



T.C.  
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
İLERİ TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

**İRAK-ANBAR'DA İNTERLÖKİN-1 BETA (IL-1 $\beta$ )  
GEN POLİMORFİZMİNİN H. PYLORİ  
ENFEKSİYONUNUN GELİŞİMİNE ETKİSİ VE  
TEDAVİ ETKİNLİĞİ**

**SALAHUDDIN GHARBI ABDULAZEEZ AL-RAWE**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Belgin ERDEM**

**II. DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ahmed Abduljabbar SULEIMAN**

**KIRŞEHİR / 2022**



T.C.  
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
İLERİ TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

**IRAK-ANBAR'DA İNTERLÖKİN-1 BETA (IL-1 $\beta$ )  
GEN POLİMORFİZMİNİN H. PYLORİ  
ENFEKSİYONUNUN GELİŞİMİNE ETKİSİ VE  
TEDAVİ ETKİNLİĞİ**

**SALAHUDDIN GHARBI ABDULAZEEZ AL-RAWE**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
Prof. Dr. Belgin ERDEM

**II. DANIŞMAN**  
Prof. Dr. Ahmed Abduljabbar SULEIMAN

**KIRŞEHİR / 2022**

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Salahuddin Gharbi Abdulazeez AL-RAWE



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.



## ÖNSÖZ

Öncelikle yüksek lisans ders ve tez sürecimde sürekli desteği, sabrı, motivasyonu için Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğretim üyesi danışman hocam Sayın Prof. Dr. Belgin ERDEM'e büyük bir içtenlikle teşekkür ederim. Ayrıca bu tez çalışmasında eş danışmanım olan Anbar Üniversitesi, biyoteknoloji Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ahmed Abduljabbar SULEIMAN'a araştırmam boyunca değerli yorumları ve desteği için teşekkür ederim. Son olarak bu tezi araştırma ve yazma sürecim boyunca bana sürekli destek ve teşvik sağlayan aileme çok derin şükranlarımı sunarım.

Temmuz, 2022

SALAHUDDIN GHARBI ABDULAZEEZ  
AL-RAWE

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	İv
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	Vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	İx
ÖZET.....	X
ABSTRACT .....	Xii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Çalışmanın Önemi .....	1
1.2. Çalışmanın Amacı .....	2
<b>2. GENEL KISIMLAR .....</b>	<b>3</b>
2.1. <i>H. pylori</i> 'nin Tarihçesi .....	3
2.2. <i>H. pylori</i> genomu .....	4
2.3. <i>H. pylori</i> Mikrobiyoloji .....	5
2.4. <i>H. pylori</i> 'nin epidemiyolojisi .....	6
2.5. Enfeksiyon için Risk Faktörleri .....	8
2.6. <i>H. pylori</i> 'nin Patojenite Mekanizmaları .....	9
2.7. <i>H. pylori</i> 'nin mide karsinogenezinde patogenezi .....	10
2.8. İnterlökin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ).....	11
2.9. <i>H. pylori</i> ile Enfeksiyon Teşhisi .....	13
2.9.1. Üreaz Hızlı Testi (TRU).....	14
2.9.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	15
2.10. Mide Kanserinde İnterlökin Polimorfizmleri.....	15
2.11. Mide Kanserinde Promotörlerin Metilasyonu .....	15
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>	<b>18</b>
3.1. Biyolojik ve Kimyasal Malzemeler .....	18
3.2. Denekler ve yöntem .....	19
3.2.1. Çalışma Popülasyonu .....	19
3.2.2. Kontrol grubu .....	20
3.2.3. Veri toplama .....	20
3.2.4. Kan Örnekleri .....	20
3.3. Deneysel Tasarım .....	20
3.4. Moleküler Analiz .....	21

3.4.1. DNA ekstraksiyonu .....	21
3.4.2. PCR Reaksiyon Karışımları ve PCR-RFLP .....	22
3.5. Jel elektroforezi .....	22
3.5.1. Elektroforez .....	22
3.5.2. Tris Borat EDTA Tampon Hazırlanması (1X TBE).....	22
3.5.3. Agaroz Jelde DNA Yüklenmesi ve Çalıştırılması .....	22
3.6. Primer Analiz Yazılım Programları .....	23
3.7. Örneklerde kontaminasyonu önlemek için kullanılan biyogüvenlik standartları .....	23
3.8. İstatistiksel analiz .....	24
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
4.1. <i>H. pylori</i> teşhisi .....	25
4.2. Çalışma gruplarının demografik özelliklere göre dağılımı .....	25
4.3. <i>H. pylori</i> Enfeksiyonu ile ilişkili IL-1 $\beta$ ) Geninin genetik polimorfizmleri.....	27
4.3.1. IL-1 $\beta$ -511T/C (rs16944) Gen Polimorfizmlerinin Genotiplenmesi .....	27
4.3.2. IL-1 $\beta$ (rs1143627) Gen Polimorfizmlerinin Genotiplendirilmesi .....	29
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR .....</b>	<b>33</b>
5.1. Tartışma .....	33
5.1.1. <i>H. pylori</i> teşhisi .....	33
5.1.2. Demografik özellikleri .....	33
5.1.3. Sigara tüketimi .....	34
5.1.4. Aile öyküsü .....	34
5.1.5. Mide kanseri .....	35
5.1.6. Yaş .....	36
5.1.7. Cinsiyet .....	36
5.1.8. IL-1 $\beta$ (rs16944 ve rs1143627) Gen Polimorfizmleri .....	37
5.2. Sonuçlar .....	40
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>41</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>49</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. <i>H. pylori</i> Flagella (Chew ve ark., 2021). .....	6
Şekil 2.2. A: <i>H. pylori</i> 'nin dünya çapında yaygınlığı; B: Arap ülkelerinde <i>H. pylori</i> prevalansı (Kao ve ark., 2016).....	7
Şekil 2.3. IL-1 $\beta$ işlemeyi ve IL-1 $\beta$ salgılanmasının geleneksel mekanizmasını gösteren şematik diyagram (Chourasia ve ark., 2009).....	12
Şekil 3.1. Bu çalışmanın deneysel tasarımı .....	21
Şekil 4.1. IL-1 $\beta$ (rs16944) için elektroforez sonuçları .....	27
Şekil 4.2. IL-1 $\beta$ (rs1143627) için elektroforez sonuçları.....	30



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> <i>H. pylori</i> enfeksiyonunu tespit etmek için kullanılan tanı yöntemleri (Hussain Shah ve ark., 2021).....	14
<b>Tablo 3.1.</b> Farklı menşelerden sağlanan DNA markör belirteçleri ve Kitleri.....	18
<b>Tablo 3.2.</b> Farklı menşelerden sağlanan kısıtlama enzimleri.....	18
<b>Tablo 3.3.</b> IL-1 $\beta$ polimorfizmleri, PCR primerleri ve koşullarının incelenmesi. ....	22
<b>Tablo 4.1.</b> Mevcut çalışma için seçilen hastaların klinik verileri .....	26
<b>Tablo 4.2.</b> Vaka ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet farklılıkları. ....	26
<b>Tablo 4.3.</b> IL-1 $\beta$ (rs16944) polimorfizmlerinin vaka grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında genotip dağılımı ve olasılıkoranı.....	28
<b>Tablo 4.4.</b> IL-1 $\beta$ (rs16944) polimorfizmlerinin hasta ve sağlıklı kontrol arasında -ki genotip dağılımı ve olasılıkoranı. ....	29
<b>Tablo 4.5.</b> Vaka grupları ve sağlıklı kontrol grupları arasında genotip dağılımı ve IL-1 $\beta$ (rs1143627) polimorfizmlerinin olasılıkoranı. ....	31
<b>Tablo 4.6.</b> Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında genotip dağılımı ve IL-1 $\beta$ (rs1143627) polimorfizmlerinin olasılıkoranı. ....	31

## SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
µL	: Mikrolitre
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hydrogen Peroxide
L	: Litre
M	: Molar
Mm	: Milimolar
U	: Unit
µMol	: Micromole
mL	: Mililitre
mg	: Miligram

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>BLAST</b>	: Basic Local Alignment Search Tool
<b>CAP</b>	: Colorectal adenomatous polyp
<b>CI</b>	: Confidence Interval
<b>D.W</b>	: Distilled Water
<b>DNTP</b>	: Dithionitrobenzene
<b>DSB</b>	: Double-Strand Break
<b>EDTA</b>	: Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid
<b>GC</b>	: Gastric cancer
<b><i>H. pylori</i></b>	: <i>Helicobacter Pylori</i>
<b>IFN-γ</b>	: Interferon gamma
<b>IL-1B</b>	: Interleukin-1 beta
<b>NCBI</b>	: National Center For Biotechnology Information
<b>NHEJ</b>	: Non-Homologous End Joining
<b>Nm</b>	: Nanometer
<b>O.D.</b>	: Optical Density
<b>OR</b>	: Odds Ratio
<b>P30NR</b>	: <i>Helicobacter pylori</i> and were treated but did Not Recover
<b>P30R</b>	: <i>Helicobacter pylori</i> and were treated but recovered
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>RFLP</b>	: Restriction Fragment Length Polymorphism
<b>Rpm</b>	: Rotation Per Minutes
<b>rs</b>	: Reference snp
<b>SNPs</b>	: Single Nucleotide Polymorphisms
<b>TBE</b>	: Tris-Borate-EDTA
<b>UBT</b>	: urea breath test
<b>UV-VIS</b>	: Ultra Violet-Visible
<b>VNTR</b>	: Variable Number Tandem Repeat
<b>WHO</b>	: World Health Organization

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

## İRAK-ANBAR'DA İNTERLÖKİN-1 BETA (IL-1B) GEN POLİMORFİZMİNİN H. PYLORİ ENFEKSİYONUNUN GELİŞİMİNE ETKİSİ VE TEDAVİ ETKİNLİĞİ

Salahuddin Gharbi Abdulazeez AL-RAWE

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

İleri Teknolojiler Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Belgin ERDEM

II. Danışman: Prof. Dr. Ahmed Abduljabbar SULEIMAN

Bu çalışma, Interleukin 1-beta (IL-1 $\beta$ ) polimorfizminin inflamatuvar hastalıkların oluşumu ve ilerlemesindeki rolüne odaklanmıştır. Bu çalışmada bazı demografik parametrelerle beraber ayrıca Mide kanseri hastalarının ve kontrol gruplarının kanındaki IL-1 $\beta$  (rs16944 ve rs1143627) geninde polimorfizm de belirlenmiştir. Çalışma dönemi olarak Temmuz 2021- Mart 2022 belirlenmiştir. Bu vaka-kontrol çalışmasında 60 Mide kanseri hastasından ve kontrol grubu olarak 30 örneklemden kan örnekleri alınmıştır. Mide kanseri hastalarının demografik özellikleri incelendiğinde, yaşa göre gruplar arasında önemsiz farklılıklar var iken,  $p = 0.0519$ , cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık söz konusudur  $p = 0,0263$ . Ayrıca sigara içmeyenlerin oranı %21,6, sigara içenlere %78,4 göre daha düşük ve mide kanserli hastaların yüzdesi %56,6 mide dışı kanserlilere (%43,3) göre daha yüksek olmuştur. Hastaların daha yüksek bir yüzdesi kemoterapi almamış %91 ve ailede enfeksiyon öyküsü yoktur %98,3. IL-1 $\beta$  geninin polimorfizmi için moleküler araştırmalar, SNP'ler (rs16944 ve rs1143627) için PCR-RFLP tekniği aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. IL-1 $\beta$  (rs16944) sonuçları, homozigot vahşi tipin (TT) P30NR hastalarında daha baskın olduğunu (%73), ayrıca P30NR ve kontrol grupları arasında önemsiz farklar olduğunu (TC

vs TT: OR=3.2, %95 CI0, 0.77 ila 13.83, P=0.106) ve C allel frekansında P30NR ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar (O.R(%95 GA) = 3.09 (1.0695 ila 8.9454), P=0.037) olduğunu ortaya koymuştur. P30R hastaları için vaka grubundaki en yüksek genotip heterozigot genotip TC (%60) olmuştur. P30NR ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark söz konusudur (TC vs TT: O.R(%95 GA) = 13.5 (3.3334 ila 54.6742) P=0.0003). Analiz ayrıca C allel frekansında (O.R(%95 GA) = 8.14 (3.0081 ila 22.0426), P=0.0001) P30R ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir. (P30NR ve P30R) hastaları için, vaka grubundaki en yüksek genotip TT homozigot genotipi (%73) olmuştur. (P30NR ve P30R) hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark söz konusudur (TC vs TT: OR= 6.8824, %95 CI0, 1.8803 ila 25.1908, P=0.0036). C allel frekansında, (P30NR ve P30R) hastaları ve kontrol grubundakiler arasında anlamlı farklar söz konusudur (O.R(%95 GA) = 5.3590 (1.9398 ila 14.8049), P=0.0012). IL1B (rs1143627) sonuçları, homozigot vahşi tipin (CC) P30NR hastalarında daha baskın (%80) olduğunu ve P30NR ve kontrol grupları arasında önemli farklılıklar olduğunu (CT vs CC: OR (%95 CI0)= .5 ( 0.6454 ila 18.9807), P=1.40), T alel frekansında P30NR ve kontrol grupları arasında önemsiz farklar olduğunu (O.R(%95 GA) = 2,66 (0,8075 ila 8,8067), P=0,107), P30R hastaları için vaka grubundaki en yüksek genotipin TT, TC (%50) olduğunu, P30NR ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar (CT vs CC: O.R(%95 GA) = 14.00 (2.8176 ila 69.5639), P=0.0013) olduğunu, T alel frekansında P30R ve kontrol grupları arasında anlamlı farklar (O.R(%95 GA) = 24.00 (8.1970 ila 70.2693), P=0.0001) olduğunu, (P30NR ve P30R) hastaları için vaka grubundaki en yüksek genotipin CC homozigot genotipi (%65) olduğunu, (P30NR ve P30R) hastaları ve kontrol grupları (CT vs CC: OR= 7.5385, %95 CI0=1.6331 ila 34.7973, P=0.0096) arasında anlamlı farklar olduğunu, T alel frekansında (P30NR ve P30R) hastaları ve kontrol grupları arasında anlamlı farklar olduğunu (O.R(%95 GA) = 5.2683 (1.7141 ila 16.1919, P=0.0037) ortaya koymuştur.

Temmuz 2022, 49 Sayfa

**Anahtar Kelimeler:** *H. pylori*, IL-1 $\beta$ , P30R, P30NR, Gastrik Kanser

## **ABSTRACT**

**M.Sc. THESIS**

# **EFFECT OF INTERLEUKIN-1 BETA (IL-1 $\beta$ ) GENE POLYMORPHISM WITH THE DEVELOPMENT OF *H. PYLORI* INFECTION AND TREATMENT EFFICIENCY IN ANBAR – IRAQ**

**Salahuddin Gharbi Abdulazeez AL-RAWE**

**Kirsehir Ahi Evran University  
Graduate School of Sciences and Engineering  
Department of Advanced Technologies**

**Supervisor: Prof. Dr. Belgin ERDEM**

**II. Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ahmed Abduljabbar SULEIMAN**

The study focused on the involvement of the Interleukin 1-beta (IL-1 $\beta$ ) polymorphism in the genesis and progression of inflammatory diseases. In this study, some of the demographic parameters were determined. The present study also determined polymorphism in the IL-1 $\beta$  (rs16944 and rs1143627) gene in the blood of Gastric cancer patients and control groups. The study period was from July 2021 to March 2022. In this case-control study, blood samples were collected from 60 Gastric cancer patients and 30 samples as a control group. The demographic characteristics of Gastric cancer patients for age there are insignificant differences between the groups ( $p = 0.0519$ ). For gender, there are significant differences between the groups ( $p = 0.0263$ ). Also, the percentage of non-smoking was lower (21.6%) than smoking patients (78.4%). The percentage of patients with Gastric cancer was higher (56.6%) than that with non- Gastric cancer (43.3 %). A higher percentage of patients haven't chemotherapy (91%) and have no family history of infection (98.3 %). The molecular investigations for the polymorphism of the IL-1 $\beta$  gene have been conducted through the PCR-RFLP technique for the SNPs (rs16944 and rs1143627). The results of IL-1 $\beta$  (rs16944) revealed that the homozygous wild type (TT)

is more dominant (73%) in P30NR patients. Also insignificant differences between P30NR and controls (TC vs TT: OR=3.2, 95% CI 0.77 to 13.83, P=0.106). significant differences between P30NR and controls in the C allele frequency (O.R(95% CI) = 3.09 (1.0695 to 8.9454), P=0.037. For P30R patients the highest genotype in the case group was heterozygote genotype TC (60%), there is a significant difference between P30NR and controls (TC vs TT: O.R(95% CI) = 13.5 (3.3334 to 54.6742) P=0.0003). The analysis also showed significant differences between P30R and control groups in the C allele frequency (O.R(95% CI) = 8.14 (3.0081 to 22.0426), P=0.0001). For patients (P30NR and P30R), the highest genotype in the case group was the TT homozygote genotype (73%), and a significant difference between patients (P30NR and P30R) and control groups (TC vs TT: OR= 6.8824, 95% CI 1.8803 to 25.1908, P=0.0036). significant differences between patients (P30NR and P30R) and controls in the C allele frequency (O.R(95% CI) = 5.3590 (1.9398 to 14.8049), P=0.0012). The results of IL-1 $\beta$  (rs1143627) revealed that the homozygous wild type (CC) is more dominant (80%) in P30NR patients, with significant differences between P30NR and controls (CT vs CC: OR(95% CI) = 0.5 (0.6454 to 18.9807), P=1.40). insignificant differences between P30NR and controls in the T allele frequency (O.R(95% CI) = 2.66 (0.8075 to 8.8067), P=0.107). For P30R patients the highest genotype in the case group was TT, TC (50%). Significant differences between P30NR and controls (CT vs CC: O.R(95% CI) = 14.00 (2.8176 to 69.5639), P=0.0013). significant differences between P30R and controls in the T allele frequency (O.R(95% CI) = 24.00 (8.1970 to 70.2693), P=0.0001). For patients (P30NR and P30R) the highest genotype in the case group was the CC homozygote genotype (65%), with significant differences between patients (P30NR and P30R) and controls (CT vs CC: OR= 7.5385, 95% CI= 1.6331 to 34.7973, P=0.0096). significant differences between patients (P30NR and P30R) and controls in the T allele frequency (O.R (95% CI) = 5.2683 (1.7141 to 16.1919, P=0.0037).

June 2022, 49 Pages

**Keywords:** *H. pylori*, IL-1 $\beta$ , P30R, P30NR, Gastric cancer

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Çalışmanın Önemi

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu mide mukozasında kalıcı kolonizasyona ve kronik inflamasyona neden olarak peptik ülser, distal gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfoma gelişme riskini artırmaktadır. *H. pylori* ile enfekte hastalarda mide inflamasyonunun boyutu, bireyler arasında büyük farklılıklar göstermekle beraber klinik sonuçların sadece küçük bir alt kümede gelişmesi sağlanır. Cag patojenite adası (cagPAI), vakuolatör sitotoksin (VacA), İnterlökin-1beta (IL-1 $\beta$ ) ve kan grubu antijen bağlayıcı adezin (BabA) gibi bakteriyel virülans faktörleri, artan inflamasyon ve kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Virülans faktörlerinin iyi tanımlanmış rolüne rağmen, cagA<sup>+</sup>, vacAs1<sup>+</sup> veya babA2<sup>+</sup> *H. pylori* suşları ile enfekte olan hastaların önemli bir bölümünün yaşamları boyunca ciddi patolojiler geliştirmediklerinin sebebi bilinmemektedir. Bakteriyel faktörlere ek olarak, çoğu bilinmeyen konakçı faktörlerinin inflamatuvar yanıtı ve daha şiddetli patolojinin gelişimini etkilediği görülmektedir (Garcia-Gonzalez ve ark., 2001; Ying ve ark., 2016).

*H. pylori*'nin neden olduğu inflamasyon, mukozal hasarın gelişimi ile ilişkilidir ve granülositik ve lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir. *H. pylori*'ye T helper hücre tepkisinin, hücre aracılı bir bağışıklık tepkisi ile sonuçlanan Th1 fenotipinde olduğu yaygın olarak düşünülmektedir. *H. pylori* ile indüklenen Th1 yanıtının kanser gelişimine yol açtığına dair artan kanıtlar söz konusudur. Farelerde Th1 yanıtının eşzamanlı enterik helmint enfeksiyonu veya p53 mutasyonu tarafından aşağı regülasyonu, atrofi, bağırsak metaplazisi ve invaziv mide kanseri gelişimine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (Barakat ve ark., 2021; Kalsoom ve ark., 2020; Ruzzo ve ark., 2005).

Bununla birlikte, *H. pylori* ile indüklenen Th1 yanıtının derecesini etkileyen parametreler şu anda belirsizliğini korumaktadır. İnterferon c (IFN-c), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve IL-1, Th1 aracılı bağışıklık tepkilerini karakterize eden önemli sitokinler olmakla beraber tümü kronik *H. pylori* enfeksiyonu sırasında artmaktadır (Ailloud ve ark., 2019; Chang, ve ark., 2005; Shakhathreh, ve ark., 2020;. Zhang ve ark., 2020).

