

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Ali DEMİR

BÖLGEMİZDE HELİKOBAKTER PYLORI' NİN
İLK SEÇENEK AMPİRİK TEDAVİSİNDE
ARDIŞIK (SEQUENTIAL) VE BİRLEŞİK (CONCOMITANT) PROTOKOLLERİN,
DİĞER REJİMLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Murat BAĞLICA KOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ertuğrul KAYAÇETİN

KONYA- 2011

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	i
II. KISALTMALAR.....	iii
III. TABLOLAR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Helikobakter Pylori' nin Tarihçesi.....	4
2.2. Helikobakter Pylori' nin Özellikleri.....	4
2.3. Helikobakter Pylori' nin Epidemiyolojisi.....	7
2.4. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunun Bulaşması.....	9
2.5. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunun Etyopatogenezi.....	10
2.6. Helikobakter Pylori' nin Virülans Faktörleri.....	12
2.7. Helikobakter Pylori ile İlişkili Hastalıklar.....	14
2.7.1. Helikobakter Pylori ve Gastrit.....	15
2.7.2. Helikobakter Pylori ve Peptik Ülser Hastalığı.....	15
2.7.3. Helikobakter Pylori ve Mide Kanseri.....	17
2.7.4. Helikobakter Pylori ve Gastrik Lenfoma.....	18
2.7.5. Helikobakter Pylori ve Fonksiyonel Dispepsi.....	19
2.8. Helikobakter Pylori' nin Tanı Yöntemleri.....	19
2.8.1. Helikobakter Pylori' de İnvaziv Tanı Yöntemleri.....	20
2.8.1.1. Sitoloji.....	20
2.8.1.2. Histopatoloji.....	20
2.8.1.3. Kültür.....	21
2.8.1.4. Moleküler Biyoloji Teknikleri.....	22
2.8.1.5. Hızlı Üreaz Testi.....	22
2.8.2. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri.....	23
2.8.2.1. Üre Nefes Testi.....	23
2.8.2.2. Serolojik Yöntemler.....	24
2.8.2.3. Dışkıda Helikobakter Pylori Antijenlerinin Tespiti.....	25
2.9. Helikobakter Pylori' nin Tedavisi.....	26
2.9.1. Helikobakter Pylori Eradikasyonunun Mutlak Endikasyonları.....	26
2.9.1.1. Mide ve Duodenum Ülseri.....	27
2.9.1.2. Mide MALT Lenfoma.....	27

2.9.1.3. Atrofik Gastrit.....	28
2.9.1.4. Gastrik Kanser.....	28
2.9.1.5. Hasta İsteği.....	28
2.9.2. Eradikasyon Önerilen ya da Tartışılan Durumlar.....	29
2.9.2.1. Araştırılmamış Dispepsi ve Non-ülser Dispepsi.....	29
2.9.2.2. NSAİİ Başlanacak Hastalar.....	30
2.9.2.3. Gastro-özofagial Reflü Hastalığı.....	30
2.9.2.4. Nedeni Açıklanamayan Demir Eksikliği Anemisi.....	31
2.9.2.5. Idiopatik Trombositopenik Purpura.....	31
2.9.3. Helikobakter Pylori Eradikasyonunda Kullanılan Rejimler.....	31
3. MATERİYAL-METOD.....	34
3.1. Etik Kurul İzni ve Gönüllü Onayı.....	34
3.2. Çalışma Dizaynı, Randomizasyonu ve Grupların Tedavi Rejimleri.....	34
3.3. Çalışmada Kullanılan Testlerin Prosedürleri.....	35
3.4. Eradikasyon Başarısının Değerlendirilmesi.....	38
3.5. İstatiksel Analizler.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIşMA.....	46
6. TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZET.....	49
7. KAYNAKLAR.....	52
8. TEşEKKÜR.....	62

KISALTMALAR

BabA: Kan-grubu antijeni-bağlayan adezin A

C: karbon

CagA: Sitotoksinle ilişkili gen A

CLO: *Campylobacter* like organisms test

COX-2: Siklooksijenaz-2

C.jejuni: *Campylobacter jejuni*

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DNA: Deoksiribonükleik asit

DupA: Duodenum ülserine sebep olan gen A

DÜ: Duedonal ülser

ELISA: Enzime bağlı immunosorbent tetkiki

FISH: Floresans in situ hibridizasyon

GÖRH: Gastroözafajial reflü hastalığı

HE: Hemotoksilen-Eozin

HP: *Helikobakter pylori*

ITP: İdiopatik Trompositopenik Purpura

KAP: Klaritromisin 500 mg 2x1, Amoksisilin 1000 mg 2x1 ve Pantoprazol 40 mg 2x1

Ig: İmmunglobulin

IL: İnterleukin

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku

MAP: Metranidazol 500 mg 2x1, Amoksisilin 1000 mg 2 x 1, Pantoprazol 40 mg 2x1

MHC: Major histocompatibility complex

NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç

PAF: Platelet Aktive Edici Faktör

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PPI: Proton pompa inhibitörleri

PÜ: Peptik ülser

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÜNT: Üre nefes testi

TNF: Tümör nekrozis faktör

t(11;18): Translokasyon

VacA: Vakuolleştiren sitotoksin A

III. TABLOLAR ve GRAFİKLER

Tablo 1. HP Prevelansı

Tablo 2. HP’ de Mutlak Eradikasyon Endikasyonları

Tablo 3. Grupların Yaş Dağılımı

Tablo 4. Grupların Cinsiyet Dağılımı

Tablo 5. Grupların protokolü tamamlama durumu

Tablo 6. Grupların eradikasyon başarı oranları (Per protokolüne göre)

Tablo 7. Grupların eradikasyon başarı oranları (İntent-to-treat protokolüne göre)

Tablo 8. Protokoller arası p değerleri

Tablo 9. Eradike edilen ve edilemeyen hastaların yaş, cinsiyet ve sigara kullanım durumu

Tablo 10. Protokollerdeki Yan Etki Sayısı

Grafik 1. Yaş gruplarına göre tedavi protokollerini tamamlama yüzdeleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter pylori, ülkemizde yaygın olarak görülen, gram (-), flagellaları ile hareket sağlayan, mideye yerleşen, spiral şekilli bir mikroorganizmadır. Mide yüzey epiteline temas halinde, mukus tabakası içinde yaşar. Yalnız gastrik tip epitelin salgıladığı mukusa afinitesi vardır ve invaziv olmadığından, epitel katını geçemez. İnsan dışı bir rezervuarı henüz gösterilememiştir.

Temel bulaş yolu fekal-oral olmakla birlikte oral-oral yol da etkili olabilir. Özellikle çocukluk çağında fakir/gelişmekte olan ülkelerde yaşama, sosyo-ekonomik koşulların kötülüğü, ileri yaş, kalabalık bir ailenin bireyi olma, yurt, yetimhane, kışla gibi kalabalık ortamlarda yaşama, yaşam koşullarının hijyenik olmaması, yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması, ebeveynlerin HP taşıması, enfekte mide içeriğine maruz kalma (endoskopist, hemşire vs.), bulaşmada risk faktörleridir.

Dünya nüfusunun yaklaşık % 60' ı enfektedir. Batı Avrupa, Amerika, Avustralya gibi daha gelişmiş ülkelerde % 20-40 olan bu oran, Doğu Avrupa, Asya ve Afrika gibi gelişmekte olan bölgelerde % 90'lara çıkmaktadır (1, 2, 3, 4, 5). Ülkemizde çeşitli veri ve çalışmalar ışığında % 70-85' leredir (6, 7).

HP ile enfekte bireylerin çoğunluğu asemptomatiktir. Bulaştan sonra akut enfeksiyon, kronik aktif gastrit, gastrik ve/veya duodenal ülser, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, mide kanserine neden olabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1994 yılında HP' yi 1. derece karsinogen olarak kabul etmiştir.

HP' nin varlığı invaziv ve non-invaziv tetkiklerle gösterilebilir. İnvaziv test yöntemleri, hızlı üreaz testi, histopatoloji, sitoloji, bakteri kültüründe, alınan materyallerde PCR ile HP DNA' sının izole edilmesi şeklindedir. Üre nefes testi, dışkı antijen testi ve seroloji de non-invaziv testlerdir.

Özellikle non-invaziv testler olan; üre nefes testi, dışkı antijen testi ve serolojik testler, HP enfeksiyonunun tanısında pratik ve en az invaziv testler kadar güvenilir testlerdir (8). Eradikasyon sonrası takipte ise HP, tedaviden en az 4 hafta sonra kontrol edilmelidir. Kontrolde non-invaziv testler kullanılabilir (eğer gastrik ülser, duodenal ülser, MALT lenfoma gibi endoskopik kontrol gerektiren lezyon yoksa).

Tedavi sonrası tedavi başarısını değerlendirmede en çok tercih edilen ve önerilen non invaziv test, üre nefes testidir (9). Tedavi sonrası değerlendirmede serolojik testsler uzun süre pozitif kalacağından önerilmemektedir.

Antibiyotik, bizmut preparatları ve proton pompa inhibitörlerinin yanlış negatif sonuç verebileceği testler için, antibiyotik ve bizmut preparatları 4 hafta, PPI' lar 2 hafta önceden kesilmelidir.

HP' nin tedavisinde en önemli noktalardan birisi hangi rejim veya rejimlerin ampirik olarak kullanılacağıdır. Bu konuda en önemli klavuzlardan birisi Avrupa HP Çalışma Grubu' nun 2005 yılında hazırladığı Maastricht III konsensus raporudur. Bu rapora göre bilimsel kanıt ve tavsiye düzeyi belirtilerek mutlak tedavi edilmesi gereken ve tedavi edilmesi tavsiye edilen hastalar belirlenmiştir.

Mutlak tedavi endikasyonu olanlar, mide ve duodenum ülseri, mide MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfoma, atrofik gastrit, gastrik kanser ve hasta isteğidir.

Yine Maastricht III kriterlerine göre eradike edilmesi tavsiye edilen durumlar ise, araştırılmamış dispepsi, non-ülser dispepsi, nedeni izah edilemeyen demir eksikliği anemisi (DEA), idiopatik trombositopenik purpura (ITP), uzun süreli non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) başlanacak hastalardır.

Bu amaçla birçok tedavi protokolü olmakla beraber her toplumda uygulanabilecek, ortak, mükemmel bir tedavi rejimi yoktur. Her bölgenin HP prevalansı, antibiyotik dirençleri ve klinik gözlemleri, hangi hastaya en uygun tedavi verileceğini belirleyecektir. Etkili bir protokolün eradikasyon oranı % 80 ve üzerinde olmalıdır. 1. basamakta öncelikle standart ve alternatif 3' lü ampirik tedaviler, 2. ve 3. basamakta da 4' lü bizmut içeren protokoller, ardışık ve yeni kuşak tedaviler mevcuttur.

Klasik 3' lü tedavilerde, ülkemizdeki en önemli sorun klaritromisin direncinin % 20-40' larda olmasıdır. Ülkemizdeki 3637 hastayı kapsayan çalışmaların meta-analizinde klasik 3' lü tedavinin son yıllarda etkili olmadığı, düşük eradikasyon oranına (% 68,8) neden olduğu gösterilmiştir. Bu oran özellikle 2004–2005' te % 55–61' dir (10). Bu nedenle klaritromisin içeren standart 3' lü tedavilerin kullanımı eradikasyon başarısı düşük olduğundan ülkemizde tartışılır hale gelmiştir. Bu yüzden klaritromisin içeren standart 3' lü tedavilerinin verildiği hastalarda, tedavi sonrasında en azından non-invaziv bir test ile HP' nin eradike olup olmadığı kontrol edilmelidir. Alternatif 3' lü tedavilerde ise dezavantaj, metranidazol direncinin gelişmekte olan ülkelerde % 60–80' lere ulaşmasıdır (8, 10, 11).

Maastricht III konsensus raporunda 3' lü tedaviler ilk seçenek tedavilerdir (8). Ancak ülkemiz için yüksek dirençten dolayı, klaritromisin ve metranidazol içeren tedavilerin sonrasında, eradike olup olmadığını kontrol etmekte fayda vardır. 3' lü tedavilerde 14 günlük tedavi, 7 günlük tedavilere göre daha efektiftir (8).

Bizmut temelli 4' lü tedaviler, genellikle ilk tedavi protokolü ile eradike edilemeyen vakalarda, ikincil tedavi seçeneği olarak kullanılır. Klaritromisin direnci yüksek bölgelerde birincil tedavi seçeneği olarak da kullanılabilir. Çok miktarda ilaç içerdiğinden ve yan etkilerinden dolayı hasta uyumunu bozabilir. Ayrıca bizmut preparatlarının bulunmasında güçlük çekilmektedir. Bizmut' un bulunmadığı durumlarda Amoksisilin ya da Tetrasiklin ve Metranidazol şeklinde de verilebilir (8). Metranidazol, Tetrasiklin, PPI kombinasyonunda eradikasyon oranı % 91 bildirilmiştir (12).

Ardışık (Sequential) tedaviler, 5-7 günlük PPI ve Amoksisilin tedavisinin ardından, yine 5-7 günlük Klaritromisin, Metranidazol ya da Tinidazol ve PPI içeren tedavi şeklidir. Bu tedavi şekli standart 3'lü tedaviye göre daha üstün bulunmuştur (13). Son yıllarda PPI, amoksisilin, klaritromisin ve imidazol türevi ilaçların aynı anda birlikte verildiği non-bizmut concomitant tedavilerin de başarılı olduğu bildirilmektedir. Sequential ve concomitant tedavilerin değerlendirildiği bir çalışmada eradikasyon başarısı sırasıyla % 92,3; % 93,0 olarak bildirilmektedir (14). Concomitant tedavilerin 2' li antibiyotik direnci olan hastalarda daha uygun olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca concomitant tedavinin, sequential tedaviye göre daha az kompleks olduğu, 3' lü tedavilere alternatif olabileceği, meta-analitik bir çalışma sonucunda bildirilmiştir (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PPI + Amoksisilin-7 gün ve ardından PPI + iki antibiyotik- 7 gün kullanıldığı sequential tedavide per protokol eradikasyon oranı % 80,1 iken, standart 3' lü tedavide bu oranı % 63 bulmuşlar ve sequential tedavinin standart 3' lü tedaviye üstün olduğunu rapor etmişlerdir (16).

Biz de HP eradikasyonunda kullanılan rejimlerin bölgelere göre eradikasyon oranlarının değişebileceğini göz önüne alarak, ülkemizin orta-anadolu kesiminde geniş bir popülasyonu içine alan bölgemizde değişik eradikasyon rejimlerinin ilk seçenek kullanımında eradikasyon oranlarının belirlenmesi, bu rejimlerin etkinlik, tolerabilite ve güvenilirliğinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmamız özellikle, ülkemizde eradikasyon oranının oldukça düştüğü bildirilen Klaritromisin içeren 3'lü rejimin bölgemizdeki durumunu belirleme, sequential ve concomitant rejimlerin bölgemizdeki etkinliğini gözleme ve diğer alternatif rejimlerle karşılaştırma imkanı verecektir.

Bu çalışma bölgemizde HP'nin tedavisinde kullanılabilecek first-line tedavi seçeneklerinin, özellikle de sequential ve concomitant tedavilerin eradikasyon başarılarını karşılaştıran ilk klinik çalışma olacaktır.

HP' nin eradikasyonunun bölgelere göre değişiklik gösterebileceği göz önüne alındığında, bu çalışma son derece önem kazanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HP'nin Tarihçesi

HP ve diğer gastrointestinal ve enterohepatik helikobakterlerin biyolojinin ilk canlı organizmaları kadar eski oldukları ve insanlığın evrimsel olarak ayırma uğradığı yıllardan çok daha önceki dönemlerde (tahminen 100 milyon yıl) ilk primatlarda ve büyük memelilerin gastrointestinal sistemlerine major flora bakterisi olarak yerleştikleri tahmin edilmektedir (17,18).

Ancak bu mikroorganizmaların invitro şartlardaki üretilme güçlüğü, biyolojik özelliklerinin tanımlanması ve enfeksiyon hastalıklarla ilişkilerinin tespitini 20. yüzyıl son çeyreğine kadar geçirmiştir.

İnsan mide biyopsi örneklerini histopatolojik yönden değerlendiren patolog Robin Warren ve Perth'in (1979) doku yüzeyindeki mukus katmanları arasında spiral şeklindeki bakterileri fark etmeleri ve hemen ardından R.Warren ile aynı hastanede çalışan hastalıkları doktor Barry Marshall'ın in-vitro şartlarda ürettikleri bu bakterilerle gastrik ülser arasındaki ilişkiyi tespiti yönelik klinik ve histopatolojik çalışmalarda elde ettikleri bilgileri 1983 yılında Lancet dergisinde yayınlamaları helikobakterleri tıp ve bilim dünyasına tanıştırmışlardır ve bunun sonucunda 2005 yılında Nobel ödülü almışlardır (19).

HP'nin gastroduodenal hastalıklarla ilişkisinin gösterilmesine yönelik çalışmalarda, bakterinin gastrik kolonizasyonu ile MALT ve gastrik adenokarsinomalar lenfoma arasındaki ilişki dikkat çekmiş ve 1991 yılında 4 farklı çalışmada eradikasyon tedavisi sonrası MALT lenfoma olgularında remisyon gösterilmiştir. Mide kanserine de neden olduğu gösterilen HP'yi, Dünya Sağlık Örgütü'nün bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (International Agency for Cancer Research) 1994 yılında insanlar için 1. Derecede karsinogen ilan etmiştir. Aynı yıl National Institute of Health (NIH) konsensusunda HP'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğunu bildirilmiş ve ülserli hastalarda bu mikroorganizmanın eradikasyonu için antibakteriyel tedavi rejimleri önermiştir (20).

2.2. HP'nin Özellikleri

HP, 2,5-5,0 µm boyunda, 0,5-1,0 µm eninde, künt ve yuvarlak uçlu, sporsuz, spiral veya helikal şekilli mikroorganizmadır (**Şekil 1**). Mukus ve epitelyum yüzeyinden hazırlanan

preparatlarda balık sürüleri halinde nispeten daha uzun ve kıvrımlı görünüm dominant iken, besiyerinde üretilmiş kolonilerden hazırlanan preparatlarda spiral formlar daha nadir olup, sıklıkla kısa kıvrımlı tekli basiller şeklinde görülürler. Dışkıdan hazırlanan yayma preparatlarla, antibiyotik kullanımı sonrası veya oksidatif strese maruz kalmış gastrik doku örneklerinden hazırlanan preparatlarda ise düzensiz çubuklar veya yuvarlak, kokoid şekillerde görülürler. “Dormant form” olarak tanımlanan kokoid bakterilerin in-vivo şartlarda tekrar spiral şekle dönüp çoğalıp çoğalmadıkları tartışılmaktadır (21). Ancak son yıllarda bu formların reaktivasyonlardan sorumlu olabileceğine dair güçlü kanaat oluşmuştur. HP'nin gastrik mukozada birçok farklı formda görülebilmesi, bakterinin mikroçevrenin şartlarına bağlı olarak dinamik ve değişen durumlara adapte olabilen bir biyolojiye sahip olduğu göstermektedir. HP'nin kamçıları gövde duvarının dış zar bileşenleri ile devamlı olan bir kılıf ile kaplıdır. Dondurup kırma ince-yapı çalışmaları kamçıların normal sayısının yedi olduğunu düşündürmektedir. Kamçıların her biri 12–15 nm uzunluğunda, bir filaman yaklaşık 30 nm çapındadır. Bazı kamçılar farklı terminal bulbuslara sahip olup, bu yapılar için hiçbir fonksiyon bildirilmemiştir. Elektron mikroskopi, 40 nm kalınlığında bir glikokaliks veya kapsul-benzeri polisakkaridden zengin bir tabakanın varlığını ortaya koymaktadır.



