



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**HELICOBACTER PYLORI TEDAVİSİNDE SACCHAROMYCES
BOULARDII'NİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HARİKA KAYACAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. YUSUF USTA

MERSİN 2019



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

HELICOBACTER PYLORI TEDAVİSİNDE SACCHAROMYCES BOULARDII'NİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HARİKA KAYACAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. YUSUF USTA

MERSİN 2019

I. TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin oluşumu, yapımı ve yazımı aşamasında yanımda olan tez hocam sayın Prof. Dr. Yusuf Usta başta olmak üzere bütün hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Verilerin analizi sürecinde yardımcı olan Dr. Didem Derici Yıldırım'a,

Çalışmama katkı sağlayan tüm Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı çalışanlarına,

Çok sevgili asistan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tıp fakültesinden bu yana her zaman yanımda olan, zorlu süreçlerde en büyük destekçim olan aileme ve aynı zamanda çalışma arkadaşım olan asistanlık süreci boyunca hep yanımda olan eşim Uğur Kayacan'a

TEŐEKKÜR EDERİM
Harika KAYACAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
1.GENEL BİLGİLER	9
1.1. Helicobacter Pylori'nin Tarihçesi.....	9
1.2. Epidemiyoloji	9
1.3. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri.....	10
1.4. Yapısı	11
1.5. Bulaş.....	14
1.6. Patogenez	15
1.6.1. <i>H. pylori</i> 'nin gastrik kolonizasyonu ve asit direnci.....	15
1.6.2. Hücre içi sinyal yollarının başlangıcı.....	16
1.6.3. İmmün Sistem ve Konak Hücre Yanıtı.....	18
1.7. <i>H. pylori</i> İle İlişkilendirilen Klinik Tablolar	19
1.7.1. Akut Enfeksiyon.....	19
1.7.2. Kronik Gastrit.....	19
1.7.3. Fonksiyonel Dispepsi	19
1.7.4. Peptik Ülser Hastalığı.....	20
1.7.5. Mide Kanseri	20
1.7.6. Mide Lenfoması.....	21
1.7.7. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)	22
1.8. <i>H.Pylori</i> 'ye Bağlı Geliştiği Düşünülen Ekstraintestinal Hastalıklar	22
1.9. <i>H. Pylori</i> Enfeksiyonunda Kullanılan Tanı Yöntemleri.....	23
1.9.1. İnvaziv yöntemler	23
1.9.1.1. Histopatolojik İnceleme	23
1.9.1.2. Kültür	24
1.9.1.3. Biyopsi Üreaz Testi	25
1.9.1.4. Moleküler Yöntemler	25
1.9.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler	26
1.9.2.1. Üre Nefes Testi (UBT).....	26
1.9.2.2. Serolojik Yöntemler	26
1.9.2. 3. Fekal Testler	27
1.10. <i>H. pylori</i> Tedavisi ve Eradikasyon.....	28

1.10.1. <i>H. pylori</i> 'de Birinci Basamak Tedavi	30
1.10.2. <i>H. pylori</i> 'de İkinci Basamak Tedavi.....	31
1.10.3. <i>H. pylori</i> 'de Üçüncü Basamak Tedavi.....	31
1.10.4. Tedavi Başarısızlığının Nedenleri.....	32
1.2. Probiyotikler.....	33
1.2.1. Gastrointestinal Flora	33
1.2.2. Tarihçe	34
1.2.3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar	36
1.2.4. Probiyotiklerin Özellikleri	37
1.2.5. Probiyotiklerin etki mekanizmaları	38
1.2.6. Probiyotiklerin kullanım alanları.....	42
1.2.7. <i>H. pylori</i> Eradikasyonu Üzerinde Probiyotiklerin Etkisi	42
1.2.7. <i>Saccharomyces boulardii</i> (<i>S. boulardii</i>).....	43
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. İstatistiksel Analiz	46
4.BULGULAR	47
4.1. Başvuru Şikayetleri.....	47
4.2. Gruplara Göre Eradikasyon Oranları	49
4.3. Eradikasyon Oranlarının Tedavi Gruplarına Göre Değerlendirilmesi.....	50
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR	64
8. TABLO LİSTESİ	83
9. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	84
10. KISALTMALAR.....	85

ÖZET

HELİCOBACTER PYLORİ TEDAVİSİNDE SACCHAROMYCES BOULARDİİ'NİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tedavisinde kullanılan ilk basamak olarak önerilen tedavi protokolü 7-14 gün süreyle amoksisilin/metronidazol + klaritromisin + proton pompa inhibitörü (PPI) içeren üçlü tedavidir. Üçlü tedavinin artan antibiyotik direnci, aşırı bakteriyel yoğunluk nedeniyle etkinliğinin azaldığı, *H. pylori* eradikasyonunda istenilen sonuçlara varılmadığı bilinmektedir. Biz de çalışmada üçlü tedaviye ek olarak probiyotik *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) kullanımının eradikasyon üzerine etkisini ve tedavideki etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2006- Ocak2017 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği'ne başvuran histoloji ve hızlı üreaz testi ve /veya üre nefes testi ve/veya fekal antijen testi ile *H. pylori* tanısı konulan 2-18 yaş arası 363 çocuk hasta dahil edildi. Ocak 2006- Aralık 2011 yılları arasında başvuran ve sadece üçlü tedavi alan 202 hasta Grup 1, Ocak 2012- Ocak 2017 yılları arasında başvuran ve tedavisine üçlü tedavi yanında *S. boulardii* eklenerek dördümlü tedavi alan 161 hasta Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Hastalar tedavi bitiminden 4 hafta sonra kontrole çağırıldı. Tedavi etkinliği *H. pylori* fekal antijen testi (HpSA- *H. pylori* stool antigen) veya üre nefes testi (UBT) bakılarak değerlendirildi.

Bulgular : Grup 1'de yer alan 202 hastanın 109'unda (%54) tedavi sonrası bakılan UBT negatifken, Grup 2'de yer alan 161 hastanın 30' unda (%18,6) UBT negatif ve 82' sinde (%50,9) HpSA negatif saptanmıştır. Sadece üçlü tedavi alan Grup 1'de HpSA ya da UBT ile eradikasyon oranı %54,5 iken, dördümlü tedavi alan Grup 2'deki eradikasyon oranı %67,7 olarak saptandı. Grup 2'deki negatifleşme oranı Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu. (p=0,010)

Sonuç : *H. pylori* tedavisinde üçlü tedaviye *S. boulardii* eklenmesi tedavi başarısını artırır.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, Çocuk, Probiyotik, *Saccharomyces boulardii*

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFICACY OF SACCHAROMYCES BOULARDII IN THE TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI

Aim : The recommended first-line treatment protocol for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the triple treatment of proton pump inhibitor (PPI) + amoxicillin / metronidazole + clarithromycin for 7-14 days. Since the effectiveness of triple therapy decreased with increasing antibiotic resistance, and excessive bacterial density, *H. pylori* eradication is known not to reach the desired results. In our study, we aimed to show the effect and efficacy of probiotic *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) in addition to classical triple therapy on eradication of *H. pylori*.

Material and method: The study included 363 children applied to Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Outpatient Clinic at Mersin University Faculty of Medicine between January 2006- January 2017 and aged between 2 and 18 years who were diagnosed with *H. pylori* infection by histological and rapid urease test and/or urea breath test and/or fecal antigen test. 202 patients who presented to our clinic between January 2006- December 2012 and were treated with triple treatment were enrolled in the Group I. 161 patients applied at same period who receive *S. boulardii* in addition to the triple treatment were classified as Group II. The groups were evaluated 4 weeks after the end of the treatment. Treatment efficacy was assessed by *H. pylori* stool antigen (HpSA) or urea breath test (UBT).

Results: 109 (54%) of the 202 patients were UBT negative after treatment in Group 1, while 30 (18.6%) of 161 patients in group 2 were UBT negative and 82 (50.9%) of them were HpSA negative. Eradication rate was 54.5% in the Group 1, which received only standart triple therapy while it was 67.7% in Group 2 which was added *S. boulardii* to classical treatment. Group 2 had a significantly higher eradication rate than Group 1.

Conclusions: The addition of *S. boulardii* to the classical treatment increases the treatment success in the treatment of *H. pylori* infection.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Child, Probiotic, *Saccharomyces boulardii*

GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) spiral şekilli, gram negatif ve mikroaerofilik bir bakteridir. Sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde toplumun %70-90'ı, gelişmiş ülkelerde toplumun %25-50'si, ülkemizde ise %70-80'i *H. pylori* ile enfektir. *H. pylori* tedavi edilmediği takdirde vücutta yaşam boyu varlığını sürdürmekte ve birçok klinik tabloya yol açmaktadır. *H. pylori*, midede kolonize olarak çeşitli patolojilere yol açar. Asemptomatik taşıyıcılıktan dispepsiye, akut ve kronik gastritten atrofik gastrite, peptik ülserden Mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma) ve gastrik karsinomaya kadar değişen spektrumda gastrointestinal hastalıklara yol açabilmektedir. Ayrıca, mide fundus bölgesine yerleşim durumlarında, mide-özefagus ve üst gastrointestinal sistem karsinomaları ile de ilişkisi gösterilmiştir. *H. pylori* ekstraintestinal patolojilere de yol açmaktadır. İmmün trombositopenik purpura (ITP) ve dirençli demir eksikliği anemisinin etiyolojisinde rol aldığı düşünülmekle birlikte; koroner arter hastalığı, astım, metabolik sendrom ve insülin direnci, tip 2 diyabet, iskemik inme, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, migren baş ağrıları, kronik spontan ürtiker, rozasea ve fibromiyalji gibi birçok hastalığın *H. pylori* ile çeşitli düzeylerde ilişkili olduğu düşünülmektedir¹.

Önemli morbidite sebeplerinden biri olan bu mikroorganizmanın eradikasyonu son derece önemlidir. Ancak *H. pylori*'nin gastrointestinal sistemden eradikasyonunda henüz istenilen sonuçlara ulaşılamamıştır. Tedavide kullanılan ilk basamak olarak önerilen tedavi protokolü 10-14 gün süreyle PPI + amoksisilin + klaritromisin içeren üçlü tedavidir. Penisilin allerjisi durumunda amoksisilin yerine metronidazol tercih edilir. Ancak giderek artan antibiyotik direnci, ilaç yan etkisi ve hasta uyumsuzluğu gibi faktörler eradikasyon başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Son dönemde *H. pylori* eradikasyonunda, antibiyotiklere bağlı yan etki yükünü azaltmak, uzun vadeli tedavi tolere edilebilirliğini arttırmak ve eradikasyon oranlarını arttırmak amacıyla alternatif tedavi seçeneği olarak probiyotiklerin etkinliği bildirilmiştir.

Probiyotikler 'yaşam için' anlamını taşıyan insan sağlığına yararlı canlı mikroorganizmalardır. İnsan kaynaklı olması, patojenik ve toksijenik olmaması, antimikrobiyal özellik göstermesi, aktif olduğu bölgede çoğalabilmesi, mide asidi ve safra tuzlarına dirençli olması önemli özelliklerindedir. Konağın bağırsağında çoğalarak çeşitli mekanizmalarla etki gösterir, antimikrobiyal bileşikler üreterek

kolonizasyon bölgeleri ve besinler için rekabet ederek zararlı bakterileri azaltır, enzimatik aktiviteyi artırarak ve bağırsak duvarının fonksiyonlarını iyileştirerek mikrobiyal metabolizmayı değiştirir, makrofaj aktivitesini ve antikor düzeyini arttırarak enfeksiyonla mücadelede önemli rol oynar^{2, 3}. Yüzyılı aşkın süredir insanlar tarafından bilinen bu mikroorganizmaların her geçen gün kullanım alanları genişlemektedir. Çocuklarda probiyotiklerin kullanıldığı ya da kullanılmasının önerildiği başlıca hastalıklar ; akut gastroenterit, antibiyotik ishali, enflamatuvar bağırsak hastalıkları , irritabl barsak hastalığı , *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisi , kabızlık, nekrotizan enterokolit, kısa bağırsak sendromu, besin allerjileri, atopik dermatit, egzama, allerjik rinit, astım gibi allerjik ve solunum yolları hastalıkları ve ürogenital hastalıklardır.

Probiyotikler *H. pylori*'yi çeşitli immünolojik ve immünolojik olmayan yöntemlerle inhibe edebilir. Probiyotiklerin immünolojik olmayan mekanizmaları ; laktik asit, kısa zincirli yağ asitleri, hidrojen peroksit ve bakterisinler gibi antibakteriyel maddeleri salgılayarak bakteriyel büyümeyi etkileyebilmesidir. Metabolitler, spiral bakteri sayısını azaltabilir⁴. Düzenleyici T hücrelerini uyarır, böylece inflamasyona neden olan efektör T hücrelerini inhibe eder. Bir probiyotik maya olan *S. boulardii* ise, MAP kinazı ve Nükleer Faktör- Kb (NF-kB) sinyal iletim yollarını inhibe eder ve proinflamatuvar sitokin interlökin-8 (IL-8)'in salgılanmasını azaltır⁵. *S. boulardii* ayrıca, antibiyotik ilişkili ishalin önlenmesinde oldukça etkilidir. Antibiyotik ilişkili ishale antimikrobiyal toksinlerin lümen içi etkilerinin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Patojenlerin bağırsak translokasyonunu azaltarak bağırsak dengesini korumasının yanında , kolonda kısa zincirli yağ asitlerinin normal seviyelerinin sağlanmasında da rol oynamaktadır. *C. difficile* toksinini parçalayarak serin proteaz üretimini arttırır ve *C. difficile* toksin A'ya karşı antikor üretimini uyarır, böylelikle tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonlarındaki nüksü azaltır^{6, 7}.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda *H. pylori*'li hastalarda, adjuvan ve monoterapi olarak probiyotiklerin etkinliği değerlendirilmiştir. Çocuk hastalar üzerinde yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

Biz de çalışmada bir probiyotik maya olan *S. boulardii*'nin hem ilaç yan etkisini azaltması, hem de çeşitli immünolojik ve nonimmünolojik mekanizmalarla antimikrobiyal etki edebilmesi gibi özelliklerinden yararlanarak *H. pylori* tedavisinde, üçlü tedaviye ek olarak kullanımının eradikasyon üzerine etkisini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. *Helicobacter Pylori*'nin Tarihçesi

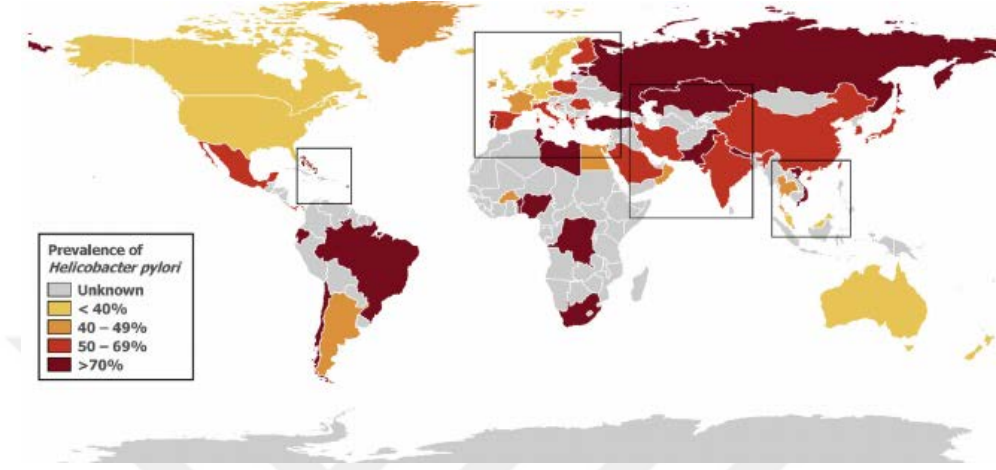
H. pylori 'nin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. 1700 yaşındaki Colombian mumyalarının gastrik muhtevalarında *H. pylori* antijenleri gösterilmiştir⁸. *H. pylori*'nin modern insana geçişinin, 58.000 yıl önce Doğu Afrika'dan modern insanın göçü sırasında olduğu düşünülmektedir⁹. *H. pylori*'nin gastrointestinal sistemle ilişkisi 1970 yılından bu yana bilinmektedir. İlk kez 1982'de Mashall ve Warren, bir gastrik bakteriyi, *Campylobacter pyloridis*'i tanımlayıp kültürde üretmiştir¹⁰. Bu bakteri ilk başlarda *Campylobacter jejuni*'ye olan morfolojik benzerliği yüzünden *Campylobacter* olarak adlandırılmış. 1983'de kültürünün yapılabilmesinden sonra ise *Campylobacter pyloridis* olarak isimlendirilmiş. 1986'da *Campylobacter pyloridis*'in masif üreaz salgıladığı kanıtlanmış ve 1987'de *Campylobacter pylori* (*C. pylori*) adını almıştır⁸. 1989 yılında; Goodwin ve arkadaşları, mikroorganizmanın *Campylobacter* ailesine ait olmadığını göstermiş ve kendine has toksinleri nedeniyle *H. pylori* olarak isimlendirmişler¹¹,1994'de "National Institutes of Health" tarafından *H. pylori*'nin peptik ülserin birincil nedeni olduğu bildirilmiş. "International Agency for Cancer Research" de *H. pylori*'nin karsinojen olduğunu bildirmiş¹². Ekim 2005'te Warren ve Marshall *H.pylori* bakterisini ve onun gastrit ve peptik ülserdeki rolünü gösterdikleri için Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır¹³.

1.2. Epidemiyoloji

H. pylori, yaygın olarak hemen her yaş aralığında görülen kronik bakteri enfeksiyonudur. Dünya nüfusunun yaklaşık %50' si *H. pylori* ile enfektedir. Avrupa, Avustralya ve Amerika gibi gelişmiş ülkelerde , halk sağlığının, kişisel hijyeninin ve yaşam koşullarının iyileştirilmesi nedeniyle yaygınlık oranı önemli ölçüde azalmıştır¹⁴.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'nın yerli nüfusundaki prevalans, genel popülasyondan daha yüksektir. Avustralya'da, genel popülasyondaki sıklığı tahmini% 24.6, kırsal kesimde % 76'dır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, genel popülasyondaki sıklığı tahmini % 35.6 iken, Alaska yerli popülasyonunda% 74.8'dir. En yüksek *H. pylori* yüküne sahip ülkeler; Nijerya (% 87.7) , Portekiz (% 86.4), Estonya (% 82), Kazakistan (% 79.5 ve Pakistan (% 81.0)'dır. En düşük *H. pylori* yüküne sahip ülkeler; İsviçre (% 18.9), Danimarka (% 22.1), Yeni Zelanda (% 24.0), Avustralya (% 24.6) ve İsveç (% 26.2)' tir. Bildirilen *H. pylori* prevelansının en yüksek

olduğu bölgeler ise; Afrika (% 70,1), Güney Amerika (% 69,4) ve Batı Asya (% 66,6)'dır¹⁵. Ülkemizde de *H. pylori* prevalansı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Genel olarak bakıldığında bu oran %85 lere ulaşmaktadır¹⁶. 2003 yılında ülkemizde, *H. pylori* prevalansı % 82,5 olarak saptanmıştır¹⁷.



Şekil 1: Dünya çapında *H. pylori* prevalansı¹⁵

1.3. Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

H. pylori, 2,5-5 mikrometre (μm) uzunluğunda , 0,1- 0,5 mikron genişliğindedir. Kısa sarmallı, spiral şekilli, 4-6 adet unipolar flagellaya sahip, hareketli, gram negatif bir organizmadır. Zorunlu mikroaerofilik olan bu bakteri ideal olarak 37°C ' de, %5-10 karbondioksit (CO_2) , %5 oksijen (O_2) içeren çok nemli ortamda, pH 6.9-8.0 aralığında 5-7 günde ürer.

H. pylori laboratuvar koşullarında ilk kez üretildiğinde *Campylobacter* cinsine çok benzediği için bu cinse ait olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonra birçok genotipik ve fenotipik yönden *Campylobacter* cinsinden farklı olduğu görülmüş ve *helicobacter* ismini almıştır. *H. pylori*, *Campylobacter* cinsinden; kılıflı kirpiklerinin olması, benzersiz yağ asitleri profili, rRNA dizilerinin farklılığı, üreaz, oksidaz ve katalaz üretmesi, polar demetler halinde 4-6 adet kamçı içermesi, hücre çeperinin pürüzsüz olması gibi özellikleri ile ayrılır¹⁸.

H. pylori oksijeni azaltılmış ortamda kültürde üretilebilir; ancak kültürde uzun süreli bekleme, besin azlığı, oksijen miktarının artması, oda sıcaklığı, alkali pH gibi durumlarda kokkoid forma döner ve in vitro ortamda kültürü yapılamaz. Uygun koşullarda kokkoid forma dönerek yaşamını uzun süre sürdürebilir¹⁹. Mide mukozasının iç kısmında düzgün, pigmentsiz koloniler oluşturur.



Şekil 2: *Helicobacter pylori*²⁰

1.4. Yapısı

Hücre duvarı: *H. pylori* tipik gram negatif hücre duvar yapısına sahiptir. Hücre duvarı; lipopolisakkaritlerden (LPS), ince peptidoglikan tabaka ve dış membran yapılarından oluşur. Sitoplazmik membranda bulunan kolesterol glukozit *H. pylori* türü için spesifiktir²¹.

Flagella: Bakterinin uzak ucunda flagellar kılıfın genişlemesini temsil eden tipik ampul benzeri bir oluşum vardır. Bu yapının, kılıfın dış zarının bir uzantısı olduğu ve flagellar yapıyı mide asit saldırısı gibi dış etkenlerden koruduğu düşünülmektedir²². Bu flagella, hücre membranının üzerinde glikokaliks ya da polisakkaritçe zengin bir tabakaya sahiptir²³.

H. pylori'nin flagellumu 3 yapısal elementten oluşmaktadır;

1. Hücre duvarına gömülü olan taban gövdesi
2. Dış helikal olarak şekillendirilmiş bir filaman
3. Bazal gövde ile flagellar filament arasında bağlantı görevi gören bir kanca²⁴.

Hareket: Koloniler *H. pylori*'nin flagellaları sayesinde aktif hareketlidir. Bakterinin asıl lokalize olduğu yer midenin antrumudur, hareketi sayesinde zamanla midenin proksimaline doğru yayılır, kanda, dış plaklarında, ektopik mide mukozasının bulunduğu duodenumda da bulunabilir²⁵.

Adezinler: *H. pylori*, endotel hücresine adezinle yapışarak hücre içine endositoz yoluyla girebilir. Mide epiteline tutunabilmek için 5 farklı adezin molekülü kullanmaktadır²⁶.

