



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE BAŞVURAN HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ SIKLIĞI

Dr. Abdullah SAKMAN
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yasemin BAYRAM

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE BAŞVURAN HASTALARDA
HELICOBACTER PYLORİ SIKLIĞI**

Dr. Abdullah SAKMAN
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yasemin BAYRAM

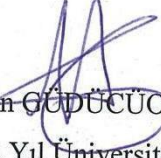
VAN-2019

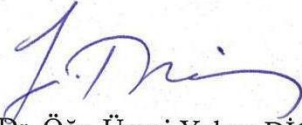
Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı (BAPB) Araştırma Fonu tarafından TYL-2016-5477 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Dr. Abdullah SAKMAN tarafından hazırlanan “*Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Hastalarda Helicobacter Pylori Sıklığı*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/07/2019



Prof. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Başkanı


Dr. Öğr. Üyesi Yalçın DİCLE
Muş Alparslan Üniversitesi
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Yasemin BAYRAM
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi



Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.


Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Hastalarda Helicobacter Pylori Sıklığı*” başlıklı tezim; bilimsel ahlâk ve değerlere uygun olarak tarafımdan hazırlanmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı : Abdullah SAKMAN
Tarih : 24.06.2019
İmza :

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında ve tezimi hazırlamam aşamasında desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Yasemin BAYRAM'a teşekkür ederim.

Akademik katkılarıyla ve tezimi hazırlamam sürecindeki destekleriyle bana yardımını esirgemeyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Mehmet PARLAK'a teşekkür ederim.

ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU'na teşekkür ederim.

Yönlendirmeleriyle bana yardımcı olan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine teşekkür ederim.

Bu tezim için yaptığım araştırmada beni mali olarak destekleyen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına (BAPB) teşekkür ederim.

ÖZET

Sakman A. Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Hastalarda Helicobacter Pylori Sıklığı. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıp Programı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu dünyada oldukça sık görülmektedir. *H. pylori*'nin görülme sıklığı, özellikle düşük sosyo-ekonomik durum, sağlık önlemlerinin yetersizliği, toplu yaşam koşulları ve su kaynaklarındaki sorunlarla ilişkili olarak artış göstermektedir. *H. pylori* ile enfekte ve aşırı asit salgılanması olan kişiler mide ülseri, mide kanseri ve duodenum ülseri açısından büyük risk taşırlar. Özellikle mide kanseri açısından *H. pylori* tanısı konup antimikrobiyal tedavi ile eradike edilen hastalarda kanser riski büyük oranda azalmaktadır. Çalışmada *H. pylori* tespit edilen kişilerin Gastroenteroloji Kliniğine yönlendirilmesi ve ileri tetkikler uygulanması neticesinde, teşhisin kesinleştirilmesi ve erken teşhis konulması suretiyle, tedavi planına katkı sağlanması amaçlanmıştır. Van il merkezinde bulunan Aile Sağlığı Merkezimize başvuran hastalardan rastgele seçilen 189'u kadın, 129'u erkek, 17-83 yaş aralığındaki (yaş ortalaması 45.24) 318 kişi üzerinde yapılan bu çalışmamızda; girişimsel olmayan (non-invaziv) testlerden özgüllüğü %100, duyarlılığı %98.8, doğruluğu %98.9 olan gaita hızlı antijen kaset testi kullanıldı. Çalışma sonunda hastaların gastrik şikâyetlerinin olup/olmadığı, *H. pylori* mikrobuna etki eden ilaç kullanımının olup-olmadığı cinsiyet, yaş ve test sonucu bilgilerinin SPSS programı yardımı ile istatistik çalışması yapılarak sonuçlar değerlendirildi. Çalışmamızda 75'i(%58.1) kadın ve 54'ü (%41.9) erkek olmak üzere 129 (%40.6) kişinin dışkısında *H. pylori* pozitif olarak tespit edildi. Cinsiyetlerin kendi içindeki test sonucu pozitifliği oranı açısından; kadınların %39.7'sinde ve erkeklerin %41.9'unda *H. pylori* pozitif olarak tespit edildi. *H. pylori* pozitif olanların yaş aralığının 17-74 ve yaş ortalamasının 45.90 olduğu ve yaşın ilerlemesine paralel olarak *H. pylori* pozitifliğinin de artış gösterdiği, 17-25 yaş grubunda % 36.6, 26-45 yaş grubunda % 38.4, 46-65 yaş grubunda %43.3 ve 65-83 yaş grubunda ise %41.4 olduğu; bu durumda en yüksek oranın 46-65 yaş grubunda (%43.3) olduğu sonraki yaş gruplarında ise biraz azaldığı tespit edildi. Test sonucu pozitif olanların 91'inde (%70.5) gastrik şikâyetlerin olduğu gözlemlendi. *H. pylori* antijen pozitifliği oranının erkek ve kadınlarda birbirine yakın olması nedeniyle herhangi bir cins lehine *H. pylori*'ye yatkınlık durumundan söz edilemez. *H. pylori* her yaşta görülebilir ve yaş ilerlemesine paralel olarak artış gösterir. Ülkemizde yapılmış diğer çalışmalar ile kıyas edildiğinde bu çalışmamızda *H. pylori* pozitifliğinin düşük olması önemlidir. Gastrik şikâyeti olan kişilerde test pozitiflik oranı daha yüksektir. PPI kullanımının *H. pylori* eradikasyonu üzerinde etkisi açıktır. Toplumumuzda genel olarak ilaç kullanımı özelde de antimikrobiyal ve PPI (Proton Pompa İnhibitörü) grubu ilaç kullanımı çok yaygındır ve bu sebeple *H. pylori*'nin farkında olmadan istem dışı olarak tedavi edilmiş olması muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler:Gastro-Özafageal Reflü, Helicobacter Pylori, Hızlı Gaita Antijen Test, Mide Kanseri

