

Otoimmün hepatitte immünolojik özellikler

Dr. Nurşen DÜZGÜN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Kronik hepatitler içinde bir antite olan otoimmün hepatit (OIH), klinik olarak hepatosplenomegali, progresif sarılık, iştahsızlık, zayıflama, spider angioma, palmar eritem, histolojik olarak periportal-portal mesafelerde mononükleer hücre infiltrasyonu, serolojik olarak hipergammaglobulinemi ve otoantikör varlığıyla karakterize karaciğer infiltrasyonudur. OIH de viral marker'ların negatifliği ve kortikosteroid tedaviye yanıtın iyi olması onu, diğer hepatitlerden ayıran özelliklerdir (1).

Etiyoloji kesin bilinmemektedir, esas patogenetik mekanizma karaciğerin kendi yapısına karşı tolerans eksikliğidir. Bu durum otoimmün reaksiyonla kendini gösterir. **Çevre faktörlerinin** Genetik yatkınlığı olan bireylerde, otoimmün reaksiyonu tetiklediği düşünülmektedir. Çevre faktörleri arasında başlıca hepatotoksik viruslar, Epstein-Barr virus, Herpes simpleks virus, kimyasal ajanlar ve ilaçlar sayılabilir.

Otoimmün hepatit prevalansı coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Kuzey Avrupa popülasyonunda, kronik hepatitli hastaların %10-20'ini, OIH oluşturur. Kadınlarda sık görülen hastalığın başlangıç yaşı, genellikle 15-30 yaşlar arasında veya 40 yaş üstündedir. Klinik tablo değişik yaş gruplarında farklılık gösterebilir.

Kronik aktif hepatitin 1947 yılında ilk tanımından (2) kısa bir süre sonra hastaların çoğunun kadın olduğu, hipergammaglobulinemi, portal-periportal lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu ve kortikosteroid tedaviye iyi yanıt alındığı dikkat çekmiştir ve bu özelliklere dayalı

olarak hastalığın patogenezin de immün sistemin rolü olduğu düşünülmüştür (3). Bu hastalarda Anti Nükleer Antikör (ANA) pozitifliğinin saptanması, bu düşünceyi kuvvetle teyid etmiştir. Zamanla diğer otoantikörlerin varlığı da gösterilmiş olup karaciğerin kendi yapılarına karşı oto reaksiyonu ve buna bağlı karaciğer doku hasarı, başlıca çalışma konusu olmuştur. Günümüzde moleküler biyolojik yöntemlerin gelişmesine paralel olarak otoimmünitenin hedefi olan antijen spesifikitesi hakkında bilgilerin artması, hastalığa ve karaciğere spesifik antijen /antikör araştırmaları ve hastalık immünpatogenezinin yönelik araştırmalar artmıştır.

Bu bölümde OIH'da bilinen otoantikörler ve hedef antijenleri, bunların hastalık teşhisinde ve patogenezinde önem ve katkıları özet olarak anlatılacaktır.

OTOANTİKÖRLER

Otoimmün hepatitli hastalarda ilk saptanan otoantikör ANA 'dır (4), daha sonra düz kas antikoru (Smooth Muscle Antibody=SMA) (5), anti Liver-Kidney Microsomal = LKM antikör ve anticytosolic antikörler saptanmıştır (6,7,8).

Cytosolic antikörler birden fazladır. Bunlar anti soluble liver antikör (anti- SLA), anti liver pancreas antikoru (anti- LP) ve anti liver cytosolic antikörlerde (anti- LCI ve LC2). Ayrıca karaciğer hücre membranında eksprese olan asialoglycoprotein reseptörüne (AGSPR) karşı antikör tanımlanmıştır (9).Bu otoantikörler genel olarak IgG yapısındadır.