Enzim aktivitesi: *H. pylori*'nin en önemli enzim aktivitesi üreazdır. Yüksek üreaz enzim aktivitesi bakterinin mide asit ortamında uzun süre canlı kalmasını sağlar. *H. pylori* ayrıca lipolitik ve sitotoksik aktiviteye sahiptir. Lipolitik etkili enzimler ; fosfolipaz, alkalin fosfataz, asit fosfataz, glutamil transpeptidaz ve deoksiribonükleazdır²⁷. Proteaz enzimiyle mide mukozasındaki mukozayı parçalar ve kolonizasyonu kolaylaştırır²⁸. Katalaz enzimi bakteriyi hidrojen peroksitin toksik etkilerinden korur. *H. pylori*'nin patogenezinde rol oynayan enzimler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: *H. pylori* patogenezinde rol alan enzimler¹⁸

Enzim	Etki
Üreaz	Üreden toksik amonyum üreterek <i>H. pylori</i> 'nin asidik mide ortamında yaşayabilmesini sağlar
Fosfolipaz	Toksik izolesitin üretir
Alkol dehidrogenaz	Asetaldehit üretir
Proteolitik aktivite	Proteinleri parçalar
Hemolitik aktivite	Eritrositleri parçalar
Katalaz	Makrofajlarda canlı kalmayı sağlar
Sodyum dismutaz	Oksijen metabolitlerini inaktive eder
Laktat dehidrogenaz	Pirüvati laktata çevirir
Pirüvat dekarboksilaz	Pirüvati asetaldehite çevirir
Pirüvat dehidrogenaz	Pirüvati asetata çevirir
Aldolaz	Pürin oluşumunu sağlar
ATPaz	Enerji metabolizmasında yer alır
Fosfotransferaz	Anaerobik solunuma imkan sağlar
Fukosidaz	Mukus tabakasının yapısını bozar
Nöraminidaz	Mukus tabakasının yapısını bozar
Glikosülfataz	Mukus tabakasının yapısını bozar
N- α -Histamin Metil Transferaz	Midede N-α-metil histamin konsantrasyonunun artmasına neden olur.
Süperoksit dismutaz	Nötrofillerden korunmayı sağlar
Proteaz	Müsini eriterek hücre savunmasını bozar

Genom yapısı: Tomb ve arkadaşları, 1997 yılında *H. pylori*'nin tam genom dizisini açıklamıştır. Kodlanan genler arasında; 16S, 23S ve 5S ribosomal ribo

nükleik asit (RNA) genleri, deoksiribo nükleik asit (DNA) replikasyonunda görev alan *gyrA*, homolog DNA rekombinasyonundan sorumlu *recA* ve *ftsH* genleri gibi hücre canlılığı için önemli olanlar belirlenmiştir²⁹.

Tamamen dizilenmiş iki bağımsız *H. pylori* genomu vardır; *H. pylori* 26695 ve *H. pylori* J99. Her iki genom, aynı iki nispi konumdaki 16S ve 23S-5S ribosomal RNA lokuslarının iki kopyasını içerir³⁰. Tablo 2'de *H. pylori* J99 ve 26695'e özgü genler gösterilmiştir.

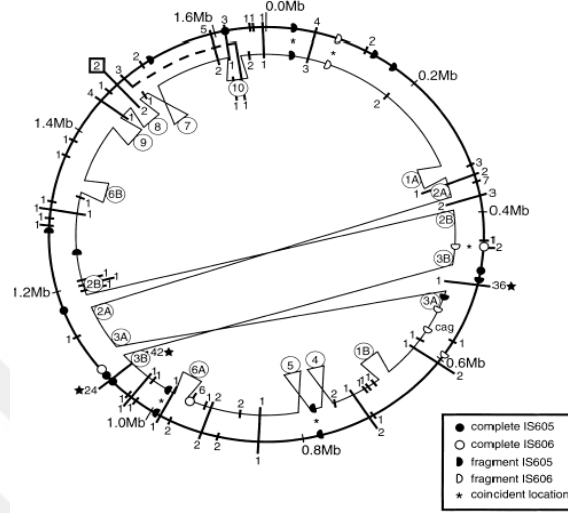
Tablo 2: *H. pylori* J99 veya 26695'e özgü genler³⁰

Gen türü	<i>H. pylori</i> suşundaki gen sayısı	
	J99	26695
<i>H. pylori</i> - bilinen bir işlevi olmayan özel	55	70
Bilinen bir işlevi olmayan korunmuş varsayımlar	9	21
Öngörülen fonksiyonlu genler	25 ^a	26 ^a
DNA kısıtlaması / modifikasyonu	14	14
DNA rekombinasyonu / onarımı	1	2
DNA kopyalama	2	2
Hücre zarfı	4	2
Hücre sel süreçler	2	4
Enerji metabolizması	2	1
Fosfolipid metabolizması	0	1
Toplam benzersiz genler	89	117

Hastalık oluşturma ile ilgili olduğu düşünülen gen bölgeleri: Dış membran proteinleri (*OipA*), LPS moleküllerini kodlayan genler, sitotoksin ilişkili gen (*cagA*), vakuol oluşturma sitotoksin geni (*vacA*), adhesin geni, flagellin genleri (*flaA* ve *flaB*), üreaz gen kümesi yapısal alt birimleri kodlayan *ureA* ve *ureB* geni, üreaz aktivitesi için gerekli olan *ureE*, *ureF*, *ureG*, *ureH* ve *ureI* genleridir¹⁸.

Üreme ve kültür özellikleri: *H. pylori* uygun ortam koşullarında bile güçlükle üretilen bir mikroorganizmadır. Mikroaerofilik ortamda %5 O₂, %10 CO₂, %85 azotlu ortamda optimal 37 °C'de, 3-7 gün içinde üremektedir. Adi besiyerlerinde üremez; %5-10 koyun kanlı agar, %5-10 at kanlı agar, çikolata agar, Skirrow besiyeri, Thayer-Martin besiyeri, bifazik Brusella besiyeri, beyin kalp infüzyonu içeren çeşitli besiyerleri ve Columbia agar bazı ile hazırlanan %10 at kanlı çikolata agar gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde üretilebilir³¹.

Optimal üreme pH'ları 6,9-7,6 olup, bakteri oldukça geniş pH (5-8) aralığında üreyebilir. Midenin özellikle parietal hücrelerin yer aldığı oksintik kanalların içerisinde pH1-1,5'e kadar düşen asidik ortamda üreyebilmesi bakterinin güçlü üreaz aktivitesine ve hücre membranında kısa sürede gerçekleştirdiği adaptif değişikliklere bağlıdır³².



Şekil 3: İki sekanslı *H. pylori* genomunun kromozomal organizasyonunun karşılaştırılması³⁰. (Sürekli dış daire, *H. pylori* 26695 genomunu temsil ederken, iç daire, *H. pylori* J99 genomunun suşuna göre organizasyonu temsil eder.)

Besiyerinde diğer mikroorganizmaların üremesini önlemek amacıyla besiyerlerine vankomisin, trimetoprim, sefsudolin, amfoterisin b ve nalidiksik asit gibi antibiyotikler farklı kombinasyon halinde ve farklı konsantrasyonlarda eklenebilir³³.

1.5. Bulaş

H. pylori'nin rezervuarı insandır. Bulaş yolunun insandan insana fekal-oral, oral-oral yolla olduğu düşünülmektedir³⁴. Aile içi bulaş çocuklarda sık görülmektedir. Sosyoekonomik koşulların kötü olması, kalabalık bir ailenin ferdi olmak, hijyen koşullarına dikkat edilmemesi, ebeveynlerin *H. pylori* taşıyıcısı olması gibi durumlarda *H. pylori* ile enfekte olma riski artmaktadır. Dental plaklardan, tükrükten ve oral mukozadan polimeraz zincir reaksiyonu ile genetik materyalin gösterilmesi de oral-oral yoldan bulaşı düşündürmektedir³⁵. Su kaynaklarında *H.pylori* DNA'sının görülmesi, kontamine suların gelişmekte olan ülkelerde insan kolonizasyonuna yol açabileceğini düşündürmektedir³⁶. Endoskopi hemşirelerinde , gastroenterologlarda gastrooral yolla bulaş olabilmektedir. *H. pylori* ile enfekte kedi köpek besleyen

insanlarda bulaş görülmemiştir. Bu da bakterinin rezervuarının insan kaynaklı olduğunu desteklemektedir³⁷.

1.6. Patogenez

Patogenezde bakteriyel kolonizasyon, bakteriyel virülans faktörleri ve immün sistem önemli rol oynar.

1.6.1. *H. pylori*'nin gastrik kolonizasyonu ve asit direnci

Hareketlilik : Flagella, bakteriyel yüzme ve mide mukozasının yüzeyindeki koruyucu mukus katmanına ulaşmak için gereklidir. Demir homeostazını, oksidatif cevabı ve asit düzenlemesini yapan ferrik uptake regülatörü (Fur)'nün *H. pylori* kolonizasyonu için önemli olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda Lee ve arkadaşları, Fur'un *helicobacter* suşu j99'daki motor üniteyi pozitif olarak düzenlediğini bildirmiştir³⁸. Son zamanlarda motiliteyi modüle ettiği bildirilen bir başka *H. pylori* faktörü Dsb benzeri bir protein olan HP0231'dir. HP0231 redoks homeostazisine katılır ve mide kolonizasyonu için esastır³⁹.

Kemotaksis : *H. pylori*'nin Tip A,B,C ve D'den oluşan 4 kemoreseptörü vardır. Ayrıca bir CheA kinazı, bir CheY'ye duyarlı regülatör ve kemotaksis için gerekli olan bağlanma bölgeleri içerir. CheA, yüksek hidrojen (H⁺) iyon konsantrasyonu gibi çevresel değişikliklere göre flagella hareketini düzenleyen iki bileşenli sistem olan CheA - CheY'nin sensörüdür⁴⁰. Huang ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada TipA ve TipD'nin etkisizleştirilmesiyle bakteriyel kolonizasyonun ortadan kalktığı görülmüştür⁴¹.

Nikel : *H. pylori* 'nin gastrik kolonizasyonu için çok önemlidir. *H. pylori* 'nin hayatta kalması için gerekli olan üreaz ve hidrojenazın olgunlaşmasında yer alır. Fischer ve arkadaşları, yeni bir *H. pylori* taşıma sistemi olan NiuBDE' yi tanımlamıştır. NiuBDE, nikel bağımlı üreaz aktivasyonu ve asit sağkalımı için gereklidir. Bu taşıma sistemi sadece *H. pylori* türüne özgüdür⁴².

Yapışma ve dış zar proteinleri : *H. pylori* endotel hücrelerine adezinle yapışarak girer. Adezyon sağlayan dış membran proteinleri OipA, BabA, SabA, SabB, Hp-NAP, AlpA, AlpB, IceA, DupA' dır⁴³.

Kan grubu antijen bağlanma adezini (BabA) , *H. pylori*' nin en iyi bilinen adhezinidir. *H. pylori* BabA kaynaklı bağlanmanın yakın zamanda pH'yı arttırarak aside duyarlı ve geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir⁴⁴. BabA protein sekansı, kan grubu antijenlerine bağlanmadaki asit hassasiyetini etkiler ve hastalık ilerlemesi sırasında asit sekresyonundaki değişikliklere cevap olarak bakterilerin asit

sekresyonunda önemli rol oynar⁴⁵. Yakın zamanda bakteriyel adezin HopQ ve karsinoembriyonik antijene bağlı hücre adezyon molekülü (CEACAM) ailesi üyeleri arasında yeni bir etkileşim tarif edilmiştir. CEACAM-6'nın erken mide kanseri için tanısıl bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür⁴⁶.

H. pylori 'nin gastrik epitelyum hücrelere tutunmasında LPS O antijeni rol oynar. Fowler ve arkadaşları , O-antijeninin β -galaktozid bağlayıcı lektin olan galektin-3'e spesifik olarak bağlandığını bildirmiştir⁴⁷. Maciorkowska ve arkadaşları, *H. pylori* enfeksiyonlu çocuklarda adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1 ve P-selektin seviyelerini değerlendirerek gastriti olan bu çocuklarda VCAM-1'in en yüksek seviyeye ulaştığını, ICAM ve P-selektin'in *H. pylori* negatif ve *H. pylori* pozitif gruplarda bir farklılık göstermediklerini bildirmiştir⁴⁸.

Üreaz: *H. pylori* mide epiteline yapışarak kolonize olmakta ve virülans faktörleriyle etkili olmaktadır. *H. pylori*'nin üreaz enzim aktivitesine sahip olması ve flagellaları aracılığıyla hareketli olması kolonizasyonu sağlayıcı iki temel özelliştir⁴⁹. Yüksek üreaz aktivitesi önemli bir virülans faktörüdür. Üreaz enziminin etkisiyle fazla miktardaki üre parçalanır ve amonyak açığa çıkar. Amonyak da mide pH' sını arttırarak mide epitelinde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere yol açar, komplemanı inaktive eder ve adezyonu arttırır. Böylelikle asit ortama dayanıksız bir bakteri olan *H. pylori* için uygun yaşam koşulları oluşur²⁸.

1.6.2. Hücre içi sinyal yollarının başlangıcı

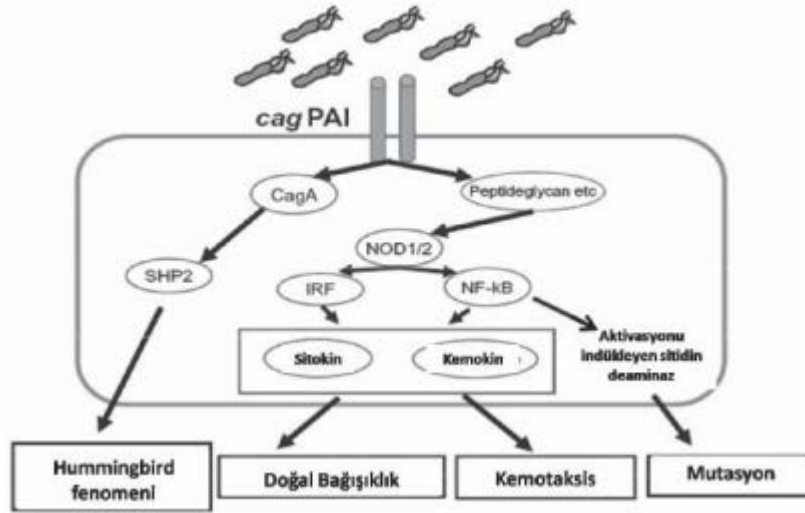
Sitotoksin ilişkili antijen (CAG) patojenite adası bileşenleri

H. pylori 'nin virülansı, T4SS, bakteriyel onkoprotein ve CagA'yı şifreleyen bir cag patojenisite adası (cag PAI) lokusunun varlığı ile ilişkilidir. Cag PAI'yı taşıyan *H. pylori* 'nin, gastrik mukozal örneklerde artmış kemokin salınımı olduğu ve daha güçlü enflamasyon yaptığı gösterilmiştir⁵⁰.

H. pylori suşlarının yaklaşık %60' ında bulunur. Bu sitotoksin ilişkili gen 120 kilodalton (kd) ağırlığındaki CagA proteinini sentezler. Hücre içerisine giren CagA hem tirozin fosforilasyonuna bağlı hem de bağımsız olarak birçok konak hücre molekülü ile etkileşime girer. *H. pylori*'nin NF- κ B'yi aktive ettiği ve bundan dolayı Tip 4SS ile CagA'nın değil, peptidoglikanın translokasyonu ile IL-8 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri uyardığı bildirilmiştir. Yapılan bir çok çalışmada *H. pylori*'nin NF- κ B transkripsiyonunu aktive ettiği gösterilmiştir⁵¹. CagA nötrofilleri aktive eden

IL-8 sekresyonunu artırır. Bu suşlarla enfekte kişilerde duodenal ülser ve gastrik kanser riski artmıştır^{52, 53}.

CagA hücre dışı pH'nın düşmesi sonucu dış sitoplazmik membrandan geçer ve konak hücre içinde translokasyon gerçekleşir. Translokasyondan sonra CagA, Src ve Abl familyası kinaz üyeleri tarafından fosforillenir. Bu fosforilasyon, SHP2 tirozin fosfataz gibi SH2 alanı içeren proteinlere bağlanmaya izin verir ve 'hummingbird fenomeni' olarak adlandırılan konak hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini uyarır⁵⁴.



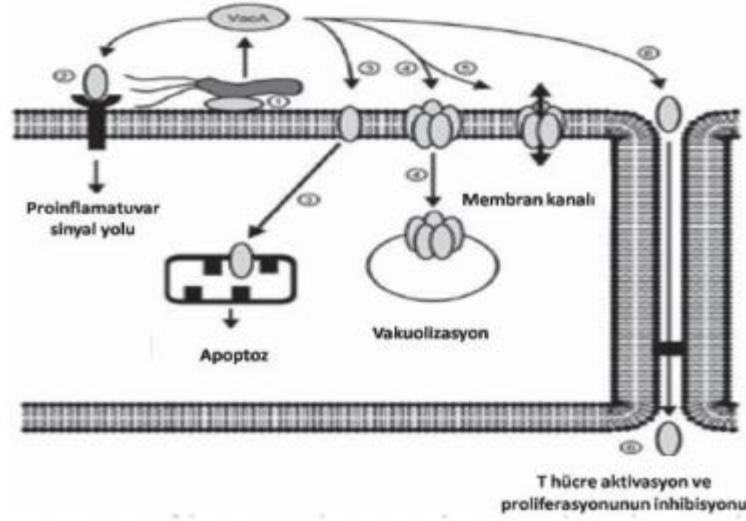
Şekil 4: CagA ve peptidoglikanın indüklediği intrasellüler sinyal yolları⁵⁵

VacA proteinin indüklediği sinyaller

94 kd ağırlığındadır. *H. pylori* suşlarının yaklaşık %60' ında vardır. Bunlar vakuol yapıcı sitotoksinlerdir⁵⁶. Asit salgısını önleyici, apoptozu artırıcı, hücre bölünmesini önleyici ve mitokondriyal hasar yapıcı etkisi vardır²⁹. VacA proteini aynı zamanda gastrik epitelyum hücreleri arasındaki bağlantıları bozarak T lenfositlerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu engeller. Gastrik enflamasyonun indüklenmesinde ve gastrik karsinogenezde önemli rol oynar^{43, 57}.

VacA hücre membranında por oluşturarak konak hücreden üre ve anyonların salınımını uyarır⁴³. Torres ve arkadaşları, VacA'nın iki domaini p33 ve p55'in birbirleri ile moleküler bağlanmada, hücreye alınmada ve VacA'nın vakuol oluşturma aktivitesindeki rollerini bildirmiştir⁵⁸. Membran kanallarına ek olarak, VacA'nın reseptör benzeri tirozin fosfataz proteinleri (RPTPs) olan RPTP α ve RPTP β 'ya

bağlandığı bildirilmiştir. Bu etkileşimin peptik ülser oluşumuna yardımcı olduğu düşünülmektedir⁵⁴.



Şekil 4: VacA'nın hücre içerisine girişi ve indüklediği sinyaller⁴³

1.6.3. İmmün Sistem ve Konak Hücre Yanıtı

H. pylori'nin neden olduğu enflamasyon sonucunda hem doğal hem de adaptif konak yanıtları aktive olur. Adaptif immün yanıtta esas olarak INF γ ve IL-17 salgılayan ve enflamatuar yanıtı açarak doku hasarı yapan Th1 ve Th17 hücreleri aracılık eder⁵⁹. Enfeksiyonun ilerlemesi sırasında T düzenleyici yanıtlarının zayıflamasının, daha fazla enflamasyon ve daha fazla oksidatif DNA hasarına yol açtığı öne sürülmüştür⁶⁰. Ayrıca, sitokinleri ve özellikle IL-1 β , TNF-a ve IL-10'u etkileyen konak polimorfizmleri, lokal enflamatuar yanıtları tümörjenez ile bağdaştıran peptik ülserasyon ve mide adenokarsinomuna karşı konakçı duyarlılığının önemli faktörleri olarak kabul edilir⁶¹.

Gastrik mukozanın *H. pylori* tarafından kolonizasyonu ilk olarak Th1 tipinde bir inflammatuar yanıtın indüklenmesiyle başlar⁶². Bu immün yanıt gastrik atrofi ve intestinal metaplaziye yol açmaktadır. Mide epiteline ulaşan bakteri PAF (Platelet Activating Factor) , sitokinler, IL -8, IL-6, IL-1, TNF salgılar ve yüzey proteinleri ile mukozaya nötrofil ve monosit toplanmasını sağlar ve inflamasyonu başlatır⁶³. *H. pylori*, mide epitelium hücrelerinde IL-8 yapımını indükler. IL-8 nötrofiller için kemotaktiktir, mononükleer hücreleri sitokin yapımı için uyarır⁶⁴. Hücre membranındaki mikrobiyal antijenler , major histokompatibilite kompleksi (MHC) Class II yardımıyla sitotoksik T lenfositleri ve yardımcı T lenfositleri tarafından

tanınmaktadır. Salınan sitokinler B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşümüne ve antikor oluşumuna yol açmaktadır. Sonuçta epitelyal erozyon ve ülserasyonlar meydana gelmektedir⁵².

H. pylori'nin indüklediği patolojik değişikliklerin mekanizması proinflamatuvar sitokin olan NFκB'nin aktivasyonunu ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırır. CagA onkoproteini, NF - κB yolu ve EGFR aktivasyonu yoluyla MAP kinazları dahil olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive eder⁶⁵.

1.7. *H. pylori* İle İlişkilendirilen Klinik Tablolar

1.7.1. Akut Enfeksiyon

Akut gastrit mide mukozasının akut inflamasyonudur. Korpus ve antrumun polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir⁶⁶. İlaçlar, bakteriler, viral ve fungal organizmalar, travma, stres gibi durumlar akut gastrite yol açar. Bakteriler arasında en sık akut gastrite yol açan *H. pylori*'dir⁶⁷. Karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ishal gibi nonspesifik semptomlar görülür. Akut gastrit tedavi edilmezse kronik gastrite ilerleyebilir.

1.7.2. Kronik Gastrit

H. pylori kronik antral gastritin en sık sebebidir. Akut enfeksiyon döneminde antruma yerleşmiş olan bakteri zamanla korpusa geçerek pangastrit yapar. İlerleyen dönemlerde mukozal atrofi ve intestinal metaplaziye yol açar^{68, 69}.

1.7.3. Fonksiyonel Dispepsi

Üç haftadan uzun süren dispeptik şikayeti olan hastalarda; endoskopik, radyolojik ve biyokimyasal hiçbir neden tespit edilemezse, bu durum "fonksiyonel (non-ülser) dispepsi" olarak isimlendirilir⁷⁰.

H. pylori eradikasyonu sonrası dispeptik semptomlarda iyileşme görülmektedir. Batı toplumlarında fonksiyonel dispepsi hastalarında *H. pylori* pozitifliği, %30-60 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir. Bu nedenle bu hastaların eradikasyon tedavisinden fayda göreceğini iddia eden çalışmalar mevcuttur^{71, 72}. Genel olarak, eradikasyon tedavisi ile hastaların % 20-25'inde semptomatik düzelme sağlandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur⁷³. Yapılan araştırmalarda dispeptik hastalarda herhangi bir anormal lezyon olmasa da bakteriyel eradikasyon vermenin üst GİS endoskopisi yapılma oranlarında, hastaneye başvurularda, ilaç kullanımında anlamlı azalmalara neden olduğu ve uzun vadede maliyet-etkin olduğu sonucuna varılmıştır⁷³.

1.7.4. Peptik Ülser Hastalığı

Mide ve duodenumu etkileyen ülserlerin ikisine birden “peptik ülser” ortak ismi verilmektedir. En önemli etiyolojik faktör ise *H. pylori*'dir⁷⁴. Duodenal ülser etiyolojisinin %95'i ve gastrik ülser etiyolojisinin %70'i *H.pylori* ile ilişkilidir⁷⁵.

Duodenal ülserli hastalarda *H. pylori*'nin yerleşim yeri korpus değil antrumdur. Bu hastalarda mide asit salgısı normal veya artmıştır. Yapılan çalışmalarda duodenal ülserli hastalarda mide kanseri riskinin normal popülasyona göre daha düşük olduğu görülmüştür⁷⁶.