Şekil 1. *Helicobacter Pylori*

HP adi besiyerlerinde üretilmeyen, optimize edilmiş besiyerlerinde bile son derece yavaş üreyen müşkülpesent bir mikroorganizmadır. Üremenin sağlanması için % 7-10 oranında eskitilmiş at kanı, % 1 izovitaleks, % 0,25 maya ekstraktı içeren Brusella agar, Çikolata agar, Beyin Kalp İnfüzyon agar, Colombia ve Skirrow agar gibi modifiye zenginleştirilmiş besiyerleri kullanılmaktadır. Ayrıca besiyerlerine hemin, serum, nişasta,

kömür ilavesi üremeyi artırabilir. Ancak *Campylobakter.jejuni* üremesini artırmak amacı ile besiyerlerine ilave edilen ferrözsülfat-sodyummetabisülfid-sodyum pürivat'daki bisülfid'in, safra tuzlarının ve koyun kanının HP'nin üremesini inhibe ettiği gösterilmiştir (22). HP midenin asit ortamında mukozaya kolonize olarak üremesine rağmen asidofilik bir bakteri değildir. Optimal üreme pH'ları 6,9-7,6 olup, bakteri oldukça geniş pH 5-8 aralığında üreyebilir. Mide'nin özellikle parietal hücrelerin yer aldığı oksintik kanalların içerisinde pH 1-1,5'e kadar düşen asidik ortamında, üreyebilmesi bakterinin güçlü üreaz aktivitesi ve hücre membranında kısa sürede gerçekleştirdiği adaptif değişikliklere bağlıdır (23, 24). In-vitro şartlarda modifiye besiyerlerinde optimal üremenin sağlanabilmesi için besiyerinin pH'sı 7,2 olmalıdır (21), Güçlü oksidaz superoksit dismutaz, peroksidaz, sitokrom oksidaz ve katalaz aktivitesi göstermelerine rağmen hiçbir helikobakter türü aerobik atmosferde üreyemez. Zorunlu anaerop olan *H.gammani* dışında bütün helikobakter türleri % 5-10 oranında CO₂ içeren mikroaerobik atmosferde ürerler. İn-vitro üremenin optimizasyonu için ortamda bulunması gereken oksijen konsantrasyonu % 2-8 dir. Optimal üreme ısıları (30- 37 °C) dir. Hastadan alınan biyopsi materyalinde üretim yapılacaksa, örneğin lezyonun kenarından ve mümkünse birden fazla alandan alınması gereklidir. Biyopsi materyali mümkünse hasta başında ekilmelidir.

Uygun besiyerlerine ekilen örnekler, uygun atmosfer ve ısı şartlarında inkübe edilerek, üremenin tespiti için 3. 5. ve 7. günlerde kontrol edilir. En iyi sonuç 7 günlük inkübasyon süresi sonunda elde edilir. İnkübasyon periyodu sonunda kanlı besiyerlerinde düzgün, pigmentsiz, 0,5–2 mm çapında saydam su damlasına benzer koloniler oluşturdukları görülür. Bir haftadan daha uzun süre inkübe edilen besiyerlerinde kolonilerin çapı 2 mm'yi geçebilir. At kanlı (%5) agarda zayıf hemoliz oluştururlar. Şüpheli koloniler; gram yayma preparasyonlarında ki mikroskopik morfolojik özellikleri, oksidaz, katalaz ve üreaz aktiviteleri dikkate alınarak ön tanı alırlar (25).

HP in vitro şartlardaki 3-4 pasajdan sonra canlılığını kaybeder (24). HP izolatları % 0,25 maya ekstraktı, % 10 at kanı ve % 15 gliserol içeren Beyin Kalp İnfüzyon buyyonda (BHIB - Brain Heart Infusion Broth) –70°C de aylarca korunabilir veya liyofilize halde + 4°C'de saklanabilirler.

Biyokimyasal testlerin çoğunda inaktiftir. Karbonhidratlar ne oksitlenir ne de fermente olur. Katalaz ve sitokrom oksidaz üretirler. Fakat en çok dikkati yüksek düzeyde üreaz ve alkalen fosfataz aktivitesi ile çeker. Aminopeptidaz ve diğer önceden şekillenmiş enzim aktiviteleri bakımından bazı küçük suş farklılıkları dışında, enzime ilişkin profili bakımından homojen bir türdür. Tipik suşlar alkalen fosfataz, asit fosfataz, lösin arilamidaz,

naftol-AS-B1-fosfohidrolaz, C4 (butirat) ve C8 (kaprilat) esterazlar ve gama glutamil transpeptidaz için pozitifdir. Suşlar genellikle hippurat hidrolizi, nitrat indirgenmesi, endol oluşumu, arilsulfataz aktivitesi, % 1 ve % 3.5 NaCl varlığında üreme ve endoksilasetat hidrolizi bakımından negatiftir. Bazı HP'lerin katalaz ve üreaz üretimi için negatif oldukları bildirilmiştir. Genelde doğrudan klinik materyalden bu tür suşların izole edilmesi nadirdir. Suşlar arasındaki diğer bir önemli fark insan ve hayvan hücre dizilerinde vakuolleştiren bir sitotoksin üretebilmeleridir. Tedavi sırasında direnç geliştirebileceğinden, antibiyotik duyarlılıkları (in vitro) güvenilir taksonomik özellikleridir, örneğin aynı suşun farklı izolatları metronidazol ve klaritromisine duyarlılıkları bakımından fark gösterebilirler. Çoğu HP dirençli olduğundan polimiksin B aktivitesi taksonomik bir belirteç olarak kullanılabilir ve *Helikobacter* ile *Campylobacter* arasında ayırım yapmak için ek bir test olarak öne sürülmüştür (27). Nalidiksik asit ve sefalotin *Kampilobakter*'in belirlenmesinde önemlidir ve çoğu nalidiksik aside dirençli ve sefalotine duyarlıdır. HP birkaç önemli makromoleküler kemotaksonomik belirteçlere göre homojen bir türdür (28).

2.3. HP' nin Epidemiyolojisi

HP, bilinen en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir (26). Dünyada HP ile enfekte olma sıklığı yaklaşık % 50'dir. Ancak HP ile enfekte olanların % 20 sinden azında peptik ülser hastalığı görülmektedir (29). Duodenal ülserli hastaların % 90 dan fazlasında, malign ülserli hastaların % 70-80' inde görülürken, non ülser dispepsisi olan hastalarda görülme sıklığı % 50' nin üstündedir. HP antrum ağırlıklı kronik gastrite yol açarken, bu bakteriyi taşıyan bir kısım olguda peptik ülser, mide kanseri ve lenfoma gelişebilmektedir (30). Gastrik ülser ve gastrik lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalarda HP'ye rastlanma oranı % 90' lara kadar çıkmıştır (31,32). HP enfeksiyonunun spontan eradikasyonu bazı istisnalar dışında mümkün değildir. Geçirilen bir enfeksiyon esnasında alınan bazı antibiyotiklerle tesadüfen eradikasyonu veya yine HP 'ye bağlı gelişen kronik gastrit, gastrik atrofi zemininde bakterinin yaşaması için uygun ortamın kaybolması durumu hariç HP için eradikasyon tedavisi gerekmektedir (30). HP' nin yalnız insanlar için patojen olması ve insandan insana geçişin bildirilmesi de bu bakteriyi önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Mitchell ve ark. (33)'nın yaptığı bir çalışmada endoskopi personeline HP nin sıklığının % 52 olması bu bakteriyi sağlık çalışanları açısından da bir risk haline getirmektedir.

HP çocukluk çağında kazanılan bir enfeksiyon olmasına rağmen enfeksiyonunun görülme yaşı ile toplumun sosyoekonomik durumu arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında bu bakteriye yakalanma oranı sifıra yaklaşmışken yine gelişmekte olan ülkelerin aksine gelişmiş ülkelerdeki erişkinlerde bu oran sadece % 20-60 dolayındadır (34). Yaşla birlikte HP enfeksiyonunda görülme sıklığı artmaktadır. Bunun nedeni ise muhtemelen yetişkinlerin çocukluk döneminde aldıkları HP' yi halen taşıyor olmaları olabilir (24). Geri kalmış ülkelerde çocuklar bakteriyi 2-8 yaşında almakta ve yaşamın ilk dekadının sonunda % 75' i enfeksiyonu kazanmış hale gelmektedir (35,36). Geri kalmış ülkelerde de erişkinlerin % 80 den fazlası enfektedir. Batı ülkelerinde prevalansın artık düştüğüne dair artan kanıtlar bulunmaktadır Dünya genelinde HP prevalansı Tablo 2.1'de görülmektedir. Ndip ve ark. (37)'nin 176 Kamerunlu çocuk arasında yaptığı bir çalışmada HP dışkı antijeninin yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada 0-2 yaş arasındaki çocuklarda bu antijene rastlanma sıklığı % 38 iken 7-10 yaşarasındaki çocuklarda ise % 71 olarak bildirilmiştir. Ndip ve ark. (37)'a göre bu artıştan düşük sosyo-ekonomik durum, parmak emme, aynı suda banyo yapma ve uzun süreli meme emme sorumludur. Burkina Faso da yapılan bir çalışmada yerli populasyon arasında HP seroprevalansı (IgA veya IgG antikor pozitifliği) 0.5-15 yaş arası populasyonda % 86-100 olarak bulunurken 16-65 yaş grubunda % 40-58 olarak bulunmuş ve bunun nedeni olarak koyunlarla yakın temas içinde olmak gösterilmiştir (38). Çocuklarda erken yaşlarda kazanılmış enfeksiyonun erken dönemde eradike edilmesi ileri yıllarda reenfeksiyon ihtimalini arttırdığı erişkinlerde ise eradikasyon tedavisi sonrasında reenfeksiyon oranının daha düşük olduğu belirtilmektedir. Erişkinlerdeki bu durum immün sistemin tekrar enfekte olmayı engelleme özelliğine bağlanmaktadır. (31).

Ülkemizde de HP enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Bu konuda Özden ve ark. (2)'nin yapmış olduğu bir çalışmada HP (+) serolojiye sahip kişilerin yaşlara göre dağılımı şu şekildedir: 7-12 yaş grubunda % 79, 13-18 yaş grubunda % 83, 19- 24 yaş grubunda % 75, 25-29 yaş grubunda % 96, 30-34 yaş grubunda % 91, 35-39 grubunda % 83, 40-65 yaş grubunda ise % 94. Abasıyanık ve ark.'nın 1 ile 82 yaş arasındaki 309 kişide yaptığı bir çalışmada ise serum HP IgG antikor seroprevalansının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (39). Bu çalışmada 1-9 yaş arasındaki olgularda antikor prevalansı % 42 iken 60-69 yaş arasındaki olgularda antikor prevalansı % 100 olarak bulunmuştur.

Dünya Geneline HP Enfeksiyonu	
Meksika, Orta – Güney Amerika	% 70-90
Afrika	% 70-90
Asya	% 70-80
Doğu Avrupa	% 70
Batı Avrupa	% 30-50
Amerika Birleşik Devletleri – Kanada	% 30
Avustralya	% 20
Türkiye	% 70-85

Tablo 1. *Helikobakter Pylori* Prevelansı

2.4. HP Enfeksiyonunun Bulaşması

HP'nin dünya genelinde çok sayıda insanda kolonize olması bakterinin oldukça güçlü bir yayılma stratejisi geliştirdiği izlenimini uyandırmaktadır. İnsanlarda bulaş; fekal oral yolla, ağız içi sekreyonların bulaşı ile yani oral-oral yolla, ev hayvanlarından, insan-hayvan insan yolu ile, kontamie gıda ve su yolu ile gerçekleşir. Epidemiyolojik çalışmalar, enfeksiyonların sıklıkla aile içinde, kişiden kişiye yakın temas şeklinde olduğunu gösterilmiştir. HP'nin aile içi gibi kapalı toplumlardaki süregenliği ve bakteri ile insanlar arasında ki yakın ilişki, HP suşlarının genotipleri ve allelik farklılıkları ile konağı arasında evrimsel bir birlikteliği ortaya komuş, böylece ilk olarak bir bakteri genotipi ile insanların evrimsel süreçteki yerleri hakkında fikir ele edilmiştir. Mesela Pre-Colombian döneme ait Amerikan yerlilerinden izole edilen HP suşlarının allelik özellikleri, Colombian dönem yerleşkeçilerinden izole edilenlerden farklı, ancak Asya kökenli suşlarla aynı bulunmuştur. Bu da Amerikan yerlilerinin Asya kaynaklı olduğu hipotezini desteklemiştir (40,41).

Ailedeki fert sayısı ve kötü hijyen HP bulaş riskini artırır. HP enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında, anneden çocuğa veya kardeşten kardeşe geçiş şeklinde olmakta, bulaştan sonraki kolonizasyon da ömür boyu devam etmektedir. Longitudinal çalışmalar, enfeksiyonu kazanma riskinin annenin ve kardeşlerin enfeksiyon durumu ile yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermiştir (42, 43, 44). Bazı yayınlarda kolonizasyonun hayatın ilk aylarında başladığı, bazı yayınlarda da 10 yaşındaki çocukların yaklaşık olarak % 90'ında kolonizasyon tespit edildiği bildirilmiştir (45). Bu dönemde midede birden fazla suşun

kolonize olabileceği, suşların çoğunun yarışıcı inhibisyon yolu ile eradike olurken, konağın mide mikroçevresine ve immün sistemine uyum gösterebilen bir suşun kalıcı kolonizasyon oluşturduğu ileri sürülmüştür (46). Çocuklarda kesin olarak bilinmemekle birlikte yetişkinlerde gastrik kolonizasyon için gerekli olan bakteri sayısının, suşa bağlı olarak, 10^5 ile 10^9 arasında değişebildiği tespit edilmiştir (47).

HP insanlarda, gaitadan, diş plaklarından ve tükürükten izole edilmiştir (48). Ağız içerisinde diş plaklarında kolonize suşlar plaktan sekresyonlara oradan da otoinokülasyonla gastrik mukozaya göç edebilmektedir. Diğer taraftan da gastrik kolonizasyon, gastroözefagal reflü ile bakterinin tekrar ağıza ulaşmasına yol açmaktadır. Böylece aile içerisindeki oral-oral bulaş devam etmektedir. Çinli ve Batı Afrikalı çocuklarda gözlenen artmış enfeksiyon oranı bu annelerin çocuklarıyla ortak kaptan yemek yemelerine yani oral-oral bulaşa bağlanmıştır. Yine eldivensiz çalışan endoskopistlerde yüksek enfeksiyon oranı tespiti sekresyonların potansiyel bulaş yolu olduğunu doğrulamaktadır (33). Diğer taraftan gelişmekte olan ülkelerde Hepatit-A seropozitifliğinin HP'ye benzer olması fekal-oral bulaş lehine yorumlanmıştır. Helikobakterler için cinsel yolla bulaş bildirilmemiştir (49). Gaita ile kontamine edilmiş sebze, meyve ve deniz kabukluları gibi gıda, su ve lağım sularında gibi çevresel örnekler HP bulaşı için potansiyel kaynak olabilir. Ancak bakterinin canlı formları bu tür örneklerde gösterilememiş, moleküler yöntemlerle DNA'sı tespit edilebilmiştir (50).

2.5. HP Enfeksiyonunun Etyopatogenezi

HP enfeksiyonu her zaman inflamasyon ile beraberdir. Mide ve duodenumdaki farklı patolojik durumlara bakterinin nasıl sebep olduğu halen tam olarak bilinmemektedir. Kamçılı olması nedeniyle mikroorganizma gastrik mukozanın mukus tabakasına penetre olur. Üreaz enzimi ile üreyi su ile birlikte hidrolize edip amonyum oluşturarak kendisini gastrik asiditeye karşı korur. Katalaz ise bakteriyi nötrofil tarafından üretilen oksijen radikallerine karşı korur. Bakteriyel adezin ve bunların mide mukoza hücrelerinde bulunan reseptörleri önemli virülans faktörleridir (**Şekil 2**).

Goodwin, HP enfeksiyonunun gastroduodenal hasardaki etki mekanizmasını açıklamak için "çatı sızıntısı" teorisini ileri sürmüştür. Submukozal doku musin jel ve epitelyal hücreler (çatı) sayesinde gastrik asitten korunur. Koruyucu elamanlarda meydana gelen hasar "sızıntıya" neden olur. Hidrojen (H⁺) iyonlarının geriye diffüzyonu ile submukozal hasar, inflamasyon ve ülser formasyonu ortaya çıkar (51).

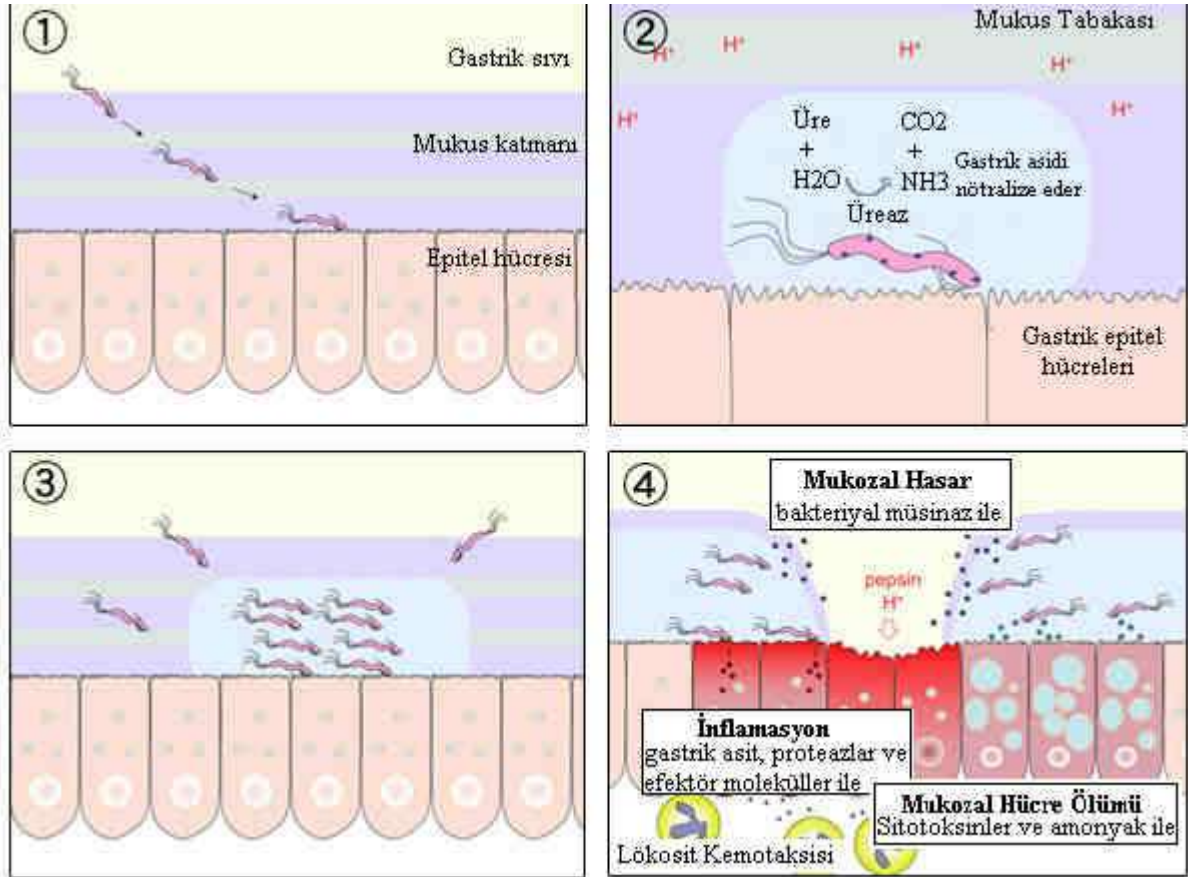
Sitokinlere karşı bazı hastalarda antikorların varlığı saptanmıştır. Bakteriyel toksin, iyon kanalı proteinlerine benzerlik göstermektedir. Midede bakterinin yaşamasına imkan veren üreaz enzimi direkt veya üreden amonyum oluşturarak indirekt yolla hasar verici faktör olarak etki etmektedir. Oluşan amonyum mitokondrilere ve hücre sel solunuma zarar vererek hücrenin yaşayabilirliğini azaltmasının yanında, gastrik mukozanın iyonik dengesini bozarak hidrojen iyonunun geri diffuzyonuna neden olur.