Tablo 1. LKM antikorları, hedef antijenleri ve hastalıklarla ilişkisi

Antikor	Hedef Antijen	Hastalıkla ilişki
LKM-1	Cytochrome P450 2D6	OIH , Hepatit C
LKM-2	Cytochrome P450 2C9	İlaca bağlı hepatit(tienilic acid)
LKM-3	Family 1 UGT	OIH, Hepatit D
	Family 2 UGT	Hepatit D
LM	Cytochrome P450 1A2	dihydralazin'e bağlı hepatit OI polienokrin sendrom Tip I

UGT : UDP-glucuronosyl-transferase

Otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1: Bu vakaların %10-20'inde akut veya kronik hepatit görülebilir. Bu hastalar,OIH'nin karaciğer dışı bulgularını gösterebilir. Bunlar tiroitit, hipoparatiroidizm,adrenal yetmezlik, gonadal yetmezlik ayrıca vitiligo,alopeci ve tırnak değişiklikleri gibi endokrin dışı bozukluklar bulunabilir. Adrenal ve gonadal yetmezlikli hastalar bu organlarda eksprese olan cytochrome P450 enzimlerine karşı otoantikorlara sahip olabilir. Bu nedenle sendromun kli-nik tablosunda hormonal eksiklerle ilişkili bulgular görülebilir .

Antinükleer antikor (ANA)

Kronik hepatitte ANA varlığı, yaklaşık 30 yıldır bilinmektedir, hastalığa veya karaciğer dokusuna spesifik değildir. ANA tayini, indirekt immün floresan (İİF) yöntemle yapılır, 1/40 ve üstündeki titrasyonlar pozitif kabul edilir. ANA, molekül ağırlıkları farklı nükleer antijenlere (ss-DNA, ds-DNA, sn-RNP, t-RNA, Lamin A ve C gibi) karşı oluşmakta ve farklı boyanma örnekleri göstermektedir. Sonuçta bu özellikler ANA'nın pozitif olduğuna işaret etmektedir. Tip1 OİH tanısı için ANA 'nın belli titrasyonda pozitif olması gerekmektedir.

Düz kas antikoru (SMA)

Düz kas antikoru,hücre iskelet yapısına karşı direkt oluşur. Aktine karşı antikorlar SMA'nın bir alt tipidir. SMA, düz kas hücrelerinde İİF yöntemle tayin edilir, doku kaynağı olarak fare veya kobay böbreği kullanılır. 1/80 ve üstündeki titrasyonlar pozitif kabul edilir.

Liver-Kidney Microsomal (LKM) antikor

Rizetto ve ark. 1973'de (8) İİF yöntemle karaciğer ve böbrek dokularındaki boyanma özelliğini fark ederek bir antikor tipini tarif ettiler. Bunun, anti mitokondrial antikorlardan farklı bir boyanma örneği olduğunu bildirdiler. LKM adı verilen bu otoantikorların, OİH ile ilişkisi saptandı. İndirekt immünfloresan yöntemle tayin edilebilen bu tip antikorların 1/20 ve daha yüksek titrasyonları pozitif kabul edilir. Buna göre LKM pozitif olan hastalarda, LKM antikorumun 1, 2 ve 3 olan alt tipleri (LKM 1-3) tayin edilmelidir. Bunun için rekombinant antijenlerin kullanıldığı ileri yöntemler gereklidir. LKM antikorlarının alt tiplerinin bilinmesi otoimmün hepatitin diğer hepatitlerden ayrılmasında yardımcı olur. LKM 1,2 ve 3

antikorlarının hedef antijenleri ve hastalıklarla ilişkisi Tablo 1'de gösterilmiştir.

İmmün floresan yöntemle LKM pozitif bulunmuşsa, rekombinant antijenlerin kullanıldığı yöntemlerle ileri incelemeler klinik olarak gereklidir. LKM 1,2,3 ve LM antikor spesifitelerini ayırmak için bu antikorların hedefi olan; sırasıyla cytochrome P4502D6, P4502C9, UDP-glucuronosyltransferase ve P4501A2 proteinlerinin rekombinant formları gereklidir,böylece bu antikorlarla ilişkili olan OİH, ilaca bağlı hepatit ve otoimmün poliendokrinopati sendrom Tip I gibi hastalıkların tanısı kolaylaşır. Bu hastalıkların teşhisi sık olmadığından LKM tipleri için serum örnekleri spesifik laboratuvarlara gönderilir.