ABSTRACT

Sakman A. The Frequency of Helicobacter Pylori in Patients Admitted to Family Health Center. Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Medical Department of Microbiology, Medical Program, M.Sc. Thesis, Van, 2019. Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is very common in the world. The incidence of *H. pylori* increases, particularly in relation to low socio-economic status, inadequate health measures, collective living conditions and problems in water resources. People infected with *H. pylori* and with excessive acid secretion carry a great risk of gastric ulcer, gastric cancer and duodenal ulcer. Especially in patients with gastric cancer diagnosed with *H. pylori* and eradicated with antimicrobial therapy, the risk of cancer is greatly reduced. In this study, it was aimed to contribute to the treatment plan by finalizing the diagnosis and making early diagnosis as a result of referring the people with *H. pylori* to the Gastroenterology Clinic and applying further tests. In this study conducted on 318 individuals (189 female, 129 male, 17-83 years) (mean age 45.24) randomly selected from the patients who applied to our Family Health Center in Van city center; Fecal fast antigen cassette test with specificity of 100%, sensitivity of 98.8% and accuracy of 98.9% was used from non-invasive tests. At the end of the study, whether the patients had gastric complaints, whether or not drug use affecting *H. pylori* microbe, gender, age and test result information were analyzed by SPSS program and the results were evaluated. In our study, *H. pylori* was found to be positive in the feces of 129 (40.6%) of whom 75 (58.1%) were female and 54 (41.9%) were male. In terms of the test result positivity ratio of the genders themselves; *H. pylori* was found to be positive in 39.7% of women and 41.9% of men. The age range of those who were positive for *H. pylori* was 17-74 and the mean age was 45.90, and *H. pylori* positivity also increased in parallel with the advancement of age. 43.3% in the 46-65 age group and 41.4% in the 65-83 age group; In this case, the highest rate was in the 46-65 age group (43.3%), but it was found to decrease slightly in the following age groups. Gastric complaints were observed in 91 (70.5%) of the positive test results. Since *H. pylori* antigen positivity rate is close to each other in men and women, there is no possibility of susceptibility to *H. pylori* in favor of any gender. *H. pylori* can be seen at any age and increases with age progression. When compared with other studies conducted in our country, it is important to have low *H. pylori* positivity in this study. Test positivity rate is higher in people with gastric complaints. The effect of PPI use on *H. pylori* eradication is clear. In our society, drug use in general and in particular the use of antimicrobial and PPI (Proton Pump Inhibitor) drugs are very common, and it is possible that *H. pylori* was unintentionally treated.

Key Words: Gastric Cancer, Gastro-Esophageal Reflu, Helicobacter Pylori, Rapid Stool Antigen Test

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Helicobacter Pylori'nin Tarihçesi	2
2.2. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları.....	3
2.3. Sınıflandırma.....	5
2.4. Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri.....	5
2.4.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri	5
2.4.2. Hücre duvarı yapısı.....	6
2.4.3. Hareket.....	7
2.4.4. Genomik özellikler	8
2.5. Üreme ve Kültür Karakterleri	9
2.5.1. Üreme özellikleri	9
2.5.2. İn-vitro şartlarda üreme	10
2.6. Patogenez ve Virulans Faktörleri.....	11
2.6.1. Bakteriye ait faktörler	13
2.6.2. Hastaya ait faktörler.....	18
2.7. H.Pylori Enfeksiyonlarında Laboratuvar Tanı	19
2.7.1. Non-invaziv testler	20
2.7.2. İnvaziv testler	23
2.7.3. Moleküler tanı yöntemleri	27
2.8. H.Pylori'nin Yaptığı Hastalıklar	29

2.8.1. Akut enfeksiyon.....	29
2.8.2. Gastrit	30
2.8.3. Gastrik ülser.....	31
2.8.4. Duodenal ülser.....	31
2.8.5. Gastrik karsinoma.....	31
2.8.6. MALT lenfoma (Mucosa-Associated Lymphoid Tumors)	32
2.8.7. Gastro-özefageal reflü hastalığı (GÖRH).....	33
2.8.8. Fonksiyonel dispepsi	34
2.8.9. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklar	34
2.9. Helicobacter Pylori Enfeksiyonlarında Tedavi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Materyal	38
3.1.1. Çalışma gurubu.....	38
3.1.2. Kullanılan araçlar	38
3.2. Metod	38
3.2.1. Çalışma metodu	38
3.2.2. İstatistik-analiz metodu.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Çalışmaya Dâhil Edilen Kişiler Hakkında Bilgiler.....	41
4.2. Test Sonucu * Cinsiyet İlişkisi.....	41
4.3. Test Sonucu * Gastrik Şikâyet.....	42
4.4. Test Sonucu * İlaç Kullanımı.....	43
4.5. Yaşa Göre Karşılaştırma Sonuçları.....	44
4.6. Cinsiyet * gastrik şikâyet	46
4.7. Cinsiyet * ilaç kullanımı	47
4.8. Gastrik şikâyet * ilaç kullanımı	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
6. KAYNAKLAR	55
7. ÖZGEÇMİŞ	58
8. EKLER.....	59
8.1. Etik Kurul Onayı.....	59
8.2. Tez Orjinallik Raporu	61

SİMGELER ve KISALTMALAR

Cag	: Cytotoxin Associated Gene
cagPI	: Cytotoxin Associated Gene Pathogenicity Island
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
IARC	: International Agency for Research on Cancer
kD	: Kilo Dalton
LacNAc	: N-Acetylactosamine
LPS	: Lipo Poli Sakkarit
MALT	: Mucosa-Associated Lymphoid Tumors
ORF	: Open Reading Frame
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PCR-AFLP	: PCR-Amplified Fragment Length Polymorphism
PCR-RFLP	: PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökositler
PPI	: Proton-Pompa İnhibitörleri
RAPD	: Random Amplification of Polymorphic DNA
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
RIBA	: Recombinant Immunoblotting Assay
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
Vac	: Vacuolating Cytotoxin

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Helicobacter pylori hızlı antijen testi; Pozitif sonuç örneği 40
Şekil 2. Helicobacter pylori hızlı antijen testi; Negatif sonuç örneği..... 40



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmaya dâhil edilen kişiler hakkında bilgiler.....	41
Tablo 2. Test sonucu ile cinsiyet ilişkisi	42
Tablo 3. Test sonucu ile gastrik şikâyet ilişkisi	43
Tablo 4. Test sonucu ile ilaç kullanımı karşılaştırması.....	44
Tablo 5. Yaşa göre test sonucu, gastrik şikâyet ve ilaç kullanımı karşılaştırması	45
Tablo 6. Yaş gruplarına göre test sonucu.....	45
Tablo 7. Cinsiyet gastrik şikâyet ilişkisi	46
Tablo 8. Cinsiyet ilaç kullanımı karşılaştırması.....	47
Tablo 9. Gastrik şikâyet ilaç kullanımı karşılaştırması	48

1. GİRİŞ

Helicobacter pylori; belli dokuları tutma eğilimi göstererek, insanlar ve birtakım primatlarda midenin hemen hemen tüm bölgelerinde (antrum, kardia ve korpus bölgeleri ile mide hücre metaplazisine rastlanan duodenum da dâhil midedeki tüm bölgelerde), yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden enfeksiyon hastalıklarına sebep olan, spiral-kıvrık veya virgül şeklinde mikroaerofilik gram negatif bir bakteridir (Yılmaz, 2004; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011).

