



T.C.
VAN YÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİKOBAKTER PİLORİ POZİTİF HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT
ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ GİBİ İNFLAMATUVAR
MARKIRLAR VE BUNLARIN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ufuk Gördük

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Aslan

Uzmanlık Tezi

Olarak Hazırlanmıştır

VAN

2019

T.C.
VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİKOBAKTER PİLORİ POZİTİF HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT
ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ GİBİ İNFLAMATUVAR
MARKIRLAR VE BUNLARIN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ufuk Gördük

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Aslan

Uzmanlık Tezi

Olarak Hazırlanmıştır

VAN

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan ve hekimliği bizlere öğreten İç Hastalıkları ABD başkanımız Prof. Dr. Cengiz Demir hocamız başta olmak üzere, Prof. Dr. Ramazan Esen, Doç. Dr. Rıfık Üçler, Doç. Dr. Yasemin Usul Soyoral, Doç. Dr. Erkan Doğan, Doç. Dr. Ahmet Cumhuri Dülger, Dr. Öğretim Üyesi Saliha Yıldız, Dr. Öğretim Üyesi Nurhan Önal Kalkan, Dr. Öğretim Üyesi Ömer Ekinci, Dr. Öğretim Üyesi Sinan Demircioğlu, Dr. Öğretim Üyesi Murat Alay, Uzm. Dr. Ali Doğan, Uzm. Dr. Erkan Bilen ve Uzm. Dr. Mesut Aydın'a teşekkür ederim.

Ayrıca bilgisi, deneyimi ile tezim ile ilgili verilerin istatistiksel analizi ve tez yazımındaki katkıları ile tezimin tamamlanmasında büyük emeği ve katkıları olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet Aslan'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bana destek veren sevgili asistan arkadaşlarım ve İç Hastalıkları personellerine teşekkür ederim.

Son olarak; eğitim ve meslek hayatımın her safhasında yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen anneme ve babama, hayatımı varlığıyla güzel kılan, zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen sevgili eşim Derya Gördük'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ufuk Gördük

ÖZET

Helikobakter pilori pozitif hastalarda nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi gibi inflamatuvar markörler ve bunların insülin direnci ile ilişkisi

Dr. Ufuk Gördük, Uzmanlık Tezi, VAN, 2019.

Amaç:Nötrofil lenfosit oranı (NLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) inflamatuvar sürecin bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Gastrik mukozadaki Helikobakter pilori (H.pilori) enfeksiyonu kronik sistemik inflamasyonu tetikleyebilir. NLR, MPV ve H.pilori enfeksiyonu birlikteliği hakkında sınırlı bilgi ve çalışmalar mevcuttur. H. pilori enfeksiyonu olan hastalarda NLR, MPV ve PDW değerlerinin sistemik inflamasyon belirteçleri olarak kullanılıp kullanılmayacağını ve insülin direnci düzeyleri ile ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada H. pilori varlığına göre iki çalışma grubu oluşturuldu. H. pilori gastriti olan grup 54 hasta, H. pilori gastrit olmayan grup ise 26 hastadan oluşuyordu. Her iki grupta hemogram değerleri değerlendirildi ve her bir hasta için NLR hesaplandı. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA kullanıldı.

Bulgular: İki grupta insülin direnci, NLR, MPV ve PDW değerlendirildiğinde, H. pilori pozitif hastalar ile negatif hastalar arasında önemli bir fark yoktu (Hepsi; $p>0.05$). İnsülin direnci düzeyleri H. pilori pozitif hastalarda NLR ile anlamlı derecede korele iken ($r=0.323$, $p<0.05$), MPV seviyeleri ile PDW seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuçlar:İki çalışma grubu arasında insülin direnci, NLR, PDW ve MPV açısından belirgin bir fark görülmedi. H. pilori'nin neden olduğu enfeksiyon, sistemik inflamasyonda kritik bir rol oynayabilir, ancak bu ilişkiyi aydınlatmak için daha büyük çalışmaların yapılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori, nötrofil sayımı, lenfosit sayımı, nötrofil-lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, sistemik inflamasyon, insülin direnci

ABSTRACT

Objectives: The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) have been accepted as an marker of inflammatory process. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection in the gastric mucosa can trigger chronic systemic inflammation. We have limited information studies about association NLR, MPV and *H.pylori* infection. In the present study, we aimed to determine whether NLR, MPV and PDW values can be used as systemic inflammation markers in the patients who have *H. pylori* infection and their relationship with insulin resistance levels.

Materials and Methods: In this retrospective study, we designed two research groups with respect to presence of *H. pylori*. The group who have *H. pylori* gastritis included 54 patients and gastritis group without *H. pylori* included 26 patients. The haemogram values were evaluated in both groups and NLR were calculated for each subject. HOMA was used to assess insulin resistance.

Results: When we evaluated insulin resistance, NLR, MPV and PDW in two groups, there were no important difference between *H. pylori* positive patients and negative patients (all; $p > 0.05$). Insulin resistance levels were significantly positively correlated with NLR in *H. pylori* positive subjects ($r = 0.323$, $p < 0.05$), while no correlations were found between MPV levels and PDW levels ($p > 0.05$).

Conclusions: It was not observed any obviously difference between two study groups with respect to insulin resistance, NLR, PDW and MPV. Infection caused by *H. pylori* may have a crucial role in systemic inflammation, but additional larger studies should be performed to elucidate this relationship.

Keywords: Helicobacter pylori, neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, platelet distribution width, systemic inflammation, insulin resistance



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Helikobakter pilori.....	2
2.1.1 Bakteriyoloji	2
2.1.2 H. pilori'nin gastrik adaptasyon mekanizmaları	3
2.1.3 Epidemiyoloji	4
2.1.4 Muhtemel kalıtsal duyarlılık.....	5
2.1.5 H. pilori bulaşı	6
2.1.6 Re enfeksiyon	7
2.2 H. Pilori Enfeksiyonunun Tanısı	8
2.2.1 Test İçin Endikasyonlar	8
2.2.2 Tanılama Testine Yaklaşım	9
2.2.3 Tanısal Testler	10
2.3 H. pilori Tedavisi.....	15
2.3.1 Birinci basamak tedavi	15
2.3.2 Antibiyotik rejimleri	16
2.3.2.1 Bizmut dörtlü terapi	16
2.3.2.2 Klaritromisin bazlı tedavi	17
2.3.2.3 Ardışık terapi	18
2.3.2.4 Levofloksasin bazlı terapi.....	18
2.3.3 Antibiyotik tedavisi başarısızlığı ile ilişkili faktörler.....	20
2.3.4 Persistan H. pilori enfeksiyonu için kurtarma tedavisi.....	20
2.3.5 Kurtarma rejimleri	20
2.3.6 H.pilori enfeksiyonu tedavisinde yenilikler	22
2.3.7 Gebelik ve laktasyon sırasında tedavi	22
2.4 H.Pilori Enfeksiyonu ve Malignite Arasındaki İlişki.....	23
2.4.1 Konak immün yanıtları.....	25

2.4.2 Nötrofil aktivasyonu	26
2.4.3 Apoptotik yollar.....	26
2.4.4 Hücre sinyal olayları.....	27
2.4.5 Çevresel faktörler	27
2.4.6 Hipoklorhidri ve askorbik asit	28
2.4.7 Hemoglobin A1c	29
2.4.8 Obezite.....	29
2.4.9 Diğer faktörlerin önemi	29
2.5 H.Pilori Enfeksiyonu ve Lenfoma İlişkisi	31
2.5.1 H. pilori enfeksiyonu ve Maltoma.....	32
2.6 Kolon Kanseri.....	32
2.7 Pankreas Kanseri	32
2.8 Hepatobilier Kanseri.....	33
2.9 H.Pilori Enfeksiyonu Duodenal Ülser İlişkisi.....	33
2.9.1 Ülser formasyonu patogenezi	35
2.9.2 Mukozal savunma faktörleri.....	37
2.9.3 Katkıda bulunan diğer faktörler.....	38
2.10 Helikobakter Pilori Enfeksiyonunun Beslenme Durumu ve Metabolizma Üzerine Etkileri	39
2.11 Platelet Fizyolojisi Ve Platelet Parametreleri.....	41
2.11.1 Büyük Plateletlerin Fizyolojisi	41
2.11.2 Ortalama Platelet Hacimi	42
2.11.3 Ortalama Platelet Hacminin Ölçümü.....	43
2.11.4 Ortalama Platelet Hacminin Önemi.....	43
2.11.5 Ortalama Platelet Hacminin Çeşitli Klinik Durumlarla İlişkisi	44
2.11.6 Platelet Dağılım Genişliği	45
2.12 İnsülin Direnci	45
2.12.1 İnsülin Direncinin Hüresel Sınıflaması	46
2.12.2 İnsülin Direncinin Anatomik Yerleri.....	47
2.12.3 İnsülin Direnci Ölçüm Metodları	47
2.12.3.1 İndirekt Metodlar	47
2.12.3.2 İnsülin Direncinin Direkt Ölçümü	47
2.12.4 HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin Resistance)	Hata!
Yer işareti tanımlanmamış.	
3. MATERYAL VE METOD	49
3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	49
3.2. YÖNTEM.....	50

3.3. İSTATİSTİK.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	54
6. KAYNAKLAR	59



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gastrik yüzey hücrelerinde Helikobakter pilleri yapışması	4
Şekil 2: H. pilori gastriti	12
Şekil 3: Normal antrum mukozası	12
Şekil 4: H. pilori'nin tip 2 diabetes mellitusa katkısı için potansiyel mekanizmalar	40



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: MPV düzeyini etkileyen durumlar	44
Tablo 2: İnsülin direnci nedenleri	46
Tablo 3: Cinsiyete ait sıklık tablosu.....	51
Tablo 4: H. pilori pozitif ve negatif hasta grubu.....	51
Tablo 5: H. pilori pozitif ve negatif hastaların demografik ve laboratuvar verileri.....	51
Tablo 6: H. pilori pozitif ve negatif hastaların inflamatuvar markır ve insülin direnci düzeyleri.....	52

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ADH	:Alkol dehidrogenaz
Ca	:Kalsiyum
CO2	:Karbondioksit
Cu	:Bakır
DM	:Diabetes mellitus
DÜ	:Duodenal ülser
GÖR	:Gastroözofagiyal reflü
H. pilori	: Helikobakter pilori
HBA1C	:Hemoglobin A1 C
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
IgG	:İmmünglobulin
İL	:İnterlökin
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LOAD	: Levofloksasin, omeprazol, nitazoksanit ve doksisisiklin
LT	:Lökotrien
MALT	:Mukoza ilişkili lenfoid doku
NSAİİ	:Non steroid antiinflamatuvar ilaç
PAI	:Plazminojen aktivatör inhibitörü
PCAB	:Potasyum rekabetçi asit engelleyici
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PPI	:Proton pompa inhibitörü
TNF	:Tümör nekroz faktörü
VKI	:Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter pilori (H.pilori) enfeksiyonu dünyada en sık görülen kronik bakteriyelenfeksiyondur (1). Dünya nüfusunun %60'ının bu bakteri ile kolonize olduğu tahmin edilmektedir. Sıklığı ve sebep olduğu hastalıklar açısından H. pilori ciddi bir halk sağlığı sorunudur (1,2). H.pilori çubuk şeklinde, spiral, gram negatif, mikroaerofilik bir mikroorganizmadır (3). Kronik aktif gastrit, peptik ülser hastalığı, mide kanseri ve mide "mucosa-associated lymphoid tissue" (MALT) lenfomanın etiyojisinden sorumlu olduğu bilinmektedir. H.pilori ayrıca aterosklerozis, diyabetes mellitus (DM) ve insülin direnci gibi gastrointestinal sistem dışı bazı hastalıkların etiopatogenezinde de suçlanmaktadır (1,2).

Batı ülkelerinde enfeksiyonun prevalansı %25-50 arasında değişmekte birlikte prevalansı giderek düşmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde toplumun büyük kısmı H. pilori ile enfektedir (4). DM, metabolik sendrom, metabolik sendrom komponenti olan insülin direnci birçok sistemi etkileyen kronik hastalıklar arasında yer almaktadır ve çeşitli gastrointestinal sistem hastalıklarına eşlik edebilir. Bu durum gastrointestinal patolojiden çok, DM, metabolik sendromda artmış enfeksiyon riski, otonom nöropati ve motilite bozukluğu ile ilgilidir (5, 6).

Gastrointestinal semptomlar, genel popülasyona göre DM'lu ve kronik inflamasyonu olan hastalarda daha sık görülür. H. pilori sıklığı ile DM, metabolik sendrom veya insülin direnci arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmesine karşın, ilişki saptanamayan yada negatif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (7, 8).

Şimdiye kadar yapılan bazı çalışmalarda H.pilori enfekte hastalarda nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyleri araştırılmış (9-11) ancak bilgilerimize göre H.pilori enfekte hastalarda trombosit dağılım genişliği (PDW) ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bilgilerimize göre H. pilori enfekte hastalarda insülin direnci ile MPV, PDW ve NLR gibi inflamatuvar markırlar arasında herhangi bir ilişki olup olmadığına dair çalışmalara rastlanılmamıştır. Bu retrospektif çalışmamızda H.pilori pozitif hastalarda NLR, PDW ve MPV gibi inflamatuvar markırlar ve bunların insülin direnci ile ilişkisi araştırıldı. Bundan dolayı bu çalışmamız literatürde yapılan ilk çalışmadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Helikobakter Piloni

Gastrik organizmalar ilk olarak 100 yıldan daha uzun bir süre önce gözlemlendi ve bunların gastrit ile ilişkisi 1970'lerden bu yana bilinmektedir. Ancak, bu mikropların gerçek ifadesi, Marshall ve Warren'ın 1982 yılına kadar daha sonra H. pilori olarak yeniden sınıflandırılan gastrik bakteri *Campylobacter pyloridis*'i tanımlayıp kültüre etmeleriyle tam olarak gerçekleşmedi (12). Bu organizmanın kronik gastrit, çoğu peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve lenfomaya neden olduğu bilinmektedir.

Bakteriyolojisini ve mide gibi düşmanca bir ortamda hayatta kalmasını sağlayan benzersiz özelliklerini anlamak, H.piloni'nin doku yaralanmasına ve klinik hastalığa nasıl neden olduğunu anlamak için önemlidir. Bu enfeksiyonun epidemiyolojisi, H.piloni ile ilişkili hastalıkların prevalansındaki coğrafi, etnik ve ırksal farklılıklara ve bu koşulların dünyadaki değişen insidansına ışık tutmaktadır.

2.1.1 Bakteriyoloji

H.piloni, yaklaşık 3.5 mikron uzunluğunda ve 0.5 mikron genişliğinde spiral şeklinde, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. İn vitro, kan agarında veya Skirrow'un 37°C'de %5 oksijen atmosferinde üç ila yedi gün boyunca inkübe edilen ortam gibi seçici ortamlarda kültürlenebilen yavaş büyüyen bir organizmadır (13). Küçük, homojen bir şekilde, yarı saydam bakteri kolonileri oluşur ve organizmalar Gram boyaması ve tipik spiral veya çubuk şeklindeki görünüşleriyle morfolojik olarak karakterize edilebilir. Yüksek güçlü mikroskopi, organizmanın viskoz çözeltilerle hareketliliğini artıran iki ila yedi tek kutuplu kılıflı flagella olduğunu ortaya koymaktadır.

Büyüme ortamı idealin altında değilse, H.piloni'nin kokoid biçimleri zaman zaman kültürde görülebilir (13). Bu kokoid formların, düşman çevresi için bir uyarlamayı temsil ettiği düşünülmektedir; daha dayanıklı görünmektedirler ve organizmanın dışkıda ya da içme suyunda insan konağı dışındaki zamanlar boyunca hayatta kalmalarını sağlayabilirler.

Morfolojik karakterizasyona ek olarak, organizma biyokimyasal olarak katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif olarak tanımlanabilir. Üreaz enzimi, sağ kalması ve kolonileşmesi için hayati olduğu görülmektedir; organizmanın toplam protein

ağırlığının %5'inden fazlasını oluşturan, bol miktarda üretilir. Bakteriyele üreaz aktivitesi klinik olarak önemlidir, çünkü enfeksiyonu teşhis etmek için birkaç invaziv ve invaziv olmayan test için temel oluşturur.

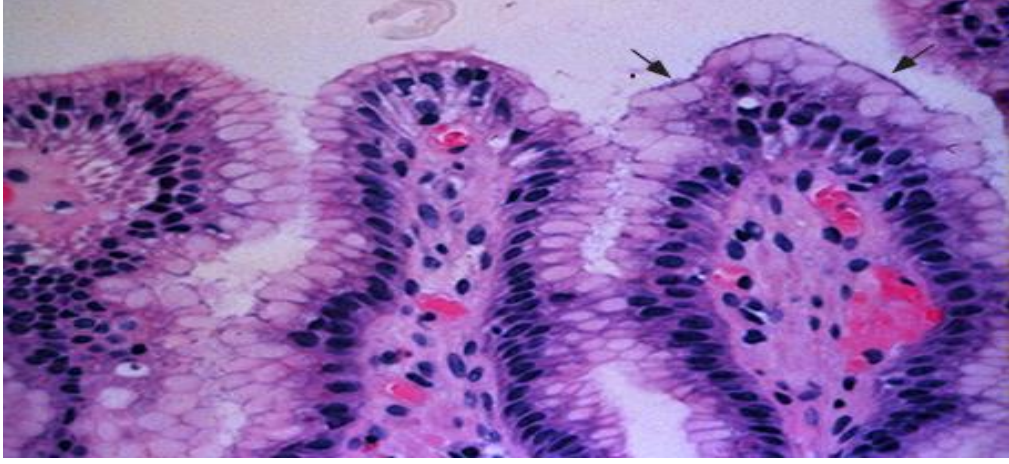
2.1.2 H. pilori'nin gastrik adaptasyon mekanizmaları

Organizmanın üreaz aktivitesi, motilitesi ve gastrik epitel bağıllık kabiliyeti, gastrik ortamda hayatta kalmasını ve çoğalmasını sağlayan faktörler arasındadır (14). Üreaz aktivitesinin, bakteri mobilitesinin veya ekinin bozulması H.pilori kolonizasyonunu engeller (15). Bu aktivitelerin altında yer alan H. pilori proteinlerinin etkileşimleri hızla oluşmaktadır (16).

- Bakteriyele üreaz, gastrik asidi nötralize etmeye yardımcı olan ve organizma çevresinde koruyucu bir bulut oluşturan amonyak oluşturmak için gastrik lüminal üre hidrolize eder (17). Özel bir gen (ureI), H. pilori'nin Ph'a bağıll bir üre kanalını kodlayan üreaz gen kümesi içinde bulunur (18). Organizma dışındaki pH düştüğü zaman, üre kanalı, üre iç hareketini olumlu bir hücre içi Ph'ı koruyarak, bakterinin bir asit ortamında hayatta kalmasını sağlamaktadır.

- Spiral şekli, flagella ve ürettiği mukolitik enzimler, mukus tabakasından mide yüzey epiteline geçişini kolaylaştırır (13). Öte yandan, gastrik müsinin, konağı H. pilori enfeksiyonuna karşı koruyan doğal bir antibiyotik görevi görüyor gibi görünmektedir (19).

- H. pilori daha sonra spesifik reseptör aracılı yapışma yoluyla gastrik epitel hücrelere yapışır (resim 1) (15). Bağlanma, bakteriyele yüzey yapışkanlarının spesifik epitelyal hücre reseptörlerine bağlanmasına bağıll olmasına rağmen, konakçı faktörler bu işlemi modüle edebilir. Örnek olarak, bazı bireyler spesifik yüzey reseptörleri veya daha fazla sayıda reseptör eksprese edebilir. Bu onları H.pilori yapışmasına ve kolonizasyonuna daha duyarlı hale getirir (20).



Şekil 1: Gastrik yüzey hücrelerinde Helikobakter pilleri yapışması
Yüzey ve foveolar epitelin yüksek güçlü görünümü, hücrelerin yüzeyini (oklar) kaplayan çok sayıda Helikobakter pilori organizmasını gösterir.

2.1.3 Epidemiyoloji

H.pilori, insanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (1, 21). Genetik sekans analizini içeren çalışmalar, insanların yaklaşık 58.000 yıl önce Afrika'dan göç ettikleri için H.pilori ile enfekte olduğunu göstermektedir (22). H.pilori dünya çapında ve her yaşta bireylerde saptanmıştır. Muhafazakâr tahminler, dünya nüfusunun yüzde 50'sinin etkilendiğini gösteriyor. Gelişmekte olan ülkelerde, sanayileşmiş ülkelere kıyasla enfeksiyon daha sık görülür ve daha erken yaşta kazanılır(21). Bir kere edinildiğinde, enfeksiyon devam eder ve gastroduodenal hastalık üretebilir veya üretmeyebilir.

Çocukların çoğunluğunun 10 yaşından önce enfekte olduğu gelişmekte olan ülkelerde, yetişkinlerde görülme sıklığı 50 yaşından önce %80'den fazladır (21, 23). ABD gibi gelişmiş ülkelerde, çocuklarda enfeksiyon olduğuna dair kanıtlar olağandışıdır ancak yetişkinlik döneminde daha yaygın gözlenmektedir. H. pilori'nin serolojik kanıtı nadiren 10 yaşından önce bulunur, ancak 18 ila 30 yaş arasında olanlarda %10'a ve 60 yaşından büyük olanlarda %50'ye yükselir (21). Herhangi bir yaş grubunda enfeksiyon siyahlar ve Hispaniklerde beyaz popülasyona göre daha yaygın görülür. Bu farklılıklar muhtemelen kısmen sosyoekonomik faktörlerle ilişkilidir (24).

Yaş ile birlikte enfeksiyonun prevalansının arttığı başlangıçta, bir kişinin yaşamı boyunca devam eden bir bakteri edinimi oranını temsil ettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, epidemiyolojik kanıtlar şimdi çoğu ülkede çocukluk döneminde gelişmiş

ülkelerde bile edinilmiş olduğunu göstermektedir (21). Enfeksiyonların çoğu, beş yaşından önce İrlanda'dan gelen bir raporda daha sonra azalan bir insidansla elde edildi (25). Bu nedenle, herhangi bir bölgedeki herhangi bir yaş grubu için H.pilori enfeksiyonu sıklığı, belirli kohortun çocukluk yıllarında bakteri edinme oranını yansıtmaktadır (26). Organizmalar, hastalık dönemlerinde aile üyeleri arasında bulaşma potansiyeli olduğunu öne süren kusma veya ishal dışkılarından kültür edilebilir (27).

