulumlu olgumuz olmamasını açıkladığını düşünüyoruz. Çalışmamızda *Helicobacter pylori* pozitifliğinin antrumda mide korpusuna göre daha fazla olması ve mide korpusu tutulan tüm olgularda antrumun da tutulması nedeniyle inflamatuvar değişiklikler ve *Helicobacter pylori* pozitifliği antrum biyopsilerinde değerlendirilmiştir.

Kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda mide biyopsisindeki tipik bulguların mukozal mononükleer hücre ve nötrofil invazyonu olduğu gösterilmiştir.²³ Çalışmamızda kronik inflamasyon skoru sıfır olan olguların çok az sayıda olması nedeniyle olgular kronik inflamasyona göre gruplandırılırken kronik inflamasyonu sıfır ve birinci derecede olan olgular ortak bir grup içinde değerlendirilmiştir. Aynı şekilde midede nötrofil infiltrasyonu üçüncü derecede olan olguların sayısı az olduğu için olgular nötrofil infiltrasyonuna göre sınıflandırılırken ikinci ve üçüncü derecede nötrofil infiltrasyonu olan gruplar birleştirilerek aynı grup içinde değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda midedeki kronik inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonu →

nunun bağımsız belirleyicisinin *Helicobacter pylori* infeksiyonu olduğu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda fibroz skorunun yüksek olmasıyla ilişkili tek değişkenleri ileri yaş olduğu görülmektedir. Literatürde siroz gelişimini belirleyen faktörlerin HBV genotipi, yüksek serum ALT düzeyi, sık alevlenmeler, yüksek serum HBV DNA düzeyi, karaciğer yağlanması varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı ve kronik HBV infeksiyonunun süresinin fazla olması olduğu gösterilmiştir.²⁻¹³ Çalışmamızın eksik yönlerinden birisi çalışmanın retrospektif doğasından dolayı HBV genotipinin fibroz skorunu etkileyen değişkenler içine alınmamış olmasıdır. Çalışmamızda alkol kullanımının fibroz skoruna etki etmediği gösterilmiştir. Bu sonucun çalışmamızda alkol kullanımının süresi ve miktarının değerlendirmeye alınmamasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Kronik HBV infeksiyonunda infeksiyon süresinin tespit edilmesinin zorluğu çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada da bu değişkenin fibrozu etkileyen değişkenler içinde kullanılmasını kısıtlamaktadır. Ancak çalışmamızda olduğu gibi yaşın ileri olması olasılıkla infeksiyon süresinin uzunluğuna da yol açarak fibroz skorunun yüksek olmasıyla sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda serum HBV DNA düzeyi ile fibroz skoru arasında ilişki bulunamamıştır. Bu durum olgularda serum HBV DNA düzeylerinde dalgalanmalar olması ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalarda serum ALT düzeyinin artışının Knodell skorunda artışla ilişkili olduğu görülmüştür.²⁴ Çalışmamızda da bu bulguyla uyumlu olarak Knodell skoru fazla olanlarda serum ALT düzeyinin daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda fibroz skoru ve Knodell skoru ile midedeki inflamasyon ve *Helicobacter pylori* pozitifliği arasında ilişki bulunamamıştır. Literatürde kronik HCV infeksiyonu olup sirozu bulunan olgularda *Helicobacter pylori* pozitifliğinin sirozu olmayana göre daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi aksini öne süren çalışmalar da vardır.²⁵⁻²⁸ Kronik HBV infeksiyonu olup sirozu olan ve olmayan olgularda *Helicobacter pylori* infeksiyonu sıklığını karşılaştıran çalışmalar ise kısıtlı sayıdadır. Kronik HBV infeksiyonlu olup sirozu olmayan 28 olgunun sirozu olan 44 olguyla karşılaştırıldığı bir çalışmada midede *Helicobacter pylori* antijeni sirozu olmayan olguların %76,9'unda ve sirozu olan olguların %69'unda pozitif bulunmuş ve aradaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.²⁹ Bizim çalışmamızda bu çalışmayla uyumlu olarak evre 3-4 veya 0-2 fibroz olması ile *Helicobacter pylori* pozitifliği arasında ilişki bulunmamıştır. Literatürde karaciğer sirozu olan olgularda *Helicobacter pylori* pozitifliğinin daha fazla olması şu teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır:

1-Sirozlu hastaların immün yanıt bozukluğu nedeniyle *Helicobacter pylori* infeksiyonuna duyarlılığının artması,²⁶

Tablo 4: Midedeki kronik inflamasyonun derecesine göre ayrılan olgu gruplarının karşılaştırılması ile ilgili veriler