HP müsinaz, lipaz ve fosfolipaz gibi enzimler ile protein ve/veya lipid yapı elemanları üzerine etki ederek mukus yapısını bozarlar. HP bir çok alt tipi sitotoksik bir enzim olan hemolizin üreterek mide mukoza hücrelerinde hasara yol açarlar. Mikroorganizmanın lamina propriyada gözlenmesi bakterinin gastrik mukozaya girebilme yeteneği olduğunu gösterir. Bu durum da eradikasyon tedavisini güçleştirir. HP ile enfekte hastalarda yapılan biyopsilerde mukozada lenf folikülleri gözlenmiştir. Levi ve ark. HP ile enfekte kişilerde gastrin seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (52).

Mukozaya HP penetre olduktan sonra epitelde vakuolleştiren sitotoksin A'nın (VacA) üretilmesi ve salınması ile doğrudan yaralayıcı bir etki meydana getirir. Ayrıca mikroorganizmanın doğrudan epitelde oluşturduğu hasar ile, lökositler için kemotaktik olan bazı sitokinlerin salınmasına neden olur (53). Monosit ve makrofajlar tarafından salınan IL-2, IL-1, TNF aracılığı ile ortaya çıkan oksijen radikalleri de inflamasyonda rol alırlar. HP ile enfekte dokularda lökotrien B4, lökosit migrasyon inhibisyon faktörü ve PAF artmıştır.

Mide mukozası inflamasyonunun şiddeti, sitotoksinle ilişkili gen A (cagA) geni pozitif HP suşunda daha belirgindir. Bu geni taşıyan organizmalar daha fazla proinflamatuvar sitokin yanıtı ve daha ciddi gastrite neden olurlar (53).

HP enfeksiyonu antral hücre antijenleri ile çapraz reaksiyon gösteren antikorların oluşumunu uyarabilir. Dunn ve ark. bakterinin 65kd'lik ısı şok proteinleri ile gastrik epitel hücre antijenleri arasında çapraz reaksiyon olduğunu göstermişlerdir. Bu enfeksiyonda, konak yanıtının en ilginç yönlerinden biri de otoimmunitenin epitel hücre ve mukoza hasarında rol oynayabileceği olasılığıdır. Farelerin ve insanların mide epitelinde konak antijenlerinin molekuler benzerliği gösterilmiştir. Bu mikroorganizmaya karşı meydana getirilen monoklonal antikorlar mide epitel hücresinin bir epitopunu tanırlar. Enfekte hastaların serumları mide mukozasını tanıyan otoantikorlar ve aynı zamanda şaşırtıcı şekilde HP lipopolisakaridi tarafından eksprese edilen insan kan grubu antijeni Lewis X'e karşı antikorlar da içerir. HP enfeksiyonunda bu çapraz-reaksiyon veren antijenlerin varlığı ve konak antikor yanıtı gösterilmiştir. Bu otoimmun reaksiyonun konak mide epiteline hasar verdiği ve gastriti başlatan mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (53).



Şekil 2. *Helikobakter Pylori* Etyopatogenezi

2.6. *Helikobakter Pylori* Virülans Faktörleri:

HP enfeksiyonuna bağlı ciddi hastalıkların gelişmesi çeşitli virülans faktörleri ile ilişkilendirilmiştir. Patojenitede *cagA* geninin bir adası (*cag-PAI*) rol oynar (54). Ada genleri, *c-src* ve *Lyn* kinazlar tarafından fosforillendikten sonra, mide epitel hücrelerinin sitoplazmasında 120 kDa'lık *cagA* proteininin translokasyonu dahil, çeşitli fonksiyonları olan proteinleri şifreler. Mide epitel hücrelerinde IL-8 üretimini uyaran çeşitli ada genleri yer almaktadır. Bu sitokin, güçlü bir inflamatuvar yanıtta katkıda bulunan, güçlü bir kemotaktik faktör ve polimorfonükleer lökositler ile makrofajların aktivatörüdür. İnsanlarda *cag-PAI*-pozitif suşlar kolonize olduğunda daha fazla IL-8 üretimi olur. Bu nedenle, *cagA*-pozitif suşları ile enfekte hastalar mide mukozasında daha büyük bakteri yoğunluğuna, daha ciddi epitel hasarına, daha yoğun polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu görülür. Peptik ülser hastalığı ve mide kanseri etyopatogeneziinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinler *cagA* pozitif suşlarda daha yüksek düzeydedir (55). Brezilya'da, duodenum ülseri olan ve olmayan çocuklardan izole edilen suşların sırasıyla % 95.0 ve 62.3'u *cagA*-pozitifdir (56).

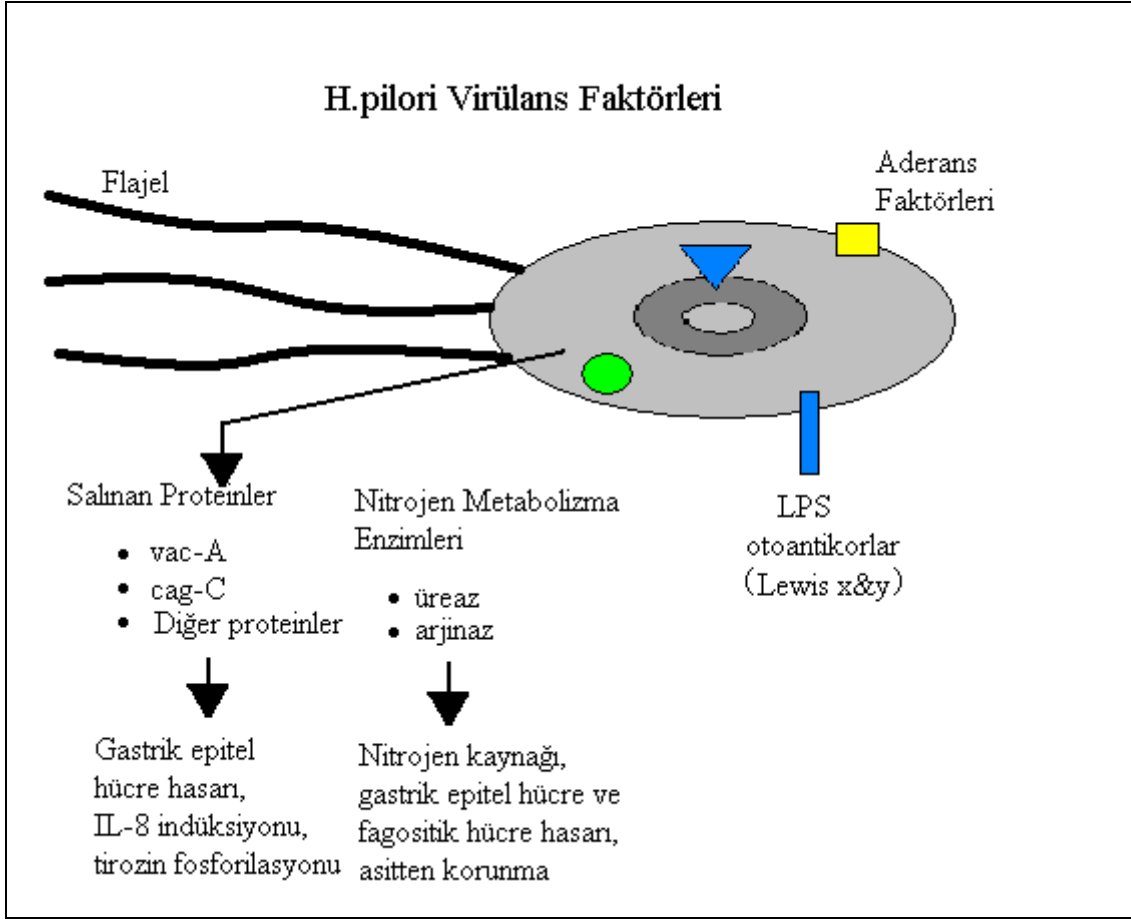
Bütün HP suşlarında bulunan *vacA* geni sitoplazma içi vakuollerin oluşumunu ve epitel hücrelerinin apoptozunu doğrudan uyaran bir ekzotoksin olan VacA proteinini şifreler (57). Toksin, toksik maddelerin epitelin içine geçişini daha kolaylaştırabilen ve HP'nin yaşamasına katkıda bulunan besleyici maddelerin mukus tabakasına difüzyonuna da yardım edebilen epitel geçirgenliğini de artırır. Ayrıca immün düzenleyici bir fonksiyona sahiptir ve bu nedenle bazen farklı mekanizmalar ile (örneğin, T hücrelerinde, nötrofillerde ve makrofajlardaki COX-2 ekspresyonunu artırarak) mide mukozasının inflamatuvar yanıtını uyarır ve bazen T hücrelerinin IL-2 aracılıklı yanıtını baskılar. Bu gende, *s1a*, *s1b* ve *s1c* gibi varyasyonları olan *s1* ve *s2* adı verilen iki sinyal dizileri ailesi ve genin orta bölgesinde yerleşmiş iki alel, *m1* ve *m2* vardır. Daha virulan olan VacA *s1* peptik ülser (PÜ) ve mide karsinomu olan hastalarda gastritli olanlardan daha yaygın olarak gözlenir (58). Duodenum ülseri olan ve olmayan çocukların sırasıyla % 85.0 ve % 58.3'ünde *s1* suşları kolonizedir (59).

HP kan-grubu antijeni-bağlayan adezin A (BabA) mide mukozasında eksprese olan Lewis b ve H-1 antijenlerine bağlanır. Bu protein doğrudan ya da inflamatuvar yanıtın ve/veya otoimmünitenin bir sonucu olarak, mide mukozasında hasara neden olan bakteriyel virülans faktörlerinin naklinde önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Ek olarak, sıkıca bağlanmış bakteriler mide asitliğine daha az maruz kalırlar ve peristaltizm ile eradike edilmezler. HP BabA'yı şifreleyen BabA2 geninin varlığı yetişkinlerdeki duodenum ülseri ile ilişkilendirilmiştir (60).

İnflamatuvar veya neoplazik sürece bağlı olarak epitel hücrelerinin yüzeyinde sialik asit eksprese olur. Bakteri bu süreçteki hücelere sialik asit-bağlayan adezin A (Sab A) proteini ile bağlanır. Nadiren sağlıklı mide mukozasında da meydana gelen sialik asit ekspresyonu HP enfeksiyonu tarafından başlatılarak hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunur. Bu protein bakteriyel opsonizasyonu kapsamayan mekanizmalar tarafından nötrofil aktivasyonuna katılır (61).

Dış inflamatuvar protein A (OipA) ve yapısal lipoprotein AB (AlpAB) gibi, patojenin dış zarındaki proteinleri şifreleyen genler, suşların daha yüksek virülansı ile ilişkilidir, ancak bunların ürünlerinin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir (62).

Son zamanlarda, duodenum ülserine sebep olan gen A (*dupA*) adı verilen olası bir HP virülans faktörü tanımlanmıştır. Yüzey proteinlerini şifreleyen bakteriyel genom bölgesinde de yerleşmiş olan *dupA*, bir sitozin (C) veya timin (T) baz çiftinin girmesi ile *jHP0917* ve *jHP09128* genlerinin füzyonuna karşılık gelir. Genin tanımını yaparken araştırmacılar erişkinlerdeki duodenum ülseri ile bir ilişki bulmuşlardır (63). HP virülans faktörleri **Şekil 3**'de görülmektedir.



Şekil 3. *Helikobacter Pylori* Virülans Faktörleri

2.7. HP ile İlişkili Hastalıklar

HP ile enfekte kişilerin çoğunda yaşam boyunca semptomatik hastalık görülmez. Gastrit, peptik ülser, non ülser dispepsi, gastrik karsinoma, MALT-lenfoma, hipertrofik gastropati gibi gastroduodenal hastalıklarla ilişkilidir (64). Öte yandan HP'nin gastroduodenal hastalıklar dışında nedeni tam olarak belirlenememiş olan pek çok hastalıkla da ilişkisi olabileceği düşünülmüş ve yoğun çalışmalar yapılmıştır. Özellikle koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, başta idiopatik trompositopenik purpura (ITP) ve demir eksikliği anemisi (DEA) olmak üzere çeşitli hematolojik hastalıklarla, ürtiker, gelişme geriliği vb. pek çok hastalığın ilişkisi yoğun olarak araştırılmıştır. Özellikle ITP ve DEA ile ilgili çalışmaların sonuçları bu iki hastalıkla HP'nin bir ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir (65).

2.7.1. Helikobakter Pylori ve Gastrit

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonudur. Gastrit zaman seyrine (akut, kronik), histolojik özelliklere, anatomik dağılıma veya muhtemel patolojik mekanizmalara göre sınıflandırılır. HP gastriti kısaca non atrofik, non immün kronik gastrit olarak tanımlanabilir. Kronik gastritler içinde en sık görülenidir.

Mikroorganizma mukozada önce akut bir gastrit yapmakta, gastrit 20-40 yıllık bir süreçte kronik gastrit ve gastrik atrofiye dönüşmektedir. Mikroorganizmanın insan tarafından alınmasını takiben, bazen semptomatik, fakat genelde asemptomatik seyreden 7-10 gün süreli bir akut nötrofilik gastrit oluşur. Daha sonra mikroorganizma visköz mukus tabakayı delerek yüzeysel epitel hücrelerinin apikal membranına yerleşir. Burada hücreye yapışarak çoğalır. Hastaların immün yanıtı mikroorganizmayı ortadan kaldırmak için yeterli olmaz ise kişide ömür boyu devam eden ve ancak antibiyotik tedavi ile düzelebilen bir aktif kronik gastrit gelişir. HP gastriti öncelikle midenin antrumuna yerleşir zamanla korpusa da geçerek pangastrit yapar. İlerleyen zamanda mukozada multifokal atrofi ve intestinal metaplaziye yol açar. HP gastritinin histopatolojik temel özellikleri, yüzeysel epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi ile birlikte plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Gastritli olgularda HP pozitifliği, değişik çalışmalarda % 55-100 olarak bildirilmektedir.

2.7.2. HP ve Peptik Ülser Hastalığı

HP, asitle birlikte ülser etyopatogenezinde rol oynayan en önemli nedendir. Peptik ülser hastalığı mide asidi ile etkilenen gastrointestinal mukozada, koruyucu etkenlerin azalması veya saldırgan faktörlerin artmasına bağlı oluşan mukozal zedelenme olarak tanımlanabilir. Bu tanım ile HP, gerek koruyucu faktörleri engelleyerek, gerekse başlıca zarar verici etken olan pepsinin gücünü artırarak yerini almaktadır.

Bir meta-analizde duodenum ülseri (DÜ) olguların % 94'ünün, peptik ülseri (PÜ) olgularının % 84'ünün antral biyopsi örneklerinde HP gastriti bulunmuştur (66) . Bu birliktelik, PÜ ve HP ilişkisini destekleyen verilerden biri olarak kabul edilebilir. Asemptomatik olgularla yapılan 10 yıllık prospektif bir çalışmada 133 HP negatif ve gastrit olmayan kişiden birinde PÜ gelişirken (<%1), HP gastritli 321 olgunun 34'ünde (%11) PÜ gözlenmiştir (67).

PÜ ve HP ilişkisini destekleyen en kuvvetli kanıt, bakterinin eradikasyonunundan sonra PÜ seyrinin değişmesi ve tekrarının çok anlamlı olarak azalmasıdır. Bir meta-analizde 686 DÜ'li olgunun sonuçları değerlendirilmiş, 1 yıllık rekürrens oranları HP pozitif kalanlarda % 69-72, negatifleşenlerde % 4-9 olarak bulunmuştur. PÜ' lü 204 olguda ise bu oranların % 49-69 ile % 1-10 olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde kanama gibi hayati önemi olan ve en sık rastlanan komplikasyon da, eradikasyonla anlamlı olarak azalmaktadır (68, 69).

HP dünya popülasyonunun yarısından fazlasını enfekte etmesine rağmen ancak küçük bir grupta ülser gelişmesini açıklamak amacı ile bakteriye ait virülans faktörleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda Cag A ve Vac A pozitif suşların daha virülan olduğu, bu suşların ülserli olgularda daha fazla oranda bulunmakla beraber, ülseri bulunmayan atrofik gastritli, intestinal metaplazili olgularda da yüksek oranlarda pozitif olduğu saptanmıştır (68).

HP ancak mide mukozasında kolonize olabilen bir bakteridir. Barsakta kolonize olmasa da gastrik metaplazili duodenum mukozasını enfekte eder. Sadece asit supresyonu yapılan tedavilerde gastrik metaplazi azalır, ancak birlikte HP eradikasyonu ile bu daha belirgin hale gelir. DÜ olan olgularda, ülser çevresinden alınan biyopsiler değerlendirildiğinde biyopsi sayısı arttıkça artan oranda gastrik metaplazi ve birlikte HP varlığı saptanmıştır (69, 70) . HP'nin enfekte kişilerde postprandial gastrin sekresyonunu artırdığı ve bakterinin eradikasyonu ile bu değişikliğin normale döndüğü bakterinin tanımlandığı yıllarda gösterilmiştir (68).

HP enfeksiyonunun duodenal bikarbonat sekresyonunu azalttığı ve bakterinin eradikasyonu ile bu defektin düzeldiği gösterilmiştir (71). Antrumda belirgin HP gastriti postprandial gastrin ve ona bağlı olarak asid sekresyonunu arttırmaktadır. Bu duodenum asidifikasyonuna neden olmakta ve burada gastrik metaplazi alanları oluşmaktadır. Bakteri bu alanlarda kolonize olunca duodenit gelişmektedir. HP enfeksiyonu koruyucu duodenal bikarbonat sekresyonunu azaltmaktadır. Bir yandan mukoza inflamasyonu ile direncin azalması, bir yandan asid sekresyonun artması ve duodenal bikarbonat sekresyonun azalması ile ülser oluşmaktadır.

DÜ' de, HP pozitifliği ortalama % 90, GÜ' de % 65 dir. Sandıkçı ve ark.'ın yaptığı çalışmada üst gastrointestinal endoskopi için başvuran hastalarda HP pozitifliği % 86, PÜ olan hastalarda HP pozitifliği % 91 olarak bulunmuştur (72).