Peptik ülser kronik, tekrarlayıcı bir hastalıktır. *H. pylori*'nin tedavi edilmesi hastalığın komplikasyonlarını ve tekrarını önlemede önemli bir faktördür. Başarılı eradikasyon sonrası duodenal ülserde rekürens oranı %3-21 iken, eradike olmayan grupta bu oran %55-86'dır⁷⁷. Ayrıca peptik ülser komplikasyonu olan kanamanın görülme sıklığı da başarılı bir eradikasyon sonrası azalmaktadır⁷⁸. Maastricht 2-2000 ve 3-2005 Konsensus Raporu'na göre; peptik ülser gelişimini önlemek ve tedavi edebilmek için uzun süre nonsteroid antiinflamatuvar (NSAII) kullanan tüm hastalarda *H. pylori* varlığı araştırılmalı ve infeksiyon bulunduğu anda tedavi edilmelidir⁷⁹.

1.7.5. Mide Kanseri

Mide kanseri, dünya genelinde en sık görülen beşinci kanser olup,2012 yılında, yeni tanı konulan yaklaşık 1.000.000 mide kanseri vakası ve bununla ilişkili 723.000 ölüm vakası, *H. pylori*'ye atfedilmiştir^{80, 81}.

Mide kanseri histolojik olarak Lauren klasifikasyonuna göre intestinal ve diffüz tip olarak sınıflandırılmaktadır⁸². Çevresel faktörlerin etkili olduğu durumlarda daha çok intestinal tip görülmektedir. İntestinal tip mide kanserinde gland hücrelerinde hiperplazi, atrofi, intestinal metaplazi ve displaziye ulaşan geniş bir ilerleme mevcuttur⁸³.

Mide kanserli hastalarda ve mide mukozasında prekanseröz değişiklikler olan hastalarda *H. pylori*'nin prevalansının yüksek olması, *H. pylori*'nin gastrit, atrofi, intestinal metaplazi ve displaziye sebep olabilmesi mide kanseri etiyolojisinde *H. pylori*'nin etkisini açıkça göstermektedir. Günümüzde gastrik adenokanser gelişimi için *H. pylori* enfeksiyonunun risk teşkil ettiği çok iyi bir şekilde ortaya konmuştur⁸⁴. Ayrıca cagA pozitif bireylerde, kronik *H. pylori* kolonizasyonuna karşı IL-1'i daha yüksek oranda üretebilme yanıtını gösteren

bireylerde de mide kanseri riski artmıştır⁶¹. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından *H. pylori*, sınıf 1 karsinojen olarak tanımlanmıştır.

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde; altı ayrı çalışmadan elde edilen sonuçlar incelenmiş ve *H.pylori* eradikasyonunun, mide kanseri riskini %44 azalttığı bildirilmiştir⁸⁵. Benzer şekilde 15 yıllık bir takip çalışmasında da Ma ve arkadaşları, eradikasyon sonrasında prekanseröz lezyon insidasında %39 azalma bildirmişlerdir⁸⁶. Son olarak Vannella ve arkadaşları ise, eradikasyondan 8 yıl sonra, tedavi edilen hastaların %50'sinde yeniden atrofik gastrit geliştiğini bildirmişlerdir⁸⁷. Tüm bu çalışmalara rağmen, eradikasyonun gastrik kanseri her zaman önleyemediği de bilinmektedir⁸⁸. Eradikasyon çok başarılı bir şekilde yapılırsa bile atrofik gastrit devam edebilmektedir, bu tür durumlarda metakron kanser gelişim riski devam eder. Pepsinojen 1 gibi prediktif markerların ileride gelişebilecek kanser riskini tespit etmede, endoskopik değerlendirmeye birlikte önemli rolü olduğu bildirilmektedir⁸⁹.

Her *H. pylori* ile enfekte kişide gastrik kanser gelişmeyebileceği gibi kanser gelişimini etkileyebilecek mutasyonlara neden olabilecek oksidatif stres ve çevresel faktörler, diyet, bakteriyel faktörler, DNA hasarı ve oksidatif strese yön verebilecek konak yanıtını düzenleyen genler etiyolojide önemli rol almaktadır⁹⁰. Atrofinin şiddeti ve yaygınlığına göre gastrik kanser riski 5-90 kat artmıştır⁹¹.

1.7.6. Mide Lenfoması

Mide lenfoması, bir çeşit Non-Hodgkin lenfoma olup, lenfoid foliküllerin marjinal zonlarında yerleşmiş B lenfositlerden köken alır ve MALToma olarak adlandırılır. Bütün gastrik tümörlerin yaklaşık %3 kadarını mide lenfoması oluşturmaktadır⁹².

H.pylori, gastrik MALToma riskini anlamlı derecede arttırmaktadır. MALTomanın oluşabilmesi için önce bu bölgede MALT oluşmalıdır. Midede MALT lenfoma *H. pylori*'nin antijenik uyarısıyla oluşur. *H. pylori* non-neoplastik T lenfositlerini uyarak sitokinlerin salınımına, bu da B lenfositlerinin proliferasyona yol açar. Daha sonra devreye girecek diğer etkenlerle benign MALT dokusunda MALT lenfomasına dönüşüm olur⁹³.

H. pylori enfeksiyonu MALT lenfoma arasındaki ilişkiyi inceleyen en büyük prospektif kohort çalışmasına göre; *H. pylori* pozitif hastalarda rölatif risk, *H. pylori* negatif olanlara kıyasla 2.8 kat artmıştır⁹⁴. Yine başka çalışmalarla da doğrulandığı

üzere; *H. pylori* pozitif hastalarda MALT lenfoma gelişimi için anlamlı risk artışı mevcuttur⁹⁵.

1.7.7. Gastroözofageal Reflü Hastalığı

H. pylori'nin peptik ülser, mide adenokarsinomu ve primer B hücreli mide lenfoması ile ilişkisinin net şekilde ortaya konmuş olması; sık görülen bir diğer hastalık olan gastroözofageal reflü hastalığında (GÖRH) da rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ancak *H. pylori* ve GÖRH arasındaki ilişki halen kompleksdir.

Batı toplumlarındaki *H. pylori* infeksiyonunun sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artması, *H. pylori* infeksiyonunun GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Birkaç yayında *H. pylori* pozitif hastalarda, negatif hastalara kıyasla GÖRH riskinin azaldığı ve özefajit varsa bile şiddetinin hafiflediği söylenmiştir⁹⁶. Ayrıca *H. pylori* pozitif hastalarda Barrett metaplazi ve özefagus adenokarsinomu insidansında da azalma olduğu raporlanmıştır⁹⁷.

1.8. H.Pylori'ye Bağlı Geliştiği Düşünülen Ekstraintestinal Hastalıklar

H. pylori'nin mide-bağırsak sistemi dışında çeşitli başka hastalıklara yol açtığı da bildirilmiştir. Hematolojik sistemde demir eksikliği anemisi, literatürde *H.pylori* ile ilişkilendirilmiştir. 2008 yılında yayınlanan bir meta-analizde, *H.pylori* pozitif hastalarda demir eksikliği anemi riskinin anlamlı oranda arttığı bildirilmiştir⁹⁸. Bunun dışında ITP ile *H. pylori* arasında ilişki olduğu da bildirilmiştir. Amerikan Hematoloji Cemiyeti, *H. pylori* pozitif ITP hastalarında eradikasyon tedavisini önermektedir⁹⁹. Bunun dışında koroner arter hastalığı, astım, metabolik sendrom ve insülin direnci, tip 2 diyabet, iskemik inme, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, migren baş ağrıları, kronik spontan ürtiker, rozasea ve fibromiyalji gibi birçok hastalığın *H. pylori* ile çeşitli düzeylerde ilişkili olduğuna dair literatürde raporlar mevcuttur¹.

1.9. *H. Pylori* Enfeksiyonunda Kullanılan Tanı Yöntemleri

H. pylori tanısında kullanılan testler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: *H. pylori* tanısında kullanılan testler ¹⁰⁰

İnvaziv testler	Testin üstünlüğü	Sakıncaları	Sensitivite%	Spesifite%
Hızlı üreaz testi	Ucuz, uygulaması basit	Yanlış negativite olasılığı	75-100	84-100
Histopatoloji	Mükemmel; ilgili patolojiyi de ortaya koyar	-	66-100	94-100
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	antibiyotik duyarlılık testleri yapılabilir	Yaygın kullanımı yok	75-100	84-100
Fluorescent in-situ hybridization (FISH)	Antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir	Yaygın kullanımı yok	92-94	100
Kültür	Mükemmel; antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir	Konu uzmanına gerek var	55-96	100
Non-invaziv testler	Testin üstünlüğü	Sakıncaları	Sensitivite %	Spesifite %
Serolojik	Ucuz, uygulaması kolay	Pozitif sonuç geçmişteki enfeksiyonu gösteriyor olabilir. Eradikasyon değerlendirilmesinde kullanılmaz. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır.	85	79
Üre nefes testi	Tanı ve eradikasyon değerlendirilmesinde yararlı	Yanlış negative sonuç olası(PPI veya yakında antibiyotik, bizmutlu ilaç kullanımı) Test uzman teknisyenler tarafından yapılmalı	75-100	77-100
Fekal antijen testi	Tanı ve eradikasyon değerlendirilmesi için uygun	Yanlış negatif sonuç (PPI veya yakında antibiyotik, bizmutlu ilaç kullanımı)	67-100	61-100

1.9.1. İnvaziv yöntemler

1.9.1.1. Histopatolojik İnceleme

H. pylori varlığını tespit etmede altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Peptik ülser, akut ve kronik gastrit, gastrik erozyon şüphesi olan ve semptomları olan hastalarda üst GİS endoskopisiyle alınan doku örneklerinden *H.*

pylori tanısı konulabilmektedir. Antrum ve korpustan en az 2 biyopsi örneği alınmalıdır. Bu örnekler sırasıyla formalinle fiksasyon, rutin hemotoksilen-eosin ile boyama işlemlerinden geçirilir. *H. pylori*'nin gösterilmesi için ise Giemsa ve Modifiye Steiner gümüş boyama gibi çeşitli özel boyama yöntemleri kullanılmaktadır³².

İlk olarak Warren tarafından Warthin-Starry gümüş boyasının uygulanması, şiddetli gastriti olan bir hastadan alınan biyopsi örneğinde bakteriyel kolonizasyonu göstermede büyük bir zafere neden olmuştur¹⁰¹. Doğru bir histopatolojik gözlemlerle, olası *H. pylori* kolonizasyonu, bakteriyel yoğunluğu ve inflamasyonun histopatolojik derecesi kolayca anlaşılabilir¹⁰². Ancak histopatolojik incelemeler zaman alıcı ve nispeten pahalıdır. Eğitimli personelin de gerekmesi, bu yöntemi tanıda kullanışlı bir yöntem olmaktan uzaklaştırmaktadır.

1.9.1.2. Kültür

H. pylori, gastrik biyopsilerle kültürde üretilebilir. Kültür, altın standart yöntemlerden biridir ve antibiyotik duyarlılık testlerine olanak sağlar. *H. pylori* en çok mide mukozasının antrumunda bulunur. Duodenit veya duodenal ülser olanlarda bile mide antrumunda duodenumdan daha çok bulunur. Düzensiz dağılımı nedeniyle alınan örneklerde bakteriye rastlanmayabilir. Modifiye Sydney Klasifikasyonu'na göre, tam bir tanı sağlayabilmek için antrumdan en az bir biyopsi, korpustan da iki biyopsi alınması gerekmektedir¹⁰³.

H. pylori standart mikroaerobik atmosferde, gaz jeneratör kitlerinde, CO₂ inkübatörlerinde veya mikroaerobik atmosfere sahip anaerobik odacıklarda, kavanozlarda üretilir¹⁰⁴. Yapılan birçok çalışmada *H. pylori* kültürü için standardize edilmiş atmosfer ortamı olarak %2-5 O₂, %5-10 CO₂ ve %0-10 H₂ kullanılmıştır¹⁰⁵.

H. pylori'nin inkübasyon dönemi 3-12 gündür. Uzun bir inkübasyon süresinin olması, oda sıcaklığında ve kuru ortamlarda canlılığını yitirmesi nedeniyle diğer bakterilerden farklı olarak kültürde üretilmesi zordur. Bu nedenle çevre koşullarından etkilenmemesi için uygun şartlarda laboratuara taşınması ve laboratuarda kısa süre içinde ekim yapılması gerekmektedir. En uygun transport ısısı 10°C'nin altıdır. 4°C'de tuzlu su veya % 20'lik glikoz çözeltisinde 4 saatten az saklanabilir¹⁰⁶. Daha uzun saklanacaksa gliserol içeren ortamlar veya Suplement ilave edilmiş beyin-kalp infüzyonu kullanılabilir. Bu şekilde biyopsi örneklerinin hem taşınmasında hem de uzun süre saklanmasında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca Stuart taşıma besiyeri % 20 gliserol içeren Brucella broth veya % 20 gliserol içeren cysteine-albimi broth, transport ortamı olarak kullanılabilir¹⁰⁷. *H. pylori*'yi kültürde üretebilmek için

biyopsi materyali at kanı, at serumu veya koyun kanı ile zenginleştirilmiş Skirrow agar, beyin-kalp infüzyon agar, çikolatamsı agar, Brucella agar veya Columbia agar gibi besiyerlerine ekilir. Bakteri, orta derecede nem içeren 37 °C'de 5-7 gün boyunca inkübe edilmelidir³¹.

1.9.1.3. Biyopsi Üreaz Testi

H. pylori'nin midenin biyopsi örneklerinden saptanmasında bakterinin fazla miktarda üreaz salgılama yeteneğinden yararlanılır. Gastrik biyopsi örnekleri üre içeren bir ortama konulduğunda eğer *H. pylori* varsa üreaz enzimiyle üreyi parçalar, amonyum açığa çıkar ve pH yükselir. Ortam pembe bir renk alır. Bu da ortamda bakterinin varlığına işaret eder³¹. Antibiyotik, bizmut içeren bileşikler, yakın zamanda PPI kullanımı gibi faktörler bakteri miktarını geçici olarak azaltabileceği gibi yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir³¹. 2 hafta süreyle PPI kullanılmaması ve testten 4 hafta önce antibiyotik kullanılmaması gerekmektedir.

1.9.1.4. Moleküler Yöntemler

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR): PCR veya gerçek zamanlı PCR ile nükleik asidin çoğaltılması gibi moleküler yöntemler, biyopsi örneklerinde ya da tükürük, dışkı, dental plak gibi diğer tiplerdeki *H. pylori* DNA'sını tespit etmek için kullanılmaktadır. PCR tabanlı teknikler, antibiyotik direncine, bakteriyel virülans faktörlerine ve bakteriyel niceliğe yol açan spesifik mutasyonların saptanmasına izin verir¹⁰⁸. Moleküler yöntemler diğer yöntemlere göre daha hızlı, daha hassas, daha pahalıdır, daha doğru sonuçlar verir. Moleküler yöntemlerden yararlanabilmek için uygun ekipman ve deneyimli personele ihtiyaç duyulmaktadır¹⁰⁹.

“Real-time” PCR(Gerçek zamanlı PCR): *H. pylori*'nin tedavisinde klaritromisin içeren üçlü tedavi önemli rol oynamaktadır. Ancak dünya çapında klaritromisin direnci giderek artmakta bu da *H. pylori*'nin eradikasyonunu zorlaştırmaktadır¹¹⁰. *H. pylori*'nin klaritromisin'e direnci esas olarak, 2142 ve 2143 pozisyonlarındaki bir adenin-guanin geçişine ve 23S rRNA'nın peptidiltransferaz döngüsüne dahil edilen pozisyon 2142'de bir adenin-sitozin transversine bağlıdır¹¹¹. Gerçek zamanlı PCR kullanımı klaritromisin direncinden sorumlu 23S rRNA genindeki nokta mutasyonlarının belirlenmesi için kullanılmaktadır.

Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH): *H. pylori* ribozomal RNA'sının çoklu kopyaları ile oligonükleotidlerinin tanımlanması spesifik DNA-DNA hibridizasyonuna bağlıdır. Floresan boyalarla işaretli oligonükleotidler, bakteriyel hücreye penetre olur

ve hedef sekansa bağlanır. Bu teknik ile *H. pylori*, hayvan modellerinde ya da bireylerin gastrik biyopsi örneklerinde floresan mikroskopi ile saptanabilmektedir.

FISH, *H. pylori*'nin saptanmasını sağlayan ve klaritromisin duyarlılığını gösteren moleküler bir tekniktir. FISH Maastricht'te tavsiye edilen klaritromisin duyarlılık testi ile elde edilen sonuçlarla da iyi korelasyon gösterir¹¹².

Trebesius ve arkadaşları, FISH'in *H. pylori*'nin kokkoid formlarını başarılı bir şekilde hibritlemek için güçlü bir araç olabileceğini bulmuşlardır¹¹³. Son zamanlarda bir peptid nükleik asit floresan in-situ hibridizasyon (PNA-FISH) yöntemi tarif edilmiştir. Bu yöntem *H. pylori* ve yaygın nokta mutasyonlarını tespit etmede basit, hızlı ve doğru bir yöntemdir¹¹⁴.

Genotip HelicoDR Testi: PCR ve hibridizasyon testlerinin kombinasyonudur. *H. pylori* içeren gastrik biyopsi örneklerinde klaritromisin ve florokinolon direncini gösterir. Önceki çalışmalarda iyi sonuçlara rağmen, Kore'de 2014'te Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Genotip HelicoDR göreceli olarak düşük bir duyarlılık ve özgüllük göstermiştir ve kültüre dayalı yöntemlerle karşılaştırıldığında klaritromisin ve florokinolon direnci doğru tespit edilememiştir^{115, 116}.

1.9.2. İnvaziv Olmayan Yöntemler

1.9.2.1. Üre Nefes Testi (UBT)

UBT, birçok çalışmada bildirilen altın standart yöntemlerden biridir. Hem *H. pylori*'nin başlangıç tedavisinde hem de tedavi sonrası etkinliği değerlendirmede kullanılan özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksek bir non-invaziv testtir. Radyoaktif 14 karbon izotopu ve non radyoaktif 13 karbon izotopu kullanılmaktadır. Bu testle işaretlenmiş üre hasta tarafından yutulur, midedeki *H. pylori*'nin üreaz aktivitesi tarafından oluşturulan izotop işaretli CO₂'nin kan akımına karışıp atılan nefeste belirlenmesine olanak sağlar. PPI kullanımı, bizmut içeren bileşikler veya antibiyotikler *H. pylori*'nin yoğunluğunu azaltarak yanlış negatif sonuçlara yol açabilir³¹.

1.9.2.2. Serolojik Yöntemler

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) : *H. pylori* tanısında kullanılan basit, ucuz, sensitif bir testtir. *H. pylori* için en yaygın kullanılan non-invaziv yöntemdir. *H. pylori*'ye karşı gelişmiş spesifik IgG antikorlarının saptanması hedeflenir. Seroloji başarılı eradikasyondan sonra aylarca, hatta yıllarca pozitif kalabilir. Ancak negatif prediktif değeri oldukça değerlidir, enfeksiyonun tamamen ortadan kalktığını gösterir. Bu yüzden diğer diagnostik testlerin yanlış negatifliğe yol

açtığı durumlarda (PPI kullanımı, ülser kanaması gibi) serolojik testlerin kullanımı uygundur. Maastricht Konferansı'nın klavuzlarına göre ELISA ile sadece IgG tespit edilir¹¹⁷.

H. pylori proteinini antijen olarak üretebilecek birçok farklı serolojik yöntem mevcuttur. Literatürde kompleman fiksasyonu, hemaglutinasyon, immürokromatografi, ELISA, enzyeme immunoassay (EIA) ve western blot gibi farklı serolojik yöntemler bildirilmiştir¹¹⁸. Serolojik yöntemler nüfus temelli çalışmalarda, çok sayıda kişinin tespit edildiği epidemiyolojik çalışmalarda hızlı ve güvenilir sonuçlar vermektedir¹¹⁷.

Westernblot : *H.pylori* tam hücre lizatlarının kullanıldığı Westernblot, bakteriyel antijenlere karşı oluşan antikor profili hakkında daha detaylı bilgi edinmemizi sağlar³².

1.9.2. 3. Fekal Testler

Dışkı Kültürü: *H. pylori*'yi dışkıda izole edebilmek oldukça zordur. Dışkıda çeşitli bakterilerin bulunması, dışkının içeriği, *H. pylori*'nin dışkıda kokkoid formda bulunması ve zor üremesi bunun nedenleri arasındadır. Bu yüzden çok az araştırmacı dışkıdan *H. pylori* izole edebilmiştir¹¹⁹. Yapılan bir çalışmada *H. pylori* ile enfekte olduğu bilinen 25 hasta arasından 1 saatten daha kısa sürede dışkı örneğine bakılan 12 hastada *H. pylori*'nin kültüre edilebildiği gösterilmiştir¹²⁰.

Dışkı Antijen Testleri (HpSA) : Dışkı örneklerinde *H. pylori* antijenini ELISA yöntemiyle belirleyen tanı testidir. Hem tarama testi olarak *H. pylori*'nin prevalansının saptanmasında hem de tedavi sonrası eradikasyonu değerlendirmede kullanılır. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra bakılmalıdır.

Avrupa Helicobacter ve Microbiota Çalışma Grubu (European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHSMG), *H.pylori* infeksiyonlarının tanısında HpSA veya UBT'yi tavsiye etmektedir¹²¹. The European Maastricht Consensus 2-2000 Raporu da tedavi sonrası *H. pylori* antijeninin UBT' ye alternatif olarak kullanılabilceğini bildirmiştir⁷⁹.

Avantajları;

- Çocuklarda UBT'yi uygulamak zor olduğundan alternatif seçenektir.
- UBT'den daha az yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verir.
- Dışkı kültürüyle bakteriyi üretmek zordur.
- Serolojiden farklı olarak tekrarlanarak kullanılabilir.
- H₂ bloker ve PPI kullanımından etkilenmez.

- Dışkı örneğinin alınmasında ve transportunda özel teknik gerektirmez.
- Testten önce dışkı 2-8 derecede 3 gün , -20 °C'de sınırsız saklanabilir.

Fekal antijen saptamaya yönelik yöntemler;

- Poliklonal anti *H. pylori* antikolları kullanarak fekal örneklerde *H. pylori* antijeni saptamak
- Monoklonal antikollar üzerine kurulmuş EİA yöntemi
- Hızlı immünokromatografik dışkı testi¹²²

Dışkı PCR : *H. pylori* tanısında klinik örneklerden nükleik asitlerin saptanması esasına dayanır. Endoskopi gibi invaziv girişimlere ihtiyaç duyulmadan direkt dışkıda *H. pylori* DNA'sının gösterilebilmesi önemli bir avantajdır. Yapılan bir çalışmada tanı için mide biyopsi örneklerinden alınan kültürle dışkı PCR yöntemleri karşılaştırılmış, ikisinin duyarlılıkları benzer bulunmuştur¹²³.

1.10. *H. pylori* Tedavisi ve Eradikasyon

H. pylori tedavisi oldukça önemlidir. Tedaviyi optimize etmek için dikkat edilmesi gereken önemli hususlar mevcuttur;

- **Önceki antibiyotik maruziyeti:** *H. pylori* enfeksiyonu olan bir kişi , geçmişte genitoüriner ya da solunum sistemi enfeksiyonları gibi nedenlerden ötürü makrolid ya da kinolon grubu antibiyotikler kullanmışsa, bunlara karşı direnç geliştirmiş olabilir¹²⁴. Bu nedenle bu hastalarda levofloksasin ya da klaritromisin içeren tedavilerden kaçınılmalıdır.