Cytosolic komponentlere karşı antikorlar

Bu başlık altında birden fazla otoantikor tanımlanmıştır;

" Soluble liver " antijenine karşı antikor (Anti-SLA), " Liver-Pancreas " antijenine karşı antikor (Anti-LP) ve " Liver- Cytosolic" antijene karşı antikorlar (Anti-LC1 ve Anti-LC2). Bu grup antikorlar ELISA, RIA ve immunblot yöntemleriyle tayin edilir.

Liver Specific Lipoprotein (LSP) ve Asialoglycoprotein Receptor (ASGPR)

Karaciğer hücre membranında bulunan LSP ile reaksiyon veren anti-LSP antikorları tanımlanmıştır (10). Anti-LSP oluşumunun karaciğerde piece-meal nekroz ile birliktelik gösterdiği göz-lenmiştir. McFarlane ve ark. tarafından keşfedilen ASGPR, hücre membranında eksprese olan karaciğere spesifik bir antijen olup LSP'nin bir komponentidir (9). OİH'lı hastalarda bu reseptöre karşı gelişen antikorların hastalık aktivitesiyle korelasyon

olarak karşımızda durmaktadır. Ancak bugün Hp nin iyisi-kötüsü olduğu tartışması hala devam etmektedir.

1994 yılında Amerika'da tartışmalara bir yerde nokta koymak için NIH (National Institutes of Health) bir uzlaşma konferansı düzenledi. Sonuçta peptik ülser tanısı konan olgularda Hp araştırılmasına ve pozitif olguların enfeksiyöz bir hastalık gibi tedavi edilmesine karar verildi. Bu araştırma toplantısından kısa bir süre sonra Amerika'da Fendrick ve arkadaşları birinci basamak hekimleri gastroenterologların Hp konusundaki bilgi ve Hp eradikasyonu konusundaki davranışlarını ortaya koyan önemli bir çalışmayı gerçekleştirmişlerdir.

Amerika Birleşik Devletlerindeki sağlık sisteminde bilim ve teknolojiye hızlı ilerleme nedeniyle birinci basamakta görev yapan hekimin ve uzmanların yetki alanları hala tartışma konusudur. Önümüzdeki yıllarda birinci basamak hekimin eğitimi yeniden gözden geçirilecek ve yetki alanı genişletilecektir. Belki de birinci basamak hekimlerinin belli alanlarda becerilerinin artırılması zorunluluğu ortaya çıkacaktır.

Fendric ve arkadaşlarının yaptığı araştırma Amerika'da birinci basamakta çalışan hekimlerin ve Gastroenterologların bilgi edinme kaynaklarını, Hp konusundaki tutumlarını, yeniliklere uyumlarını açıkça ortaya koymuştur. Amerika'da birinci basamak hekimlerin ve gastroenterologların % 90'ından fazlası hakemli dergileri önemli bilgi kaynağı olarak görmektedirler. (Birinci basamak hekimlerinin % 95'i, gastroenterologların % 100'ü).

Birinci basamak hekimlerin % 22'si, gastroenterologların % 8-9'u Amerika'da ilaç firmalarının temsilcilerinin sundukları bilgileri önemli kaynak olarak görmektedirler. Her iki grubun hakemsiz dergileri de önemli kaynak olarak gördüğü görülmektedir. Birinci basamak hekimlerin % 54'ü, gastroenterologların % 47'si. Bu çalışma ilaç firmalarının kendi hazırladıkları broşürlerin fazla ilifat görmediğini açıkça ortaya koymaktadır. Türk ilaç sektörü de bu bilgidен yararlanı kanısındayız.

Bu çalışmadan NIH mutabakat toplantısı sonuçlarından birinci basamak hekimlerin % 55'i gastroenterologların % 83' ünün bilgi sahibi olduğu da ortaya çıkmaktadır.

Birinci basamak hekimlerin % 59'u, Gastroenterologların % 91 Hp ile Duodenum ülseri arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu kabul ederken, birinci basamak hekimlerin % 30'u, gastroenterologların % 8'i ise orta derecede ilişki olduğunu kabul ediyor.