2.7.3. HP ve Mide Kanseri

HP enfeksiyonu ve gastrik kanser varlığı ya da oluşumu arasındaki ilişki ilk kez 1991 yılında yayınlanan 4 prospektif ve retrospektif araştırmanın sonuçları ile ortaya konulmuştur (73). Dünya Sağlık Örgütü'nün bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından 1994 yılında HP'nin insanlar için karsinojen olduğu ilan edilmiştir (74). HP şu ana kadar kansere neden olabilen ve patojen ile indüklenebilen karsinogenez için model oluşturan tek bakteridir. Mide karsinogenezinde HP'nin rolü açısından pek çok mekanizma ileri sürülmektedir. Erken yaşlarda yüksek HP prevalansı gösteren toplumlarda gastrik kanser gelişme riski yüksek orandadır. Bu açıdan da ülkemiz gastrik kanser gelişmesi yönünden risk altındadır.

HP ile kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik asit sekresyonundaki bozukluk ilişkili bulunmuştur. Üreaz enzimi aracılığı ile lokal pH artışına neden olur. Bu lokal pH değişikliği gastrin üzerinden negatif feedback'in ortadan kalkmasına neden olarak gastrin düzeyini artırır. Bakteri antral mukozada G ve/veya D hücreleri, oksintik mukozada ise pariyetal hücreler üzerinde direkt yada indirekt yollarla etkili olarak asit sekresyonunu bozar. Asit salgısının azalması, diyetle bulunan nitratların bileşkelere dönüşümüne ve mide ortamında oksidasyon reduksiyon dengesinin bozulması ile mide mukozasında oksidatif zarara yol açar (75). Normal mide, bir konsantrasyon gradientine karşı lümen, nitrit ve reaktif oksijen metabolitlerinin güçlü bir inhibitörü olan askorbik asit salgılar (76). Houben ve Stockbrugger atrofik gastrit gelişen bölgede, midede askorbik asit düzeylerinin düşmesi, intestinal metaplazi ve N-nitroso bileşiklerinin göreceli katkılarını incelemişler. HP enfeksiyonunda midenin askorbik asit salgısının azaldığı, midedeki tüm serbest C vitamininin inaktif dehidroaskorbik asit şeklinde bulunduğu gösterilmiştir. Ek olarak gastrit ve metaplazi ile birlikte mukus üretimindeki değişiklikler, HP'nin neden olduğu epitel hücre proliferasyonu ile birleştiğinde karsinogenez için gerekli zemin oluşturduğu düşünülmektedir (77). HP ile mide mukozasının kolonizasyonu hemen her zaman lokal iltihap ile sonuçlanır. Kalıcı iltihap ise atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve distal yerleşimli mide kanseri riskini artırır (78). Bu enfeksiyonun tüm dünyada yaygın olması ve çok sayıda insanı etkilemesine karşın, enfekte hastaların ancak küçük bölümünde mide kanseri gelişmesi özel bakteriyel ürünlerin salınmasına, konağın bakteriye cevabındaki farklılıklara ya da konak ve bakteri arasındaki etkileşimin farklılıklarına bağlı olabilir.

Helikobakter pylori CagA adacığı suşlarının mide mukozasında daha güçlü iltihaba neden olmasının yanı sıra, daha fazla epitel zararına, dolayısıyla da daha çok hücre

proliferasyonuna yol açtığı saptanmıştır. Benzer şekilde TNF- α , IL-1 ve IL-8 gibi sitokinler epitel proliferasyonunu artırır. Direkt HP ya da üreaz enziminin bağlanması ile proliferatif aktiviteyi artıran MHC genotipindeki değişkenlik de proliferatif yanıt farklılıklarının nedeni olabilir (79).

Araştırmacılar tarafından gastrik karsinom örneklerinde değişik oranlarda HP sıklığı rapor edilmiştir. Gastrik karsinomun en sık görülen kanser tipi olduğu Japonya'da HP sıklık oranı % 90, Hollanda, Tayvan ve Amerika'da ise sıklık oranlarını sırasıyla % 58.5, % 27.5 ve % 30 olarak bildirmişlerdir. Türk populasyonunda HP enfeksiyonu sıklığı yapılan önceki çalışmalarda asemptomatik insanlarda % 53, semptomatik insanlarda % 86 gibi yüksek oranlarda seyretmektedir. Yakaryılmaz ve arkadaşlarının endoskopik biyopsi örnekleri ile yaptığı bir çalışmada HP sıklığı sağlıklı kontrol gurubunda % 40, mide kanserinde ise % 60 oranında bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada kanser gurubunda biyopsiler tümör dokusu üzerinden alınmıştır. Karahan'ın çalışmasında Isparta yöresinde mide karsinomlu vakalarda HP sıklığı % 70.6 olarak bildirilmiştir. Demirel ve ark.'larının yaptığı çalışmada HP saptanma oranları peptik ülser ve mide kanseri olgularında sırasıyla % 47 ile % 25 olarak bulunmuştur. Toplumumuzda yaygın bir şekilde görülmesi nedeniyle gastrik karsinom örneklerinde HP enfeksiyonu insidansının yüksek olması beklenilebilir (80).

2.7.4. HP ve Gastrik Lenfoma

Primer gastrik lenfomalar nadir görülen bir hastalık olup mide malignitelerinin yaklaşık % 5'ini oluşturur. Gastrik MALT-lenfomalar, primer gastrik lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturur. İnsidansı HP enfeksiyonu insidansına uygun olacak şekilde değişir. HP'nin çok yüksek olduğu Kuzeydoğu İtalya'da, insidans İngiltere'den 13 kat fazladır. Ortalama görülme yaşı 60-65 olup, daha erken yaşlarda da görülebilir (81). Gastrik MALT-lenfomalı vakaların, histolojik incelemede yaklaşık % 90, serolojik çalışmada ise % 98'inin HP ile enfekte olduğu görülür. Vaka kontrol çalışmaları önce HP enfeksiyonu ve takiben lenfoma gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (81).

Midede MALT-lenfoması oluşması HP'nin antijenik uyarısıyla oluşur. Kazanılmış gastrik MALT-lenfomalı hastaların küçük bir yüzdesinde malign transformasyon oluşur ve genellikle yavaş seyirli bir lenfoma ile sonuçlanır. Bakteri nonneoplastik T lenfositlerini uyararak sitokinlerin salınımına, bu da B lenfositlerin proliferasyonuna yol açar. Daha sonra devreye girecek diğer etkenlerle benign MALT'da lenfomaya dönüşüm olur. Ancak tüm HP

enfeksiyonlarında MALT-lenfoması gelişmediğinden MALT'ın lenfomaya dönmesi henüz bilinmeyen genetik veya çevresel diğer faktörlerin rolü olmalıdır. Vakaların çoğunda eradikasyon tedavisiyle regresyon görülmesi HP enfeksiyonu ile malign proçesin ilerlediğini düşündürmektedir (82). HP enfeksiyonu MALT-lenfomanın grade ve invazyon derinliğı ile korele olmasına rağmen lenfomanın progresyonu ile ilişkili değil gibi görünmektedir. Ancak mukoza ve submukozaya sınırlı MALT-lenfomada HP enfeksiyonu sıklığı, daha ilerlemiş vakalardan daha yüksek bulunmuştur (83).

Tümör yüksek gradeli agresif lenfomaya transforme olmuş ise HP eradikasyon tedavisine yanıtını kaybeder (82). HP pozitif mide MALT-lenfomasında antibiyotiklerle yapılan eradikasyon tedavisi sonucunda %35-100 oranında tam remisyona sağlanmaktadır. Hastalığı mide duvarında sınırlı, t(11;18) bulunmayan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda eradikasyon ile tedavi şansı oldukça yüksektir (84).

2.7.5. HP ve Fonksiyonel Dispepsi

Dispepsi sindirim zorluğu olarak tanımlanabilirse de, bu tanım değişik semptomları içermektedir. Dispepsi bir hastalık olmaktan ziyade bir semptomlar kompleksidir. Dispeptik semptomlar epigastrik ağrı, epigastrik huzursuzluk-sıkıntı, bulantı, epigastrik yanma, dolgunluk, ağırlık hissi, şişkinlik, çabuk doyma, kusma, geğirme ve flatulansdır. Etyopatogenezi bilinmemektedir. Bu hastalarda HP prevalansı, benzer yakınması olmayanlardan daha sıktır. HP enfeksiyonu % 43-87 ve %30-80 olarak bildirilmiştir (85). Fonksiyonel dispepsili hastalarda HP eradikasyonu her 10-15 hastadan ancak birinin semptomlarını rahatlatmaktadır. Bu yüzden HP' nin non-ülser dispepsi ile ilişkisi yine de tartışmalı bir konudur.

2.8. HP' nin Tanı Yöntemleri

HP tanısında kullanılan yöntemler, invaziv ve noninvaziv olarak ikiye ayrılır. İnvaziv yöntemler, sitoloji, histopatolojik inceleme, kültür, PCR ve hızlı üreaz testidir. Non-invaziv yöntemler ise üre nefes testi, seroloji ve dışkıda HP antijeninin saptanması olarak sayılabilir. Her test kendine özgü üstünlüklere sahiptir. Hiç bir test mükemmel değildir. Genellikle kombinasyon kullanımı yaygındır. Altın standart tek test yoktur. Endoskopik muayenede

alınan biyopsi örneğinden yapılan hızlı üreaz testi, histopatolojik değerlendirme, kültür altın standarttır.

2.8.1. HP' de İnvaziv Tanı Yöntemleri

2.8.1.1. Sitoloji

HP tanısında, son yıllarda daha yaygın olarak kullanılan sitolojik tetkikler imprint ve fırça sitolojisi olarak ikiye ayrılmaktadır. İkisi de invaziv işlemler olup endoskopi gerektirmektedir.

İmprint sitolojide gastroskopi ile alınan doku örneği bekletilmeden, lümeneye bakan yüzeyi lama birkaç defa dokundurulduktan sonra, lam havada kurutulur. Fırça metodunda gastroskopi sırasında biyopsi forsepsine benzer tarzda fırça aleti mide mukozal yüzeyinde gezdirilir. Materyal lama sürülür. Lam havada kurutulur. Her iki metotda da materyal Giemsa ya da HP'ye özgü başka bir boyama metodu ile boyanır. Huang ve ark.'nın yaptığı çalışmada sitolojinin duyarlılık ve özgüllüğü % 98 ve % 96 olarak bildirilirken, Misra ve ark.'nın yaptığı çalışmada imprint sitolojinin duyarlılığı ve özgüllüğü % 100 olarak bildirilmiştir (86).

2.8.1.2.Histopatoloji

Endoskopi ile alınan mukozal örneğin rutin histopatolojik yöntemlerden geçerek mikroskopta incelenmesi esasına dayanır. Biyopsi örnekleri genellikle Hemotoksilen-Eozin (HE) ile boyanır. Histolojik incelemenin avantajı, HP'nin tipik morfolojisini izlerken aynı zamanda premalign veya neoplastik lezyonları da inceleme şansı vermesidir. Bakteriler biyopsi örneklerinde HE boyasıyla, mukus tabakası içinde ve genellikle gruplar halinde rahatlıkla görülür. Ancak mikroorganizmanın az olduğu ve/veya yama tarzında tuttuğu durumlarda, farklı boyama teknikleri ile mikroorganizmalar daha kolay görülebilir hale getirilebilirler. Bu boyama yöntemlerinden başlıcaları, Warthin-Starry, Giemsa, Akridin oranj, Gram, Ethidium Bromide, Gimenez ve Hopps-Brown boyalarıdır. İmmunoperoksidaz veya DNA in-situ hibridizasyon teknikleri ile spesifik olarak tespit edilebilir ve bu bize mikroorganizmanın varlığı/yokluğu ve doğası hakkında daha fazla bilgi sağlar. İmmunohistokimyasal boyama yöntemleri HP tespitinin önem taşıdığı olgularda ve özellikle

kokoid HP formlarını göstermede kullanılmaktadır. Histopatolojik yöntemin özgünlüğü % 95-99, duyarlılığı % 93-99'dur. HP teşhisinde biyopsilerin alınması kadar patoloğun deneyimi ve titizliği de önem taşımaktadır. Aynı hasta grubunun endoskopik biyopsileri 4 ayrı patolog tarafından incelendiğinde HP saptanma oranı % 54 ile % 84 arasında bulunmuştur.

Bakteri yükü çocuklarda daha düşük olduğundan, biri antrumdan bir diğeri mide korpusundan olmak üzere, en az iki mukoza parçası incelendiğinde test duyarlılığı artar.

Yaşlılarda testin etkinliği biyopsinin midenin en az iki yerinden alınmasıyla artar. Gerçekten, gastrik atrofi midede hipoklorhidriyi artırarak antrumda HP kolonizasyonunu azaltabilir. Yaşlılarda düşük sensitivitesi nedeni ile histolojik inceleme tek başına kullanılmamalıdır. Aynı şekilde ciddi korpus atrofisinde histolojik olarak HP pozitifliği belirgin olarak daha düşük saptanmaktadır. Yaşlı hastalarda artmış malignite sıklığı nedeni ile tolere edebilen hastalarda histolojik inceleme zorunludur (87).

2.8.1.3. Kültür

Mide mukozası parçalarından HP izolasyonu bu enfeksiyonun tanısı için en özgün yöntemdir. Üreme oluşmussa tanı kesindir, üreme yoksa sonuç negatiftir. Virülans faktörlerini ve antimikrobiklere duyarlılığı tespit etmeyi sağlayarak gelişmiş bir tedaviyi mümkün kılar.

Tedavisi yetersiz kalanlarda, HP'ye karşı antibiyotik direnci olan yerlerde yaşayanlarda ve antibiyotik alerjisi olanlarda antibiyogram yapılabilmesini mümkün kılması en önemli avantajdır. Ancak bu yöntem teknik olarak zor ve zaman alıcıdır. Bakterinin üremesi üç ile altı gün arasında sürmektedir. Laboratuarda izolasyon oranı % 75-90 arasındadır. Kültürden elde edilen biyopsi materyalleri çok az miktardaki serum fizyolojik içerisine alınmalıdır ve iki saat kadar burada tutulmalıdır. Homojenize olmuş doku çikolata veya beyin kalp infüzyon agar plağında % 10'luk CO₂ içerisine veya bir Campy Pak atmosferde 37 °C'de inkübe edilmelidir. Eğer endoskopi esnasında kültür yapılamıyorsa örnek kuru buz üzerinde süt-gliserol karışımı içerisinde saklanmalıdır (52).

HP'nin başarılı izolasyonu için, biri antrumdan ve bir başkası mide gövdesinden olmak üzere mide mukozasından en az iki parçanın kullanılması, yeterli örnek taşınması, seçici ve indikatör bir ortamın kullanılması ve takımın deneyimi gereklidir. Bu yöntemin yüksek özgüllüğüne rağmen, duyarlılık oranları % 77-100 arasında değişir (88).

Diğer invaziv yöntemler gibi yaşlı hastaların sıklıkla proton pompa inhibitörleri ve antibiyotik kullanmaları, kronik atrofik gastritin sık görülmesi nedeni ile HP enfeksiyonu prevalansını olduğundan düşük göstermektedir (87).

2.8.1.4. Moleküler Biyoloji Teknikleri

Bu teknikler, izole suşlarda veya biyopsi parçalarında, HP enfeksiyonunun tanısı, HP virülans belirteçlerinin fenotiplemesi ve antimikrobiklere duyarlılığın belirlenmesi için kullanılırlar. Polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) duyarlılığı % 95'den daha yüksektir. Floresans in situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak, polimeraz zincir reaksiyonuna benzer duyarlılığı olan bakteri DNA'sının doku kültürü yapılabilir. Ayrıca PCR, dizi probe tetkikinin (LİPA) takip ettiği PCR, gerçek zamanlı PCR ve ters transkripsiyon PCR (rtPCR) gibi, çeşitli moleküler biyoloji yöntemleri ile, cagA ve vacA gibi, HP virülans faktörleri belirlenebilir. Bu faktörleri şifreleyen genlerin diziliminde bölgesel varyasyonlar bulunduğu için, literatürde tanımlanan primerler farklı populasyonlar için test edilmelidir. HP'nin BabA, dupA, sabA ve OipA gibi, diğer virülans genlerini belirlemek için büyütme takip eden dizilim yapılması gereklidir (89).

Sonuç olarak PCR mikroorganizmanın genetik materyalinin spesifik nükleotid sekanslarının çok sayıda klonlanması temeline dayanan yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir metottur. Kontaminasyon yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Tedavi direnci ile reenfeksiyonun ayırt edilmesinde kullanılabilir. Klaritromisin direncinin gösterilmesinde faydalıdır.

2.8.1.5. Hızlı Üreaz Testi

Endoskopi uygulanan hastalarda kolay uygulanabilir ve yüksek özgüllüğe sahip bir testtir. Mikroorganizmanın üreaz enziminin bulunmasını esas alan invaziv bir yöntemdir.

Üreaz enzimi ile üreden amonyak ve CO₂ oluşur. Amonyak pH'ı artırır, pH'daki artış fenol kırmızısı ile saptanır. Endoskopik biyopsi örneği, üre ve fenol kırmızısı içeren solüsyon veya jel ortamına konur. Üreaz varlığında amonyak ve bikarbonat açığa çıkar, pH yükselir ve renk sarıdan pembeye döner. Kullanılan kitlere göre CLO, HP fast, Pylori-tek gibi çeşitli hızlı üreaz testleri bulunmaktadır. Günümüzde en fazla kullanılan üreaz testi CLO

(Camphylobacter Like Organisms Test) testidir ve % 70-98 duyarlılığa, % 91-100 özgüllüğe sahiptir (90).

Testin duyarlılığı biyopsi örneklerindeki mikroorganizma sayısından etkilenir. Birden fazla örnek alınması test sonucunu değiştirmez ancak süresini kısaltır. Bu test ile sonuç 2-3 saat içinde alınır. Ancak testin duyarlılığı örnekleme problemleri ve proton pompa inhibitörleri kullanımına bağlı yanlış negatif sonuçlar nedeniyle düşüktür (91). Üreaz testinin dezavantajı *Y. Enterokolitika* ve *P. Vulgaris* gibi üreaz yapan başka bakterilerin varlığında yanlış pozitif sonuç vermesidir. Ancak üreaz testi HP varlığında % 75 vakada, 20-60 dakika içerisinde müspetleşir. Diğer bakterilerde ise 12 saat sonra pozitif sonuç alınır. Bu nedenle düşük oranda yalancı pozitifliği vardır.

2.8.2. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri

2.8.2.1. Üre Nefes Testi

Üre nefes testi (ÜNT) ilk olarak 1987 senesinde tanımlanmıştır. ÜNT, hem tedavi öncesinde hem de sonrasında yüksek duyarlılığa sahip standardizasyonu yapılmış non-invaziv bir testtir. Oral olarak verilen karbon izotopuyla işaretlenen ürenin midede HP varlığında hidrolizi prensibine dayanmaktadır. Hidroliz sonucu amonyak ve bikarbonat oluşur ve oluşan karbondioksit akciğerler yoluyla dışarı atılır. Nefesteki işaretli karbondioksit miktarı üreaz aktivitesini yansıtmaktadır ve aktif enfeksiyonun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. İzotop olarak işaretli 2 tip üre geliştirilmiştir C^{13} ve C^{14} . Her iki test de non-invazif olması ve aktif enfeksiyonu belirleyebilmesi, primer tanı ve tedaviye cevabı izlemeleriyle çeşitli avantajlar sağlamaktadır (92).

C^{13} ÜNT yaygın olarak kullanılmasına rağmen non-radyoaktif C^{13} miktarını ölçmede kütle spektrofotometresini gerektirmesi nedeniyle daha pahalıdır. Diğer taraftan C^{14} ÜNT' nin uygulanması C^{13} testinden daha basittir. C^{14} testi daha ucuzdur fakat çok düşük dozda da olsa uzun ömürlü radyoizotoplara maruziyet vardır. Bu nedenle çocuk ve hamile hastalarda C^{13} üre nefes testi tercih edilmelidir. Testin duyarlılığı % 90-100, özgüllüğü % 86-100 arasında değişmektedir (93). C^{13} ÜNT hastanın yaşından bağımsız olarak oldukça yüksek sensitiviteye sahiptir fakat spesivite yeni doğan ve küçük çocuklarda düşmektedir. Her iki testin de bir ay antibiyotik tedavisi sonrası tedavinin başarısını değerlendirmede oldukça güvenlidir.