H. pylori; enfekte bireylerde mide mukozası tutulumunda genellikle semptom vermeden yerleşim gösterir. Bununla birlikte, korpus bölgesindeki yerleşimi ile ülser olmayan karın ağrısı şeklinde semptom verir. Antrumdaki kolonizasyonu sonucunda da duodenal ülsere sebep olmaktadır. Ayrıca akut gastrit, atrofik gastrit, kronik aktif gastrit, gastrik adenokarsinomlar ve Mukoza ile ilişkili Lenfomalar (MALT Lenfomalar) görülebilir (Yılmaz, 2004; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011; Çalışkan ve Kocazeybek, 2013).

H. pylori enfeksiyonlarının kronik olarak görüldüğü hastalarda; Gastro-özefagal Reflü ve atrofik gastrit ile ilintili olarak B vitamini emilimindeki yetmezlik sonucu non-hemorajik anemiler, B-lenfosit aktivitesine bağlı olarak immün trombositopenik purpura gibi bazı ekzotik otoimmün hastalıklar görüldüğü bildirilmiştir (Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011).

Bu çalışma ile toplumda *Helicobacter Pylori* sıklığı ölçülmesi amaçlanmaktadır. *H. pylori* tanısı konulup antimikrobiyal tedavi ile *H. pylori*'nin eradike edilmesi özellikle mide kanseri açısından büyük önem taşır. Böylelikle araştırma esnasında *H. pylori* tespit edilen kişilerin Gastroenteroloji Kliniğine yönlendirilmesi ve ileri tetkikler uygulanması neticesinde, teşhisin kesinleştirilmesi ve erken teşhis konulması suretiyle, tedavi planına katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Helicobacter Pylori*'nin Tarihçesi

H. pylori'nin de önemli oranda sebep olduğu gastroduodenal hastalıklar ile tıp biliminin ilişkisi çok eskilere dayanmaktadır. *H. pylori*'nin insanoğlunun gelişiminden çok uzun zaman önce, tahminen yüz milyon yıl önce, ilk primatlar ve memeli büyük canlılarda midenin mukozasında yerleşik ve buradaki florayı oluşturan bu canlılardaki temel bakteriler arasında yer aldığı tahmin edilmektedir. Kolomb öncesi yerleşik Güney Amerikan yerlerinden izole edilen suşlarla yapılan genetik çalışmalarda, Asya kökenli genotip ile uyumlu *H. pylori*'ye ait suşların gösterilmesi, insanlarda bu mikroorganizmanın midenin mukozasına kolonize olmasının, insanların kıtalar arası ilk göçlerinin Bering boğazından geçmesi ile irtibatlı olmak üzere, tahminen 11-13 bin yıllık bir geçmişe dayandığını göstermiştir (Topçu ve ark., 2008).

H. pylori'nin, yüzyıldan daha uzun süredir insanın mide salgıları içinde var olduğu bilinmesine karşın, peptik ülserler, kronik aktif gastrit ve gastrik adenokarsinomu arasındaki bağlantısı ancak 30-40 yıl önce anlaşılabilmiştir (Altındış ve Özdemir, 2003; Tünger, 2008; Topçu, 2008).

Avustralya'lı patolog *Robin Warren* 1979 yılında incelediği gastrik biyopsi örneklerinde kıvrık bakterileri tespit etmiş ve böylece *H. pylori* ile gastroduodenal hastalıklar arasında bir irtibat olduğunu keşfetmiştir. Yakın çalışma arkadaşı olan *Barry Marshall*'da 1982 yılında bu bakteriyi kültür ortamında üretmeyi başarmıştır. Bu iki araştırmacı 4 yıla yakın devam ettirdikleri çalışmalarını 1983 yılında *Lancet* dergisinde yayınladıkları makaleleri ile Tıp dünyasına duymuşlardır. Bu iki araştırmacı başlangıçta bu bakteriyi morfolojik özellikleri yönünden Kampilobakterlere benzettikleri için *Campylobacter-like mikroorganizm* (CLO) olarak tanımlamışlar ve bu mikroorganizmanın özellikle antrum bölgesinde görülen gastrit ve ülser ile etyolojik irtibatlı olduğunu bildirmişlerdir. *Goodwin* (1989) yaptığı genotipik ve fenotipik çalışmalar ile bu bakterilerin benzer fenotipik özelliklere sahip *Campylobacter*, *Flexispira* ve *Wolinella* genusuna ait olmadığını göstermiştir. İn-vivo şartlardaki helikal görüntüsü ve çoğunlukla mide pilor bölgesinden izole edilmeleri sebebiyle, 1989 yılında

bu araştırmacıların önerileri doğrultusunda bu bakteri “*Helicobacter Pylori*” olarak adlandırılmıştır. 1991 yılında daha geniş hasta grupları ile yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, bu mikroorganizmanın gastrik adenokarsinomlar ve mide lenfomaları (MALT) ile ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmaların bulgularına dayanarak 1994 yılında Dünya Sağlık rgt (DSÖ)’nn bir dalı olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (*International Agency for Research on Cancer-IARC*) *H. pylori*’yi Tip I karsinojen olarak tanımlamıştır (Ustaçelebi ve ark., 1999; Altındış ve zdemir, 2003; Yılmaz, 2004; zden, 2006; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; şimşek ve Binicier, 2011; alışkan ve Kocazeybek, 2013).

B.J.Marshall ve R.Warren H. pylori ile ilgili çalışmaları sebebiyle 2005 yılında Nobel Tıp dlne layık görülmüşlerdir.

2.2. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

H. pylori enfeksiyonları dünyada oldukça yaygın görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde erişkin yaş grubunun yaklaşık %50’si, gelişmekte olan ülkelerde ise daha yüksek oranda *H. pylori* enfeksiyonu görülür. *Helicobacter pylori*’nin insanlar dışında birtakım primatlarda da varlığı gösterilmiştir. Fakat esas rezervuarı insandır. Kalabalık yaşam, sağlıklı beslenme imknlarından mahrum olma, hijyen koşullarındaki olumsuzluklar ve düşük sosyo-ekonomik koşullar, enfeksiyon oranında artışa sebep olmaktadır. Enfeksiyona yakalanma oranları yaşın ilerlemesi ile birlikte giderek artmaktadır. Mikroorganizmanın bulaşma yolları tam olarak tespit edilmiş değildir. Muhtemel bulaş yolunun oral-oral ve/veya fekal-oral olduğu düşünülmektedir. Hijyen koşullarının kötü olduğu yerlerde, rehabilitasyon merkezi ve bakım evi gibi kalabalık insan topluluklarının yařadđı koşullarda bu enfeksiyonun prevalansının yüksek olması bakterinin fekal-oral yolla bulaştığı düşüncesine sevk etmektedir. Diş plaklarından retilbilmesi, tükürükte PCR tekniği ile genetik materyalin gösterilmiş olması oral-oral yolla da bulaşabildiğini dşndrmştir. pşme ve cinsel ilişki sırasında bulaş olması ihtimal dhilinde ise de yapılan çalışmalarda henüz kanıtlanmamıştır. Çok sık olmasa da iyi temizlenmemiş endoskoplarla iatrojenik yolla insandan insana da bulaşabilmektedir. st GIS endoskopik işlemlerde %1-3 oranında geçiş olduğu bildirilmiştir. Mesleki risk grupları arasında gastroenterologlar ve endoskopistler sayılmaktadır. Son yıllarda diş