*H. pylori* ile enfekte midelerde benzer şekilde bol miktarda bulunan IL-1, hücre aracılı bağıışıklık tepkilerini inhibe eden önemli bir düzenleyici sitokindir. *H. pylori* enfeksiyonu durumunda interlökin yanıtlarındaki büyük bireyler arası değişkenliğin genetik temeli bilinmemektedir. Ancak yapılan son araştırmalar, interlökin gen polimorfizmlerini mide kanseri ve çeşitli başka bozukluklarla ilişkilendirmiştir. *H. pylori* ile enfekte büyük bir hasta grubunu araştırılmış ve mevcut araştırmada konakçı interlökin gen polimorfizmlerini, karşılık gelen mukozal interlökin ekspresyonunu, *H. pylori*'nin histopatolojik özelliklerini ve enfekte eden bakteri suç tipi belirlenmiştir. Çalışmanın amacı, çeşitli polimorfizmlerin *H. pylori* ile indüklenen interlökin tepkisi üzerindeki etkisinin belirlenmesi ve *H. pylori* inflamasyonu ve bakteri kolonizasyonu için yapılan çıkarımların değerlendirilmesidir (Chang ve ark., 2005; Hong ve ark., 2016; Zawayaya ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2020).

## 1.2. Çalışmanın amacı

- 1- İnterlökin (IL-1  $\beta$ ) gen polimorfizminin tanımlanması
- 2- İnterlökin (IL-1  $\beta$ ) polimorfizmlerinin genotiplendirilmesi
- 3- *H. pylori* hastaları ile enfekte ve iyileşmiş hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu ve mide kanseri gelişiminde interlökin-1beta (IL-1 $\beta$ ) gen polimorfizminin etkisi.

## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1 *Helicobacter Pylori*'nin Tarihçesi

Son yıllarda, çoğu ülke, *H. pylori* enfeksiyonu sıklığında ve mide kanseri insidansında kademeli bir düşüş görmeye beraber eğilim zengin Batılı ülkelerde daha belirgin olmuştur. Başlıca bakteri genotipleri de önemli ölçüde değişmiştir. Düşük risk gruplarıyla karşılaştırıldığında, mide kanseri için yüksek risk altında olanlar daha öldürücü suşlara sahiptir. *H. pylori*'nin birden fazla suşu belirli insanlarda mide mukozasını kolonize eder ve bunların virülansı değişir. Azalan kanser oranları ve enfeksiyon sıklığı ile eş zamanlı olarak, bu kültürlerde çoğu ekonomik büyümeye bağlı olan çok sayıda temel değişiklik meydana gelmiştir (Danwang ve ark., 2019). İyileştirilmiş ev sanitasyonu, küçülen aile büyüklüğü, daha az ev yoğunluğu, azalan tuz tüketimi ve artan meyve ve sebze alımı gibi diyet değişiklikleri, evde soğutma ve ulaşım ekipmanlarındaki gelişmeler ve bulaşıcı hastalıkların kontrolü bunların arasındadır. *H. pylori* kolonizasyonunda diğer hastalıkları tedavi etmek için antibiyotik kullanımı istenmeyen sonuçlara (direnç yaratan) neden olabilir.

*H. pylori* mide kolonizasyonu olan birçok kişi asemptomatik olsa da tıbbi tedavi arayan kişiler mide ekşimesi, hazımsızlık, mide bulantısı, kusma veya ağız kokusu gibi semptomlar gösterebilir. Eroziv gastrit veya ülseri olan hastalarda hematemez veya melena oluşabilir. Enfeksiyon başlangıçta antrumu etkilemekle beraber korpusa proksimal olarak yayılabilir. Kolonizasyon, çoğunlukla antasit ilacı kullanan insanların korpusundadır. Uzun süreli ve şiddetli enfeksiyon, ülser oluşumuna ve/veya glandüler doku kaybına (atrofi) yol açabilir. Duodenal ülserler deneklerde mide kanseri riskini artırmamaktadır (Preda ve ark., 2009). Mide ülseri olan kişilerde ise genellikle multifokal atrofik gastrit ve yüksek mide kanseri riski vardır (Hansson ve ark., 1996; Preda ve ark., 2009). Bazı atrofik gastrit hastalarında bağırsak metaplazisi gelişmekle beraber bunların çok küçük bir yüzdesi displazi ve invaziv kansere ilerlemektedir. Enfekte bireylerin %1'inden azında mide kanseri gelişmekte olup, bağırsak tipi adenokarsinom (Lauren, 1965), mide kanseri insidans oranlarının yüksek olduğu kültürlerde daha sık görülmekte beraber çevresel değişkenlerin (*H. pylori* enfeksiyonu, gıda ve sigara) en temel etyopatogenetik rolü

oynadığı çok aşamalı ve karmaşık bir sürecin nihai aşamasıdır. Diffüz tip adenokarsinom, düşük riskli popülasyonlarda mide kanseri için yüksek riskli popülasyonlara göre daha yaygındır. Çevresel değişkenlerin kalıtsal faktörlerden daha az ilgili olduğu varsayılmasına rağmen, *H. pylori* enfeksiyonu da yaygın tip adenokarsinom gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Rugge ve ark., 1999). Anatomik olarak, mide adenokarsinomları iki tipe ayrılır: kardiyak olmayan (küresel olarak meydana gelen olayların büyük çoğunluğunu oluşturan) ve kardiyak maligniteler. *H. pylori* enfeksiyonu, kalp dışı kanser için bilinen bir risk faktörü olsa da hastalık ile kalp kanseri arasındaki bağlantı bilinmemektedir (Ailloud ve ark., 2019; Shakhathreh ve ark., 2020).

*H. pylori*, parietal hücrelerde mide H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase'nin alt birimlerine karşı otoantikörlerin varlığı ile tanımlanan bazı kişilerde korpus mukozasının otoimmün gastritiyle ilişkilendirilmiştir. Bu otoantikörlerin varlığı, daha yüksek düzeyde vücut gastriti, glandüler epitelde artan apoptoz ve korpus mukoza atrofisi ile bağlantılıdır (Faller ve ark., 2000).

## **2.2. *Helicobacter Pylori* genomu**

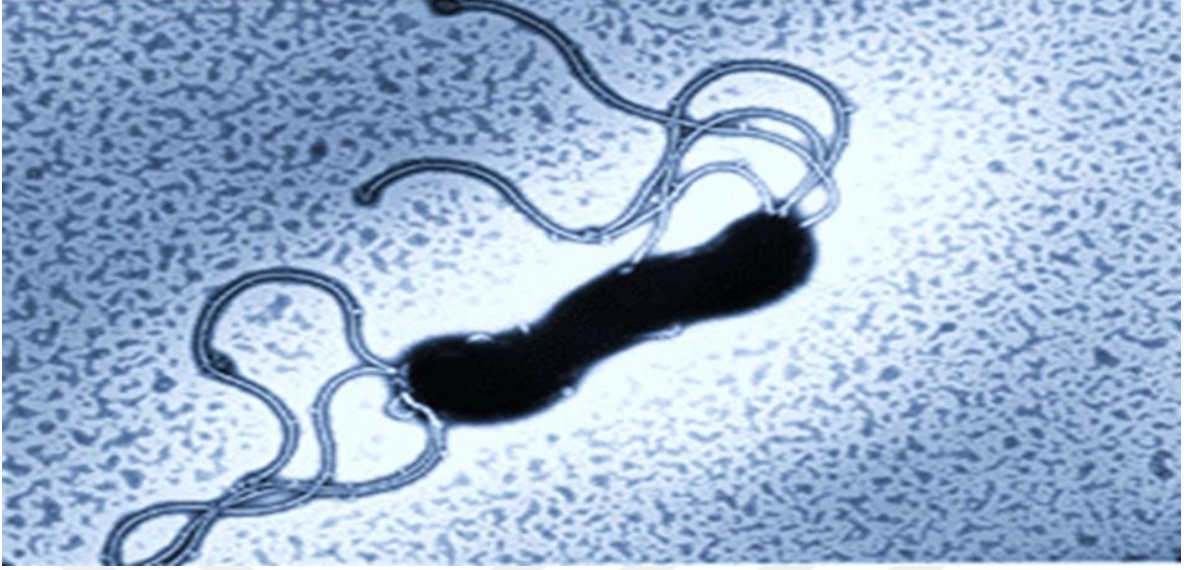
*H. Pylori* yaygın olarak görülmekle beraber, tipik olarak histolojik gastrit hastalarının mide mukozasından ayrılabilir. Organizma ilk kez 1982 yılında Zawaya ve ark., (2021) tarafından yapılan çalışmanın bir sonucu olarak başarılı bir şekilde izole edilmiştir (Zawaya ve ark., 2021) Bakteri önceden *Campylobacter pyloridis* olarak bilinmekle beraber daha sonra *Campylobacter pylori* olarak yeniden adlandırılmış olup, yakın zamanda 16S rRNA dizileri, yağ asidi profilleri, biyokimyasal reaksiyonlar ve morfolojik özelliklerin karşılaştırmalarına dayanarak yeni *Helicobacter* cinsine yeniden atanmıştır. *Helicobacter* üyeleri, bir veya her iki kutupta spiral bir yapıya ve dört ila altı kılıflı flagellaya sahip mikroaerofiliktir. *H. pylori*, gastrit etiyolojisinin yanı sıra duodenal ve belki de mide ülseri ve mide kanserinin gelişimine sebep olur. Ürenin amonyak ve karbondioksite hidrolizinden sorumlu olan önemli miktarda üreaz gelişimi, tüm *H. pylori* izolatlarının benzersiz bir özelliğidir. Üreazın, mide mukozasının *H. pylori* kolonizasyonunda önemli bir unsur olduğu ve mukozal doku hasarı oluşturma potansiyelinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Katalaz ve üreaz sentez genleri, flagella ve işlevi belirsiz 26.000-Da'lık bir yüzey proteini klonlanmıştır. *H. pylori*'nin zararlı olduğuna ve insan mide mukozasında semptomatik hastalığın oluşumunda bir rolü

olduğu görülen kanıtlara rağmen, kökeni ve bulaşma mekanizması bilinmemektedir (Taylor ve ark., 1992).

### **2.3. *Helicobacter Pylori* Mikrobiyolojisi**

Marshall ve Warren, kronik gastrit ve peptik ülseri olan bireylerin mide mukozasından kampilobakteri benzeri bir morfolojiye sahip kavisli bir bakteri izole etmişlerdir. Bu ajan başlangıçta fiziksel özelliklerine ve konumuna göre pilor antrumunun mukozasında bulunan *Campylobacter* cinsinde bulunanlarla aynı bakterilerden olan *Campylobacter pyloridis* olarak adlandırılmıştır (Blaser, 1993). 1989'da gelinciklerin mide mukozasından izole edilen *Campylobacter pylori* ve benzeri bir organizma olan *Campylobacter musteline*, Goodwin ve ark., (1989) tarafından dahil edilmiştir (Goodwin ve ark., 1989).

*Helicobacter* yeni bir cinstir ve insanlarda ve diğer memelilerde birkaç *Helicobacter* türü keşfedilebilir. *H. pylori*, S şeklinde veya kavisli çubuk şeklinde (0,5-0,9 m genişlik ve 2-4 m uzunluk) bir ila üç bobine sahip gram negatif bir çubuktur. *H. pylori*'nin kokoid, V-şekilli veya U-şekilli ve düz gibi diğer formları kültürde veya in vivo olarak tanımlanmıştır; katı ortam kültürlerinde çubuk şekli baskındır. *H. pylori*, Şekil (2.1)'de gösterildiği gibi bir ışık mikroskobu altında 5 ila 7 polar flagellaya sahiptir. Bu basiller öncelikle hareketli, katalaz ve oksidaz pozitifdir ve üreyi hızla hidrolize etme yeteneğine sahiptir. En iyi mikroaerobik ortamda gelişirler. Bu bakterinin mide mukozası hücreleri için güçlü bir afinitesi vardır, bu büyük olasılıkla kan grubu Lewis tipi reseptörlere bağlı belirli bir reseptöre bağlanma kapasitesi sebebiyledir (Dzierzanowska-Fangrat ve ark., 2006). Mide mukozasının sadece yüzeyini kolonize etse de dokulara sızmaz. Müsinöz hücrelerde veya intestinal metaplazi bölgelerinde bulunmaz. *H. pylori*, zenginleştirilmiş ve seçici kanlı agar besiyerinde (örneğin, Skirrow Agarı), mikroaerofilik bir ortamda, optimum sıcaklıkta (37 °C), optimum pH 6.9 ile 8 arasında büyür ve kolonilerin oluşması için 3 ile 5 gün gereklidir. Kültür ortamında hareketli görünmektedir ve gün geçtikçe, geri dönüşümlü olduğuna inanılan basilden kokoid forma geçiş meydana gelebilir. Koloniler yuvarlak, dışbükey ve şeffaf olup 1-2 mm çapındadır. Kolonilerin çoğu hafif hemoliz zonu ile çevrilidir (Dzierzanowska-Fangrat ve ark., 2006; Miqueleiz-Zapatero ve ark., 2020).

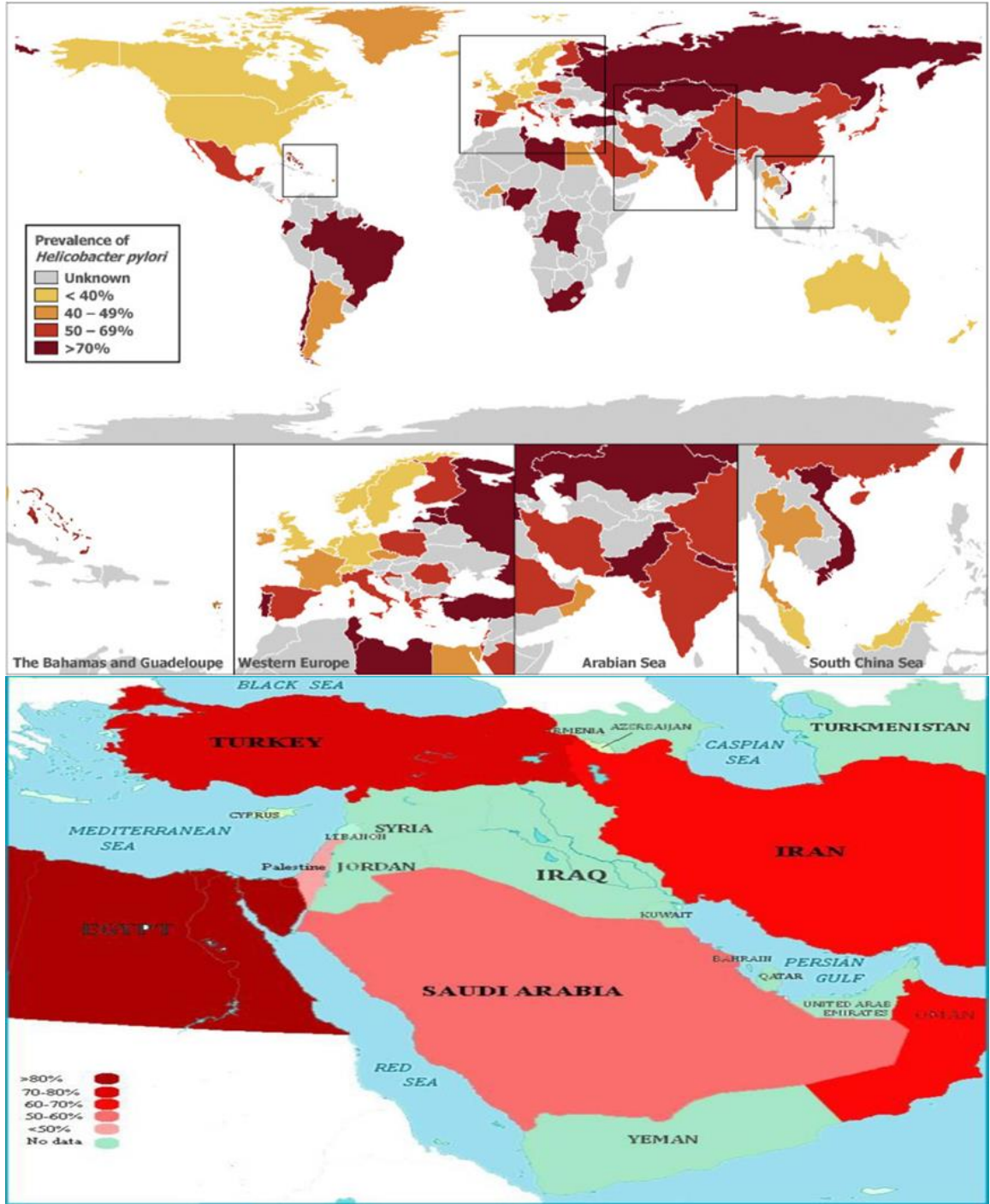


**Şekil 2.1.** *H. pylori* Flagella (Chew ve ark., 2021).

*H. pylori* genomu, tek bir dairesel kromozom üzerinde 1.590 gene sahiptir. Bu mikrobu muazzam genetik çeşitliliği, *H. pylori*'nin "antik bir tür" olduğunu işaret etmekle beraber aynı zamanda insan midesi gibi nispeten izole bir habitatta milyonlarca bakteri nesli boyunca gelişen sayısız suştan oluşan büyük bakteri popülasyonunu da yansıtmaktadır. Gen düzenindeki değişkenlik, *H. pylori*'yi diğer iyi çalışılmış gram-negatif bakterilerden ayırmaktadır (Chew ve ark., 2021).

#### **2.4. *H. pylori* Epidemiyolojisi**

*H. pylorus*, dünya nüfusunun yarısından fazlasını etkileyen ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen evrensel dağılıma sahip bir bakteridir. *H. pylori* enfeksiyonu esas olarak çocuklukta edinilir ve yetişkinlerde mide karsinomu ve peptik ülser gibi durumların gelişimine yakınlık yaratan bir gerçek olan kroniklik ile karakterize edilmektedir. Şekil 2.2'de görüldüğü gibi, gelişmekte olan ülkelerde tüm yaş gruplarında görülme sıklığı önemli ölçüde yüksektir (Sharndama ve ark., 2022).



**Şekil 2.2.** A: *H. pylori*'nin dünya çapında yaygınlığı; B: Arap ülkelerinde *H. pylori* prevalansı (Kao ve ark., 2016).

Coğrafi konum, yaş, ırk ve sosyoekonomik durum gibi çeşitli özelliklere göre *H. pylori* prevalansı değişmektedir. Seroprevalans çalışmaları, kontaminasyonun ne zaman başladığını belirlemek mümkün olmadığı için çeşitli coğrafi bölgelerdeki epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmaktadır. *H. pylori*, yoksul ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha yaygın olsa da, araştırmalar enfeksiyonun erken yaşlarda ortaya çıktığını ve gelişmekte

olan ülkelerde daha yaygın olduğunu göstermektedir. Yetişkinlerde birincil kontaminasyonun başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmasından sonra yeniden enfeksiyon, gelişmiş ülkelerde yüzde 0.3 ile 0.7 ve az gelişmiş ülkelerde yüzde 6 ile 14 arasında değişen yıllık insidansla daha az sıklıkta da mümkündür. Farklı ırklardan, etnik kökenlerden ve milletlerden insanlar, toplumsal ve/veya hijyen sorunlarından veya hatta özellikle çocuklarda diğer enfeksiyonları tedavi etmek için dikkatsizce verilen ilaçlardan kaynaklanabilecek farklı düzeylerde *H. pylori* kontaminasyonuna sahiptir (Kalali ve ark., 2014).

Etnik kökendeki farklılıklar veya enfeksiyonlara genetik yatkınlık da bu varyasyona katkıda bulunan bir faktör olabilir. Sigara, gıda, mesleki maruziyetler, hijyen alışkanlıkları, nüfus yoğunluğu, sosyal faktörler ve ailede mide hastalığı öyküsünün tümü, dünya popülasyonunda *H. pylori*'nin yüksek prevalansına sebep olabilir. *H. pylori* enfeksiyonu söz konusu olduğunda, çalışmalar enfeksiyon için en yaygın zaman diliminin yaşamın ilk beş yılı içinde olduğunu ortaya koymuştur. Cinsiyete bakılmaksızın hem erkek hem de kadınların patojenle enfekte olduğu bulunmuştur. Ailelerde genetik olarak özdeş suşlar tarafından üretilen *H. pylori* enfeksiyon salgınları, insan gruplarında enfeksiyon riskinin arttığının bir başka kanıtıdır. Savaş kurumları, denizaltı nüfusu ve askeri personelin hepsinin aynı sorundan muzdarip olduğu görülebilir (Fock ve ark., 2010).