	Mide biyopsisinde kronik inflamasyon dereceleri			P
	0-1 olan olgular	2 olan olgular	3 olan olgular	
Erkek/kadın; n, (%)	18 (58,1)	35 (70,9)	10 (83,3)	0,249
HBeAg pozitifliği; n (%)	3 (9,7)	6 (9,7)*		1
Alkol kullanımı varlığı; n (%)	7 (22,6)	6 (12)	3 (25)	0,351
Sigara kullanımı varlığı; n (%)	9 (29)	21 (42)	5 (41,7)	0,480
Mide biyopsisi öncesi interferon kullanımı varlığı; n (%)	25 (80,6)	36 (72)	9 (75)	0,681
İnterferon kullanımı ile mide biyopsisi arasındaki süre (ay)	9 (0-192)	9,5 (0-92)	24 (2-42)	0,640
Yaş (yıl)	46 (18-58)	40,5 (19-62)	49 (27-63)	0,028
Vücut-kitle indeksi	28,36 (21,3-37,72)	24,94 (15,82-37,88)	27,54 (25,47-36,16)	0,059
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (U/L)	81 (17-427)	88 (25-361)	60 (28-280)	0,946
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi (x10 ³ IU/ml)	1680 (1,4-41761,94)	11304 (0,31-1490000)	859 (25,6-48480)	0,463
Mide biyopsisinde atrofi olanlar; n (%)	3 (4,9)	4 (13,3)*		0,213
Mide biyopsisinde intestinal metaplazi olanlar; n (%)	6 (19,4)	10 (20)	3 (25)	0,913
Mide biyopsisinde <i>Helicobacter pylori</i> pozitifliği olanlar; n (%)	17 (54,8)	61 (98,4)*		<0,005

*Bu verilerin değerlendirilmesinde olgu sayısının azlığı nedeniyle çok gözlü ki-kare testi uygulanamamış ve bu veriler için olgular midedeki kronik inflamasyonu 0-1 ve 2-3 olan olgular olarak iki gruba ayrılarak dört gözlü ki-kare testi yapılmıştır.

2-Sirozlu hastaların *Helicobacter pylori* bulaşma riskini artıran tekrarlayıcı üst gastrointestinal endoskopik girişimlere maruz kalması,³⁰

3-*Helicobacter pylori*'ye bağlı gastrit durumunda portal dolaşım ile karaciğere ulaşan IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa ve IFN-gama'nın karaciğerde inflamasyonu artırarak siroz gelişimini kolaylaştırması,¹⁴⁻¹⁸

4-*Helicobacter pylori*'nin karaciğeri infekte ederek doğrudan inflamasyona yol açması.³¹⁻³³

Çalışmamıza iki veya daha fazla üst gastrointestinal endoskopi yapılan hastalar alınmayarak endoskopik girişime bağlı *Helicobacter* bulaşması faktörünün sonuçları etkilemesi önlenmiştir. Yapılan hayvan deneyleriyle *Helicobacter pylori*'nin karaciğerde inflamasyon ve fibrozu artırdığı gösterilmiştir. *Helicobacter* ile infekte 18-24 aylık 12 hamsterin (A grubu) 6 aylık 5 hamsterle (B grubu) karşılaştırıldığı bir çalışmada A grubundan 11 hamsterde ve B grubundan 1 hamsterde karaciğerde polimeraz zincir reaksiyonuyla (PZR) *Helicobacter pylori* pozitif bulunmuş ve A grubunda fibroz skoru ortalamasının 3 (alt ve üst sınırlar 0,5-5) olduğu B grubunda ise minimal inflamasyonla birlikte fibroz olmadığı görülmüştür.³³ Bir diğer hayvan deneyinde karbontetraklorürle karaciğer hasarı oluşturulan fareler *Helicobacter pylori* ile infekteyse karaciğer fibrozunun *Helicobacter pylori* negatif olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.³¹ Bu çalışmada infekte farelerin %93,8'inde karaciğerde PZR ile *Helicobacter pylori* pozitif bulunmuş, *Helicobacter pylori* etkisi ile karaciğerin yapısındaki bozulmanın karaciğer hasarı→