- **Yüksek dozda PPI kullanımı:** Uluslararası kılavuzlar antimikrobiyal rejimlerin etkinliğini arttırmak için yüksek dozda PPI kullanımını önermektedir¹²⁵. Yüksek intragastrik pH değerleri hem *H. pylori*'nin hem de antibiyotiklerin antibakteriyel etkisini artırır, mide mukozasında minimal inhibisyon konsantrasyonunu azaltır¹²⁶. Sistematik bir derlemede günde 2 kere standart PPI kullanımının *H. pylori* eradikasyon oranlarını anlamlı derecede arttırdığı bildirilmiştir¹²⁷.

- **Başarısız tedavi rejiminin ardından başka rejime geçmek :** *H. pylori* üçlü tedavi başarısızlığında en büyük nedenlerden birisi klaritromisinin birincil ya da edinilmiş direncidir¹²⁸. 8 çalışmanın meta analizi sonucunda klaritromisin içeren tedavi rejiminin tekrarlanması ardından eradikasyon başarısının %46 gibi düşük bir değer olduğu bildirilmiştir¹²⁹

Tablo 4: *H. pylori* için önerilen tedavi rejimleri¹³⁰

Tedavi rejimi	Süre	İlaçlar ve dozları
Birinci basamak tedavi		
Klaritromisin içeren üçlü tedavi	14 gün	PPI, günde 2 kere, standart doz Klaritromisin 2x500mg Amoksisilin 2x1000mg ya da Metronidazol 2x500 mg
Ardışık tedavi	10 gün ; İlk 5 gün	PPI, günde 2 kere, standart doz Amoksisilin 2x1000mg
	Sonraki 5 gün	Klaritromisin 2x500 mg Metronidazol 2x500 mg
Eş zamanlı tedavi (bizmut olmayan dörtlü)	10 gün	PPI, günde 2 kere, standart doz Klaritromisin 2x500mg Amoksisilin 2x1000mg Metronidazol veya tinidazol 2x500mg
İkinci basamak tedavi		
Levofloksasin içeren üçlü tedavi	10 gün	PPI, günde 2 kere, standart doz Levofloksasin 1X 500mg veya 2X250 mg Amoksisilin, 2X 1000mg
Bizmut içeren dörtlü tedavi	7-14 gün	PPI günde 2 kere, standart doz Bizmut tuzları, günde dört kez Tetrasiklin, 3X500 mg Metronidazol 3X 500 mg

1.10.1. *H. pylori*'de Birinci Basamak Tedavi

En yaygın kullanılan rejimler , 7 günden uzun süren klaritromisin içeren üçlü tedavi, non- bismut ardışık ve eş zamanlı tedavilerdir.

Klaritromisin içeren üçlü tedavi: *H. pylori* tedavisinde ilk seçenek PPI, klaritromisin, amoksisilin veya metranidazolü içeren üçlü tedavidir¹³¹. Avrupa *H. pylori* çalışma grubunun da önerilerine göre, dünya genelinde *H. pylori* tedavisi için ilk basamak tedavi genel kabul gören tedavidir ve şunları içermektedir: günde iki defa PPI (ya da ranitidin, bismut sitrat), klaritromisin ve amoksisilin (penisilin alerjisi olanlar için metronidazol)¹³². Tüm uluslararası kılavuzlar, klaritromisin içeren üçlü tedavinin, *H. pylori*'nin ilk basamak tedavisinde hala kullanılabilceğini ve süresinin 14 gün uzatılması gerektiğini kabul eder¹²⁵. Ancak antimikrobiyal direncin yükselen prevalansı nedeniyle , üçlü tedavi çoğu ülkede artık etkili değildir¹³³. Yapılan çok merkezli birçok çalışmada çocuklarda üçlü tedavi ile eradikasyon oranının sanılandan oldukça düşük (%66) olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar; dünya genelinde hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde son zamanlarda giderek artan antibiyotik direncinin bir sonucu olarak *H. pylori* tedavisinde verilen bu kombinasyon tedavisinin etkinliğinin de azalmakta olduğunu ortaya koymaktadır¹³⁴. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da antibiyotik direncinin arttığına dair görüşler bildirilmiştir. Ülkemizde son zamanlarda bildirilen rakamlara göre *H. pylori* eradikasyonunda başarısızlık oranları %10'dan %45 seviyelerine yükselmiştir¹³⁵.

Non-bismut ardışık ve eş zamanlı tedaviler: PPI, klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol veya tinidazol ve içeren rejimlerdir. İki tip non-bismut dördü tedavi vardır:

- Üç antibiyotiğin ardışık olarak verildiği ardışık tedavi: 5 gün PPI ve amoksisilin tedavisi verilir, amoksisilin daha sonra 5 gün boyunca klaritromisin ve metronidazol ile değiştirilerek tedavi 10 güne tamamlanır.
- Üç antibiyotiğin PPI ile birlikte verildiği eş zamanlı tedavi.

Hem ardışık hem eş zamanlı tedaviler klaritromisin direncinin üstesinden gelebilmek için tasarlanmıştır. Son zamanlarda bu tedavi rejimleriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 14 günlük klaritromisin içeren üçlü tedavi ile 10 günlük ardışık tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Klaritromisin direnci iki tedavi rejiminde de eradikasyon oranlarını azaltmıştır¹³⁶. 8 randomize kontrollü çalışma, 3831 hastayı içeren bir meta-analizde ardışık tedavinin klaritromisin içeren 14 günlük üçlü tedaviden daha iyi olmadığı

kanıtlanmıştır. Bu çalışmada ardışık tedavi ile eradikasyon oranı %81.3 iken 14 günlük klaritromisin içeren üçlü tedavi ile %80.3 olarak bulunmuştur¹³⁷ Eş zamanlı tedaviler ise hem klaritromisin hem de metronidazol direnci açısından tedavide zorluklara yol açabilmektedir. Yapılan bir çalışmada klaritromisin ve metronidazole eş zamanlı direnç durumunda eradikasyon oranının %75'lere kadar gerilediği görülmüştür¹³⁸.

1.10.2. *H. pylori*'de İkinci Basamak Tedavi

İlk basamak tedavilerin başarısız olduğu hastalarda; ikinci aşamada PPI, levofloksasin ve amoksisilin içeren tedavi ya da bizmutlu dörtlü tedaviler tercih edilmelidir¹²⁵. Yapılan çalışmalarda ilk basamak tedavi başarısız olsa da; bizmut-bazlı dörtlü tedavi, sıralı, eşzamanlı ve alternatif tedavi gibi yöntemlere ek olarak tedavinin gerekirse süresinin uzatılması ile eradikasyon oranları %75-90 arasında bildirilmektedir¹³⁵. Yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada *h. pylori*'nin ilk basamak tedavisinde bizmut içeren dörtlü tedavi ile ardışık ve klaritromisin içeren 14 günlük üçlü tedavi karşılaştırılmış. Bizmut içeren dörtlü tedavi ile eradikasyon oranı %90.4 iken 14 günlük üçlü tedavi ile bu oran % 83, eş zamanlı tedavi ile ise %85.9 olarak bulunmuş. Bizmut dörtlü tedavisinin klaritromisin direncinden etkilenmediği görülmüştür¹³⁵.

1.10.3. *H. pylori*'de Üçüncü Basamak Tedavi

İkinci basamak dörtlü tedavi de başarısız olursa; kurtarma tedavisi olarak da bilinen üçüncü basamak (kurtarma / salvaj) tedavisi gündeme gelir. Bu tedavi, genellikle antimikrobiyal duyarlılık testine göre belirlenir. Yapılan çalışmalarda, ilk iki basamak tedavinin başarısız olduğu hastalarda *H. pylori*'nin genellikle metronidazol ve klaritromisine dirençli olduğu bildirilmiştir¹³⁹. Bu nedenle üçüncü basamak ya da kurtarma tedavisinde bu iki ajanın kullanılması önerilmez. Üçüncü basamak tedavi çeşitli ülkelerde kullanılmaktadır ve şunları içermektedir: florokinolon (levofloksasin)-bazlı tedavi, rifabutin/rifampisin-bazlı tedavi, furazolidon-bazlı tedavi, doksisisiklin-bazlı tedavi ve laktoferrin. Bütün bu bahsi geçen üçüncü basamak tedaviler, halen çeşitli ülkelerde kullanım aşamasındadır ve sonuçları beklenmektedir¹⁴⁰.

Sonuç olarak; *H. pylori* eradikasyon tedavisi, hastaya göre kişiselleştirilmeli ve hastanın direnç için yüksek riskli bir grupta olup olmadığı belirlenmelidir. Maastricht IV / Florence Consensus Raporu'na göre, düşük klaritromisin direnci olan bölgelerde, klaritromisin ile birlikte bir PPI kullanımı önerilen ilk seçenek tedavi olarak kalmalıdır. Bizmut içeren dörtlü tedavi de alternatiftir¹⁴¹. Yüksek (%15-20'den fazla) klaritromisin

direnci olan bölgelerde birinci basamak ampirik tedavi için bizmut içeren dörtlü tedaviler önerilir. Bu rejim mevcut değilse, sıralı tedavi ya da bizmut içermeyen dörtlü tedavi önerilir. PPI-klaritromisin-metronidazol ve PPI-klaritromisin-amoksisilin rejimleri eşdeğerdir. Daha yakın zamanlarda, batı ülkeleri için 14 günlük eşzamanlı tedavi, 14 günlük bizmut dörtlü tedavi ve 14 günlük kombine eşzamanlı tedavi, en etkili tedavi rejimleri olarak önerilmiştir¹³³.

Dünya genelinde de *H.pylori* eradikasyonunun arttığı bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda %70'ten %90'a varan artışlar bildirilmektedir¹⁴². Sıralı tedavinin başarı oranlarını %90'dan %94'e yükselttiği bildirilse de, bir Türkiye çalışmasında, sıralı tedavi ile birlikte başarı oranlarının, üçlü tedaviye kıyasla (%53 vs. %78) çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir¹⁴³.

1.10.4. Tedavi Başarısızlığının Nedenleri

H. pylori tedavisinde antibiyotik direnci tedavi başarısızlığının en önemli nedenidir. Antibiyotik direncinin *H. pylori* tedavisinin başarı oranlarını azaltma derecesi; tedavide kullanılan ilaçlar, ilaçların dozu, tedavinin süresi, mevcut direnç durumu gibi faktörlere bağlıdır. Hasta uyumsuzluğu, ilaç yan etkileri de tedaviyi olumsuz yönde etkilemektedir¹⁴⁴.

H. pylori ve antibiyotik direnci

- **Klaritromisin:** Protein sentezinin inhibisyonuyla sonuçlanan 23SrRNA ribozomal alt birimi bağlar. 23SrRNA genindeki nokta mutasyonları direnç oluşumundan sorumludur.
- **Penisilinler:** Beta-laktam antibiyotiğin penisilin bağlayan proteinlere bağlanması hücre bölünmesini inhibe eder. Penisilin bağlayan proteinlere karşı tolerans kazanarak ve membran geçirgenliğini bozarak direnç geliştirir.
- **Nitroimidazoler :** Nitro-anyon radikalleri ve imidazol ara metabolitleriyle DNA hasarı yapar. Elektron taşıma proteinlerinin azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıyla indirgenme reaksiyonlarının olmamasıyla direnç geliştirir.
- **Bizmut bileşikleri:** Bakterilerde ATP , hücre zarı ve protein sentezini engeller. Direnç mekanizması bilinmiyor.
- **Florokinolonlar :** DNA replikasyonunu inhibe eder. DNA giraz genindeki nokta mutasyonlarıyla direnç geliştirir¹⁴⁵.

İlaç yan etkileri:

- **PPI:** Baş ağrısı ve diare

- **Klaritromisin:** Dispeptik semptomlar, diare , ağız tadında bozulma
- **Amoksisilin :** Dispeptik semptomlar , diare, baş ağrısı
- **Bizmut tuzları :** Dispeptik semptomlar, dışkı renginde koyulaşma, dilde koyulaşma
- **Metronidazol :** Dispepsi, ağızda metalik tat, alkol tüketimiyle disülfiram benzeri reaksiyon¹⁴⁶

1.2. Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında barsaklarda mikrobiyal dengeyi değiştirebilen, anti-allerjik etkileri bulunan, bağırsak enfeksiyonlarının, kardiyovasküler hastalıkların, kanserin önlenmesi üzerinde yararlı etkileri bulunan canlı mikroorganizmalardır¹⁴⁷. Günümüzde kullanılan probiyotikler, normal bağırsak florasında bulunan mikroorganizmalardır. Yoğurt, fermente sütler, ekşi krema, tatlı, bebek maması, dondurma, süt tozu, mayonez gibi birçok gıda probiyotik içermektedir.

Probiyotikler canlı olarak bağırsak florasına katılabilen, patojen ve toksik olmayan, safra asiti ve tuzlarına dirençli, patojenlere karşı antagonist etki gösteren yararlı mikroorganizmalardır¹⁴⁸. Bu nedenle kullanım alanları giderek genişlemekte , birçok gastrointestinal hastalıkta ve diğer alanlarda umut veren sonuçlar yaratmaktadır.

İnsan sağlığı ile probiyotiklerin ilişkisini anlayabilmek için öncelikle bağırsak florasının ekolojisini bilmek gerekir. Her bireyin gastrointestinal sisteminde 100- 1000 mikrobiyal tür bulunmaktadır¹⁴⁹.

1.2.1. Gastrointestinal Flora

Bağırsak mikroflorasında önemli değişiklikler , bir bebeğin doğduğu günden yetişkin olana kadar gerçekleşir. Yenidoğmuş bir bebeğin bağırsağı floradan yoksundur. Doğumdan hemen sonra kolonizasyon başlar. Bir ila iki gün içerisinde dışkıda koliform, enterokok, clostridia ve laktobasil bulunur; üç ila dört gün içinde, bifidobakteriler ortaya çıkar ve beşinci gün baskın hale gelir. Koliformlar ve diğer bakteriler, bifidobakterilerin artışına cevap olarak kısıtlanır ve azalır¹⁵⁰. Emzirilen, biberonla beslenen bebeğin ve yetişkin insanların bağırsak florası birbirinden farklıdır. Bağırsak florasının karmaşık bileşimi sağlıklı insanlarda nispeten karardır. Bu dengenin bozulması istenmeyen mikroorganizmaların bağırsakta baskın olmasına yol açarak çeşitli sağlık sorunlarına yol açar.

İnsan mikrobiyal florası 2 grupta ele alınır;

- **Kalıcı flora:** Genellikle değişmeyen, kısa süreli ortadan kaldırılrsa bile yeniden oluşabilen, devamlılık gösteren mikroorganizma topluluğudur.

- **Geçici flora:** Çoğu hastalık oluşturmeyen, bazen patojen olabilen mikroorganizma topluluğudur. Kalıcı mikroflora ortadan kalktığında geçici mikroflora kolonize olarak çoğalır ve hastalık yapabilir¹⁵¹. Normal gastrointestinal kanal florası Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Normal gastrointestinal kanal florası¹⁵²

Yer	pH	Mikroorganizma sayısı
Mide	1,5-2	10 Bin mikroorganizma/ml
Duodenum	6-7	10 Bin mikroorganizma/ml
Jejunum	7	100 Bin mikroorganizma/ml
Distal ileum	7,5	100 Milyon mikroorganizma/m
Kolon	6,8-7,3	100milyar-1trilyon mikroorganizma/ml

1.2.2. Tarihçe

Probiyotikler Yunanca'da 'yaşam için' anlamına gelmektedir. İnsanoğlunun probiyotiklerle tanışması insanlık tarihi kadar eskidir. Probiyotiklerin ilk kullanımı M.Ö. (Milattan önce) 3000'li yıllara dayanmaktadır. Süt sağım uygulamasına dair ilk resimsel kanıt, Mezopotamya'nın eski merkezi olan Ur şehrinin kazıları sırasında ortaya çıkmıştır. M.Ö. 3100 yılına ait bu kazıda bir taburede oturarak inek sağan ve sütü kovaya toplayan bir adam tasvir edilir. Yaklaşık 9 yüzyıl önce bir çiftçi zengin sığır sürüsünden süt, tereyağı ve peynir yapmıştır. Fermente sütün kökeni Eski Mısırlılara, Fenikelilere ve Doğu kültürlerine kadar uzanır. Eski oryantal halklar, Frigyalılar, Sarmatyalı ve Makedon göçebe çobanlar, sütü ineklerin, koyunların, keçilerin, atların ve develerin derisinden veya sütün bakteri ile temas ettiği hayvanın midesinden yapılan şişelerde saklamış ve yoğurt, peynir, kefir gibi fermente gıdaları üretmiştir. Efsaneye göre çölün ortasında bir çobanın keçi torbasında süt unuttuğu ve bunun ardından sütün kalın, kremi, lezzetli bir kremaya dönüştüğünü görmüş ve bu yeni ürün 'yoğurt' olarak adlandırılmış. Neredeyse her medeniyet, bir tür gıda fermentasyonu geliştirmiş. Arkeologlar, Çin'deki Jithu Neolitik köyünde M.Ö. 7000, Mezopotamya'da M.Ö. 5000 yıllarında fermente bir içeceğin üretimi için kanıt

bulmuşlar. Asya'da fermente içecekler çoğunlukla pirinçten yapılırken, eski Mısır ve Mezopotamya'da meyvelerden (şarap), baldan ve maltlı tahıllardan (bira) yapılmıştır. Dünyanın en eski peyniri M.Ö. 1615 mummyası olan Taklamakan Çin Çölü'nde bir mezarda bulunmuştur¹⁵³.

Modern probiyotik tarihi, 1900'lerin başında Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nde başlamıştır. Bu enstitüde; dost bakterileri içeren yiyecek ve içeceklerin sağlıklı yaşam amacıyla kullanılabilceği keşfedilmiştir. Louis Pasteur, ilk kez 1857'de fermantasyon sürecinden sorumlu olan laktik asit üreten bakterileri keşfederken, Lister ise 1878'de bu bakterileri ekşimiş süttten izole etmiştir. Henry Tissier, 1889 yılında Bifidobacterium'u keşfederken, Dr. Elie Metchnikoff ise ilk önce bu mikropların insan sağlığı üzerindeki olası etkilerini bulmaya çalışmıştır. Probiyotiklerin insan sağlığı üzerine yararları konusunda yaptığı çalışmalarla 1908 yılında 'Nobel ödülü' almıştır. 1940 yılında insan bağırsağında *Lactobacillus acidophilus* dışında başka suşlar da olduğu keşfedilmiştir. 1950 yılında probiyotikler ilk kez domuz dizanteri tedavisinde kullanılmıştır. 1967 yılında probiyotikler Liily ve Stillwell tarafından ' bir mikroorganizma tarafından üretilen ve diğer mikroorganizmaların çoğalmasını uyaran faktör' şeklinde bilimsel olarak tanımlanmıştır. 1992 yılında probiyotiklerde bulunması gereken özelliklerden bahsedilmiştir. 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), probiyotiklerin antibiyotik direnç gelişimini önleme açısından önemi vurgulamıştır.

Ocak 2013'te 'New England Journal of Medicine' da yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada tekrarlayan Clostridium difficile (C. Difficile) enfeksiyonu olan hastalarda donör dışkısının duodenal infüzyonunun etkisi araştırılmış. Bu çalışma fekal nakil içeren ilk çalışma niteliğindedir . Çalışmada vankomisin tedavisi ile fekal naklin etkisi karşılaştırılmıştır. Donör dışkısının infüzyonu, tekrarlayan C. difficile enfeksiyonunun tedavisi için vankomisin kullanımından anlamlı derecede daha etkili bulunmuş. Ancak çalışma etik olmadığından erken sonlandırılmıştır¹⁵⁴.

Son zamanlarda laktik asit bakterisinin immün stimulan etkisi olduğu için mikrobiyal enfeksiyonlarda ve kanserde kullanılmasına dair raporlar vardır¹⁵⁵.

Yenidoğan, metabolizma, immünoloji ve allerji ihtisaslarına sahip Dr. McCann'a göre "20. yüzyılda mikrobiyoloji ve antibiyotikler tıp için ne ifade etti ise 21. yüzyılda probiyotikler aynı yeri alacaktır".

1.2.3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar

Enterococcus, Lactobacillus, Saccharomyces, Streptococcus, Bifidobacterium, Lactococcus, ve Bacillus'tan oluşan ticari probiyotikler sıvı, toz, tablet ve kapsül gibi çeşitli formlarda bulunur¹⁵⁶. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar¹⁵⁷

Lactobacillus türleri	Bifidobacterium türleri
Lactobacillus bulgaricus	Bifidobacterium bifidus
Lactobacillus lactis	Bifidobacterium breve
Lactobacillus acidophilus	Bifidobacterium adolescentis
Lactobacillus gasseri	Bifidobacterium infantis
Lactobacillus cellebiosus	Bifidobacterium longum
Lactobacillus delbrueckii	Bifidobacterium thermophilum
Lactobacillus reuteri	
Lactobacillus curvatus	
Lactobacillus fermentum	
Lactobacillus plantarum	
Lactobacillus johsonli	
Lactobacillus rhamnosis	
Lactobacillus helveticus	
Lactobacillus salivarius	

Bacillus türleri	Streptococcus türleri
Bacillus subtilis	Streptococcus cremoris
Bacillus pumilus	Streptococcus thermophilus
Bacillus lentus	Streptococcus intermedius
Bacillus licheniformis	Streptococcus lactis
Bacillus coagulans	Streptococcus diacetilactis

Pediococcus türleri	Bacterioides türleri
Pediococcus cerevisiae	Bacterioides capillus
Pediococcus acidilactici	Bacterioides suis
Pediococcus pentosaceus	Bacterioides ruminicola
	Bacterioides amylophilus

Propionibacterium türleri	Leuconostoc türleri
Propionibacterium shermanii	Leuconostoc mesenteroides
Propionibacterium freudenreichii	
Küfler	Mayalar
Aspergillus niger	Saccharomyces cerevisea
Aspergillus oryzae	Candida torulopsis

1.2.4. Probiyotiklerin Özellikleri

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kullanılabilmesi için sahip olması gereken özellikler şunlardır:

Asit ve safra tuzu toleransı : Probiyotik mikroorganizmaların en önemli seçim kriterlerinden biridir. Çok düşük mide pH'sında ve asidik ortamlarda canlılıklarını koruyabilme kabiliyetleri vardır. Bu özellik probiyotikleri uygunsuz çevre koşullarına karşı korur¹⁵⁸.

Antagonizm : Probiyotik bakteriler laktik asit, asetik asit, sitrik asit, hippurik asit gibi bir takım asitler üretir. Ayrıca hidrojen peroksit, diasetil ve bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler üreterek etkinlik gösterir. Birbirlerine karşı da antagonist etki gösterebileceklerinden kombinasyonları dikkatli kullanılmalıdır.¹⁵⁹

Tutunma özellikleri: Probiyotik bakterilerin en önemli seçim kriterlerinden biri de tutunma özelliğidir. Probiyotik bakteriler bağırsaklara tutunur, kolonize olur ve çoğalırlar¹⁶⁰.