## **2.5. Enfeksiyon için Risk Faktörleri**

Artan *H. pylori* enfeksiyonu riski ile ilişkili faktörleri araştırmayı amaçlayan çeşitli çalışmalar var olmakla beraber genel olarak enfeksiyon prevalansının her iki cinsiyet arasında aynı olduğunu göstermiştir. Gelir düzeyi ile eğitim düzeyi arasında ters bir ilişki vardır. Nüfus yoğunluğu ve sigara kullanımı, daha yüksek enfeksiyon prevalansı ile ilişkilidir, ancak sigara kullanımı bu alışkanlığın çeşitli sosyoekonomik katmanlar arasında farklı dağılımı nedeniyle gerçek olmayabilir (Fock ve ark., 2010).

İyi tasarlanmış araştırmalar, sosyoekonomik durum, yaş ve doğum ülkesi gibi diğer faktörler göz ardı edildiğinde, çeşitli etnik gruplara mensup bireylerde enfeksiyon prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu doğrultuda, ayrı ayrı yetiştirilen monozigotik ve dizigotik İsveç ikizlerinde enfeksiyon prevalansının analiz edilmesiyle elde edilen son veriler, genetik koşullandırma faktörlerini düşündürmektedir (Syam ve ark., 2015).

## 2.6. *H. pylori*'nin Patojenite Mekanizmaları

Bu bakterinin rezervuarı henüz iyi bilinmemekle birlikte, Güney Amerika'da çeşitli su kaynakları inceleyen çalışmaların gösterdiği gibi, bu mikroorganizma tarafından kirletilmiş suların olabileceğinden şüphelenilmektedir. Enfeksiyonun oral yoldan meydana geldiği bilinmektedir. Doğrudan kişiden kişiye bulaşmanın en yaygın enfeksiyon bulaşma mekanizması olduğuna inanılmaktadır (Ansari ve ark., 2019). Bu ifade, meskûn mahallerde ve aynı ailenin üyeleri arasında enfeksiyon yoğunluğunu gösteren çeşitli çalışmalardan elde edilen dolaylı verilerle desteklenmektedir (Jarzab ve ark., 2020). Mikrobun bir kişiden diğerine bulaşma yolu iyi tanımlanmamıştır. Art arda gelen hastalar arasında endoskoplar veya kontamine pH problemleri yoluyla doğrudan bulaşma olasılığı gösterilmiştir. Aynı şekilde bazı araştırmalara göre sindirim sistemi endoskopi servislerinin sağlık personeli arasında enfeksiyon prevalansı diğer hastane servislerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Jarzab ve ark., 2020).

İki temel iletim yolu önerilmiştir. *H. pylori*'nin hızlı hücre döngüsünün bir sonucu olarak mide mukozasına yapıştığı “fokal-oral” yol mide lümeninde elimine edilir. Mide içeriği bağırsağa geçer, kolona ulaşır ve dışkıyla birlikte çevreye atılır. Bu şekilde su ve yiyecekler kirlenir ve bunlar aracılığıyla bulaşıcı döngü tamamlanır (Baj, J. ve ark., 2021).

Bu bakterinin rezervuarı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyonun ağız yoluyla oluştuğu bilinmektedir. Öyle ki bir *H. pylori* inokülümü mide boşluğuna ulaştığında, mukus tabakasını geçer ve mide mukozasının epitel hücreleri ile yakın temas halinde bulunur, silinmeli ve temel olarak polimorfonükleer hücrelerin infiltratı ile karakterize edilen ve klinik olarak bulantı, mide ağırlığı, epigastrik rahatsızlık, geğirme vb. ile karakterize dispeptik bir sendromdan oluşan teşhis edilmesi zor semptomatoloji ile translyasyon edilen akut gastrit adı verilen bu seviyede bir inflamatuvar reaksiyonu tetikler ve bu durum genellikle yaklaşık 5 ile 7 gün sürer (Ghotaslou ve ark., 2018; Xu, 2020).

*H. pylori* enfeksiyonu muhtemelen insanda en sık görülen enfeksiyonu olmakla beraber dünya nüfusunun yaklaşık %50'sinin bu bakteri tarafından enfekte olduğu hesaplanmaktadır. Bununla birlikte, enfekte kişilerin sadece %15'i bu enfeksiyonla ilgili bir hastalık geliştirmektedir. Peptik ülser hastalığının çoğu durumda bulaşıcı bir kökene sahip olduğunu destekleyen çok miktarda bilgi, hastalığa terapötik yaklaşımı tamamen altüst etmiştir (Kao ve ark., 2016).

Sadece yirmi yıl öncesine kadar, hemen hemen tüm peptik ülserler idiyopatik olarak kabul edilmiş olup tedavileri, antasitler ve antisekretuar ilaçlarla tek tipti. Bu mikroorganizmanın kronik gastrit, peptik ülser (hem gastrik hem de duodenal), gastrik adenokarsinom ve gastrik MALT lenfomadaki rolünün bir sonucu olarak, günümüzde yaygın olarak kabul edilmektedir (mukoza ile ilişkili lenfoid doku). Fonksiyonel dispepsi ve bazı ekstra sindirim sistemi hastalıkları ile ilişkisi de öne sürülmüştür. *H. pylori* ile enfekte olan tüm hastalarda, aynı zamanda duodenum ülseri olan hastaların %95'inde ve mide ülseri olan hastaların %80'inde histolojik gastrit mevcuttur. Gastritli hastaların %15'inin yaşamları boyunca ülser hastalığı geliştirdiği tahmin edilmektedir (Huang ve ark., 2016).

## 2.7. *H. pylori*'nin Mide Karsinogenezinde Patogenezi

*H. pylori*'nin virülansı, konakçı genetik yatkınlığı ve mide kanseri gelişimine duyarlı bir mide ortamı, *H. pylori* ile enfekte kişilerde mide karsinogenezinin gelişmesinde rol oynar (Ahn ve ark., 2015). Konağın hücre içi sinyal yolları *H. pylori* tarafından bozulduğunda, kanserli dönüşüme yol açabilir. CagA (sitokinle ilişkili gen A) ve patojenite adası (cag PAI) ve vacA (virülansla ilişkili gen A) en önemli bakteriyel patojenler (vakuolar sitotoksin A) arasındadır. 40 kb uzunluğunda ve 27-31 gen içeren cag PAI ve CagA-difficile virülans faktörü cag PAI, en iyi anlaşılan *H. pylori* bileşenidir. Adanın son geni olan CagA, yüksek oranda immünojeniktir. Daha şiddetli inflamasyon, gastrik atrofi ve daha büyük gastrik adenokarsinom riski, CagA-negatif suşlara göre CagA-pozitif suşlarla (CagA-PAI) ilişkilendirilmiştir. Bu protein, in vitro olarak güçlü bir T hücrelerinin inhibitörü olmakla beraber, zarlarda gözenekler oluşturmak, mitokondriden sitokrom C'yi serbest bırakmak, apoptoza yol açmak ve hücre zarlarını reseptörlere bağlamak gibi bir dizi başka işleve sahiptir ve bu da inflamatuvar bir yanıtla sonuçlanır. Protein tirozin fosfataz ile etkileşim yoluyla epitele bağlanan bir porini kodlayan VacA genlerinin yarısından fazlası, tüm *H. pylori* suşlarında eksprese edilir (Schulz ve ark., 2019; Wen ve ark., 2021).

Sıkı bağlantılar, dezmozomlar, boşluk bağlantıları ve yapışkan bağlantıların tümü, bu dört bağlantı türü tarafından sürdürülen epitelyal bariyerin genel bütünlüğüne katkıda bulunur. Lümendeki en yaygın bağlantı şekli olan sıkı bağlantılar, epitel boyunca difüzyonun düzenlenmesi için kritik öneme sahip olmakla beraber multiprotein kompleksleridir. Zonule oklüzyonu (ZO), bağlantı adezyon molekülleri (JAM), Claudin ve oklüzyon, sıkı bağlantılarda bulunan destek proteinlerinden sadece birkaçıdır. Epitel bariyer fonksiyonu ve proinflamatuvar ve karsinojenik süreçler, *H. pylori*'nin bağlanması veya çözünür araçları

tarafından konakçı epitelyal sinyal yollarının indüklenmesinden kaynaklanabilir. Epitelyal sinyal, yolları düzensizleştirilebilir veya etkinleştirilebilir ve bu durum, konağın bağışıklık sisteminin tehlikeye girmesine yol açabilir ve sonucunda da enfeksiyonun ayırt edici özelliği olan kronikliğe yol açabilir. Birçok kanser türü, diğer işlevlerin yanı sıra nöral olmayan epitel hücrelerinin yapışması için gerekli olan E-kadherin proteinini kodlayan CDH1 genindeki germ hattı mutasyonlarıyla bağlantılıdır (Bakhti ve ark., 2021; Chen ve ark., 2016).

## 2.8. İnterlökin -1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )

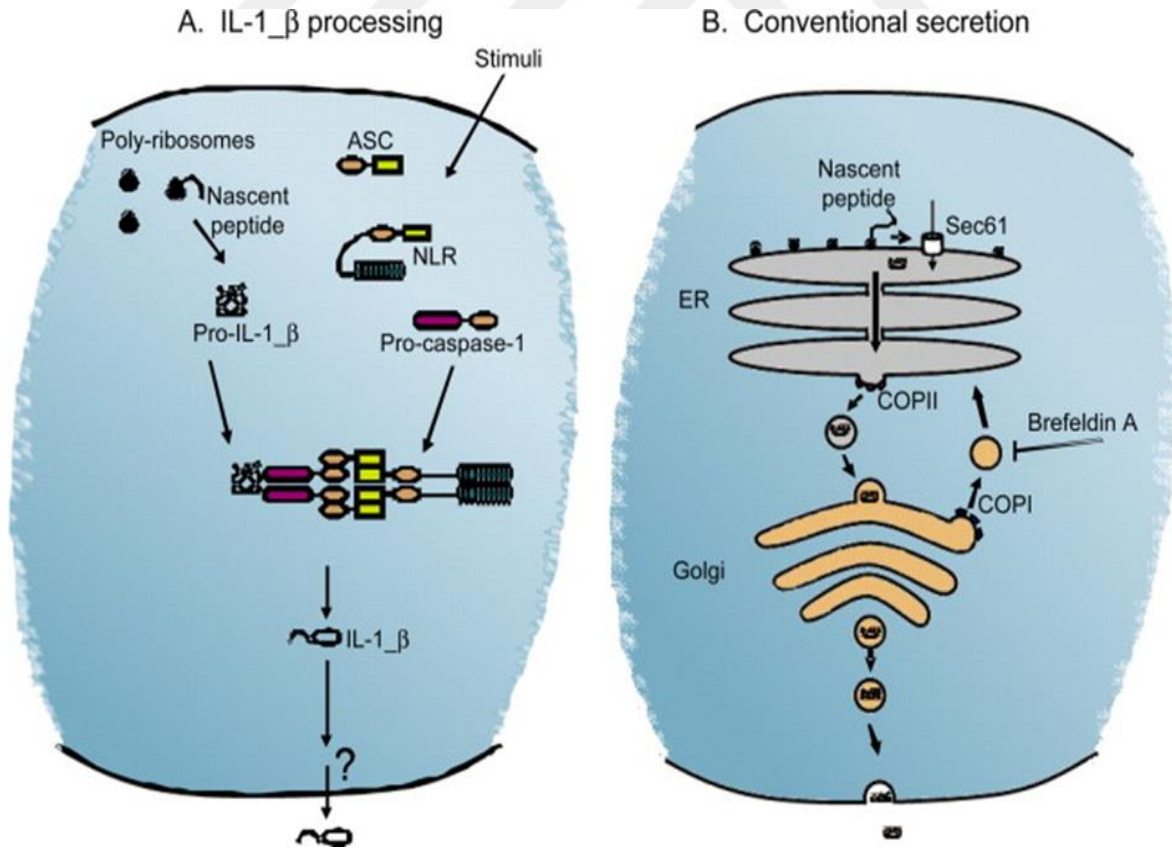
Konağın enfeksiyon ve hasara karşı savunma tepkisinde önemli bir sitokin olan İnterleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), güçlü bir proinflamatuvar ajandır. Ayrıca, IL-1 $\beta$ , IL-1 ailesinin en çok araştırılan ve karakterize edilen üyesidir. Çoğu araştırmanın monositler ve makrofajlar üzerinde yoğunlaşmasına rağmen, T hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastların tümü bu sitokini üretmekte ve yaymaktadır (Achyut ve ark., 2008).

Sitokinler, inflamatuvar uyaranlara maruz kalan makrofajlar tarafından üretilmekle beraber sitokinleri kendileri üretirler. Bununla birlikte, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin diğer bölümlerinden gelen hücreler de bu molekülleri üretir. Kemokinler, lökositler, prostaglandinler ve tamamlayıcılar da makrofajlar tarafından salınır. Hepsi kan damarlarını açmak ve inflamasyona neden olan hücreleri getirmek için birlikte çalışırlar. Pek çok farklı uyaran olduğundan, bunlar, patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) ve hasarla ilişkili moleküler model molekülleri (DAMP'ler) olarak kategorize edilebilirler. LPS, LTA veya flagellin gibi PAMP'lerin yanı sıra, hasarlı hücreler tarafından endojen bir sinyal ligandı olarak salgılanan S100 proteinleri gibi DAMP'ler aracılığıyla patojenik mikroplar da tespit edilir. PAMP ve DAMP moleküllerinin her ikisi de doku yıkımı ve hücre içi bileşenlerin salınımı ile bağlantılı olan bakteriyel enfeksiyonlar bağlamında IL-1 $\beta$  salınımına katkıda bulunabilir (Chourasia ve ark., 2009).

Gerçekte, deneysel kanıtlar, LPS ve ATP'nin makrofajları, monositleri ve dendritik hücreleri IL-1 $\beta$ 'yi hızlı ve verimli bir şekilde salması için uyardığını göstermektedir. Sonuç olarak, monositler, mast hücreleri ve dendritik hücreler, tutarlı bir şekilde IL-1 $\beta$  mRNA ve protein ifade etmez. IL-1 $\beta$  geninin ekspresyonunu ve proteine çevrilmesini etkileyen çok sayıda transkripsiyon faktörü ve sitoplazmik sinyal vardır. Bunun sonucunda, IL-1 $\beta$ 'nin geliştirilmesi ve salınmasında üç anahtar süreç vardır: Biyoaktif pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-1 $\beta$

kaspaz parçalamaları tarafından üretilmesi ve IL-1 $\beta$ 'nin fizyolojik olarak aktif olgun versiyonu ile sonuçlanması, IL-1 $\beta$ 'nin olgunlaşması ve salınması. Bu nedenle kaspaz-1, pro-IL-1 $\beta$ 'nin işlenmesi ve olgun IL-1 $\beta$  'nin hücreden hızlı salınımı için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, salgılama süreci halâ biraz açık bir sorudur. IL-1 $\beta$ 'nin salgılanabileceği çeşitli yollar vardır ve bunlar birbirini dışlayamaz, ancak bunların her biri benzersiz ve farklı şekillerde IL-1 $\beta$  'ye bağlı inflamasyona sebep olabilir (Rad ve ark., 2003).

Bu faktörlerin bir sonucu olarak, bir hücre, apoptoza yol açmadan düşük düzeyde IL-1B salması için indüklenebilir, bununla birlikte inflamatuvar etki arttıkça, plazmatik membranında apoptoza yol açan diğer mekanizmalar indüklenir. Bu nedenle, interlökin IL-1 $\beta$ , hedeflenen uyarıların yokluğunda üretilirse, aksine alışılmadık bir şekilde, geleneksel protein salgılama yolunu izlemez. Bu yüzden, tüm mekanizmalar, kullanılan yolların enflamatuvar uyarının gücüyle koordine edildiği sürekli bir salgı spektrumunun parçası olmakla beraber, IL-1 $\beta$  düzeyleri Şekil 2.3'te gösterildiği gibi etkili hücre dışı enflamatuvar yanıtların bir bileşimini gerektirmektedir.



Şekil 2.3. IL-1 $\beta$  işlemeyi ve IL-1 $\beta$  salgılanmasının geleneksel mekanizmasını gösteren şematik diyagram (Chourasia ve ark., 2009).

## 2.9. *H. pylori* Enfeksiyon Teşhisi

Bakterilerin varlığından ilk olarak, mide biyopsilerinin bir bakteriye karşılık gelebilecek boyutta spirilla oluşumlarının varlığını gösterdiğinde şüphelenildi. Onları ilk gözlemleyen kişi olmayan Warren, bakterilerin en çok inflamasyonlu bölgelerle ilişkili gibi görünmesi gerçeğinden çok etkilenmiştir: Gastrit ne kadar fazlaysa, bu sarmal oluşumları görme olasılığı da o kadar yüksektir (de Flora ve ark., 2015).

Warren, Marshall'ı, bakterinin gerçekten var olup olmadığını ve patolojiyle ilişkili olup olmadığını doğrulaması için görevlendirdiğinde; ilk önlem olarak, bu, verileri tablo haline getirmeye ve olası bakterinin gastrit ile gerçekte sabit ve ülserle çok yoğun bir ilişkisini bulmaya çalışmıştı ve bu çalışmaların devam etmesi gerektiğine karar vermiştir. Bir sonraki adım (DNA dizilemesi mümkün olana kadar bakteriyolojide gerekliydi) bakterileri büyütme çalışmaları olmuştur. Azim ve şans, kültürde bakterilerin varlığını göstermeyi mümkün kıldı. Bu nedenle, açıklanan ilk iki tanı yöntemi histolojik gözlem ve kültür olmuş, bir enfeksiyon olduğunda, bakterilere karşı antikorların varlığını göstermek için kısa sürede serolojik teknikler geliştirilmiş ve daha sonra bakterilerin büyük miktarda üreaz ürettiği gözlemlenmiştir (Dalla Nora ve ark., 2016; Raut ve ark., 2015).

Başlangıçta düşük maliyet, basitlik ve hız avantajlarına sahip bir test olan mide dokusu örneğinin üreaz aktivitesi kontrolü dolaylı olarak mikrop varlığını göstermek için kullanılmış olup, nefes testine yol açan fikir çok daha ustaca olmuştur. Graham, aşağıdaki testi önermek için hayvan araştırmalarında mevcut bir tasarımdan yararlanmıştı: hastaya 13C veya 14C etiketli üre uygulanır ve birkaç dakika sonra hastanın nefesinde bu izotopların varlığı kontrol edilir.

Bu dört temel teknikten, daha fazla veya daha az başarıyla kullanılan diğer varyantlar ortaya çıkmıştır. Histolojide, daha iyi lekeler (Giemsa, Genta, Warthin-Starry) veya immünolojik tekniklerle (immünohistokimya) veya moleküler biyolojiye (PCR ile *H. pylori* genomunun varlığının analizi) kombinasyon halinde daha kesin teknikler geliştirilmiştir (Erkut ve ark., 2020; Zhao ve ark., 2021).

Bir hastanın *Helicobacter Pylori* ile enfekte olup olmadığını araştırmak için; çok çeşitli tanı teknikleri geliştirilmiştir. Her birinin, bu enfeksiyonu ve onunla ilişkili hastalıkları teşhis ve incelemek için farklı özellikleri vardır. Bir hastanın *Helicobacter Pylori* ile enfekte olup

olmadığını araştırmak için çok sayıda ve çeşitli tanı teknikleri geliştirilmiştir (Tablo 2.1'de listelenmiştir).

**Tablo 2.1.** *H. pylori* enfeksiyonunu tespit etmek için kullanılan tanı yöntemleri (Hussain Shah ve ark., 2021).

<b>İnvaziv yöntemler</b>	<b>Noninvaziv yöntemler</b>
Histoloji	13C veya 14C ile işaretlenmiş üre ile nefes testi
Warthin-Yıldızlı gümüş leke	İmmünojenik teknikler
Hematoksilen-eozin boyama	Seroloji
Giemsa lekesi	Enzim immunoassay (ELISA)
Akridin portakal lekesi	İmmünoblot
İmmünohistokimyasal teknikler	Hızlı seroloji
Kültür	Tükürükte antikor tespiti
Gram boyama	Dışkıda antijen tespiti
Hızlı üreaz testi	İdrarda antikor tespiti
Polimeraz zincirleme reaksiyonu	C <sup>13</sup> , C <sup>14</sup> veya N <sup>15</sup> etiketli üre ile idrar testi
Endoskopik fırçalama ve sitoloji	C <sup>13</sup> - etiketli üre kan testi
Mide aspiratı ile uygulanan teknikler	
Konu testi veya "Tamsayı testi"	
Konfokal endomikroskopi	

Serolojide, tükürükte, tam kanda (dakikalar içinde sonuç verebilen hızlı tekniklerle) ve daha yakın zamanda dışkıda antikor aramak için teknikler geliştirilmiştir. Kültürler, bakteri alt türlerinin bile daha hassas bir şekilde yazılmasına izin veren moleküler biyoloji teknikleriyle geliştirilmiş olup nefes testi durumunda, 13C, 14C ve giderek daha basit hale gelen çeşitli izotop ölçüm sistemleri ile varyantlar tasarlanmıştır (Hussain Shah ve ark., 2021).