Gastrik ülser ile Hp arasında ise birinci basamakta çalışan hekimlerin % 60'ı, gastroenterologların % 58'i kuvvetli bir ilişki, orta derecede bir ilişkinin ise birinci basamakta çalışan hekimlerin % 28'i, gastroenterologların % 37'si tarafından kabul edilmekte imiş.

Mide kanseri ile Hp arasında ise kuvvetli ya da orta

derecede bir ilişki olduğu birinci basamak hekimlerin % 35'i, gastroenterologların % 85'i tarafından kabul edildiği ortaya konmuştur.

Non-Ulcer Dyspepsia ile Hp ilişkisine gelince ise birinci basamakta çalışan hekimlerin % 45'i, gastroenterologların % 45'i kuvvetli ya da orta derecede ilişki olduğunu kabul ettikleri görülmektedir.

Bu çalışma Amerika'da 1994 yılının Nisan ayına kadar gastroenterologların % 99'unun, birinci basamakta çalışan doktorların ise % 64'ünün en az bir kere Hp eradikasyonu için reçete yazdığını ortaya koymaktadır.

Ayrıca gastroenterologların % 75'inin Duodenal ülser tanısı koydukları olguların yarısından fazlasında Hp eradikasyon tedavisi yaptıkları görülmektedir. Birinci basamak hekimlerin ise % 50'sinin Hp eradikasyon tedavisi uyguladıkları görülmektedir.

Amerika'da klinik olarak ülser şüphesi olan ve Hp için testi pozitif olan olgularda birinci basamakta çalışan hekimlerin % 42'sinin, gastroenterologların ise % 25'inin eradikasyon tedavisi yaptığı yine bu çalışma ile ortaya çıkmıştır.

Bu bulgular açıkça ortaya koymaktadır ki Amerika gibi bilgi iletişiminin çok süratli olduğu toplumlarda bile birinci basamakta bilgilendirmenin yetersiz olduğunu ya da Hp' ye karşı direncin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

İngiltere'de yapılan bir çalışma ise gastroenterologların % 25'inin Hp ile Non-Ulcer dyspepsia arasında ilişki olduğunu kabul etmesine rağmen % 69'unun eradikasyon tedavisi verdiğini ortaya koymaktadır. Almanya'da ise gastroenterologların % 27'sinin birinci basamakta çalışan hekimlerin ise % 41'inin 1996'da eradikasyon tedavisi yaptıklarını göstermektedir.

Bütün bu bilgiler birinci basamakta çalışan hekimlerin batı toplumlarında Hp için eradikasyon tedavisi verdiklerini ortaya koymaktadır. Bilim ve teknolojiye ilerlemeler bir yandan tanı ve tedavide önemli katkılar sağlarken bir yandan da ekonomik sorunları da birlikte getirmektedir. Gelecekte hem tanı hem de tedavinin daha ekonomik sağlanması için birinci basamakta çalışan hekimlere yeni laboratuvar kolaylıkları hem de teknolojik yeni tanı sistemleri sunmak zorundayız. 21. Yüzyılda yeni bir pratisyen hekim anlayışının gündeme geleceğinden kimsenin şüphesi olmasın. Yeni yüzyıl Gastropratisyen kavramının gündeme geleceği bir devre olacaktır.

TÜRKİYE'de Helicobacter Pylori ve üst gastrointestinal sistem hastalıkları arasındaki ilişkiler konusunda birinci basamakta çalışan meslektaşlarımızın görüşlerini bir anket yaparak öğrenmek istedik. 1998 yılı içinde Anadolu'nun farklı illerinde verdiğimiz konferanslardan hemen önce, hekimler anketleri cevaplandırdı.

Bu ankete cevap veren hekimlerin çoğunluğu Pratisyen hekim olarak çalışmaktaydı. Bu anketin gerçekleştiril-

diği iller şunlardır. Afyon-Kütahya-Eskişehir, Isparta, Antalya, Mersin, Antakya-İskenderun, Maraş, Urfa, Kırşehir, Kırıkkale, Sakarya, Rize, Trabzon, Ordu, Giresun, Kastamonu, Kayseri, Çankırı'dır.