Proteolitik aktivite ve β -D-galaktosidaz aktivitesi: Biyoaktif peptitler, vücutta önemli işlevleri olan spesifik protein fragmanlarıdır. Bu peptitler , protein dizileri içinde inaktif halde bulunur ve enzimatik hidrolizle aktif hale gelir¹⁶¹. Bu hidrolizde probiyotiklerin etkinliğinden yararlanır, açığa çıkan biyoaktif peptitlerin yapılan çalışmalarda antimikrobiyal, antitrombotik, immünomodülatör, opioid, kolesterol düşürücü, mineral bağlayıcı, antioksidatif özellikleri olduğu gösterilmiştir¹⁶¹.

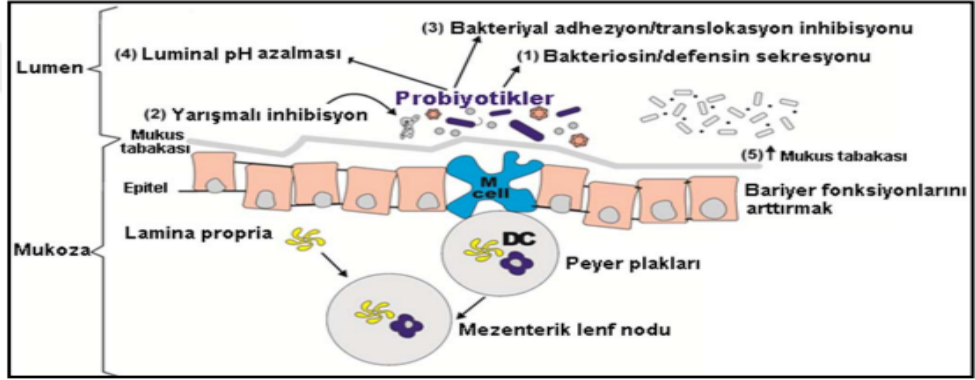
Tüm bunların yanında ayrıca;

- Güvenilir olmalı, yan etkileri olmamalı,
- Patojenik ve toksijenik olmamalı,
- Antibiyotiklere karşı dirençli olmalı,

- Konakçıda hastalıklara direnç gibi yararlı etkileri olmalı,
- Probiyotik üretiminde kullanılan suşlar antibiyotik direnç genlerini aktaran genleri içermemeli,
- Üretimi sırasında canlılığını ve aktivitesini koruyabilmelidir¹⁶².

1.2.5. Probiyotiklerin etki mekanizmaları

Probiyotikler , antienfektif etki , immünolojik olmayan ve immünolojik etkiyle savunma etkisi gibi birçok mekanizmayla patojenlerle savaşmaktadır. Probiyotiklerin etki mekanizması Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Probiyotiklerin etki mekanizması¹⁶³

Probiyotiklerin etki mekanizması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Probiyotiklerin etki mekanizması¹⁶⁴

Patojen mikroorganizmaların üremelerine engel olur
Bağırsak pH'sını düşürür
Bakterisidal proteinler salgılar
Paneth hücreleri ve epitel hücrelerinde defensin yapımını uyarır
Kolonizasyona direnç gösterir (ekolojik nişleri kaplayarak)
Nitrik oksit yapımını artırır
Patojenlerin epitele tutunma ve epiteli istila etmesine engel olur
MUC2'yi uyararak tutunmalarına engel olur
Mukus yapımını uyarır
Rho'ya bağımlı ya da bağımsız yollarla epitelin istilasını önler
Epitel ve mukozanın engel oluşturma işlevini güçlendirir
Mukus yapımını artırır
Engel oluşturan kısımların bütünlüğünü artırır
Konakçının immün yanıtını değiştirir
IL-10, TGF- β ve Cox2 (PGE2) ekspresyon ve salınımını artırır
Salgısal IgA yapımını artırır
TNF ve IFN- γ ekspresyonunu azaltır
Regülatuar T hücreleri aktive eder
Natural killer hücre aktivitesini artırır
Dendritik hücre fenotip ve işlevlerini düzenler
NF- κ B ve AP-1 yolaklarını düzenler
Apopitozu düzenler

Belirli probiyotikler infantil ishalin ve antibiyotikle ilişkili ishalin önlenmesinde ve tedavisinde, *Campylobacter jejuni* enteritinde ve *H. pylori* üzerinde etkilidir. Yapılan çalışmalar probiyotik kullanımının diyare nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda diyare süresini ve şiddetini azalttığını göstermiştir¹⁶⁵.

Bazı probiyotik suşlarının *Campylobacter jejuni* enteritinde etkili olduğu, salmonella ve shigella taşıyıcılığını azalttığı bildirilmiştir. Özellikle *S. Boulardii* kullanımının *C. difficile*'ye bağlı diyare tekrarını azalttığı gösterilmiştir¹⁶⁶.

İmmünolojik olmayan savunmalar

Probiyotikler, antimikrobiyal aktivite göstererek, yapışma reseptörleri için patojenlerle rekabet ederek, müsin üretimini uyararak, bağırsak mukozal bariyerini stabilize ederek gastrointestinal sistemin immünolojik olmayan savunma mekanizmalarını güçlendirir.

- **Antimikrobiyal aktivite :**

Probiyotikler, patojen mikroorganizmaların üremesini engelleyen inhibitör antimikrobiyaller üreterek patojenlere karşı antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu antimikrobiyaller laktik ve asetik asit gibi organik asitler, hidrojen peroksit, bakteriyosin gibi peptidlerdir. Ürettikleri organik asitlerin %90'ı laktik ve asetik asittir, az miktarda da ürik asit, sitrik asit, orotik asit ve hippürik asit üretirler. Probiyotikler, ürettikleri asit sayesinde pH'yı düşürür ve patojenlere karşı bakterisidal veya bakteriyostatik etki yapar. Ürettikleri bakteriyosinler , Staphylococcus aureus ve Clostridium perfringens gibi gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkilidir¹⁶⁷. *S. boulardii*'nin *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Escherichia coli* üremesini baskıladığı gösterilmiştir¹⁶⁸. Barsak kökenli laktobasillerin antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Ayrıca laktik asit bakterilerinin bağırsakta ürettiği yağ asitleri, bağırsağın *Shigella sonnei* ve enteropatojenik *Escherichia coli* ile kolonizasyonunu engellediği bilinmektedir¹⁶⁹.

- **Müsin bariyeri:**

Müsin, luminal içeriği ile epitelle doğrudan temas eder ve patojen organizmalara karşı yapışma ve yayılım açısından bariyer görevi görür. Müsinin antijen- antikor kompleksinin oluşmasının mikroorganizmaların ince bağırsaktan hızlı bir şekilde atılmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. Yapılan son çalışmalar probiyotiklerin, müsin gen ekspresyonunun düzenlenmesi, mukusun kompozisyonu ve salımının düzenlenmesini etkileyerek anti-enfektif etkiler gösterebildiğini göstermiştir. *Lactobacillus plantarum* ile yapılan çalışmalarda, müsin genlerinin (MUC2 ve MUC3) ekspresyonlarının arttığı görülmüştür¹⁷⁰.

- **Bağırsak yüzeyine yapışma :**

Birçok patojenin hastalık oluşturabilmesi için bağırsak duvarına tutunması gerekmektedir. Probiyotikler, patojenlerin üremesini engellemek için mukus tabakası ve epitelyumdaki patojenlerle yarışır ve epitelyal bariyer görevi görerek patojenlerin translokasyonunu engeller¹⁷¹.

Bakteriyel yapışmaya kollagen, laminin, fibronektin ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks bileşenlerinin eşlik ettiği gösterilmiştir. Ancak her probiyotik türünün yapışmada kullandığı mekanizma farklı olabilir. Yapılan çalışmalarda *Lactobacillus gasseri*'nin yapışmasında kalsiyumun etkili olduğu, *Bifidobacteria*'ların yapışmasında *proteinaceus* adlı bir proteinin eşlik ettiği görülmüştür¹⁵⁷.

- **Bağırsak geçirgenliği üzerine etkisi :**

Enfeksiyon, toksinler, stres sonucu bozulan bakteriyel geçirgenlik antijenlerin anormal transportunu artırır ve enflamasyon, otoimmün reaksiyon gibi olumsuz immün tepkileri tetikler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar probiyotik kullanımının bağırsak epitelinin bariyer fonksiyonunu stabilize etmede etkili olduğu gösterilmiştir. Bağırsak bariyer bütünlüğünü doğrudan güçlendirebilecek ve patojen bakterilere karşı koruyabilecek faktörler ürettiği de gösterilmiştir¹⁷².

- **Besinler için rekabet :**

Probiyotikler, patojenlerin üremesi için gerekli olan besinleri tüketir. Patojenlerle rekabet ederek üremelerini engeller.

- **İmmünolojik savunma :**

Bazı probiyotik suşlarının doğal ve kazanılmış bağışık yanıtı uyardığı bilinmektedir. Oral yolla alınan probiyotiklerle mukozal bağışıklık sistemi hücreleri ile ilk temas peyer yamalarını örten özel epitel hücreleri (M hücreleri) ve ince ve kalın bağırsağın epitel hücreleri vasıtasıyla gerçekleşmektedir¹⁷³. Probiyotiklerin makrofaj ve dendritik hücreleri tarafından tanınmasının ardından bir dizi sitokin salınımı başlar. Dendritik hücre ve Natural Killer (NK) hücre aktivitesini artırarak konağın patojen mikroorganizmalara karşı direncinin artmasını sağlarken aynı zamanda IL-10, TGF-B gibi anti-inflamatuar sitokinlerin yapım ve salınımını artırırken TNF- α , IFN- γ , IL-8 gibi proenflamatuar sitokin üretimini azaltır¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Sonuç olarak probiyotikler; sitokin uyarımını tetikler, polimorfonükleer hücrelerin ve makrofajların fagositik kapasitesini, NK hücre aktivitesini, patojenik organizmalara spesifik antikor tepkilerini artırarak enteropatojenlere karşı immün sistem üzerinden önemli koruma sağlar.

1.2.6. Probiyotiklerin kullanım alanları

Probiyotikler laktoz intoleransı, ishal, nekrotizan enterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, konstipasyon durumlarında kullanılabilir. Kolon kanseri ve ürogenital sistem üzerinde de olumlu katkılar sağladığı bilinmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bazı probiyotiklerin IL-12 ve interferon üretimiyle allerjiye bağlı bozuklukları önlediği bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada *L. plantarumun* farelerin dalak hücrelerinde allerjik semptomların hafiflemesinden sorumlu olan interferon γ ve IL-4 salınımını arttırdığı görülmüştür.

Probiyotikler, leptin ve adiponektin kaynağı olan adiposit dokusunda artış önler ve leptin salgısını sınırlar. Böylece anti- obezite etkisi gösterir¹⁷⁷. *Lactobacillus acidophilus*, *bifidobacterium longum* gibi bazı probiyotiklerin hipokolesterolemik etkileri olduğu bildirilmiştir¹⁷⁸.

1.2.7. *H. pylori* Eradikasyonu Üzerinde Probiyotiklerin Etkisi

Probiyotikler gastrik epitelyum yüzeyindeki *H. pylori* kolonizasyonunu modüle eder. *H. pylori* ile rekabet ederek mide epitel hücrelerine yapışmasını önlemekte, ürettikleri laktik asit sayesinde mide pH'sını düşürerek üreazı inhibe etmekte, münin üretimindeki artışa bağlı olarak bağırsak bariyer fonksiyonunu geliştirmekte ve çeşitli mekanizmalarla immünolojik yanıtın modülasyonu sağlayarak *H. pylori* 'nin eradikasyonuna katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte probiyotikler *H. pylori* eradikasyonunda olumsuz sonuçlara yol açan antibiyotik yan etkisi, hasta uyumsuzluğu, reenfeksiyon gibi durumları azaltmaktadır¹⁷⁹.

Probiyotiklerin *H. pylori*'ye karşı inhibe edici etkilerinin altında yatan temel mekanizma aşağıdaki gibidir:

- *H. pylori* büyümesini ve mide kolonizasyonunu geciktirir¹⁸⁰,
- *H. pylori*'nin doğrudan kolonizasyonu ile rekabet ederek mide epitel hücrelerine yapışmasını engeller¹⁸¹,
- Gastrik mukoza engelini stabilize edicidir ve mide asidi üretimini düzenleyen mide enflamasyonunu azaltır¹⁸²,
- Enfeksiyona karşı konak immün tepkisini modüle eder¹⁸³,
- *H. pylori* 'yi doğrudan antimikrobik sekretazlar vasıtasıyla öldürür¹⁸⁴.

En son meta-analizlere göre probiyotikler antibiyotik tedavisine bir destek olarak kullanılmalıdır¹⁸⁵. 2016 yılında kurulan Toronto Konsensusu, olumsuz olayları

azaltmak ve yok olma oranlarını artırmak için eradikasyon tedavisine rutin olarak probiyotik eklemeye karşı güçlü önerilerde bulunmuşur¹⁸⁶.

1.2.7. *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*)

Bir probiyotik olan *S.boulardii* , antibiyotikle ilişkili dairenin ve turist diyaresinin önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan *Saccharomyces cerevisea* türünün maya suşudur¹⁸⁷.

S. boulardii, *Saccharomycetaceae* ailesi üyesi , 4–8 µm boyutlarında , oval ve sferik görünümde askospor oluşturan , standart mantar besiyerlerinde optimal 37°C' de üreyen , karbonhidratları fermente edebilen, gram-pozitif boyanma özelliği gösteren bir mayadır¹⁸⁸. 37°C'de üreyebilmesi, sindirim sistemine doğrudan geçmesi, birçok sayıda patojen mikroorganizmanın gelişimini engellemesi probiyotik özellikte olduğunun göstergesidir. Mayaların hücre boyutları bakterilerden 10 kat fazla olup bakteriler için yapısal engel oluşturmaktadır. Mide ve kalın bağırsakta bulunur, pH7-8'de iyi gelişirken, optimum pH istekleri 4.5-6.5 arasında gözlemlenmiştir. Mayaların farklı pH'larda bulunması , pH değişimlerine dayanıklı olmalarıyla açıklanabilir¹⁸⁹.

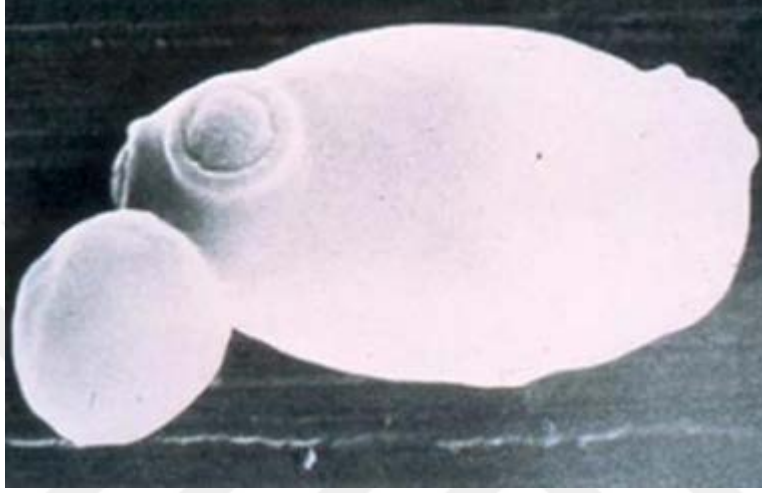
Bakteri ve mayaların hücre duvarı bileşiminde önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar antijenik tepkiler üzerinde etkilidir. Bütün bakteriler hücre duvarında hücreye sağlamlılık kazandıran peptidoglikan tabaka içerir. Gram (-) bakteriler hücre duvarında LPS' den oluşan %20 lipit içerirken, gram (+) bakteriler lipoteikoik asit içermektedir. Maya hücre duvarında ise iki tabaka vardır. Dış tabaka fosfopeptidomannan içerirken iç tabaka kitin ve Beta 1,3 ve 1,6 glikan içerir¹⁹⁰. Sahip olduğu eşsiz spesifik mikrosatellit özelliği, yüksek ısı ve asit değişikliklerinden etkilenmemesi gibi genetik ve metabolik yönlerden *S. cerevisea* suşundan ayrılmaktadır¹⁹¹.

S. boulardii'nin invitro koşullarda komplemanı direkt olarak aktive ettiği ve kompleman 3b (C3b)'yi fikse ettiği belirlenmiştir . *S. boulardii*'nin mononükleer hücreler tarafından fagositozu kompleman bağımlıdır. *S. boulardii*'nin oral yoldan uygulanması ratların ince bağırsağında sekretuar IgA ve sekretuar komponentlerin artışını sağlamaktadır¹⁹² .

S.boulardii, dünyanın birçok bölgesinde hem barsak hareketlerinin düzenlenmesi amacıyla hem de antibiyotik ile ilişkili ishal ve diğer gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisi için, *H. pylori* kolonizasyonunun önlenmesi ve azaltılması için kullanılmaktadır. Birçok klinik çalışmada enfeksiyöz diyare, kronik çocukluk çağı diyaresi, AIDS'li hastalardaki diyare başta olmak üzere birçok

hastalıkta kullanımı ile diyarenin azaldığı bildirilmektedir^{193, 194}. Hayvan modeli olarak yapılan çalışmalarda *S. boulardii*'nin *C. difficile*, *Vibrio cholera*, *Salmonella* ve *Escherichia coli* gibi bakterilerin toksinlerini etkisiz hale getirdiği belirtilmiştir¹⁹⁵.

Szajewska ve meslektaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, *S. boulardii* ile yapılan takviye, kontrol tedavisine kıyasla *H. pylori* eradikasyon oranını anlamlı şekilde arttırdığı gibi genel yan etkilerin görülme sıklığını da azaltmıştır¹⁹⁶.



Şekil 6: *S. boulardii*'nin elektron mikroskobik görüntüsü¹⁹⁵

S. boulardii patenti alınmış bir mayadır. *H. pylori* eradikasyon tedavisinde yardımcı olarak, 2011 Dünya Gastroenteroloji Örgütü İlkeleri'ne göre yetişkinlerde kullanımı için kanıt düzeyi 1b olarak belirlenmiştir¹⁹⁷. *S. boulardii*, probiyotik ilaç kapsamında olup ticari ürünü liyofilize şekilde paketlenmiş ürün halinde satılmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'nun 23.11.2017 tarihli onayı ile yapılmıştır.

Bu çalışmaya Ocak 2002- Ocak 2017 yılları arasında Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kliniği'nde histoloji ve üreaz testi ve/veya üre nefes testi ve/veya fekal antijen testi ile *H. pylori* tanısı almış, tüm izlemleri uygun ve kayıt altına alınmış 3-18 yaş arasındaki toplam 363 hasta dahil edildi.

Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi; yaş, cinsiyet, başvuru anındaki şikayetleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 363 hastaya; %10'luk xylocain ile lokal orofarengeal anestezi, 0,3 mg/kg/doz intravenöz midazolam, ve 0,1 mg/kg/doz intravenöz petidin ile yapılan sedasyondan sonra 'pentax' marka video endoskopi ile üst endoskopi işlemi yapıldı. Antrumdan alınan en az iki biyopsi örneği formaldehitte saklanarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak histopatolojik olarak *H. pylori* kolonizasyonu gösterildi.

Hastalar verilen tedaviye göre göre 2 gruba ayrıldı. Ocak 2006- Aralık 2011 yılları arasında, PPI, klaritromisin ve amoksisilin' den oluşan üçlü tedavi verilen hastalar Grup 1, Ocak 2012- Ocak 2017 yılları arasında, PPI, klaritromisin, amoksisilinden ve *S. boulardii* 'den oluşan dördü tedavi verilen hastalar Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Grup 1'deki hastalara 10 gün boyunca;

- Amoksisilin (40mg/kg/gün), 3 dozda,
- Klaritromisin (15mg/kg/gün), 2 dozda,
- PPI (2mg/kg/gün), aç, 2 dozda verildi

Grup 2'deki hastalara 10 gün boyunca;

- Amoksisilin (40mg/kg/gün), 3 dozda,
- Klaritromisin (15mg/kg/gün), 2 dozda,
- PPI (2mg/kg/gün), aç, 2 dozda,
- *S. boulardii* (CNCM I 745) 1x250 mg kapsül/ saşe verildi

Hastalar tedavi bitiminden 4 hafta sonra kontrole çağırıldı. UBT veya HpSA bakılarak 2 grup arasındaki eradikasyon oranları değerlendirildi. Hastaların tanı, tedavi ve eradikasyon değerlendirilmesinde %100 uyumlu oldukları görüldü.

UBT öncesi hastalar bilgilendirildi. Buna göre;

- Hasta testten en az 6 saat önce aç olmalı
- Testten en az 4 hafta önce antibiyotikleri kesilmeli
- Testten 1 hafta önce kullandığı antiasitler, H₂ reseptör antagonistleri gibi mide koruyucuları kesilmelidir.

6 saatlik açlık sonrasında hastalara karbon atomu içeren kapsül 50-100 ml su ile içirilir, ardından 10 dakika beklenerek hastalar üfleme kartına üfletilir. Kartın üzerindeki indikatörün renginin turuncudan sarıya dönmesiyle ortamda yeterli CO₂ düzeyine ulaşıldığı anlaşılır ve test pozitif olarak kabul edilir. Eğer *H. pylori* yoksa fazla üre idrarla atılır ve CO₂ artışı görülmez. HpSA ile eradikasyon bakılırken ise; dışkı örneğinin alınmasında ve transportunda özel teknik gerektirmez. Testten önce dışkı 2-8 derecede 3 gün , -20 °C'de sınırsız saklanabilir. Çalışmada bu tekniklere uygun şekilde UBT veya HpSA ile eradikasyon değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin saptanması amacıyla Ki-kare testi, beklenen sıklıkların %25'i 5'den küçük olduğu durumda ise Fisher Exact testi uygulanmıştır. İki oran karşılaştırılmasında Z testi kullanılmış olup, %95 güven aralığı elde edilmiştir. İstatistik analizler Statistica 13.3 ile yapılmıştır. p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmada, ortalama tanı yaşı $11.45 \pm 3,37$ olan 3-18 yaş arasında 363 hasta mevcuttu. 363 hastanın 208'i (%57.3) kız, 155'i (%42.7) erkekti. 363 hastanın 202'si (%55,6) Grup 1'de ,161'i (%44,4) ise Grup 2'de yer aldı. Grup 1'de ortalama tanı yaşı $11,06 \pm 3,04$ olan, en küçüğü 4 en büyüğü 18 yaşında olan,114'ü (%56,4) kız , 88'i (%43,6) erkek toplam 202 hasta mevcuttu. 2. Grup'ta ise ortalama tanı yaşı $11,94 \pm 3,71$ olan, en küçüğü 3 en büyüğü 18 yaşında olan, 94'ü (%58,4) kız, 67'si (%41,6) erkek olan toplam 161 hasta mevcuttu. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından ($p=0,709$) fark saptanmazken, yaş dağılımı açısından ($p=0,016$) fark saptandı.