### 2.9.1. Hızlı Üreaz Testi

Hızlı Üreaz Testi (TRU), *H. pylori*'nin üreaz enzimi aracılığıyla üreyi amonyak, CO<sub>2</sub> ve suya hidrolize etmesi gerektiği özelliğine dayanmaktadır. Antrumdan veya başka bir mide gövdesinden alınan biyopsi parçası, toplandıktan hemen sonra pH göstergeli (fenol kırmızısı) bir üre çözeltisine yerleştirilir. *H. pylori* mevcutsa, üre, çözeltinin pH'ını alkali yapan amonyak oluşumu ile parçalanır, pH'daki artış, indikatörün sarıdan pembeye değişmesine neden olur, böylece biyopside *H. pylori* varlığını göstermekte olup, değişiklik ilk 24 saat içinde gerçekleşirse test pozitif kabul edilir (ORNELLAS, 2000). Biyopsilerin

boyutu, okuma sırasındaki sıcaklık, saklama süresi gibi bazı faktörler TRU'nun doğruluğunu etkileyebilir (Uotani, T. ve diğ., 2015).

### **2.9.2. Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu (PCR)**

PCR, *H. pylori*'yi tanımlamak için yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmakla beraber, bakterinin DNA'sının spesifik dizileri, değerlendirilecek yeterli miktarda bir parçayı yeniden üretmek için amplifiye edilip, in vitro olarak yetiştirilmesi zor olan mikroorganizmaları tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. *H. pylori* mikroaerofilik koşullar gerektirdiğinden, PCR, kültürle tanımlamaya göre daha az zahmetli hale gelir. Genetik materyalin amplifikasyonunda, tanımlanmış DNA dizisinin enzimatik replikasyonu için "primerler" olarak hareket eden sentetik oligonükleotitler kullanılır (Rimbara ve ark., 2013).

### **2.10. Mide Kanserinde İnterlökin Polimorfizmleri**

*H. pylori* ile enfeksiyon, küresel olarak mide kanserinin başlıca nedeni olmakla beraber bu bakteri ile enfeksiyon, konağın tüm hayatı boyunca süren kalıcı bir aktif immünolojik yanıtla sonuçlanır. Mukozal atrofi, metaplazi ve displazinin GC'ye doğru başlangıcı ve ilerlemesi, bakteriyel nedenlerin, çevresel stres faktörlerinin ve konağının bağışıklık tepkisinin bir karışımı ile yönlendirilir. IL-1 gen kümesi polimorfizmleri (IL-1'i kodlayan **IL-1 $\beta$**  ve IL-1ra'yı kodlayan IL-1RN, doğal olarak oluşan reseptör antagonisti), *H. pylori* enfeksiyonunun varlığında hipoklorhidri, gastrik atrofi ve GC geliştirme riskinin düzenlenmesinde önemlidir. IL-1 $\beta$  promotöründe, özellikle (IL-1 $\beta$  -511CT), GC'de tek bir nükleotid polimorfizmi, IL-1RN ikinci introndaki (IL-1RN\*2) 86-bp değişken sayıda tandem tekrar polimorfizminin kısa aleli ile ilgilidir. Ancak bu fikir henüz tam olarak doğrulanmamakla birlikte olmakla beraber, IL-1 genotiplemesi, *H. pylori* enfeksiyonunun klinik tedavisinde hiçbir işlev görmemeye devam etmektedir (Perri ve ark., 2010).

### **2.11. Mide Kanserinde Promotörlerin Metilasyonu**

Metilasyon, genomun sitozin ve guanin açısından zengin, CpG adacıkları olarak adlandırılan bölgelerinde meydana gelir. Bazı genler, neredeyse her zaman genin promotör bölgesinde yer alan ilişkili CpG adalarına sahiptir. CpG adalarının metilasyonu, hücre farklılaşması, X kromozomu inaktivasyonu ve gen damgalama süreçlerinde yer alan gen

transkripsiyonunun düzenlenmesinde yer alan ana epigenetik yollardan birini oluşturur. Bu promotör bölgelerin metilasyon modelindeki değişiklikler, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile sonuçlanabilir (Ye, ve ark., 2018).

Bazı çalışmalar, *H. pylori* ile enfekte hastaların mukozasındaki birkaç genin CpG adalarının metilasyonunda bir artış olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında CDKN2A, MLH1 ve COX-2 genleri bulunmaktadır. CDKN2A geninin, G1 fazının ilerlemesinin inhibe edilmesinde rol oynayan hücre döngüsü düzenleyici protein p16 INK4A'yı kodlayan bir tümör baskılayıcı olduğu düşünülmektedir. MLH1, işlevi hücre proliferasyonu sırasında genom aslına uygunluğunu korumak olan bir onarım enzimini zaten kodlamaktadır. COX-2 geni ise mide inflamasyonu sırasında hem hücre çoğalmasından hem de prostaglandinlerin üretiminden sorumlu bir proteini kodlamaktadır (Yu ve ark., 2016).

Çalışmalar ayrıca mide kanserinde interlökin polimorfizmleri ile gen promotörlerinin metilasyonu arasında bir ilişkinin varlığını doğrulamaktadır. Bu çalışmalar, daha yoğun inflamasyon ile sonuçlanan IL-1 $\beta$  -511 C/T polimorfik genotipli hastaların, CpG adalarının hipermetilasyonu yoluyla mide kanseri gelişimine yatkın olduklarını göstermiştir. *H. pylori* ve interlökin polimorfizmlerinin mide kanserinde gen promotörlerinin metilasyonuna etkisini değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, *H. pylori*'nin virülans genleri ile ilişkili polimorfizmleri analiz eden çalışmalar hakkında bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca, bu neoplazmin gelişiminde interlökin polimorfizmleri üzerine yapılan tüm çalışmalar risk çalışmaları olup bu tür polimorfizmlerin *H. pylori* virülans faktörlerinin varlığı ile ilişkilendirilmesinde başarısız olur (Perri ve ark., 2010).

GC'ye duyarlılık üzerine öncü bir çalışma, IL-1 $\beta$ -31C veya IL-1 $\beta$  -511T alellerini taşıyan *H. pylori* ile enfekte olmuş kişilerin, IL-1RN \*2/\*2 genotipinin eşlik ettiğini göstermiş ve CG geliştirme riskinin 2-3 kat artırdığını ortaya koymuştur. Diğer araştırmacılar ayrıca, dünya çapındaki farklı etnik gruplarda, IL-1'in proinflamatuvar polimorfizmleri ile hipoklorhidri ve atrofik gastrit ile de ilişkili olan GC geliştirme riskinin artması arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (Qu ve ark., 2021; Ye ve ark., 2018). Bununla birlikte, birkaç rapor, muhtemelen insan popülasyonlarının genetik bileşenindeki çeşitlilik nedeniyle, korelasyonlarda farklılıklar göstermektedir. Orta ve Güney Amerika'da GC için yüksek risk altındaki popülasyonlarda da uyumsuz sonuçlar gösterilmiştir. Örneğin, IL-1 $\beta$  + 3954T ve IL-1RN\*2 alelleri GC riski ile ilişkilendirilmiş, ancak kuzey Irak'tan gelen bireylerde bu polimorfizmler ile GC arasında bir ilişki bulunamamıştır. IL-1 polimorfizmi

için en az bir allel kopyasına sahip hastalar, değişen sonuçlara sahip olabilir. Bu bağlamda, hızlandırma prosedürleri ile hastaların genotipi arasındaki etkileşimin değerlendirilmesi, daha kısa bir ortodontik tedavi süresini tercih edebilecek seçeneklerin daha net bir resmini elde etmek için önemlidir (Ding ve ark., 2018; Fan ve ark., 2011; Perri ve ark., 2010).

*H. pylori*, sıklıkla gastroduodenal bozukluklarla ilişkili olan bir insan kanserojeni olmakla beraber, mide kanseri bazı ülkelerde düşük, bazılarında ise yüksek oranda görülmektedir. Bu veriler, bazı konakçı genetik özelliklerinin *H. pylori*'nin çok çeşitli klinik sonuçları için gelecekteki bağlantılar olduğu düşünüldüğünden, *H. pylori* enfeksiyonunun mutlaka mide hastalığı olasılığı ile bağlantılı olmadığı anlamına gelmektedir. Her durumda, *H. pylori* ile enfekte olanların sadece yaklaşık %3'ü mide neoplazmaları geliştirmektedir (Ye ve ark., 2018).

Bakteriyel patojenitenin, konakçının genetik duyarlılığının ve çevresel değişkenlerin etkileri, büyük olasılıkla malign mide kanserinin ilerlemesi ile bağlantılıdır. *H. pylori* bakterisi ile enfeksiyon, güçlü proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-10 ve IL-8 gibi interlökinlerin üretimini uyarır. Kombine IL-8 -251 T/T ve IL-10 -819 T/T genotipleri, önemli bir tekrarlayan enfeksiyon riskiyle bağlantılıdır (Liou ve ark., 2019; Su zukive ark., 2018).

IL-1 $\beta$  pozitif genotipinin GC tedavisi üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Kemik modellemesinde fizyolojik olarak aktif bir ajan olarak yer alan bu sitokin için iki allelden birinde en az bir varyasyon olduğunda, bu genotip oluşmaktadır. Zhou ve ark., (2014) *H. pylori* bakterisi olan çocuklarda allellerin enfeksiyonla ilişkisini gözlemlemiş olup, IL-1 $\beta$  gen polimorfizmi ve onun antagonist reseptörü (IL-1RN), Kafkas popülasyonunda artmış mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Zhou ve ark., 2014). Mide kanserine bağlı başka bir gen, allel – TNF-A'nın 308A'sı ve ayrıca alleller – 1082 A ve 592 A sitokin IL-10'dur (Roberts, 2016). Üretimi *H. pylori* tarafından indüklenen güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. IL-8, sıçanlarda vaskülarizasyona aracılık eder ve anjiyogenezde ve sedef hastalığı, romatoid artrit, pulmoner fibröz idiopati16 ve çeşitli kanserler dahil olmak üzere bir dizi hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Normal mukoza ile karşılaştırıldığında, mide kanseri hücreleri IL-8 türlerini aşırı eksprese etmiş olup, IL-8 tarafından üretilen mRNA, tümör vaskülarizasyonu ile doğrudan ilişkilidir (Kato ve ark., 2015; Liu ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2021).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Biyolojik ve Kimyasal Malzemeler

Bu çalışmada kullanılan Biyolojik, Kimyasal Maddeler, Kit ve Kısıtlama enzimleri Tablo (3.1 ve 3.2)'de üretici firmaları ve ülkeleri ile birlikte listelenmiştir.

Kimyasallar: Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasallar (Ör: 0.1 M Tris HCl (pH 7.5) / %1 SDS/proteinaz K solüsyonu/PCR tamponu (50 mM KCl,) / Tris-HCl, pH 8.4), MgCl<sub>2</sub>, Dntp, vb.) Sigma-Aldrich (ABD) ve Merck'ten (Almanya) %95 ile %99 saflıkta AR sınıf kalitesinde satın alınmıştır. Tüm reaktifler ve kimyasallar, pH değeri 7.02 olan bidistile su ile hazırlanmıştır.

**Tablo 3.1.** Farklı Menşelerden Sağlanan DNA ladder Belirteçleri ve Kitleri.

Kit	Üretici	Menşei
DNA Ekstraksiyon kiti	Genaid	Tayvan
<i>GoTaq G2</i> Green Master Mix	Promega	ABD
100 bp DNA ladder	Promega	ABD
Primerler	Macrogen	Güney Kore

**Tablo 3.2.** Farklı menşelerden sağlanan kısıtlama enzimleri.

Kısıtlama enzimleri	Tanıma dizisi	Kaynak
<b>AvaI</b>	5...C▼CGG...3' 3...GGC▼C...5' 3'... GGC▼C...5'	<i>Moraxella türleri</i>
<b>TaqI</b>	5'...T▼CGA...3' 3'... AGC▼T...5'	<i>Thermus aquaticus</i>

### 3.1.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışma popülasyonu, Temmuz 2021- Mart 2022 tarihleri arasında, Irak- Anbar Valiliği, [Al Ramadi Genel Hastanesinde ayakta tedavi gören] Sindirim Endoskopi Ünitesine gastroskopi için sevk edilen hastalar arasından üreaz testi ile *H. pylori* tanısı olan kişilerden oluşan toplam 60 hastadan oluşturulmuştur. Aşağıdaki kriterleri karşılayanlar hariç tutulmuştur:

1. Genel sağlık durumu ciddi olanlar veya Acil Serviste bulunanlar
2. Pıhtılaşma bozuklukları nedeniyle biyopsi almaya kontrendike olan veya antikoagülan veya antitrombosit ajanlarla tedavi gören kişiler.
3. Reşit olmayan küçükler. Bu kriterlerle ve bu zaman aralığında 190 hastaya üst gastrointestinal endoskopi yapılmıştır.

Örnek (Hasta) seçimi.

- *H. pylori* ile enfekte olan ve tedavi gören ancak iyileşmeyenlerin oluşturduğu 30 kişilik bir grup. *H. pylori* ile enfekte olmuş ve tedavi sonucunda iyileşmiş olanların oluşturduğu 30 kişilik bir grup
- Teknik nedenlerle Mikrobiyoloji Servisinde günde sadece 3 hastaya kültür yapılabilmiştir. Hariç tutma kriterleri sunmayan ilk hastalar seçilmiştir.
- Rutin klinik uygulama koşullarına bir yaklaşım yapmaya çalışmak için sadece hariç tutma kriterleri dikkate alınmıştır.

Aşağıdaki kriterleri karşılayanlar hariç tutulmuştur:

1. Çalışma popülasyonu ile aynı olanlar.
2. Son 12 ayda *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisi alanlar ve hamile olanlar.
3. Çalışmaya katılmak istemeyen veya aydınlatılmış onam formunu imzalamayan kişiler.

Çalışma örnekleme, yaş, cinsiyet ve endoskopi teşhisi açısından çalışma popülasyonunu temsil etmektedir.

### 3.2.2. Kontrol Grubu

Çevremizdeki *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansını bilmek ve böylece çalışma popülasyonumuzun genel popülasyonla karşılaştırılabilir olduğunu doğrulamak için, çalışmaya 30 sağlıklı birey dahil edilmiştir (veriler hasta grubu ile aynı zaman diliminde elde edilmiştir). Bu kişiler, Irak, Al Anbar Valiliği, Al Faluja Genel Hastanesinde polikliniklere başvuran hastaların refakatçileri arasından rastgele seçilmiştir. Karıştırıcı faktörlerden kaçınmak için, bu gruba dahil edilme kriterleri şunlardan oluşmuştur:

1. Testin yapıldığı sırada sindirim semptomlarının olmaması.
2. Peptik ülser hastalığı öyküsünün olmaması.
3. Testten en az 30 gün önce herhangi bir antibiyotik veya mide salgısı önleyici tedavisi görülmemiş olması.

Kontrol grubu, örnek grupla yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılmıştır.

### 3.2.3. Veri Toplama

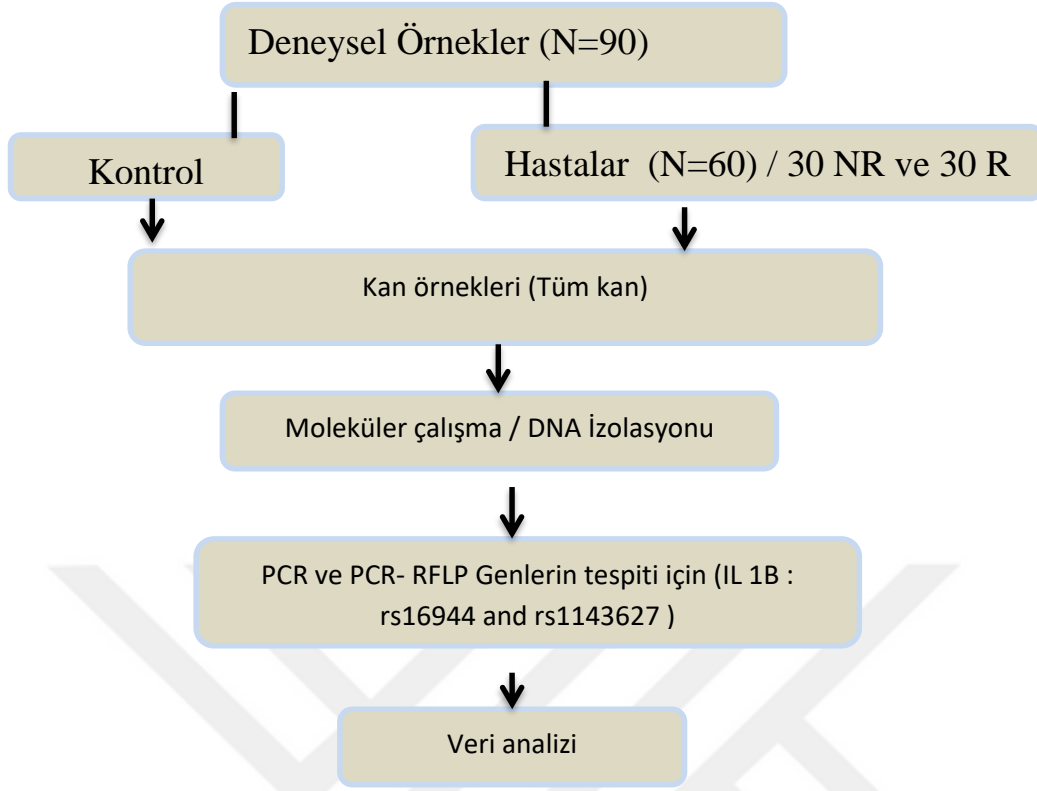
Araştırmaya dahil edilen herkesten anket formu doldurmaları istenmiştir. Anket formunda; yaş, cinsiyet, medeni durum, ikametgâh, mesleki durum, eğitim düzeyi, aile öyküsü, önceki suç, sigara ve Kemoterapi gibi kriterler almıştır.

### 3.2.4. Kan Örnekleri

Çalışmadaki her denekten yaklaşık dört mililitre venöz kan örneği alınmış olup, genetik analiz için kullanmak amacıyla EDTA'lı tüplere konulmuştur.

### 3.3. Çalışmanın Tasarımı (Çalışma protokolü)

Çalışma grubunun deneysel tasarımı Şekil (3.1)'de gösterildiği gibi şematik olarak sunulmuştur.



Şekil 3.1. Bu çalışmanın deneysel tasarımı.

### 3.4.Moleküler Analiz

#### 3.4.1. DNA ekstraksiyonu

Dondurulmuş kanın genomik DNA'sı, DNA ekstraksiyon kiti protokol üreticisine (ChargeSwitch® gDNA Purification Kit) göre aşağıdaki gibi ekstrakte edilmiştir:

Invitrogen ChargeSwitch gDNA Tissue Mini (Carlsbad, CA) teste tabi tutulmuştur. Buffy coat'dan genomik DNA'yı çıkarmak için 5 ml kan kullanıldı. Üreticinin talimatları, DNA ekstraksiyonu için tam olarak takip edildi. Son olarak numune -70°C sıcaklıkta 30 dakika inkübe edildi ve bu süreden sonra 1500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi.

Çözelti döküldü ve pelet kurumaya bırakıldı. Daha sonra 30 µL hacimde tampon solüsyonu (Tris – EDTA) ile tekrar süspansiyon edildi ve bir saat 37°C'de benmariye yerleştirildi. Numune daha sonra -20°C sıcaklıkta saklandı.

### 3.4.2. PCR Reaksiyon Karışımları ve PCR-RFLP

PCR reaksiyon karışımları, ana karışımın üretici prosedürüne göre bir araya getirildi. Tüm eklemeler, gerektiğinde donmuş soğutma blokları ve buz üzerinde bir laminer akış kabininde yapıldı. PCR çalışma çözeltisinin bileşenleri Tablo (3.3)'de verilmiştir.

**Tablo 3.3.** IL-1 $\beta$  Polimorfizmleri, PCR Primerleri ve Koşullarının İncelenmesi.

Gen	Primerler	PCR koşulları, kısıtlama enzimleri ve alel tanımı*
IL-1 $\beta$ (rs16944)	F: 5'-TGCCAGTGACCGGATCGC-3'	94°C'de 3 dakika, 94°C'de 45 (60) sn'lik 35 (40) döngü, 57°C'de 45 (90) saniye, 72°C'de 30 (90) saniye, ardından 72°C'de 10 dakika; PCR-RFLP (Aval); Alel: 106 bp ve 199 bp; T aleli: 305 bp.
	R: 5'-GTGTACGAACTCGCCACTT-3'	
IL-1 $\beta$ (rs1143627)	F: 5'-GATCTCGCACACGGTGACC-3'	94°C'de 3 dakika, 94°C'de 45 (60) sn'lik 35 (40) döngü, 57°C'de 45 (90) saniye, 72°C'de 30 (90) saniye, ardından 72°C'de 10 dakika; PCR-RFLP (TaqI); Alel: 135 bp ve 114 bp; T aleli: 249 bp.
	R: 5'-TTCAGCAGCTCGAGGAGA-3'	

### 3.5. Jel elektroforezi

#### 3.5.1. Elektroforez

#### 3.5.2. Tris Borat EDTA Tampon Hazırlanması (1X TBE)

1000 ml dH<sub>2</sub>O nihai hacmine 100 ml TBE (10X) stok çözeltisi eklenerek 1000 ml TBE (1X) hazırlandı. 950 ml dH<sub>2</sub>O nihai hacmine 50 ml TBE (10X) stok çözeltisi eklenerek 1000 ml TBE (0.5X) hazırlandı.