hekimleri de bu gruba dâhil edilmiştir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, bulaştan kontamine sular sorumlu tutulmaktadır. Tükürük, mide salgıları, dışkı, kontamine yiyecekler de diğer olası bulaş yolları. Kedilerde de *H. pylori*'nin saptanmış olması, bulaşta evcil hayvanların da rolünün olabileceği ihtimalini akla getirmektedir (Ustaçelebi ve ark., 1999; Altındış ve Özdemir, 2003; Özden, 2006; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011; Çalışkan ve Kocazeybek, 2013; Syam ve ark., 2015).

H. pylori'nin insidans ve prevalansı yaşa göre ve ülkelerin gelişmişlik oranlarına göre ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Genel prevalans, küresel olarak bir coğrafi bölgeden diğerine değişmekte olup, esas olarak gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki prevalans oranı % 60-85 arasında değişirken, gelişmiş ülkelerde ise sosyo-ekonomik durum, kişisel hijyene yönelik çalışmalar ve yapılan isabetli eradikasyon çalışmaları ile bu oran % 10-30 seviyesine kadar düşürülmüştür. Prevalans oranı gelişmekte olan ülkelerde yaşa bağlı olarak da değişkenlik göstermektedir. Genel olarak yaşın ilerlemesi ile birlikte değişen oranlar; 0-5 yaş arasında %5, 30 yaş civarında %25 ve 60 yaş üzerinde ise %50'ler civarında seyretmektedir. *H. pylori* mide kolonizasyonu görülen taşıyıcıların en az %20'sinde 10 yıl içerisinde semptomatik bir hastalığın şekilleneceğini ve bakterinin eradike edilmemesi halinde hastaların %2-4'ünde 10 yıl içerisinde, klinik tablonun mide kanserlerine dönüşebileceğini göstermektedir (Ustaçelebi ve ark., 1999; Altındış ve Özdemir, 2003; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011; Çalışkan ve Kocazeybek, 2013; Syam ve ark., 2015).

H. pylori genellikle anneden bebeğe bulaş yolu ve çocukluk döneminde de aile içinde bulaş yolu ile kazanılmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunun enfekte annelerin çocuklarında, enfekte olmayanlara kıyasla beş kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Çocukluk dönemi içinde midede birçok genotipik suş kolonize olabilir. Fakat suşların önemli bir bölümü spontan olarak eradike edilir. Ayrıca mide mukozasına ve konaktaki immün sisteme uyum sağlayan suşlar, anneden geçerek, konakta kalıcı kolonizasyon gösterebilir (Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011).

2.3. Sınıflandırma

Memelilerin sindirim sistemlerinden izole edilen birçok sarmal gram negatif bakteri, ilk olarak kampilobakter olarak sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflama mikroskopik yapı benzerliklerine, ortak mikroaerobik üreme gereksinimlerine ve benzer ekolojik davranışlarına göre yapılmıştır. Ancak 16S rRNA genlerinin dizi analizleri sonucunda *H. pylori*'nin başka bir cins içinde yer aldığı anlaşılmıştır. *H. pylori* sınıflandırmada *Helicobacteraceae* ailesi içinde, *Helicobacter* genusunun bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır. Bu genusun *H. pylori* dışında insan, kedi, köpek, domuz ve kemiricilerde 20 den fazla isimlendirilmiş, en az 35-40 civarında da isimlendirilmeyi bekleyen çok sayıda yeni türü tanımlanmıştır. (Ustaçelebi ve ark., 1999 ; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğlu ve ark., 2009).

Konaktaki doku tutulumları ve yerleşim yerleri gözününe alınarak; mide (Gastrik) ve karaciğer/barsak (Enterohepatik) suşları olmak üzere 2 grup içinde sınıflandırmıştır. Gastrik grup içinde *H. pylori* ve *H. heilmannii tip-1 (Gastrospirillum hominis)* sayılabilir. İnsanlarda, *H. pylori* dışında, *H. heilmannii tip-1 (Gastrospirillum hominis)*'de yüksek oranda midede kolonize olabilmektedir. Bu suşun MALT lenfoma ile ilişkili olabileceği, eradikasyon tedavisinden sonra hastalardaki klinik cevaba dayanarak iddia edilmiştir. İshalli, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar ve bakteriyemik hastalarda çok düşük olanlarda bile olsa (%.001-6) *H. winghamensis*, *H. Canis*, *H. salomonis*, *H. fennelliae*, *H. pullorum*, *H. cinadei*, *H. canadensis*, *H. felis*, *H. westmead*, ve *H. rappini* gibi enterohepatik helikobakter türleri izole edilmiştir (Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğlu ve ark., 2009).

2.4. Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri

2.4.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri

H. pylori; kısa sarmallı, virgül, S, spiral veya martı, kıvrık şeklinde, 0.3-1.0 x 1.5-10 µm boyutlarında, üreaz-katalaz-oksidad pozitif, spor oluşturmeyen, kapsülsüz, gram negatif çomak bir bakteridir. Tek uçtan 4-7 flagellası olan bu mikroorganizma hareketli bir bakteridir. Bakterideki dış membran bir örtü şeklinde devam ederek flajelleri tamamen kaplar. Flagella, hareket kabiliyeti verir ve mide epitel hücrelerinin