4.1. Başvuru Şikayetleri

Hastaların 284'ünde (%78,2) karın ağrısı, 29'unda kanama (%8,0), 14'ünde kusma (%3,9), 12'sinde kansızlık (%3,3), 11'inde (%3) mide ağrısı, 6'sında (%1,7) büyüme geriliği saptandı. Olguların başvuru şikayetlerinin dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Olguların başvuru şikayetleri

Şikayet	n (%)
Karın ağrısı	284 (78,2)
Kanama	29 (8,0)
Kusma	14 (3,9)
Kansızlık	12 (3,3)
Mide ağrısı	11 (3,0)
Büyüme geriliği	6 (1,7)
Öksürük	4 (1,1)
Yutma güçlüğü	3 (0,8)
Toplam	363(100,0)

n: her veri ile ilgili bilgilerine ulaşılan hasta sayısı

Grup 1 ve 2'deki hastalar başvuru şikayetlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi; Grup 1'deki hastaların 168'inde (% 83,2) karın ağrısı, 11'inde kanama (% 5,4), 7'sinde (% 3,5) mide ağrısı, 6'sında kusma (%3,0), 5'inde (%2,5) kansızlık, 3'ünde (%1,5) öksürük, 1'inde (% 0,5) büyüme geriliği mevcuttu. Grup 2'deki hastaların ise 116'sında (%72) karın ağrısı, 18'inde kanama (%11,2), 8'inde kusma (%5), 7'sinde

kansızlık (%4,3), 5'inde büyüme geriliği (%3,1), 2'sinde yutma güçlüğü (%1,2), 4'ünde mide ağrısı (%2,5), 1'inde (%0,6) öksürük mevcuttu. Olguların gruplara göre başvuru şikayetleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Olguların gruplara göre başvuru şikayetleri

Şikayet	Grup 1*	Grup 2**	Fark(%95GA***)	p değeri
	n(%)	n(%)		
Karın ağrısı	168 (%83,2)	116 (%72,0)	11,20(2,62-19,86)	0,015
Kanama	11 (%5,4)	18 (%11,2)	5,80(0,13- 12,07)	0,067
Mide ağrısı	7 (%3,5)	4 (%2,5)	1,0(-3,14-4,84)	0,808
Kusma	6 (%3,2)	8 (%5,0)	1,80(-2,41-6,64)	0,548
Kansızlık	5 (%2,5)	7 (%4,3)	1,80(-2,09-6,37)	0,510
Öksürük	3 (%1,5)	1 (%0,6)	0,90(-2,07-3,74)	0,756
Yutma güçlüğü	1 (%0,5)	2 (%1,2)	0,70(-1,72-3,88)	0,881
Büyüme geriliği	1 (%0,5)	5 (%3,1)	2,60(-0,27-6,58)	0,130
Toplam	202(%100,0)	161(%100,0)		

n: her veri ile ilgili bilgilerine ulaşılan hasta sayısı

* : 10 günlük klaritromisin ve amoksisilin ve PPI içeren üçlü tedavi

** : 10 günlük klaritromisin, amoksisilin, *S. boulardii* ve PPI içeren dördü tedavi

***: GA: Güven aralığı

363 hastanın hepsi şikayetlerine yönelik endoskopi ile değerlendirildi. Hastalarda gastrit, peptik ülser, duodenit, özefajit, safra reflüsü gibi bulgulara da rastlanırken normal endoskopi bulguları da görüldü. Aynı hastada birden çok bulguya da rastlanıldı.

Grup 1 'de yer alan 202 hastanın 143'ünde (%70,7) gastrit, %30'unda peptik ülser (%14,3), 15'inde özefajit (%7,4), 22'sinde (%10,8) duodenit görülürken 31 hastanın (%15,3) endoskopik bulgusu normaldi.

Grup 2'de yer alan 161 hastanın 121'inde (%75,1) gastrit, 34'ünde (%21,1) peptik ülser, 22'sinde (%13,6) duodenit, 24'ünde (%14,9) safra reflüsü, 8'inde (%54,9) özefajit görülürken 23 hastanın (%14,2) endoskopik bulgusu normaldi.

4.2 Gruplara Göre Eradikasyon Oranları

Çalışmada Grup 1'deki eradikasyon oranı %54,5, Grup 2'deki eradikasyon oranı ise %67,7 olarak bulundu. Grup 2'deki eradikasyon oranındaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi ile negatifleşme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p= 0,010$) (%95 güven aralığı =13,20(3,08-22,84)) Toplam eradikasyon oranı %60.3 olarak saptandı. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve eradikasyon oranları Tablo 10' da özetlenmiştir.

Tablo 10: Hastaların sosyodemografik özellikleri ve eradikasyon oranları

	Grup 1 [*]	Grup 2 ^{**}	Toplam
Hasta sayısı (n)	202	161	363
Kız/ Erkek	114/88	94/67	208/155
Yaş(yıl)**	11,06±3,04	11,94±3,71	11.45 ± 3,37
Yaş aralığı	4-18	3-18	3-18
Eradikasyon oranı(%)	54.5 ^a	67.7 ^a	60.3 ^a

n: her veri ile ilgili bilgilerine ulaşılan hasta sayısı

^a $p= 0,014$, %95 güven aralığı =13,20(3,08-22,84)

** : ortalama yaş ± Standart sapma

^{*} : 10 günlük klaritromisin ve amoksisilin ve PPI içeren üçlü tedavi

^{**} : 10 günlük klaritromisin, amoksisilin, *S. boulardii* ve PPI içeren dördü tedavi

4.3. Eradikasyon Oranlarının Tedavi Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

H. pylori eradikasyonunun kontrolü, tedavi bitiminden 4 hafta sonra UBT ve/veya HpSA ile yapıldı. Grup 1'de UBT ile bakılan eradikasyon 202 (%100) hastanın 109'unda (%54) mevcuttu. Grup 1'deki 3 (%1,5) hasta ayrıca HpSA ile değerlendirildi; 1'inde (%0,5) eradikasyon görüldü. Grup 2'de ise 59 (%36,6) hasta UBT ile, 114 (%70,8) hasta HpSA ile, 12 (%7,4) hasta ise hem UBT hem HpSA ile değerlendirildi. Bu grupta UBT ile değerlendirilen 59 (%36,6) hastanın 30'unda (%18,6), HpSA ile değerlendirilen 114 (%70,8) hastanın 82'sinde (%50,9) eradikasyon saptandı. Eradikasyon kontrol yöntemleri ile gruplara göre eradikasyon oranları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Kontrol yöntemleri ile gruplara göre eradikasyon oranları

Kontrol yöntemi	Eradikasyon	Grup 1 [*] n(%)	Grup 2 ^{**} n(%)
UBT	Yok	93 (%46,0)	29 (%18,0)
	Var	109 (%54,0)	30 (%18,6)
Toplam		202 (%100,0)	59 (%36,6)
HpSA	Yok	3 (%1,0)	32 (%19,9)
	Var	1 (%0,5)	82 (%50,9)
Toplam		4 (%1,5)	114 (%70,8)

n: her veri ile ilgili bilgilerine ulaşılan hasta sayısı

* : 10 günlük klaritromisin ve amoksisilin ve PPI içeren üçlü tedavi

** : 10 günlük klaritromisin, amoksisilin, *S. boulardii* ve PPI içeren dördü tedavi

UBT: üre nefes testi, HpSA: *H. pylori* fekal antijen testi

5. TARTIŞMA

H. pylori tüm dünyada giderek artan önemli bir halk sağlığı problemidir. Özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Günümüzde dünya nüfusunun %50'den fazlasının *H. pylori* ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde prevalans %5-10'larda iken, az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde %70-90' dır^{198, 199}. Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'nın yerli nüfusundaki prevalansı, genel popülasyondan daha yüksektir. Avustralya'da genel popülasyon için birleştirilmiş sıklığı %26 iken, kırsal kesimlerde bu oran %76'ya kadar yükselmektedir. Amerika'da birleştirilmiş sıklığı %35 iken, Alaska'da %74.8'e kadar yükselmektedir. *H. pylori* prevalansının en düşük olduğu ülkeler İsviçre (%18,9), Danimarka (% 22.1), Avustralya (% 24) ve İsveç (% 26,2)'tir. Prevalansın en yüksek olduğu bölgeler Afrika (% 70,1), Güney Amerika (% 69,4) ve Batı Asya' dır (% 66,6)¹⁵. Ülkemizde de *H. pylori* prevalansı bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Nüfusun %80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır. Ülkemizde sıklığı yaklaşık olarak 20-29 yaş arasında %85, 60-69 yaş grubunda ise %88'dir. 2013 yılında Özaydın ve arkadaşlarının Türkiye'de 55 ilde, 18 yaş ve üstü erişkinlerde *H. pylori*'nin enfeksiyon ve demografik özelliklerini araştırdıkları geniş tabanlı çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, UBT ile 3852/4622 (%82.5) pozitif kişi tespit edilmiştir. Orta ve Doğu Anadolu bölgelerinde ise diğer bölgelerden daha yüksek pozitif sonuçlar görülmüştür¹⁷.

H. pylori, bulaştıktan sonra midede kolonize olarak çeşitli patolojilere yol açar. Bu hastalıklar; asemptomatik taşıyıcılıktan dispepsiye, akut ve kronik gastritten atrofik gastrite, peptik ülserden MALT lenfoma ve gastrik karsinomaya kadar değişen spektrumda olabilmektedir. Ayrıca, mide fundus bölgesine yerleşim durumlarında, mide-özefagus ve üst gastrointestinal sistem karsinomaları ile de ilişkisi gösterilmiştir. *H. pylori* ekstraintestinal patolojilere de yol açmaktadır. ITP ve dirençli demir eksikliği anemisinin etiolojisinde rol aldığı düşünülmekle birlikte; koroner arter hastalığı, astım, metabolik sendrom ve insülin direnci, tip 2 diyabet, iskemik inme, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, migren baş ağrıları, kronik spontan ürtiker, rozasea ve fibromiyalji gibi birçok hastalığın *H. pylori* ile çeşitli düzeylerde ilişkili olduğuna dair literatürde raporlar mevcuttur¹.

Çok sayıda veri, epidemiyolojik, biyolojik ve moleküler genetik çalışmalar da dahil olmak üzere gastrik MALT lenfoma gelişiminde *H. pylori*'nin rolü gösterilmiştir. *H. pylori* ile gastrik MALT lenfoma arasındaki ilişkinin gösterildiği ilk çalışma 1991 yılında yapılmıştır. Bu araştırmacılar, *H. pylori*'nin gastrik MALT lenfoma riskini anlamlı şekilde arttırdığını, mide MALT lenfoma hastalarının büyük çoğunluğunun *H. pylori* ile enfekte olduğunu göstermiştir. Normal mide, organize lenfoid dokudan yoksundur. *H. pylori* ile enfekte olmuş kişilerde lenfoid foliküllerinin geliştiği ve cevap olarak oluşan lenfoid dokunun normal MALT ile morfolojik olarak aynı olduğu gösterilmiştir²⁰⁰. Gastrik MALT lenfomanın oluşabilmesi için, önce bu bölgede (midede) MALT oluşması gerekir. Sağlıklı kişilerde midede MALT yoktur. Midede MALT oluşması *H. pylori*'nin antijenik uyarısıyla oluşur. *H. Pylori* non-neoplastik T lenfositleri uyararak sitokinlerin salınımına, bu da B lenfositlerin proliferasyonuna yol açar. Daha sonra devreye girecek diğer etkenlerle benign MALT dokusundan MALT lenfomaya dönüşüm olur⁹³. *H. pylori*'nin gastrik MALT lenfoma patogeneziindeki önemini doğrulayan doğrudan kanıtlar, kronik gastrit biyopsi örneklerinde lenfoma B hücresi klonunu belirleyen çalışmalardan ve lenfoma gelişiminden önce gelen bir dizi in vitro çalışmadan elde edilmiştir²⁰¹. Ayrıca, seroepidemiyolojik vaka kontrol çalışmalarına dayanan çok güçlü kanıtlar, *H. pylori*'nin gastrik karsinom riskini arttırdığını göstermiştir. 1993 yılında Wotherspoon ve arkadaşları²⁰² ve daha sonra birkaç diğer grup, antibiyotiklerle yapılan *H. pylori* eradikasyonu sonrası vakaların % 75'inde gastrik MALT lenfomanın gerilediğini gözlemlemiştir. Eradikasyon tedavisine cevap veren bu hastaların çoğu sürekli klinik remisyona göstermişlerdir²⁰³. Bu çalışmalar MALT lenfoma tedavisi ve takibi için dönüm noktası niteliğindedir ki; malign bir tümörün sadece antibiyotik tedavisi kullanılarak başarıyla yok edilebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, 1994 yılında *H. pylori*, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından tip I (kesin) kanserojen olarak sınıflandırılmıştır²⁰¹. Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu (EPHSG) tarafından yapılan uzlaşma toplantılarında da MALT lenfoma tedavisinde *H. pylori* eradikasyonu önerilmektedir. EPHSG 'ye göre ayrıca; *H. pylori* ile enfekte duodenal veya gastrik ülserli hastalarda, atrofik gastriti olanlara, daha önce mide ameliyatı geçirenlere ve ailesinde birinci derece akrabalarında mide kanseri öyküsü olanlara kuvvetle *H. pylori* eradikasyonu tedavisi önerilmektedir. Alarm semptomları olan dispepsili hastalar, GÖRH, NSAII kullanımı, ITP ve açıklanamayan demir eksikliği anemisinde ise eradikasyon tedavisi tavsiye edilmektedir.²⁰⁴.

GÖRH ile *H. pylori* arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar GÖRH ve onun komplikasyonları konusunda *H. pylori*'nin koruyucu rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fakat diğerleri bunu doğrulamamıştır. GÖRH için uzun süreli antisekretuar tedavi gerektiği zaman *H. pylori* eradikasyonu tavsiye edilmektedir. Çünkü asit salgısının uzun süre baskı altına alınmasının, midenin fundus bölümünde *H. pylori* etkisiyle atrofik gastrit gelişmesini hızlandırdığı düşünülmektedir²⁰⁵. NSAİİ ile *H. pylori* eradikasyonu; literatürde birbirini tutmayan verilerin söz konusu olduğu, karmaşık bir konudur. Ancak daha sonra gelişebilecek peptik ülserlerin ve dispeptik semptomların açıklanmasında karışıklığa yol açabilecek bir faktörü ortadan kaldırmak amacıyla, NSAİİ tedavisi planlanan hastalarda *H. pylori* eradikasyonu yapılmalıdır. Peptik ülser anamnezi veren ve düşük dozlarda asetilsalisilik asit tedavisi altında olan hastalarda, *H. pylori* testi yapılmalı ve pozitif olanlarda eradikasyon yapılmalıdır²⁰⁶. *H. pylori*'nin, etiolojisinde rol aldığı düşünülen ITP ve açıklanamayan demir eksikliği anemisinde *H. pylori* eradikasyonu önerilmektedir. Kronik idiopatik nötropeni, idiopatik ürtiker, çocuklarda otoimmün tiroid hastalığı, astım, kronik bronşit gibi ekstragastrik durumlarda ise tedavisi tartışmalıdır²⁰⁴.

ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition İlkeleri²⁰⁷;

- *H. pylori*, endoskopide tesadüfen saptandıysa, *H. pylori* tedavisinin hasta/ebeveyn açısından riskleri ve yararları dikkatlice tartışıldıktan sonra, gerekirse tedavi verilebileceği,
 - Fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda *H. pylori* için tanısal test yapılmasını,
 - Demir eksikliği anemili çocuklarda yapılan başlangıç araştırmasının bir parçası olarak *H. pylori* için tanısal test yapılmasını,
 - Kronik ITP nedenleri araştırılırken *H. pylori* için invazif olmayan tanısal testlerin göz önünde bulundurulabileceğini ve eradikasyon yapılmasını önermektedir.

H. pylori, artan antibiyotik direnci, hasta uyumsuzluğu nedeniyle tedavisi zor bir enfeksiyondur. Son yıllarda eradikasyonunda istenilen başarıya ulaşılamaması nedeniyle farklı tedaviler denenmektedir. ESPGHAN'ın *H. pylori*'nin birinci basamak tedavisinde antimikrobiyal duyarlılığa göre önerdiği tedavi Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: *H. pylori*'nin ilk basamak tedavisinde önerilen seçenekler²⁰⁷

<i>H. pylori</i> Antimikrobiyal Duyarlılık	Önerilen Tedavi
Klaritromisin ve Metronidazol duyarlı	14 gün standart doz PPI-AMO-KLA
Klaritromisin dirençli, Metronidazol duyarlı	14 gün PPI-AMO-MET ya da bizmut-bazlı
Metronidazol dirençli, Klaritromisin duyarlı	14 gün PPI-AMO-KLA ya da bizmut-bazlı
Metronidazol ve Klaritromisin dirençli	14 gün PPI-AMO-MET ve yüksek doz amoksisilin ya da bizmut-bazlı
Bilinmiyor	14 gün Yüksek doz PPI-AMO-MET veya bizmut-bazlı

PPI: proton pompa inhibitörü

AMO: amoksisilin

KLA: Klaritromisin

MET: metronidazol

H. pylori eradikasyonunda, artan antibiyotik direncinin ve hasta uyumsuzluğunun tedavi başarısızlığındaki ana faktörler olduğu düşünülmektedir. İshal, bulantı, ağızda kötü tat bırakması nedeniyle hasta antibiyotik tedavisini kesmekte, antibiyotiğe karşı giderek artan bir bakteriyel direnç geliştirmekte ve bunun sonucunda eradikasyon oranları azalmaktadır²⁰⁸. PPI + amoksisilin +klaritromisinden oluşan üçlü tedavinin klaritromisin direncinin %10-20'nin altında olduğu bölgelerde önerildiği bildirilmiştir²⁰⁹. Avrupa'da klaritromisin direnç oranı %20-57, Amerika'da %10.1'dir²¹⁰. 2017 yılında 'American College of Gastroenterology Dergisi'nde yayınlanan kılavuzda; mevcut verilere dayanarak, 14 günlük PPI, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazolden oluşan üçlü tedavinin, *H. pylori* klaritromisin direncinin düşük olduğu bölgelerde birinci basamak bir tedavi seçeneği olmaya devam ettiği sonucuna varılmıştır. Bu kılavuzda klaritromisin direncinin% 15'i aştığı bölgelerde, Kuzey Amerika'nın birçok yerinde olduğu gibi, klaritromisin içeren üçlü tedaviden kaçınılması gerektiği bildirilmiştir²¹¹. Türkiye' de ise klaritromisin direnci %27'nin üzerindedir²¹². Bu artan direnç oranı üçlü tedavi için kabul edilenin oldukça üstündedir. Bu bağlamda özellikle birinci basamak tedavide gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde başta klaritromisin olmak üzere antibiyotiklere karşı artan bir direnç olması nedeniyle üçlü tedavinin kullanılması uygun olmasa da ; *H. pylori* eradikasyonunda birinci basamakta, ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelere 10-14 günlük üçlü tedavi tercih edilmektedir. Bu artmış antibiyotik süresi artan yan etki

yüküne sahiptir. Bu nedenle, yan etkileri en aza indiren ve tedavi tolere edilebilirliğini arttıran adjuvan tedavilere, uzun vadeli eradikasyon rejimlerinde çok daha ihtiyaç duyulmaktadır²¹³. Bu bağlamda probiyotikler antibiyotiklere bağlı yan etkilerin önlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir.

Son dönemde *H. pylori* eradikasyonunda, antibiyotiklere bağlı yan etki yükünü azaltmak, uzun vadeli tedavi tolere edilebilirliğini arttırmak ve eradikasyon oranlarını arttırmak amacıyla alternatif tedavi seçeneği olarak probiyotiklerin etkinliği bildirilmiştir. Probiyotikler *H. pylori*'yi çeşitli immünolojik ve immünolojik olmayan yöntemlerle inhibe edebilir. Probiyotiklerin immünolojik olmayan mekanizmaları ; laktik asit, kısa zincirli yağ asitleri, hidrojen peroksit ve bakterisiner gibi antibakteriyel maddeleri salgılayarak bakteriyel büyümeyi etkileyebilmesidir. Metabolitler, spiral bakteri sayısını azaltabilir⁴. Müsinler, mide epitelini koruyan, yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir. *H. pylori*, MUC5AC ve MUC1 genlerinin ekspresyonunu baskıladığı için , enfekte hastalarda mide yüzey tipi musin azalır²¹⁴. Bazı probiyotik suşlarının müsin üretimini arttırma yeteneği, mide mukozal bariyerini *H. pylori* gibi patojenik bakterilerin yapışmasına karşı koruyabilir²¹⁵. Probiyotikler, düzenleyici T hücrelerini uyarır, böylece inflamasyona neden olan efektör T hücrelerini inhibe eder. Bir probiyotik maya olan *S. boulardii*, MAP kinazı ve NF-kB sinyal iletim yollarını inhibe eder ve proinflamatuvar sitokin IL-8'in salgılanmasını azaltır. *S. boulardii* ayrıca *C. difficile* toksinin varlığında NF-kB'ye bağımlı sinyal yolunu inhibe eden, *S. boulardii* anti-enflamatuar faktör olarak adlandırılan küçük, ısıya dayanıklı ve suda çözünür bir anti-enflamatuar faktör salgılar⁵. Biz de çalışmada probiyotiklerin immünolojik ve immünolojik olmayan etkilerinden yola çıkarak üçlü tedavinin etkinliğini arttırmak için tedaviye *S. boulardii*'yi ekledik ve *S. boulardii*'nin *H. pylori* eradikasyonunu %54.5'ten %67.7'ye yükselttiğini ve bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. Literatürde de probiyotik kullanımının eradikasyon üzerine pozitif yönde katkı sağladığının gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır. Ancak çocuk hastalar üzerinde probiyotiklerin etkinliğinin gösterildiği çalışma sayısı azdır, çalışmamız bu bağlamda literatüre önemli katkı sağlamaktadır. Szajewska ve ark., yaptıkları meta-analizde, *H. pylori* eradikasyon tedavisi alan hastaların incelendiği 5 ayrı randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Çalışma yazarlarına göre; 90'ı çocuk 1307 katılımcının tamamında, *H. pylori* eradikasyonu için verilen üçlü tedaviye ek olarak *S. boulardii* kullanımı, hem eradikasyonu anlamlı oranda arttırmış, hem de tedaviyle ilişkili ishal yan etkisini anlamlı oranda azaltmıştır. Yazarlar; *S. boulardii*'nin bu amaçla

kullanılabilmesi için çalışmalarının sonucunda yeterli kanıt bulunduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada üçlü tedavi ile eradikasyon oranı %71 iken, *S. boulardii* eklenen gruptaki eradikasyon oranı %80'e yükselmiştir²¹⁶. Homan ve ark., 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında, *H. pylori eradikasyonunda üçlü* tedavi protokolüne ek olarak, eş zamanlı kullanılan *S. boulardii'nin* eradikasyon oranını %71'den %80'e arttırdığını bildirmiştir²¹⁵. Victoria Hurduc ve ark., yaptıkları çalışmalarında kontrol grubundaki 42 hastaya üçlü tedavi vererek, girişim grubundaki 48 hastaya ise üçlü tedavi yanında 4 hafta boyunca *S. boulardii* vererek prospektif olarak *H. pylori* eradikasyon oranlarını incelemişler ve kontrol grubundaki eradikasyon oranı %70.9 iken, girişim grubundaki eradikasyon oranı %93.2 olarak bulmuşlar. Ayrıca probiyotik verilen grupta yan etki insidansının azaldığını da görmüşler²¹⁷. Türkiye'de Çekin ve ark., yaptıkları randomize placebo-kontrollü çalışmada *H. pylori* ile enfekte 159 hastayı incelemişler. Çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak; üçlü tedavi, üçlü tedavi ile birlikte probiyotik, üçlü tedavi ile birlikte placebo tedavisi verilmiş ve gruplar arasındaki eradikasyon oranları, hasta uyumu ve yan etkiler kaydedilmiş. Söz konusu çalışmada da, bizim çalışmamıza benzer şekilde, üçlü tedavi+ probiyotik verilen grupta eradikasyon oranları anlamlı oranda daha yüksek saptanmış (%86,8 vs. %70,8). Hastaların %15 kadarının tedaviye iyi uyum sağlayamadığı bildirilen çalışmada; tedaviye direncin gruplar arasında benzer olduğu, bunun da olasılıkla pür antibiyotik direnci ile ilişkili olduğu yorumu yapılmış. Sonuç olarak söz konusu çalışmada, Türk hastalarda da üçlü tedaviye ek probiyotik verildiğinde *H. pylori* eradikasyon oranlarının arttığı, antibiyotik tedavisine bağlı yan etkilerin daha az görüldüğü ve tedavi uyumunun daha yüksek olduğu belirlenmiştir¹³⁵.