H.pilori enfeksiyonu edinme riski, sosyoekonomik durum ve yaşamın erken dönemindeki yaşam koşulları ile ilişkilidir. Konut yoğunluğu, aşırı kalabalık, kardeş sayısı, yatak paylaşımı ve akan su eksikliği gibi faktörlerin tümü, H.pilori enfeksiyonunun daha yüksek bir kazanım hızı ile ilişkilendirilmiştir (28). Daha yeni çalışmalar, İran gibi gelişmekte olan ülkelerde, çocukluk hijyeni uygulamalarının ve aile eğitiminin H.pilori enfeksiyonunun prevalansını belirlediğini göstermiştir (29). H. pilori enfeksiyonunun eğitim düzeyi, gelir ve ırk/etnik kökenle ilişkisi, H.pilori'ye özgü değildir, çünkü sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü-1 ve hepatit B gibi diğer kronik enfeksiyonlarla benzer ilişkiler tanımlanmıştır (30). Belirli bir ülkede H. pilori prevalansındaki düşüş paralel ekonomik iyileşmeye paralel görünmektedir. Örneğin, Japonya'da 1950'den önce doğmuş yetişkinlerin %70 ile %80'i, 1950 ile 1960 arasında doğanların %45'i ve 1960 ile 1970 arasında doğanların %25'i enfekte olmuştur (31). Bu hızlı enfeksiyon düşüşü, Japonya'nın savaş sonrası ekonomik ilerlemesine ve sıhhi temizlik alanındaki iyileşmeye bağlanmıştır.

2.1.4 Muhtemel kalıtsal duyarlılık

H.pilori enfeksiyonuna kalıtsal duyarlılık kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmalar Hispanikler ve Afrikalı-Amerikalılar dahil bazı etnik ve ırksal grupların üyelerinin Kafkasyalılardan daha yüksek bir enfeksiyon oranına sahip olduğunu göstermektedir. Bu farklılıklar tamamen sosyoekonomik durumdaki farklılıklarla açıklanamamaktadır (32).

İkiz çalışmalar da enfeksiyona genetik duyarlılığı desteklemektedir (33, 34). Farklı hanelerde yetişen monozigotik ikizler, H.pilori enfeksiyonu uyumuna, dizigotik ikizlerin birbirinden ayrılmasından daha büyüktür. Bununla birlikte, birlikte yetiştirilen ikizler, H.pilori statüsünün, H.pilori ediniminde çocukluk ortamının rolünü vurgulayarak, ayrı olarak yetiştirilen ikizlere göre daha yüksek bir uyumluluğa sahiptir.

2.1.5 H. pilori bulaşı

Enfeksiyonun meydana geldiği yol bilinmemektedir (1, 35). H.pilori'nin kişiden kişiye fekal/oral veya oral/oral maruz kalmadan geçmesi en muhtemel görünmektedir (35). İnsanlar enfeksiyonun ana rezervuarı gibi görünmektedir; ancak H.pilori esaret altında primatlardan ve evcil kedilerden izole edilmiştir (36). Bu hayvanların ilk olarak H.pilori enfeksiyonunu nasıl kazandıkları açık değildir. Bununla birlikte, en azından kedilerde, canlı organizmaların tükürük ve mide suyu örneklerinden izolasyonu insanlara bulaşmanın olabileceğini düşündürür (37). Bir raporda, sütte H.pilori ve koyunun mide dokusunda tanımlanması, koyunun organizma için doğal bir konak olabileceğini düşündürmektedir (38). Bu, çobanlarda kardeşlerine kıyasla daha yüksek olan enfeksiyon oranını açıklayabilir (39).

Fekal/oral yol ile bakterilerin bulaşması da mümkündür. Gelişmekte olan ülkelerdeki kirlenmiş su kaynakları, çevresel bir bakteri kaynağı olabilir. Organizma birkaç gün suda kalır ve polimeraz zincir reaksiyonu teknikleri kullanılarak, H. pilori'nin kanıtları, endemik enfeksiyon alanlarından belediye su örneklerinin çoğunda bulunabilir (40, 41). Düzenli olarak nehirlerde, akarsularda, havuzlarda yüzen, akarsu içen veya çiğ sebze yiyen çocukların enfekte olma olasılığı daha yüksektir (42). H. pilori, Batı Afrika'daki Gambiya'daki çocukların ishal tabureleriyle neredeyse tüm nüfusun beş yaşından itibaren etkilendiği bildirilmiştir (43).

İntrafamilial enfeksiyon kümelenmesi ayrıca kişiden kişiye bulaşmayı da destekler. Enfekte olan bireylerin, enfekte olmuş bireylerden daha fazla enfekte olmuş eşlere ve çocuklara sahip olma olasılığı daha yüksektir (33, 44). Kolombiya'da yapılan bir çocuk çalışmasında, enfeksiyon riskinin doğrudan evde iki ila dokuz yaş grubundaki çocuk sayısı ile korele olduğunu tespit ederken, daha küçük kardeşlerin de enfekte olması durumunda daha küçük çocukların enfekte olma olasılığı daha yüksektir (45). Genetik olarak aynı H.pilori suşlarının birçok aile üyesinden (45) ve aynı kurumdaki gözaltı hastalarının (46) izolasyonu, aynı yaşam alanını paylaşanlar arasında aktarımı da destekler. Gelişmiş ve diğer ülkelerde ortaya çıkan ailesel bulaşma türüne ek olarak, çekirdek ailesine ait olmayan kişiler arasındaki yatay geçişin, enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde de gerçekleştiği görülmektedir.

Bakterilerin oral/oral iletimi henüz doğrulanmamıştır. Organizmalar dental plakta tanımlanmıştır, ancak prevalans oldukça düşük olabilir (47). Bu nedenle bu

konumun kaynak veya rezervuar olarak işlev görüp görmediği bilinmemektedir. Diş plağına sürekli mesleki maruz kalan dişhekimleri ve ağız hijyenistlerinde H.pilori prevalansı daha yüksek değildir (48). Öte yandan, enfekte olmuş mide salgıları bakteriyel bulaşma kaynağı olarak işlev görebilir (49).

İyatrojenik enfeksiyon, çeşitli yetersiz dezenfekte edilmiş gastrik cihazların, endoskopların ve endoskopik aksesuarların kullanımıyla belgelenmiştir (50). Ek olarak, gastroenterologlar ve hemşireler H.pilori edinme riskinin arttığı görülüyor; Bu muhtemelen enfekte mide salgılarına mesleki maruz kalma nedeniyledir (28). Zorunlu evrensel önlemler, standart ekipman dezenfeksiyonu ve enstrüman kanalını ağızdan uzaklaştıran video endoskopların kullanımı mesleki ve iyatrojenik H. pilori iletimini azaltmalıdır (50).

2.1.6 Re enfeksiyon

Başarılı bakteriyel küremeyi takiben H. pilori ile takviye alınılmadık değildir. Enfeksiyonun tekrarı en sık orijinal bakteri suşunun tekrarlandığını gösterir. Yetişkinlerde, bakterilerin yeniden kazanılması, yılda yetişkinlerin %2'sinden daha azında ortaya çıkar (51), birincil erişkin enfeksiyon kazanımına benzer bir orandadır (26). Yetişkinlerde düşük reenfeksiyon oranı yetişkinlikte düşük enfeksiyon riskini desteklemektedir, ancak primer enfeksiyonla kazanılan bağışıklık da önemli olabilir.

Reenfeksiyon oranlarının çocuklarda, gelişmekte olan ülkelerde ve sosyoekonomik durumu düşük olanlarda daha yüksek olabileceği varsayılmıştır. Bununla birlikte, Çin'den yapılan bir araştırma, reenfeksiyon oranlarının batıdan gelen raporlarla karşılaştırılabilir olduğunu tespit etti (yıllık nüks oranı %1) (52). Benzer şekilde, başka bir raporda sosyoekonomik durum ne olursa olsun, beş yaşından büyük çocuklarda yıllık reenfeksiyon oranı düşüktür (% 2).

53.934 hastayı kapsayan 132 çalışmanın sistematik derlemesi ve meta-analizinde, H. pilori'nin dünya çapında yıllık nüksü, reenfeksiyon ve yeniden alım oranı sırasıyla %4.3, 3.1 ve 2.2 idi (53). H. pilori nüks oranı insani gelişme endeksinin tersi ve doğrudan H.pilori prevalansı ile ilişkiliydi. H. pilori rekürrensünün %5 veya daha fazla olduğu bölgeler Alaska, Meksika, Orta Amerika, Kolombiya, Peru ve Şili, İrlanda, Yunanistan, Türkiye, İran, Yemen, Pakistan, Hindistan, Butan, Çin, Tayvan, Tayland, Malezya ve Güney Kore'dir. Pek çok ülkede yinelenme verileri yoktur, ancak genel

olarak H.pilori yinelemesinin sosyoekonomik durum ve sağlık koşullarıyla yakından ilişkili olan bir sorun olmaya devam ettiği görülmektedir.

2.2 H. Pilori Enfeksiyonunun Tanısı

H.pilori tanısında kullanılabilecek sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek testler mevcuttur. Eradikasyon tedavisi yapılacaksa H. pilori için test yapılmalıdır.

2.2.1 Test İçin Endikasyonlar

H. pilori testi sadece klinisyen olumlu sonuçlar için tedavi sunmayı planlıyorsa yapılmalıdır. Test endikasyonları şunları içerir:

- Düşük dereceli mide mukozasına bağlı lenfoid doku (MALT) lenfoma.
- H. pilori enfeksiyonunun tedavisi belgelenmemişse, aktif peptik ülser hastalığı veya geçmiş peptik ülser yks.

- Erken mide kanseri.

H. pilori için test için diğer endikasyonlar daha sınırlı fayda kanıtı ile desteklendiklerinden daha tartışmalıdır. Bu endikasyonlar arasında:

- Alarm özelliği olmayan 60 yaşın altındaki hastalarda araştırılmamış dispepsi -60 yaş altı ve herhangi bir alarm özelliği bulunmayan dispepsili hastalar. H.pilori için test edilmelidir (54).

- Non steroidanti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'la kronik tedavi öncesi veya uzun süreli, düşük doz aspirin kullanımı

-H.pilori enfeksiyonu, ülser gelişimi için ve düşük doz aspirin tedavisi alan hastalarda ülser kanaması için bir risk faktörüdür. H.pilori ayrıca non steroidantiinflamatuvar ilaç ile ilişkili peptik komplikasyon riskini de arttırır .

- Açıklanamayan demir eksikliği
- H.pilori, oral demir emilimini engelleyerek demir eksikliği ve demir eksikliği anemisine neden olabilir.

- İmmün trombositopenisi olan yetişkinler
- Sınırlı kanıtlar, H.pilori enfeksiyonunun ortadan kaldırılmasının, idiyopatik trombositopenik purpuralı bazı yetişkin hastalarda trombosit sayısını arttırdığını göstermektedir.

Ailesinde H.pilori veya mide kanseri öyküsü olan asemptomatik bireylerde veya lenfositik gastrit, hiperplastik mide polipleri ve hiperemezis gravidarumlu hastalarda H. pilori için rutin testleri desteklemek için yeterli veri yoktur.

2.2.2 Tanılama Testine Yaklaşım

H.pilori'yi teşhis etmek için kullanılan test seçimi, hastanın semptomların değerlendirilmesi veya sürveyans için üst endoskopi gerektirip gerektirmediğine bağlıdır. Endoskopi yalnızca H.pilori statüsünü belirlemek amacıyla gösterilmemiştir. Diğer önemli belirleyiciler arasında H.pilori'nin (örn.proton pompası inhibitör tedavisi, antibiyotikler ve bizmut) bakteriyel yükünü baskılayabilen ilaçların kullanımı, H. pilori prevalansı, test mevcudiyeti ve maliyet sayılabilir.

Testten önce kesilmesi gereken ilaçlar bir ila iki hafta içinde PPI kullanımı ve dört hafta içinde bizmut/antibiyotik kullanımı, tüm endoskopi tabanlı testlerin ve non-invaziv aktif H. pilori enfeksiyonunun (dışkı antijeni) testlerinin duyarlılığını azaltabilir. Hastalara testten bir ila iki hafta önce PPI tedavisini bırakmaları önerilmelidir. Mümkünse, test bizmut/antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından en az dört hafta sonra yapılmalıdır.

Üst endoskopi yapılan hastalar arasında H. pilori tanısı için test seçimi ve testin kapsamı klinik prezentasyon ve endoskopik bulgulara göre değişir.

• Aktif peptik ülser kanaması yok

•Yakın zamanda PPI/bizmut/antibiyotik kullanımı ve mide biyopsisi için endikasyon yok, histoloji için mide biyopsisi gerektirmeyen yakın zamanda PPI/bizmut/antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda, H. pilori tanısı biyopsi üreaz testiyle konulabilir.

•Son PPI/bizmut/antibiyotik kullanımı veya gastrik biyopsi için endikasyon görünür endoskopik anomalileri olan hastalarda (örneğin, mide ülseri, gastropati) ve yeni antisekretuar/bizmut/antibiyotik kullanımı olan hastalarda, H. pilori'yi teşhis etmek için histoloji uygulanır. Son PPI/bizmut/antibiyotik kullanımı histoloji tarafından tespit edilen bakteri sayısını azaltabildiğinden, bu ilaçlar uygun bir süre tutulduktan sonra negatif bir test sonucunu onaylamak için bir üre nefes veya dışkı antijen deneyi yapılması önerilmektedir.

- **Aktif peptik ülser kanaması**

Üst endoskopide duodenal veya mide ülseri kanaması olan hastalarda, kanla dolu bir midede olduğu gibi pratik veya zor olmadıkça, ilk endoskopi sırasında gastrik mukozal biyopsi yapılır. Negatif bir biyopsi sonucu H.pilori'yi aktif bir üst gastrointestinal kanama ayarında dışlamaz ve negatif bir sonucu doğrulamak için başka bir test (ideal olarak bir üre nefes testi) yapılmalıdır (55).

Endoskopi sırasında gastrik bir mukozal biyopsi alınmazsa, H. pilori'yi teşhis etmek için bir üre nefes testi veya dışkı antijen deneyi yapılır.

H.pilori için testlerin derhal yapılması gerekmez ve hasta kanamayı durdurduğunda ve bir ila iki hafta süreyle güvenli bir şekilde PPI tedavisinden çıkarıldıktan sonra yapılabilir

Üst endoskopi yapılmayan hastalar, endoskopik değerlendirme gerektirmeyen hastalarda, H. pilori tanısı aktif enfeksiyon testi (dışkı antijen testi veya üre nefes testi) ile yapılmalıdır. Hastaların PPI tedavisini testten bir ila iki hafta önce durduramadığı veya durduramadığı klinik durumlarda, pozitif test sonuçları doğru sonuçtur; Negatif sonuçlar yanlış negatifleri temsil edebilir ve PPI tedavisini bir ila iki hafta durdurduktan sonra tekrar testiyle doğrulanmalıdır. H.pilori için serolojik testlerden tamamen kaçınılmalıdır. H. pilori'nin prevalansının düşük olduğu bölgelerde yapıldıysa, eradikasyon tedavisine başlamadan önce pozitif enfeksiyon aktif enfeksiyon testi ile doğrulanmalıdır.

2.2.3 Tanısal Testler

H. pilori tanısında kullanabilecek sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek testler mevcuttur. Eradikasyon tedavisi yapılacaksa H. pilori için test yapılmalıdır.

H. pilori tanısında kullanılan testler iki grupta ele alınır:

1. İnvaziv testler (direkt testler endoskopi gerektirir)
2. Non invaziv testler

H. pilori teşhisi, endoskopi sırasında genellikle üç yöntemden biriylekonulabilir: biyopsi üreaz testi, histoloji ve daha az bakteriyel kültür ile.

Biyopsi üreaz testi:Gastrik biyopsi örnekleri üre ve pH reaktifi içeren bir ortama yerleştirilir. Üre, amonyağı serbest bırakmak için üre parçalar, alkalın bir pH ve bunun sonucunda renk değişikliği üretir. Ticari olarak temin edilebilen üreaz test kitleri

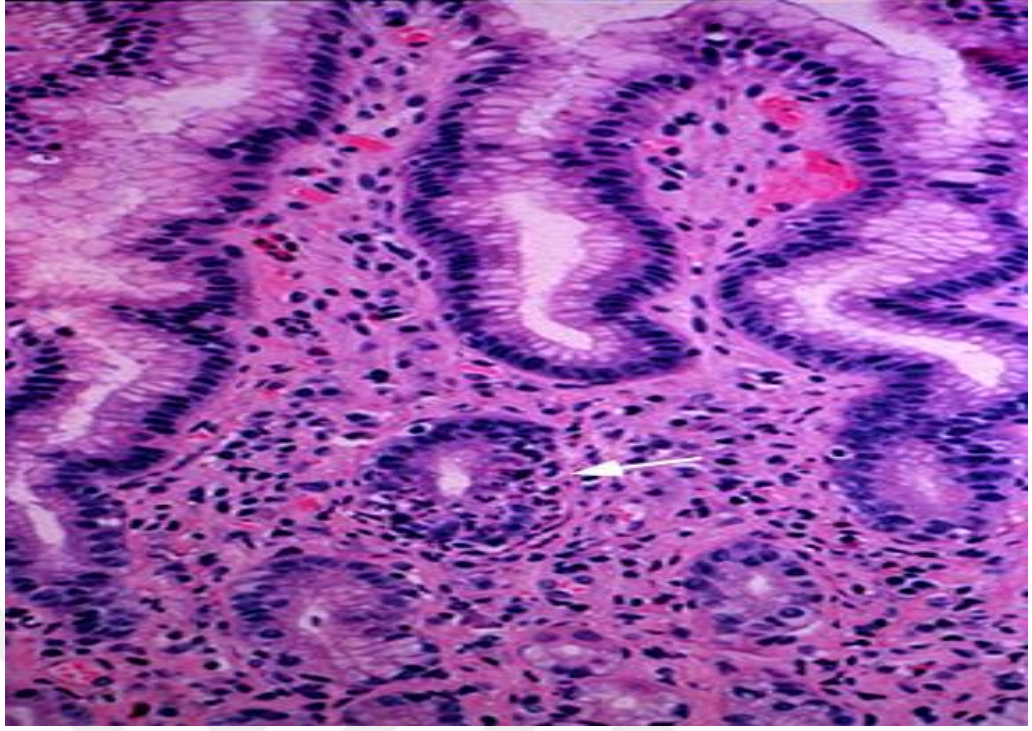
besiyerinin (agar ve membran pedinin) kullanımında ve test reaktiflerinin ve nihai bir sonuç elde etmek için geçen sürede (1 ila 24 saat) farklılık gösterir.

Biyopsi üreaz testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yaklaşık %90 ve 95'tir (56). Hızlı üreaz test kitleri ile sonuçlar bir saat içinde elde edilir. Hızlı üreaz testlerinin bir saatlik duyarlılığı ve özgüllüğü, 24 saatte agar jel testlerinde görülenlere kıyasla sırasıyla %89 ila %98 ve %89 ila %93 arasındadır ve bir saatte agar jel testlerinden üstündür (57). Yanlış negatif sonuçlar, akut üst gastrointestinal kanaması olan hastalarda veya PPI, antibiyotik veya bizmut içeren bileşiklerin kullanılması ile ortaya çıkabilir (58). Bu hastalarda testin hassasiyetini arttırmak için hem gastrik antrumdan hem de fundustan numune alınması önerilmektedir (59). Gastrik biyopsi örneklerinin sayısının bir ila dört arasında artırılması da testin hassasiyetini arttırmaktadır (60).

Her ne kadar biyopsi üreaz kitleri ucuz olmasa da, maliyet, biyopsinin eklenmesi ve prosedürün elde edilen "biyopsi ile özofagogastroduodenoskopiye kodlanması" nedeniyle basit bir teşhis endoskopisine göre daha fazladır. Bununla birlikte, biyopsi üreaz testi histolojiyle karşılaştırıldığında daha ucuzdur.

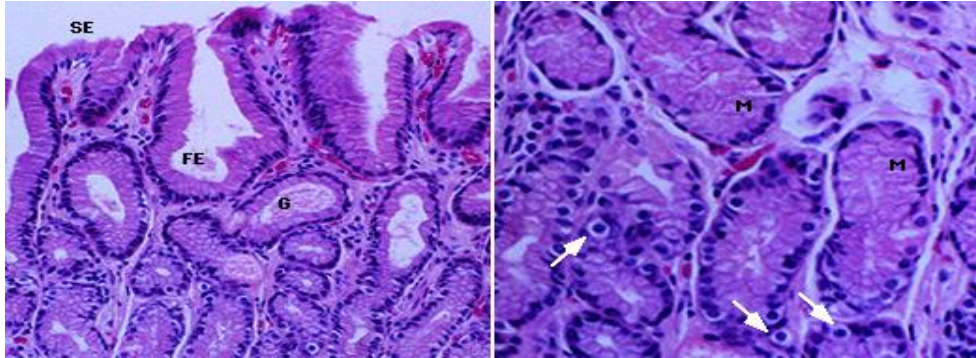
Histoloji:Gastrik biyopsiler H.pilori enfeksiyonu ve ilişkili lezyonları teşhis edebilir (örneğin, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve MALT lenfoması). Histoloji için biyopsiler, özellikle multifokal atrofik gastrit (Şekil 2 ve 3) ve/veya intestinal metaplazinin kanıtlarını ararken, midenin hem antrumundan hem de korpusundan alınmalıdır. H. pilori enfeksiyonunun histolojik tanısının doğruluğu, Giemsa gibi özel boyalar veya spesifik immün boyalar kullanılarak iyileştirilebilir (61).

H.pilori enfeksiyonunun tanısında histolojinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve 98'dir. Akut peptik ülser kanaması olan hastalarda ve H. pilori'nin korpustan antruma proksimal göçüne bağlı olarak PPI tedavisi alan hastalarda histolojinin duyarlılığı azaltılabilir. PPI kullanımının yokluğunda bile, H. pilori'nin yoğunluğu farklı bölgelerde değişebilir ve histolojik slaytların yorumlanması gözlemciler arası değişkenlik ile ilişkilidir (62).



Şekil 2: H. pilori gastriti

Endoskopide elde edilen bir gastrik biyopsinin orta güçte görüntüsü, nötrofillerle (ok) bezlerin infiltrasyonunu ve H. pilori gastritine özgü artan mononükleer hücre infiltrasyonunu gösterir.



Şekil 3: Normal antrum mukozası

Sol panel: Normal yüzey ve foveolar epitel ve bezler . Sağ panel: Bezlerin daha yüksek güçte görünümü mukoza hücrelerini (M) ve gastrin salgılayan endokrin hücrelerini (oklar) gösterir.