üstündeki mukus tabakası gibi viskoz çözeltilerde hızlı harekete izin verir. Gastrointestinal sistemin diğer birçok patojenin aksine, fimbrial adezyonlardan yoksundur. Dokudan hazırlanmış preparatlarda morfolojik özellikleri daha karakteristik iken, besiyeri yayma preparatlarında, bakterinin kıvrımları kısmen kaybolmuş, ince çomak şeklindeki görünüm daha sık görülür. Bakterinin biyokimyasal özellikleri genellikle değişmez. Ancak nokta mutasyonlar gelişmesi nedeniyle genetik yönden oldukça polimorf bir davranış sergilerler. Yapılan çalışmalar sonucunda şahsın farklı *H. pylori* suşları ile enfekte olabilmesinin muhtemel olduğu gösterilmiştir. Bakterinin antibiyotik ile karşılaşma, aşırı oksijenlenme ve dezenfektanlara maruz kalma gibi olumsuz durumlarda, yuvarlak, kokoid dormant formları oluşur. Başarısız tedavilerden sonra ortaya çıkan reaktivasyonlardan mesul olan bu formlar; metabolik açıdan aktif ve canlı olmalarına rağmen kültür ortamlarında üretilemezler. *Helicobacterler* geleneksel *klasik Gram Boyama* yöntemiyle soluk olarak gözlenirler. Bu sebeple daha iyi gözlemlemek için *Karbol Fuksinin* zıt boya olarak kullanıldığı Gram boyama yöntemi kullanılmalıdır. Biyopsi örnekleri *Giemza* ve *Wartin Stary* gümüşleme yöntemi ile de boyanarak incelenebilir. Gram negatif bir bakteri olmasına karşılık bakteri hücre duvarı, mikroorganizmanın konağa adaptasyonuna ve adezyona uygun hale getirilmiştir (Dunn ve ark., 1997; Ustaçelebi ve ark., 1999; Altındış ve Özdemir, 2003; Kusters ve ark., 2006; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğlu ve ark., 2009).

2.4.2. Hücre duvarı yapısı

H. pylori'nin hücre duvarı gram negatif hücre duvarı yapısındadır. Hücre duvarı; dış membran (10-30 nm kalınlığında), periplazmik aralık (enzimlerin depolandığı, protein sentezinde etkili bir alan) ve iç membrandan (üç katmanlı-stoplazmik membran) oluşur. Dış membranda; antijenik özellik gösteren Lipopolisakarid (LPS) ile halka şeklinde duvara bağlı üreaz, ısı şok proteini benzeri olan HspB, demir bağlayan protein, mide epiteline adezyondan sorumlu glikokaliks benzeri adeziv proteinler, porin proteinleri gibi çok sayıdaki dış membran proteinleri (OMP) yer alır. *H. pylori* suşlarındaki LPS diğer enterik bakterilerin LPS'lerinden yapısal ve antijenik olarak farklılıklar gösterir. *H. pylori*'nin Lipopolisakariti (LPS), enfeksiyonun kalıcılığına yardımcı olabilecek bir özellik olarak düşük biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu yapısal farklılıklar sebebiyle *H. pylori* LPS'sinin biyolojik aktivite ve antijenik özelliği diğer

enterik bakterilerden daha düşüktür. *H. pylori* LPS'sinin birçok yan zincirleri bulunur. Bunlar insanlardaki normal hücre yüzeyi glikoprotein/konjugatları olan antijenler ile benzerlik gösteren birtakım antijenler oluştururlar. Bu benzerlikte bakteriyi konağın immün cevabına karşı korumakta veya otoimmün cevaba yol açarak patolojik cevabı meydana getirmektedir (Dunn ve ark., 1997; Ustaçelebi ve ark., 1999; Kusters ve ark., 2006; Topçu ve ark., 2008).

2.4.3. Hareket

H. pylori'de mikroorganizmanın mukus içerisinde hızlı hareket etmesini sağlayan ve sayıları 1-6 arasında değişen polar flagellalar bulunur. Birçok flagellalı bakterinin hızı, ortamın viskozitesi su viskozitesine eşit iken, en yüksek düzeydedir ve viskozitenin 2-3 centripoise çıkması ile hız süratle düşer. *E-coli* 20 centripoise hareketlerini güçlkle sürdürebilirken, *H. pylori* 200 centripoise hareketliliğini korur. Bu yoğunlukta pH>4 iken hızı 60 µm/saniye kadardır. *H. pylori* flagellası, gram negatif bakterilerde olduğu gibi, sitoplazmik membrandaki FliF, FliM ve FliS protein polimerlerinden oluşan bazal cisimcikten çıkar, dış membrana gömülü olarak diski geçtikten sonra FlaE protein polimerlerinden oluşan, hücre duvarına bağlı dirsekten geçerek hücre dışına salınır. Flagella; protein iplikçiklerinden oluşan, uzunluğu yaklaşık olarak 30 µm, kalınlığı ise 2,5 nm olan uçları topaç görünümlü sarmal yapıda kamçıdır (Topçu ve ark., 2008).

Flagellar hareket, yaklaşık olarak 10 proteini kodlayan, iki bileşenli, Histidin kinaz (HK) ve cevap düzenleyici (Response Regulator-RR) regülatör sisteminin homoloğu olan genler tarafından düzenlenir ve kemotaksise bağlıdır. Ortamdaki üre, bikarbonat ve mukus varlığı hücre duvarındaki metil kabul eden kemoreseptör proteinleri (MAPs) tarafından algılanır. Bunlar sinyali sitoplazmik membranın içine taşıyarak, sinyal sonucu oluşan mesajı Histidin kinaz'a aktarır. Histidin Kinaz bir RR olan proteini fosforiller. Fosforillenmiş yapı da flagellanın motor proteini FliM'i fosforilleyerek hareketi başlatır. Gerektiğinde hareketi durdurmakla görevli yapılar da mevcuttur (Topçu ve ark., 2008).

2.4.4. Genomik özellikler

H. pylori'nin genom büyüklüğü 1.6-1.7 Mb arasında değişmekte olup, ortalama 1.67 Mb'dir. G+C bileşimi ortalama% 35.2 mol,% 34.1 ila 37.5 mol aralığındadır. *H. pylori* izolatlarının yaklaşık% 40'ı, 1.5 ila 23.3 kb arasında değişen plazmitleri içerir, ancak plazmidler, bilinen virülans faktörlerini içermez. *H. pylori* genomu, 16S ve 23S rRNA genlerinin her birinin en az iki kopyasına sahiptir. *H. pylori*, sitotoksin ve CagA'yı vakuolan üreaz yapısal ve aksesuar proteinleri flagellini kodlayanlar dâhil olmak üzere birçok gende önemli dizi çeşitliliği sergiler. (Dunn ve ark., 1997; Kusters ve ark., 2006).