Tablo 5: Mide biyopsisindeki nötrofil infiltrasyonunun derecesine göre ayrılan olgu gruplarının karşılaştırılması ile ilgili veriler				
	Mide biyopsisinde nötrofil infiltrasyon dereceleri			p
	Nötrofil infiltrasyonu olmayan olgular	Nötrofil infiltrasyonu birinci derecede olan olgular	Nötrofil infiltrasyonu 2-3. derecede olan olgular	
Erkek/kadın; n, (%)	14 (70)	14 (60,9)	35 (70)	0,719
HBeAg pozitifliği; n (%)	4 (9,3)	5 (10)*		1
Alkol kullanımı varlığı; n (%)	5 (25)	3 (13)	8 (16)	0,533
Sigara kullanımı varlığı; n (%)	5 (25)	11 (47,8)	19 (38)	0,304
Yaş (yıl)	47 (18-60)	43 (22-58)	43 (19-63)	0,337
Mide biyopsisi öncesi interferon kullanımı varlığı; n (%)	16 (80)	17 (73,9)	37 (74)	0,858
İnterferon kullanımı ile mide biyopsisi arasındaki süre (ay)	6 (0-192)	6 (0-84)	13 (0-92)	0,250
Vücut-kitle indeksi	27,71 (25,03-37,72)	27,04 (18,29-34,77)	26,23 (15,82-37,88)	0,519
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi (U/L)	83,5 (14-427)	80 (28-361)	80 (25-274)	0,783
Tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi (x10 ³ IU/ml)	1759,5 (1,4-417611,94)	4614,75 (18,8-1490000)	6480 (0,31-507000)	0,862
Mide biyopsisinde atrofi olanlar; n (%)	5 (12,2)	2 (4)*		0,237
Mide biyopsisinde intestinal metaplazi olanlar; n (%)	4 (20)	3 (13)	12 (24)	0,558
Mide biyopsisinde Helicobacter pylori pozitifliği olanlar; n (%)	7 (35)	22 (95,7)	49 (98)	<0,005

*Bu verilerin değerlendirilmesinde olgu sayısının azlığı nedeniyle çok gözlü ki-kare testi uygulanamamış ve bu veriler için olgular mideye nötrofil infiltrasyonu olmayan ve 1-3 olan olgular olarak iki gruba ayrılarak dört gözlü ki-kare testi yapılmıştır.

Tablo 6: Karaciğer biyopsisinde Knodell skoru ve fibroz skoru ile mide biyopsisindeki inflamasyon ve nötrofil infiltrasyonunun derecesi arasındaki korelasyonla ilgili veriler		
	Modifiye Knodell skoru (0 ile 18 arasında derecelendirilmiştir)	Fibroz skoru (0 ile 4 arasında derecelendirilmiştir)
Kronik inflamasyonun derecesi (0-3 arası derecelendirilmiştir)	0,084 (0,332)*	0,66 (0,486)*
Nötrofil infiltrasyonunun derecesi (0-3 arası derecelendirilmiştir)	-0,032 (0,705)*	0,047 (0,609)*

*Tablodaki kutucuklardaki rakamsal veriler korelasyon analizindeki 'r' (korelasyon katsayısı) değerini ve parantez içindeki veriler 'p' (olasılık) değerini ifade etmektedir.

yapan karbontetraklorürün etkisini güçlendirdiği öne sürülmüştür. *Helicobacter pylorinin* hepatit viruslarının karaciğer hasarı yapıcı etkisini artırması da mümkündür. Yirmi *Helicobacter pylori* ile infekte farenin 7'sinin karaciğerinde PZR ile *Helicobacter* pozitif bulunmuş ve bunların da karaciğerinde inflamasyon ve fibroz görülmüş; *Helicobacter pylori* ile infekte olmayan 13 fareden oluşan kontrol grubunda ise karaciğer dokusu normal bulunmuştur.³² Tüm bu hayvan deneyleri *Helicobacter pylori*'nin karaciğerin doğrudan invazyonu ile karaciğer inflamasyonu ve fibrozu oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda bu çalışmaların aksine *Helicobacter pylori* pozitifliğinin karaciğerdeki inflamasyon ve fibroza etki etmediği gösterilmiştir.

Literatürde gastrik inflamasyonun derecesi ile karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozun derecesi arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma vardır. Otoimmün hepatitli 10 olgu, toksik karaciğer hasarlı 9 olgu, kronik HBV'li 11 olgu ve kronik HCV enfeksiyonlu 36 olgunun alındığı bir çalışmada Whitehead sınıflaması ile elde edilen gastrik inflamasyon derecesi ile Knodell ve fibroz skoru arasında korelasyon bulunamamıştır.¹⁹

Bu çalışmada anlamlı olmamakla birlikte anlamlılık sınırına yakın olarak fibroz skoru ile gastrik inflamasyon arasında negatif korelasyon bulunmuştur.¹⁹ Midedeki *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda IL-1, IL-6, ve ICAM-1 üretiminin arttığı ve portal dolaşım yoluyla karaciğere gelen bu moleküllerin endotel üzerinde adezyon molekülleri oluşturarak aktive lenfositlerin damar içinden karaciğer dokusu içine geçişine yol açarak karaciğerdeki inflamasyonu artırabileceği öne sürülmüştür.^{17,18} Bizim çalışmamızda gastrik inflamasyonun derecesi ile Knodell ve fibroz skoru arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Bu çalışmanın bulguları *Helicobacter pylori* pozitifliğinin ve mide biyopsisindeki inflamasyonun karaciğer biyopsisindeki inflamasyon ve fibroza etki etmediğini düşündürmüştür.