#### 3.5.3. Agaroz Jelde DNA Yüklenmesi ve Çalıştırılması

- 1- DNA, bromofenol mavisi (oran 3:1) ile karıştırıldı ve %1'lik agaroz jelin kuyucuklarına yüklendi.
- 2- Ünitenin kuyucuk tarafına katot, diğer tarafına anot bağlandı.

- 3- Elektrik akımı, bromofenol mavisi izleme boyası uç jelin yakınına göçene kadar uygun bir süre için santimetre başına 7 voltta gerçekleştirildi.
- 4- DNA, bir jel dokümantasyon sistemi kullanılarak gözlemlendi ve tanımlandı (Sambrook, ve ark., 1989).

### **3.6. Primer Analiz Yazılım Programları**

Primer-blast çevrimiçi programı, tüm değişken alan amplifikasyon doğrulaması için yukarıda belirtilen primerleri kontrol etmek amacıyla kullanılmıştır. National Center Biotechnology Information'da (NCBI) çevrimiçi olarak bulunan Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) programı, bu amaçla kısıtlama haritası kullanılmıştır.

### **3.7. Örneklerde Kontaminasyonu Önlemek İçin Kullanılan Biyogüvenlik Standartları**

Bu araştırmanın geliştirilmesi için kullanılan tüm işlem ve teknikler sırasında, örneklerin ve hatta laboratuvar araştırmacılarının ve öğrencilerinin her türlü kontaminasyonunu önlemek için çeşitli önlemler alınmıştır. Alınan başlıca önlemler aşağıda sıralanmıştır:

1. DNA ekstraksiyonu için farklı yerlerde manipülasyon, amplifikasyon için örneklerin hazırlanması ve amplifikasyonun kendisi;
2. Hedef dizinin amplifikasyonu için amaçlananlar dışındaki ortamlarda hazırlanan ve kullanılan reaktifler ve malzemeler;
3. Amplifiye edilecek örneklerin işlenmesi için laminer akışlı tezgahların kullanılması;
4. Örnekleri içeren "Eppendorf" tüpleri açılmadan önce, aerosollerin dağılmasını önlemek için vortekslenmesi ve santrifüjlenmesi;
5. Amplifikasyon için örneklerin hazırlanmasında kullanılan uçlar ve Eppendorf tüpleri dahil tüm plastik malzemelerin yeni ve steril olması;
6. Taşıma süreci boyunca sürekli eldiven değişimi; tezgâh kullanımı öncesi ve sonrası dönemlerde %10 hipoklorit ve %70 etanol kullanımı;
7. Filtre uçlarının kullanımı; her lokasyon için farklı pipet setlerinin kullanılması; eldiven, maske, önlük, gözlük ve koruyucu kask kullanımı;

8. Titiz laboratuvar uygulaması.

### 3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 23 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunuldu. Bu çalışmada frekansları karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Mide kanseri hastalarında genetik varyantlar arasındaki potansiyel ilişkileri değerlendirmek için olasılık oranları (OR'ler) ve %95 güven aralıkları (%95 CI'ler) kullanıldı. Bu alışmada,  $P \leq 0.05$  ise tüm testler için P-değeri anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. *H. pylori* Teşhisi

Üre nefes testi ile *H. pylori* enfeksiyonu teşhisi. Üre nefes testi, gastrit, mide ülseri ve peptik ülser hastalığında rol oynayan spiral bir bakteri olan *Helicobacter Pylori*'nin neden olduğu enfeksiyonları tanımlamak için kullanılan hızlı bir teşhis prosedürüdür. *H. pylori*'nin üreyi amonyak ve karbondioksit'e dönüştürme yeteneğine dayanmaktadır. Üre nefes testleri, *H. pylori*'yi tedaviden önce ve sonra saptamak için tercih edilen bir non-invaziv seçenek olarak önde gelen toplum kılavuzlarında önerilmektedir. *H. pylori* testi 35 (erkek) ve 25 (kadın) örnekte pozitif çıkmıştır.

### 4.2. Çalışma gruplarının demografik özelliklere göre dağılımı

Bu çalışmada, belirtildiği gibi kontrol ve vaka gruplarıyla doğrudan görüşmelerle yanıtlanan sorular analiz edilerek bazı demografik özellikler değerlendirilmiştir. Tablo (4.1), mevcut çalışma için seçilen hastaların klinik verilerini göstermektedir. Hastalardan alınan klinik bilgiler, %78,4'ünün sigara içtiğini ve %56,6'sının mide kanseri hastası olduğunu göstermektedir.

*H. pylori* enfeksiyonu için verileri olan bireyler arasında, %98,33'ünün enfeksiyon öyküsü yok iken %14,7'sinde mevcuttur. Histopatolojik tip için, %100'üne mide adenokarsinomu teşhisi konmuştur. Lauren sınıflandırması için seçilen 20 kişinin, %63'ü yaygın tipte ve %37'si bağırsak tipinde olduğu tespit edilmiştir.

Cinsiyete göre çalışmaya katılanların (65) %72'si erkek olmakla beraber, yaş ortalaması  $57.75 \pm 11.997$  yaş ve yaş aralığı 17 ile 86 yaş arasında değişiklik göstermiştir. 90 örneğin 25'i (%28) mide kanserli (GC) kadın hastalar olmakla beraber, ortalama yaş  $60 \pm 15$  yaş olmuş ve yaş aralığı 22 ile 86 arasında değişiklik göstermiştir. 60 enfekte kişiden 26'sında mide kanseri yok iken, bunların yaş ortalaması  $58.75 \pm 12$  yaş olmuş ve yaş aralığı 17 ile 81 yaş arasında değişiklik göstermiştir.

**Tablo 4.1.** Mevcut çalışma için seçilen hastaların klinik verileri

Özellikler	Örnek (n)	%
<b>Sigara tüketimi (n=60)</b>		
Evet	47	78.4
Hayır	13	21.6
<b>Kemoterapi (n=35)</b>		
Evet	3	8.8
Hayır	32	91
<b>Mide kanseri (n=60)</b>		
Evet	34	56.6
Hayır	26	43.3
<b>Enfeksiyon öyküsü (n=60)</b>		
Hayır	59	98.3
Evet	1	1.7
<b>Histolojik Tip (n=60)</b>		
Adenokarsinom	60	100
<b>Lauren sınıflandırması (n=20)</b>		
Yaygın	13	63
Bağırsak	7	37

Tablo (4.2)'de vaka kontrol gruplarında cinsiyet ve yaşa ilişkin demografik değişkenler verilmiştir. 60 kişiden oluşan vaka grubu, 35 erkek (20 P30NR ve 15 P30R) ve 25 kadın (10 P30NR ve 15 P30R), 30 kişiden oluşan kontrol grubunda ise 20 erkek ve 10 kadın yer almakla beraber, gruplar arasında anlamlı farklılıklar söz konusudur ( $p=0,0263$ ). Yaş için, P30NR & P30R için vaka grubunun yaş ortalaması 57.75/ 56.27 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 53.75 olmuştur ( $p= 0.0519$ ).

**Tablo 4.2.** Vaka ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet farklılıkları.

Değişkenler	P30NR	P30R	P30C	<i>p-değeri</i>
Cinsiyet (K/E)*	30 (20/10)	30 (15/15)	30 (20/10)	<b>0.0263</b>
Yaş#(Yıl)	57.75 ± 11.997	56.27 ± 11.20	53.75±12.349	0.0519

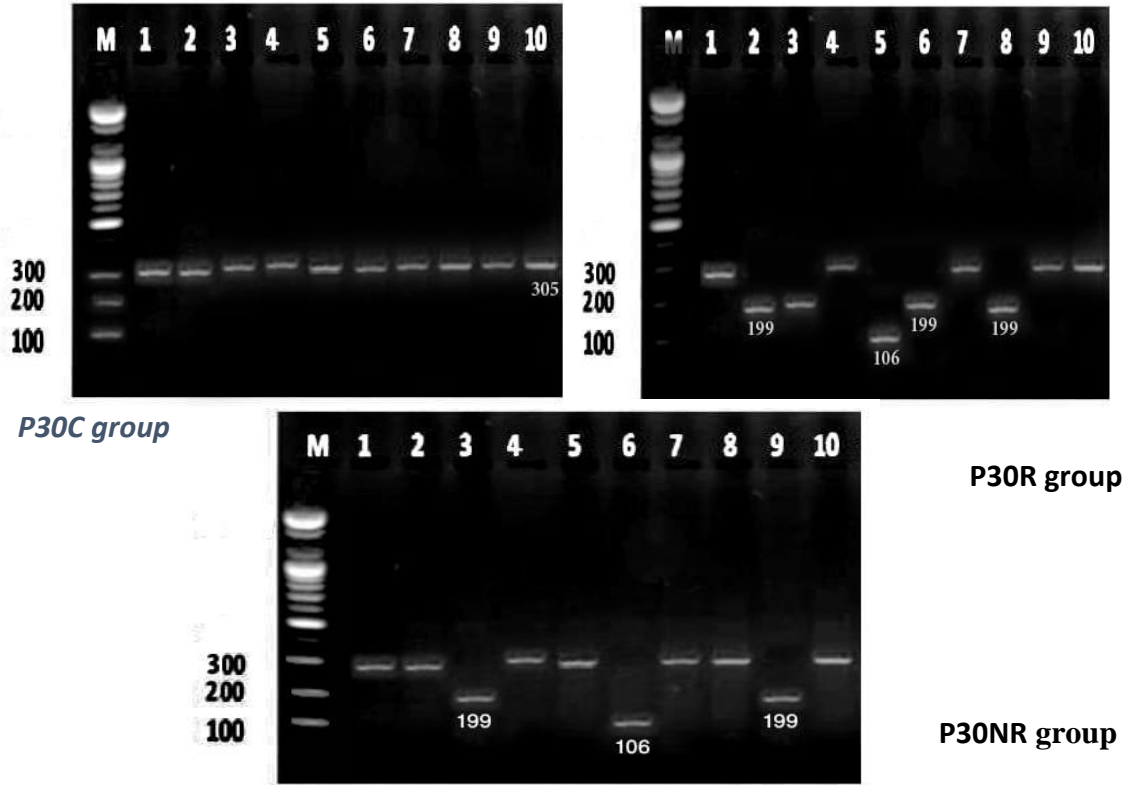
Not: P30NR (*H. pylori* ' li, tedavi edildi ancak iyileşmedi);  
P30R *Helicobacter Pylorili*, tedavi edildi ve iyileşti; P30C (Kontrol)  
\*Değerler, Ortalama ± SD (standart sapma) olarak ifade edilmiştir.  
Anlamlılık, Fisher kesin testi ile belirlenmiştir.  
#değerler ortalama ± SD (standart sapma) olarak ifade edilmiştir.  
Anlamlılık, Mann Whitney testi ile belirlenmiştir.

### 4.3. *H. pylori* Enfeksiyonu ile İlişkili IL -1 $\beta$ Geninin Genetik Polimorfizmleri

Hastaların kan örneklerinden genomik DNA elde edilmiştir.

#### 4.3.1. IL -1 $\beta$ -511T/C (rs16944) Gen Polimorfizmlerinin Genotiplendirilmesi

Genomik DNA, belirtilen primerler kullanılarak amplifiye edilmiş ve Interleukin 1beta (rs16944) genotiplemesi için ideal koşullar altında ısı döngüleyici cihazı tarafından tamamlanmıştır. Bir agaroz jelde IL -1 $\beta$  (rs16944) geninin hedef dizisinin tek bir bandının (305 bp) varlığı keşfedilmiştir. Bundan sonra, IL -1 $\beta$  (rs16944) SNP'yi bulmak için IL -1 $\beta$  (rs16944) hedef dizilerinin PCR ürünlerini sindirmek için Aval kısıtlama enzimi kullanılmıştır. Şekil (4-1)'de gösterildiği gibi, PCR-RFLP sonuçları, üç genotipin varlığını ortaya koymuştur: tahmin edilen 305 bp parçacık için birinci (TT) homozigot ve 305,106,199 bp parçacık için ikinci (TC) ve üçüncüsü (CC) 106,199 bp'lik bir parça göstermiştir.



Şekil 4.1. IL -1 $\beta$  (rs16944) için elektroforez sonuçları.

IL -1 $\beta$  (rs16944) gen polimorfizminde P30NR, P30R ve kontrol grubunda gözlenen dağılım Tablo 4.3'de gösterilmiştir. P30NR hastaları için vaka grubundaki en yüksek genotip TT homozigot genotipi (%73) olmuş, bunu heterozigot genotipi TC (%27) takip etmiştir.

Kontrol grubundaki en yüksek genotip, TT homozigot genotipi (%90) olmuş, bunu heterozigot genotipi TC (%10) takip etmiştir. Yapılan analizlerin sonucu, IL 1B (rs16944) polimorfizminde (TC- TT: OR=3.2, %95 CI 0.77 ila 13.83, P=0.106) P30NR ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Yapılan analiz, ayrıca C allel frekansında (O.R (%95 GA) = 3.09 (1.0695 ila 8.9454), P=0.037) P30NR ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark göstermiştir. P30R hastaları için vaka grubunda en yüksek genotip, heterozigot genotip TC (%60) olmuş, bunu TT homozigot genotipi (%40) takip etmiştir. IL -1 $\beta$  (rs16944) polimorfizminde P30NR ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark söz konusudur (TC- TT: O.R (%95 GA) = 13.5 (3.3334 ila 54.6742) P=0.0003). Ayrıca C allel frekansında (O.R (%95 GA) = 8.14 (3.0081 ila 22.0426), P=0.0001) P30R ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark söz konusudur.

**Tablo 4.3.** IL -1 $\beta$  (rs16944) Polimorfizmlerinin Vaka Grupları ile Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Genotip Dağılımı ve Olasılık Oranı.

Genotip rs16944	P30NR Sayısı (%)	P30R Sayısı (%)	Kontrol Sayısı (%)	P-değeri	O.R (%95 CI) P30NR	P-değeri	O.R (%95 CI) P30NR
TT <sup>a</sup>	22 (%73)	12 (%40)	27 (%90)				
TC	8 (%27)	18 (%60)	3 (%10)	0.106	3.27 (0.77-13.83)	0.0003	13.5 (3.3334-54.6742)
CC	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0.9209	1.22 (0.0233-64.0759)	0.697	2.2 (0.0412-117.3390)
Toplam Sayı	30 (%100)	30 (%100)	30 (%100)				
<b>Alel</b>	<b>Frekans</b>	<b>Frekans</b>	<b>Frekans</b>				
T	0.86	0.70	0.95				
C	0.14	0.30	0.05	0.037	3.09 (1.0695-8.9454)	0.0001	8.14 (3.0081-22.0426)
P $\leq$ 0.05; OR=(%95CI);a referans							

Hastalar (P30NR ve P30R) ve kontrol grubundaki Interleukin 1beta (rs16944) gen polimorfizminde gözlenen dağılım Tablo (4.4)'de gösterilmiştir. Hastalar (P30NR ve P30R) için vaka grubundaki en yüksek genotip TT homozigot genotipi (%73) olmuş, bunu heterozigot genotipi TC (%27) takip etmiştir. Kontrol grubundaki en yüksek genotip, TT homozigot genotipi (%90) olmuş, bunu heterozigot genotipi TC (%10) takip etmiştir. Yapılan analizlerin sonucu, IL -1 $\beta$  (rs16944) polimorfizminde hastalar (P30NR ve P30R) ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark göstermiştir (TC vs TT: OR= 6.8824, %95 CI 0,

1.8803 ila 25.1908, P=0.0036). Ayrıca hastalar (P30NR ve P30R) ve kontrol grubu arasında C allel frekansında (O.R(%95 GA) = 5.3590 (1.9398 ila 14.8049), P=0.0012) anlamlı bir fark söz konusudur.

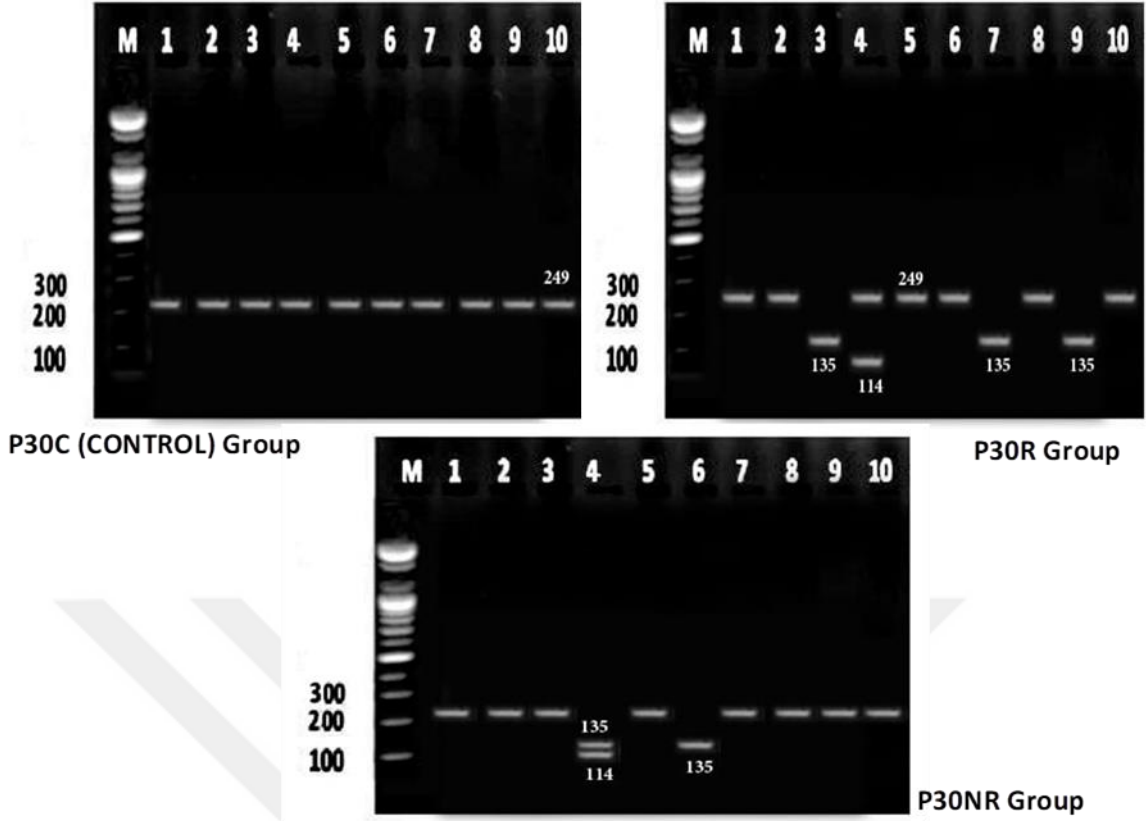
**Tablo 4.4.** IL -1 $\beta$  (rs16944) Polimorfizmlerinin Hasta ve Sağlıklı Kontrol Arasındaki Genotip Dağılımı ve Olasılık Oranı.

Genotip rs16944	Hastalar (P30NR ve P30R) Sayısı (%)	Kontrol Sayısı (%)	P-değeri	O.R	%95 CI
TT <sup>a</sup>	34 (%73)	27 (%90)	<b>Referans</b>		
TC	26 (%27)	3 (%10)	0.0036	6.8824	1.8803-25.1908
CC	0 (%0)	0 (%0)	0.9104	0.7971	0.0153-41.4761
Toplam sayı	60 (%100)	30 (%100)			
<b>Alel</b>	<b>Frekans</b>	<b>Frekans</b>			
T	0.78	0.95			
C	0.22	0.05	0.0012	5.3590	1.9398-14.8049
P $\leq$ 0.05; OR=(%95CI);a referans					

#### 4.3.2. IL -1 $\beta$ (rs1143627) Gen Polimorfizmlerinin Genotiplenmesi

Genomik DNA, belirtilen primerler kullanılarak amplifiye edilmiş ve Interleukin 1beta (rs1143627) genotiplenmesi için ideal koşullar altında ısı döngüleyici cihazı tarafından tamamlanmıştır. Bir agaroz jelde IL-1 $\beta$  (rs1143627) geninin hedef dizisinin tek bir bandının (305 bp) varlığı keşfedilmiştir. Bundan sonra, Interleukin 1beta genindeki (rs1143627) SNP'yi saptamak için IL-1 $\beta$  (rs1143627) hedef dizilerinin PCR ürünlerini sindirmek için TaqI kısıtlama enzimi kullanılmıştır.

PCR-RFLP sonuçları Şekil 1'de (4.12) gösterildiği gibi üç genotipin varlığını ortaya koymuştur. Şekil (4.2)'de gösterildiği gibi, ilk homozigot (CC) tahmin edilen 249 bp'lik parçayı gösterirken, ikincisi (CT) 249,135,114 bp'lik bir parça göstermiş ve üçüncüsü (TT) 135,114 bp'lik parça göstermiştir.