H. pylori'nin iki suşu olan 26695 ve J99 suşlarının genomik dizi analizleri sırasıyla 1997 ve 1999 yılında tanımlanmıştır. *H. pylori*'nin ilk tanımlanan 26695 suşunun genomunda, genomun %91'ini oluşturan 1.600'e yakın gen bulunur. J99 genomunda ise genomun %90.8'ini oluşturan 1500'e yakın gen bulunur. Membran yapısı ile ilişkili gen sayısı 300'den fazladır. Bunun dışında beta-galaktosidaz hariç, glikoz metabolizması ile bağlantılı genler, yine enerji sentezinde rol alan; *katalaz*, *sitokrom oksidaz* ve *oksidaz* gibi oksidoredüksiyon işlemine etkili genler, önemli sayıda taşıyıcı sistem genleri, 2 bileşenli düzenleyici sistem ve üreaz genleri gibi birçok fonksiyonel gen bölgeleri tanımlanmıştır. *H. pylori*'nin midenin asit ve pH'sına karşı direncinde ve patojenitesinde önemli rol oynayan üreaz enzimi ile ilişkili proteinler, bütün bakteri proteinin %2-15'ini oluşturur. *H. pylori* genomunda G+C oranı ortalama %39'dur. Düşük G/C oranı genetik plastisitenin ve sık görülen rekombinasyonların nedenidir (Kusters ve ark., 2006; Topçu ve ark., 2008).

H. pylori 26695 suşunda 5 bölgede, *H. pylori* J99 ise 9 bölgede yabancı gen dizilerini yani patojenik adaları gösterilmiştir. Bu bölgelerdeki G+C oranı %30-35 kadar düşüktür. *H. pylori*, *sitotoksin* ve *CagA*'yı vakuolan üreaz, yapısal ve aksesuar proteinleri ve flagellini kodlayanlar da dâhil olmak üzere birçok gende önemli dizi çeşitliliği sergiler. (Dunn ve ark., 1997; Topçu ve ark., 2008).

Genomda görülen mutasyonlar mikro-organizmanın konağa ve midedeki şartlara uyumunu kolaylaştırır. Buna karşılık bakterinin mide dışındaki çevre şartlarına karşı

duyarlılığı *E.coli* genomundakinden 10 kat daha düşük sayıdaki regülatör bölgelerle izah edilmektedir. (Kusters ve ark., 2006; Topçu ve ark., 2008).

2.5. Üreme ve Kültür Karakterleri

2.5.1. Üreme özellikleri

H. pylori zorunlu mikroaerofilik bir mikroorganizma olup, optimum 37 °C sıcaklıkta, aerobik şartlarda (%5-10 CO₂ varlığında %5-20 oksijen içeren atmosferde) üreyebilir ve superoksit dismutaz, peroksidaz, cbb3 sitokrom oksidaz ve güçlü katalaz aktivitesine sahiptir. Fumarat redüktaz, *H. pylori*'nin metabolizmasının temel bir bileşenidir ve bu nedenle terapötik müdahale için olası bir hedef teşkil eder. Fumarat redüktaz, menaquinonlar ve oksijene toleransı düşüren buna karşılık; kreps siklusunda, anaerobik fermantasyonda piruvatın asetil koenzim A (Acetyl-CoA) ve suksinil koenzim A (succinyl-CoA)'ya dönüştürülmesinde gerekli olan piruvate flavidoxine oxidoreduktase (POR) ve oxoglutarate: acceptor oxidoreduktase (OOR) enzimleri bulundurmaları, bu bakterilerin oksijen toleranslarını azaltmakta, CO₂ kullanım yeteneğini arttırmaktadır. Oksijene duyarlı olmalarına rağmen bu iki enzim, oksijen varlığında oluşan Reaktif Oksijen Radikallerine (ROS) rağmen düşük düzeyde de olsa fonksiyonlarını devam ettirebilmektedir. *H. pylori* anaeroblara karşı etkili bir antibiyotik olan metranidazol'e duyarlı oluşu anaerobik fermantasyona bağlı enerji bağımlılığını düşürmekte ise de, metranidazol'ün etki mekanizması klasik anaeroblara olan etki mekanizmasından farklıdır ve NADPH nitroredüktase (rdxA) ve NAD(P)H:flavin oxidoreduktase (rfxA) ile ilişkilidir. Genel olarak mikroaerofilik bakterilerin yukarıda bahsedilen redoks potansiyeli ile ilişkili, hücre enerji metabolizması ve yaşamı için gerekli olan enzimleri %10'un üzerinde pO₂ konsantrasyonuna sahip atmosferde, oluşan reaktif oksijen radikalleri sebebi ile bozulur. Fakat *H. pylori*, ürettiği ortamdaki metabolitlere, tercih edilen metabolik yola ve ortamdaki bakteri yokluğuna bağlı olarak mikroaerofilik şartlarda üreyebilirler (Dunn ve ark., 1997; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Alingil, 2013).

H. pylori suşlarının karbonhidratları metabolize etmekle birlikte, monosakkarit (glikoz) kinaz aktivitesine ve spesifik D-glukoz taşıyıcılarına sahiptir. *H. pylori* in-vivo

şartlarda D-glikozu fermente etmekten çok, sahip olduğu pentofosfat enzimleri yardımı ile enerji dönüşümünde fosfat alıcı olarak kullanılmaktadır. *H. pylori* suşları elektron transport sistemlerinde proton taşıyıcısı olarak görev yapan, protein yapıda olmayan metillenmemiş MK-6 kinonlara sahiptir (Dunn ve ark., 1997; Topçu ve ark., 2008).

H. pylori midenin asidik ortamında üreyebilmesine rağmen nötrofilik bir bakteridir. Bu sebeple in-vivo ve in-vitro şartlarda üreme üzerine pH'nın etkisi büyüktür. *H. pylori* suşlarının üremesi için optimal pH'nın 6.8-7.6 arasında olması gerekir. Buna karşın; 5-8 arasındaki pH değerlerinde üremeye devam ederler. Ancak bakteri, çevre şartları ve ortamdaki metabolitlere bağlı olarak 2.5-9 aralığında canlılığını korumaktadır. Çevrenin pH'ı 7.0 iken bakteri sitoplazmasının pH'sı 8.4 olarak belirlenmiştir. *H. pylori*'nin asit pH'ya diğer enterik bakterilerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Midenin düşük pH'sında özellikle asit sekrete eden parietal hücrelerin yer aldığı oksintik kanalların içerisinde üreyebilmesi bakterinin kuvvetli üreaz aktivitesine ve hücre membranı üzerinde çok kısa sürede yaptığı adaptif değişikliklere bağlıdır (Topçu ve ark., 2008).