1282 kişi anket'e katılmıştır.

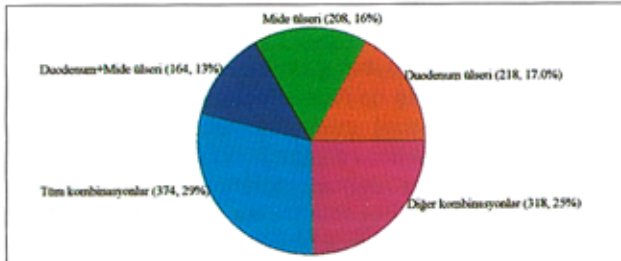
Anket İçerikli ve elde edilen cevaplar

Soru 1. Helicobacter pylori'nin aşağıdaki hastalıklardan hangisi ile ilişkisi vardır?

- Duodenum Ülseri
- Mide Kanseri
- Dyspepsia
- Mide Ülseri
- Gastiritis

Cevap 1. Bu soruya 13 kişi cevap vermemiş 1269 kişi cevap vermiştir. Bunlardan 218'i (% 17) Hp'nin yalnız Duodenum ülseri ile ilişkili olduğunu belirtirken 208'i (% 16) ise yalnız mide ülseri ile ilişkisi olduğunu bildiriyor. 164'ü ise (% 13) Hp'nin hem Duodenum ülseri hem de mide ülseri ile ilişkisi olduğunu kabul ediyor. 374 hekim ise Hp'nin tümüyle ilişki olduğu bildiriyor. (Şekil 1)

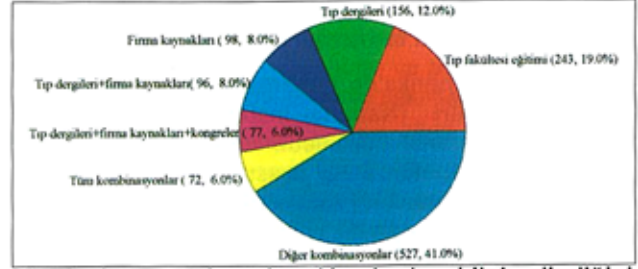
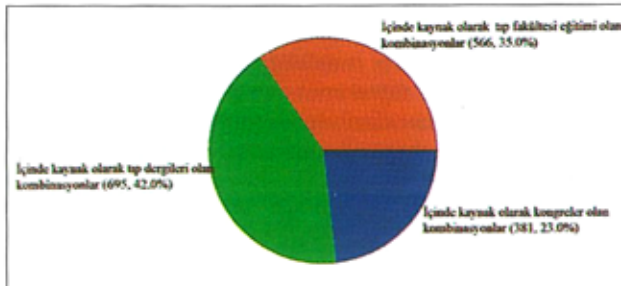
Ankete cevap verenlerden 508'inin bu bakterinin Mide kanseri ile (% 40) de ilişkisi olduğu yönünde bildirim olduğu görülmekte.



Soru 2. Helicobacter pylori konusundaki bilgileri aşağıdaki kaynaklardan hangisinden edindiniz?

- Tıp Fakültesi eğitiminde
- Tıp dergilerinde
- İlaç firmalarının temin ettiği kaynaklardan
- Tıp kitaplarından
- Kongrelerden

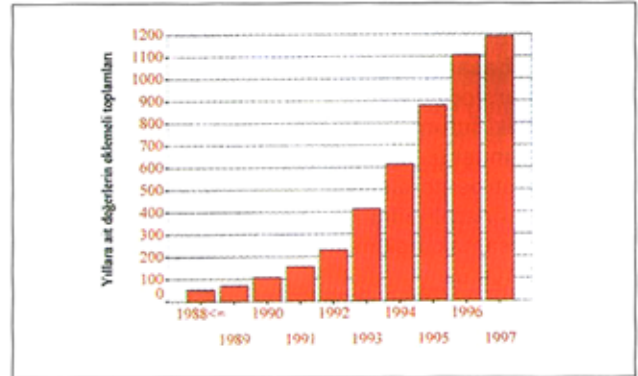
Cevap 2. Bu soruya cevap vermeyen 10 kişidir. Cevap veren 1272 kişiden 243'ü (% 19) yalnız tıp eğitimi süresinde Hp konusunda bilgi edindiğini bildirmiştir. Hekimlerden 156'sı yalnız tıp dergilerinden bilgi edindiğini (% 12) ifade etmiştir. Oysa ilaç firmalarının temin ettiği kaynaklardan bilgi edindim diyen ise 98 kişidir (%