**Şekil 4.2.** IL-1 $\beta$  (rs1143627) için Elektroforez Sonuçları.

IL-1 $\beta$  (rs1143627) gen polimorfizminin P30NR, P30R ve kontrol grubunda dağılımı Tablo (4.5)'de gösterilmiştir. P30NR hastaları için vaka grubundaki en yüksek genotip CC homozigot genotipi (%80) olmuş, bunu heterozigot genotip CT (%20) takip etmiştir. Kontrol grubundaki en yüksek genotip, CC homozigot genotipi (%93) olmuş, bunu heterozigot genotipi CT (%7) takip etmiştir. Yapılan analizin sonucunda, IL -1 $\beta$  (rs1143627) polimorfizminde P30NR ve kontrol grupları arasında farklar anlamsızdır (CT vs CC: OR (%95 CI) = .5 (0.6454 ila 18.9807), P=1.40).

Analiz ayrıca, T alel frekansında (O.R(%95 GA) = 2.66 (0.8075 ila 8.8067), P=0.107) P30NR ve kontrol grupları arasında anlamsız farklılıklar göstermiştir. P30R hastaları için vaka grubundaki en yüksek genotip TT, TC (%50) olmuştur. IL-1 $\beta$  (rs1143627) polimorfizminde P30NR ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark söz konusudur (CT vs CC: O.R(%95 GA) = 14.00 (2.8176 ila 69.5639), P=0.0013). Ayrıca T alel frekansında (O.R(%95 GA) = 24.00 (8.1970 ila 70.2693), P=0.0001'de P30R ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark söz konusudur.

**Tablo 4.5.** Vaka Grupları ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arasında Genotip Dağılımı ve IL-1 $\beta$  (rs1143627) Polimorfizmlerinin Olasılık Oranı.

Genotip rs1143627	P30NR Sayısı (%)	P30R Sayısı (%)	Kontrol Sayısı (%)	P-değeri	O.R %95 CI P30NR	P-değeri	O.R %95 CI P30R
CC <sup>a</sup>	24 (%80)	15(%50)	28(%93)				
CT	6 (%20)	15(%50)	2 (%7)	0.14	3.5 (0.6454-18.9807)	0.0013	14.00 (2.8176-69.5639)
TT	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0.9403	1.163 (0.0222-60.8401)	0.7636	1.838 (0.0348-97.2777)
Toplam Sayı	30(%100)	30(%100)	30 (100)				
<b>Alel</b>	<b>Frekans</b>	<b>Frekans</b>	<b>Frekans</b>				
C	0.90	0.50	0.96				
T	0.10	0.50	0.04	0.107	2.66 (0.8075-8.8067)	0.0001	24.00 (8.1970-70.2693)

P $\leq$ 0.05; OR= (%95CI); a referans

IL-1 $\beta$  (rs1143627) gen polimorfizminin hasta (P30NR ve P30R) ve kontrol grubundaki dağılımı Tablo (4.6)'da gösterilmiştir. Hastalar için (P30NR ve P30R) vaka grubundaki en yüksek genotip CC homozigot genotipi (%65) olmuş, bunu heterozigot genotip CT (%35) takip etmiştir. Kontrol grubundaki en yüksek genotip, CC homozigot genotipi (%93) olmuş, bunu heterozigot genotipi CT (%7) takip etmiştir.

Analizler, IL-1 $\beta$  (rs16944) polimorfizminde hastalar (P30NR ve P30R) ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark göstermiştir (CT vs CC: OR= 7.5385, %95 CI= 1.6331 ila 34.7973, P=0.0096). T alel frekansında, hastalar (P30NR ve P30R) ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark söz konusudur (O.R (%95 GA) = 5.2683 (1.7141 ila 16.1919, P=0.0037).

**Tablo 4.6.** Hastalar ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Genotip Dağılımı ve Interleukin 1beta (rs1143627) Polimorfizmlerinin Olasılık Oranı.

Genotip rs1143627	Hastalar (P30NR veP30R) Sayısı (%)	Kontrol Sayısı (%)	P-değeri	O.R	%95 CI
CC <sup>a</sup>	39 (%65)	28 (%93)	ref		
CT	21 (%35)	2 (%7)	0.0096	7.5385	1.6331-34.7973
TT	0 (%0)	0 (%0)	0.8713	0.7215	0.0139-37.4531
Toplam Sayı	60 (%100)	30 (%100)			
<b>Alel</b>	<b>Frekans</b>	<b>Frekans</b>			
C	0.82	0.96			

T	0.18	0.04	0.0037	5.2683	1.7141- 16.1919
P≤0.05; OR=(95%CI); a referans					



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

### 5.1. Tartışma

#### 5.1.1. *H. pylori* teşhisi

Üre nefes testi (UBT) genellikle *H. pylori* enfeksiyonunu göstermek için basit, invazif olmayan ve doğru bir test olarak kabul edilmektedir. Çoğu çalışma, her ikisi için de %95-100 arasında duyarlılık ve özgüllük rakamları bildirmiştir. Test ayrıca endoskopide ülser bulunduğu enfeksiyonu kontrol etmek için ideal bir araç olsa da antikoagülan tedavi nedeniyle biyopsi örnekleri alınamaz. Epidemiyolojik çalışmalar yapmak için çoğunlukla seroloji ilk tercih olmakla beraber, UBT iyi bir alternatiftir ve ayrıca aktif enfeksiyonun varlığı hakkında fikir vermektedir (Peeters,1998). 13C UBT'nin tanı için kullanıldığında dışkı antijen testinden daha duyarlı ve doğru olduğu bulunmuş olup, ayrıca, eradikasyon tedavisinin başarısını değerlendirmede dışkı antijen testiyle karşılaştırılabilir bir sonuca sahiptir (Alzoubi ve ark., 2020). 14C-UBT, mükemmel duyarlılık, özgüllük ve doğruluk ile *H. pylori* teşhisi için doğru bir testtir. Farklı optimum kesme noktaları, yeni popülasyona uygulamadan önce yeni testler için doğrulamanın kesinlikle gerekli olduğu öne sürülmüştür (Miftahussurur ve ark., 2021).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan hareketle çalışmamızda hata yapmamak için abt testi seçilmiş ve sonuçlarımız geçerlidir.

#### 5.1.2. Demografik Özellikleri

Bulgulara göre endoskopi ile *H. pylori* bulma oranı yüzde 56,7 (17/30) olmuştur. En yaygın semptomlar mide ekşimesi (yüzde 82,3, p-değeri = 0.019), epigastrik rahatsızlık (yüzde 88,2, p-değeri = 0.007) ve kusma (yüzde 70,5, p-değeri = 0.02) olarak katdedilmiştir. Pozitif bir *H. pylori* testi sonucu, ailede peptik ülser bozukluğu öyküsü ile büyük ölçüde ilişkili olmuştur (p-değeri = 0.02). Endoskopi ile karşılaştırıldığında, 13C UBT yüzde 94,1 (16/17) duyarlılığa sahipken, dışkı antijen testi yüzde 76,5 (13/17) duyarlılığa sahip olmuştur. Her iki test de aynı düzeyde özgüllüğe sahip olmuştur (yüzde 76,9). Bununla birlikte, 13C UBT, dışkı antijen testinden (yüzde 81,3 ve yüzde 71,4) daha yüksek pozitif ve negatif tahmin değerlerine (sırasıyla yüzde 84,2 ve yüzde 90,9) sahip olmuştur. 13C UBT'nin doğruluğunun kesinliği, dışkı antijen testine kıyasla %86,7 karşı

%76,7 olmuştur. Eradikasyon tedavisinin başarısını değerlendirmek için kullanıldığında her iki test arasında %87'lik bir uyum (23 hastadan 20'si) söz konusu olmuştur (Alzoubi, H. ve ark., 2020).

### 5.1.3. Sigara Tüketimi

Sigara içmek, *H. pylori* enfeksiyonunun edinilmesi ve süresinin yanı sıra, eradikasyon etkinliğinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Sigara içenler arasında daha yüksek bir enfeksiyon oranı, mide kanseri riskinin artmasına sebep olabilir. 30 yıldan uzun süredir sigara içen 55 yaşından küçük katılımcılar dışında, sigara içmek (hiç ve asla) ile *H. pylori* seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki söz konusu olmamıştır. İlişkinin gücü, sigara içmenin yoğunluğu veya süresi ile artmamış; cinsiyet, yaş, bölge veya örnek türüne göre tabakalı analizler tutarlı bir varyasyon modeli veya istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermemiştir (Ferro, A. ve ark., 2019). Artmış serum kotinin düzeyleri ile ölçülen sigara dumanına maruz kalma, artan *H. pylori* enfeksiyon prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (prevalans olasılık oranı=2.5; %95 güven aralığı, 1.4-4.5). Serum kotinin düzeyinin gösterdiği gibi, *H. pylori* ile pasif içicilik arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğuna dair kanıtlar söz konusudur (Park ve ark., 2017). *H. pylori* pozitif hastalarda, bağırsak metaplazisi, eroziv gastrit, glandüler atrofi ve reaktif gastropati gelişimi sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yaygın olmuştur. Sigara içmek, *H. pylori* pozitif Mısırlı hastalarda gastrik intestinal metaplazi, eroziv gastrit, glandüler atrofi ve reaktif gastropati prevalansını artırabilir (Salama ve ark., 2021). Çalışmamızda *H. pylori* ile enfekte olan sigara tiryakilerinin sayısını 60 kişi olarak saydık, sigara içenlerin sayısının 47, yani toplam sayının %78.4'ine denk geldiği ve 13 kişinin sigara içtiği tespit edildi. %21.6'e eşdeğerdir ve bu, sigara içmenin *H. pylori* enfeksiyonu için uygun bir ortam sağladığını gösterir.

Yukarıda bahsettiğimiz önceki çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında, çalışmamızın sonuçları diğer çalışmalara yakındı.

### 5.1.4. Aile Öyküsü

Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri arasında ailenin aylık geliri, dikkatsiz yemek yeme, diş fırçalarını ve bardakları paylaşma, tırnak yeme, kızarmış yiyecekler yeme, arıtılmamış su içme, füme ve salamura yiyecekler yeme, gastropatiden muzdarip baba ve gastropatiden muzdarip anne yer almaktadır. Bir veya daha fazla klinik

semptomun eşlik ettiği karın rahatsızlığı, *H. pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda en sık görülen sindirim sistemi semptomu olmuştur. IL-8, IL-18 ve IFN- düzeyleri *H. pylori* pozitif çocuklarda *H. pylori* negatif çocuklara göre önemli ölçüde daha yüksek olmuştur (Xu ve ark., 2020).

Başka bir çalışmada, üst mide rahatsızlığı ve sık geğirme şikâyeti olan tüm hastalarda *H. pylori* testi pozitif çıkmıştır. Enfeksiyon çocukluk ve ergenlik döneminde başlar ve yetişkinlikte 35 ila 44.80 yaşları arasında zirve yapar. Ailesinde mide kanseri öyküsü olan hastaların %39'u seropozitif iken, %19,60'ı seronegatif olmuştur (p = 0.001). Obez ve fazla kilolu hastaların %69,29'u ve normal kilolu deneklerin %58,24'ü seropozitif olmuştur (P = 0.215). Bu çalışmanın sonuçları, düşük gelirin, ailede mide kanseri öyküsünün, klinik bulantı/kusma semptomlarının ve gaz/şişkinliğin bu popülasyonda *H. pylori* enfeksiyonu için risk faktörleri olduğunu göstermektedir (Kouitcheu Mabeku ve ark., 2018).

Çalışmamızda ailesinde mide kanseri öyküsü olan *H. pylori* hastaları için bir anket yaptık. Aile öyküsü olanların oranı %1.7, aile öyküsü olmayanların oranı %98.3 olarak bulundu. , ilişkinin negatif olduğu ve *H. pylori* enfeksiyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı anlamına gelir ve yukarıda belirtildiği gibi çalışmaların sonuçlarına göre, çalışmamızın sonuçları tutarsızdı.

Bunun nedeni, bölgenin son zamanlarda bildiği savaşlar nedeniyle Anbar Valiliği'ndeki hastanelerde doğru istatistiklerin olmamasıdır. Bu nedenle, istatistiklerimizde *H. pylori* hastasının sahip olduğu bilgilere dayandık.

### **5.1.5. Mide Kanseri**

İnsan midesinde yaşayabilen gram negatif bir bakteri olan *H. pylori*, aynı zamanda dünyadaki en yaygın patojenlerden biridir. Bir kez enfekte olduğunda fonksiyonel dispepsi, peptik ülser ve hatta mide kanserine neden olabilir (Mimica-Dukić ve ark., 2018). Epidemiyolojik istatistiklere göre *H. pylori* enfeksiyon oranı %18.9 ile 87.7%. 2015 yılında dünyada yaklaşık 4.4 milyar *H. pylori* ile enfekte hasta ve *H. pylori*'nin neden olduğu 780.000 kanser vakası vardı (Hooi ve ark., 2017). Patojen *H. pylori*, dünya nüfusunun yarısının midelesini kolonize eden en başarılı enfeksiyonlardan biri olmakla beraber, kronik gastrit, gastrik atrofi ve mide kanseri bu bakterinin başlıca klinik sonuçlarıdır (Franceschive ark., 2014; Youssefi ve ark., 2014). Araştırmalara göre, *H. pylori* enfeksiyonu dünya çapında mide kanseri vakalarının yaklaşık yüzde 63'ünden,

ayrıca mide ülserlerinin yüzde 75'inden ve on iki parmak bağırsağı ülserlerinin yüzde 90'ından sorumludur (Talebi Bezmin Abadi ve ark., 2011). Bu bakterinin suşları genetik olarak farklılık göstermekte olup çeşitli virülans genlerine sahiptir (Park ve ark., 2017). Bu genler (örn. *vacA*, *cagA* ve *omp*) suşa özgü olup ciddi klinik sonuçların gelişmesinde olduğu kadar *H. pylori*'nin immünopatogenezinde önemli bir rol oynar (Safaralizadeh ve ark., 2017; Servetas ve ark., 2018; Haddadi ve ark., 2020). Bu hastalığın gelişiminde hoB geninin işlevi çeşitli araştırmalarda tartışılmış ve sonuçlardaki tutarsızlıklar; diyet farklılıkları, çevresel koşullar, hijyen durumu, yaş, sosyoekonomik konum ve küçük örnek boyutları ile ilişkilendirilmiştir (Terbenc ve ark., 2018; Zhao ve ark., 2020). HomB geni, *H. pylori*'nin gastrik epitelyuma yapışmasını teşvik eder, bu durum da anormal sinyal kaskadlarına ve genetik kararsızlığa neden olur (Kang ve ark., 2012).

Çalışmamızda, mide kanseri hastalarının oranı *H. pylori* ile enfekte olan toplamın %56'sı olup, %79'u erkek, %21'i kadın ve kanser türü adenokarsinom %100 olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır: %37 bağırsak ve %63 metastatik (Lauren sınıflamasına göre) ve mide kanseri ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu arasında pozitif bir ilişki olduğuna dair kanıtlar elde ettiğimiz sonuçlara göre

Ve sonuçlarımızı yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda bu sonuçlarımızın çoğu çalışma ile aynı olduğu anlamına gelir (fark yoktur).

#### **5.1.6. Yaş**

*H. pylori* enfeksiyonu otuz yıl önce gastroduodenal hastalıkların önde gelen nedeni olarak tanımlanmasından bu yana bilim camiasında yoğun araştırma ve tartışmaların konusu olmuştur. Peptik ülser hastalığı, gastrit ve mide kanseri gibi çeşitli rahatsızlıklarla bağlantısı yadsınamaz. Yaşlıların küresel nüfusu arttıkça, yaşlı insanların çeşitli gastroduodenal bozukluklar ve problemler edinme riskinin arttığı gözlemlenmiştir (Pilotto ve ark., 2014). Aynı zamanda, mide kanseri yaşlılarda yetişkinlere ve gençlere göre daha yaygındır. Ayrıca, peptik ülser ve ilgili komplikasyonların yaşlılarda gençlere göre çok daha sık meydana geldiği ve bunun da önemli ölçüde daha yüksek bir ölüm oranıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu virüsün yaşlılar başta olmak üzere her yaştan insanı etkileyen mide-bağırsak hastalıklarında kritik bir rol oynamasına rağmen konuyla ilgili çok az araştırma yayınlanmıştır (Pilotto ve ark., 2014). Başka bir araştırmaya göre, Holy Innocents Çocuk Hastanesi'ndeki 1 ile 15 yaş arası çocuklar arasında *H. pylori* enfeksiyonu

sıklığı yüksek çıkmış ve yaşla birlikte artmıştır. Aşırı kalabalık, hijyen tesislerin ve güvenli içme suyunun olmaması ve okula devam edilmesi *H. pylori* enfeksiyonu için risk faktörleri arasında yer almıştır (Aitila ve ark., 2019). 1 ile 5, 6 ile 10 ve 11 ile 15 yaş arası çocuklar için, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı yaşla birlikte artarak sırasıyla % 16.2, % 27.2 ve % 36.71'e yükselmiştir. Bu örnek, insanlar yaşlandıkça enfeksiyon oranlarının arttığını gösteren diğer araştırmaları desteklemektedir (Ding ve ark., 2015; Hasosah ve ark., 2015). Yeni doğan bireylerin yaşamları boyunca enfeksiyon kaynakları, bakıcılardan, aile üyelerinden veya kreş görevlilerinden geçtiği için kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Yaş arttıkça, çeşitli enfeksiyon kaynaklarına maruz kalma artmakta, dolayısıyla nihai enfeksiyon oranında bir artış meydana gelmektedir. Bu bulgu, okula giden çocuklarda enfeksiyon oranının neden daha yüksek olduğunu açıklayabilir. Temiz içme suyu ile hijyen tesislerin olmadığı veya yetersiz olduğu okullara giden çocuklarda okullara giden çocuklarda enfeksiyon oranı daha da yüksek olabilir (Mahalanabis ve ark., 1996).

Çalışmamızda *H. pylori* hastalarının yaşı ile hastalık arasındaki ilişkiyi bulmak için istatistiksel bir analiz yaptık, yaşlarının ( $p30R = 56.27 \pm 11.20$ ,  $p30NR = 57.75 \pm 11.997$ ) olduğunu ve değerin ( $p = 0.0519$ ). Çalışmamızda benimsediğimiz istatistik yasasına göre yaş ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki anlamlı değildir, yani ilişki negatiftir.

Yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, bunlar aynı değildi ve bunun nedeni, çalışmamıza katılan etkilenen kişi sayısının yukarıdaki çalışmalarda katılımcı sayısından daha az olmasıdır. İstatistik yasasına göre, sayı ne kadar az olursa, hata olasılığı o kadar yüksek olur.

### **5.1.7. Cinsiyet**

*H. pylori* ile ilgili hastalıkların çoğu erkek cinsiyeti ile ilişkili olmasına rağmen, cinsiyetin *H. pylori* enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak rolü halâ tartışılmaktadır. 18 yetişkin popülasyonda, heterojenlik testi anlamlı olmamakla beraber, erkek cinsiyeti, *H. pylori* enfeksiyonu ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Bu çalışma, küresel ve homojen bir olgu olarak yetişkinlerde *H. pylori* enfeksiyonunun erkek baskınlığını doğrulamakta olup; böyle bir baskınlık çocuklarda belirgin değildir (de Martel ve ark., 2006).

Başka bir çalışmada 315 katılımcıya kolorektal adenomatöz polip (CAP) teşhisi konmuş ve 207 katılımcı sağlıklı kontrol grubu olarak sınıflandırılmıştır. CAP grubunda *H. pylori* prevalansı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmuştur. *H. pylori*

enfeksiyonu, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak CAP'nin başlıca risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmış ve CAP'nin boyutu, dağılımı ve patolojik derecelendirilmesi ile ilişkili olmuştur (Zhao ve ark., 2020).

Vücuttaki östrojen seviyesi, CAC ve CAP'nin gelişimi ile bağlantılıdır of CAC and CAP (Kapetanakis ve ark., 2012). Ayrıca, bir araştırmaya göre, kadınlar *H. pylori* enfeksiyonuna karşı bağımsız bir koruyucu faktör olabilir. Bu araştırmada, CAP grubunda erkeklerin (83/190, % 43,6) kadınlardan (36/125, % 28,8) önemli ölçüde daha yüksek *H. pylori* enfeksiyon oranlarına sahip olduğunu keşfedilmiştir (Fernández-de-Larrea ve ark diğ., 2017). Tek değişkenli analiz, kadın cinsiyetinin daha yüksek HP enfeksiyonu oranı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. 254±329 aylık ortalama±SD takip süresinden sonra, mide kanserinde sadece kadın cinsiyet HP enfeksiyonu ile anlamlı olarak ilişkili olmuş, kadın cinsiyetinin GN ile anlamlı bir ilişkisi ve daha yüksek dereceli GC ilişkisi ortaya konmuştur. Bu bulgular, GC ile ilgili olarak HP enfeksiyonuna duyarlılıkta cinsiyet eşitsizliğine işaret edebilir bu yüzden daha büyük popülasyonlarla ilgili gelecekte çalışmaların yapılması önerilmektedir (Agah ve ark., 2016).