Önceden antibiyotik, bizmut tuzları veya PPI tedavisi alan hastalarda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle test öncesinde ilaç alımı sınırlandırılmalıdır.

2.8.2.2. Serolojik Yöntemler

HP'nin serolojik tanısı noninvaziv ve indirek bir yöntemdir. Diğer testlerle kombine edilerek kullanılmadıkça primer tanısal test olarak kullanılamaz. Epidemiyolojik veya tarama çalışmaları için tercih edilen bir tanı yöntemidir. Esasında HP'nin lokal ve sistemik immün yanıtların her ikisine yol açması ve HP'ye karşı oluşan antikorların bakteriyel aglutinasyon, kompleman fiksasyon ve enzime bağlı immunosorbent tetkiki (ELISA) ile saptanmasına dayanır. Daha basit, hızlı, ucuz ve özgüllüğünün yüksek olması nedeni ile ELISA tercih edilir.

HP enfeksiyonu konakta, anti-HP antikorlarının (IgM, IgA ve IgG) üretimini tetikleyen, hücresel ve humoral bir immün yanıt meydana getirir. Enfeksiyonun erken dönemlerinde IgM antikorları tespit edilebilirken, IgA ve IgG akut enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık olarak 3 hafta -3 ay sonra tespit edilebilir düzeylere ulaşır ve bakterinin yok edilmesinden sonra 2 yıla kadar tespit edilebilirler.

Mevcut serolojik yöntemler arasında, ELİSA yöntemi, çabuk, kullanımı kolay, tekrarlanabilir, ucuz ve son derece doğru olduğundan en yaygın kullanılanıdır. Bununla beraber duyarlılığın 2-6 yaş arasındaki çocuklar için % 44.4 ve 7-11 yaş arasındakiler için % 76.7 gibi düşük oranlarda olması nedeniyle 12 yaş altındaki çocuklarda HP tanısında kullanılmamalıdır. İdrarda ve tükürükte antikorların tespiti için immunoenzim tetkikleri de daha da az duyarlı ve özgül olduklarından, çocuklardaki enfeksiyonun tanısı için önerilmemektedir. Öte yandan, immünblot tekniği ile anti-HP antikorlarının tespitinin çocuklarda tanı için duyarlılığı ve özgüllüğü kabul edilebilirdir. Bu tekniğin 2-16 yaş arasındaki çocuklardaki duyarlılığı % 95.0 ve özgüllüğü % 86 olarak bildirilmiştir (87).

İmmunblot (western blot) yöntemi, HP'nin antijenik proteinlerine (cagA, VacA, üreaz A ve B) karşı oluşan antikorların tarayan serolojik bir yöntemdir. Pilotto ve ark. yaşlılarda CagA pozitif HP enfeksiyonunun intestinal metaplazi ve atrofik gastritle korele olduğunu göstermişlerdir (87).

HP serolojik testi aktif enfeksiyonu göstermez. Eradikasyondan sonra uzun süre (6-12 ay) pozitif sonuç verebilir. Mevcut enfeksiyonu geçirilmiş enfeksiyondan ayırt edemez. Gelişmekte olan ülkelerde diğer tanı olanakları yoksa kullanılabilir. HP prevelansının düşük

olduğu ülkelerde testin negatif olması değerlidir. Bu nedenle eradikasyon kontrolünde kullanılmaz.

2.8.2.3. Dışkıda HP Antijenlerinin Tespiti

Gaita Antijen Testi (Stool HP Antigen test), ÜNT kadar değerlidir. Maalesef yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Tükrük, idrar, parmak kanından yapılan serolojik testler her zaman doğru sonuç vermediğinden önerilmemektedir. HP prevalansının çok yüksek olduğu ülkelerde hiç tanı testi yoksa daha önce HP eradikasyon tedavisi almamış ise (naive) olgu HP pozitif olarak kabul edilebilir (94). Enfeksiyonun doğru tanısı için en az iki testin kullanılması önerilmektedir. Populasyon taramaları için invaziv olmayan yöntemlerin seçilmesi gereklidir (89).

Gaita Antijen Testi dışkı örneklerinde HP'nin tespiti için monoklonal veya poliklonal antikor kitlerinin kullanıldığı bir immünoenzim yöntemidir (HPSA). Ticari olarak piyasada çeşitli kitler mevcuttur. İnvaziv olmayan bir test olduğundan, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılabilir. 6 yaşından küçük çocuklardaki enfeksiyonda bu yöntemin daha düşük duyarlılığına dair bazı yayınlar bulunmaktadır. Yine de testin, 6 yaşından küçük çocuklar arasında bile, yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına (yaklaşık olarak % 95.0) sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Başarılı sonuçlar için örnekleri uygun şartlarda taşıma ve saklanması önemi vurgulanmalıdır (89).

Dışkı örnekleri kapaklı özel kaplara alınmalı ve test yapıncaya kadar +2 °C - +8 °C'de saklanmalıdır. Alınan örnekler ya hemen test edilmeli ya da en fazla +2 °C - +8 °C'de 48 saat saklanmalıdır. Eğer örnekler bu süre içerisinde de test edilmeyecekse test zamanına kadar dondurulmalıdır (-20°C veya altında). Örnekler en fazla iki defa dondurup çözülebilir. Sindirim sisteminde yer alabilecek potansiyel mikroorganizmalarla yapılan çalışmalarda testin herhangi bir çapraz reaksiyon vermediği görülmüştür.

Noninvaziv olması, kitlerin ve örneklerin kolay taşınabilirliği nedeni ile iyi bir tanı testidir. Bu testle ilgili olarak yaşlılarda bildirilen düşük duyarlılık oranları, bu hastalarda kronik konstipasyona sık olarak rastlanması ile açıklanmaktadır. Gerçekten de bakterilerin uzamış pasajı HP antijenlerinin yıkımına yol açmakta ve bunların tanınmasını güçleştirmektedir. Ek olarak çalışmalar PPI tedavisinin gastrik pH'ı artırarak ve HP kolonizasyonunu baskılayarak HPSA etkinliğini azalttığını göstermişlerdir. Yaşlı

populasyonda demans ve yatağa bağımlılık daha sık izlendiği için uygun örnek alımı ve transportunun sağlanamaması nedeni ile de yanlış sonuçlar alınabilmektedir (86).

Gastrointestinal kanama, antimikrobiyal ajanlar ve PPI'lerin kullanımı testin duyarlılığını azaltırken, H2 reseptor antagonistleri ve antasitler ile duyarlılık değişmez.

Dışkıda antijenlerin tespiti için immunokromatografik testler kolay uygulanırlar ve birkaç dakika içinde sonuçların alınmasını sağlarlar. Duyarlılıkları ve özgüllükleri immünoenzim tetkiklerinden elde edilenlere benzerdir.

2.9. HP' nin Tedavisi

İdeal tedavi, bakteriyi yüksek oranda eradike etmeli, iyi tolere edilmeli, güvenilir olmalı, tedavi maliyeti düşük olmalı, hastalığı iyileştirmelidir.

HP tedavisindeki temel sorun, HP eradikasyonunda uygulayabileceğimiz ideal bir tedavi yönteminin olmamasıdır. Günümüzde HP eradikasyon tedavisi için kullanmakta olduğumuz ilaçlar ile yapılan tedavilerle, farklı ülkelerde farklı eradikasyon sonuçları alınmaktadır. Bunun temel nedeni bazı antibiyotiklere karşı HP'nin direnç kazanmasıdır. HP eradikasyonundaki temel amaç yaşam boyu ülser riskini azaltılması yanı sıra kanser ve MALT lenfoması riskini de azaltma olasılığıdır.

2.9.1. HP Eradikasyonunun Mutlak Endikasyonları

Özellikle ülkemizde olduğu gibi, toplumda yaygın görülen ve çoğu asemptomatik olan tüm HP (+) bireylere eradikasyon tedavisi verilmesi hem pratik hem de maliyet etkin değildir. Antibiyotiklere direnç gelişimi de göz önüne alınırsa, tüm HP (+) bireylerin tedavi edilmesi akılcı değildir. Bu konuda en önemli klavuzlardan birisi Avrupa Helikobakter Pylori Çalışma Grubu' nun 2005 yılında hazırladığı Maastricht III konsensus raporudur. Bu rapora göre bilimsel kanıt ve tavsiye düzeyi belirtilerek mutlak tedavi edilmesi gereken hastalar belirlenmiştir (Tablo 2). Bu grup hastalara, tartışmasız eradikasyon tedavisi vermek gerekir.

2.9.1.1. Mide ve Duodenum Ülseri

DÜ' lü hastalara ilişkin 34 çalışmanın meta-analizinde, ülserin iyileşmesi için HP eradikasyonu ve antisekretuar tedavi tek başına antisekretuar tedavi uygulanmasına üstün olarak bulunmuştur. Bir kerelik HP eradikasyonu DÜ nüksünü önlemede uzun süreli antisekretuar tedavi kadar etkili ve HP eradikasyon tedavisi yapmaktan çok daha etkili olarak bulunmuştur (95). Örmeci ve ark'nın HP pozitif aktif DÜ' sü olan 108 hastada lansoprazol ve omeprozol'un etkinliklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, ülser iyileşmesi ve HP eradikasyonu açısından iki ilaç arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (96).

GÜ' lü hastalara ilişkin 13 çalışmanın meta-analizinde ise, iyileşme açısından HP eradikasyon tedavisi ve antisekretuar ilaç kullanılması ile tek başına antisekretuar ilaç tedavisi arasında hiçbir istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (97). Bununla birlikte, çalışmaların dokuzundaki tedavi etmeme ile karşılaştırıldığında HP eradikasyonunu takiben mide ülseri nüksü anlamlı derecede daha az olarak bulunmuştur. Dört çalışmada dört ile altı haftada semptom gerilemesi bildirilmiştir. Fakat çalışma tasarımlarındaki farklılıklar nedeniyle, tek başına antisekretuar terapiye karşı yok etme tedavisinin üstünlüğü hakkında herhangi bir yorum çıkarmak mümkün olmamıştır. Eradikasyon tedavisi gözden geçirilmiş ve özellikle peptik ülserden tekrarlayan kanamanın önlenmesi için antisekretuar tedavi ile karşılaştırılmıştır (94). Bir ülser için ilk tedaviden sonra uzun dönemli antisekretuar ilaçlar alan hastalarda, ayrıca HP eradikasyon tedavisi de alanlarda tekrar kanama daha az olmuştur. Bu nedenle, GÜ' lü hastalarda yeniden kanamayı önlemek için HP eradikasyon tedavisi önerilmektedir.

DÜ' lerin % 95'inden, GÜ' lerin % 70-85'inden HP enfeksiyonu sorumludur. Mide ülseri genellikle antrum ve küçük kurvatur, duodenum ülseri bulbus yerleşimlidir. HP, başarılı bir şekilde eradike edildiğinde DÜ ve GÜ rekürrensi 1 yıl içerisinde % 10'un altına düşmektedir (98). DÜ ve GÜ' de HP (+) ise, mutlak eradike edilmelidir.

2.9.1.2. Mide MALT Lenfoma

MALToma olgularının % 72-98' inde HP (+)' liği vardır. HP eradikasyonundan sonra lokalize mide lenfomasında tam ya da kısmi gerileme görülebilir. Bir çalışmada; HP (+), mukoza ve submukozada sınırlı low-grade gastrik MALT lenfomalı hastalarda, HP eradikasyonunu takiben, 1 yıllık takipte % 26' sında komplet remisyona elde edilmiştir

(99,100). Özellikle HP (+), mukoza-submukoza sınırlı stage 1, low-grade gastrik MALT lenfomalı hastalarda, mutlaka eradikasyon tedavisi yapılmalıdır (8).

2.9.1.3. Atrofik Gastrit

HP enfeksiyonunda kronik yüzeysel gastrit atrofik gastrite ilerleyebilir. Buradaki mekanizma net değildir ve multifaktoriyeldir. Gastrik kanser riski gastrik atrofi ve intestinal metaplazi olanlarda artmaktadır. HP'nin eradikasyonu, pre-neoplastik değişikliklerin (atrofik gastrit, intestinal metaplazi) gelişimini önlemekte ya da ilerlemesini durdurmaktadır (101).

2.9.1.4. Gastrik Kanser

WHO 1994' te, HP' yi gastrik kanser için 1.derece karsinojen olarak kabul etmiştir. Non-kardiyak gastrik kanser gelişim riskini artırmaktadır (102). HP, çevresel faktörler (genetik, tütülenmiş gıdalar, tuz, meyve ve sebzelerden yoksun diyet, sigara, alkol...vb) ve mutasyonel değişikliklerin de katkısıyla karsinogeneze neden olmaktadır. HP' ye bağlı kronik inflamasyon gastrik epitel hücre proliferasyonunu ve apoptozisini, serbest radikalleri ve DNA hasarını artırır. Sitotoksin ilişkili gen A (cagA) (+), suşlarla ilişkili HP enfeksiyonunda, inflamasyon, atrofi, metaplazi ve gastrik kanser gelişim riski artmıştır. HP' nin eradikasyonu, gastrik kanser gelişim riskini azaltmaktadır (103,104). Maastrich III konsensus raporuna göre gastrik kanser nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalara ve genetik yatkınlık nedeniyle bunların 1. derece yakınlarına HP (+) ise eradikasyon yapılmalıdır (8).

2.9.1.5. Hasta İsteği

Bilimsel kanıt ve tavsiye düzeyi daha az olsa da hasta istiyorsa HP eradikasyonu yapılmalıdır. HP (+) bulunan kişi, mikroorganizmanın yol açabileceği muhtemel hastalıklar hakkında bilgi sahibi ise ve tedavi olmak istiyorsa eradikasyon tedavisi yapılmalıdır (8). Bu bireylerin tedavi olma hakkı ve bunu hekiminden talep etmesi yönünden etik bir durumdur.

	<u>Bilimsel Kanıt</u>	<u>Tavsiye Düzeyi</u>
• Mide ve duodenum ülseri	1a	A
• Mide MALT lenfoması	1c	A
• Atrofik gastrit	2a	B
• Mide kanseri olan hastaların birinci derece yakınları	3b	B
• Mide Kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılanlar	3b	B
• Hasta isteği (<i>risk ve fayda anlatıldıktan sonra</i>)	5	D

Tablo 2. Mutlak Eradikasyon Endikasyonları
(1' den 5' e doğru bilimsel kanıt düzeyi, A' dan D' ye doğru tavsiye düzeyi azalmaktadır.)

2.9.2. Eradikasyon Önerilen ya da Tartışılan Durumlar

- Araştırılmamış Dispepsi
- Non-ülser Dispepsi
- Nedeni izah edilemeyen Demir Eksikliği Anemisi (DEA)
- İdiopatik Trombositopenik Purpura (ITP)
- Non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) başlanacak hastalar
- Gastroözafajial Reflü Hastalığı (GÖRH)

2.9.2.1. Araştırılmamış Dispepsi ve Non-ülser Dispepsi

Eradikasyon konusunda en çok tartışmalı hasta grubu bu grup hastalardır. Maastricht III konsensus raporuna göre HP prevalansı yüksek, gelişmekte olan ülkelerde, 45 yaşının altındaki araştırılmamış persistan dispepsili hastalara test et-tedavi et stratejisi önerilmektedir (8). Endoskopi de dahil olmak üzere tüm tetkikleri yapılmış ve organik bir neden bulunamamış non-ülser (fonksiyonel) dispepsili hastalarda da eradikasyon önerilmektedir (8). Ancak bu konu tartışmalıdır. Çünkü mevcut bilgilerimize göre fonksiyonel dispepsi ile HP arasındaki ilişki net değildir. Bu hastalarda HP eradikasyonunun semptomları ortadan kaldıracabileceğine dair kesin kanıtlar yoktur ve hangi hastaların eradikasyondan fayda görebileceğinin önceden tahmin edilmesi de mümkün değildir (105). Ayrıca dispeptik şikayetler toplumda yaygın görülen bir problemdir. Gastroenteroloji polikliniklerine

başvuranların % 40-60' ını dispepsi vakaları oluşturur. Bunların da % 50-60' ında organik bir neden bulunamaz. Dolayısıyla hem fonksiyonel dispepsinin yaygın, hem de HP prevalansının yüksek olduğu ülkemizde araştırılmamış ya da non-ülser dispepsili hastaların hepsine, HP (+) ise, eradikasyon yapılması gerçekçi ve maliyet etkin bir yaklaşım değildir. Ancak araştırılmamış dispepside eğer alarm semptomları varsa titizlikle organik nedenler de araştırılmalıdır. Biz araştırılmamış dispepsi ve non-ülser dispepsi hastalarının öncelikle PPI' lar ile tedavi edilmesinden yanayız. Zira her ülke kendi şartları ve hasta popülasyonuna göre bunu değerlendirmeli ve kendi kılavuzunu oluşturmalıdır. Bizim ülkemizde araştırılmamış dispepsi ve non-ülser dispepsi vakalarında etkinliği yeteri kadar gösterilemediği için ve etkili bir şema olmadığı için seçilmiş vakalar dışında HP eradikasyonundan kaçınılması daha akılcı bir yaklaşımdır (106).

2.9.2.2. NSAİİ Başlanacak Hastalar

HP ve NSAİİ, peptik ülser gelişimi açısından bağımsız birer risk faktörüdürler. Ancak ülser oluşturmada sinerjik etki gösterirler ve oluşan ülserin HP' ye mi, yoksa NSAİİ' ye mi bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür. NSAİİ' lar duodenal ülserlerin % 5' inden, gastrik ülserlerin % 20-25' inden sorumludur. Temel mekanizma özellikle COX-1 inhibisyonu ile mukoza koruyucu PGE2 ve PGI2 azalmasıdır. Peptik ülseri olmayan ve NSAİİ başlanan hastaların 6 aylık takibinde, HP eradikasyonunun peptik ülser ve kanama gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (107). Bununla birlikte 6 aylık takipte; kronik NSAİİ kullanan, peptik ülserli hastalarda; sürekli PPI tedavisi, kanama riski açısından, tek başına HP eradikasyonundan daha etkili bulunmuştur (108). Yani sürekli NSAİİ almak zorunda olan hastalara kanama riski açısından tek başına eradikasyon yetersiz kalabilir, bunlara sürekli antisekretuar ajanlar da verilmelidir. Sonuç olarak, NSAİİ başlanan ve uzun süre kullanılması planlanan hastalara, HP (+) ise eradikasyon yapmak, ülser gelişimi ve buna bağlı komplikasyon riskini azaltacaktır.