Probiyotiklerle yapılan çalışmalar *H. pylori* eradikasyonunda antibiyotik dışında başka tedavi seçeneklerinin de olduğunu göstermektedir. Biz de çalışmamızda bu amaçla bir probiyotik maya olan *S. boulardii*'yi, hem antibiyotikler üzerinde etkili olup onların yan etkisini azaltması, hem *H. pylori*'ye immünolojik ve immünolojik olmayan birçok yolla etki edebilmesi nedeniyle adjuvan tedavi olarak kullandık. Literatür kaynaklı bilgilere bakıldığında da *S. boulardii'nin* birçok etki mekanizması olduğu bilinmektedir. Ling Yang ve ark., fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada *H. suis* enfeksiyonundan 12 hafta sonra, farelere *S. boulardii* uygulaması ile gastrik sıvı ve ince bağırsak salgılarında spesifik IgA , salgılayıcı IgA ve b-defensin-3 üretiminin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca *S. boulardii* ile beslenmenin enflamatuar sitokinlerin ve lenfoid folikül oluşumuna bağlı faktörlerin

ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiş. Bu sonuçlar, *S. boulardii* uygulamasının helicobacter tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir²¹⁸. Bu çalışmada da görüldüğü üzere probiyotikler konakçının immün yanıtını değiştirerek *H. pylori* üzerinde etkili olabilmektedir. Salgısal IgA salınımını arttırması, TNF ve IFN gama ekspresyonunu azaltması, IL-10 ekspresyon ve salınımını arttırması bu etkilerindendir. *H. pylori*, TNF-a, IFN- γ , IL -1, IL-6 ve IL-8 gibi çeşitli sitokinlerin regüle edilmesi ile konakçı immün tepkisi ile etkileşime girer. Bu sitokinler, parakrin ve endokrin yollarının kompleks immün düzenleyici ağı aracılığıyla etkileşime girer ve B lenfositler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar üzerinde etki eder ve sonuçta immün yanıt oluşur²¹⁹. *S. boulardii* NF- κ B'nin enflamatuar sinyal yollarında translokasyonunu inhibe ederek, anti-enflamatuar özellikler göstererek enflamatuar sinyal yollarını inhibe eder^{220, 221}. Fare ileumlarında yapılan çalışmalarda *S. boulardii*'nin IL-8 üretimini inhibe eden ERK1 / 2 ve MAPkinaz aktivasyonunu inhibe ettiği ve enflamatuar yanıtı inhibe etmek için T yardımcı lenfositlerinin aktivasyonunu sınırladığı gösterilmiştir^{222, 223}. Bu da *S. boulardii*'nin konakçının immün yanıtını değiştirdiğinin bir göstergesidir.

S. boulardii'nin yan etki profilinde en etkili probiyotik olması, antibiyotik ilişkili diyarenin önlenmesi ve tedavisinde kullanılması, serin proteazı üreterek *C. difficile* toksinlerini parçalaması ve tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonlarındaki nüksü azaltması çalışmamızda *S. boulardii*'yi tercih etmemizde oldukça etkili olmuştur. Ayrıca, *S. boulardii*'nin diğer probiyotiklerden farklı olarak *H. pylori*'nin alfa 2-3 bağlı sialik asit için seçici olan nöraminidaz aktivitesi yoluyla epitele yapışmasını önlediği gösterilmiştir. Serhan Sakarya ve ark., yaptığı çalışmada *Lactobacillus (L.) acidophilus*, *L. reuteri* ve *S. boulardii* *H. pylori*'yi etkileme kabiliyetleri açısından incelenmiş. Çalışmada 3 probiyotik ve bunların çözünür ürünlerinin in vitro olarak *H. pylori*'nin büyümesini inhibe edemediği, *H. pylori* üzerinde antibakteriyel etkiler oluşturmadığı görülmüş. Ancak *S. boulardii*'nin *H. pylori*'nin mide ve duodenal epitelyum hücrelerine yapışmasını azaltarak *H. pylori*'nin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir²²⁴. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde birçok farklı yaş grubunda akut enfeksiyöz ishalde *S. boulardii* kullanılmaktadır. *S. boulardii* ile yapılan 1306 çocuk hastanın katıldığı 11 randomize kontrollü çalışmaya göre *S. boulardii*'nin ishal süresini istatistiksel olarak 24 saat azalttığı ve hastanede yatış süresini yaklaşık 20 saat azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda *S. boulardii* ile ilişkili herhangi bir yan etki bildirilmemiştir²²⁵. *S. boulardii*, ESPGHAN / ESPID (European Society for Paediatric

Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases) 2014 rehberinin çocuklarda akut ishal tedavisinde önerdiği probiyotiklerden birisidir²²⁶. *S. boulardii* ayrıca, antibiyotik ilişkili ishalin önlenmesinde oldukça etkilidir. Antibiyotik ilişkili ishalde antimikrobiyal toksinlerin lümen içi etkilerinin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Patojenlerin bağırsak translokasyonunu azaltarak bağırsak dengesini korumasının yanında, kolonda kısa zincirli yağ asitlerinin normal seviyelerinin sağlanmasında da rol oynamaktadır. *C. difficile* toksinini parçalayarak serin proteaz üretimini artırır ve *C. difficile* toksin A'ya karşı antikor üretimini uyarır, böylelikle tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonlarındaki nüksü azaltır^{6, 7}. Probiyotikler içerisinde antibiyotik ilişkili ishal ve *C. difficile* ilişkili ishalin önlenmesi ve tedavisinde en sık kullanılan, araştırılan ve yarar sağlayacağına inanılan probiyotikler *S. boulardii* ve *L. Rhamnosus GG* olmuştur²²⁷. Dang ve ark., yaptığı 9'u pediatrik 24'ü erişkin olgularla olmak üzere toplam 33 randomize kontrollü çalışmanın sonucunda, eradikasyon oranlarındaki artış en sık *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri ile gösterilmişken; yan etki profilindeki azalmanın sadece *S. boulardii* ile sağlandığı bildirilmiştir²²⁸.

Probiyotiklerin üçlü tedaviye eklenmesi sonucunda *H. pylori* eradikasyonunu arttırdığını ve antibiyotik ilişkili yan etkileri azalttığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmalar da probiyotiklerin tedavide adjuvan olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Biz de çalışmamızda *S. boulardii*'yi adjuvan olarak üçlü tedavi ile birlikte kullandık. Literatürde çocuk hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda probiyotiklerin monoterapi olarak kullanıldığında eradikasyona etkisinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yakın zamanda çocuk ve erişkin hastalar üzerinde yapılan bir sistematik derleme çalışmasında, Losurdo ve ark., *H. pylori* eradikasyonunda probiyotik monoterapisi ile ilgili yayınları derlemişler. Bu çalışma probiyotiklerin bakteriyoterapi üzerindeki tek başına etkisinin incelendiği ilk sistematik çalışmadır. Söz konusu çalışmada yazarlar; 11 ayrı çalışmanın sonuçlarını gözden geçirmişler ve toplam 403 vakanın 50'sinde probiyotiklerin tek başına eradikasyon sağladığını bildirmişler. Buna göre ağırlıklı eradikasyon oranı %14 olarak raporlanmış. Yazarlar, derlemelerinde probiyotiklerin belirli tiplerinin eradikasyona katkısını da araştırmışlardır. Buna göre *Laktobasillus* türlerinin 235 hastanın 30'unda (%16), *S. boulardii*'nin ise 63 hastada 6 (%12) oranında eradikasyon sağladığı bildirilmiş. Ancak multiple probiyotik kombinasyonlarıyla %32.5 gibi bir eradikasyon oranına ulaşılabilmiş²²⁹. Yine 2016 yılında İran'da yapılan

bir çalışmada, çocuk hastalarda *H. pylori* eradikasyonu için *S. boulardii*'nin etkisi değerlendirilmiştir. Söz konusu çalışmada, ilkokul çağında olan ve semptomu bulunmayan, ancak gaitada *H. pylori* antijeni pozitif olan 28 çocuk iki gruba ayrılmış ve tedavi grubuna *S. boulardii*, kontrol grubuna ise aynı çap ve boyutta placebo içeren tedavi, 1 ay süreyle verilmiş, *S. boulardii* verilen grupta eradikasyon oranı %12 olarak bulunmuş. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre; *S. boulardii*, insan gastrointestinal sistemindeki *H. pylori* kolonizasyonunu azaltmada olumlu bir etkiye sahiptir, ancak tek tedavi olarak kullanıldığında eradikasyonu sağlaması mümkün değildir²³⁰. Monoterapi olarak verildiği gözönüne alınırsa, söz konusu çalışmadaki bulgular, bizim çalışmamızla uyumlu olarak; *S. boulardii*'nin eradikasyon açısından bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini ve *H. pylori* eradikasyonunda güvenilir olduğunu göstermektedir. Multiple probiyotik kombinasyonlarının *H. pylori* eradikasyonu üzerindeki etkisini belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Üçlü tedaviye *S. boulardii* eklendiğinde eradikasyon oranlarındaki artışa rağmen; levofloksasin bazlı üçlü tedavinin eradikasyon oranları açısından üçlü tedavi + *S. boulardii*'den daha başarılı sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. 2011 yılında Özdil ve ark., yaptığı çalışmada 285 hasta 3 gruba ayrılmış. Grup 1'deki hastalara üçlü tedavi + *S. boulardii*, grup 2'dekilere levofloksasin + amoksisilin + PPI içeren levofloksasin bazlı üçlü tedavi, grup 3'teki hastalara ise 5 gün PPI ve amoksisilin, ardından 7 gün PPI+ levofloksasin + metronidazolden oluşan sıralı tedavi verilmiş. Sonuç olarak yazarlar; *H. pylori* eradikasyonunda levofloksasin bazlı üçlü tedavi ve sıralı tedavinin üçlü tedavi ve probiyotik içeren tedaviden daha üstün olduğunu bildirmiş²³¹. Yapılan başka bir çalışmada; Kahramanoğlu Aksoy ve ark., *H. pylori* eradikasyon tedavisinde ilk basamak olarak 14 gün levofloksasin içeren üçlü tedavi, bizmut ve levofloksasin içeren dördümlü tedavi ve standart bizmut dördümlü tedavisini karşılaştırmışlar. Toplam 329 hastanın incelendiği araştırmada yazarlar; bizmut içeren bütün dördümlü tedavilerin kabul edilebilir eradikasyon oranlarına sahip olduğunu, ancak levofloksasin içeren üçlü tedavinin dördümlü tedaviler kadar başarılı olmadığını bildirmişler. Bu nedenle araştırmacılar, *H. pylori*'nin ilk basamak tedavisinde levofloksasin ve bizmut içeren dördümlü tedavilerin tercih edilmesi gerektiğini bildirmişler²³².

2017 yılında Hsu ve ark., yaptığı çalışmada; üçlü tedavi ya da non bizmut dördümlü tedavinin başarısız olduğu durumlarda *H. pylori* kurtarma tedavisinde, 10

günlük PPI + bizmut + tetrasiklin + levofloksasin tedavisinin iyi bir seçenek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada PPI+ bizmut + tetrasiklin + levofloksasin tedavisinin eradikasyon oranı %98 (50 hastanın 49'u), PPI + amoksisilin + levofloksasin tedavisindeki eradikasyon oranı ise % 69.2 olarak bildirilmiştir. Yine Mah ve ark., 93 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada , *H. pylori* tedavisinde levofloksasin üçlü tedavisinin etkili ve güvenli olduğunu bildirmişler. Literatüre bakıldığında çalışmada kullanılan üçlü tedavinin yerine artık levofloksasin bazlı üçlü ve dördü tedavilerin kullanılmaya başlandığı ve daha yüksek eradikasyon oranlarına erişildiği gözlenmektedir²³³.

Çalışmada probiyotik bir maya olan *S. boulardii*'nin üçlü tedavi etkinliğini arttırdığı, eradikasyon oranlarını yükselttiği gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada da probiyotiklerin ilaç yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Ancak üçlü tedaviyle istenilen eradikasyon oranlarına ulaşılamamakta, yeni alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür çalışmalarına bakıldığında levofloksasin bazlı tedaviler iyi bir seçenek olarak düşünülmektedir. Ancak literatürde levofloksasin ve probiyotiklerin bir arada kullanıldığı çalışma bulunmamaktadır. İleride yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarla üçlü tedavi yerine levofloksasin bazlı tedavilerin probiyotik kombinasyonlarıyla eradikasyon oranlarını nasıl etkilediğinin gösterilmesi *H. pylori* eradikasyon tedavisinde oldukça önemli bir adım olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Polikliniği'nde *H. pylori* tanısı almış 2006-2017 yılları arasında başvuran hastalar 2 grupta incelendi. 1. Grup'taki hastalar 2006-2012 yılları arasında üçlü terapi ile tedavi edilen hastalardan ve 2. Grup'taki hastalar ise 2012-2017 yılları arasında başvuran standart üçlü terapiye ek *S. boulardii* ile tedavi edilen hastalardan oluşmaktadır. Bu 2 grubun eradikasyon oranları karşılaştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

- 1) Çalışmaya toplam 363 hasta katıldı. %57.3'ü (n: 208) kız, %42.7'si (n: 155) erkekti. Bu hastaların 202'si (%55,6) Grup 1'de, 161'i (%44,4) ise Grup 2'de yer aldı. Tanı yaşları 3-18 yaş arasında değişmekteydi, ortalama tanı yaşı 11,4 yaş olarak tespit edildi.
- 2) En sık başvuru sebeplerinin sırasıyla karın ağrısı (%78.2), kanama (%8.0) ve kusma (%3.9) olduğu saptandı.
- 3) Artan antibiyotik direnci ve hasta uyumsuzluğu standart üçlü terapinin etkinliğini azaltmakta Türkiye'de ve dünyada *H. pylori* eradikasyon oranlarında istenilen başarı elde edilememektedir. Bu nedenle 1. Basamakta 7 günlük standart üçlü tedavi yerine 14 günlük standart üçlü tedavi önerilmekte; bu tedavinin etkinliğini arttırmak, ilaç yan etki sıklığını en aza indirmek için de probiyotikler alternatif tedavi olarak sunulmaktadır. Literatürdeki birçok çalışmada, *H. pylori* tedavisine probiyotik eklenmesinin eradikasyon oranlarını arttırdığı bildirilmiştir.
- 4) Probiyotikler *H. pylori* üzerinde birçok farklı mekanizma ile etki etmiş olabilir. Patojen mikroorganizmaların üremelerine engel olması, patojenlerin epitele tutunma ve epiteli istila etmesine engel olma, epitel ve mukozanın engel oluşturma işlevini güçlendirme ve konakçının immün yanıtını değiştirme bu etki mekanizmalarındandır. Yapılan birçok çalışmada probiyotiklerin bu etkinlikleri kanıtlanmıştır.
- 5) Biz de çalışmada üçlü tedaviye ek bir probiyotik olan *S. boulardii* eklediğimiz hasta grubunda eradikasyon oranlarında anlamlı bir yükselme olduğunu gördük. Grup 1'de sadece üçlü terapi ile tedavi edilen hastaların eradikasyon oranı % 54.5 iken Grup 2'deki hastaların eradikasyon oranı % 67.7 olarak

bulundu. Grup 2'deki bu yükselme oranı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.(p=0,010)

- 6) Çalışmada gösterdiğimiz *S. boulardii*'nin eradikasyonu artırıcı etkisi literatürdeki birçok çalışmayla da uyumlu olarak bulunsa da, çocuk hastalarla ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. *S. boulardii*'nin *H. pylori* üzerinde birçok etki mekanizması olduğu düşünülmektedir. Konağının immün yanıtını değiştirmesi, patogenezdaki ilk adım olan yapışmayı engellemesi, paneth hücreleri ve epitelyum hücrelerinde defensin yapımını uyarması bu etkilerindendir.
- 7) Probiyotikler; konağın sağlığını olumlu yönde etkilediği düşünülen canlı mikroorganizmalardır. Özellikle akut ishal, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi barsak florasının bozulduğu hastalıklarda, probiyotik tedavisi eklenmesinin hastalıkların seyrini olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir.
- 8) Akut ishal ve diğer barsak florasının etkilendiği durumlarda kullanımının faydalı olduğu bildirilen birçok probiyotik mevcut olmakla beraber, en iyi probiyotik suşunun hangisi olduğu konusunda çelişkili raporlar mevcuttur.
- 9) İleride yapılacak çalışmalarda, henüz etkisi net olarak bilinmeyen ya da çelişkili sonuçlar bildirilen diğer probiyotik suşları ile ilgili çalışmaların yapılması ve sonuç bildirilmesi faydalı olacaktır.
- 10) Probiyotiklerin *H. pylori* eradikasyonunda monoterapi olarak kullanımına dair yapılan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda probiyotiklerin monoterapi olarak kullanımının *H. pylori* eradikasyonunda etkili olmadığı; bu nedenle antibiyotiklerle kombine kullanılması gerektiği bildirilmiştir.
- 11) Probiyotiklerle ilgili yapılan çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Bunlar probiyotiklerin eradikasyon üzerinde etkisinin gösterilemediği çalışmalardır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda probiyotiklerin tedaviye bağlı hangi yan etkileri azalttığını, yan etkilerin görülme sıklığını hangi oranda etkilediğini, hangi etki mekanizmalarıyla eradikasyona katkı sağladığını öğrenmek için daha ileri yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- 12) Çok merkezli ve geniş hasta popülasyonları üzerinde yapılacak araştırmalarla, *H. pylori* dahil olmak üzere birçok gastrointestinal hastalık durumunda en etkili probiyotik suşlarının hangileri olduğu, bu suşların *H.pylori* eradikasyonuna

katkıları dahil olmak üzere bildirilecek sonuçlar, bu önemli halk sağlığı problemlerinin azaltılmasında yol gösterici olabilecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne M. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11950.
2. Savaş HB, Yüksel Ö, Aloğlu HŞ, et al. Effects of food based yeast supplementation on oxidative stress in rats fed by high cholesterol diet. *DergiPark* 2013; 5.
3. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-1412.
4. Midolo P, Lambert J, Hull R, et al. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995; 79: 475-9.
5. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR, et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF- κ B-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 69-76.
6. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2202-22
7. Kelesidis T, Pothoulakis CJ. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 111-125.
8. Özden A: *Helicobacter pylori*'nin yüz yıllık hikayesi. *İşte Helicobacter pylori*. Ankara, Nurol Matbaacılık: Türk Gastroenteroloji Derneği 1995:1-3.
9. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445: 915.
10. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-5 Up to date (Accessed on September, 2018).
11. Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P, et al. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 495-500
12. Tünger Ö. *Helicobacter pylori* enfeksiyonları. *İnfeksiyon dergisi* 2008; 22: 107-115.

13. Van Der Weyden MB, Armstrong RM, Gregory AT. The 2005 Nobel Prize in physiology or medicine. *Med J* 2005; 183: 612-614
14. Goh KL, Chan WK, Shiota S, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2011; 16: 1-9.
15. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420-429.
16. Cetin B, Gunduz A, Erdem L, et al. *Helicobacter pylori* infeksiyonları ve dışkı antijen testinin tanıdaki değeri. *Klimik* 2004; 17: 177-180.
17. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali SJBPH. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13 C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013; 13: 1215.
18. Polat M, Köksoy S. Gastrointestinal Sistemde Tip 1 Kanserojen Bir Bakteri; *Helicobacter pylori*. *MAKÜ Sağ. Bil. Ens. Dergisi* 2015; 3: 84-96.
19. Brenciaglia M, Fornara A, Scaltrito M, et al. *Helicobacter pylori*: cultivability and antibiotic susceptibility of coccoid forms. *Int J. Antimicrob. Agents* 2000; 13: 237-241.
20. O'Connor A, O'Moráin C. Mistakes in the management of *Helicobacter pylori* infection and how to avoid them. *United European Gastroenterology education* 2017; 17: 42-44
21. Haque M, Hirai Y, Yokota K, et al. Lipid profile of *Helicobacter* spp.: presence of cholesteryl glucoside as a characteristic feature. *J Bacteriol* 1996; 178: 2065-2070.
22. Geis G, Suerbaum S, Forsthoff B, et al. Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1993; 38: 371-7.
23. Owen RJ. *Helicobacter*-species classification and identification. *Br Med Bull* 1998; 54: 17-30.
24. Spohn G, Scarlato V. Motility, chemotaxis, and flagella. *Physiology and Genetics*. Washington 2001; 21.
25. Stathopoulos P, Zündt B, Spelsberg FW, et al. Relation of gallbladder function and *Helicobacter pylori* infection to gastric mucosa inflammation in patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Digestion* 2006; 73: 69-74.

26. Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HM, et al. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* 2002; 123: 414-424.
27. Dunn BJGCoNA. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 43-57.
28. Bode G, Malfertheiner P, Lehnhardt G, et al. Virulence factors of *Helicobacter pylori*—ultrastructural features. In *Helicobacter pylori, gastritis and peptic ulcer*, Springer: 1990; 63-73.
29. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 58-66.
30. Doig P, de Jonge BL, Alm RA, et al. *Helicobacter pylori* physiology predicted from genomic comparison of two strains. *Microbiol Mol Biol Rev* 1999; 63: 675-707.
31. Uyanık MH, Aktaş O. *Helicobacter pylori*'nin mikrobiyolojik tanısı. *The Eurasian Journal of Medicine* 2007; 39: 205-9.
32. Dunn B, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 720-41.
33. Buck GE. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 1-12.
34. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 559-578.
35. Cheng L, Webberley M, Evans M, et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 421-3.
36. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501.
37. De Schryver A, Van Winckel M, Cornelis K, et al. *Helicobacter pylori* Infection: Further Evidence for the Role of Feco-Oral Transmission. *Helicobacter* 2006; 11: 523-528.
38. Lee AY, Kao Cy, Wang Yk, et al. Inactivation of ferric uptake regulator (Fur) attenuates *Helicobacter pylori* J99 motility by disturbing the flagellar motor switch and autoinducer-2 production. *Helicobacter* 2017; 22: e12388.