8). Hp konusunda yalnız kitaplardan bilgi edindiğini söyleyen ise 46 kişidir (% 4). Yalnız bu konudaki bilgileri kongrelerden edinen ise 37 kişidir (% 3). (Şekil 2).

Soru 3. Kaç yıl önce Hp ile Peptik ülser hastalığı arasında ilişki olduğunu kabul ettiniz?

Cevap 3. Bu soruya 1193 kişi cevap vermiştir. Cevap verenlerden % 5'i 10 yıl önce, % 1'i 9 yıl önce, % 3'ü 8 yıl önce, % 4'ü 7 yıl önce, % 6'sı 6 yıl önce, % 16'sı 5 yıl önce, % 17'si 4 yıl önce, % 22'si 3 yıl önce, % 19'u 2 yıl önce, % 7'si 1 yıl önce Hp ile ülser arasındaki ilişkiyi kabul etmiştir.

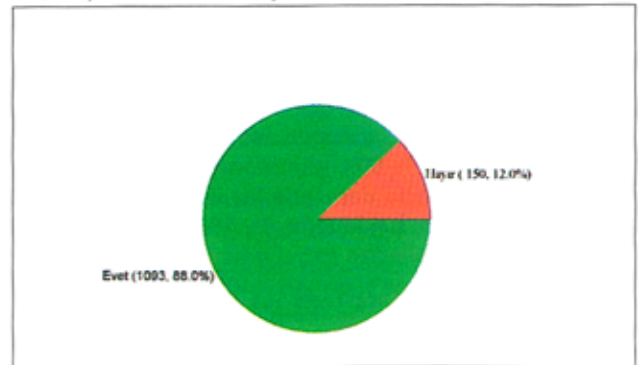


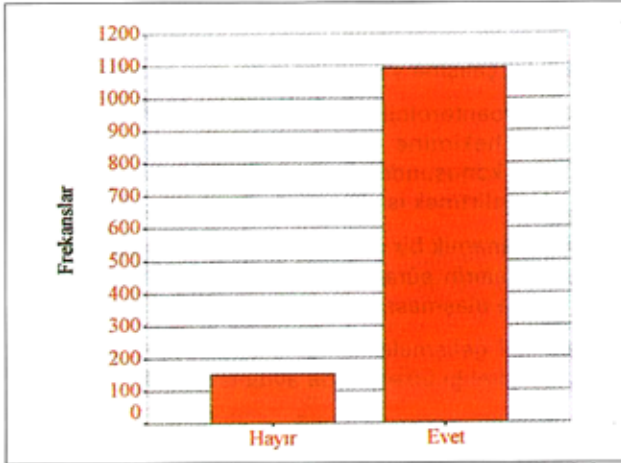
Soru 4. Hp'nin iyi ve kötü tiplerinin olması ihtimal dahilinde midir? Evet veya hayır !

Cevap 4. Bu soruya 1157 kişi cevap vermiştir. Cevap verenler içinden evet diyenler 749 kişi (% 65), hayır diyenler 408 (% 35) kişidir. Bu soruya 125 kişi cevap vermemiştir (% 10, 8).

Soru 5. Helicobacter Pylori eradikasyonuna yönelik tedavi yapıyor musunuz? Evet-Hayır !