2.9.2.3. GÖRH

GÖRH' de HP prevalansı, GÖRH olmayanlara göre daha az bulunmuştur (109). HP prevalansının yüksek olduğu birçok bölgede, GÖRH prevalansının düşük olduğu da rapor

edilmiştir. Yani HP infeksiyonu ile GÖRH arasındaki negatif bir ilişki vardır ve nedeni tam açıklanamamıştır. GÖRH' da rutin HP testi önerilmez. HP' nin eradikasyonu; GÖRH' e neden olmaz (110, 111). HP eradike edilmediğinde ve sadece PPI tedavisi verildiğinde, GÖRH semptomlarında artış olmaz (112,113). HP ve GÖRH ile ilgili, cost-efektif analizleri de kapsayan daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.9.2.4. Nedeni Açıklanamayan DEA

Birçok çalışma ile, HP infeksiyonunun demir eksikliği anemisine neden olabileceği ileri sürülmüştür. Muhtemel mekanizmalar: kronik eroziv gastrite sekonder gizli kan kaybı, hipoklorhidri, aklorhidri ve kronik gastrite sekonder demir absorpsiyonunun bozulması, bakteri tarafından demirin alımı ve kullanılması olabilir. Asemptomatik gastritli hastalarda, HP eradikasyonunun oral demir absorpsiyonunu iyileştirdiği ve demir eksikliği anemisini düzelttiği gösterilmiştir (114). Açıklanamayan DEA' da HP (+) ise eradikasyon önerilmektedir (8).

2.9.2.5. ITP

ITP' li hastalarda, HP prevalansı, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (115). Ayrıca bazı çalışmalarda, HP (+), ITP' li hastalarda eradikasyon sonucu, platelet sayısında artışlar görülmüştür (116,117,118). Bunun nedeni inflamatuvar yanıt ve immünolojik reaksiyonlar sonucu HP' ye karşı oluşan antikorların, çapraz reaksiyona girerek ITP etyopatogenezinde rol oynamasıdır. ITP' li hastalarda, HP (+) ise eradikasyon önerilmektedir (8).

2.9.3. HP Eradikasyonunda Kullanılan Rejimler

HP enfeksiyonunun tedavisindeki amaç, mikroorganizmayı tamamen elimine etmektedir. HP enfeksiyonu için ideal tedavi, sürekli olarak; \geq %95 gibi yüksek şifa oranı olan ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavidir. Ancak henüz böyle bir tedavi yoktur. HP eradikasyonun da kullanılan tedavi ile en az % 80-85 olgu da eradikasyon sağlanmalıdır.

Bu kabul edilebilir bir orandır. Arzu edilen eradikasyon oranı ise % 90 ve üstü olmalıdır (119). Bu nedenle birinci basamakta etkinliği kanıtlanmış tedavi protokollerinin kullanılması önemlidir. Çünkü birinci basamak tedavisinde başarısızlık gözlenirse 2'ci ve 3'cü basamak tedavilerde başarı oranı daha da düşüktür. Uygun ve etkili olmayan tedavi rejimleri HP'nin direnç kazanmasına, sonuçta toplumda dirençli HP suşlarının yayılmasına yol açarlar.

HP enfeksiyonunun tedavisindeki ana kaygı, ilaçlara uyumun kötü olması ve HP'ye karşı antibiyotik direncinin olmasıdır. HP enfeksiyonunun tedavisi için ideal bir ilaca maalesef bu gün için sahip değiliz. Fakat HP'ye etkili elimizde bir çok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlardan iyi bir kombinasyon yapıp ve uygun süre kullanılırsa % 80-90 oranında bir başarıyla HP'yi eradike etmek mümkündür.

Başarısızlıktaki ana neden olan antibiyotik direnci, hem 1. hem de 2. basamak tedavisinde ana kaygıdır. Antibiyotik direnci ülkeden ülkeye, ülkeler için de bölgeden bölgeye görece değişmektedir. Bu nedenle tüm dünyada önerilen tedavilerde standart bir başarı sağlanamamaktadır. Direnç oranı sürekli olarak değişmektedir. Çünkü gelişmekte olan ülkelerden batı toplumuna göç olmakta ve diğer hastalıklara bağlı olarak fazla oranda antibiyotik kullanımı olmaktadır. Çeşitli otörler düşük direnç oranlı antibiyotiklerin kullanılmasını sürekli sağlamak için güncellemek amacıyla periyodik olarak bu bölgelerde antibiyotik direnç testi yapılmasını önermektedirler (8,120).

Bu amaçla birçok tedavi protokolü olmakla beraber her toplumda uygulanabilecek, ortak, mükemmel bir tedavi rejimi yoktur. Her bölgenin HP prevalansı, antibiyotik dirençleri ve klinik gözlemleri, hangi hastaya en uygun tedavi verileceğini belirleyecektir. Etkili bir protokolün eradikasyon oranı % 80 ve üzerinde olmalıdır. 1. basamakta öncelikle standart ve alternatif 3' lü ampirik tedaviler, 2. ve 3. basamakta da 4' lü bizmut içeren protokoller, ardışık ve yeni kuşak tedaviler mevcuttur.

Klasik 3' lü tedavilerde, ülkemizdeki en önemli sorun klaritromisin direncinin % 20-40' larda olmasıdır. Ülkemizdeki 3637 hastayı kapsayan çalışmaların meta-analizinde klasik 3' lü tedavinin son yıllarda etkili olmadığı, düşük eradikasyon oranına (% 68,8) neden olduğu gösterilmiştir. Bu oran özellikle 2004–2005' te % 55–61' dir (10). Bu nedenle klaritromisin içeren standart 3' lü tedavilerin kullanımı eradikasyon başarısı düşük olduğundan ülkemizde tartışılır hale gelmiştir. Bu yüzden bu protokolün verildiği hastalarda, tedavi sonrasında en azından non-invaziv bir test ile HP' nin eradike olup olmadığı kontrol edilmelidir. Alternatif 3' lü tedavilerde ise dezavantaj, metranidazol direncinin gelişmekte olan ülkelerde % 60–80' lere ulaşmasıdır (8, 10, 11).

Maastricht konsensus raporunda 3' lü tedaviler ilk seçenek tedavilerdir (8). Ancak ülkemiz için yüksek dirençten dolayı, klaritromisin ve metranidazol içeren tedavilerin sonrasında, eradike olup olmadığını kontrol etmekte fayda vardır. 3' lü tedavilerde 14 günlük tedavi, 7 günlük tedavilere göre daha efektiftir (8).

Bizmut temelli 4' lü tedaviler, genellikle ilk tedavi protokolü ile eradike edilemeyen vakalarda, ikincil tedavi seçeneği olarak kullanılır. Klaritromisin direnci yüksek bölgelerde birincil tedavi seçeneği olarak da kullanılabilir. Çok miktarda ilaç içerdiğinden ve yan etkilerinden dolayı hasta uyumunu bozabilir. Ayrıca bizmut preparatlarının bulunmasında güçlük çekilmektedir. Bizmut' un bulunamadığı durumlarda Amoksisilin ya da Tetrasiklin ve Metranidazol şeklinde de verilebilir (8). Metranidazol, Tetrasiklin, PPI kombinasyonunda eradikasyon oranı % 91 bildirilmiştir (12).

Ardışık (Sequential) tedaviler, 5-7 günlük PPI ve Amoksisilin tedavisinin ardından, yine 5-7 günlük Klaritromisin, Metranidazol ya da Tinidazol ve PPI içeren tedavi şeklidir. Bu tedavi şekli standart tedaviye daha üstün bulunmuştur (13). Son yıllarda PPI, amoksisilin, klaritromisin ve imidazol türevi ilaçların aynı anda birlikte verildiği non-bizmut concominant tedavilerin de başarılı olduğu bildirilmektedir. Sequential ve concominant tedavilerin değerlendirildiği bir çalışmada eradikasyon başarısı sırasıyla % 92,3; % 93,0 olarak bildirilmektedir (14). Concomitant tedavilerin 2' li antibiyotik direnci olan hastalarda daha uygun olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca concomitant tedavinin, sequential tedaviye göre daha az kompleks olduğu, 3' lü tedavilere alternatif olabileceği, meta-analitik bir çalışma sonucunda bildirilmiştir (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PPI + Amoksisilin-7 gün ve ardından PPI + iki antibiyotik- 7 gün kullanıldığı sequential tedavide per protokol eradikasyon oranı % 80,1 iken, standart 3' lü tedavide bu oranı % 63 bulmuşlar ve sequential tedavinin standart 3'lü tedaviye üstün olduğunu rapor etmişlerdir (16).

3. MATERYAL-METOD

3.1. Etik Kurul İzni ve Gönüllü Onayı

Çalışmayla ilgili proje formu, hasta onam formu ve takip formu örnekleri çalışma, başlamadan önce tüm özellikleriyle klinik araştırmalar şubesi, gözlemsel ilaç çalışmaları bölümüne sunuldu ve izin alındı. Çalışma için seçilen hastalara ve ailelerine çalışma hakkında, hem yazılı, hem de sözel olarak bilgi verildi. Çalışmamıza katılmak için gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onay formu imzalayanlar çalışmaya alındı.

3.2. Çalışma Dizaynı, Hastaların Randomizasyonu ve Grupların Tedavi Rejimleri

Bugüne kadar eradikasyon ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle HP (+) tüm bireyler yada HP (+) ve dispeptik semptomu olan hastaların çalışmaya alındığı görüldüğünden, hastanemize Haziran 2009 ve Kasım 2010 tarihleri arasında, dispeptik semptomlar nedeniyle, Dahiliye ve Gastroenteroloji polikliniğine başvuran veya Gastroenteroloji kliniğinde yatırılan 18 yaşın üzerinde, hızlı üreaz testi, dışkı antijen testi, histopatoloji veya üre nefes testi ile HP pozitifliği gösterilmiş ve daha önce hiç HP eradikasyon tedavisi almamış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Geçirilmiş mide operasyonu öyküsü olanlar, son 4 hafta içinde PPI, H₂ reseptör blokörleri, NSAİİ, ve antibiyotik kullanmış olan ve antibiyotik alerjisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, ardı ardına geliş sırasına göre, sırayla gruplara alınarak randomize edilerek 5 tedavi grubuna ayrıldı.

Grup 1. Klaritromisin 500 mg 2x1, Amoksisilin 1000 mg 2x1 ve Pantoprazol 40 mg 2x1, (14 gün)

Grup 2. Amoksisilin 1000 mg 2 x 1, Metranidazol 500 mg 2x1, Pantoprazol 40 mg 2x1, (14 gün)

Grup 3. Bizmut 300 mg 4 x 1, Metranidazol 500 mg 3 x 1, Tetrasiklin 500 mg 4x1, Pantoprazol 40 mg 2x1 (14 gün)

Grup 4. Amoksisilin 1000 mg 2 x 1, Pantoprazol 40 mg 2x1—5 gün, daha sonra Tetrasiklin 500 mg 4x1, Metranidazol 500 mg 2x1, Pantoprazol 40 mg 2x1—5 gün

Grup 5. Tetrasiklin 500 mg 4x1, Amoksisilin 1000 mg 2x1, Metranidazol 500 mg tb 2x1 ve Pantoprazol 40 mg 2x1- 10 gün tedavileri başlandı.

Daha önceki çalışmalar artmış klaritromisin direnci nedeniyle, klaritromisin içeren rejimlerin eradikasyon oranının düştüğünü bildirildiğinden (9-11), ve ülkemizde klaritromisin direnci yaklaşık % 50 oranda bildirildiğinden (12), sequential ve concomitant tedavilerde protokole klaritromisin yerine, tetrasiklin kullanıldı. Ayrıca tetrasiklin içeren sequential tedavi ile standart 3' lü tedavi arasında yan etkiler bakımından anlamlı bir farklılık bildirilmiyordu (8).

Standart 3' lü tedavide klaritromisin çıkarılmamasının nedeni ise, oldukça düşük eradikasyon oranları bildirilen ve halen birinci basamak sağlık kuruluşlarında en sık kullanılan rejimlerden birisi olduğundan, bu rejimin bölgemizdeki durumunu belirlemek idi.

Tedavideki toplam tablet sayısının en az % 80' ini kullananlar, tedaviyi tamamlamış kabul edildi. Eradikasyon oranları değerlendirilirken per protokol kullanıldı.

Tedavinin bitiminden en az 6 hafta sonra da hastalar kontrole çağırıldı, üre nefes testi ile HP' nin eradike olup olmadığına bakıldı. ÜNT' nin negatif olması başarılı eradikasyon kabul edildi.

3.3. Çalışmada Kullanılan Testlerin Prosedürleri

Çalışmamıza katılan ve üre nefes testi yapılacak hastalardan, testten önce en az 6 saat aç kalmaları istendi. Test öncesinde hastaya 1µCi C¹⁴ üre kapsülü (HeliCap, Kibion uppsala, Sweden), 50 mL su ile içirildi. 15 dakika sonra kartuşun (Heliprobe BreathCard, Kibion uppsala, Sweden) zarfı açılarak çıkarıldı. Nefes toplayıcı kuru kartuş sistemi kullanılarak, kartuşun ağız kısmındaki indikatörün rengi turuncudan sarıya dönene kadar yaklaşık 5 dakika süreyle hastalara üfletildi. İndikatör renk değiştirdiğinde kartuş C¹⁴ üre nefes testi cihazına (Heliprobe-analyser, Wedholm medical) yerleştirildi. Hesaplanan sonuç ekranda 0, 1, 2 olarak izlendi. 0: enfeksiyon yok, 1: şüpheli, 2: enfeksiyon var olarak değerlendirildi (Resim 1).

Çalışmamızda gaita antijen testinde, HP pozitifliğini saptamak amacı ile hızlı bir test olan HP Ag one step (Rapid Strip HPSA, Meridian Bioscience Europe, Milano-İtalya) testi de kullanıldı. Bu test hızlı kalitatif immünokromotografik esaslı immünoassay yöntemiyle gaitada HP proteinlerini tespit etmektedir. Bu metodla HP tayini için anti-human Ig G, işaretli konjugat ve monoklonal antikorlar kullanılmaktadır.



Resim 1. Solda üre nefes testi cihazı, ortada üre kapsül, sağda nefes toplayıcı kuru kartuş

Bu test prosedüründe içinde tampon bulunan bir plastik şişe (flakon) ve reaksiyonun izlendiği bir test kartı bulunur. Hastadan alınan gaita örnekleri, plastik şişenin vidalı kısmından açılıp gaitanın üç farklı yerine dokundurularak 5-6 mm. büyüklüğündeki bir miktarın plastik şişe içine alınması sağlandı. Vidalı plastik şişe sıkıca kapatıldı. Şişe içindeki ekstraksiyon tamponunun örnekle karışması için çalkalandı. Test kartı poşetinden çıkarıldı. Plastik şişenin ucu kırılarak test kartının ucundaki boşluğa 4 damla damlatıldı. Sonuçlar 5 dakika sonra okundu (Resim 2).

C (kontrol) çizgisinin hizasında, sadece mavi bir çizgi bant şeklinde gözleendiğinde test negatif olarak değerlendirildi. Mavi çizgiye ilaveten pembe-kırmızı bir çizgi gözleendiğinde ise test pozitif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastaları muayene eden klinisyen özofagogastroduodenoskopi gereksinimi ve isteminde bulunmuş ise, bu hastalara 8 saatlik açlık sonrasında özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Bu işlem xylocain ile lokal farenks anestezisini takiben Fujinon marka endoskoplara uygulandı. Hızlı üreaz testi ve gerekli ise histopatolojik değerlendirme için biyopsi örneği alındı. Endoskopik olarak alınan materyal üre (60.06 g./mol) ve saf su ile steril şartlarda hazırlanan sıvı üre besiyerleri 2 cc. lik steril tüplere dağıtıldı. Tüpler steril pamuklarla kapatıldı. Alınan materyaller, içinde besiyeri bulunan tüplere eklenip, üzerlerine 1 damla fenol kırmızısı damlatıldı. 15 dk beklenip rengin değişmemesi negatif, pembe-kırmızıya dönüşümü pozitif olarak kabul edildi. (Resim 3). Hızlı üreaz testi pozitif olan hastalar çalışmaya alındı.



Resim 2. Gaita antijeni testi (solda negatif, sağda pozitif sonuç).

Alınan endoskopik biyopsi materyalleri normal rutin histopatolojik takiplerden geçirildi ve parafin bloklardan kesitler yapılarak Giemza boyasıyla boyandıktan sonra histopatolojik inceleme yapıldı. Biyopsi materyalleri HP varlığı ve morfolojik değişiklikler

açısından değerlendirildi. Histopatolojik olarak HP pozitifliği saptanan veya saptanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.



Resim 3. Hızlı Üreaz Testi (solda negatif, sağda pozitif sonuç)

3.4. Eradikasyon Başarısının Değerlendirilmesi

Eradikasyon başarı oranları ‘per’ ve/veya ‘intent to treat’ protokolleri kullanılarak hesaplandı. ‘Intent-to-treat’ değerlendirmede tedavi başlanan tüm hastalar, ‘per-protokol’ değerlendirmede protokolleri tamamlayan hastalar değerlendirmeye alındı.

Bir çalışma süresince çeşitli nedenlerle hastalar çalışmayı bırakabilirler. Buna yol açan nedenler çalışma protokolü ihlali, hastanın yan etkiler ya da tedaviden memnun olmaması nedeni ile izleme gelmemesi, temas kurulamaması gibi nedenler olabilir. Eğer bu hastalar (eksilen hastalar), eksik izlem nedeni ile değerlendirilmeye alınmazlarsa; belki de o ilaca ait bir sorun etkinlik değerlendirmesine alınmamış olabilir. Örneğin, A ilacı alan 20 hastadan 18

tanesi çalışmayı tamamlamış ve 10 tanesinde olumlu etki izlenmiştir. B ilacı alan 20 hastalık grupta ise 10 hasta ilaca bağlı yan etkiler nedeni ile çalışmayı erkenden bırakmak zorunda kalmış, çalışmaya devam eden 10 hastadan 8 tanesi ise olumlu yanıt vermiştir. Eğer, çalışma dışı kalanlar dışarıda bırakılırsa A grubunda başarı oranı 10/18 (%55), B grubunda ise 8/10 (%80) olur. Yani B ilacı A'dan iyidir. Bu tip analize **per-protokol analiz** (protokole göre analiz) denir. Halbuki gerçek yaşamda, ilacı yan etki nedeni ile bırakanların çok olması ilacın başarısızlığını gösterir. Bu nedenle aslında A grubunda başarı 10/20 yani %50, B grubunda ise 8/20 Yani %40'tır. Yani A ilacı B'den iyidir. Bu tip analize **intent-to treat analiz** (tedavi amacına yönelik analiz) denir. Bu nedenlerle dolayı bizde çalışmamızda eradikasyon başarı oranlarını her iki protokolü de kullanarak hesapladık.

3.5. İstatiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Scientific Packages for Social Sciences) programının 10.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Chi-kare testi, oneway anova ve student T-testi kullanıldı. Tüm analizler SPSS 10.0 for Windows istatistik programında % 95 güven düzeyinde yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 18-78 yaş arası toplam 500 hastanın yaş ortalaması 43.2±15.6 yılı idi. Tüm hastaların 213' ü (% 42.6) erkek, 287' si (% 57.4) kadındı.

Tedavi gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 3 ve 4' te verilmiştir.

Tablo 3. Grupların Yaş Dağılımı

Protokoller	Ort. Yaş ± Std. Sapma	Minimum yaş	Maximum yaş
KAP	43.1±16.4	18	78
MAP	42.9±16.4	18	78
BİZMUT	43.7±15.8	18	76
SEQUENTIAL	40.7±14.5	18	78
CONCOMİTANT	45.6±14.8	18	78
TOPLAM	43.2±15.6	18	78

Tablo 4. Grupların Cinsiyet Dağılımı

Protokoller	n	cinsiyet	
		Erkek (n, %)	Kadın (n, %)
KAP	100	39 (% 39)	61 (% 61)
MAP	100	45 (% 45)	55(% 55)
BİZMUT	100	43 (% 43)	57 (% 57)
SEQUENTIAL	100	49 (% 49)	51 (% 51)
CONCOMİTANT	100	37 (% 37)	63 (% 63)
TOPLAM	500	213 (% 42.6)	287 (% 57.4)

p: 0.443

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (yaş için oneway anova, $p=0.28$, cinsiyet ve sigara kullanımı için Chi-Kare testi kullanıldı ve sırası ile $p=0.44$ ve $p=0.14$ saptandı).