*H. pylori* hastaları üzerinde yaptığımız çalışma sonuçlarına göre erkek sayısı 35, kadın sayısı 25'tir. 30 kişilik kontrol grubu sayısı ile karşılaştırıldığında ( $p=0,0263$ ) değeri şu anlama gelmektedir. cinsiyet ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında pozitif korelasyon ile anlamlı bir değerdir. Ayrıca erkek mide kanserli hasta kategorisi kadınlara göre daha yüksekti, bu nedenle çalışmamızın sonuçları daha önce bahsedilen diğer çalışmalarla uyumludur, uyumludur.

#### **5.1.8. IL-1 $\beta$ (rs16944 ve rs1143627) Gen Polimorfizmleri**

IL-1 ailesi sitokinlerinin, doğal ve adaptif bağışıklıkta olduğu kadar inflamasyon ve immünolojik modülasyonda da rol oynadığı kabul edilmektedir. Son araştırmalar, IL-1'in kemik homeostazını doğrudan değiştirebileceğini ve IL-1 düzensizliğinin kemik hastalıklarıyla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (Lukens ve ark., 2014). IL-1 sitokini, yüksek polimorfizm IL-1 geni tarafından üretilir.

Daha önce yayınlanmış yayımları değerlendirdikten sonra, pediatrik *H. pylori* enfeksiyonu gibi inflamatuvar hastalıkların gelişimi ile ilgili olarak, IL-1 genindeki dört SNP'nin (rs16944, rs1143627, rs1143634 ve rs2853550) en yaygın olarak araştırıldığını keşfettik (Chen ve ark., 2018). Promotör bölgesinde -31 (rs1143627, C>T), -511 (rs16944, C>T) ve

ekson 5'te +3954 (rs1143634, C>T) olmak üzere IL-1 $\beta$  geninin potansiyel olarak işlevsel üç SNP'si vardır (Eklund ve ark., 2003). Gastrointestinal hastalıkların ilerlemesi esnasında, *H. pylori* ile konakçı bağışıklık sistemi arasında güçlü bir bağlantı keşfedilmiştir (Kumar ve ark., 2018). *H. pylori* mideyi enfekte ettiğinde IL-1 $\beta$  (IL-1), IL-10 ve TNF- $\alpha$  gibi birçok proinflamatuvar sitokin üretilmektedir (de Brito ve ark., 2018).

IL-1 $\beta$  geni, her ikisinin de IL-1 $\beta$  gen ekspresyon düzeylerini düşürdüğü gösterilmiş olan iki önemli SNP'ye (IL-1 $\beta$  T-31C ve IL-1 $\beta$  C3954T) sahiptir (El-Omar ve ark., 2001). Sonuç olarak, düşük IL-1 düzeyleri mide asidi salgısını azaltmaktadır (Sugimoto ve ark., 2009). Bu durum, *H. pylori*'nin insan midesinde enfeksiyona neden olması için ideal koşulları oluşturmaktadır. İtalyanlar gibi popülasyonlarda, IL-1 $\beta$  promotör polimorfizmleri ile *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki daha önce araştırılmıştır (Figura ve ark., 2016). IL genlerinde herhangi bir mutasyon veya polimorfizmin ortaya çıkması, biyolojilerinde ve işlevlerinde önemli değişikliklere neden olabilmekle beraber çok çeşitli hastalık ve bozukluklarla ilişkilendirilebilir. Bu anormallikler arasında, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) önemli yıkıcı faktörler olarak temsil edilebilir (Behzadi ve ark., 2022). IL-1 $\beta$  polimorfizmleri rs16944 CC ve rs1143627 TT ve bunların diplotipi CT/CT, Tayvanlı bir popülasyonda önemli ölçüde artan intravenöz immünoglobulin direnci riski ile ilişkilendirilmiştir (Fu ve ark., 2019).

*H. pylori* enfeksiyonlarında, yüksek IL-1 düzeyleri gastrin aşırı ekspresyonuna, artan gastrik inflamasyona, hipoklorhidriye ve gastrik atrofiye neden olmaktadır (Huang ve ark., 2013). IL-1 $\beta$  geninin üç SNP'si vardır: IL-1 $\beta$  -511'de (rs16944) C-T baz geçişi, IL-1 $\beta$ -31'de (rs1143627) T-C baz geçişi ve IL-1 $\beta$ -3954 (rs1143634) ve bunların tümü artan proinflamatuvar sitokin üretimi, hipoklorhidri ile güçlü bir şekilde bağlantılı olmakla beraber Asyalılar veya Hispaniklerde artırmasa da Kafkasyalılarda başta bağırsak tipi olmak üzere GC riskini artırmıştır (Chung ve ark., 2014).

*H. pylori* ile enfekte olmuş bireylerde IL-1 $\beta$  promotöründe bulunan üç SNP'nin (338, 155 ve 31), gen ekspresyonunu potansiyel olarak etkileyen transkripsiyon faktörü bağlama bölgelerini veya bileşik düzenleyici elementleri değiştirmesi bekleniyordu. IL-1 $\beta$  ekspresyonunun düzenlenmesine ve bunun *H. pylori* enfeksiyonuyla bağlantısına ilişkin daha ileri deneysel in vitro ve in vivo çalışmalar, in silico tahminlerimizden faydalanacaktır. Bununla birlikte, düzenleyici motifleri tanıyan bilgisayar algoritmaları, gen ekspresyon modellerini anlamak için kritik öneme sahiptir (Idris ve ark., 2021).

Farklı sitokinlerin ekspresyonundaki bireysel varyansların, sitokinleri kodlayan genlerin promotör bölgesindeki genetik polimorfizmlere karşılık geldiği gösterilmiştir olup, bu durum, inflamatuvar yanıtın gücünü ve çok sayıda hastalığa duyarlılığı etkileyebilir (Singh, ve ark., 2018; Shehjar ve ark., 2018).

IL-1 $\beta$  geninin promotör bölgesi, sırasıyla 511 ve 31 pozisyonlarında bulunan iki alelik varyasyona (CT; dbSNP: rs16944) ve (TC; dbSNP: rs1143627) sahiptir. Bu SNP'ler, *H. pylori* enfeksiyonuna ve ayrıca *H. pylori* ile ilişkili mide kanserine ve peptik ülser hastalığına yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir, ancak kanıtlar halâ yetersizdir. IL-1 $\beta$  promotör polimorfizmlerinin *H. pylori* duyarlılığındaki rolünü inceleyen birçok araştırma, kısmen etnik farklılıklarla açıklanan karışık sonuçlarla rapor edilmiştir (Ma ve ark., 2017).

Hastalarımızda, *H. pylori* enfeksiyonu ile ilgili olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmış olan SNP 31 ve 511 mevcut iken, çalışma popülasyonunda, -31 T ile *H. pylori* enfeksiyonuna duyarlılık arasında anlamlı bir bağlantı söz konusu olmuştur (P = 0.0363). Bu bulgu, IL-1 $\beta$  -31 T ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında bir bağlantı bulan diğer etnik gruplarda yürütülen bir dizi çalışma ile tutarlıdır. Ayrıca, bazı araştırmalar olumsuz bir bağlantı keşfetmiştir (Kumar ve ark., 2009). T-511C SNP'nin in silico ile tahmin edilen promotör bölgelerinde bulunmadığını keşfettik, bu sonuç da bunun IL-1 $\beta$  ekspresyonunu değiştiremeyeceğini göstermektedir. Bir TATA kutusu içeren 31, IL-1 $\beta$  indüksiyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir. Bu bulgular, El-Omar ve ark., (2001b) tarafından yapılan çalışmanın, 31 polimorfizminin in vitro DNA-protein etkileşimleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu, ancak 511'in in vitro protein salgılanması üzerinde hiçbir etkisi olmadığı ve 31 ile bağlantı dengesizliği (LD) tarafından aracılık edilebileceği yönündeki bulgularını desteklemektedir (El-Omar ve ark., 2000a). Kimura ve ark. (2004), ayrıca -31 T alelinin, C-31 T'nin bir TATA kutusunda konumlandırılmış olmasından kaynaklandığına inandıkları -31C alelinin ifadesinin 2,2 katı olduğunu keşfetmiştir. Diğer IL-1 üretim verileri ise, IL-1 $\beta$  genindeki bilinen allelizmler ile in vitro IL-1 indüksiyonu arasında önemli bir bağlantı olmadığını ve -31C alelinin in vivo olarak daha yüksek eksprese eden varyant olduğunu ortaya koymuştur. Gen polimorfizmlerinin yanı sıra, epigenetik koşullar ve diğer genetik arka planlar gibi çeşitli ek faktörler IL1 üretimini etkilemektedir. Polimorfizmlerin etkilerini karıştırabilecek trans-etkili faktörleri ekarte etmek için, T-511C polimorfizminin ve bizim yeni keşfedilen polimorfizmlerimizin (338 ve 155) cis-etkili etkisini ve IL-1 $\beta$  transkripsiyonu ve *H. pylori* enfeksiyonu gibi çok faktörlü hastalıklara duyarlılığını belirlemek amacıyla haplotip analizi ile birleştirilmiş alel spesifik transkript

kantifikasyonu önerilmektedir (Kimura ve ark., 2004). Bununla birlikte, düzenleyici motifleri tanıyan bilgisayar algoritmaları, gen ekspresyon modellerini, hücre özgüllüğünü ve gelişimini anlamak için kritik öneme sahiptir (Solovyev ve ark., 2010).

(Çalışmamıza) gelince, yukarıda bahsettiğimiz birçok çalışma ve bilgiye dayanarak (SNPs RS16944T>C511 ve RS1143627C>T11) seçtik ve enfeksiyon ve mide kanseri insidansı ve gelişimi üzerinde diğerlerinden daha büyük bir etkisi olduğunu gördük. Çalışmamızın prensibi, hastaları kontrol grubuna (S) ek olarak (P30NR) ve (P30R) olarak ayırarak polimorfizmlerin (RS16944 ve RS1143627) bu gruplar üzerindeki etkisini incelemektir ve aşağıdaki sonuçları elde ettik: analizler, IL 1B (rs16944) polimorfizminde P30NR ve kontroller arasında önemli bir farklılık gösterdi (TC vs TT: O.R(%95 GA) = 13.5 (3.3334 ila 54.6742) P=0.0003). Analiz ayrıca C allel frekansında (O.R(%95 CI) = 8.14 (3.0081 ila 22.0426), P=0.0001) P30R ve kontroller arasında önemli farklılıklar gösterdi. analizler, IL 1B (rs16944) polimorfizminde hastalar (P30NR ve P30R) ve kontroller arasında önemli farklılıklar gösterdi (TC vs TT: OR= 6.8824, %95 CI0, 1.8803 ila 25.1908, P=0.0036). Analiz ayrıca hastalar (P30NR ve P30R) ve kontroller arasında C allel frekansında (O.R(%95 GA) = 5.3590 (1.9398 ila 14.8049), P=0.0012) önemli farklılıklar gösterdi. ayrıca , analizler, IL 1B (rs1143627) polimorfizminde P30NR ve kontroller arasında önemli bir farklılık gösterdi (CT vs CC: O.R(%95 GA) = 14.00 (2.8176 ila 69.5639), P=0.0013). Analiz ayrıca T alel frekansında (O.R(%95 GA) = 24.00 (8.1970 ila 70.2693), P=0.0001) P30R ve kontroller arasında önemli farklılıklar gösterdi. analizler, IL 1B (rs1143627) polimorfizminde hastalar (P30NR ve P30R) ve kontroller arasında anlamlı farklılıklar gösterdi (CT vs CC: OR= 7.5385, %95 CI0= 1.6331 ila 34.7973, P=0.0096). T alel frekansında hastalar (P30NR ve P30R) ve kontroller arasında anlamlı fark (O.R(%95 GA) = 5.2683 (1.7141 ila 16.1919, P=0.0037). Sonuçlara göre, IL 1B geni (rs16944) C alleli ile Mide kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulduk, IL 1B genindeki (rs16944) genotip TC'nin diğer genotiplerden daha fazla potansiyel mide kanseri riski taşıyabileceği ve IL 1B g ile ilgili olarak (rs1143627) geni, T aleli, Mide kanseri için potansiyel risk taşıyabilir. Çalışmamızın sonuçları ve yukarıda bahsettiğimiz çalışmalar ile karşılaştırıldığında, elde ettiğimiz sonuçların aynı örneği kullanan Avrupa, Orta Amerika ve Güney Amerika'da yapılan çoğu çalışmada elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğunu gördük.

## 5.2. Sonuçlar

Mide kanseri ile cinsiyet arasında pozitif, yaş ile negatif ilişki söz konusudur. Sigara tüketimi, mide kanseri için bir risk faktörü olabilir. IL-1 $\beta$  geni (rs16944) C alleli ile Mide kanseri arasında anlamlı ilişki vardır. IL-1 $\beta$  genindeki (rs16944) genotip TC, diğer genotiplere göre mide kanseri için potansiyel riske sahip olabilir. IL-1 $\beta$  geni (rs1143627) ile ilgili olarak, T aleli mide kanseri için potansiyel risk taşıyabilir.



## KAYNAKLAR

- Achyut, B. R., Moorchung, N., Srivastava, A. N., Gupta, N. K. and Mittal, B., 2008, Risk of lymphoid follicle development in patients with chronic antral gastritis: Role of endoscopic features, histopathological parameters, CagA status and interleukin-1 gene polymorphisms. *Inflammation Research*, 57 (2), 51-6.
- Agah, S., Khedmat, H., Ghamar-Chehred, M. E., Hadi, R. and Aghaei, A., 2016, Female gender and *Helicobacter pylori* infection, the most important predisposition factors in a cohort of gastric cancer: A longitudinal study. *Caspian journal of internal medicine*, 7(2), 136–141.
- Ahn, H. J. and Lee, D. S. 2015, *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 7 (12), 455–465.
- Ailloud, F., Didelot, X., Woltemate, S., Pfaffinger, G., Overmann, J., Bader, R. C., Schulz, C., Malfertheiner, P. and Suerbaum, S. 2019, Within-host evolution of *Helicobacter pylori* shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps. *Nature Communications*, 10 (1), 2273.
- Aitila, P., Mutyaba, M., Okeny, S., Ndawula Kasule, M., Kasule, R., Ssedyabane, F., Okongo, B., Onyuthi Apecu, R., Muwanguzi, E. and Oyet, C., 2019, Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection among Children Aged 1 to 15 Years at Holy Innocents Children's Hospital, Mbarara, South Western Uganda. *Journal of tropical medicine*, 7 (2019), 9303072.
- Alzoubi, H., Al-Mnayyis, A., Aqel, A., Abu-Lubad, M., Hamdan, O. and Jaber, K., 2020, The use of <sup>13</sup>C-urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in comparison to endoscopy and stool antigen test. *Diagnostics*, 10 (7), 448.
- Ansari, S. and Yamaoka, Y., 2019, *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. In *Toxins* (Vol. 11, Issue 11).
- Baj, J., Forma, A., Sitarz, M., Portincasa, P., Garruti, G., Krasowska, D. and Maciejewski, R., 2021. *Helicobacter pylori* virulence factors—mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. In *Cells* (Vol. 10, Issue 1).
- Bakhti, S. Z. and Latifi-Navid, S., 2021, Interplay and cooperation of *Helicobacter pylori* and gut microbiota in gastric carcinogenesis. In *BMC Microbiology* (Vol. 21, Issue 1).
- Barakat, S. H., Meheissen, M. A., El-Gendi, S. M., Fouad, I. A. and Mahfouz, A. M., 2021, Interleukin-1 $\beta$  and Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in pediatric patients with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Journal of Tropical Pediatrics*, 67(3).
- Behzadi, P., Sameer, AS., Nissar, S., 2022, The Interleukin-1 (IL-1) Superfamily Cytokines and Their Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). *J Immunol Res.*:2054431.
- Blaser, M. J., *Helicobacter pylori*: microbiology of a “slow” bacterial infection. In *Trends in Microbiology*, 1(7),1993, 255-260.
- Chang, Y. W., Jang, J. Y., Kim, N. H., Jae, W. L., Hyo, J. L., Woon, W. J., Dong, S. H., Kim, H. J., Kim, B. H., Lee, J. il and Chang, R., 2005, Interleukin-1B (IL-1B)

- polymorphisms and gastric mucosal levels of IL-1 $\beta$  cytokine in Korean patients with gastric cancer. *International Journal of Cancer*, 114 (3), 465-71.
- Chen, J., Ge, L., Liu, A., Yuan, Y., Ye, J., Zhong, J., Liu, L. and Chen, X., 2016, Identification of pathways related to FAF1/*H. pylori*-associated gastric carcinogenesis through an integrated approach based on iTRAQ quantification and literature review. *Journal of Proteomics*, 10 (131), 163-176.
- Chen, S. T., Ni, Y. H. and Liu, S. H., 2018, Potential association of IL1B polymorphism with iron deficiency risk in childhood helicobacter pylori infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66 (2), e36-e40.
- Chew, Y., Chung, H. Y., Lin, P. Y., Wu, D. C., Huang, S. K. and Kao, M. C., 2021, Outer membrane vesicle production by helicobacter pylori represents an approach for the delivery of virulence factors caga, vaca and urea into human gastric adenocarcinoma (Ags) cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3942.
- Chourasia, D., Achyut, B. R., Tripathi, S., Mittal, B., Mittal, R. D. and Ghoshal, U. C., 2009, Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: The presence of IL-1B-511\*T/IL-1RN\*1 (T1) haplotype may protect against the disease. *American Journal of Gastroenterology*, 104(11), 2704-2713.
- Chung, H. W. and Lim, J. B., 2014, Role of the tumor microenvironment in the pathogenesis of gastric carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20 (7), 1667.
- Dalla Nora, M., Hörner, R., De Carli, D. M., ROCHA, M. P. D., ARAUJO, A. F. D., & Fagundes, R. B., 2016, Is The Immunocromatographic Fecal Antigen Test Effective For Primary Diagnosis Of Helicobacter Pylori Infection In Dyspeptic Patients? *Arquivos De Gastroenterologia*, 53(4).
- Danwang, C. and Bigna, J. J., 2019, Epidemiology of gastric cancer in Africa: A systematic review and meta-analysis protocol. *Systematic Reviews*, 8(1).
- de Brito, B. B., da Silva, F. A. F. and de Melo, F. F., 2018, Role of polymorphisms in genes that encode cytokines and Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis. *World Journal of Clinical Oncology*, 9(5), 83.
- de Flora, S., Crocetti, E., Bonanni, P., Ferro, A. and Vitale, F., 2015, Incidence of infection-associated cancers in Italy and prevention strategies. In *Epidemiologia e Prevenzione* (Vol. 39, Issue 4).
- de Martel, C., Parsonnet, J., 2006, Helicobacter pylori infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci.*;51(12):2292-2301.
- Ding, Y., Lian, H. F. and Du, Y., 2018, Clinicopathological significance of CHFR promoter methylation in gastric cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*, 9(11).
- Ding, Z., Zhao, S., Gong, S., 2015, Prevalence and risk factors of helicobacter pylori infection in asymptomatic chinese children: a prospective, cross-sectional, population-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.*;42(8):1019–1026.
- Dzierzanowska-Fangrat, K. and Dzierzanowska, D., 2006, Helicobacter pylori: Microbiology and interactions with gastrointestinal microflora. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(SUPPL. 3), 5–14.
- Eklund, C., Jahan, F., Pessi, T., Lehtimäki, T., Hurme, M., 2003, Interleukin 1B gene polymorphism is associated with baseline C-reactive protein levels in healthy individuals *Eur Cytokine Netw.* 14: 168-71.