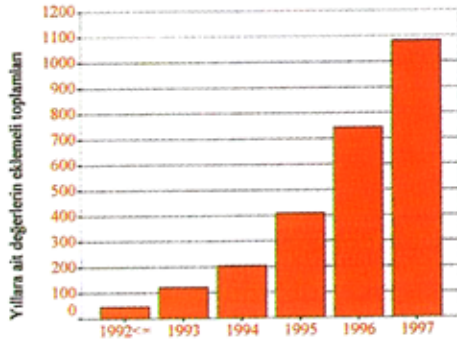
Cevap 5. Bu soruya 39 kişi (% 3) cevap vermemiştir. Cevap verenlerden 1093 (% 88) evet derken 150'si (% 12) hayır cevabı vermiştir.





Soru 6. Kaç yıl önce Hp eradikasyon tedavisine başladınız?

Cevap 6. Bu soruya 201 kişi cevap vermemiş 1081 kişi cevap vermiştir. Cevap verenlerden % 4'ü 6 yıldan fazla bir süre önce, % 7'si 5 yıl önce, % 8'i 4 yıl önce, % 19'u 3 yıl önce, % 31'i 2 yıl ve % 31 yine bir yıl önce Hp'ye yönelik tedaviye başlamışlardır.

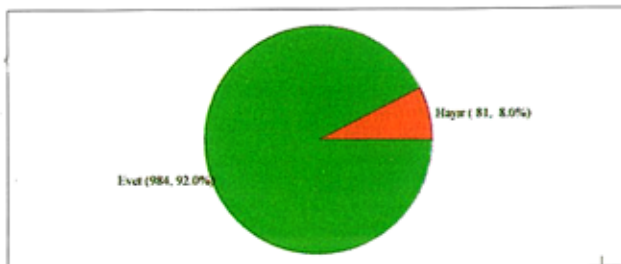


Soru 7. Hp eradikasyonu için reçete yazdığınız zaman çekinceleriniz-endişeleriniz nelerdir?

Cevap 7. Bu soruya 846 kişi cevap vermiştir. Cevap verenlerden 287'si (% 34) maliyetin yüksek olduğunu, % 12'si yan etki sorunun olduğunu, % 8'i ilaca uyumun hasta bakımından kolay olmadığını, % 9 ise teşhiste doğruluk konusunda da tereddütlerin olduğunu bildirmişlerdir. % 14'ü ise Hp eradikasyonu için hiçbir çekinceleri olmadığını bildirmişlerdir.

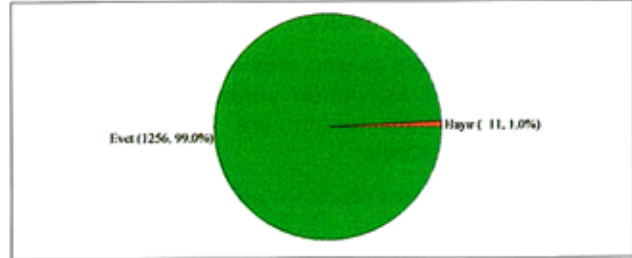
Soru 8. Hp eradikasyonu yaptığınız olgularda aldığınız sonuçlar sizi genellikle memnun ediyor mu?

Cevap 8. Bu soruya 1065 kişi cevap vermiş 217 kişi cevap vermemiştir. Cevap verenlerden 984'ü (% 92) evet yanıtını verirken 81 (% 8) hayır yanıtını vermiştir.



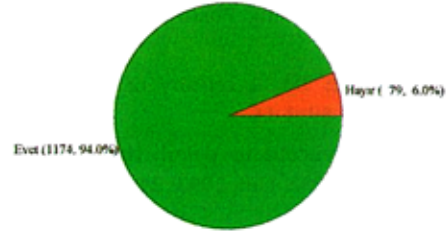
Soru 9. Birinci basamak için düzenlenecek konferans ve kursların yararına inanıyor musunuz?

Cevap 9. Bu soruya 1267 kişi cevap vermiş, 15 kişi cevap vermemiştir. Cevap verenlerden 1256'sı evet (% 99), 11'i hayır (% 1) yanıtını vermiştir.



Soru 10. Bu tip konferans ve kurslar bir gün devam etse katılmayı arzu eder misiniz?