500 hastanın 437 (% 87.4)'si verilen protokolleri tamamladı. 63 (% 12.6) hasta ise protokolü tamamlayamadı. Protokollerin tamamlanma oranları Tablo 5' te verilmiştir. Buna göre, oran olarak en yüksek tedavi uyumu % 96 ile MAP protokolünde, en düşük tedavi uyumu ise % 80 ile Bizmut içeren 4' lü tedavi protokolünde idi.

Tablo 5. Grupların protokolü tamamlama durumu

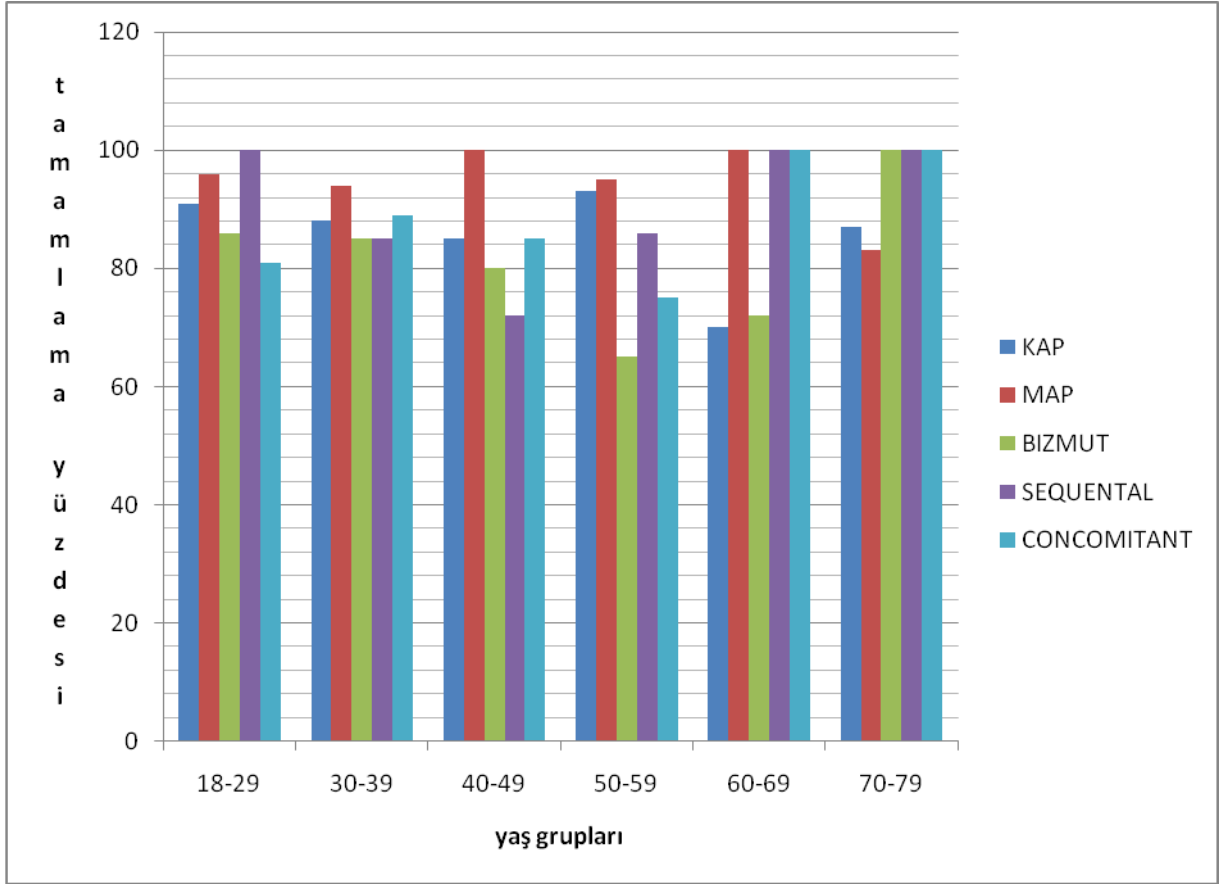
Protokoller	Protokolün Tamamlanması	
	Tamamladı (n, %)	Tamamlamadı (n, %)
KAP	87 (% 87)	13 (% 13)
MAP	96 (% 96)	4 (% 4)
BİZMUT	80 (% 80)	20 (% 20)
SEQUENTIAL	88 (% 88)	12 (% 12)
CONCOMİTANT	86 (% 86)	14 (% 14)
TOPLAM	437 (% 87.4)	63 (% 12.6)

Çalışmaya alınan hastalar ayrıca yaş gruplarına göre de 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 şeklinde tedaviye uyum açısından değerlendirildi. Protokollerini tamamlama oranları Grafik 1 de verildi.

Eradikasyon başarı oranları per protokol ve intent to treat değerlendirme kullanılarak hesaplandı. İntent-to-treat değerlendirmede tedavi başlanan tüm hastalar, per-protokol değerlendirmede protokolleri tamamlayan hastalar değerlendirmeye alındı.

Per protokolüne göre; grupların eradikasyon oranları değerlendirildiğinde, tüm gruplarda ÜNT' de % 1.1 - % 2.5 arasında şüpheli sonuç rapor edildi, bunlar başarılı eradikasyon grubuna dahil edilmedi. Sadece negatif ÜNT sonucu eradikasyon kabul edildi. Buna göre; KAP protokolünün eradikasyon başarıları % 48.3, MAP protolünün eradikasyon başarıları % 54.2, Bizmut temelli protokolün eradikasyon başarıları % 77.5, sequential

protokolün başarısı % 79.5 ve concomitant protokolünün başarısı ise % 83.7 idi. Grupların per-protokole göre eradikasyon oranları Tablo 6’ da verilmiştir.



Grafik 1. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Protokollerini Tamamlama Oranları

İntent to treat protokolüne göre; grupların eradikasyon oranları değerlendirildiğinde , tüm gruplarda, ÜNT’ de % 1 - % 2 arasında şüpheli sonuç rapor edildi. Bu grup değerlendirmeden çıkarıldığında; KAP protokolünün eradikasyon başarısı % 42, MAP protolünün eradikasyon başarısı % 52, Bizmut temelli protokolün eradikasyon başarısı % 62, sequential protokolün başarısı % 71 ve concomitant protokolünün başarısı ise % 72 idi. Grupların eradikasyon oranları Tablo 7’ de verilmiştir.

Hem per protokollerini hem de intent to treat değerlendirme üzerinden gruplar kendi aralarında ayrı ayrı kıyaslandığı zaman KAP ve MAP’ın birbirine üstünlüğü saptanmadı. KAP ve MAP diğer 3 tedavi protokolü ile (Bizmut temelli protokol, sequential ve concomitant protokol) ayrı ayrı karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak bu üç tedavi protokolü KAP ve MAP protokollerine üstün saptandı ve Bizmut temelli protokol, sequential ve concomitant

protokolleri birbirleri ile kıyaslandığı zaman istatistiksel olarak birbirlerine anlamlı bir üstünlük saptanmadı. Tedavi protokollerinin birbiri ile karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanıldı ve p değerleri Tablo 8 de verilmiştir.

Tablo 6. Grupların eradikasyon başarı oranları (Per protokolüne göre)

Protokoller	Üre nefes testi		
	Negatif (Eradike oldu)	Şüpheli	Pozitif (Eradike olmadı)
KAP	42 (% 48.3)	1.1 (% 1.1)	44 (% 50.6)
MAP	52 (% 54.2)	2 (% 2.1)	42 (% 43.8)
BİZMUT	62 (% 77.5)	2 (% 2.5)	16 (% 20)
SEQUENTIAL	71 (% 80.7)	1 (% 1.1)	16 (% 18.2)
CONCOMİTANT	72 (% 83.7)	1 (% 1.2)	13 (% 15.1)
TOPLAM	299 (% 68.4)	7 (% 1.6)	131 (% 30)

Per-protokolüne göre eradikasyonun başarılı olduğu hastalar ile başarılı olmadığı hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Eradike olanlar ve eradike olmayanların yaş, cins ve sigara kullanımı Tablo 9’ da verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda en sık oluşan yan etkiler yönünden değerlendirildi ve oluşan yan etki sayısı Tablo 10’ de verildi. Toplam yan etki sayılarına bakıldığı zaman en az yan etki olarak baş ağrısı ve en fazla yan etki olarak tat bozukluğu saptandı.

Tablo 7. Grupların eradikasyon başarı oranları (İntent-to-treat protokolüne göre)

Protokoller	Üre nefes testi			
	Negatif (Eradike oldu)	Şüpheli	Pozitif (Eradike olmadı)	Tamamlamayan (Bilinmiyor)
KAP	42 (% 42)	1 (% 1)	44 (% 44)	13 (% 13)
MAP	52 (% 52)	2 (% 2)	42 (% 42)	4 (% 4)
BİZMUT	62 (% 62)	2 (% 2)	16 (% 16)	20 (% 20)
SEQUENTIAL	71 (% 71)	1 (% 1)	16 (% 16)	12 (% 12)
CONCOMİTANT	72 (% 72)	1 (% 1)	13 (% 13)	14 (% 14)
TOPLAM	299 (% 59.8)	7 (% 1.4)	131 (% 26.2)	63 (% 12.6)

Protokoller arası p değerleri

protokoller	p değeri	
	per protokol	intent-to-treat
KAP-MAP	0.38	0.10
KAP-BİZMUT	<0.001 *	<0.001 *
KAP-SEQUENTIAL	<0.001 *	<0.001 *
KAP-CONCOMİTANT	<0.001 *	<0.001 *
MAP-BİZMUT	<0.01 *	<0.001 *
MAP-SEQUENTIAL	<0.001 *	<0.001*
MAP-CONCOMİTANT	<0.001 *	<0.001 *
BİZMUT-SEQUENTIAL	0.73	0.40
BİZMUT-CONCOMİTANT	0.38	0.48
SEQUENTIAL-CONCOMİANT	0.58	0.92

Chi-square test. (* p<0.05)

Tablo 9. Eradike edilen ve edilemeyen hastaların yaş, cinsiyet ve sigara kullanım durumu

	yaş	cinsiyet		sigara	
		Kadın (n, %)	Erkek (n, %)	içenler (n, %)	içmeyenler (n, %)
Eradike olanlar	43.2 ± 16.7	183 (% 61.2)	116 (% 38.8)	32 (% 10.7)	267 (% 89.3)
Eradike olmayanlar	43.1 ± 14.3	68 (% 51.9)	63 (% 48.1)	21 (% 16.0)	110 (% 84.0)

cinsiyet dağılımı chi-square test, p=0.07; yaş ortalaması Student-T-test, p=0.95; sigara kullanımını T-testi kullanıldı, p=0.12

Tablo 10. Protokollerdeki Yan Etki Sayısı

protokoller	Bulantı-kusma	İshal	Baş ağrısı	Abd.rahatsızlık hissi	Tat bozukluğu
KAP	21	20	4	9	37
MAP	8	5	8	8	18
BİZMUT	26	14	12	15	34
SEQUENTIAL	15	14	7	8	21
CONCOMİNANT	18	10	13	15	28
TOPLAM	88	63	44	55	138

5. TARTIŞMA

Helikobakter pylori eradikasyonunda, birçok tedavi protokolü olmakla beraber, her toplumda uygulanabilecek, ortak, mükemmel bir tedavi rejimi yoktur. Her bölgenin HP prevalansı, antibiyotik dirençleri ve klinik gözlemleri, hangi hastaya en uygun tedavi verileceğini belirlemelidir. Biz de bu çalışmada iç anadolu bölgesinin büyük bir bölümüne hitap eden hastanemizde, dispepsili hastalar üzerinde toplam 5 rejimin eradikasyon başarılarını değerlendirdik.

Başarılı bir rejimden söz edebilmek için o rejimin % 80 eradikasyon başarısına ulaşması gereklidir. Önceki bazı çalışmalar non-ülser dispepsili hastalarda peptik ülserli hastalara göre HP eradikasyon oranının % 10 daha düşük olduğunu göstermiştir (121,122). Bizim çalışma hastalarımız hem peptik ülserli hastaları hem de eradikasyonun daha güç olduğu bildirilen bu non-ülser dispepsili grubu ve araştırılmamış dispepsili hasta grubunu kapsamaktadır.

Bugünkü bilgilerimize göre rejimlerde farklı PPI' ların kullanılması eradikasyon başarısını etkilememekte, artmış antibiyotik dirençleri HP eradikasyon başarısızlığında major bir problem yaratmaktadır. Ülkemizde HP için klaritromisin direnci % 20-40 olarak bildirilmektedir (123,124). Yine metranidazol direnci de gelişmekte olan ülkelerde yaygın kullanım sebebiyle % 60-80' lere ulaşmaktadır. Amoksisiline direncin % 1' in altında olması ise çoğu protokolda bu ilacın protokole girmesini sağlamaktadır.

Bizim sonuçlarımıza göre, hem per protokolda, hem de intent-to-treat analizde, KAP ve MAP protokolü % 80 eradikasyon başarısına ulaşamadı, bu oranın belirgin altındaydı. Bizmut içerikli protokol de % 80' in altında idi. Concomitant ve sequential protokoller ise per protokolda % 80 üzerinde, intent to treat analizde % 80 e yakın oranda idi. İstatistiksel olarak concomitant, sequential ve Bizmut temelli protokol, KAP ve MAP protokolüne göre üstündü. KAP ile MAP kendi aralarında istatistiksel fark yoktu. Yine concomitant, sequential ve Bizmut temelli protokolün de kendi aralarında istatistiksel fark yoktu.

Bu sonuçlar ülkemizde KAP ve MAP protokollerinin HP eradikasyon başarısının artık % 50' ler civarında oldukça düşük rakamlara indiğini göstermektedir. Ülkemizdeki 3637 hastayı kapsayan çalışmaların meta-analizinde klasik 3' lü tedavinin son yıllarda etkili olmadığı, düşük eradikasyon oranına (% 68,8) neden olduğu gösterilmiştir. Bu oran özellikle 2004-2005' te % 55-61' dir (10). 2008' de Uygun ve arkadaşlarının standart 3' lü tedavide eradikasyon oranını intent to treat % 58, per protokol % 63 bildirmişlerdir (13). Bizim sonucumuz da ülkemiz için son yıllardaki literatürle uyumludur. Bu nedenle klaritromisin

içeren standart 3' lü tedavilerin ampirik kullanımı HP prevalansının yüksek olduğu ülkemizde tartışılır hale gelmiştir. Klinik çalışmalarda PPI, amoksisilin, metranidazol kombinasyonunun ikinci seçenek tedavide global eradikasyon oranı % 64 olarak bildirilse de (125), bu oran bizim çalışmamızda daha düşüktür. Yani bölgemizde amoksisilin, PPI ve klaritromisin protokolünde, klaritromisin yerine metranidazolun gelmesi de eradikasyon başarısını çok fazla değiştirmemektedir. Maastrich III konsensus raporuna göre standart 3' lü tedaviler klaritromisin direnci % 15-20' nin altında, metranidazol direnci % 40' in altında ise ilk seçenek ampirik tedavide önerilmektedir.

Bizmut temelli 4' lü tedavi çalışmamızda % 80 eradikasyon başarısına ulaşmasa da, KAP ve MAP protokolüne üstün bulunmuştur. Bizmut, PPI, tetrasiklin ve metranidazol içeren protokolün, ilk seçenek tedavi yetersizliğinde etkinliği % 75.8 olarak bildirilmektedir (126). Bizim çalışmamızda intent to treat oran % 62, per protokol oran % 77.5' dir. Çalışmamızda intent to treat ve per protokol arasındaki fark, en fazla bu protokoldedir. Bunun nedeni Bizmut temelli protokole hasta uyumsuzluğunun % 20 oranda olmasıdır. Bu protokol aynı zamanda toplam yan etki sayısının en fazla olduğu protokoldür. Ancak KAP ve MAP' a göre daha kabul edilebilir eradikasyon oranına sahiptir.

Birleşik ve ardışık tedavilerde eradikasyon başarısı per protokoldedir % 80' in üzerinde bulundu. İtalyan kılavuzlarında sequential tedavinin standart tedaviye alternatif olarak, ampirik kullanımda ilk seçenek olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. Ülkemizde yine Uygun ve arkadaşlarının çalışmasında 7+7; 14 günlük tedavide sequential tedavinin eradikasyon oranı intent to treat % 72.6, per protokol % 80.1 bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda sequential rejimde bu oranlar sırasıyla % 71; % 80.7 olup, bu rakamlara çok yakındır. Ancak bizim çalışmamızın farkı tedavi süresinin 5+5;10 gün olmasıdır. Concomitant rejimin eradikasyon oranları da sequential rejime benzer idi. Bu rejimin farkı ilaçların tümünün birden alınmasıdır. Essa ve ark., meta-analizlerinin yorumunda, concomitant rejimlerin efektif ve 3' lü tedaviye alternatif olduğu, ayrıca sequential rejimden daha az kompleks olduğunu bildirmişlerdir (127).

Tedaviyi tamamlama oranı en yüksek rejim MAP protokolü, daha sonra sırasıyla sequential, KAP, concomitant rejim, en düşük ise Bizmut temelli protokoldedir.

HP eradikasyonu sağlanan grupta sigara kullanımı daha az oranda, eradikasyon olmayanlarda sigara içme oranı fazla oranda idi. Ancak bu farklılık istatistiksel anlamlılık göstermedi.

Tüm rejimler ele alındığında, gözlenen yan etki en fazla; ağızda tat bozukluğu, daha sonra sıklık sırasına göre, bulantı-kusma, ishal, abdominal rahatsızlık hissi ve baş ağrısı idi.

Toplam yan etki sayısı en fazla protokol ise Bizmut içeren protokol, daha sonra sırasıyla, KAP, concomitant, sequential, MAP protokolü idi.

Özetle bu sonuçlar bölgemizde, daha önce hiç tedavi almamış HP (+), non-ülser dispepsili hastalarda, ilk seçenek kullanımında, 5 farklı rejimin sonuçlarını objektif olarak göstermiştir ve HP eradikasyon oranlarında ki düşüş ve direnç sorunu nedeniyle, eradikasyon tedavisi vereceğimiz grubu iyi belirlememiz gerekir.

6. ÖZET

Amaç

Ülkemizde HP prevalansı yüksek olup, % 70-85 oranındadır. HP eradikasyonunda, birçok tedavi protokolü olmakla beraber, her toplumda uygulanabilecek, ortak, mükemmel bir tedavi rejimi yoktur. Biz de bu çalışmada bölgemizde non-ülser dispepsili hastalar üzerinde toplam 5 rejimin eradikasyon başarılarını değerlendirdik.

Materyal-Metod

HP (+) ve non-ülser dispepsili toplam 500 hasta randomize edildi. 1. gruba Klaritromisin 500 mg 2x1, Amoksisilin 1000 mg 2x1 ve Pantoprazol 40 mg 2x1, (14 gün)-KAP; 2. gruba Amoksisilin 1000 mg 2 x 1, Metranidazol 500 mg 2x1, Pantoprazol 40 mg 2x1, (14 gün)-MAP; 3. gruba Bizmut 300 mg 4 x 1, Metranidazol 500 mg 3 x 1, Tetrasiklin 500 mg 4x1, Pantoprazol 40 mg 2x1 (14 gün); 4. gruba Amoksisilin 1000 mg 2 x 1, Pantoprazol 40 mg 2x1—5 gün, daha sonra Tetrasiklin 500 mg 4x1, Metranidazol 500 mg 2x1, Pantoprazol 40 mg 2x1—5 gün; 5. gruba da Tetrasiklin 500 mg 4x1, Amoksisilin 1000 mg 2x1, Metranidazol 500 mg tb 2x1 ve Pantoprazol 40 mg 2x1- 10 gün verildi. Sonuçlar ilaçsız 2 hafta sonra üre nefes testi ile değerlendirildi.