Bakteriyel kültür ve duyarlılık testi:Forseps formalinle kirlenmeden önce kültür biyopsileri alınmalıdır. Doku birkaç damla salin içeren bir kaba yerleştirilmelidir. Bu hazırlık kültür ve antibiyotik duyarlılık testi için izin verecektir. Bakteriyel kültürün

özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, H. pilori'nin kültürlenmesi zor olduğu için düşük duyarlılığa sahiptir. Mikrokapiller kültürleme yöntemleri ve gelişmiş nakil ortamı hassasiyeti artırabilir (63).

Noninvaziv testler:H. pilori tanısı için noninvaziv testler üre nefes testi , dışkı antijen testi ve serolojii içerir. Bunlardan, üre nefes testi ve dışkı antijen tahlili aktif enfeksiyonun testleridir. H. pilori serolojisi aktif veya önceden enfeksiyonu olan hastalarda pozitif olabilir.

Üre nefes testi: CO₂ ve amonyak üretmek için ürenin H. pilori tarafından hidrolizine dayanır. Etiketli bir karbon izotoplu (radyoaktif olmayan ¹³C veya radyoaktif ¹⁴C) üre ağız yoluyla verilir; H. pilori, nefes örneklerinde tespit edilebilecek CO₂ etiketini serbest bırakır. Testler 15 ila 20 dakika içinde gerçekleştirilebilir ve benzer maliyet ve kesinliğe sahiptir. ¹⁴C testindeki radyasyon dozu, bir gün arka plan radyasyona maruz kalmaya eşdeğer olan yaklaşık 1 microCi'dir (64). Bu radyasyon dozu küçük olsa da, radyoaktif olmayan ¹³C testi küçük çocuklarda ve hamile kadınlarda tercih edilir.

Üre nefes testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla yaklaşık %88 ile %95 ve %95 ila %100 arasındadır (65). Bu nedenle, yanlış-pozitif sonuçlar nadirdir. PPI, bizmut veya antibiyotik alan hastalarda ve aktif peptik ülser kanamalarında yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir. Üre nefes testi'nin duyarlılığı ve özgüllüğü, aktif bir peptik ülser kanaması durumunda azalır (sırasıyla %67 ve %93). Hassasiyetteki azalmanın kanama işlemi tarafından mı yoksa üreaz aktivitesini azaltmak için H.pilori'nin mikro-ortamındaki değişikliklerle mi meydana geldiği belirsizdir.

Dışkı antijen deneyi:Bakteriyel antijenin tespiti devam eden bir H.pilori enfeksiyonunu gösterir. Bu nedenle, dışkı antijen testi, H.pilori'nin ilk tanısını belirlemek ve eradikasyonu onaylamak için kullanılabilir (56). Mevcut testlerden, dışkı antijen testi, H.pilori'nin düşük ile orta dereceli prevalansı olan alanlarda en uygun maliyetli yöntemdir (66).

Laboratuvar bazlı monoklonal enzim immünolojik testinin duyarlılığı ve özgüllüğü (sırasıyla %94 ve %97) üre nefes testi ile karşılaştırılabilir. Dışkı antijen testi, bizmut bileşiklerin, antibiyotiklerin ve PPI'lerin son kullanımından etkilenir.Bazı veriler dışkı antijen testinin, tedaviyi tamamladıktan sonraki yedi gün kadar erken bir sürede eradikasyonun öngörücü olduğunu öne sürse de, yanlış negatif sonuçları

azaltmak için, hastalar testten önce dört hafta antibiyotik ve bir ila iki hafta süreyle PPI dışı bırakılmalıdır.

Seroloji: İmmünoglobulin G (IgG) antikorlarını saptamak için laboratuvar bazlı ELISA testi ucuz ve invaziv değildir. Bununla birlikte, serolojik testler rutin uygulamada pratik olmayan yerel düzeyde doğrulama gerektirir. Ek olarak, doğruluğu konusundaki endişeler kullanımını sınırlamıştır. Kılavuzlar, serolojik testlerin düşük prevalanslı popülasyonlarda kullanılmaması gerektiğini, zira serolojinin düşük doğruluğu, önemli sayıda hastada uygunsuz tedavi ile sonuçlanabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, tedaviye başlamadan önce başlangıç sonucunu doğrulamak için dışkı veya nefes testi ile yapılan ikincil testler uygundur. Bununla birlikte, enfeksiyon için ön test olasılığı düşük bir hastada yapılan negatif bir test, enfeksiyonu dışlamak için faydalıdır. Bir örnek, özellikle H. pilori prevalansının düşük olduğu bir alanda, dispepsi olan ve peptik ülser hastalığı kanıtı olmayan genç bir birey olabilir.

Seroloji, aktif ve geçmiş enfeksiyonlar arasında güvenilir bir ayırım yapmaz. Araştırma ortamlarında genellikle nicel bir ELISA testi kullanılır. Eşleştirilmiş serumların IgG titrelerinin akut ve iyileştirici (üç ila altı ay veya daha uzun) fazdan belirlenmesini sağlar ve enfeksiyonun yok edilmesini doğrulayabilir. Ancak, bu klinik uygulamada yapılmaz.

Diğer seyrek kullanılan testler

- **13C-üre testi:** 13C-üre testi kullanan bir serodiyagnostik test, H.pilori enfeksiyonunun tanısı için invaziv olmayan bir araçtır, ancak nadiren klinik pratikte kullanılır. Bu test iki serum örneği ölçülerek gerçekleştirilir; biri 13C-üre bakımından zengin bir öğünün alımından önce ve ikinci 60 dakika sonra alınır. Test, %92 ile %100 arasında bir duyarlılığa ve bildirilen %96 ile %97 arasında bir özgüllüğe sahiptir (67, 68).

- **Polimeraz zincir reaksiyonu:** Gastrik biyopsiler üzerinde nicel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi, düşük bakteri yüklerini tespit etmek için kullanılabilir. Antimikrobiyal direnç ile ilgili spesifik mutasyonları tanımlamak için de kullanılabilir. Bununla birlikte, PCR bazlı testlerin kullanımı yüksek maliyeti ile sınırlıdır.

2.3 H. Pilon Tedavisi

H. pilori tedavisi için çoklu antibiyotik rejimleri değerlendirilmiştir (69, 70). Ancak, birkaç rejim sürekli olarak yüksek eradikasyon oranlarına ulaşmıştır. H.pilori antibiyotik direnç oranları hakkında tedaviye rehberlik konusunda sınırlı veri vardır. Seçilen tedavi rejimi yerel antibiyotik direnç paternlerini (biliniyorsa), önceki antibiyotiklere maruz kalmayı ve spesifik antibiyotiklere alerjiyi, maliyeti, yan etkileri ve uygulama kolaylığını göz önünde bulundurmalıdır.

2.3.1 Birinci Basamak Tedavi

Bir antibiyotik rejimi seçme yaklaşımı: H. pilori'yi tedavi etmek için ilk antibiyotik rejiminin seçimi, makrolid direnci için risk faktörlerinin varlığı ve bir penisilin alerjisinin varlığı ile yönlendirilmelidir (71). Makrolid direnci için bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda, klaritromisin bazlı tedaviden kaçınılmalıdır.

Makrolid direnci için risk faktörleri şunları içerir:

- Herhangi bir sebeple makrolid tedavisine maruz kalma
- Yüksek lokalklaritromisine direnç oranları $\geq 15\%$ veya klaritromisin üçlü tedavisi ile eradikasyon oranları $\leq 85\%$ rejimlerinin seçiminde rehberlik edilmektedir.

Makrolid direnci için risk faktörü olan hastalarda bizmut subsalisilat, metronidazol, tetrasiklin ve 14 gün boyunca verilen bir PPI'den oluşan bizmut dördümlü tedavi protokolü tercih edilmektedir (71).

Makrolid direnci için risk faktörü olmayan hastalarda, PPI, amoksisilin ve klaritromisin ile klaritromisin bazlı üçlü tedavi kullanılmakta. Bu hastalar için diğer birinci basamak antibiyotik rejimleri, bizmut dördümlü tedaviyi ve klaritromisin bazlı eşlik eden tedaviyi içerir. Penisilin alerjik bireylerde, metronidazol amoksisilin yerine kullanılabilir.

Diğer potansiyel birinci basamak tedavi rejimleri klaritromisin bazlı hibrit veya sıralı tedaviyi içerir (71). Bununla birlikte, klaritromisin bazlı hibrit tedavisi, karmaşıklığı göz önüne alındığında birinci basamak tedavi için bir seçenek olarak evrensel olarak desteklenmemiştir (72). Ayrıca, bazı Kuzey Amerika rehberleri, Kuzey Amerika denemelerindeki veri eksikliği göz önüne alındığında, birinci basamak rejim olarak sıralı tedavinin kullanılmasını önermektedir (72).

Terapi süresi:Klaritromisin bazlı üçlü tedavi ve H. pilori için 14 gün boyunca bizmut dörtlü tedavi rejimleri önerilmektedir.

Tolere edilebilirlik ve uyumluluk:Üçlü tedavi rejimlerinden birini alan hastaların %50'sinde yan etkiler bildirilmiştir (73). Yan etkiler genellikle hafiftir; Hastaların %10'undan azı yan etkiler nedeniyle tedaviyi durduruyor (73). Klaritromisin bazlı üçlü tedavi ve bizmut dörtlü tedavinin benzer etkinliği, uyumu ve tolere edilebilirliği olduğu görülmektedir (74). Ardışık, hibrit ve eşlik eden tedavilerin tolere edilebilirliği ve uyumu, klinik çalışmalarda üçlü tedaviye benzer gibi gözükse de, bu rejimler daha karmaşıktır.

2.3.2 Antibiyotik Rejimleri

-H.pilori için başlangıçtaki antibiyotik rejimleri genel olarak bizmut, klaritromisin ve levofloksasin içeren rejimlere bölünebilir.

2.3.2.1 Bizmut dörtlü tedavi

-Bizmut dörtlü tedavi, bizmut subsalisilat, metronidazol, tetrasiklin ve 14 gün boyunca verilen bir PPI'den oluşmaktadır (75). Bizmut sübratit, metronidazol ve tetrasiklin içeren bir kombinasyon kapsülü, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. Kombinasyon kapsülü kullanan bir rejim standart dörtlü tedaviden biraz daha basittir. Tetrasiklin mevcut değilse, doksisisiklin (günde iki kez 100 mg) idame edilebilir (76, 77).

Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda, 10 gün boyunca uygulanan bizmut dörtlü tedaviyle ortalama eradikasyon oranı % 91'idi (56, 78). 12 randomize çalışmanın 2013 meta-analizi, bizmut dörtlü tedavi ve klaritromisin üçlü tedavisi ile karşılaştırılabilir eradikasyon oranlarını bildirmiştir (sırasıyla %78 ve %69). Bununla birlikte, tedavi süresi, ilaç dozu ve meta-analizde Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'da yapılan denemelerde önemli bir heterojenite vardı. Her iki rejimde 10 ila 14 gün boyunca uygulandığında etkinlikte anlamlı bir fark görülmedi. Metronidazol direnci, bizmut dörtlü tedavi ile tedavi edilen hastalarda eradikasyon başarı oranı üzerinde sınırlı bir etkiye sahiptir ve tedavinin dozu, süresini veya sıklığını artırarak üstesinden gelinebilir (79).

2.3.2.2 Klaritromisin bazlı tedavi

Klaritromisin üçlü terapi, günde iki kez verilen klaritromisin, amoksisilin ve bir PPI'den oluşur. Enfeksiyon süresi daha uzun sürdüğü için, enfeksiyonun kürlenmesinde daha etkili olabileceğinden, 14 gün tedavi önermekteyiz (71, 72, 80). Penisilin alerjisi olan kişilerde metronidazol, amoksisilin yerine kullanılabilir. PPI-klaritromisin-metronidazol ve PPI-klaritromisin-amoksisilin rejimleri eşdeğerdir (81, 82).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki klaritromisin üçlü tedavisi için eradikasyon oranları %80'in altındadır (71). Klaritromisin üçlü tedavisinin yok edilme oranları klaritromisin direncinin varlığından önemli ölçüde etkilenir (74, 83). Hastaların klaritromisin üçlü tedavisi ile tedavi edildiği iki çalışmanın meta-analizinde, klaritromisine duyarlı H.pilori suşları ve klaritromisine dirençli suşlar için eradikasyon oranları sırasıyla %90 ve %22'dir (74).

Eşzamanlı tedavi: Eşzamanlı tedavi, klaritromisin, amoksisilin, bir nitroimidazol (tinidazol veya metronidazol) ve birlikte verilen bir PPI'den oluşur. H.pilori tedavisinde eşlik eden tedavi kullanılıyorsa, rejime 10 ila 14 gün devam edilmelidir.

Kuzey Amerika'daki etkinlik verileri eksik iken, Avrupa, Asya ve Latin Amerika'da 2070 kişiyi içeren 19 randomize çalışmanın meta analizinde, eradikasyon oranları klaritromisin üçlü tedavisine kıyasla eş zamanlı dördümlü terapiyle anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla, %90 ve %78) (84). Klaritromisine dirençli H.pilori enfeksiyonu olan hastalarda eşlik eden tedavinin etkinliği, klaritromisin üçlü tedavisine kıyasla daha küçük bir dereceye kadar azalmıştır. Bu meta-analizde, daha uzun tedavi süreleri, daha yüksek kürleşme oranlarına doğru bir eğilim ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, eşzamanlı tedavi süresinin 14 güne uzatılmasının, eradikasyon oranlarının iyileşmesiyle sonuçlanıp sonuçlanmadığını değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hibrit tedavisi-Hibrit tedavisi, yedi gün boyunca amoksisilin ve bir PPI, ardından yedi gün boyunca amoksisilin, klaritromisin, bir nitroimidazol ve bir PPI'den oluşur. Hibrit tedavi, klaritromisin üçlü tedavisine bir alternatif olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, tedavi rejiminin karmaşıklığı H. pilori'nin tedavisinde birinci basamak rejim olarak kullanımını sınırlamıştır.

Hibrit terapiyi sıralı ve/veya eşzamanlı terapiyle karşılaştıran altı randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde, hibrit tedavisiyle eradikasyon oranı %89 idi (85).

Hibrit tedavinin etkinliği ve tolere edilebilirliği eşlik eden ve sıralı rejimlerle karşılaştırılabilir. Hibrit tedavi, klaritromisin bazlı üçlü tedaviyle doğrudan karşılaştırılmamıştır. Bununla birlikte, 440 hastanın 12 günlük üçlü terapiye veya ters hibrit terapiye (12 gün boyunca amoksisilin ve pantoprazol ve ilk yedi gün için klaritromisin artı metronidazol) atandığı bir randomize çalışmada, eradikasyon oranları ters hibrit tedavisi ile anlamlı olarak daha yüksekti (%96 ve %89). Klaritromisin üçlü tedavisi alan hastaların aksine, klaritromisin direnci, ters hibrit tedavisi ile tedavi edilen hastalarda eradikasyon oranlarını önemli ölçüde etkilememiştir.

2.3.2.3 Ardışık Terapi

10 günlük klaritromisin içeren ardışık terapi rejimi, beş gün boyunca amoksisilin ve bir PPI, ardından beş gün boyunca klaritromisin ve nitroimidazol (örn. Metronidazol) artı bir PPI içerir. Sıralı terapi rejiminin karmaşıklığı ve Kuzey Amerika'daki 14 günlük klaritromisin üçlü tedavisine üstünlüğünün olmadığı göz önüne alındığında, klaritromisin içeren sıralı terapi, ilk basamak terapi olarak kılavuzlar tarafından tek tip olarak desteklenmemiştir (72).

Ardışık tedaviye veya diğer rejimlere atanan 13,532 hastayı içeren 46 randomize çalışmanın 2013 meta analizinde, ardışık tedavi için genel eradikasyon oranı yüzde 84 idi. Ardışık tedavili eradikasyon oranları, 7 veya 10 gün boyunca uygulanan klaritromisin üçlü tedavisine kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Bununla birlikte, ardışık terapi ve 14 günlük klaritromisin bazlı üçlü terapi veya 10 ila 14 günlük bizmut dördümlü tedavi arasında eradikasyon oranları açısından anlamlı bir fark yoktu. Ardışık tedavinin etkinliği bölgelere göre değişmektedir (56). Latin Amerika ve Asya'da yapılan randomize denemeler, klaritromisin üçlü tedavisine kıyasla sıralı terapiyle daha düşük eradikasyon oranları göstermiştir; ancak, Avrupa'da sıralı tedavinin etkinliği daha yüksek olabilir (86, 87).

2.3.2.4 Levofloksasin bazlı terapi

Kuzey Amerika'da levofloksasin içeren rejimlerin etkinliğini değerlendiren çalışmalar eksiktir. Sınırlı veriler, Kuzey Amerika'daki florokinolon direnç oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir (88). Levofloksasin direnci, levofloksasin içeren

rejimlerin eradikasyon başarı oranını %20 ila %40 oranında azaltır (71). Bununla birlikte, uluslararası denemelerden elde edilen sonuçlara dayanarak, levofloksasin üçlü tedavisinin H. pilori'nin kurtarıcı bir rejim olarak tedavisinde rolü olabilir (71).

- **Levofloksasin üçlü tedavisi:** Levofloksasin üçlü tedavisi, levofloksasin, amoksisilin ve 10 ila 14 gün boyunca bir PPI'den oluşur. Bir ağ meta-analizinde, 10 ila 14 gün boyunca levofloksasin üçlü tedavisi olan eradikasyon oranları, yedi gün boyunca klaritromisin üçlü tedavisinden anlamlı olarak daha yüksekti (%90'a karşı %73) (89). Doğrudan karşılaştırılmamasına rağmen, levofloksasin üçlü tedavisinin havuzda yok etme oranı, ayrıca 10 ila 14 gün klaritromisin üçlü tedavisinden daha yüksekti (% 81, %95, %78 ila %84). Penisilin alerjisi olan kişilerde metronidazol, amoksisilin yerine kullanılabilir.

- **Levofloksasin dördümlü tedavi:** Sınırlı veriler levofloksasin, omeprazol, nitazoksanit ve doksisisiklin (LOAD) ile dördümlü tedavinin kullanımını destekler. Açık etiketli prospektif bir çalışmada, 7 gün veya 10 gün boyunca LOAD'a randomize edilen H. pilori tedavisi-naif hastalarda 10 gün boyunca klaritromisin üçlü tedavisine kıyasla sırasıyla daha yüksek eradikasyon oranları vardı (sırasıyla %89, %90 ve %73) (90). Bununla birlikte, bu sonuçları doğrulamak ve bu daha pahalı rejimin maliyet etkin olup olmadığını belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

- **Levofloksasin sıralı tedavi:** Levofloksasin sıralı tedavi, beş ila yedi gün boyunca amoksisilin ve bir PPI'den sonra, 5-7 gün boyunca levofloksasin, amoksisilin, bir nitroimidazol ve bir PPI'den oluşur. Altı uluslararası çalışmanın meta-analizi, florokinolon ardışık tedavinin 10 ila 14 gün ve klaritromisin üçlü tedavisinin 7 ila 14 gün veya standart ardışık tedavinin etkinliğini 10 gün boyunca karşılaştırmıştır (91). Florokinolon ardışık terapisi ile havuzlanmış eradikasyon oranı, klaritromisin üçlü veya birleştirilmiş standart ardışık tedavilere kıyasla (%88-%71) karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksekti.

Eradikasyonu doğrulamak için yapılan testler, H. pilori için tedavi edilen tüm hastalara yapılmalıdır. Eradikasyon, antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından dört hafta veya daha sonra yapılan bir üre nefes testi, fekal antijen testi veya üst endoskopi ile doğrulanabilir. PPI tedavisi testten bir ila iki hafta boyunca kesilmelidir. İki antibiyotik tedavisi sonrası persistan H.pilori enfeksiyonu olan hastalarda kültür ve duyarlılık için biyopsi ile endoskopi yapılmalıdır.

2.3.3 Antibiyotik tedavisi başarısızlığı ile ilişkili faktörler

-Tedavi başarısızlığı ile ilişkili faktörler, zayıf hasta uyumu ve hastanın H. pilori suşunun öngörülen antibiyotiklere direncini içerir. H. pilori, vankomisin, trimetoprim ve sülfonamidler dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençlidir (92). Klaritromisin direncine yol açan spesifik bir mutasyonun, azaltılmış eradikasyon olasılığı ile ilişkili olduğu görülmektedir (93). Makrolid antibiyotiklerin, metronidazolün ve levofloksasinin önceden kullanılması, H.pilori'nin bu antibiyotiklere direnç riskini arttırmaktadır. Klaritromisin direncinin, metronidazol direncine kıyasla tedavi etkinliği üzerinde daha büyük etkisi vardır. Metronidazol direncinin etkisi, metronidazolün dozu, süresi veya sıklığı artırılarak giderilebilir. Amoksisilin, tetrasiklin ve rifabutin'e direnç oranları düşüktür (<5%).

2.3.4 Persistan H. pilori enfeksiyonu için kurtarma tedavisi

Önerilen yaklaşım:Kalıcı H.pilori enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisi seçimi, hastanın ilk tedavi rejimi, diğer antibiyotiklerin kullanımı ve ilgili antibiyotik alerjilerinin varlığına rehberlik etmelidir. İlk rejime dahil edilen antibiyotiklerden genellikle kaçınılmalıdır . Bununla birlikte, direnç nadiren geliştiği için amoksisilin tekrar kullanılabilir. Bildirilmiş bir penisilin alerjisi öyküsü olan hastalar, gerçek bir penisilin alerjisi olup olmadığını belirlemek için bir alerjiye yönlendirilmelidir.

2.3.5 Kurtarma rejimleri

İlk antibiyotik tedavisi başarısız olan hastalarda kurtarma rejimleri aşağıdakileri içerir.

- **Bizmut dörtlü terapi:**Bizmut dörtlü terapi, kurtarma rejimi olarak kullanıldığında 14 gün boyunca kullanılmalıdır. Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan randomize çalışmalarda ve 14 günlük kurtarma bizmut dörtlü tedavisi ile Asya eradikasyon oranları yaklaşık %80'idi (56). Eradikasyon oranları Asya'da yapılan çalışmalarda Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (% 82>%74) (94, 95).