- El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H., McColl, K. E., Bream, J. H., Young, H. A. and Rabkin, C. S., 2000a, Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 404(6776), 398-402.
- El-Omar, E. M., 2001b, The importance of interleukin 1 $\beta$  in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut*, 48(6), 743-747.
- Erkut, M., Uzun, D. Y., Kaklıkkaya, N., Fidan, S., Yoğun, Y., Coşar, A. M., Akyıldız, E., Topbaş, M., Özgür, O. and Arslan, M., 2020, Sociodemographic characteristics and clinical risk factors of *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance in the Eastern Black Sea region of Turkey. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 31(3), 221-233.
- Faller, G. and Kirchner, T., 2000, Role of antigastric autoantibodies in chronic *Helicobacter pylori* infection. *Microscopy Research and Technique*, 48(6), 321-326.
- Fan, X. Y., Hu, X. L., Han, T. M., Wang, N. N., Zhu, Y. M., Hu, W., Ma, Z. H., Zhang, C. J., Xu, X., Ye, Z. Y., Han, C. M. and Pan, W. S., 2011, Association between RUNX3 promoter methylation and gastric cancer: A meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 11, 92.
- Fernández-de-Larrea, N., Michel, A., Romero, B., Butt, J., Pawlita, M., Pérez-Gómez, B., Aragonés, N., 2017, Antibody reactivity against *Helicobacter pylori* proteins in a sample of the Spanish adult population in 2008-2013. *Helicobacter*, 22(5), e12401.
- Ferro, A., Morais, S., Pelucchi, C., 2019, Smoking and *Helicobacter pylori* infection: an individual participant pooled analysis (Stomach Cancer Pooling- StoP Project). *Eur J Cancer Prev.*, 28(5), 390-396.
- Figura, N., Marano, L., Moretti, E. and Ponzetto, A., 2016, *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma: Not all the strains and patients are alike. *World journal of gastrointestinal oncology*, 8(1), 40.
- Fock, K. M. and Ang, T. L., 2010, Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. In *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* (Vol. 25, Issue 3).
- Franceschi, F., Zuccalà, G., Roccarina, D. and Gasbarrini, A., 2014, Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*;11(4):234-42.
- Fu, L. Y., Qiu, X., Deng, Q. L., Huang, P., Pi, L., Xu, Y. and Gu, X., 2019, The IL-1B gene polymorphisms rs16944 and rs1143627 contribute to an increased risk of coronary artery lesions in southern Chinese children with Kawasaki disease. *Journal of Immunology Research*, V 2019,7.
- Garcia-Gonzalez, M. A., Lanás, A., Santolaria, S., Crusius, J. B. A., Serrano, M. T. and Penã A, A. S., 2001, The polymorphic IL-1B and IL-1RN genes in the aetiopathogenesis of peptic ulcer. *Clinical and Experimental Immunology*, 125(3), 368-375.
- Ghotaslou, R., Leylabadlo, H. E., Nasiri, M. J., Dabiri, H. and Hashemi, A., 2018, Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis. *Microbial pathogenesis*, 118, 214-219.
- Goodwin, L., Skinner, A. J. and Pettifor, D. G., 1989, Generating transferable tight-binding parameters: Application to silicon. *EPL*, 9(7).
- Haddadi, M. H., Negahdari, B., Asadolahi, R. and Bazargani, A., 2020, *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and correlation with cagA motifs and homB gene. *Postgraduate medicine*, 132(6), 512-520.
- Hansson, L.E., Nyrén, O., Hsing, A. W., Bergström, R., Josefsson, S., Chow, W.-H., Fraumeni, J. F. and Adami, H.-O., 1996, The Risk of Stomach Cancer in Patients with Gastric or Duodenal Ulcer Disease. *New England Journal of Medicine*, 335(4).

- Hasosah, M., Satti, M., Shehzad, A., 2015, Prevalence and risk factors of helicobacter pylori infection in saudi children: a three-year prospective controlled study. *Helicobacter.*, 20 (1), 56–63.
- Hong, J. B., Zuo, W., Wang, A. J. and Lu, N. H, 2016, Helicobacter pylori infection synergistic with IL-1 $\beta$  gene polymorphisms potentially contributes to the carcinogenesis of gastric cancer. In *International Journal of Medical Sciences* (Vol. 13, Issue 4).
- Hooi, J. K., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M., Underwood, F. E., Tanyingoh, D. and Ng, S. C., 2017, Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 153 (2), 420-429.
- Huang, F. Y., Chan, A. O. O., Lo, R. C. L., Rashid, A., Wong, D. K. H., Cho, C. H., ... & Yuen, M. F, 2013, Characterization of interleukin-1 $\beta$  in Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and DNA methylation in interleukin-1 receptor type 1 knockout (IL-1R1 $^{-/-}$ ) mice. *European journal of cancer*, 49 (12), 2760-2770.
- Huang, Y., Wang, Q. L., Cheng, D. D., Xu, W. T. and Lu, N. H, 2016, Adhesion and invasion of gastric mucosa epithelial cells by Helicobacter Pylori. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 6, Issue NOV).
- Hussain Shah, S. R., Almugadam, B. S., Hussain, A., Ahmad, T., Ahmed, S. and Sadiqui, S, 2021, Epidemiology and risk factors of Helicobacter pylori infection in Timergara city of Pakistan: A cross-sectional study. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 12.
- Idris, A. B., Idris, E. B., Ataelmanan, A. E., Mohamed, A., Osman Arbab, B. M., Ibrahim, E. M. and Hassan, M. A, 2021, First insights into the molecular basis association between promoter polymorphisms of the IL1B gene and Helicobacter pylori infection in the Sudanese population: computational approach. *BMC microbiology*, 21(1), 16.
- Jarzab, M., Posselt, G., Meisner-Kober, N. and Wessler, S, 2020, Helicobacter pylori-derived outer membrane vesicles (Omv): Role in bacterial pathogenesis? In *Microorganisms* (Vol. 8, Issue 9).
- Kalali, B., Mejías-Luque, R., Javaheri, A. and Gerhard, M, 2014, *H. pylori* virulence factors: Influence on immune system and pathology. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2014).
- Kalsoom, F., Sajjad-Ur-rahman, Mahmood, M. S. and Zahoor, T, 2020, Association of interleukin-1b gene polymorphism with *H. pylori* infected dyspeptic gastric diseases and healthy population. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(4), 825–830.
- Kang, J., Jones, K. R., Jang, S., Olsen, C. H., Yoo, Y. J., Merrell, D. S. and Cha, J. H., 2012, The geographic origin of Helicobacter pylori influences the association of the homB gene with gastric cancer. *Journal of clinical microbiology*, 50 (3), 1082-1085.
- Kao, C. Y., Sheu, B. S. and Wu, J. J., 2016, Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomedical journal*, 39 (1), 14-23.
- Kapetanakis, N., Kountouras, J., Zavos, C., Michael, S., Tsarouchas, G., Gavalas, E., ... & Moschos, I, 2012, Re: Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *American journal of epidemiology*, 176 (6), 566-567.
- Kato, M., Ono, S., Shimizu, Y., Sakamoto, N. and Mabe, K, 2015, *H. pylori*-negative gastric cancer. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 73(7), 1215-1220.

- Kimura, R., Nishioka, T., Soemantri, A. and Ishida, T, 2004, Cis-acting effect of the IL1B C-31T polymorphism on IL-1 $\beta$  mRNA expression. *Genes & Immunity*, 5 (7), 572-575.
- Kouitcheu Mabeku, L.B., Noundjeu Ngamga, M.L. and Leundji, H., 2018,. Potential risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* infection among adult patients with dyspepsia symptoms in Cameroon. *BMC Infect Dis* 18, 278.
- Kumar, S. and Dhiman, M, 2018, Inflammasome activation and regulation during *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Microbial pathogenesis*, 125, 468-474.
- Kumar, S., Kumar, A. and Dixit, V. K, 2009, Evidences showing association of interleukin-1B polymorphisms with increased risk of gastric cancer in an Indian population. *Biochemical and biophysical research communications*, 387 (3), 456-460.
- Lauren, P., 1965, The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 64 (1), 31-49.
- Liou, J. M., Lee, Y. C., El-Omar, E. M. and Wu, M. S., 2019, Efficacy and long-term safety of *H. pylori* eradication for gastric cancer prevention. *Cancers*, 11 (5), 593.
- Liu, X., Ji, Q., Zhang, C., Liu, X., Liu, Y., Liu, N. and Li, Q., 2017, miR-30a acts as a tumor suppressor by double-targeting COX-2 and BCL9 in *H. pylori* gastric cancer models. *Scientific reports*, 7 (1), 1-15.
- Lukens, J. R., Gross, J. M., Calabrese, C., Iwakura, Y., Lamkanfi, M., Vogel, P. and Kanneganti, T. D, 2014, Critical role for inflammasome-independent IL-1 $\beta$  production in osteomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111 (3), 1066-1071.
- Ma, J., Wu, D., Hu, X., Li, J., Cao, M. and Dong, W, 2017, Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection and *Helicobacter pylori* related gastric cancer, peptic ulcer disease: A meta-analysis. *PloS one*, 12 (4), e0176463.
- Mahalanabis, D., Rahman, M. M., Sarker, S. A., 1996, *Helicobacter pylori* infection in the young in Bangladesh: Prevalence, socioeconomic and nutritional aspects. *International Journal of Epidemiology*.;25 (4):894–898.
- Miftahussurur, M., Windia, A., Syam, A. F., Nusi, I. A., Alfaray, R. I., Fauzia, K. A., Kahar, H., Purbayu, H., Sugihartono, T., Setiawan, P. B., Maimunah, U., Kholili, U., Thamrin, H., Vidyani, A., Doohan, D., Waskito, L. A., Rezkiha, Y., Siregar, G. A. and Yamaoka, Y, 2021, Diagnostic Value of 14C Urea Breath Test for *Helicobacter pylori* Detection Compared by Histopathology in Indonesian Dyspeptic Patients. *Clinical and experimental gastroenterology*, 14, 291–296.
- Mimica-Dukić, N., Simin, N., Orčić, D., Lesjak, M., Knežević, P., Aleksić, V. and Buzas, K., 2018, Therapeutic efficiency of essential oils against *Helicobacter pylori* infections. *Facta Universitatis, Series Physics, Chemistry and Technology*, 16(1), 29.
- Miqueleiz-Zapatero, A., Alba-Rubio, C., Domingo-García, D., Cantón, R., Gómez-García de la Pedrosa, E., Aznar-Cano, E., Leiva, J., Montes, M., Sánchez-Romero, I., Rodríguez-Díaz, J. C., Alarcón-Cavero, T., Isabel Suárez Barrenechea, A., Andrades Ortega, M., Vargas Romero, J., Correa Gómez, I., Correa Ruiz, A., Carlos Alados Arboledas, J., García García, F., Franco Álvarez de Luna, F., ... Lamata Subero, M, 2020, First national survey of the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Clinical Microbiology Laboratories in Spain. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 38(9), 410–416.

- Park, J. M., Kim, H. W., Lee, S. H., Park, D. K. and Park, E. S., 2017, A correlation between secondhand smoking and prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Korean Journal of Family Practice*, 7(3), 400-404.
- Peeters, M., 1998, Urea breath test: a diagnostic tool in the management of *Helicobacter pylori*-related gastrointestinal diseases. *Acta Gastroenterol Belg.*;61(3):332-335.
- Perri, F., Terracciano, F., Gentile, M., Merla, A., Scimeca, D. and Zullo, A., 2010, Role of interleukin polymorphisms in gastric cancer: "Pros and cons." *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2 (6), 265.
- Pilotto, A. and Franceschi, M., 2014, *Helicobacter pylori* infection in older people. *World journal of gastroenterology*, 20 (21), 6364–6373.
- Preda, A., Burada, F., Soare, C., Birca, A., Moraru, E. and Cruce, M., 2009, *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 14(2) 784-790.
- Qu, Y., Gao, N. and Wu, T., 2021, Expression and clinical significance of SYNE1 and MAGI2 gene promoter methylation in gastric cancer. *Medicine (United States)*, 100(4).
- Rad, R., Prinz, C., Neu, B., Neuhofer, M., Zeitner, M., Volland, P. and Gerhard, M., 2003, Synergistic effect of *Helicobacter pylori* virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa. *The Journal of infectious diseases*, 188 (2), 272-281.
- Raut, S. C., Patil, V. W., Dalvi, S. M. and Bakhshi, G. D., 2015, *Helicobacter pylori* Gastritis, a Presequeale to Coronary Plaque. *Clinics and Practice*, 5(1).
- Rimbara, E., Sasatsu, M. and Graham, D. Y., 2013, PCR detection of *helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods in Molecular Biology*, 943.
- Rugge, M., Busatto, G., Cassaro, M., Shiao, Y. H., Russo, V., Leandro, G. and Covacci, A., 1999, Patients younger than 40 years with gastric carcinoma: *Helicobacter pylori* genotype and associated gastritis phenotype. *Cancer*, 85 (12), 2506-2511.
- Ruzzo, A., Graziano, F., Pizzagalli, F., Santini, D., Battistelli, V., Panunzi, S. and Magnani, M., 2005, Interleukin 1B gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer of intestinal and diffuse histotype. *Annals of oncology*, 16 (6), 887-892.
- Safaralizadeh, R., Dastmalchi, N., Hosseinpourfeizi, M. and Latifi-Navid, S., 2017, *Helicobacter pylori* virulence factors in relation to gastrointestinal diseases in Iran. *Microbial pathogenesis*, 105, 211-217.
- Salama, R. , Emara, M. and Sharawy, S., 2021, Hazarders of Smoking and *Helicobacter pylori* Infection on Gastric Mucosa among Egyptian Patients with Dyspepsia. *Open Journal of Gastroenterology*, 11, 1-15.
- Schulz, C., Schütte, K., Mayerle, J. and Malfertheiner, P., 2019, The role of the gastric bacterial microbiome in gastric cancer: *Helicobacter pylori* and beyond. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 12, 175-628.
- Servetas, S. L., Doster, R. S., Kim, A., Windham, I. H., Cha, J. H., Gaddy, J. A. and Merrell, D. S., 2018, ArsRS-dependent regulation of homB contributes to *Helicobacter pylori* biofilm formation. *Frontiers in microbiology*, 9, 1497.
- Shakhatreh, M. A. K., Khabour, O. F., Alzoubi, K. H., Banihani, M. N., Abu-Siniyeh, A., Bashir, N. A., Sabi, S. H. and Mahafdah, M., 2020, The influence of IL-1B gene polymorphisms on *H. pylori* infection and triple treatment response among Jordanian population. *Application of Clinical Genetics*, 13, 139—145.
- Sharndama, H. C. and Mba, I. E., 2022, *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, 1-18.

- Shehjar, F., Misgar, R. A., Malik, S. A. and Laway, B. A, 2018, Association of polymorphic variants of IL-1 $\beta$  and IL-1RN genes in the development of Graves' disease in Kashmiri population (North India). *Human immunology*, 79(4), 228-232.
- Singh, H., Samani, D., Nema, V., Ghate, M. V. and Gangakhedkar, R. R, 2018, IL-1RN and IL-1 $\beta$  polymorphism and ARV-associated hepatotoxicity. *Mediators of inflammation*, 2, 3-14.
- Solovyev, V. V., Shahmuradov, I. A. and Salamov, A. A, 2010, Identification of promoter regions and regulatory sites. In *Computational biology of transcription factor binding* (pp. 57-83). Humana Press, Totowa, NJ.
- Sugimoto, M. and Yamaoka, Y, 2009, Virulence factor genotypes of *Helicobacter pylori* affect cure rates of eradication therapy. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*, 57(1), 45-56.
- Suzuki, H. and Mori, H., 2018, World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat. *Journal of gastroenterology*, 53 (3), 354-361.
- Syam, A. F., Miftahussurur, M., Makmun, D., Nusi, I. A., Zain, L. H., Akil, F. and Yamaoka, Y., 2015, Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: A preliminary study. *PloS one*, 10 (11), e0140186.
- Talebi Bezmin Abadi, A., Rafiei, A., Ajami, A., Hosseini, V., Taghvaei, T., Jones, K. R. and Merrell, D. S, 2011, *Helicobacter pylori* homB, but not cagA, is associated with gastric cancer in Iran. *Journal of clinical microbiology*, 49 (9), 3191-3197.
- Taylor, D. E., Eaton, M. I. C. H. E. L. L. E., Chang, N. I. C. H. O. L. A. S. and Salama, S. M., 1992, Construction of a *Helicobacter pylori* genome map and demonstration of diversity at the genome level. *Journal of bacteriology*, 174 (21), 6800-6806.
- Uotani, T. and Graham, D. Y, 2015, Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Annals of Translational Medicine*, 3(1).
- Wen, J., Lau, H. C. H., Peppelenbosch, M. and Yu, J., 2021, Gastric Microbiota beyond *H. pylori*: An Emerging Critical Character in Gastric Carcinogenesis. *Biomedicines*, 9 (11), 1680.
- Xu, C., Soyfoo, D. M., Wu, Y., Xu, S., 2020, Virulence of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins: an updated review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39 (10), 1821-1830.
- Ye, P., Shi, Y. and Li, A, 2018, Association between hMLH1 promoter methylation and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 9, 368.
- Ying, H. Y., Yu, B. W., Yang, Z., Yang, S. S., Bo, L. H., Shan, X. Y., Wang, H. J., Zhu, Y. J. and Wu, X. S, 2016, Interleukin-1B 31 C>T polymorphism combined with *Helicobacter pylori*-modified gastric cancer susceptibility: Evidence from 37 studies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20 (3) 526-536.
- Youssefi, M., Tafaghodi, M., Farsiani, H., Ghazvini, K. and Keikha, M, 2021, *Helicobacter pylori* infection and autoimmune diseases; Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54 (3), 359-369.
- Yu, D., Cao, T., Han, Y. di and Huang, F. S, 2016, Relationships between MGMT promoter methylation and gastric cancer: A meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, 9.
- Zawaya, K., Dunga, J., Adamu, Y., Bathnna, S., Liman, H., Musa, J., Yusuf, S., Vakkai, I., Adabe, R., Okeke, E. and Agaba, E, 2021, *Helicobacter pylori* infection a risk for upper gastrointestinal diseases among patients in North Central Nigeria. *Nigerian Journal of Medicine*, 30(5), 607-614.

- Zhang, X., Liu, F., Bao, H., Wang, A., Han, M., Wu, X., Gu, Y. and Zheng, L, 2021, Distinct genomic profile in *H. pylori*-associated gastric cancer. *Cancer Medicine*, 10 (7), 2461-2469.
- Zhang, Y., Chen, X., Gong, L., Li, D., Dai, Y. kai, Lan, S., Luo, Q., Chen, B., Chen, W., Li, R. and Hu, L, 2020, Associations of Interleukin-1  $\beta$  with *H. pylori* -Induced Gastric Atrophy and Syndrome of Dampness-Heat in the Spleen and Stomach in Subjects with *H. pylori* -Related Gastric Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 21(15), 5185.
- Zhao, Q., Song, C., Wang, K., Li, D., Yang, Y., Liu, D., 2020, Prevalence of Helicobacter pylori babA, oipA, sabA, and homB genes in isolates from Chinese patients with different gastroduodenal diseases. *Med Microbiol Immunol.*:1–13.
- Zhao, X. X., Liu, M. H., Wang, R. L. and Tian, T, 2020, Effect of gender and age on the correlation between Helicobacter pylori and colorectal adenomatous polyps in a Chinese urban population: a single center study. *Gastroenterology Research and Practice*, 2021 8, 706036.
- Zhao, X. X., Wang, R. L., Liu, M. H. and Huang, X. J, 2021, Is the Occurrence or Reversal of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with Long-Term Helicobacter pylori Infection among Chinese Adults? A Cohort Study. *Gastroenterology Research and Practice*, 2021 22(14), 7702.
- Zhou, X., Li, L., Su, J. and Zhang, G, 2014, Decreased miR-204 in *H. pylori*-associated gastric cancer promotes cancer cell proliferation and invasion by targeting SOX4. In *PLoS ONE*. 2014; 9(7), e101457.



No :

Date : / / 2021

العدد : 119  
التاريخ : 2021 / 4 / 8

إلى / مستشفى الرمادي التعليمي

م / تسهيل مهمة

تحية طيبة...

السادة الى الطالب المقدم من قبل الدكتور ( صلاح الدين غربي عبد العزيز ) طالب الدراسات العليا /  
ماجستير في جامعة ابي الفوارن كيرشهير التركية . نود اعلامكم باننا لامتع لدينا من تسهيل مهمته لغرض  
جمع العينات من مستشفاكم / شعبة المختبرات واكتمال متطلبات بحثه الموسوم.

(Effect Interleukin (il-1b) gene polymorphism withg the development of H.pylori  
infection and treatment efficiency in Anbar – Iraq)

للتفضل بالإطلاع شاكرين تعاونكم معنا خدمة للصالح العام

الدكتور  
صلاح حماد حبيب  
مدير شعبة المختبرات البشريّة

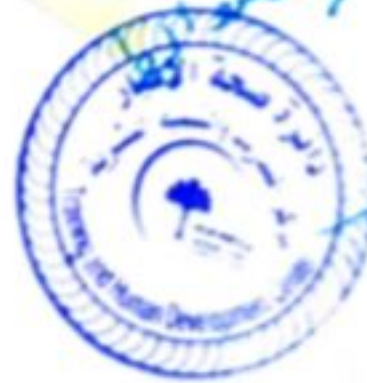
أفانح لارينا

8-4-2021

الدكتور  
د . هاني عارف كطفه  
مدير مركز التدريب والتنمية البشرية  
2021 / 4 / 8

الدكتور  
محمود جاسم محمد  
وكيل مدير مركز التدريب والتنمية البشرية

2021 .04. 08



الدكتور  
عليان عليان  
مدير شعبة المختبرات البشريّة

نسخة من هذا  
مركز التدريب والتنمية البشرية / صابر مستشفيات  
مستشفى رابو العام / نفس الغرض اعلام مع الاحترام .

## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Salahuddin Gharbi Abdulazeez AL-RAWE
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	<input type="checkbox"/> T.C. <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Anbar Üniversitesi
Fakülte	Fen Fakültesi
Bölümü	Biology
Mezuniyet Yılı	1999

Yüksek Lisans	
Üniversite	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	İleri Teknolojiler
Programı	
Mezuniyet Tarihi	2020-Halen