İ	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Bahadır Ceylan Zafer Mah. Kandil Sok. Bosnapark Evleri 8/13 Yenibosna İstanbul bceylan2004@yahoo.com
✓	GÖNDERDİĞİ TARİH: 07 / 12 / 2010 • KABUL TARİHİ: 18 / 04 / 2011

KAYNAKLAR

- Kantarçeken B. Kronik hepatit B-doğal seyir. Tabak F, Balık İ (Eds). Viral Hepatit 2009. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2009: 3.
- Park BK, Park YN, Ahn SH, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 383-388.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. REVEAL-HBV study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295: 65-73.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Evaluation of viral load elevation and associated liver disease / Cancer-in HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006; 130: 678-686.
- Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1797-1803.
- Huo TI, Wu JC, Hwang SJ, et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 687-693.

7. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369-380.
8. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54: 533-539.
9. Liaw JF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493-496.
10. Yu Mw, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1039-1047.
11. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a progressive observation in 2215 patients. *Journal Hepatol* 1998; 28: 930-938.
12. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients in cirrhosis caused by the hepatitis B virus. *Cancer* 1998; 82: 827-835.
13. Aygün C, Gözel N, Demirel U, et al. Kronik viral hepatit B tanısı olan hastalarda serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozu ilişkisi. *Firat Tıp Dergisi* 2010; 15: 74-78.
14. Noah LA, Bosma NB, Jansen J, et al. Mucosal tumor necrosis factor- α , interleukin-1, beta and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter pylori*. *Scnd J Gastroenterol* 1994; 29: 419-424.
15. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, et al. Mucosal tumor necrosis factor x interleucin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991; 32: 1473-1477.
16. Karttunen R, Karttunen T, Ekre HP, et al. Interferon gamma and interleukin-4 secreting cells in the gastric antrum in *Helicobacter pylori* positive and negative gastritis. *Gut* 1995; 36: 341-345.
17. Yoshida N, Granger DN, Evans DJ, et al. Mechanism involved in *helicobacter pylori* induced inflammation. *Gastroenterology* 1993; 105: 1431-1440.
18. Crabtree J. Cytokine responses to *helicobacter pylori*-induced infection. In E.O. Riecken, Zeitz M, Stalmach A, Heise W (eds). *Malignancy and Chronic Inflammation in the Gastrointestinal Tract: New concepts*. Lancaster, Kluwer Academic Publishers, 1995: 25-36.
19. Orłowski M, Stalke P, Michalska Z, et al. Assessment of correlation between histopathologic changes of gastric mucosa according to Whitehead' s classification and extent of liver damage according to Knodell' s scale in patients with chronic hepatopathy. *Med Sci Monit* 2003; 9: 60-63.
20. Paul G, Yardley JH. Pathology of *C pylori*-associated gastric and esophageal lesions, Blase MJ. (eds.) *Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease*. Igaku-Shoin, New York 1989: 73.
21. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 885.
22. Gutierrez O, Kim JG, Akamatsu T, et al. Geographic differences in the distribution of intestinal metaplasia in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 666.
23. Karttunen T, Niemelä S, Lehtola J, et al. *Campylobacter pylori*-like organisms and gastritis: histopathology, bile reflux, and gastric fluid composition. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 478.
24. Park BK, Park YN, Ahn SH, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 383-388.
25. El-Masry S, El-Shahat M, Badra G, et al. *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus coinfection in Egyptian patients. *J Glob Infect Dis* 2010; 2: 4-9.
26. Queiroz DMM, Rocha AMC, Rocha GA, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51: 370-373.
27. Castera L, Pedeboscq A, Rocha M, et al. Relationship between the severity of hepatitis C virus related liver disease and the presence of *Helicobacter* species in the liver: A prospective study. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7278-7284.
28. Dore MP, Realdi G, Mura D, et al. *Helicobacter* infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1638-1643.
29. Chen N-L, Bai L, Deng T, et al. Expression of hepatitis B virus antigen and *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa of patients with chronic liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 223-225.
30. Tytgat GNJ. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 41-44.
31. Goo M-J, Ki M-R, Lee H-R, et al. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab Invest* 2009; 89: 1291-1303.
32. Tian XF, Fan XG, Huang X, et al. A two-year animal experimental study on the pathological effects of *Helicobacter pylori* on liver tissues. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2008; 16: 129-133.
33. Fox J.G, Shen Z, Muthupalani S, et al. Chronic hepatitis, hepatic displasia, fibrosis, and biliary hyperplasia an hamsters naturally infected with a novel *helicobacter* classified in the H. Bilis cluster. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3673-3681.