• **Levofloksasin üçlü tedavisi:** Levofloksasin bazlı üçlü tedavi, ilk klaritromisin üçlü tedavisi veya bizmut dördütlü tedavisi başarısız olan hastalarda bir kurtarma rejimi olarak etkinlik göstermiştir. Levofloksasin üçlü terapisi ayrıca, tedavide önceki iki girişimi başarısız olan hastalarda da etkinlik göstermiştir. Altı Avrupa kohort çalışmasından elde edilen havuzlanmış bir analizde, iki önceki eradikasyon girişimini başarısız olan hastalarda bir kurtarma rejimi olarak kullanıldığında, 10 gün boyunca uygulanan levofloksasin üçlü tedavisi, %73'lük bir havuz eradikasyon oranına sahiptir (96). Bu çalışmalardaki hastaların çoğu klaritromisin üçlü tedavisi ve ardından bizmut dördütlü tedavisi ile tedavi edildi.

• **Yüksek doz ikili terapi:** Amoksisilin ve PPI ile 14 gün boyunca yüksek doz ikili terapi, özellikle çift metronidazol/klaritromisin direnci veya levofloksasin direncinden şüphelenilen hastalarda bir kurtarma tedavisi seçeneğidir. Avrupa ve Asya'da yapılan üç randomize çalışmada kurtarma rejimi olarak amoksisilin ve PPI ile yüksek doz ikili tedavinin havuzda yok etme oranı %78'idi (56).

Yüksek doz ikili tedavinin birinci basamak tedavi olarak rolü belirsizdir, çünkü bu rejimin etkinliğini değerlendiren çalışmalar çelişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Kore'de yapılan çalışmalarda, tedaviye naif hastalardaki eradikasyon oranları düşüktü (sırasıyla, %72 ve %79) (97, 98). Bununla birlikte, Çin'de 232 tedavi-naif hastanın yüksek doz çift terapiye veya bizmut dördütlü terapiye atandığı randomize bir çalışmada, iki grup arasında eradikasyon oranları açısından anlamlı bir fark yoktu (99). Yüksek doz çift terapinin, bizmut dördütlü tedaviye kıyasla tedaviyle ilişkili olumsuz etkileri daha düşük olmasına rağmen, açık etiketli çalışma tasarımından dolayı önyargılı olabileceğini belirtmek önemlidir.

• **Klaritromisin bazlı eşlik eden terapi:** Klaritromisin bazlı rejimlerden sadece eşlik eden terapi (klaritromisin, amoksisilin, bir nitroimidazol ve bir PPI) bir kurtarma rejimi olarak kullanılmalıdır. Klaritromisin bazlı tedavi yalnızca makrolid direnci için risk faktörü olmayan hastalarda kullanılmalıdır (önceki makrolid maruziyeti velokal klaritromisin direnci <%15 olduğu bilinen) (100, 101). (Yukarıdaki klaritromisin bazlı tedavi' kısmına bakın. Rifabutin üçlü tedavisi-Rifabutin bazlı üçlü rejimi, 10 gün boyunca günde iki kez rifabutin, amoksisilin ve PPI'dan oluşur. Rifabutin üçlü tedavisinin kurtarma tedavisi olarak etkinliğini değerlendiren kohort çalışmalarının meta-analizinde, ikinci, üçüncü veya dördüncü/beşinci hat ajanı olarak havuzlanmış

eradikasyon oranları sırasıyla %79, %66 ve %70'idi (102). Rifabutin bazlı üçlü tedavi pahalıdır ve geri dönüşümlü miyelotoksisiteye neden olabilir. Ayrıca, rifabutin-dirençli mikobakterilerin prevalansını artırma potansiyeline sahiptir.

2.3.6 H.Pilori Enfeksiyonu Tedavisinde Yenilikler

H. pilori için bir takım potansiyel adjuvan tedaviler değerlendirilmiş, ancak kullanımlarını desteklemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

- **Statinler:**Üçlü tedaviye yardımcı olarak statin tedavisinin eklenmesi, H. pilori kaynaklı inflamasyonda bir azalma ve H.pilori eradikasyon oranlarında bir artış ile ilişkilendirilmiştir (103). Ancak, bu bulguları doğrulamak için büyük denemelere ihtiyaç vardır.

- **Probiyotikler:**Probiyotiklerin H. pilori'yi inhibe edici bir etkisi olabilir. Ek olarak, antibiyotik yan etkilerini azaltarak tedaviye uyumu artırabilirler. H.pilori enfeksiyonu olan hastalarda 10 klinik deneme adjuvan probiyotik içeren bir meta-analiz daha yüksek kürleşme oranları ve probiyotik takviyesi alan hastalarda yan etki görülme sıklığında bir azalma olduğunu göstermiştir (sırasıyla havuzlanmış OR 2.1 ve 0.3). Bununla birlikte, bu meta-analize dahil edilen çalışmalar, körlüme eksikliği ve yetersiz tahsisat gizliliği nedeniyle yüksek önyargı riski altındaydı. Ek olarak, kullanılan probiyotiklerde ve H. pilori'yi yok etmek için antibiyotik tedavisi rejimlerinde önemli farklılıklar vardı.

- **Vonoprazan:**Retrospektif çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, proton pompa inhibitörü yerine oral potasyum rekabetçi bir asit engelleyici (PCAB) olan vonoprazan'ın amoksisilin ve klaritromisin ile kullanılmasının H. pilori eradikasyon oranlarını artırabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, PCAB'lar Asya dışında mevcut değildir ve diğer ajanlarla güvenlik ve karşılaştırmalı etkinlik hakkındaki veriler sınırlıdır (104).

2.3.7 Gebelik ve laktasyon sırasında tedavi

Peptik ülser hastalığı, hamile bir kadında teşhis edildiğinde, tedavinin temeli tipik olarak asit baskılanmasıdır (105). H. pilori varsa, tedavi tipik olarak doğum bitene kadar ertelenir. Bununla birlikte, bizmut, florokinolonlar ve tetrasiklin hariç, H.pilori eradikasyonu için kullanılan diğer ilaçlar gebelikte, özellikle 14 hafta sonra düşük risklidir. Buna klaritromisin, amoksisilin ve muhtemelen metronidazol dâhildir. Ayrıca,

H.pilori'nin hiperemezis gravidarum dâhil olmak üzere gebelikte mide bulantısına ve kusmaya neden olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (106). Bu nedenle H. pilori tedavisi gebelikte göz önünde bulundurulmalıdır. H. pilori'nin tedavisi için tipik olarak kullanılan ilaçların bazıları, muhtemelen emziren annelerin bebekleri için güvenli değildir.

2.4 H.Pilori Enfeksiyonu ve Malignite Arasındaki İlişki

Gastrik kanser, dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir (107). Gastrik kanserler, oluşum bölgesine göre sınıflandırılabilir: gastroözofageal bileşke, proksimalinde ve distal mide (vücut ve antrum). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1930'larda distal kanserler en yaygın olanlarıydı. Sonraki 70 yıl boyunca, mide kanseri insidansı öncelikle distal kanserlerde bir azalma nedeniyle düştü. Buna karşılık, son birkaç on yılda gastroözofageal bileşke ve proksimal kanserler insidansında bir artış olduğu bildirilmiştir (108, 109). Bu gözlemler, gastroözofageal ve proksimal gastrik kanserlerin, distal kanserlerden farklı olan ortak bir patogenezi paylaştığını göstermektedir (110).

Midede ortaya çıkan tümörlerin %90'ından fazlasını oluşturan adenokarsinomların intestinal ve diffüz şeklinde iki tipi vardır. Mide mukozasında fenotipik değişikliklere sahip olan bir adımlar dizisi, bağırsak tipi adenokarsinomların karsinogenezi için bir model olarak varsayılmıştır: yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit, bağırsak metaplazisi, displazi ve son olarak karsinom olarak açıklanmaktadır (111). Diffüz tip için benzer bir sekans tarif edilmemiştir.

H.pilori, karsinogenez sekansındaki erken adımlarda kronik aktif gastrit ve atrofik gastritlere neden olabilir (112). Hayvan modellerinde, H.pilori enfeksiyonu, gastrik adenokarsinomu uyarmıştır (113). Ayrıca, insanlarda yapılan bir dizi çalışma H.pilori enfeksiyonu ile mide adenokarsinomu arasında açık bir ilişki olduğunu göstermiştir (114). Bu ilişki, mide kanserinin hem intestinal hem de diffüz alt tiplerinde gösterilmiştir.

H.pilori enfeksiyonu ile insanlarda gastrik karsinogenez arasındaki ilişki aşağıda ifade edildiği gibi açıklanabilir:

- H.pilori, histolojik olarak, kanserleri veya kanser öncesi değişiklikleri barındıran midelerden (örneğin, intestinal metaplaziye eşlik eden veya eşlik etmeyen atrofik gastritler) çözünmeyen mukozada tanımlanmıştır.

- Epidemiyolojik çalışmalar H.pilori seropozitifliği ile mide kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Örnek olarak, 13 farklı ülkeden (11 Avrupa ülkesi, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya) 17 popülasyonun EUROGAST çalışması, enfekte olmayan popülasyonlarla karşılaştırıldığında H. pilori ile enfekte olmuş popülasyonlarda altı kat artmış mide kanseri riski bulmuştur (115). Bilinen gastrik adenokarsinomali ve eşleşmiş kontrollerin serum saklanan serumunun H. pilori IgG antikoru için test edildiği yuvalanmış kontrol çalışmalarında da benzer bulgular kaydedilmiştir. H.pilori enfeksiyonu, 2.8 ila 49 arasında değişen oranlarla ve %46 ila %63 arasında atfedilebilir riskler ile ilişkilendirilmiştir (26, 116). Örneğin Hawaii’de yaşayan Japon Amerikalıların iç içe geçmiş bir vaka kontrol çalışmasında,H.pilori seropozitifliği, mide kanserli hastaların %94’ünde, eşleşmiş kontrollerin %76’sında; olasılık oranı 6.0’idi (117).

- H.pilori seropozitifliği ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen iki kohort ve vaka kontrol çalışması meta-analizi, H. pilori enfeksiyonunun mide adenokarsinomu geliştirme riskini iki kat arttırdığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (114). Mide kanseri için göreceli risk, mutlak riskin hala oldukça düşük olduğu daha genç hastalar (29 yaşın altında 9.29) için en büyüktü (114).

H.pilori ve kanser riskini ele alan en büyük prospektif çalışmalardan biri, 1246’sında H. pilori enfeksiyonu olan 1526 Japon hastayı içermekteydi (118). Hastalara kayıt sırasında biyopsi ile endoskopi yapıldı ve daha sonra kayıttan bir ila üç yıl sonra uygulandı. Ortalama 7.8 yıllık takip süresinde 36 hastada mide kanseri gelişti (%2.9) ve hepsi H. pilori enfekte oldu. Enfekte olmayan hiçbir hastada kanser gelişmedi.

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki tüm mide kanserlerinin %36 ila 47’sinin yalnızca H.pilori enfeksiyonuna atfedilebileceğini tahmin ediyor. Bu, her yıl dünya genelinde yaklaşık 350.000 mide kanserine neden olmaktadır. Bir rapor 2008’de ortaya çıkan 12.7 milyon yeni kanserden, enfeksiyonlara bağlı popülasyona bağlı fraksiyonun H. pilori için %16’sının üzerinde olduğunu göstermiştir (119).

H. pilori ve mide adenokarsinomları arasındaki açık bağlantıya rağmen, yalnızca az sayıda enfekte olmuş bireyde mide kanseri gelişir. Enfeksiyonun etkilerinin dışsal, çoğunlukla çevresel faktörlerle modülasyonunun, enfeksiyonun neoplastik veya neoplastik olmayan bir süreçle sonuçlanıp sonuçlanmadığını etkilediği düşünülmektedir.

Kanserojenezde H.pilori'nin Rolü:H.pilori'nin kanserojenezdeki rolünü açıklamak için çeşitli hipotezler önerilmiştir, ancak kesin mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Günümüzde bakteriyel özelliklerin, konak tepkisinin ve çevresel faktörlerin hepsinin bir rol oynadığına inanılmaktadır. H. pilori suşu farklılıkları aynı zamanda kanser veya ülser hastalığına neden olma potansiyelinin bir belirleyicisi olabilir.

2.4.1 Konak immün yanıtları

-Enfeksiyondan kaynaklanan immün yanıtı ve mukozal olayları düzenleyen konak genetiği, kronik olarak enfekte olmuş bireylerde mide kanseri gelişiminde önemli rol oynar.

Sitokin polimorfizmleri:İnterlökin-1 (IL-1) beta ve diğer sitokinlerdeki bazı polimorfizmler, H.pilori enfeksiyonunun hipoklorhidrik ve atrofik bir tepkisini indükleyerek H.pilori'nin neden olduğu kardiyak olmayan mide adenokarsinomuna karşı artan bir duyarlılık sağlayabilir (120, 121). Bir çalışmada, gastrik kanserli 393 hastada 430 kontrolle IL-1 beta polimorfizmlerini karşılaştırmıştır (120). İki spesifik polimorfizm (IL-1B-31T ve IL-1RN*2) düşük asit salgısı ve gastrik atrofi ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalar sonrasında, H.pilori'ye bağlı mide kanserinin yüzde 38'inin bu alellerin varlığına bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Mide asidi salgısının güçlü bir inhibitörü olan IL-1 beta, H. pilori'nin varlığı ile yukarı doğru düzenlenir.

Benzer bir rapor, kontrol popülasyonu olan çeşitli mide ve özefagus malignitesi olan hastalarda birkaç sitokin için genlerdeki polimorfizmleri karşılaştırmıştır (122). Tümör nekroz faktörü alfa ve IL-10'un proinflamatuvar genotipleri, kardiyak olmayan mide kanseri riskinin iki katından daha fazla olmasıyla ilişkilendirildi. IL-1 beta, IL-1 reseptör antagonisti, tümör nekroz faktörü A ve IL-10'un çoklu proinflamatuvar polimorfizmlerinin taşınması daha da büyük bir risk oluşturmuştur (bir kişi için OR 2.8,

iki kişi için 5.4 ve üçten fazla için 27.3). Buna karşılık, bu polimorfizmler, özofageal veya gastrik kardiyak kanserleri riskindeki artışla ilişkili değildi.

Bu veriler, gen polimorfizmlerinin sitokin ekspresyonunu, gastrik inflamasyonu ve H.pilori ile enfekte olanlarda prekanseröz lezyon gelişme riskini etkilediğini göstermektedir. Bazı virüent bakteri türleri ile enfeksiyon, iltihaplanma ve kanser riskini arttırmakta ve gastrointestinal patolojisinin gelişiminde konakçı ve bakteri arasındaki karmaşık etkileşimi desteklemektedir (123).

2.4.2 Nötrofil aktivasyonu

Bir hipotez in vitro olarak gösterilmiştir. H.pilori enfeksiyonu ile indüklenen CD11a/CD18- ve CD11b/CD18-nötrofilleri, hücre içi yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ile etkileşime girerek, nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçü ve yüzey epiteli yapışmasına neden olur. Yeni alınan nötrofiller daha sonra indüklenebilir nitrik oksit sentaz üretir ve DNA'ya zarar veren süperoksit ve hidroksil iyonları gibi nitrik oksit ve reaktif oksijen metabolitlerini salıverir. Bunu mutasyon ve malign transformasyon izler. H. pilori, epitelyal hücrelerde oksidatif strese neden olur (124).

2.4.3 Apoptotik yollar

Kanserojenezdeki iki önemli süreç apoptozis (programlanmış hücre ölümü) ve hiperproliferasyondur (125). Ciddi DNA hasarının ardından, apoptoz mutasyona uğramış DNA'nın replikasyonunu önlemek için koruyucu bir mekanizma olarak ortaya çıkar. Yıkım ve bezlerin kaybı ile atrofik gastrit apoptozun sonucu olabilir. Bu hipotez, H.pilori ile enfekte olmuş hastalarda artmış bir antral apoptozis oranının bulunmasıyla desteklenir, bu da eradikasyon tedavisinden sonra normale döner (126). H.pilori'nin apoptozu indüklediği mekanizma belirsizdir. Bir çalışma, organizmanın hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalarla apoptoza neden olduğunu öne sürdü (127). İkinci durumda, H.pilori, proinflamatuvar uyanlarla (örn., Tümör nekroz faktörü alfa) indüklenen apoptozis için epitel hücrelerini hassaslaştırıyor gibi görünmektedir. H.pilori, Fas reseptörünün gastrik epitel hücreleri üzerindeki ekspresyonunu artırır ve Fas ölüm reseptörüyle ilgili sinyal mekanizmalarıyla apoptoza aracılık edebilir (128). Proliferatif hücreler apoptoza dirençli olabilir. Bu, hücre büyümesi ve ölüm arasındaki

dengeyi bozarak, hiperproliferasiyona ve neoplazinin teşvikine yol açacaktır (129). Gastrik displazi ayarında artmış miktarda anti-apoptoz proteini Bcl-2 olduğuna dair kanıt vardır (130). Diğer raporlar, apoptozun, ekspresyonu H.pilori tarafından arttırılan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-2'ye bağlı olabileceğini göstermiştir. Gastrik kanserde PAI-2 artmıştır. Bir epitel proliferasyonunun ve apoptozun ayrılmaması, suşa bağlı bir fenomen olabilir. Apoptozisin artmadığı CagA ile enfekte hastalarda hiperproliferasyon görülmüştür (131).

2.4.4 Hücre sinyal olayları

Bir rapor, c-Src ve c-Abl'in CagA'yı sırayla fosforile ettiğini gösterir (131). İki fosforilasyon olayının aynı CagA molekülü üzerinde gerçekleşmesi gerekmez, fakat her ikisi de CagA'nın biyolojik etkileri için gereklidir. Başka bir çalışma, Atg16L1'de vakumlama sitotoksini ve varyantlarının, otofajiyi bozduğunu ve insanlarda H.pilori enfeksiyonunu teşvik ettiğini gösterdi. Otofaji, H.pilori enfeksiyonuna karşı koruduğu için bu, iltihaplanma ve sonuçta kansere neden olabilir (132). Potansiyel olarak önemli bir gözlem, mide kanseri kaynağının, mide epitel hücrelerinin kendisinden değil, H. pilori'nin varlığında mide epitel hücrelerine farklılaşan kemik iliği kaynaklı hücrelerden olabileceğidir (133). Bu gözlem doğrulanırsa, H.pilori ile ilişkili mide kanserinin yanı sıra kronik inflamasyonla ilişkili diğer epitelyal kanserlerin tedavisi için önemli etkileri olacaktır.

2.4.5 Çevresel faktörler

H.pilori ve diyet arasındaki etkileşimde tuzlu gıda tüketiminin H.pilori enfeksiyonu ile kalıcı enfeksiyon olasılığını arttırdığı görülmektedir (134). Ek olarak, H.pilori enfeksiyonu ile mide kanseri riskini arttırmak için tuzlu gıda alımı arasındaki sinerjistik bir etkileşim de vaka kontrol çalışmalarında bildirilmiştir (135). Hayvan çalışmaları ayrıca H.pilori enfeksiyonu ve yüksek tuz alımının mide kanserinin gelişimini teşvik etmek için sinerjistik olarak etki ettiğini öne sürmektedir. Moğol gerbillerinde yapılan bir çalışmada, proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonu, indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2), belirgin şekilde artmıştır. Gastrik kanserde hem iNOS hem de COX-2 aşırı ekspresyonu gösterilmiştir.

Öte yandan, enfekte olmayan hayvanlarda bu mediatörler üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır (136).

Çalışmalar H.pilori'nin mide kanseri ile diğer diyet ilişkilerini etkileyebileceğini göstermektedir (137, 138). Vitamin C, E ve beta-karoten gibi diyet antioksidanlarının potansiyel koruyucu etkisi, sonuçlar tutarlı olmasa da H.pilori ile enfekte olanlarda daha güçlü görünmektedir. Kırmızı et, işlenmiş et veya endojen nitrozamin oluşumuyla ilişkili mide kanseri riski, yalnızca H.pilori ile enfekte olmuş hastalarda gözlenmektedir. Farelerde H.pilori karsinogenezine, D3 vitamininin yeniden düzenlenmiş proteine karşı koruyucu olduğu bildirilen bir genetik polimorfizm, D vitamini eksikliği ile H.pilori enfeksiyonunun insanlarda mide kanserine ilerlemesi eğilimi arasında olası bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır (139).

2.4.6 Hipoklorhidri ve askorbik asit

Başka bir hipotez hipoklorhidri ve askorbik asit karsinogenez gelişimi için bir rol içerir. Atrofik gastritten metaplaziye karsinogenez dizisinde asit salgılayan parietal hücrelerin kaybı, yüksek bir gastrik pH ile sonuçlanır. Nitrat düşürücü bakteriler midede çoğalır ve yüksek pH'da diğer azot içeren bileşiklerle ve kanserojenlerle etkileşime girebilen nitrit oluşturur. Askorbik asit, nitratları ve serbest radikalleri temizleyerek bu nitrozasyon reaksiyonunu bloke edebilir (111).

Aşağıdaki gözlemler, mide kanserinin patogeneğinde görece askorbik asit eksikliğinin bir rolü olduğunu göstermektedir:

- Mide suyunda askorbik asit seviyesi, kronik gastrit, yüksek gastrik pH ve H. pilori enfeksiyonu ayarlarında belirgin şekilde azalır; bu, kronik gastrit nedeniyle askorbik asidin bozulmuş salgılanması nedeniyle olabilir (140).
- Bağırsak metaplazisi olan hastalarda serum askorbik asit düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşüktür (141).
- Düşük diyet askorbik asit seviyeleri, yüksek riskli bireylerde kanser öncesi lezyonların displaziye ve kansere ilerlemesine neden olabilir. Askorbik asit alımı, vaka kontrol çalışmalarında azalmış mide kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (142).

2.4.7 Hemoglobin A1c

Diğer konakçı faktörler, H. pilori ile enfekte olmuş bireylerde mide kanseri gelişimine katkıda bulunabilir. ≥ 40 yaş arasındaki 2603 Japon denekten oluşan bir çalışma, bazal hemoglobin A1c (HbA1c) seviyelerine (≤ 4.9 , %5.0 ila %5.9, %6.0 ila %6.9 ve %7.7) göre dört gruba ayrıldı ve prospektif olarak 14 yıl için takip edildi (143). Takip sırasında 97 denekte mide kanseri gelişti. HbA1c düzeyindeki iki grupta yaş ve cinsiyete göre ayarlanan mide kanseri insidansı anlamlı olarak arttı. Bu ilişki, H.pilori seropozitifliği de dahil olmak üzere kafa karıştırıcı faktörler ayarlandıktan sonra bile büyük ölçüde değişmeden kaldı. Hem yüksek HbA1c düzeyi (≥ 6.0) hem de H.pilori enfeksiyonu olan denekler arasında, mide kanseri riski çarpıcı biçimde artmıştır. Kan şekeri artışının mide kanseri riskini arttırdığı mekanizma belirsizdir ancak diabetes mellituslu hastalarda diğer kanser riskinin arttığı gösterilmiştir.