39. Zhong Y, Anderl F, Kruse T, et al. *Helicobacter pylori* HP0231 influences bacterial virulence and is essential for gastric colonization. *PLoS One* 2016; 11: e0154643.
40. Abedrabbo S, Castellon J, Collins KD, et al. Cooperation of two distinct coupling proteins creates chemosensory network connections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 2970-2975
41. Huang JY, Sweeney EG, Guillemin K, et al. Multiple acid sensors control *Helicobacter pylori* colonization of the stomach. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006118.
42. Hu HQ, Johnson RC, Merrell DS, et al. Nickel ligation of the N-terminal amine of HypA is required for urease maturation in *Helicobacter pylori*. *Biochemistry* 2017; 56: 1105-1116.
43. Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-90.
44. Bugaytsova JA, Björnham O, Chernov YA, et al. *Helicobacter pylori* adapts to chronic infection and gastric disease via pH-responsive BabA-mediated adherence. *Cell Host Microbe* 2017; 21: 376-389.
45. Camilo V, Sugiyama T, Touati EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2017; 22: e12405.
46. Roy RK, Hoppe MM, Srivastava S, et al. CEACAM6 is upregulated by *Helicobacter pylori* CagA and is a biomarker for early gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 55290-55301
47. Fowler M, Thomas RJ, Atherton J, et al. Galectin-3 binds to *Helicobacter pylori* O-antigen: it is upregulated and rapidly secreted by gastric epithelial cells in response to *H. pylori* adhesion. *Cell Microbiol* 2006; 8: 44-54.
48. Maciorkowska E, Kaczmarek M, Panasiuk A, et al. Soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P-selectin in children with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6745-50.
49. Eaton KA, Brooks C, Morgan D, et al. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1991; 59: 2470-2475.
50. Suzuki H, Mori M, Sakaguchi AA, et al. Enhanced levels of C-X-C chemokine, human GRO α , in *Helicobacter pylori*-associated gastric disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1998; 13: 516-520.

51. Güvenir M, Yılmaz Ö. Helicobacter pylori sinyal yollarının dünyası. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1993; 39:115-121.
52. Peek RM, Richard M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection, Springer seminars in immunopathology, Springer: 2005; 197-215.
53. Panchal PC, Forman JS, Blumberg DR, et al. Helicobacter pylori infection: pathogenesis. Curr Opin Gastroenterol 2003; 19: 4-10.
54. Hatakeyama M, Brzozowski TJH. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2006; 11(Suppl 1): 14-20.
55. Chiba T, Marusawa H, Seno H, et al. Mechanism for gastric cancer development by Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 1175-1181.
56. Atherton J, Cover T, Peek R, et al. Clinical and Pathological Importance of Heterogeneity in vacA, the Vacuolating Cytotoxin Gene of Helicobacter pylori. Gastroenterology 1997; 112: 92-99.
57. Wang F, Meng W, Wang B, et al. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. Cancer Lett 2014; 345: 196-202.
58. Torres VJ, Ivie SE, McClain MS, et al. Functional properties of the p33 and p55 domains of the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin. J Biol Chem 2005; 280: 21107-14.
59. D'Elia MM, Manghetti M, De Carli M, et al. T helper 1 effector cells specific for Helicobacter pylori in the gastric antrum of patients with peptic ulcer disease. J Immunol 1997; 158: 962-967.
60. Kao JY, Zhang M, Miller MJ, et al. Helicobacter pylori immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice. Gastroenterology 2010; 138: 1046-54.
61. El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404: 398-402.
62. Kuipers E, Pena A, Festen H, et al. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. Lancet 1995; 345: 1525-8.
63. Peura DA. Helicobacter pylori and ulcerogenesis. Am J Med 1996; 100: 19S-26S.
64. Crabtree J, Wyatt J, Trejdosiewicz L, et al. Interleukin-8 expression in Helicobacter pylori infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. J Clin Pathol 1994; 47: 61-66.

65. Chaturvedi R, Asim M, Piazuolo MB, et al. Activation of EGFR and ERBB2 by *Helicobacter pylori* results in survival of gastric epithelial cells with DNA damage. *Gastroenteology* 2014; 146: 1739-1751.
66. Saka M, Köseleler E, Metin S. Gastrointestinal sistem hastalıkları ve Beslenme tedavisi. *Hatipoğlu yayınevi* 2013; 541-638.
67. Franceschi F, Genta RM, Sepulveda ARJJog. Gastric mucosa: long-term outcome after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2002; 37: 17-23.
68. O'connor HJAp,therapeutics. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 117-127.
69. Graham DYJG. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997; 113: 1983-1991.
70. Talley N, Stanghellini V, Heading R, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45: 37-42.
71. Zhao B, Zhao J, Cheng W-F, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247.
72. Pineda LF, Rosas MC, Torres Amaya M, et al. Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of Dyspepsia in adults. *Rev Col Gastroenterol* 2015; 30: 9-16.
73. Wilson W, Sande M. *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*. International edition 1 st ed. USA: McGraw-Hill & Lange: 2001; 985.
74. Suerbaum S, Michetti PJ. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186.
75. Suzuki H, Hibi T, Marshall B. *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 1-15.
76. Yılmaz Ö, Okcu N. *Helicobacter pylori* ve gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıklar. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Erzurum . *MJAU* 2006; 38: 13-17.
77. Laine L, Hopkins R, Girardi LJTAjog. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated?: A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409-15.

78. Santander C, Gravalos R, Gomez-Cedenilla A, et al. Antimicrobial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long-term maintenance antisecretion treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: prospective nonrandomized trial on 125 patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1549-52.
79. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol therapeutics* 2002; 16: 167-180.
80. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
81. Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133-1145.
82. Sugiyama TJ. Development of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: S12-S20.
83. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, et al. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71: 297-301.
84. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U, Clarke MR, et al. Relationship between persistence of *Helicobacter pylori* and dysplasia, intestinal metaplasia, atrophy, inflammation, and cell proliferation following partial gastrectomy. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 243-252.
85. Wu C-Y, Wu M-S, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2952-7.
86. Li P, Zhang H, Chen J, et al. Association between dietary antioxidant vitamins intake/blood level and risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2014; 135: 1444-1453.
87. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92: 1881-1888.
88. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2014; 348: g3174.

89. Ma J-L, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 488-492.
90. Suzuki H, Hibi T. Oxidative stress in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 2006; 39: 56-63.
91. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985; 35: 173-177.
92. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789.
93. Yamaç K. Malt lenfomaları (ekstra-nodal marjinal bölge lenfomaları). XXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu
94. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267–1271.
95. Ilver D, Arnqvist A, Ögren J, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-7.
96. Chung SJ, Lim SH, Choi J, et al. *Helicobacter pylori* serology inversely correlated with the risk and severity of reflux esophagitis in *Helicobacter pylori* endemic area: a matched case-control study of 5,616 health check-up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 267-273.
97. Fischbach LA, Graham DY, Kramer JR, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's Esophagus: A Case–Control Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 357-68.
98. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 323-340.
99. Crowther M, Chan YT, Garbett IK, et al. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood* 2011; 118: 4036-4040.
100. Moya DA, Crissinger KD. *Helicobacter pylori* persistence in children: distinguishing inadequate treatment, resistant organisms, and reinfection. *Current Gastroenterology Reports* 2012; 14: 236-242.

101. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 323: 1311-1315.
102. Price AB. The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 209-222.
103. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
104. Andersen L, Kiilerick S, Pedersen G, et al. An analysis of seven different methods to diagnose *Helicobacter pylori* infections. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 24-30.
105. Andersen L, Nørgaard A, Holck S, et al. Isolation of a "Helicobacter heilmanii"-like organism from the human stomach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 95-96.
106. Tee W, Hinds S, Montgomery J, et al. A probable new *Helicobacter* species isolated from a patient with bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38: 3846-3848.
107. Han S, Flamm R, Hachem C, et al. Transport and storage of *Helicobacter pylori* from gastric mucosal biopsies and clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 349-352.
108. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection-recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9299-9313
109. Wang Y-K, Kuo F-C, Liu C-J, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11221-35.
110. Sereni G, Azzolini F, Camellini L, et al. Efficacy of a therapeutic strategy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4542-48.
111. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 477-480.
112. Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY, et al. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 79-88.
113. Trebesius K, Panthel K, Strobel S, et al. Rapid and specific detection of *Helicobacter pylori* macrolide resistance in gastric tissue by fluorescent in situ hybridisation. *Gut* 2000; 46: 608-614.

114. Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, et al. Validation of a fluorescence in situ hybridization method using peptide nucleic acid probes for detection of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 1887-1893.
115. Deyi VYM, Burette A, Bentatou Z, et al. Practical use of GenoType® HelicoDR, a molecular test for *Helicobacter pylori* detection and susceptibility testing. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2011; 70: 557-560.
116. Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. GenoType HelicoDR test in the determination of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1058-1067.
117. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 853-862.
118. Talley NJ, Newell D, Ormand J, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori*: comparison of enzyme-linked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1635-1639.
119. Kabir S. Detection of *Helicobacter pylori* in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay. *J Med Microbiol* 2001; 50: 1021-1029.
120. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 1994; 107: 1671-1674.
121. Rautelin H, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8: 13-20.
122. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2829-2838.
123. Van Zwet A, Thijs J, Kooistra-Smid A, et al. Sensitivity of culture compared with that of polymerase chain reaction for detection of *Helicobacter pylori* from antral biopsy samples. *Journal of Clinical Microbiology* 1993; 31: 1918-1920.
124. McNulty C, Lasseter G, Shaw I, et al. Is *Helicobacter pylori* antibiotic resistance surveillance needed and how can it be delivered? *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35: 1221-1230.
125. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66: 6-30.

126. Labenz J. Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 413-431.
127. Villoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 868-877.
128. Farup PG, Lange OJ, Tholfsen J, et al. The effect of Helicobacter pylori retreatment with ranitidine bismuth citrate, clarithromycin, and metronidazole depends on the first-line therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 379-382.
129. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 843-861.
130. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: the III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 903-912.
131. Lionetti E, Indrio F, Pavone L, et al. Role of probiotics in pediatric patients with Helicobacter pylori infection: a comprehensive review of the literature. *Helicobacter* 2010; 15: 79-87.
132. Egan BJ, O'Morain CA. A historical perspective of Helicobacter gastroduodenitis and its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 335-346.
133. Graham DY, Lee YC, Wu MS, et al. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 177-186. e3.
134. Buta N, Tanih NF, Ndip NR. Increasing trend of metronidazole resistance in the treatment of Helicobacter pylori infection: A global challenge. *African Journal of Biotechnology* 2010; 9: 1115-1121.
135. Çekin AH, Şahintürk Y, Akbay Harmandar F, et al. Use of probiotics as an adjuvant to sequential H. pylori eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28: 3-11.
136. Liou J-M, Chen C-C, Chang C-Y, et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of Helicobacter pylori in the community and hospital populations: a randomised trial. *Gut* 2016; 65: 1784-1792.

137. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Issue 6. Art. No.: CD009034.
138. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzales B, et al. Randomized clinical trial comparing ten day concomitant and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area. *Eur J Intern Med* 2016; 32: 84-90.
139. Calvet X, Ducons J, Guardiola J, et al. One-week triple vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection—a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1261-1267.
140. Olokoba A, Obateru O, Bojuwoye MO. *Helicobacter pylori* eradication therapy: A review of current trends. *Niger Med J* 2013; 54: 1-4
141. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012; 61: 646-664.
142. Gong Y, Li Y, Sun QJ, et al. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 6530-6543.
143. Nadir I, Yonem O, Ozin Y, et al. Comparison of two different treatment protocols in *Helicobacter pylori* eradication. *South Med J* 2011; 104: 102-105.
144. Van Der Wouden E, Thijs J, Van Zwet A, et al. Nitroimidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 7-14.
145. Gerrits MM, Van Vliet AH, Kuipers EJ, et al. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 699-709.
146. Marshall B, Stenström B, Mendis A. *Helicobacter pylori*: the latest in diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician* 2008; 37: 608.
147. T Coşkun. Pro-, pre-ve sinbiyotikler. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2006; 49:128- 148.
148. Barat A, Özcan T. Fermente Süt İçeceğinde Probiyotik Bakterilerin Gelişimi Üzerine Meyve İlavesinin Etkisi. *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.* 2016; 53: 259-267.

149. Aziz Q, Doré J, Emmanuel A, et al. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 4-15.
150. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T, et al. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol* 1984; 28: 975-986.
151. Çetinbaş S, Kemeriz F, Göker G, ve ark. İnsan Mikrobiyomu: Beslenme ve Sağlık Üzerindeki Etkileri. *Akademik gıda* 2017; 15: 409-415.
152. Özden A. Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler. *Güncel gastroenteroloji* 17/1 2013
153. Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics history. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: S116-S119.
154. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415.
155. Kalui CM, Mathara JM, Kutima PM. Probiotic potential of spontaneously fermented cereal based foods—A review. *African Journal of Biotechnology* 2010; 9: 2490-2498.
156. Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, et al. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br J Nutr* 2013; 109: S35-S50.
157. Ceyhan N, Halime A. Bağırsak mikroflorası ve probiyotikler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2012; 5: 107-113.
158. Shah NP. Functional foods from probiotics and prebiotics. *Food technology* 2001; 55: 46-53.
159. Sağdıç O, Küçüköner E, Özçelik S. Probiyotik ve Prebiyotiklerin Fonksiyonel Özellikleri. *Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Derg.* 2004; 35: 221-228.
160. Fernández MF, Boris S, Barbes C. Probiotic properties of human lactobacilli strains to be used in the gastrointestinal tract. *J Appl Microbiol* 2003; 94: 449-455.
161. Ünal MÜ, Şener A, Cemek K. Biyoaktif peptitlerin sağlık üzerine etkileri. *DergiPark* 2018; 43: 930-942.
162. Göçer EMÇ, Ergin F, Küçükçetin A. Sindirim Sistemi Modellerinde Probiyotik Mikroorganizmaların Canlılığı. *Akademik Gıda* 2016; 14: 158-165.
163. Ng S, Hart A, Kamm M, et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 300-310.

164. Coşkun T. Pro-, pre-ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 128-148.
165. Isolauri E, Rautanen T, Juntunen M, et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 1991; 88: 90-97.
166. Pathmakanthan S, CA Edwards, Meance S. Probiotics: a review of human studies to date and methodological approaches. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2000; 12: 10-30.
167. Sağdıç O, Küçüköner E, Özçelik S. Probiyotik ve Prebiyotiklerin Fonksiyonel Özellikleri. *Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Derg.* 2004; 35: 221-228.
168. Henry S, D'hondt L, Andre M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a head and neck cancer patient: a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 220-222.
169. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991; 32: 439-42.
170. Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276: G941-50.
171. SEZEN A. Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin insan ve hayvan sağlığı üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 2013; 8: 248-258.
172. Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121: 580-591.
173. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001; 2: 361-7.
174. Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, et al. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. *Vaccine* 2000; 18: 2613-2623.
175. Forsythe P, Bienenstock J. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunol Invest* 2010; 39: 429-448.
176. Ouwehand C, Kirjavainen P, Shortt C, et al. Probiotics: mechanisms and established effects. *International Dairy Journal* 1999; 9: 43-52.
177. Kang J-H, Yun S-I, Park M-H, et al. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice. *PLoS One* 2013; 8: e54617.

178. Karimi G, Sabran MR, Jamaluddin R, et al. The anti-obesity effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. *Food Nutr Res* 2015; 59: 29273.
179. Akdeniz V, Özer E, Akalın S. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda probiyotiklerin rolü. *Gıda / The Journal of Food* 2018; 43: 943-956.
180. Kaur B, Garg N, Sachdev A, et al. Effect of the oral intake of probiotic *Pediococcus acidilactici* BA28 on *Helicobacter pylori* causing peptic ulcer in C57BL/6 mice models. *Appl Biochem Biotechnol* 2014; 172: 973-983.
181. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S, et al. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077-1086.
182. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007; 137: 812S-8S.
183. Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection by the Probiotic Strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32. *Helicobacter* 2012; 17: 466-477.
184. Yaşar B, Abut E, Kayadibi H, et al. Efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21: 212-7.
185. Muhan L, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016; 11: e0163743.
186. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69. e14.
187. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989; 96: 981-988.
188. Ertör O. *Saccharomyces boulardii*: İnfeksiyöz ishal tedavisinde yeni bir seçenek mi. *Klimik* 2003; 16: 3-7.
189. Alkan R. Probiyotik maya: *Saccharomyces boulardii*. *TÜBAV Bilim* 2012; 5: 13-16.
190. Cid VJ, Durán A, del Rey F, et al. Molecular basis of cell integrity and morphogenesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Rev* 1995; 59: 345-386.

191. Fietto JL, Araújo RS, Valadão FN, et al. Molecular and physiological comparisons between *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces boulardii*. *Can J Microbiol* 2004; 50: 615-621.
192. McFarland LV, Bernasconi P. *Saccharomyces boulardii*. A review of an innovative biotherapeutic agent. *Microbial Ecology in Health and Disease* 1993; 6: 157-171.
193. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 97-105.
194. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005; 94: 44-47.
195. Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002; 4: 733-739.
196. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M, et al. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1237-1245.
197. Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 468-481.
198. Alarcon T, Martinez M, Urruzuno P, et al. Prevalence of CagA and VacA antibodies in children with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 842-844.
199. Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatiño B, et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol* 2000; 182: 3210-8.
200. Wotherspoon A, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176.
201. Farinha P, Gascoyne R. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1579-1605.
202. Witherspoon A, Doglioni C, Diss T. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 575-577.

203. Isaacson PG, Diss TC, Wotherspoon AC, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of *H. pylori* with antibiotics. *Gastroenterology* 1999; 117: 750-751.
204. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
205. Matysiak-Budnik T, Laszewicz W, Lamarque D, et al. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter* 2006; 11: 27-31.
206. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801.
207. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 991-1003.
208. Haghdoost M, Taghizadeh S, Montazer M, et al. Double strain probiotic effect on *Helicobacter pylori* infection treatment: A double-blinded randomized controlled trial. *Caspian J Intern Med* 2017; 8: 165-171.
209. Kasapoğlu B, Türkay C. *Helicobacter pylori*'de tedavi ve direnç. *Güncel Gastroenteroloji* 2008; 12: 141-145.
210. O'connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2009; 14: 46-51.
211. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-239.
212. Baglan PH, Bozdayi G, Ozkan M, et al. Clarithromycin resistance prevalence and *Icea* gene status in *Helicobacter pylori* clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *The Journal of Microbiology* 2006; 44: 409-416.
213. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter* 2007; 12: 309-316.
214. Byrd JC, Yunker CK, Xu QS, et al. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118: 1072-9.

215. Homan M, Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10644-53.
216. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1069-1079.
217. Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, et al. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 127-131.
218. Yang L, Tian Z-b, Yu Y-n, et al. *Saccharomyces boulardii* administration can inhibit the formation of gastric lymphoid follicles induced by *Helicobacter suis* infection. *Pathog Dis* 2017; 75.
219. Cadamuro ACT, Rossi AFT, Maniezzo NM, et al. *Helicobacter pylori* infection: host immune response, implications on gene expression and microRNAs. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1424-1437.
220. Thomas S, Przesdzing I, Metzke D, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits lipopolysaccharide ~~activation~~ of human dendritic cells and T cell proliferation. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 78-87.
221. Fidan I, Kalkanci A, Yesilyurt E, et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on cytokine secretion from intraepithelial lymphocytes infected by *Escherichia coli* and *Candida albicans*. *Mycoses* 2009; 52: 29-34.
222. Dalmaso G, Cottrez F, Imbert V, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology* 2006; 131: 1812-1825.
223. Chen X, Kokkotou EG, Mustafa N, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo, and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *J Biol Chem* 2006; 281: 2449-54.
224. Sakarya S, Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for α 2, 3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells. *APMIS Journal of Pathology Microbiology and Immunology* 2014; 122: 941-950.

225. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, et al. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 395-410.
226. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 46: 619-621.
227. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, et al. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173: 167-170.
228. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e111030.
229. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 139-149.
230. Namkin K, Zardast M, Basirinejad F. *Saccharomyces Boulardii* in *Helicobacter pylori* Eradication in children: A randomized trial from Iran. *Iran J Pediatr* 2016; 26. e3768.
231. Ozdil K, Calhan T, Sahin A, et al. Levofloxacin based sequential and triple therapy compared with standard plus probiotic combination for *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1148-1152.
232. Aksoy EK, Sapmaz FP, Göktaş Z, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* Eradication Rates of 2-Week Levofloxacin-Containing Triple Therapy, Levofloxacin-Containing Bismuth Quadruple Therapy, and Standard Bismuth Quadruple Therapy as a First-Line Regimen. *Med Princ Pract* 2017; 26: 523-529.
233. Hsu P-I, Tsai F-W, Kao S-S, et al. Ten-Day Quadruple Therapy Comprising Proton Pump Inhibitor, Bismuth, Tetracycline, and Levofloxacin is More Effective than Standard Levofloxacin Triple Therapy in the Second-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1374-1381.

8. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: <i>H.pylori</i> patogeneğinde rol oynayan enzimler.....	12
Tablo 2: <i>H. pylori</i> J99 veya 26695'e özgü genler.....	13
Tablo 3: <i>H.pylori</i> tanısında kullanılan testler.....	23
Tablo 4: <i>H.pylori</i> için önerilen tedavi rejimleri.....	29
Tablo 5: Normal gastrointestinal kanal florası.....	34
Tablo 6: Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar.....	36
Tablo 7: Probiyotiklerin etki mekanizması.....	39
Tablo 8: <i>H.pylori</i> tanısı alan olguların cinsiyet ve yaş dağılımı	47
Tablo 9: Olguların Şikayetleri	48
Tablo 10: Olguların Gruplara göre başvuru şikayetleri.....	49
Tablo 11: Eradikasyon kontrol yöntemleri ile saptanan eradikasyon oranları	50
Tablo 12: Kontrol Yöntemleri ile Gruplara Göre Eradikasyon Oranları.....	54

9. ŐEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Dünya çapında <i>H.pylori</i> prevalansı	10
Şekil 2: <i>H.pylori</i> görüntüsü	11
Şekil 3: CagA ve peptidoglikanın indüklediği intrasellüler sinyal yolakları	14
Şekil 4: VacA'nın hücre içerisine girişi ve indüklediği sinyaller.....	17
Şekil 5: Probiyotiklerin etki mekanizması.....	38
Şekil 6: <i>S.boulardii</i> 'nin elektron mikroskopik görüntüsü.....	44



10. KISALTMALAR

BabA	: Kan grubu antijen bağlanma adezini
Cag A	: Sitotoksin ilişkili gen A
°C	: Santigrat derece
Cag-PAI	: Cytotoxin associated gene Pathogenicity Island- Cag patojenisite adası
CEACAM	: Karsinoembriyonik antijene bağlı hücre adezyon molekülü
C. difficile	: Clostridium difficile
CO₂	: Karbondioksit
C3b	: Kompleman 3b
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EIA	: Enzyme immunoassay
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Fekal hp	: Fekal helicobacter pylori
Fur	: Ferrik uptake regülatörü
FISH	: Floresan in-situ hibridizasyon
GÖRH	: Gastroözefageal reflü hastalığı
H⁺	: Hidrojen
H. pylori	: Helicobacter pylori
Ig	: İmmünglobulin
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
ITP	: İmmün trombositopenik purpura
Kd	: Kilodalton
LPS	: Lipopolisakkarit
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku (Mucosa Associated Lenfoid Tissue)
MHC	: Major Histocompatibility Kompleks
µm	: Mikrometre
M.Ö.	: Milattan önce
NF-κB	: Nükleer Faktör- Kb
NSAI	: Nonsteroid antiinflamatuvar
NK	: Naturel killer
O₂	: Oksijen

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
pH : Power of hydrogen
PNA-FISH : Peptid nükleik asit floresan in-situ hibridizasyon
PPI : Proton pompa inhibitörü
RNA : Ribonükleik asit
RPTPs : Reseptör benzeri tirozin fosfataz proteinleri
UBT : Üre nefes testi
S. boulardii : Saccharomyces boulardii

TNF : Tümör Nekroz Faktör
T4SS : Tip 4 Sekresyon Sistemi
Vac A : Vakuolize edici sitotoksin gen A
WHO : Dünya Sağlık Örgütü