2.5.2. İn-vitro şartlarda üreme

H. pylori genomik ve fizyolojik özellikleri sebebi ile mide mukozasına iyi uyum sağlamış olup, enfekte bireylerde kolonizasyonu takiben 3-4 gün içerisinde 10^7 - 10^9 kob/mg miktarında üremektedir. Ancak küçük olan genomu ve regülatör genlerin azlığı ve oksijen duyarlılığı sebebiyle tanıda altın standart olmasına rağmen in-vitro şartlarda üretilmesi son derece zordur. *H. pylori*; Brusella agar (% 0.25 maya ekstraktı, %1 izovitaleks ve % 7-10 oranında eskitilmiş at kanı içeren), Beyin Kalp İnfüzyon agar ve Kolombiya agar gibi katı besiyerlerinde % 5-10 CO₂, % 85 H ve N % 5 O₂ içeren atmosferde, 5-10 günlük inkübasyon süresinde üretilbilirler. At kanı dışında koyun, fetal dana serumu ve yenidoğan kanı kullanılması ile de izolasyonda başarı sağlanabilir. Rutin kültür için, seçici antibiyotik karışımları mevcuttur, ancak bunlar gerekli değildir. Besiyerlerine, Vankomisin, Trimethoprime, Polimiksin-B, Kanamisin, Sefoperazon ve Amfoterisin-B gibi antibakteriyel ve antimikotiklerle, aktif karbon ilavesi, miks floralı veya kontamine örneklerden izolasyon şansını yükseltir. *H. pylori* suşları inkübasyon süresi sonunda besiyerinin yüzeyinde 0.3-1 mm çaplı gri, non hemolitik, su damlasına

benzeyen koloniler şeklinde ürerler. Koloni ve mikroskopik morfolojik özellikleri, güçlü özellikleri, oksidaz, katalaz ve üreaz aktiviteleri üretilen kolonilerin tanısı ve identifikasyonu için önemlidir (Kusters ve ark., 2006; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğlu ve ark., 2010).

H. pylori suşları % 10 at kanı, % 15 gliserol ve % 0.25 maya ekstraktı içeren Beyin Kalp İnfüzyon buyyonunda -70 derece aylarca korunabilir (Topçu ve ark., 2008).

2.6. Patogenez ve Virulans Faktörleri

H. pylori bakterisinin temelde kolonize olduğu yer midedir ve yerleştiği bu yerde kronik enfeksiyonlara yol açar. Ancak ektopik mide mukoza, gastrik metaplazi gibi gastrik tipteki epitel hücrelerinin bulunduğu özofagus ve duodenum gibi gastro-intestinal alanın herhangi bir yerinde de yerleşim gösterebilir. Normalde enfeksiyonlara karşı mide mukozası çok iyi muhafaza edilmiştir. Midenin yoğun asidik ortamının bunda önemli bir katkısı vardır. *H. pylori*'nin mideye yerleşebilmesi onun aside dayanıklı olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Aksine bu bakteri asidik ortama duyarlı bir bakteridir. Midenin korpus ve fundus gibi bazı bölümlerinde asidite daha yüksek olduğundan, asidik etkiden uzaklaşmak için pH'nın daha düşük olduğu antrum bölgesine yerleşir. Yine gastrik asiditenin düşük olduğu ateşli hastalıklar ve viral enfeksiyon gibi asit sekresyonunun daha az olduğu durumlarda bakterinin midede yer edinmesi daha kolay olmaktadır. Ayrıca, *H. pylori* kendi yapısından kaynaklanan virülans faktörlerinin etkisiyle midedeki asitli şartlara uyum sağlayabilmektedir. Midenin asidik ortamının bakterisidal etkilerinden, hareket kabiliyeti ve daha da önemli olan üreaz aktivitesine sahip olması sayesinde kurtulabilir. Üreaz enzimi üreyi parçalamak suretiyle amonyak ve karbondioksite dönüştürür. Amonyak da asidik şartlarda amonyuma dönüşür. Oluşan bu amonyumun, mukus tabakasında mikroorganizmanın canlılığını sürdürmesinde önemli bir foksyonu vardır. Bu durumda bakteri, enfeksiyonun ilk adımı olan mukus tabakasına geçme işlevini başarmaktadır. Spiral yapıda olan bakteri, kamçıları ile mukus tabakasının içinde yüzebilir ve böylece mide epiteline tutunabilir. Mideye yerleşen bakteriler %90 oranında mukus içinde yüzer, %10'u ise epitele yapışmış durumdadır. Bu bakteri epitel altına geçmez çünkü invaziv bir bakteri değildir. Ekstasellüler bir bakteridir. *H.pylori*'nin mide epitel

hücrelerine yapışmasında rol alan bazı adezin molekülleri tanımlanmıştır. Tanımlanmış olan en önemli adezin olan Bab-A proteini (Blood Group Antigen-Binding Adhesin), epitelde yer alan Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanır. Bunun dışında, *H.pylori*'nin ürettiği müsinaz enzimi ise mukus tabakasını eritir. Doku hasarının oluşması sonucu açığa çıkan fosfolipaz A2; mukus tabakasının altında bulunan fosfolipid yapıya zarar verir ve böylece bakteri epitel ile daha yakın temas etmiş olur. Bakteri yüzeyindeki lipid, karbonhidrat ve gangliyozitlerin de yapışmada rol alabileceği ortaya atılmış, ancak bu tez kesin olarak kanıtlanmış değildir. Yapışma sonrası bu bölgede mikrovillus kaybı olmakta, VacA, CagA, IceA gibi bakteriyel sitotoksik faktörler epitel yıkımına yol açar. Açığa çıkan ürünler ise lamina propriada inflamatuvar cevabın başlamasına neden olur. Epitel hasarının oluşmasında amonyum da çok önemli rol oynar. Amonyum epitelial hücrenin solunum ve enerji metabolizmasını bozar ve epitelde vakuolizasyona yol açar. Ayrıca, inflamasyon bölgesine göç eden nötrofillerin myeloperoksidaz aktivitesi sonucu açığa çıkan hipoklorik asidin etkisi ile epitele toksik olarak etki eden monokloramin oluşumuna neden olur. Hasar görmüş epitel bölgesine gelen nötrofillerin yanında, T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar göç eder. İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interferon- γ (IF- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyesi yükselir. IL-8'in epitelial kaynaklı nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi bulunur. CagA+ olan suşlarda negatif suşlara nazaran daha güçlü bir IL-8 cevabı vardır. Neticede hem mikro-organizmanın virülans faktörleri, hem de epitelial faktörler vasıtasıyla mukozada lokal immünolojik cevap ve sistemik inflamatuvar cevap meydana gelir. Yine de mukus tabakası içinde bulunan bakteriler eradike edilemez, fakat ciddi bir doku hasarı oluşur. Oluşan kronik inflamasyon hücre yenilenmesini ve apoptozizi de artırır. Tüm *H. pylori* suşlarında bulunan VacA toksininin patogeneizde önemli bir rol aldığı bilinmektedir. VacA ekzotoksininin mitokondrial membranda yaptığı hasarın tesiri sonucunda apoptozizi indüklemeye özelliği bulunur. Epitelin apikal plazma membranında vakuolizasyona sebep olması sonucunda porların oluşmasına yol açarak, çeşitli anyonların lümenine geçişine neden olur. Böylelikle VacA bakterinin besin sağlamlığında önemli bir rol oynar. VacA'nın ayrıca asit sekresyonunu inhibe etmek, pepsinojen salgısını arttırmak, hücre proliferasyonunu inhibe etmek, parasellüler permeabiliteyi arttırmak gibi başka etkileri de vardır. *H. pylori*'nin bazı suşlarının Lewis X ve Lewis Y antijenleriyle yapısal olarak