2.4.8 Obezite

Obezitenin gastrik kardial adenokarsinoması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (63,64). Bu ilişkiyi açıklayan bir mekanizma kurulmamıştır, ancak obez hastalarda H.pilori enfeksiyonunun belirgin bir prevalansı olduğu için H. pilori enfeksiyonu ile ilgili olabilir. Diğer bir olasılık, hipergliseminin mide kanseri gelişme riskini arttırmasıdır (143). Toplu olarak bu çalışmalar, H.pilori'nin kilo kaybı veya daha iyi glisemik kontrol ile birlikte yok edilmesinin mide kanseri riskini azaltabileceği ihtimaline yol açmaktadır.

2.4.9 Diğer faktörlerin önemi

Gastrik karsinogenez, aşağıdaki gözlemlerde gösterildiği gibi sadece H. pilori enfeksiyonu ile açıklanamaz:

- H. pilori ile enfekte olmuş bireylerin sadece küçük bir kısmı kanser geliştirir.
- Mide kanseri insidansı, dünyada H.pilori'nin benzer prevalansına rağmen bölgesel olarak değişir.
- H.pilori ile ilişkili duodenal ülser hastalığı olan hastalarda mide kanseri riski artmaz. Aksine, İsveç'ten daha önce mide veya duodenal ülser nedeniyle hastanede

yatan hastalarda mide kanseri insidansını değerlendiren bir çalışmada, duodenal ülseri olan grupta görülme sıklığı anlamlı derecede azalmıştı (gastrik ülseri olanlarda standardize edilmiş insidans oranı 0.6 ve 1.8) (144).

H.pilori'nin neden olduğu duodenal ülserin bu koruyucu özelliğinin açıklaması belirsizdir. Bir teori, gastrik karsinogeneizde erken bir adım olan atrofik gastritin H. pilori ile ilişkili gastrik ülserlerle meydana geldiği, ancak duodenal ülserlerle ortaya çıktığıdır. Konak faktörleri, H.pilori'nin neden olduğu mide atrofisine duyarlılığı etkileyebilir. Atrofik gastrit ve H.pilori enfeksiyonu arasındaki ilişkiye destek, HLA-DQA1 alelinin, H.pilori ile ilişkili gastrik atrofi ve gastrik adenokarsinoma karşı dirence katkıda bulunduğunu gösteren bir çalışmadan türetilmiştir (145).

şekil değiştirme farkları ayrıca bazı açıklamalar da sağlayabilir. Yukarıda belirtildiği gibi, duodenal ülseri teşvik eden bir gen olan DupA içeren H.pilori ile enfeksiyon, mide kanseri riskini azaltıyor gibi görünmektedir. Diğer bir hipotez, duodenal ülserin, sonraki mide kanserinin gelişmesine karşı koruma sağlayabilecek yüksek seviyede askorbik asit ile ilişkili olabileceğidir (146).

Son olarak, yukarıda belirtildiği gibi, kanserle ilişkili sitokin polimorfizmleri duodenal ülser hastalarında olağan dışı fizik tedavi ve düşük asit salgısı, gastrik histoloji ve fizyoloji ile sonuçlanır.

Aile öyküsünün rolü:Aile yks, 1.5 ile 3 kat artmış mide kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bunun mide kanserli ailelerde H.pilori'nin kümelenmesini yansıtıp yansıtmadığı belirsizdir. Bir vaka kontrol çalışması, iki riskin bağımsız olduğunu göstermiştir. Gastrik kanserli hastaların akrabalarının, H.pilori tarafından alakasız kontrollerden daha fazla enfekte olma olasılığı yüksektir. Enfekte olan akrabaların, gastrik kanser için bilinen bir belirteç/risk faktörü olan düşük gastrik asit sekresyonuna sahip olma olasılıkları daha yüksektir. Yukarıda belirtildiği gibi, bu gözlem, bir konağın asit salgılama profilini belirleyen enflamatuar sitokin polimorfizmlerindeki kalıtsal farklılıklar ve H.pilori enfeksiyonundan kaynaklanan gastrik enflamasyonun derecesi ve dağılımı ile açıklanabilir (147, 148).

2.5 H.Pilori Enfeksiyonu ve Lenfoma İlişkisi

Birincil gastrik lenfoma, gastrik neoplazmaların %3'ünü ve lenfomaların %10'unu oluşturur. Mide lenfomanın en sık görülen ektranodal bölgesidir. Lenfoma, lenf bezleri veya mukozal bölgelerden ortaya çıkabilir; İkincisi, mide hastası olan GERT sınıflandırmasında MALT tipinde mahalli bölge B-hücreli lenfoma olarak adlandırılan mukoza (bağırsak) ile ilişkili lenfoid doku tümörü (MALToMa, MALT tipi lenfoma veya MALT lenfoma) olarak adlandırılır.

Gastrik lenfoma semptomları, epigastrik ağrı (en yaygın olanı), kilo kaybı, anoreksi, kusma, melena, hematez, sırt ağrısı ve mide bulantısını içerir. Teşhis histolojik kriterlere ve immünohistokimya ile B-hücrelerinin varlığına dayanır. Histoloji, lenfoepitelyal değişiklikler, polimorfik hücre içeriği, sentrosit benzeri hücreler ve reaktif germinal merkezleri gösterir. Yüksek dereceli lenfoma (örneğin, yaygın büyük B hücreli lenfoma), büyük patlama hücrelerinin sayısı %20'yi aştığında düşük dereceli hastalıktan ayırt edilir.

Normal mide önemli oranda lenfoid doku içermez (149). Bununla birlikte, H. pilori'nin neden olduğu gastrit, gastrik lamina propria CD4 pozitif lenfositlerin ve B hücrelerinin toplanmasına yol açar. Antijen sunumu ardından T hücresi aktivasyonu, B hücresi çoğalması ve lenfoid folikül oluşumu izlenir. Gastrik folikül, peyer yamalarında ileumda görülenlere benzer. Bir folikül, sentroblast ve sentrositlerden oluşan bir merkez ile karakterize edilir. Merkez, manto olarak adlandırılan bir B hücresi bölgesi ile çevrilidir. Manto, aynı zamanda B hücrelerinden oluşan marjinal bir bölge ile çevrelenmiştir.

Marjinal zon tipindeki gastrik B hücreli lenfoma gelişimini tanımlayan bir hipotez öne sürülmüştür (daha önce düşük dereceli MALToMa). Antijen sunan hücre, bir CD4 pozitif T hücresi ile etkileşime girer. Aktive edilmiş T hücresi daha sonra, bastırılmamış çoğalma için anormal bir kabiliyete sahip bir B hücrelerine bağlanır. Sentrosit benzeri B hücrelerinin bir popülasyonu marjinal bölgeyi oluşturmak için ortaya çıkar, böylece düşük dereceli lenfomayı temsil eder (150, 151). Bu hipotez, lenfomanın başlamasından birkaç yıl önce önceki bir gastrik biyopsisi olan gastrik MALToMa hastalarının raporunda desteklenmiştir (152). Lenfomaların kronik gastrit bölgesinde B hücresi klonundan kaynaklandığı gösterilmiştir.

2.5.1 H. Pilon Enfeksiyonu ve MALToma

Çok sayıda çalışma H. pilori enfeksiyonu ve MALToma arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir ve bu ilişkinin altında yatan mekanizmaları açıklamaya başlamıştır (153, 154). Gastrik kanserde olduğu gibi, MALToma'nın gelişimi, CagA proteinini eksprese eden spesifik H. pilori suşları ile ilişkili olabilir. Örneğin, bir raporda, CagA'ya karşı serum IgG antikoru, MALToma hastalarında H.pilori ile enfekte olmuş bir kontrol grubundan daha yaygındı (%95>%67). Mide MALT lenfomalarının gelişiminde diğer helikobakter türlerinin de dâhil olması mümkündür. Örnek olarak, H. heilmannii ile bir ilişki tanımlanmıştır (155, 156).

H. pilori tedavisi-MALToma'da H.pilori'nin patogenetik rolünü destekleyen en çarpıcı kanıttır.H.pilori'nin antibiyotik tedavisi ile ortadan kaldırılmasının ardından tümörün remisyonudur(153).

2.6 Kolon Kanseri

H.pilori enfeksiyonu ile kolorektal polipler ve kolorektal kanser arasında bir ilişki tanımlanmıştır, ancak tartışmalı kalmaktadır (157, 158). Böyle bir denek için biyolojik temel belirsizdir. Bir olasılık da H.pilori enfeksiyonu olan hastalarda artmış serum gastrin seviyeleridir. Gastrin reseptörleri çeşitli kolon kanseri hücre hatlarında tanımlanmış ve endojen serum gastrin seviyeleri, kolon neoplazmi riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, çalışmalar serum gastrin düzeylerinin artmış kolonik neoplazi riski ile ilişkili olduğunu bulamadı (157, 158).

2.7 Pankreas Kanseri

H. pilori enfeksiyonu ile pankreas kanseri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (159). Pankreas kanseri ve 1950 kontrolü olan 1083 patenti içeren bir meta-analizde, H. pilori ile enfeksiyon, artan pankreas kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (OR 1.47,% 95 CI 1.2-1.8) (160). Alt grup analizinde, CagA pozitif H. pilori suşları, pankreas kanseri riskinin artmasıyla ilişkili değildi. Başka bir raporda, 0 kan grubu olmayan hastalarda CagA H. pilori suşları ile kolonizasyon ve pankreas kanseri arasında bir ilişki olduğu; CagA pozitif H. pilori ile enfekte 0-olmayan kan grubu olan hastalarda bir ilişki bulunamamıştır (161). Pankreas kanseri ve H. pilori birlikteliği için önerilen olası bir

mekanizma, pankreas kanseri ve kronik hiperasidite arasındaki bağlantıdır (162). Pankreas kanseri ve H. pilori enfeksiyonu ilişkisini doğrulamak ve ayrıca hiperasiditenin olası rolünü daha iyi desteklemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.8 Hepatobilier Kanser

Birkaç çalışma, safra yolları karsinomu ve H.pilori ile enfeksiyon arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (163). Sebep-sonuç ilişkisi kanıtlanmamış olmasına rağmen, bazıları H.pilori'nin biliyer neoplazmların patogeneğinde gelişmiş biliyer hücre inflamasyonu ve proliferasyonu yoluyla rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (164).

2.9 H.Pilori Enfeksiyonu Duodenal Ülser İlişkisi

Duodenal ülseri (DÜ) olan hastaların çoğunluğu H. pilori ile enfekte olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, çok merkezli çalışmalarda, endoskopik olarak belgelenen duodenal ülseri olan hastaların yaklaşık %30'unda H.pilori yoktu (165). Bu hastaları araştıran çalışmalar genel olarak daha kısa semptom sürelerinin bulunduğunu ve çoğunun düzenli olarak NSAID'ler kullandığını göstermiştir (166). Bu tür hastalar, özellikle H.pilori enfeksiyonu için ampirik olarak tedavi edilirse, belirgin şekilde daha kötü bir sonucu vardır. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce tüm ülser hastalarında H.pilori durumu tespit edilmelidir (167). Yüksek asit verimi, H. pilori'nin eradike olduğu hastalarda tekrarlayan DÜ'nün bir nedeni olabilir (168).

H. pilori'yi DÜ'de majör bir etyolojik faktör olarak etkileyen birkaç kanıt çizgisi vardır:

- H. pilori, NSAİİ kullanımıyla ilişkili olmayan bir DÜ'e sahip çoğu hastada mevcuttur.

- H. pilori enfeksiyonu DÜ ortaya çıkmadan önce tespit edilebilir ve hastalık için bir risk faktörü gibi görünmektedir

- H. pilori'nin yok edilmesi DÜ rekürrensini önler

DÜ olan hastalarda H. pilori insidansı: Erken çalışmalar, DÜ hastalarında yüksek oranda H.pilori enfeksiyonu (daha sonra Campylobacter pilori olarak adlandırılır) tespit edildi (169); sonraki incelemeler, H. pilori'nin bu hastaların %80 ile %95'inde saptanabileceğini doğruladı (170). Bu veriler, H. pilori prevalansının ülser

hastalığının nadir olduğu popülasyonlarda önemsiz olduğunu tespit eden raporlarla desteklenmiştir (171).

DÜ'li hastalarda H. pilori prevalansı dünyanın bazı bölgelerinde değişmektedir. H.pilori enfeksiyonu DÜ'lu Asya hastalarında çok yaygın kalırken, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'nın bazı bölgelerindeki hastalarda daha az yaygınlaşmaktadır. Çin'den bir epidemiyolojik çalışmada, 1030 hastaya endoskopi yapıldı ve yüzde 73'ünde H.pilori olduğu tespit edildi. Peptik ülserli olan hastalarda %17 idi, bunların üçte ikisinden fazlası DÜ olan hastalardı. Peptik ülseri olanlarda H. pilori enfeksiyonu prevalansı %93'idi. Öte yandan, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde, ülser hastalığı olan hastalarda H. pilori prevalansı düşüyor gibi görünüyor ve şu anda %50 ile 75 arasında seyretmektedir.

H. pilori ve DÜ arasındaki ilişki güçlü olsa da, spesifik değildir. Örnek olarak H. pilori enfeksiyonu, mide ülseri (%65 ile %95), dispepsi (% 20 ile %60), mide kanseri (%70 ile %90) ve asemptomatik hastalarda (%20 ile %45) bulunur (166).

H. pilori hastalığın tezahürlerinden önce ortaya çıkan bazı çalışmalar önceden var olan H.pilori enfeksiyonunun DÜ gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Örneğin bir çalışma, 1960'ların sonlarından itibaren serum depolayan 5000'den fazla yerli Hawaiiili vakasını gözden geçirdi. Önümüzdeki 20 yıl boyunca DÜ gelişen 65 hastanın %92'si H. pilori pozitif, kontrollerin %78'ine oranla 4.0 oranına ulaştı. Benzer şekilde, uzun süreli takipleri olan 526 hastayı içeren endoskopik bir çalışma, H. pilori negatif süjelere kıyasla önceden H. pilori enfeksiyonu olanlarda DÜ geliştirme oranının 5.0 olduğunu göstermiştir (172).

H. pilori'nin yok edilmesi hastalığın tekrarını azaltır. DÜ'li hastalarda H. pilori enfeksiyonunun tedavisi ülserin tekrarlama oranını azaltır. Bir meta-analiz, en az altı aylık bir takip süresinin ardından DÜ için nüks oranını inceledi. H.pilori eradikasyonunda nüks oranı %6 iken eradike olmaması durumunda%67 idi(173). İkinci bir meta-analizde nüks oranları sırasıyla %20 ve %56 bulundu. Meta-analizlerde yapılan çalışmalarda ülser tekrarını tanımlamak için endoskopik bulgular kullanılmıştır. Semptomatik rekürrens oranının düşük olduğu unutulmamalıdır.

2.9.1 Ülser Formasyonu Patogenezi

H. pilori'nin DÜ oluşumuna katkıda bulunduğu mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, bakterinin bağırsak ve mukozal fizyolojinin aşağıdaki yönlerini etkilediği görülmektedir:

- Artmış gastrik asit sekresyonu
- Mide metaplazisi
- Bağımsızlık tepkisi
- Mukozal savunma mekanizmaları

Ülser oluşumunun patogenezinde rol oynayan çeşitli bakteri, konak ve çevresel faktörlerin de katkısı olabilir.

Artmış gastrik asit sekresyonu: Akut H.pilori enfeksiyonu kısa süreli hipoklorhidriye neden olur. Buna karşılık, kronik enfeksiyon genellikle özellikle DÜ geliştiren hastalarda bazal ve uyarılmış asit oranlarında artışlara neden olur (174, 175) . Ek olarak, H. pilori yok edilmesinin ardından, ortalama bazal ve uyarılmış asit oranları bir ayda %50 düşer ve bir yılda normal seviyelere döner (175).

H. pilori'nin gastrik asit salgısını artırabildiği bir mekanizma, gastrin salınımının artmasıdır. Gastrin normal deneklerdeki gastrik asit salgılanmasından iki mekanizma ile sorumludur:

- Parietal hücreler ve histamin salgılayan enterokromaffin benzeri (ECL) hücreler üzerinde etkili bir etkisi vardır.
- Parietal hücreleri büyük ölçüde histamin salınımı ile uyarır.

Bu işlem, güçlü bir gastrin sentezi, gastrin salınımı ve mide asidi salgılanmasının inhibitörü olan bir ikinci hormon olan somatostatin tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir.

H. pilori enfeksiyonu olan hastalar, bazal ve uyarılmış serum gastrin konsantrasyonlarını ve azalmış bir somatostatin konsantrasyonuna sahiptir. Mide salgılayan peptid ile uyarıldıktan sonra, mide endojen gastrine karşı fonksiyonel yanıtın bir ölçüsü olarak kabul edilen en yüksek asit oranı, sağlıklı H. pilori pozitif hastalarda

üç kat, DÜ'de ise altı kat artmıştır. Bu değerler H.pilori eradikasyonunun bir yılı içerisinde tamamen normale döner (176).

DÜ hastalığı olan H. pilori ile enfekte olmuş hastalarda enfekte olmuş sağlıklı hastalarla karşılaştırıldığında artan asit yanıtının mekanizması açık değildir. Bir çalışma, sağlıklı hastalarda gastrin duyarlılığının azalması ve DÜ'li hastalarda azami asit salgılama kapasitesinin artması nedeniyle olabileceğini öne sürmektedir (177).

Somatostatinin baskılanması (gastrin salgılayan hücrelerde bir artış yerine) muhtemelen DÜ ve H.pilori hastalarında belirgin olan hipergastrinemiye yol açan ilk olaydır. Bu hipotez, enfeksiyonu başarılı bir şekilde ortadan kaldırdıktan sonra, somatostatin-immünoreaktif hücrelerin (antral D hücreleri) ortanca yoğunluğunun 9 ila 19 hücre/mm muskularis mukozanın arttığını tespit eden DÜ'li enfekte olmuş 28 hasta ile yapılan bir çalışma ile desteklenmektedir. Somatostatin mRNA/rRNA oranı 50'den 95'e yükselmiştir (178). Buna karşılık, gastrin-immünoreaktif hücrelerin sayısı ve gastrin mRNA miktarı önemli ölçüde değişmedi. H.pilori'nin bu süreçteki rolü, enfeksiyonun yok edildiğini gösteren çalışmalarla desteklenir, mide ve mide asidi sekresyonundaki anormallikleri tersine çevirir.

Bununla birlikte, tek başına hipergastrinemi muhtemelen H. pilori ile enfekte olmuş hastalarda asit çıkışındaki artışları açıklamamaktadır; gastrin seviyeleri, eradikasyondan sonraki bir ay içerisinde normale döner, ortalama bazal ve pik asit çıkışı ise daha uzun süre yüksek kalır. Ek olarak, H. pilori'nin kendisi de gastrik parietal hücrelerin gastrine duyarlılığını değiştirmez (179), ancak hipergastrinemi pariyetal hücre kitlesinin artmasına neden olan zamanla trofik etkilere sahip olabilir.

Gastrik metaplazi-Gastrik metaplazi, duodenumun ilk bölümünde gastrik epitel varlığı anlamına gelir. Bu anormallik, mukozanın aşırı asit maruziyetine verdiği bir tepki gibi görünmektedir, çünkü sadece lümen pH değeri 2.5'ten düşük olduğunda ortaya çıkmaktadır (180). Asit hipersekresyonuna ek olarak, H.pilori tarafından indüklenen bozulmuş duodenal bikarbonat salgılanması da düşük duodenal lümen pH'na katkıda bulunabilir (181).

Metaplastik odaklar H.pilori kolonizasyonu için alanlar sağlar ve muhtemelen duodenit gelişiminde rol oynarlar. Bir çalışmada, örneğin, aktif duodenitli 34 hastanın 30'unda (%88) duodenal mukozal örneklerde ve H. pilori ile ilişkili gastritte %5'ten

fazla mide metaplazisi vardı (180). Buna karşılık, bu iki faktör duodenal inflamasyonu olmayan hastaların sadece %0.43'ünde bir arada bulundu.

Ek olarak, H.pilori duodenal biyopsi örneklerinde histolojik olarak görüldüğü zaman, sadece gastrik metaplazi alanlarıyla sınırlıydı ve hiçbir zaman bir polimorfonükleer sızıntının yokluğunda oluşmadı. Daha yeni bir çalışma, duodenal gastrik metaplazinin yaygınlığının H.pilori ile enfekte olmuş duodenum ülseri hastalarında enfekte asemptomatik kontrollere göre dört kat daha fazla olduğunu doğrulamıştır (182). Duodenal ampülün H. pilori CagA pozitif suşları ile kolonizasyonu DÜ hastalarında enfekte DÜ olmayan kontrollere göre (%80'e karşı %80), CagA pozitif gastrik enfeksiyon prevalansı her iki grupta da benzer olmasına rağmen daha yüksekti. Bu çalışmalar, gastrik metaplazi enfeksiyonunun DÜ patogenezinde önemli olduğu görüşünü desteklemektedir.

Gastrik metaplazi bölgelerindeki H.pilori enfeksiyonu, mukozayı zayıflatabilir ve asit hasarına daha duyarlı hale gelebilir. Bu hipotez, gastrik metaplazinin ülserasyon riskini beş kat arttırdığı tespit edilen çalışmalarla desteklenir; Bu bölgelerde H.pilori varlığı, riski 50 kat arttırır (183).

Gastrik metaplazi, (muhtemelen) konjenital gastrik tip mukoza yamalarının ince veya kalın bağırsağın herhangi bir yerinde meydana geldiği gastrik heterotopia ile aynı değildir, ancak iki kişinin ayırt edilmesi zor olabilir.

İmmün yanıt-H. pilori invaziv olmayan bir organizma olmasına rağmen, DÜ oluşumunda rol oynayabilecek sağlam bir enflamatuar ve immün yanıtı uyarır. Tepki, interlökin (İL)-1, İL-6, tümör nekroz faktörü alfa ve en önemlisi İL-8 gibi enflamatuar sitokinlerin üretimini içerir.

2.9.2 Mukozal savunma faktörleri

- H. pilori, birkaç önemli mukozal savunma faktörünü azaltabilir.

• Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforme büyüme faktörü-alfa (TGF alfa) güçlü gastrik asit inhibitörleri ve mukozal büyüme ve korumanın uyarıcılarıdır. Bir çalışma, EGF'nin bazal ve uyarılmış salınımının, ülser iyileşmesinde rol oynayabilecek bir etki olan H.pilori'nin yok edilmesinden sonra önemli ölçüde arttığını buldu (184).

- DÜ'li hastalar proksimal duodenal mukozal bikarbonat üretimini azaltır. Bozulmuş bikarbonat salgısının H.pilori'ye atfedilebileceği açık değildir; Bununla birlikte, enfeksiyonun ortadan kaldırılması bikarbonat çıktısının normalleşmesine neden olur.

- H.pilori'nin kendisi, mukozanın üzerine gelen normal olarak koruyucu mukoza glikoproteinlerini parçalayan proteazları serbest bırakır.

2.9.3 Katkıda bulunan diğer faktörler

-H.pilori enfeksiyonu olan hastaların sadece %10-15'i ülser hastalığı geliştirir, bu da enfeksiyonun sonucunun belirlenmesinde diğer faktörlerin muhtemelen önemli olduğunu gösterir. Böyle bir faktör, bakteri suşudur; sadece 128-140 kDa protein (CagA) kodlayan sitotoksin ile ilişkili gen A (cagA) ile suşlar, in vitro hücre hasarına neden olan bir toksin olan vakumlama sitotoksinini (VacA) birlikte eksprese eder (185). DU hastalarının yaklaşık %85 ila %100'ünde CagA pozitif suşları bulunur, bununla birlikte ülser gelişmeyen enfekte hastaların %30 ila %60'ında. Bununla birlikte, CagA pozitif suşları mide kanseri ile de ilişkili olduğundan, ilişkinin özgüllüğü aynı suşun iki farklı koşullara nasıl yol açabileceğini daha az netleştirir.

Spesifik bir H. pilori geni olan dupA, DÜ gelişimi ile ilişkili görünmektedir. DupA bakterileri ile enfekte olanlar daha yoğun antral inflamasyona, daha yüksek IL-8 seviyelerine ve daha az mide atrofisine, bağırsak metaplazisine ve mide kanserine, DU hastalığına bağlı sitokin ve histolojik profile sahipti (146). Bir çalışma, jhp0917 ve jhp0918'i kapsayan dupA geninin artan DÜ riski ve mide kanserlerine karşı korunma ile ilişkili olduğunu öne sürdü (186). H.pilori dupA'nın 112bp bölgesi duodenal ülser riskinin artması ile ilişkili olabilir ve DÜ'in erken tespiti için biyobelirteç olarak hizmet etme potansiyeline sahiptir.

Ek olarak, genetik faktörler H.pilori ile enfeksiyona yatkınlığın belirlenmesine yardımcı olabilir. DÜ gelişen H. pilori hastalarının, H.pilori pozitif sağlıklı erişkinlere göre kendinden daha yüksek bir parietal hücre kitlesi veya gastrine duyarlılığı olduğu ileri sürülmüştür. Bu gözlem DÜ'leri geliştirenlerde çeşitli uyarıcılara abartılı asit tepkisini açıklayabilir. Genetik faktörler ayrıca enfeksiyona duodenal sitokin yanıtını da belirleyebilir. Bir çalışmada, duodenal ülseri olan hastalardan gelen duodenal epitel

hücrelerinin, DÜ olmayan hastalardan alınan kontrollerle karşılaştırıldığında, inflamatuvar sitokin üretme kapasitesi azalmıştır (187).

Sigara içimi ve NSAİİ kullanımı gibi çevresel faktörler de H. pilori hastalarında ülser oluşum riskini artırabilir. Bir raporda H.pilori ile enfekte sigara içenlerde, enfekte içmeyenlere göre ülser prevalansının arttığına dikkat çekilmiştir (%73'e karşı %27) (188).

Çeşitli değişken tasarım çalışmaları, peptik ülser hastalığının gelişiminde NSAİİ'ler ve H.pilori arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bu gibi 25 çalışmanın meta-analizinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- H.pilori enfeksiyonu olan NSAİİ kullanıcılarının, enfekte olmamış NSAİİ kullanıcılarına kıyasla, peptik ülseri olma olasılığı 61 kat daha fazlaydı.
- Her iki faktör de tek başına ülser hastalığı riskini yaklaşık 20 kat artırdı.
- H. pilori enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımı ülser kanaması riskini sırasıyla 1.8 ve 4.9 kat arttırdı; Birlikte buldukları zaman ülser kanaması riskini altı kat arttırdılar.

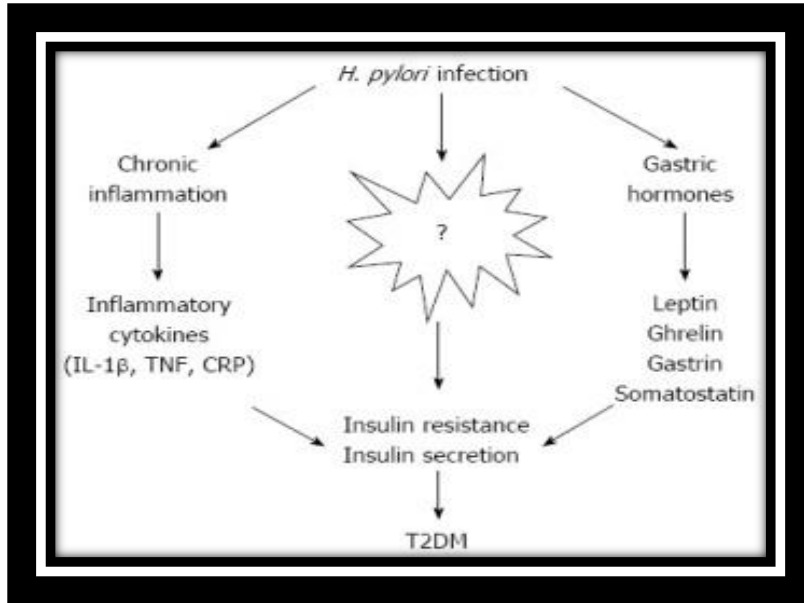
1999-2008 yılları arasında yayınlanan ve toplamda 16.080 hasta ile yapılan araştırmaların meta-analizi, DÜ'lerde H.pilori enfeksiyonunun ortalama prevalansının %81 olduğunu bulmuştur (189). Sadece son beş yıllık literatür dikkate alındığında, oran %77'idi. H.pilori-negatif DÜ'ler, %90'dan az enfeksiyon oranlarına sahip çalışmalar incelendiğinde, hastaların %21'inde NSAİİ kullanımı ile ilişkiliydi. H.pilori negatif ülserlerin çoğunluğu yanlış negatif H. pilori testine bağlanmıştır, çünkü optimal koşullar altında bile testlerin duyarlılığı %95'in altındadır. H.pilori-negatif DÜ'lerin diğer nedenleri çok daha az yaygındı.

DÜ hastalığı öyküsü olan NSAİİ kullanıcıları, enfekte olmaları durumunda H.pilori için test edilmeli ve tedavi edilmelidir; Ayrıca, NSAİİ kullanımına başlamadan önce H.pilori için tüm hastaların test edilmesi ve tedavi edilmesi (pozitifse) garantili olabileceğini öneren veriler de vardır (190), ancak çelişkili veriler de bildirilmiştir.

2.10 Helikobakter Pilori Enfeksiyonunun Beslenme Durumu ve Metabolizma Üzerine Etkileri

H.pilori ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülen ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1. sınıf karsinogen olarak tanımlanan gram negatif bir patojendir. Düşük sosyo ekonomik düzey, taze sebze, meyve tüketiminin az ve fast food

tüketiminin fazla olması, yetersiz ağız hijyeni ve sigara kullanımının H.pilori enfeksiyonuna yakalanma riskini arttırdığı bildirilmektedir. H.pilori varlığında ghrelin ve leptin hormonlarının seviyelerindeki değişiklik nedeniyle iştah ve besin alımını etkilemekte, bazı mikro besin öğelerinin emilimini bozmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistem hastalıkları, metabolik sendrom, insülin direnci, diyabet ve diyabetin komplikasyonlarının gelişimi veya ilerlemesinde H.pilori enfeksiyonunun etkili olduğu gösterilmektedir. H.pilori enfeksiyonunda bazı besinlerin ve besin öğelerinin koruyucu ve/veya önleyici etki gösterdiği düşünülmekte ve bu konuda yapılan çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır (191). Yapılan çalışmalarda H.pilori pozitif gruplarda ghrelin düzeyi ve bmi oranları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. H. pilori enfeksiyonu ile metabolik sendrom, kronik inflamasyon, mide ile ilişkili hormonların salgılanması ve insülin sekresyonu eksikliği arasındaki ilişkiye dair kanıtlar, H. pilori'yi diyabete yatkınlığa neden olur düşüncesini gündeme getirmiştir.



Şekil 4:Helicobacter pilori'nin tip 2 diabetes mellitusa katkısı için potansiyel mekanizmalar

2.11 Platelet Fizyolojisi Ve Platelet Parametreleri

Plateletler disk şeklinde 2-3 mikron çapında çekirdeksiz hücrelerdir. Kemik iliğinde yapılan trombositlerin ana hücreleri megakaryositlerdir. Platelet üretimi trombopoetin (mpl-ligand) tarafından düzenlenir. Çevre kanında yaşam süreleri yaklaşık 10 gündür. Sayıları ortalama $150-400 \text{ bin/mm}^3$ kadardır. Stoplazmada granüller yer alır. Elektron mikroskopik incelemede 3 tür granül izlenir:

1-Yoğun (Dense) granüller: ADP, ATP, serotonin, katekolaminler ve kalsiyum içerirler.

2-Alfa Granüller: Platelet faktör 4 (antiheparin faktör), beta tromboglobülin, platelet büyüme faktörü, fibrinojen, faktör V, von Willebrand faktörü, fibronektin ve trombospanin, solubl platelet selektin gibi çeşitli proteinler bulunur. Beta tromboglobülin ve platelet faktör-4 benzer proteinler olup, sadece plateletlerde bulunmaları nedeni ile serumda platelet belirteci olarak kullanılabilirler (192).

3-Lizozomlar: Hidrolitik enzimleri içerirler. Plateletlerin başlıca görevleri; hemostaz tıkaçının oluşturulması, damar endotel bütünlüğünün korunması, koagülasyon reaksiyonlarında yer alma ve pıhtı retraksiyonu olarak tanımlanabilir. Plateletlerin hasarlı subendotel dokuda kollajene adhezyonu, platelet membranındaki kollajen reseptörleri (GpIa/IIa) aracılığı ile olur. Plateletler von Willebrand faktörü ile hasar bölgesine yapışır (adhezyon). Aktive olan plateletler şekil değiştirir, küre şekline gelen plateletlerde hacim artar. Aterogenezin her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Plateletlerin asıl etkisi, ilerlemiş aterosklerotik lezyonun üzerinde trombüs oluşumudur (193).

2.11.1 Büyük Plateletlerin Fizyolojisi

Plateletler büyüklük, dansite, ve reaktivite açısından heterojen bir hücresel kan elemanı topluluğudur. Bu özelliklerindeki değişiklikler vasküler hastalığın patogenezindeki temel unsurlardan biri olabilir (194). Büyük plateletlerin daha dens, daha reaktif ve daha fazla trombojenik maddeler üretebildikleri, daha çabuk agregasyon oldukları bilinmektedir. Büyük plateletler, küçük plateletler ile karşılaştırıldığında in vitro daha reaktiftirler; ADP, kollajen, adrenalin gibi platelet agonistleri ile daha kuvvetli agregasyona uğrarlar. Daha fazla miktarda tromboxane A₂, serotonin, ATP gibi

protrombotik ve vazoaktif faktörleri salgırlar. Büyük hacimli plateletlerin yoğun granül içerikleri daha fazladır, laktik asit dehidrogenaz enzim aktivitelemi daha yüksektir. Geniş hacimli plateletler, platelet zengin plazmada, DM gibi hastalıkların varlığında yüksek agregasyon özelliği gösterirler (195). Büyük hacimli plateletlerin bir diğler özelliği de artmış miktarda P-selektin, Glikoprotein IIb/IIIa gibi adhezyon moleküllerine sahip olmalarıdır. Son on yıl içerisinde büyük plateletlerin artmış platelet aktivasyonunun bir belirteci ve bu durumun çeşitli klinik sonuçları olduğu gözlemlenmiştir (196). Dolaşımında disk şeklinde hareket eden plateletler aktive olduklarında disk-küre şekline dönüşerek pseudopodia oluştururlar. Platelet oluşumundaki en son safhada meydana gelen mitotik sikluslar ile stoplazmik fragmentasyondan önce, hücrenin DNA içeriği şekillenir. Megakaryositin DNA içeriğindeki artışın, geniş ve hiperaktif plateletlerin oluşmasına neden olduğu ve bu durumun vasküler hastalıkla ilgili olabileceği bilinmektedir. Platelet hacmi, megakaryosit aşamasında belirlenmektedir. Plateletler adhezyon, agregasyon ve diğler kan hücreleri ile ilişki kurmak gibi fonksiyonlar için daha fazla protein yapıda moleküllere ihtiyaç duyarlar. Sonuçta hücre volümü artış gösterir. DM ve ateroskleroz varlığında platelet hacmi ile megakaryosit DNA içeriği korelasyon gösterir. IL-6, megakaryosit gelişimi ve farklılaşmasında rol oynayan bir sitokindir. IL-6 artışı, platelet sayı ve hacim artışına eşlik eder. Plateletin daha önce geçirmiş olduğu hemostatik etkileşimler, hücre hacmini etkileyen bir diğler faktördür.

2.11.2 Ortalama Platelet Hacimi

Dolaşımdaki plateletlerin hacmini belirten MPV ve PDW gibi parametreler 1970'li yıllardan beri ölçülebilmektedir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında değerlendirme yapılabilir (197). Platelet hacim ölçümünün trombopoezdeki patolojik durumlar ile ilgili olabileceği belirtilmesine rağmen, ilk yıllarda MPV değeri klinisyenler tarafından fazla ilgi görmemiştir. Platelet sayısı ile platelet hacmi arasında bir ilişki olduğu ilk kez 1974 yılında öne sürülmüş, daha sonra diğler araştırmalar ile bu ilişki desteklenmiştir. Genel olarak düşük platelet sayılarında, yüksek platelet hacim değerleri izlenmektedir.

2.11.3 Ortalama Platelet Hacminin Ölçümü

Ortalama trombosit hacmi normal değeri 4.5-8.5 fL olarak tesbit edilmiştir. Genç erişkinlerde ve çocuklarda değer daha yüksektir. Platelet parametreleri kadın ve erkeklerde sabit olup, kadınlarda menstrüel siklusedan etkilenmez (198). MPV ölçüm değeri; platelet sayısı, kullanılan antikoagulan çeşidi, venöz kan alımı ile ölçüm arasında geçen zaman ve ölçüm metodu gibi faktörlere bağılı olarak değişkenlik gösterebilir. Platelet volüm ölçümü için elektiriksel impedans (Coulter Hematoloji Analizörü) ve optik dansitometrik ölçüm yöntemleri (Technicon) kullanılmaktadır. Her iki yöntemde de plateletler dar bir boşluk boyunca ilerlerken hacim ölçümü yapılır. Bu yöntemlerin dışında fazla tatminkar olmayan semi kantitatif bir yöntem olan platelet yaymalarında platelet çapı ölçümü ile pahalı bir yöntem olan flow sitometri yöntemi ile ölçüm de yapılabilir (199). Elektrikli impedans ve optik dansitometrik ölçüm yöntemlerinde, MPV değerlerinde %40'a varabilen farklılıklar olabileceği bildirilmektedir (200). Tam kan sayımı için periferik kan örneklerinde antikoagulan olarak EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetikası) kullanıldığında, plateletlerde şişme ve buna bağılı olarak hacim artışı meydana gelir. Elektrik impedans metodunda EDTA kullanıldığında hacim artışı ilk 1.5 saat içerisinde maksimuma ulaşmakta ve 24 saate kadar devam etmektedir. EDTA kullanıldığında MPV değeri için normal sınırlar 7-13 fL olarak bildirilmektedir. Optik Dansitometri yönteminde, EDTA kullanımı ile plateletlerde şişme meydana gelmekte, şişmiş plateletlerde daha düşük optik dansitometri değerleri tesbit edileceğinden MPV değerleri %10 daha yüksek tesbit edilmektedir (200). Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında MPV değerinde bir artış meydana gelmemektedir. 37°C ısıda 3 saatte MPV %3 değişirken, oda ısısında MPV %20 artar. En uygun antikoagulan 0,12 mol/L trisodyum sitrat 4:1 kan/sitrat karışımıdır, fakat düşük konsantrasyonda 9:1 (kan/sitrat) da kabul edilebilir.

2.11.4 Ortalama Platelet Hacminin Önemi

Platelet fonksiyonun bir belirteçidir. Platelete bağımlı hemostatik fonksiyonun belirteci platelet kitlesidir. Platelet kitlesi, platelet sayısı ile MPV'e bağılıdır. Aralarındaki ilişki; Platelet Kitlesi=Platelet sayısıxMPV olarak tanımlanabilir. Dolayısı ile platelet sayımı ile trombosit hacmi ters orantılı değişkenlerdir. Anti-platelet serum verilerek trombositopeni oluşturulmuş tavşanlarda, MPV değerlerinde artış olduğu

gösterilmiştir. Benzer şekilde idiopatik trombositopenik purpuralı hastaların MPV değerlerinin daha yüksek olduğu görülür. Bu durum kemik iliğinin aktif olduğunun göstergesidir. Platelet hacminin fizyolojik kontrol mekanizması bilinmemektedir. Farmakolojik etkiler sonucu platelet membranındaki iyon kanalı değişiklikleri veya megakaryositlerdeki değişikliklerin platelet hacmini değiştirebileceği düşünülmektedir. Platelet hacim ve dansitesinin platelet yaşlanması ile birlikte azaldığının belirtilmesine rağmen, hacim ve dansitenin trombopoez esnasında belirlendiği ve daha sonra değişmediği belirtilmiştir (201).

2.11.5 Ortalama Platelet Hacminin Çeşitli Klinik Durumlarla İlişkisi

İskemik Kalp Hastalığı ve MPV: MPV değeri ile anjiyografik restenoz gelişim riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (202). Ayrıca anjioplasti sonrası 4-8 haftalarda MPV değeri ile koroner arterin minimum luminal çapa inmesi arasında bir ilişkinin olduğu (202), tekrar myokard enfarktüsü geçirilmesi ile enfarktüs esnasında ölüm riski ile ilgili, yüksek MPV değerleri açısından doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek MPV değerinin diğer faktörlerden bağımsız bir myokard enfarktüs risk faktörü olduğu da belirtilmiştir (203).

Tablo 1:MPV düzeyini etkileyen durumlar

MPV Arttıran Durumlar	MPV Azaltan Durumlar
İmmün trombositopenik purpura	Kemik iliği aplazisi
Hereditör makrotrombozis	Hipersplenizm
Preeklampsi	Reaktif trombositozis
Hipertiroidizm/hipotiroidizm	Kemoterapi sonrası
Myokard enfarktüsü	Aplastik anemi
Diyabetes mellitus	Kronik böbrek yetmezliği
Sepsis	Ülseratif kolit

2.11.6 Platelet Dağılım Genişliği

Platelet dağılım genişliği, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ölçümünün plateletlerdeki analogudur. Yüksek PDW değeri artmış platelet hacim heterojenitesinin göstergesi iken, düşük PDW değeri homojen platelet popülasyonunun bir göstergesidir. Normalde PDW ve MPV arasında doğru orantılı ve lineer bir ilişki mevcuttur. MPV değeri arttıkça PDW'de artış gösterir (204). Anormal trombopoez varlığında platelet heterojenitesinde artar, PDW değeri de artış gösterir.

İnsülin direnci varlığında platelet döngüsü artar, platelet yaşam süresi kısalır ve buna bağlı olarak MPV ve PDW gibi platelet göstergelerinde değişiklikler söz konusu olabilir. Özellikle platelet yüzeyindeki integrinlerden sp-selektin ekspresyonu ile platelet, endotel, nötrofillerde adhezyon artar. Trombosit ve lökosit agregatları oluşarak sonuçta protrombotik bir ortam meydana gelir. DM kronik, subklinik, sistemik, düşük dereceli inflamatuvar bir endotel hastalığı olarak kabul edilebilir (205). Diyabetin inflamatuvar bir süreç olduğu noktasından hareketle, özellikle endotel kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin platelet ve diğer kan hücrelerini kemik iliğinde veya dolaşımında etkileyerek bu inflamatuvar sürece katkı sağlamaları, böylece diyabette görülen vasküler hastalık patogenezinde katkıda bulunuyor olmaları muhtemel gözükmektedir.

2.12 İnsülin Direnci

İnsülin direnci fizyolojik konsantrasyonlarda üretilen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanabilir. Bu tanımlama insülinin organizmadaki birçok etkilerini de kapsar. İnsülin normal büyüme ve gelişme, normal glukoz, yağ ve protein metabolizması için temel oluşturur. İnsülin direncinde hepatik glukoz çıkışı önlenemez, periferik dokularda insülin ile uyarılan glukoz transportu ve glukoz metabolizmasında bozulma meydana gelir. Bu durumda normal biyolojik yanıtın temini için daha fazla insülin salgılanması ile metabolik durum kompanse edilebilir (206). İnsülin direnci birçok metabolik hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetin patogenezinde insülin direncinin önemli yeri vardır. İnsülin direncinin yaygın ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile birlikteliği gösterilmiştir. İnsülin direnci normal OGTT'li sağlıklı bireylerde %25, glukoz tolerans bozukluğunda %59, tip 2 diyabetiklerde %88 oranında bulunur. İnsülin direncine yol açan faktörler; gebelik, puberte ve yaşlılık gibi fizyolojik

faktörler, obezite, tip 2 DM, hiperglisemi ve malnütrisyon gibi metabolik nedenler ile yanık, travma, kronik inflamasyon, cerrahi enfeksiyonlar, sedanter yaşam, ilaçlar (beta blokörler, oral kontraseptifler, steroidler, diüretik ilaçlar) ve sigara kullanımı gibi faktörler sayılabilir.