Sonuçlar

Per protokol eradikasyon oranları; KAP % 48.3, MAP % 54.2, Bizmut temelli protokol % 77.5, sequential protokol % 79.5 ve concomitant protokol % 83.7 idi. Intent-to-treat eradikasyon oranları; KAP % 42, MAP % 52, Bizmut temelli protokol % 62, sequential protokol % 71 ve concomitant protokol % 72 idi. Bizmut temelli, sequential ve concomitant protokolün eradikasyon başarısı, KAP ve MAP protokolüne göre istatistiksel olarak üstün bulundu.

Tartışma

Bölgemizde KAP ve MAP rejiminin eradikasyon başarısı düşüktür ve kullanımları tartışmalıdır. Diğer rejimlerin, HP' nin ampirik tedavisinde artık ilk seçenek olarak kullanılması tartışılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pylori, tedavi rejimleri

6. ABSTRACT

Aim

Helicobacter pylori (HP) prevalence is high in our country and about % 70-85. Although there are many available HP eradication treatment protocols, there is no common, ideal treatment for all society. In our study, we evaluated the success of 5 eradication protocols on patients with non-ulcer dyspepsia.

Material-Methods

We randomized 500 patients with non-ulcer dyspepsia and HP positivity. Claritromycin 500 mg 2x1, amoxicillin 1000 mg 2x1 and pantoprazol 40 mg 2x1 for 14 days-CAP was given to the first group; Amoxicillin 1000 mg 2x1, metronidazole 500 mg 2x1 and pantoprazol 40 mg 2x1 for 14 days-MAP was given to the second group; Bismuth 300 mg 4x1, metronidazole 500 mg 3x1, tetracycline 500 mg 4x1 and pantoprazol 40 mg 2x1 for 14 days was given to the third group ; fourth group was given amoxicillin 1000 mg 2x1 and pantoprazol 40 mg 2x1 for 5 days and then tetracycline 500 mg 4x1, metronidazole 500 mg 2x1 and pantoprazol 40 mg 2x1 for 5 days; fifth group was given tetracycline 500 mg 4x1, metronidazole 500 mg 2x1, amoxicillin 1000 mg 2x1 and pantoprazol 40 mg 2x1 for 10 days. The results were evaluated with urea-breath test after 2 weeks of treatment cessation.

Results

Per protocol eradication rates for each group are; % 48.3 for CAP, % 54.2 for MAP, % 77.5 for bismuth based protocol, % 79.5 for sequential protocol and % 83.7 for concomitant protocol. Intent-to-treat eradication rates are; % 42 for CAP, % 52 for MAP, % 62 for bismuth based protocol, % 71 for sequential protocol and % 72 for concomitant protocol. Eradication rates of bismuth based, sequential and concomitant protocols are statistically significant than CAP and MAP protocols.

Discussion

Eradication rates of CAP and MAP protocol is low in our region and their usage is controversial. In the empirical treatment of HP, the other protocols should be discussed as a first line treatment.

Keywords: Helicobacter Pylori, treatment protocol

7. KAYNAKLAR

- 1-Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175–86.
- 2-Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2):33.
- 3-Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449–61
- 4-Goodman KJ, Cockburn M. The role of epidemiology in understanding the health effects of *Helicobacter pylori*. *Epidemiology* 2001; 12(2): 266-71
- 5-Deschryver AA, Van Winckel MA. *Helicobacter pylori* infection: Epidemiology and occupational risk for health care. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30(5):457-63.
- 6-Özden A, Bozdayı G, Özkan M, Köse KS. Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:156-8.
- 7-Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö, Çetinkaya H, Soylu K. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992;3(4): 664-8.
- 8-Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Bazzoli F, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81.
- 9-Gisbert JP, Pajares JM. Review article; C-urea breath test in th diagnosis of *Helicobacter pylori* infection –a critical review. *Alim Pharm Ther* 2004;20:1001-17.
- 10-Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Cemil Savaş M, Şimşek İ. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006;28(11):1960-6.
- 11-Bazzoli F. Evolving concepts in the optimizing of *Helicobacter pylori* therapy. *Scientific Sessious Handouts Digestive Disease Week Orlando 17-22 May-2003*:265-68.
- 12-Realdi G, Dore MP, Piana A, Atzei A, et al. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies. *Helicobacter* 1999;4:106-12.
- 13-Uygun A, Kadayıfçı A, Yeşilova Z, Safali M, et al. Comparison of sequential and standart triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication:a 14 day, open label, randomized, prospective, paralel arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* 2008;30:528-34.
- 14-Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, at al. Sequential and Concomitant Therapy with 4 Drugs are Equally Effective for Eradication of *H. pylori* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct 3. [Epub ahead of print].

- 15-Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009 Apr;14(2):109-18.
- 16-Uygun A, Kadayifci A, Yeşilova Z, Safali M, et al. Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin Ther*. 2008 Mar;30(3):528-34.
- 17-Wirth T, Wang X, Linz B, Novick RP, et al. Distinguishing human ethnic groups by means of sequences from *Helicobacter pylori*: lessons from Ladakh. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101:4746–51.
- 18-Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science*, 2003;299:1582-5.
- 19-Peter Borriello, Patrick R Murray, Guido Funke. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10th Edition, Bacteriology, ASS Press, 2006;2:1563-90.
- 20-NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA*, 1994; 272:65–9.
- 21-Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993; 22(1):15-19.
- 22-E Vega, Teresa I Cortiñas, Claudia M Mattana, Humberto J Silva, et al. Growth of *Helicobacter pylori* in Medium Supplemented with Cyanobacterial Extract. *Alba J Clin Microbiol*. 2003 December;41(12):5384–88.
- 23-Köksal F, Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *Helicobacter pylori* İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İkinci baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
- 24-Dunn BE, Cohen B, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720- 41.
- 25-The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut*, 1997;41:8–13.
- 26-Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 1996;100 (Suppl 5A): 12-17.
- 27-RJ Owen. *Helicobacter pylori* species classification and identification. *British Medical Bulletin*. 1998;54:17-30.

- 28-Hazell SL, Andrews RH, Mitchell HM, Daskalopoulos G. Genetic relationship among isolates of *Helicobacter Pylori*: evidence for the existence of *Helicobacter pylori* species-complex. FEMS Microbiol Lett. 1997;150:27-32.
- 29-Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(Suppl 2): 33-9.
- 30-Türk Gastroenteroloji Vakfı. Gastroenteroloji. İç:Özden A,editör. *Helicobacter pylori*. Fersa Matbaacılık; Eylül 2002:113-26.
- 31-Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175-6.
- 32-Forman D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther.1995;9(suppl2):71-6.
- 33-Mitchell HM, Lee A, Carrick J. Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists:further evidence to support person to person transmission of *Campylobacter pylori*. Scand J Gastroenterology.1989;24:396-400.
- 34-Logan RP H, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2001;323:920-2.
- 35-Megraud F.Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection.Gastroenterol Clin North Am. 1993;22(1):73-88.
- 36-Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology Clinics of North America 2000;29:559-79.
- 37-Ndip RN, Malange AE, Akoachere JF, MacKay WG, et al. *Helicobacter pylori* antigens in the feces of asymptomatic children in the Buea and Limbe health districts of Cameroon: a pilot study. Trop Med Int Health 2004;9:1036-40.
- 38-Cataldo F, Simpoire J, Greco P, Ilboudo D, et al. *Helicobacter pylori* infection in Burkina Faso: an enigma within an enigma. Dig Liver Dis 2004;36:589-93.
- 39-Abasıyanık MF, Tunç M, Salih BA. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Nov;50(3):173-7.
- 40-Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. Science, 2003;299:1582-5.
- 41-Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. Nature 2007;445:915-8.
- 42-Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D. The mother as source of *Helicobacter pylori* infection. Epidemiology 2006;17:332-4.

- 43-Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005;133:645–52.
- 44-McCallion WA, Murray LJ, Bailie AG, Dalzell AM, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut* 1996;39:18–21.
- 45-Bardhan PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clin Infect Dis* 1997;25:973–8.
- 46-Kalach N, Gergeret M, Benhamou PH, Dupont C, et al. High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* strains in children. *J Clin Microbiol* 2001;39:394–7.
- 47-Roger A Feldman, A James P Eccersley, Jeremy M Hardie. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to- infection ratio *British Medical Bulletin* 1998;54:39-53.
- 48-Q Song, T Lange, A Spahr, G Adler, at al. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. *J. Med. Microbiol.* 2000;49:349-53.
- 49-LB Polish, JM Douglas Jr, AJ Davidson, GI Perez-Perez, at al. Characterization of risk factors for *Helicobacter pylori* infection among men attending a sexually transmitted disease clinic: lack of evidence for sexual transmission. *J Clin Microbiol.* 1991 October; 29(10):2139-43.
- 50-Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283–97.
- 51-Goodwin C. Duodenal Ulcer, “*Camylobacter Pylori*, and The Leaking Roof” Concept, *Lancet*, 1988;2:1467-9.
- 52-Bujanover Y, Reif S, Yahav J. *Helicobacter Pylori* and Peptic Disease in the Pediatric Patients. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1996;43:213-29.
- 53-Michael JGF. *Helicobacter pylori* infection: an overview. *British Medical Bulletin* 1998; 54(1):1-6.
- 54-Censini S, Lnage C, Xiang Z, Crabtree JE, G, at al. A pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996 ;93:14648-53.
- 55-Oliveira AG, Santos A, Guerra JB, Rocha GA, at al. BabA2 and cagA-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with duodenal ulcer and gastric carcinoma in Brazil. *J.Clin Microbiol.* 2003;41:3964-6.

- 56-Querioz DM, Mendes EN, Carvalho AS, Rocha GA, et al. Factors associated with *Helicobacter pylori* by a cagA positive strain children. J Infect Dis. 2000; 181:626-30.
- 57-Cover TL, Blanke SR. Helicobacter pylori VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. Nat Rev Microbiol. 2005;3:320-2.
- 58-Montecucco C, Bernard M. Immunosuppressive and proinflammatory activities of the VacA toxin of *Helicobacter pylori*. J Exp Med. 2003;198:1767-71.
- 59-Gusmao VR, Mendes EN, Querioz DM, Rocha GA, et al. VacA genotypes in *Helicobacter pylori* strains isolated from children with and duodenal ulcer in Brazil. J Clin Microbiol. 2000;38:173-8.
- 60-Oflat FO, Zheng Q, Oleastro M, Voland P, et al. Correlation of the *Helicobacter pylori* adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. FEMS Immunol Med Microbiol. 2005;44:151-6.
- 61-Unemo M, Aspholm-Hurtig M, Ilvert D, Bergstrom J, et al. The sialic binding SabA adhesin of *Helicobacter pylori* is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. J Biol Chem. 2005;280:15390-7.
- 62-Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2005; 10(Suppl1):14-20.
- 63-Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of the pylori. Gastroenterology. 2005;128:833-48.
- 64-Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 1997;11:11-20.
- 65-Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection-other species. *Helicobacter*. 2006;11:46-51.
- 66-Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease (review). Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(suppl 2):59-69.
- 67-Sipponen P, Varis K, Fraki O. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patient with or without chronic gastritis. Scand J Gastroenterol 1990;25:966-73.
- 68-Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH. Eds. SleisengerFordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Philadelphia: Saunders. 1998:620-78.
- 69-Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis. In Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL,

- Powell DW, Schafer AI. eds. Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: Saunders. 2000:671-5.
- 70-Khulusi S, Badve S, Patel P. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: Role of *Helicobacter pylori*, gastric acid and ulceration. Gastroenterology 1996;110:452-8.
- 71-Hogan DL, Raiper RC, Dreilinger A. Duodenal bicarbonate secretion: Eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. Gastroenterology. 1996; 110:705-16.
- 72-Sandıkçı MU, Doran F, Köksal F, Sandıkçı S, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population.. Br J Clin Pract. 1993 Jul-Aug;47(4):187-9.
- 73-Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, DiMagno EP, et al. Gastric Adenocarcinoma and *Helicobacter Pylori* Infection. J Natl Cancer Inst. 1991;83:1734-9.
- 74-Wong BCY, SK Ching Lam SK. *Helicobacter Pylori* Infection and Gastric Cancer. Honkong Med J. 1999;5:1975-9.
- 75-Ruiz B, Correa P, Foniham ETH, Ramaknshnan T. Antral atrophy, *Helicobacter pylori*, colonization and gastric pH. Am J Clin Pathol.1996;101-5.
- 76-Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes and growth factors. Hum Pathol. 1994;25:968-81.
- 77-Houben GMP, Stockbrugger RW. Bacteria in etiopathogenesis of gastric cancer. A review. Scand J Gastroenterol. 1995;suppl 212:13-8.
- 78-Parsonnet J, Friedmann GD, Wandersteen DP, Cheng Y. *Helicobacter Pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1992;325:1127-31.
- 79-Peek R, Miller GG, Tham KT. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CagA + *Helicobacter pylori* strains. Lab Invest. 1995;71:1237-41.
- 80-Demirel AH, Öngören AU, Kapan M, Caydere M, et al. Mide Kanseri ve Mide Lenfomasında *Helicobacter Pylori* Sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2006;5(2):90-3.
- 81-Collins R. Gastrointestinal Lymphomas, including Immunoproliferative Small Intestinal Disease. In Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management/Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger. 2002:453.

- 82-McGuigan JE. Peptic ulcer and gastritis. In: Ed by, Isselbach, Braunwald, Wilson, Martin, Faucis, Kasper. Harrison's Principles of Int Med. New York: Mc Graw Hill, Inc.2003:1649-65.
- 83-Sandmeier D, Benhattar J, Bouzourene H. The natural history of a gastric low grade B cell MALT lymphoma followed during 11 years treatment. J Clin Pathol.2002;55(7):548-50.
- 84- Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 1998;93:2330–8.
- 85-McGuigan JE: Peptic ulcer and gastritis. In: Ed by, Isselbach, Braunwald, Wilson, Martin, Faucis, Kasper. Harrison's Principles of Int Med. New York: Mc Graw Hill, Inc. 1994: 1363-82.
- 86-Trevisani L, Sartori S, Ruina M, Caselli M, et al. Touch cytology. A reliable cost-effective method for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis Sci. 1997;42(11):2299-303.
- 87-Salles N, Megraud F. Current Management of *Helicobacter pylori* Infections in the Elderly. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5(5):845-56.
- 88-Mello FF, Rocha AMC, Rocha GA, Bittencourt P, et al. Avaliação da cultura para o diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori* em crianças. In anais do XXIII Congresso de Microbiologia; 2005;11:23-5.
- 89-Özden A. *Helicobacter Pylori* 2006. Guncel Gastroenteroloji. 2006;10(5):287-91.
- 90-Mihmanlı M, Kabukçuoğlu F, Vartanesyan Z. *Helikobakter Pylori* tanısında histolojik inceleme ile CLO test yönteminin karşılaştırılması. Ulusal Cerrahi Dergisi, 1995;11:424-8.
- 91-Laine L, Chun D, Stein C. The influence of size or number of biopsies on rapid urease test results: a prospective evaluation. Gastrointest Endosc. 1996;43:49-53.
- 92-Katarzyna Dzier Anowska-Fangrat, Philippe Lehours, Francis Mégraud, Danuta Dzieranowska. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection.2006; Helicobacter 11 (Suppl.1): 6–13.
- 93-Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. Gut 2001; 48:287-9.
- 94-Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Guidelines for Management of *Helicobacter Pylori* Infection. Business Briefing European Gastroenterology Review 2005;996-9.
- 95-Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. Am J Gastroenterol. 2004;99:1833-55.

- 96-Örmeci N, Sarioğlu M, Sandıkcı M, Özütemiz Ö, et al. The effectiveness of omeprazole versus lansoprazole along with amoxicillin and clarithromycin in Turkish population with duodenal ulcer. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2003;49(2):147-53.
- 97-Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2001; 134:361-9.
- 98-Tytgat GNJ. Review article: treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence, 1994;8(4):359-68.
- 99-Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, Ohmann C, et al. Primary gastric B-cell lymphoma; results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:1191-202.
- 100-Fischbach W, Kolve-Goebeler ME, Dragosics B, Greiner A, et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy; experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34-7.
- 101-Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Vandenbroucke-Grauls CM, Appelmek BJ, et al. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of atrophic gastritis. *Scandinav J Gastroenterol* 1997;223:28-34.
- 102-Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49: 347-53.
- 103-Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, Inoue M, et al. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2003;94:235-9.
- 104-Ley C, Mohar A, Guarner J, Herrera-Goepfert R, et al. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:4-10.
- 105-Ahmet Aydın. *Helikobakter pylori* pozitif hastalar, kimi tedavi edelim ?. 25. UGH 2008, Adana.
- 106-Abdurrahman Kadayıfçı. *Helicobacter pylori*; Tedavide sorunlar ve protokoller. 25.UGH 2008, Adana.
- 107-Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.

- 108-Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *NEJM* 2001;344:967-73.
- 109-Metz D, Kroser JA. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999;28:971-85.
- 110-McColl K, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit 1-3 years after *Helicobacter pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95(1):101-5.
- 111-Laine L, Sugg JI. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2992-7.
- 112- Moayyedi P, Barthan C, Young L, Dixon MF, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-6.
- 113-Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53(1):12-20.
- 114-Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004;36:455-60.
- 115-Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352(9131):878
- 116-Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter* 2004;9:342-6.
- 117-Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, Ehira N, et al. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005;84,12:807-11.
- 118-Franchini M, Veneri D, *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006;17,2:712-7.
- 119-Özden A. Mikrop ve Mide Hastalıkları 1. Basım, Ankara, Fersa Matbaacılık. 2004;148-50.
- 120-Egan BJ, Marzi OZ, Connor H, Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008;13(Suppl. 1):35-40.
- 121-Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* therapy: First-line options and rescue regimen. *Dig Dis*. 2001;19:134-43.

- 122-Huang JQ, Zheng GF, Hunt RH, et al. Do patients with non-ulcer dyspepsia respond differently to *Helicobacter pylori* eradication treatments from those with peptic ulcer disease? A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2726–32.
- 123-Şimsek H, Balaban YH, Gunes DD, et al. Alarming clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Turkish population. *Helicobacter*. 2005;10:360–1.
- 124-Can F, Demirbilek M, Selçuk H, et al. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from antral biopsy specimens [in Turkish]. *Mikrobiyol Bul*. 2004;38:349–53.
- 125-Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791–7.
- 126-Hojo M, Miwa H, Nagahara A, et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:690–700.
- 127-Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009 Apr;14(2):109-18.

8. TEŐEKKÜR

Bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili tez hocam Prof.Dr. Ertuğtul KAYAÇETİN'e, eğitimimde emeği olan başta Prof.Dr. Ali DEMİR ve bütün hocalarıma, bu çalışmanın her anında yanımda olan ve her aŐamasında emeği olan Uzm.Dr. Gökhan GÜNGÖR'e, desteğini her zaman yanımda hissettiğim Dr. İlker POLAT'a ve tüm mesai arkadaşlarıma, istatistiksel konulardaki yardımları için Prof. Dr. Tahir Kemal ŐAHİN'e ve her zaman yanımda olan, güler yüzünü ve desteğini esirgemeyen eŐime ve kızıma çok teŐekkür ederim.