Cevap 10. Bu soruya 1253 kişi yanıt vermiş, 29 kişi ise yanıt vermemiştir. Yanıt verenlerden 1174 evet (% 94), 79'u hayır (% 6) olarak yanıtlamıştır.



SONUÇ

Bu anket çalışmasının ortaya koyduğu sonuçları konuyla ilgili kişi ve kurumların değerlendirilmesi ve benzer çalışmaların belli periodlarla yapılmasında yarar vardır. Çünkü bu verilere göre çalışmaları yürütmekte yarar vardır.

1. Birinci basamakta çalışan hekimlerin Hp ve mide hastalıkları konusunda genel bir bilgileri olduğu görülmektedir.
2. Birinci basamakta çalışan hekimlerin önemli bir kısmı okul yıllarında konuyla ilgili bilgileri edinmedikleri ortaya çıkmaktadır.

Ayrıca yaygın bir şekilde tıp dergilerinin izlenmediği ve yeterli konferans, kurs, kongre'ye katılmadığı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle Tıp Fakültelerinde konuya yeterli önem verilmeli ve mezuniyet sonrası eğitim aktiviteleri ile de güncel bilgilerin sürekli verilmesi planlanmalıdır. Birinci basamakta çalışan hekim arkadaşlarımıza konuyla ilgili bilgi veren en az bir dergi ve katılabilecekleri bir bilimsel aktiviteyi her yıl onlara sunmak durumundayız.

3. Birinci basamakta çalışan hekimlerin % 88'inin Hp eradikasyonu için reçete düzenlediği görülmekte ki bunu bazıları kabul etmese de kıvanç verici bir durumdur.

4. Hp eradikasyonundan % 92'sinin olumlu sonuç alması gerçeği yansıtan bir durumdur.

5. Batı ülkelerine benzer bir durum ortaya çıkmaktadır ki o da bizde de Hp eradikasyonuna yönelik tedavi birinci basamakta 1994 yılından sonra hızlanmıştır.

6. Hp ile ülser hastalığı arasındaki ilişkiyi birinci basamaktaki hekim 1993'den itibaren artan oranda kabul etmiştir. Fakat eradikasyon tedavisine daha geç karar verdiği görülmektedir.

7. Birinci basamakta çalışan meslektaşlarımız yapılan her türlü bilimsel aktivitenin yararına inanmakta ve düzenlenecek bu tip toplantılara katılmakta arzulu oldukları görülmektedir.

8. Ülkemizde gastroenteroloji alanında örgütlenmiş

Türk Gastroenteroloji Derneği üyelerinin güncel bilgilerin birinci basamak hekimlerine ulaştırılmasında başarılı bir çalışma yaptığı da ortaya çıkmaktadır.

Türk Gastroenteroloji Vakfı'nın da 3000'e yakın birinci basamak hekimine Helicobacter Pylori ile ilişkili hastalıklar konusunda konferans ve paneller düzenlendiğini de belirtmek isteriz.

9. Bilim dinamik bir süreci ifade eder, o nedenle güncel gelişmelerin süratle birinci basamakta çalışan 40, 000 hekime ulaşması için gereken çaba gösterilmelidir.

10. Bilimsel gelişmeler pratisyen hekimlere yayıldıkça bilimin aydınlığı ülkemizi de aydınlatacaktır.

KAYNAKLAR

1. Whitaker MJ. Consensus Guidelines for evaluating and Treating patients with upper Gastrointestinal Symptoms in the Primary Care setting. Pharma Economics, 1998, 14: 2; 5.
2. Kidd M, Modlin IM. A century of Helicobacter pylori Digestion 1998: 59; 1-15.
3. Goodwin C.S. Helicobacter pylori. 10th anniversary of its culture in April 1982. Gut, 1993: 34; 293-4.

4. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, 1993: i; 1273.
5. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983: i; 1273-4.
6. Fendrick AM, Hirth RA, Michael E. Chernew Differences Between Generalist and Specialist Physicians Regarding Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. AJG, 1996: 8; 1544-8.

Amansız derde ya amansız deva bulacaksın ya hiç dokunmayacaksın
HAMLET