Tablo 2: İnsülin direnci nedenleri

Genetik	Sekonder İnsülin Direnci	İnsülin Direnci Sonuçları
Leprechaunism (insulin reseptör mutasyonu)	Obezite	Tip 2 diyabetes mellitus
Rabson-Mendenhall syndrome (insulin reseptör mutasyonu)	Stres (kortisol, katekolamineler, growth hormone ve glukagon)	Kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon
Type A sendromu (insulin reseptör mutasyonu)	İlaçlar (eg, glucocorticoids, HIV antiretrovirals ve oral contraceptives)	Polikistik over sendromu
Lipodistrofi	Sedanter yaşam	Metabolik sendrom
	Gebelik	Obezite ilişkili kanser
	Antikor aracılıklı	
	Diğer (açlık, üremi, siroz ve ketoasidoz)	

2.12.1 İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması

İnsülin direnci prereseptör, reseptör veya postreseptör düzeyde olabilir. İnsülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insulin reseptör sinyal ileti sisteminde anormallikler, glukoz transportunda azalma, glukoz fosforilasyonunda azalma gibi faktörler postreseptör düzeyde insulin direncine neden olur.

2.12.2 İnsülin Direncinin Anatomik Yerleri

İnsülin direncinin başlıca görüldüğü üç hedef doku iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir.

2.12.3 İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

2.12.3.1 İndirekt Metodlar

a. Açlık İnsülin Düzeyi Ölçümü: Pratik, ucuz ancak güvenilirliği az olan bir olan yöntemdir. Değişik araştırmacılar tarafından açlık insülinin üst değeri farklı bildirilmiştir. Lindhal bu değeri 7,2 mU/L, Mc Auley 12,2 mU/L, Laasko 18 mU/L, Ascaso 16,7 mU/L olarak bildirmişlerdir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi ≥ 13 $\mu\text{U/ml}$ olanların %74'ünde, ≥ 18 $\mu\text{U/ml}$ olanların tümünde insülin direnci saptanmıştır.

b. İnsülin, glukoz ve C-peptid oranlarına göre insülin direnci: Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen açlık insülin, c peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir.

-İnsülin (p/ml)/glisemi oranı (pm) oranı >22

-Glisemi (mg/dl)/insülin ($\mu\text{U/ml}$) oranı <6

-İnsülin (pm)/C-peptid (pm) oranı >0.1 bulunması periferik insülin direncini gösterir.

c. OGTT'de 1.saat insülin düzeyi: Normal bireylerde OGTT'de glukoz yüklemesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 80 $\mu\text{U/ml}$ 'nin altındadır. Bunun üstündeki değerler insülin direncini gösterir.

2.12.3.2 İnsülin Direncinin Direkt Ölçümü

a. Bilimsel çalışmalarda insülin direnci belirlemede altın standart olan öglisemik hiperinsülinemik klemp metodu kullanılır.

b. Pratikte ise bu yöntem ile korelasyonu çok iyi olan HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance) formülü kullanılmaktadır. İnsülin direnci

ölçmenin basit ve pratik yöntemi olan bu yöntem büyük epidemiyolojik çalışmalarda uygulanmak üzere geliştirilmiştir.

HOMA-IR= Açlık plazma insülini (U/ml)xAKŞ (mmol/L)/22.5 HOMA-IR için normal bireylerde 2.1-2.7, glukoz tolerans bozukluğu olan bireylerde 4.3-5.2, tip 2 diyabetiklerde ise 8.3-9.5 arası normal değerlerdir, bunların üzeri ise insülin direnci olarak kabul edilir.

c. Glukozun Sürekli İnfüzyonu (cigma): Hem glukoz toleransı hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir.

d. Minimal Metod (sık aralıklarla IVGTT): İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir.

e. Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp ve Hiperglisemik Klemp Metodları: Periferik insülin direncini belirleyen, daha çok araştırmalarda kullanılan testlerdir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmada Aralık 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğinde muayene olan komorbid hastalığı olmayan ve bakılan kan değerlerinde biyokimyasal parametrelerde bozukluk saptanmayan ve üst gastrointestinal sistem endoskopi yapılan 80 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, serum insulin ve glukoz düzeyleri, hemogram parametrelerinde MPV, PDW, nötrofil ve lenfosit değerleri kaydedildi.

Rutin özofagogastroduodenoskopi işlemi Olympus GIF Q40 endoskop ile gerçekleştirildi. Tüm hastalara endoskopi yapılarak histopatoloji ile H.pilori pozitifliği gösterildi. Histopatolojik inceleme için antrum ve korpustan ikişer adet biyopsi alındı. Alınan doku örneklerinden elde edilen kesitler hemotoksileneosin ve giemsa ile boyandı. Normal doku lamında bakteri yoğunluğuna göre +1, +2 ve +3 diye skorlama yapıldı. Son iki hafta içerisinde antibiyotik veya PPI kullanan, gastroözofageal reflü (GÖR), üst gastrointestinal kanal cerrahisi geçiren, kanser tanısı almış olan, koroner arter hastalığı, DM, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, akut ve kronik hepatiti olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamıza katılan tüm hastaların kan sayımı ölçümleri hastanemizin biyokimya ve hematoloji laboratuvarlarında yapıldı. Kan örneklerinin antikoagülasyonu için sodyum sitrat kullanıldı. Örnekler oda sıcaklığında bekletilip etilen diamin tetraasetik asid (EDTA)'e bağlı trombosit büyümesini önlemek için yarım saat içinde otomatik kan sayımı cihazı (Beckman-Coulter, LH 780, USA) kullanılarak çalışıldı. Biyokimyasal analiz için jelli tüplere alınan kan örneklerinden serum insulin ve glukoz düzeyleri düzeyleri Abbott/Architect C 16000 analizöründe kolorimetrik test yöntemi ile çalışıldı.

Bu çalışma için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden izin alındı.

3.2. Yöntem

Hastaların daha önceden kanda bakılmış insülin, glukoz ve hemogram değerleri retrospektif olarak incelendi.

Hastanın insülin rezistansı (IR); **HOMA-IR**= Açlık plazma insülini (U/ml)x Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (mmol/L)/22.5 formülüne göre hesaplandı.

Hemogram parametrelerinde MPV, PDW, nötrofil ve lenfosit değerleri retrospektif olarak incelendi ve NLR oranı hesaplandı.

3.3. İstatistik

Değişkenlerin analizinde SPSS 21.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Üzerinde durulan özellikler bakımından tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bu özelliklerden sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için iki grup karşılaştırmasında Student *t* testi kullanıldı. Bu değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistik hesaplamalarda, istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmamıza toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. H. pilori pozitifliği 80 hastanın %67.5 (n=54)'inde saptanırken, %32.5'inde (n=26) ise H. pilori negatif idi.

H.pilori pozitif olan 54 hastanın%35.2'si erkek (n=19) ve %64.8'i kadındı (n=35). H.pilori negatif olan 26 hastanın%19.2'si erkek (n=5) ve %80.8'i kadındı (n=21). H. pilori pozitif ve H. pilori negatif gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.145) (**Tablo 3 ve 4**).

H.pilori pozitif olan 54 hastanınyaş ortalaması 36.15±9.37 yıl iken H. pilori negatif olan 26 hastanın yaş ortalaması 39.96±11.41 yıl idi. H. pilori pozitif ve H. pilori negatif gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.117).

Tablo 3: Cinsiyete ait sıklık tablosu **Tablo4:** H. pilori pozitif ve negatif hasta grubu

	Sıklık	Yüzde
Erkek	24	30.0
Kadın	56	70.0
Toplam	80	100.0

	Sıklık	Yüzde
Yok	26	32.5
Var	54	67.5
Toplam	80	100.0

Tablo 5: H. pilori pozitif ve negatif hastaların demografik ve laboratuvar verileri

Parametreler	H. pilori pozitif (n=54)	H. pilori negatif (n=26)	P degeri
Cinsiyet (E/K)	19/35	5/21	0.145
Yaş (Yıl)	36.15±9.37	39.96±11.41	0.117
Glukoz (mg/dL)	91.54±9.22	89.42±10.90	0.369
İnsülin (µU/mL)	12.26±7.86	10.43±5.12	0.283
HOMA-İR	2.81±1.98	2.32±1.35	0.353

E: Erkek; **K:** Kadın; **HOMA-İR:** HOMA-İnsulin Resistansı

Çalışmamızın her iki grubu insülin ve glukoz düzeylerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.283 ve p=0.369). H.pilori pozitif grupta HOMA-IR düzeyi negatif grup hastalara göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.259) (**Tablo 5**).

H. pilori pozitif hastaların ortalama MPV düzeyleri 8.86 ± 1.45 fL iken negatif olan hastaların ortalama MPV düzeyleri 8.82 ± 1.21 fL idi. Ancak iki grup arasında MPV yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0.625) (**Tablo 5**).

H. pilori pozitif hastaların ortalama PDW düzeyleri 17.17 ± 1.48 (%) iken negatif olan hastaların ortalama PDW düzeyleri 16.98 ± 1.35 (%) idi. Ancak iki grup arasında PDW yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0.580) (**Tablo 5**).

H. pilori pozitif hastaların ortalama nötrofil düzeyleri 4.61 ± 2.47 (mm^3) iken negatif olan hastaların ortalama nötrofil düzeyleri 4.52 ± 2.79 (mm^3) idi. H. pilori pozitif hastaların ortalama lenfosit düzeyleri 2.40 ± 0.69 (mm^3) iken negatif olan hastaların ortalama lenfosit düzeyleri 2.39 ± 0.70 (mm^3) idi. H. pilori pozitif hastaların ortalama NLR düzeyleri 2.17 ± 1.68 iken negatif olan hastaların ortalama NLR düzeyleri 2.22 ± 2.34 idi. İki grup arasında NLR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.902) (**Tablo 5**).

Tablo 6: H. pilori pozitif ve negatif hastaların inflamatuvar markır ve insülin direnci düzeyleri

Parametreler	H. pilori pozitif (n=54)	H. pilori negatif (n=26)	P degeri
MPV (fL)	8.86 ± 1.45	8.82 ± 1.21	0.625
PDW (%)	17.17 ± 1.48	16.98 ± 1.35	0.580
Trombosit sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)	269 ± 67	247 ± 46	0.131
Lenfosit sayısı (mm^3)	2.40 ± 0.69	2.39 ± 0.70	0.920
Nötrofil sayısı (mm^3)	4.61 ± 2.47	4.52 ± 2.79	0.874
NLR	2.17 ± 1.68	2.22 ± 2.34	0.902

MPV: Ortalama trombosit hacmi; fL: Fentolitre; PDW: Trombosit dağılım genişliği; NLR: Nötrofil lenfosit oranı; n: Olgu sayısı

Pearson korelasyon analizinde H. pilori pozitif hastalarda NLR ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.323$, $p<0.05$). H. pilori negatif hastalarda ise NLR ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.770$, $p<0.01$).

Çalışmamızda hem H. pilori pozitif hem de H. pilori negatif hastalarında PDW ve MPV düzeyleri ile HOMA-IR arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Hepsi için; $p>0.05$).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu retrospektif çalışmamızda H.pilori pozitif hastalarda NLR, PDW ve MPV gibi inflamatuvar markırlar ve bunların insülin direnci ile ilişkisi araştırıldı. Böyle bir ilişkinin ortaya konması halinde H.pilori enfeksiyonunun eradike edilmesinin bilinen gastrointestinal etkileri dışında yarattığı kronik inflamasyonun sistemik etkilerinin etiyojisi biraz daha da aydınlatılacaktır.

Metabolik sendrom tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. İnsülin direnci inflamasyon varlığında gelişebilir ve bundan dolayı insülin metabolizmasında etkili kontr-regülatör hormonlarda meydana gelen değişiklikler insülin direncinden sorumlu tutulmaktadır. H. pilori enfeksiyonunda gastrointestinal hormonlarda belirgin değişiklikler meydana gelmektedir (207). H. pilori enfeksiyonu midede kronik enflamasyona sebep olmakta ve insülin regülasyonunda gastrointestinal hormonları etkileyerek insülin direncini arttırmaktadır (207, 208). Ayrıca kronik aktif inflamatuvar hastalıklar periferik insülin direncine sebep olmaktadır (209). H. pilori enfeksiyonu antral somatostatin düzeyinde azalmaya ve asit sekrete eden hormon olan gastrin düzeyinde ise artmaya sebep olmaktadır. Gastrin düzeyindeki bir artış insülin salınımında da artışa sebep olmaktadır (210). Bazı çalışmalarda H.pilori enfeksiyonu ile insülin direnci arasındaki ilişki gösterilmiştir (211-213). Aydemir ve arkadaşları H. pilori enfeksiyonu ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişkiyi göstermişlerdir (211). Park ve arkadaşları H.pilori eradikasyonu takiben insülin direnci düzeyinde anlamlı bir düzelme olmadığını rapor etmişlerdir (213). Ancak biz bu çalışmamızda H. pilori eradikasyonunun insülin direnci üzerine etkisini araştıramadık.

Literatürde H.pilori ile metabolik sendrom ve DM arasında ilişkiyi inceleyen bir çok çalışma vardır. Bazı çalışmalar H.pilori enfeksiyonunun metabolik sendrom için bir risk faktörü olarak tanımlamışlar (214, 215). Doğan ve arkadaşları 370 H. pilori pozitif hasta da yaptığı prospektif çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası açlık kan glukozu, açlık insülini, HbA1c ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamışlar (216). Ayrıca bu çalışmada eradikasyonun olumlu etkisi $VKİ \geq 25$ mg/m^2 olan hastalarda daha anlamlı olduğu gösterilmiştir. Doğan ve arkadaşlarının

yaptığı çalışma prospektif çalışmada eradikasyon sonrası HOMA-IR değerlerinde negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamışlar (216). Başka bir çalışmada Aslan ve arkadaşları H.pilori pozitif hastalıklarda negatif hastalara göre anlamlı derecede insülin direncini yüksek saptamışlar (217). Benzer şekilde Kayar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada H.pilori enfeksiyonunun metabolik sendrom ve DM ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmışlar (218). Chen ve arkadaşları H.pilori pozitif kişiler arasında metabolik sendrom prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmişler (214). Upala ve arkadaşları H.pilori enfeksiyonunun insülin rezistansı ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yang ve Xuan H. pilori enfeksiyonu olan hastaların VKİ ve açlık kan şekeri düzeylerinin ve metabolik sendrom sıklığının daha yüksek olduğunu belirtmişler (99). Ando ve arkadaşları H.pilori enfeksiyonunun patofizyolojik analiz yoluyla metabolik sendrom ile nedensel bir ilişkiye sahip olduğunu göstermişler (219).

Buna karşılık bazı çalışmalarda H.pilorienfeksiyonu ile insülin rezistansı arasındaki ilişki kanıtlanamamıştır (220, 221). Örneğin, Naja ve arkadaşları (222) Lübnanlı yetişkinlerde H.pilori enfeksiyonu ile insülin direnci veya metabolik sendrom arasında herhangi bir ilişkiyi saptamamışlar. Benzer şekilde, Tamura ve arkadaşları bir Japon popülasyonunda H.pilori enfeksiyonu ile diyabet arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermişler (221). Gillum ve arkadaşları 40-74 yaşları arasındaki Amerikalı erkeklerde H.pilori enfeksiyonu ile diyabet prevalansı veya metabolik sendromunun bileşenleri arasında bir ilişki olmadığını göstermişler (212). Ayrıca Park ve arkadaşları H. pilori eradikasyonundan sonra, kan şekeri, lipid profilleri, metabolik sendrom, beyaz kan hücresi sayımı ve C-reaktif protein seviyeleri dahil olmak üzere metabolik ve enflamatuar parametrelerin değişmediğini bildirmişler (213). Bizim çalışmamızda H.pilori pozitif grupta HOMA-IR düzeyi negatif grup hastalara göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.259$).

Ulusal ve bölgesel faktörlere ek olarak, bu tutarsız sonuçlar, farklı çalışmalar arasında H. pilorienfeksiyonu için farklı tarama yöntemlerinden kaynaklanıyor olabilir. H. pilorienfeksiyonu, klinik ve laboratuvar bulguları ile endoskopiye takiben mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler temelinde teşhis edilir. Shin ve arkadaşları metabolik sendromun H.pilori için histolojik pozitifliği ile daha yakın ilişkili olduğunu

gözlemlenmişler (düzeltilmiş OR=1.26; % 95 CI:1.08-1.48) (serolojik pozitiflik yerine (düzeltilmiş OR=1.12,%95 CI:0.95). -1,32) (223). Bu sonucu, H.pilori için serolojik pozitifliğin mutlaka mevcut enfeksiyonu göstermediği gerçeğine bağlamışlardır. H.pilori enfeksiyonunun metabolik sendrom üzerindeki etkilerini değerlendirmek için sadece birkaç çalışma yapılmıştır ve bunların çoğu serumdaki IgG antikorunun tespitine dayanmaktadır. Serumdaki antikorlar yok edildikten sonra H.pilori kanda tespit edilmiştir (224). Bu çalışmalar da herhangi bir ilişki olmamasının sebebi yanlış pozitif ve negatif sonuçlara bağlı olabilir. Bununla birlikte, serolojik testler yaygın olarak bulunmakta,noninvaziv ve ucuzdur. Bu nedenle hem tarama ve hem de büyük epidemiyolojik çalışmalar için uygun bir testtir.

Tam kan sayımı ulaşılması kolay ve ucuz bir laboratuvar testidir. Bu testin içerisinde çalışılan nötrofil, lenfosit, NLR, PDW, platelet sayısı ve MPV düzeyleri inflamatuvarmarkır olarak kullanılmaktadır. MPV, hem platelet boyut ve aktivitesini hem de platelet disfonksiyonunu gösteren bir belirteçtir. Platelete bağımlı hemostatik fonksiyonun belirteci platelet kitlesidir. Platelet kitlesi, platelet sayısı ile MPV'e bağlıdır. MPV düzeyleri ile anjiyografik restenoz gelişim riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (202). Ayrıca anjioplasti sonrası 4-8 haftalarda MPV değeri ile koroner arterin minimum luminal çapa inmesi arasında bir ilişkinin olduğu (202), tekrar myokard enfarktüsü geçirilmesi ile enfarktüs esnasında ölüm riski ile ilgili, yüksek MPV değerleri açısından doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir .Ayrıca artmış MPV düzeylerinin diğer faktörlerden bağımsız bir myokard enfarktüs için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (203). İnsülin direnci varlığında platelet döngüsü artar, platelet yaşam süresi kısalır ve buna bağlı olarak MPV ve PDW gibi platelet göstergelerinde değişiklikler söz konusu olabilir. Özellikle platelet yüzeyindeki integrinlerden sp-selektin ekspresyonu ile platelet, endotel, nötrofillerde adhezyon artar. Trombosit ve lökosit agregatları oluşarak sonuçta protrombotik bir ortam meydana gelir (205).

Literatürde H.pilori ile MPV arasında sınırlı çalışma mevcuttur (10, 11). Güçlü ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada H. pilori pozitifliği ile MPV arasında bir ilişki saptamamışlar (10). Bizim çalışmamızda H. pilori pozitif hastalar ile negatif hastalar arasında MPV açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit

edilmedi ($p>0.05$).Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarımız literatürdeki çalışma ile benzerdi.

PDW, kırmızı hücre dağılım genişliği ölçümünün plateletlerdeki analogudur. Yüksek PDW değeri artmış platelet hacim heterojenitesinin göstergesi iken, düşük PDW değeri homojen platelet popülasyonunun bir göstergesidir. Normalde PDW ve MPV arasında doğru orantılı ve lineer bir ilişki mevcuttur. MPW değeri arttıkça PDW’de artış göstermektedir (204). Çalışmamızda H. pilori pozitif hastaların ortalama PDW düzeyleri 17.17 ± 1.48 (%) iken negatif olan hastaların ortalama PDW düzeyleri 16.98 ± 1.35 (%) idi. Ancak iki grup arasında PDW yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Bilgilerimize göre bu çalışmamız H.pilori enfekte hastalarda PDW ile ilgili yapılan ilk çalışmadır.

Sistemik inflamasyonda nötrofiller vücudumuzda savunmanın ilk basamağını, lenfositler ise inflmasyonun düzenleyici ve koruyucu bileşenini oluşturmaktadırlar. NLR; tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit düzeyleri kullanılarak hesaplanan ve günümüzde bir çok hastalıkta giderek kullanılmaya başlanan bir markırdır. NLR genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (10, 11). Literatürde H.pilori ile enfekte hastalarda NLR düzeylerini araştıran sınırlı çalışmalar mevcuttur (9, 10). Güçlü ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada H.pilori pozitif hastalarda artmış NLR düzeylerini saptamışlar (10). Benzer şekilde Farah ve arkadaşları H. pilori pztif hastalarda artmış NLR düzeylerini göstermişler (9). Bizim yaptığımız retrospektif çalışmada literatürdeki çalışmaların aksine H. pilori pozitif ve negatif hasta grupları arasında NLR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bu çalışmamızda pearsonkorelasyon analizinde H. pilori pozitif hastalarda NLR ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.323$, $p<0.05$). H. pilori negatif hastalarda ise NLR ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.770$, $p<0.01$). H. pilori hastalarda gözlenen bu durum insülin direncine önemli bir katkısının olabileceğine inanıyoruz. H.pilori enfeksiyonunun yaratmış olduğu kronik inflamasyon sonucunda insülin direnci gelişebilir veya insülini etkileyen karşı düzenleyici hormonlardaki değişiklikler sonucunda H.pilori kronik enflamasyonu indükleyerek ve insülin düzenleyici gastrointestinal hormonları etkileyerek insülin direncine sebep

olabileceğini düşünürüz (225). Ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizmaları tam aydınlatmak için detaylı prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda hem H. pilori pozitif hem de H. pilori negatif hastalarında PDW ve MPV düzeyleri ile HOMA-IR arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Hepsi için; $p>0.05$).

Bu çalışmamızın bazı eksik yönleri bulunmaktadır. Birincisi; çalışmamız küçük hasta grubunda yapıldı ve retrospektif bir çalışmadır. İkincisi; hasta gruplarımızda inflamatuvar markırları etkileyen önemli sebeplerden biri olan proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini ölçmedik. Üçüncüsü; çalışmamızda her iki hasta grubunda eradikasyon tedavisi alıp almadıklarını tespit edemedik. Dördüncüsü; her iki hasta grubundaki hastaların VKİ'leri bilinmediğinden obezitenin insülin direnci ve inflamatuvar belirteçler üzerine etkisini araştıramadık. Beşincisi; insülin düzeyleri dışında diğer gastrointestinal hormon düzeylerini laboratuvar yetersizliği sebebiyle çalışmadık. Son olarak çalışmamızda H. pilori eradikasyonunun insülin direnci üzerine etkisini araştıramadık.

Çalışmamız H. pilori hastalarında insülin direnci düzeyleri ile MPV, PDW ve NLR düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır. H. pilori pozitif hastalarda insülin direnci düzeyleri negatif hastalara göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca H. pilori pozitif hastalarda NLR, MPV ve PDW düzeyleri negatif hastalara göre anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak her iki hasta grubunda da NLR ile insülin direnci arasında anlamlı derecede pozitif bir korelasyon vardı. Bu hastalarda inflamasyonu değerlendirmek için NLR, PDW ve MPV gibi ucuz ve kolay ölçülebilir inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin ölçülmesinin faydalı olabileceğine inanıyoruz. İnsülin direncinin MPV ve PDW gibi platelet göstergelerinde değişikliklere sebep olması sebebiyle H. pilori eradikasyon tedavisi başarısızlığında özellikle insülin direncini azaltan ilaçların da tedavide başlanmasının olumlu etkilerinin olacağını düşünürüz. Ancak H. pilori ile enfekte hastalarda insülin direnci ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi görmek için daha büyük prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Cave D. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100:12-8.
2. Wyle F. *Helicobacter pylori*: Current perspectives. *J Ciin Gastroenterol* 1991;13: 114-24.
3. Goodwin C, Worsley B. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19.
4. Dunn B, Cohen H, Blaser M. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-41.
5. Mackness B, Hunt R, Durrington P, Mackness M. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin and apolipoproteins A-I in the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1233-8.
6. Shih D, Gu L, Xia Y, Navab M, Li W, Hama S, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998;394:284-7.
7. Marshall B, Warren J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
8. Buck G. *Campylobacter pylori* and gastrointestinal disease. *Clin Microbiol Rey* 1990; 3: 1-12.
9. Farah R, Khamisy-Farah R. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence and severity of gastritis due to *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Lab Anal* 2014;28(3):219-23.
10. Guclu M, Faruq Agan A. Association of severity of *Helicobacter pylori* infection with peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2017;7(1):11-16.
11. Umit H, Umit E. *Helicobacter pylori* and mean platelet volume: a relation way before immune thrombocytopenia? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(15):2818-23.
12. Marshall BW, JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-4.

13. Goodwin C, Worsley B. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19.
14. Amieva M, El-Omar E. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134:306-323.
15. Mobley H. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2-11.
16. Ernst P, Peura D, Crowe S. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006; 130:188-206.
17. Mobley H. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (1):57-64.
18. Weeks D, Eskandari S, Scott D, Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000; 287:482-485.
19. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004; 305:1003-1006.
20. Wadström T, Hirno S, Borén T. Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (1):17-27.
21. Pounder R, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (2):33-9.
22. Linz B, Balloux F, Moodley Y. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445:915-8.
23. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178:1089-1094.
24. Everhart J, Kruszon-Moran D, Perez-Perez G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181:1359-63.
25. Rowland M, Daly L, Vaughan M. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; 130:65-72.
26. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (2):45-52.

27. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999; 282:2240-5.
28. Hunt R, Sumanac K, Huang J. Review article: should we kill or should we save *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (1):51-59.
29. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter* 2009; 14:40-6.
30. Zajacova A, Dowd J, BAiello A. Socioeconomic and race/ethnic patterns in persistent infection burden among U.S. adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64:272-279.
31. Asaka M, Kimura T, Kudo M. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760-6.
32. Graham D, Malaty H, Evans D. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100:1495-1501.
33. Malaty H, Engstrand L, Pedersen N, Graham D. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994; 120:982-986.
34. Riccardi V, Rotter J. Familial *Helicobacter pylori* infection. Societal factors, human genetics, and bacterial genetics. *Ann Intern Med* 1994; 120:1043-1045.
35. Mégraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:85.
36. Fox J. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (2):93-102.
37. Handt L, Fox J, Dewhirst F. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun* 1994; 62:2367-2374.
38. Dore M, Sepulveda A, El-Zimaity H. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep-implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1396-1401.
39. Dore M, Bilotta M, Vaira D. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1161-64.

40. Hulten K, Han S, Enroth H. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110:1031-35.
41. Queralt N, Bartolomé R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* 2005; 98:889-95.
42. Goodman K, Correa P, Tenganá AH. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144:290-9.
43. Thomas J, Gibson G, Darboe M. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340:1194-5.
44. Kivi M, Johansson A, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133:645-52.
45. Bamford K, Bickley J, Collins J. *Helicobacter pylori*: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. *Gut* 1993; 34:1348-50.
46. Vincent P, Gottrand F, Pernes P. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children. *Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. Gut* 1994; 35:313-6.
47. Kignel S, de Almeida Pina F, André E. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients. *Oral Dis* 2005; 11:17-21.
48. Malaty H, Evans DJ, Abramovitch K. *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1728-31.
49. Axon A. Review article: is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:585-8.
50. Tytgat G. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (2):105-110.
51. Borody T, Andrews P, Mancuso N. *Helicobacter pylori* reinfection rate, in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:529-32.
52. Mitchell H, Hu P, Chi Y. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology* 1998; 114:256-260.

53. Hu Y, Wan J, Li X. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46:773-9.
54. Talley N, Vakil N, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1756-80.
55. Gisbert J, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:848-63.
56. Chey W, Wong B. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808-25.
57. Laine L, Lewin D, Naritoku W. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:523.
58. Gatta L, Vakil N, Ricci C. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:823-4.
59. Weston A, Campbell D, Hassanein R. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1310-5.
60. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: improving the sensitivity of CLO test by increasing the number of gastric antral biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:356-60.
61. Wright C, Kelly J. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:357-61.
62. Genta R, Graham D. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:342-5.
63. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:280-322.

64. Leide-Svegborn S, Stenström K, Olofsson M. Biokinetics and radiation doses for carbon-14 urea in adults and children undergoing the Helicobacter pylori breath test. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:573-80.
65. Howden C, Hunt R. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2330-8.
66. Vakil N, Rhew D, Soll A, Ofman J. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1691-8.
67. Cutler A, Toskes P. Comparison of [13C]urea blood test to [13C]urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:959-61.
68. Ahmed F, Murthy U, Chey W. Evaluation of the Ez-HBT Helicobacter blood test to establish Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:875-80.
69. Crowe S. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med* 2019; 380:1158-65.
70. Graham D, Hammoud F, El-Zimaity H. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1229-36.
71. Chey W, Leontiadis G, Howden C, Moss S. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212-38.
72. Fallone C, Chiba N, van Zanten S. The Toronto Consensus for the treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151:51-69.
73. de Boer W, Tytgat G. The best therapy for Helicobacter pylori infection: should efficacy or side-effect profile determine our choice? *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:401-7.
74. Luther J, Higgins P, Schoenfeld P. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:65-73.
75. McColl K. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1597-1604.
76. Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of Helicobacter pylori: an open-label control study in Chinese patients. *Singapore Med J* 2012; 53:273-6.

77. Akyildiz M, Akay S, Musoglu A. The efficacy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and doxycycline or tetracycline regimens as a first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Intern Med* 2009; 20:53-7.
78. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:562-7.
79. Fischbach L, Evans E. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:343-57.
80. Yuan Y, Ford A, Khan K. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:14651858-8337.
81. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377:905-13.
82. Gisbert J, González L, Calvet X. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxycillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1319-28.
83. Venerito M, Krieger T, Ecker T. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013; 88:33-45.
84. Gisbert J, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5:23-34.
85. Wang B, Wang Y, H Lv Z. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20:79-88.
86. Gatta L, Vakil N, Leandro G. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:3069-79.

87. Bontems P, Kalach N, Oderda G. Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:646-50.
88. Savoldi A, Carrara E, Graham D. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018; 155:1372-82.
89. Li B, Threapleton D, Wang J. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015; 351:4052-4052.
90. Basu P, Rayapudi K, Pacana T. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1970-5.
91. Kale-Pradhan P, Mihaescu A, Wilhelm S. Fluoroquinolone sequential therapy for *Helicobacter pylori*: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2015; 35:719-30.
92. Van der Hulst R, Keller J, Rauws E, Tytgat G. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1:6-19.
93. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006; 144:94-100.
94. Magaret N, Burm M, Faigel D. A randomized trial of lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin versus lansoprazole, bismuth, metronidazole and tetracycline in the retreatment of patients failing initial *Helicobacter pylori* therapy. *Dig Dis* 2001; 19:174-8.
95. Cao Z, Chen Q, Zhang W. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:1185-90.
96. Gisbert J. H. *pylori* Study Group of the Spanish Gastroenterology Association. Letter: third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1484-5.
97. Graham D, Javed S, Keihanian S. Dual proton pump inhibitor plus amoxicillin as an empiric anti-*H. pylori* therapy: studies from the United States. *J Gastroenterol* 2010; 45:816-20.

98. Kwack K, Lim Y, Lim C, Graham D. High dose Ilaprazole/Amoxicillin as first-line regimen for Helicobacter pylori infection in Korea. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016:1648047.
99. Yang J, Zhang Y, Fan L. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with Bismuth-Containing Quadruple therapy as a first-line treatment of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:437-45.
100. Lamouliatte H, Mégraud F, Delchier J. Second-line treatment for failure to eradicate Helicobacter pylori: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:791-7.
101. Megraud F, Coenen S, Versporten A. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62:34-42.
102. Gisbert J, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:209-21.
103. Nseir W, Diab H, Mahamid M. Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the Helicobacter pylori eradication rate-- a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:231-8.
104. Murakami K, Sakura iY, Shiino M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65:1439-46.
105. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131:283-311.
106. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110:695-703.
107. Jemal A, Bray F, Center M. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
108. Blot W, Devesa S, Kneller R, Fraumeni JF J. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265:1287-9.
109. Powell J, McConkey C. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440-3.

110. Fuchs C, Mayer R. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32-41.
111. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--
First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and
Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
112. Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. studies of patients with atrophic gastritis: a 10-
15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1966; 1:40-8.
113. Watanabe T, Tada M, Nagai H. Helicobacter pylori infection induces gastric
cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115:642-8.
114. Huang J, Sridhar S, Chen Y, Hunt R. Meta-analysis of the relationship between
Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;
114:1169-79.
115. Forman D, Coleman M, De Backer G, Eider J, Moller H, Damotta L. An
international association between Helicobacter pylori infection and gastric
cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341:1359-62.
116. Parsonnet J, Friedman G, Vandersteen D. Helicobacter pylori infection and the
risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-31.
117. Nomura A, Stemmermann G, Chyou P. Helicobacter pylori infection and gastric
carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;
325:1132-6.
118. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. Helicobacter pylori infection and the
development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
119. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to
infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607-
15.
120. El-Omar E, Carrington M, Chow W. Interleukin-1 polymorphisms associated
with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404:398-402.
121. Lu W, Pan K, Zhang L. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN,
IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a
Chinese population. *Carcinogenesis* 2005; 26:631-6.
122. El-Omar E, Rabkin C, Gammon M. Increased risk of noncardia gastric cancer
associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms.
Gastroenterology 2003; 124:1193-1201.

123. Rad R, Dossumbekova A, Neu B. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2004; 53:1082-9.
124. Ding S, Minohara Y, Fan X. *Helicobacter pylori* infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2007; 75:4030-9.
125. Xia H, Talley N. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:16-26.
126. Moss S, Calam J, Agarwal B. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38:498-501.
127. Wagner S, Beil W, Westermann J. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: offence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology* 1997; 113:1836-47.
128. Jones N, Day A, Jennings H, Sherman P. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun* 1999; 67:4237-42.
129. Correa P, Miller M. *Helicobacter pylori* and gastric atrophy-cancer paradoxes. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1731-2.
130. Lauwers G, Scott G, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1994; 73:2900-4.
131. Peek RM J, Moss S, Tham K. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:863-8.
132. Müller A. Multistep activation of the *Helicobacter pylori* effector CagA. *J Clin Invest* 2012; 122:1192-5.
133. Houghton J, Stoicov C, Nomura S. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306:1568-71.
134. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85:474-8.

135. Lee S, Kang D, Shim K. 46. Lee SA, Kang D, Shim KN, et al. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003; 13:162-8.
136. Toyoda T, Tsukamoto T, Hirano N. Synergistic upregulation of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric mucosa of Mongolian gerbils by a high-salt diet and *Helicobacter pylori* infection. *Histol Histopathol* 2008; 23:593-9.
137. González C, López-Carrillo L. *Helicobacter pylori*, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:6-14.
138. Li Z, Ying X, Shan F, Ji J. The association of garlic with *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2018; 23:12532-15.
139. Kwon H, Won Y, Nam K. Vitamin D₃ upregulated protein 1 deficiency promotes N-methyl-N-nitrosourea and *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis in mice. *Gut* 2012; 61:53-63.
140. Sobala G, Schorah C, Sanderson M. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97:357-63.
141. Correa P. Plasma vitamin concentrations in patients with intestinal metaplasia and in controls. UK Subgroup of the ECP-EURONUT-IM Study Group. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1:177-9.
142. Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:270-82.
143. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2009; 136:1234-41.
144. Hansson L, Nyrén O, Hsing A. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335:242-9.
145. Tsugane S, Kabuto M, Imai H. *Helicobacter pylori*, dietary factors, and atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality. *Cancer Causes Control* 1993; 4:297-305.

146. Lu H, Hsu P, Graham D, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005; 128:833-48.
147. Brenner H, Arndt V, Stürmer T. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88:274-9.
148. El-Omar E, Oien K, Murray L. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118:22-30.
149. Clark E, Ledbetter J. How B and T cells talk to each other. *Nature* 1994; 367:425-8.
150. Lydyard P, Grossi C. Secondary lymphoid organs and tissues. In: *Immunology*, Roitt I, Brostoff J, London 1996; 4:31-3
151. D'Elis M, Amedei A, Manghetti M. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999; 117:1105-12.
152. Zucca E, Bertoni F, Roggero F. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998; 338:804-10.
153. Wotherspoon A, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, RIsaacson P. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338:1175-84.
154. Lin W, Tsai H, Kuo S. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res* 2010; 70:5740-8.
155. Stolte M, Kroher G, Meining A. A comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:28-33.
156. Morgner A, Lehn N, Andersen L. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118:821-8.
157. Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A. *Helicobacter pylori* and the risk of colonic adenomas. Colorectal Adenoma Study Group. *Digestion* 1999; 60:210-5.

158. Epplein M, Pawlita M, Michel A. Helicobacter pylori protein-specific antibodies and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:1964-74.
159. Stolzenberg-Solomon R, Blaser M, Limburg P. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:937-41.
160. Xiao M, Wang Y, Gao Y. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8:75559-9.
161. Risch H, Yu H, Lu L, Kidd M. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:502-5.
162. Risch H. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:948-60.
163. Chang J, Tsai C, Chen L. Medical risk factors associated with cholangiocarcinoma in Taiwan: a population-based case-control study. *PLoS One* 2013; 8:69981-7.
164. Segura-López F, Güitrón-Cantú A, Torres J. Association between Helicobacter spp. infections and hepatobiliary malignancies: a review. *World J Gastroenterol* 2015; 21:1414-23.
165. Ciociola A, McSorley D, Turner K. Helicobacter pylori infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1834-40.
166. Tytgat G, Langenberg W, Rauws E, Rietra P. Campylobacter-like organism (CLO) in the human stomach. *Gastroenterology* 1985; 88:1620-9.
167. Bytzer P, Teglbjaerg P, Group. DUS. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis--results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1409-16.
168. Harris A, Gummett P, Phull P. Recurrence of duodenal ulcer after Helicobacter pylori eradication is related to high acid output. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:331-4.

169. Marshall B, McGeachie D, Rogers P, Glancy R. Pyloric Campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142:439-44.
170. Borody T, George L, Brandl S. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1154-7.
171. Dwyer B, Sun N, Kaldor J. Antibody response to Campylobacter pylori in an ethnic group lacking peptic ulceration. *Scand J Infect Dis* 1988; 20:63-8.
172. Leoci C, Ierardi E, Chiloiro M. Incidence and risk factors of duodenal ulcer. A retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:104-5.
173. Hopkins R, Girardi L, Turney E. Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110:1244-52.
174. El-Omar E, Penman I, Ardill J. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109:681-91.
175. El-Omar E, Penman I, Dorrian C. Eradicating Helicobacter pylori infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993; 34:1060-5.
176. McColl K. Helicobacter pylori: clinical aspects. *J Infect* 1997; 34:7-13.
177. Gillen D, el-Omar E, Wirz A. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from Helicobacter pylori-infected healthy subjects. *Gastroenterology* 1998; 114:50-7.
178. Moss S, Legon S, Bishop A. Effect of Helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 1992; 340:930-2.
179. Moss S, Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer: effect of eradication of Helicobacter pylori. *Gut* 1993; 34:888-92.
180. Hogan D, Rapier R, Dreilinger A. Duodenal bicarbonate secretion: eradication of Helicobacter pylori and duodenal structure and function in humans. *Gastroenterology* 1996; 110:705-16.
181. Wyatt J, Rathbone B, Dixon M, Heatley R. Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987; 40:841-8.

182. Hamlet A, Thoreson A, Nilsson O. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in *cagA* genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1999; 116:259-68.
183. Peura D. Ulcerogenesis: integrating the roles of *Helicobacter pylori* and acid secretion in duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:8-13.
184. Konturek P, Ernst H, Konturek S. Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997; 40:463-9.
185. Blaser M. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:73-7.
186. Yamaoka Y. Roles of the plasticity regions of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal pathogenesis. *J Med Microbiol* 2008; 57:545-53.
187. Strömberg E, Edebo A, Lundin B. Down-regulation of epithelial IL-8 responses in *Helicobacter pylori*-infected duodenal ulcer patients depends on host factors, rather than bacterial factors. *Clin Exp Immunol* 2005; 140:117-25.
188. Martin D, Montgomery E, Dobek A. *Campylobacter pylori*, NSAIDS, and smoking: risk factors for peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1268-72.
189. Gisbert J, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:791-815.
190. Chan F, Sung J, Chung S. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350:975-9.
191. Franceschi F, Annalisa T, Teresa D, Giovanna D, Laniro G, Franco S. Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):12809-17.
192. Wintrobe M, Maxwell M. *Wintrobes Clinical Haematology*, 2004; 11(1):29-34.
193. Kùltürsoy H. Aterosklerozun Patogenezi, Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma. 2001: 32-60.
194. Angie S, Brown Ying H, Adam dB, Heather B, Julie B, Roy S, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet change in human diabetes and atherosclerosis. *Arteriol Tromb and Vasc Bio* 1997;17:802-7.

195. Rao A, Goldberg R, Walsh P. Platelet coagulant activities in diabetes mellitus, Evidence for relationship between platelet coagulant hyperactivity and platelet volume, *J Lab Clin Med* 1984;103(1):82-92.
196. Papanas N, Symeonidis G, Malteoz E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Platelets* 2004; 15(8): 475-8.
197. Dow R. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Aust J Med Sci* 1994; 15:12-5.
198. Bancroft A, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Platelets* 2000;11(7):379-87.
199. Bath PMW, Butterworth RJ. Platelet Size: measurement, physiology and vasculer disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.
200. Trowbridge E, Reardon D, Hutchinson D, Pickering C. The routine measurement of platelet volume: a comparison of light-scattering and aperture-impedance Technologies. *Clin Phys Physiol Meas* 1985; 6:221-238.
201. Martin J, Penington D. The relationship between age and density of circulating Cr51 labelled platelets in the sub-human primate. *Thromb Res* 1983; 30:157-64.
202. Symth D, Martin J, Michalis L, Bucknall C, Jewitt D. Influence of Platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenozis. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:361-7.
203. Endler G, Immelsch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C. Mean platelet volume is an independent risk factor for myokardial infarction but not for coronary arter disease. *Br J Haematol* 2002; 117:399-404.
204. Bessman J, Williams L, Gilmer P. Platelet size in health and hematologic disease. *Am J Clin Pathol* 1982; 78:150-3.
205. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25(1):4-7.
206. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul, Tayf Ofset 2001; 2:165-71.

207. Acbay O, Celik A, Gündoğdu S. Does *Helicobacter pylori*-induced gastritis enhance food-stimulated insulin release? *Dig Dis Sci* 1996;41(7):1327-31.
208. Moss S, Legon S, Bishop A, Polak J, Calam J. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 1992;340:930-2.
209. Svenson K, Pollare T, Lithell H, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988;37:125-30.
210. Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones. *J Gastroenterol* 2002;37(2):77-86.
211. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2005;50:2090-3.
212. Gillum R. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Med Assoc* 2004;96(11):1470-6.
213. Park S, Jeon W, Kim S, Kim H, Park D, Cho Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters. *J Natl Med Assoc* 2005;97(4):508-13.
214. Chen TP, Hung HF, Chen MK, Lai HH, Hsu WF, Huang KC, et al. *Helicobacter Pylori* Infection is Positively Associated with Metabolic Syndrome in Taiwanese Adults: a Cross-Sectional Study. *Helicobacter*. 2015;20(3):184-91.
215. Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Mirzaei A, Parham M, Norouzinia M, Vafae R. Effect of *Helicobacter pylori* on metabolic syndrome parameters in diabetic patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9:36-41.
216. Dogan Z, Sarikaya M, Ergul B, Filik L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;4:242-5.
217. Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas F, Selek S. Insulin resistance in *H pylori* infection and its association with oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2006;12(42):6865-8.

218. Kayar Y, Pamukçu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, İlhan A, Kocaman O. Relationship between *Helicobacter pylori* infections in diabetic patients and inflammations, metabolic syndrome, and complications. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:290128.2
219. Ando T, Ishikawa T, Takagi T, Imamoto E, Kishimoto E, Okajima A, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter* 2013;18(2):158-64.
220. Devaraj S, Rosenson R, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33(2):431-53.
221. Tamura T, Morita E, Kawai S, Sasakabe T, Sugimoto Y, Fukuda N, et al. No association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus among a general Japanese population: a cross-sectional study. *Springer Plus* 2015;4:602.
222. Naja F, Nasreddine L, Hwalla N, Moghames P, Shoaib H, Fatfat M, et al. Association of *H. pylori* infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Helicobacter* 2012;17(6):444-51.
223. Shin DW, Kwon HT, Kang JM, Park JH, Choi HC, Park MS, et al. Association between metabolic syndrome and *Helicobacter pylori* infection diagnosed by histologic status and serological status. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(10):840-5.
224. Eshraghian A. The continuous story of *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: this time in Japan. *Helicobacter* 2010;15(2):160-1.
225. Malamug LR, Karnchanasorn R, Samoa R, Chiu KC. The role of *Helicobacter pylori* seropositivity in insulin sensitivity, beta cell function, and abnormal glucose tolerance. *Scientifica* 2004;2014:870165-1155.