benzerlik gösterdikleri, bu yapısal benzerlik nedeniyle *H. pylori* antikorlarının mide epitel hücrelerinde hasara yol açtığı, yani patogeneizde otoimmün mekanizmaların da rol alabileceği bildirilmiştir. Doku hasarının meydana gelmesinde nötrofiller tarafından oluşturulan reaktif oksijen ve nitrojen metabolitleri de rol alır. Bu metabolitler endojen ve ekzojen (β -karoten, C, E) (diyetle alınan) antioksidan maddeleri kullanmak suretiyle mukozada oksidatif stres reaksiyonlarına sebep olurlar. DNA'da hasar ve genlerde mutasyonlar oluştururlar. Gastrik karsinogeneizde bu oksidatif stresin ve *H. pylori*'ye bağlı meydana gelen kronik atrofik gastritin çok önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bunun yanısıra karsinogenez, yaş, malnütrisyon, otoimmün faktörler, kronik inflamasyon, aspirin, safra reflüsü, alkol, tuz gibi pekçok faktörün de içinde yer aldığı multifaktöriyel ve kompleks bir süreçtir (Ustaçelebi ve ark., 1999; Suerbaum ve Michetti, 2002; Altındiş ve Özdemir, 2003; Hatakeyama, 2006; Kusters ve ark., 2006; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2006; Başustaoğlu ve ark., 2010; Şimşek ve Binicier, 2011)

H. pylori ile gastroduodenal hastalıklar arasındaki etiyolojik ilişki insanlar, Rhesus ve Pigtail Macaque maymunları üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu ile oluşan gastritin, *H. pylori* eradikasyonu ile iyileşmeye doğru eğilim gösterdiği ispatlanmıştır. Ancak *H. pylori* kolonizasyonu görülen kişilerin sadece %10-20'sinde bir klinik yakınmanın ortaya çıkması, prognozda bakteri ve konağa ait faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Birçok çalışma *H. pylori*'nin virulans faktörlerini araştırmaya odaklanmıştır. Yapılan epidemiyolojik ve genetik çalışmalarla bu faktörlerin bir kısmı aydınlatılmıştır (Topçu ve ark., 2008; Başustaoğlu ve ark., 2010; Şimşek ve Binicier, 2011).

2.6.1. Bakteriye ait faktörler

H. pylori virulansında etkili olan önemli virulans faktörleri;

- Bakterinin midedeki asit ortama uyum sağlaması ve dokuda kolonize olmasında rolü olan üreaz enzimleri,
- Mukus içerisinde bulunan ve mikroorganizmanın hareket etmesini sağlayan flagellar yapı,
- Gastrik mukus tabakası

- Gastrik hücrelere adezyonu kolaylaştıran sialize ve glikozillenmiş adezyon molekülleri,
- Mukus tabakasını etkileyerek bu tabakayı uygun hale getirerek inceltiren müsinaz ve fosfolipaz A2 ve C enzimleri,
- Serbest radikallerin olumsuz etkisine karşı bakteriyi muhafaza eden süperoksid dismutaz, katalaz ve oksidaz enzimleri,
- Demir bağlayan proteinler,
- Bakterinin konağın doğal ve kazanılmış immun cevabından kaçışta önemli rolü olan ve mukozadaki kolonizasyonu kolaylaştıran hücre duvarı LPS'leri ve Hsp-ısı şok proteinleri (konaktaki hücre antijenleri ile homoloji gösterir).

Ayrıca mukozada doku hasarı oluşturan;

- Konakta güçlü enflamatuvar cevabı başlatan sitotoksik protein kodlayan genlerin yer aldığı cagPI,
 - Sitotoksik özelliğe sahip CagA proteinini kodlayan cagA geni,
 - Enfekte hücrede vakuolizasyonu ve apoptozu etkileyen VacA proteinini kodlayan vacA geni,
- bakteri virulansı ile ilişkisi gösterilmiştir.

Yine *H. pylori* enfeksiyonları süresince midedeki metabolik olaylar virulansı etkilemektedir. Epidemiyolojik çalışmalara cagA⁺ vacA⁺ suşların mukozal hasarın şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiş ve suşlar Tip-I suşları olarak tanımlanmışlardır. Buna karşılık cagA ve vacA negatif olan Tip-II suşlar asemptomatik taşıyıcılık veya non ülser dispepsiden sorumlu tutulmaktadır (Dunn ve ark., 1997; Kusters ve ark., 2006; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011).

2.6.1.1. Üreaz aktivitesi

Tüm *H. pylori* izolatları ve günümüze kadar tanımlanmış olan mide Helicobacter türlerinin her biri, yüksek miktarda üreaz enzimi üretmektedir. Bu üreaz UreA ve UreB alt ünitlerinden oluşur. *H. pylori* suşlarının midedeki asidik ortamın olumsuz etkisine rağmen canlı kalabilme ve üreyebilmeleri için şart olan en mühim özellikleri Üreaz aktivitesidir. Üreaz, nitrojen metabolizması sırasında kullandığı argininaz enzimi

sayesinde L-arginine’i, L-ornithine ve üreye çevirmek suretiyle metabolik olarak proteinlerden üretilen üreyi veya doku aralıklarından sızan ve konsantrasyonu mide sıvısında hemen hemen kan düzeyinde olan üre ve bikarbonatı, amonyak ve carbamic asite (karbamat) hidrolize eder. Böylece bakterinin asidik ortamın olumsuz etkilerinden kurtulması için ortam alkalize edilmiş olur (Dunnve ark., 1997; Kusters ve ark., 2006; Topçu ve ark., 2008).

Üreaz aktivitesi; *H. pylori* suşlarının yalnızca midede kolonize olma ve çoğalması için değil, patogenez için de son derece önemli bir virulans faktörüdür. Üreaz aktivitesi; sülfidril bağları ile bağlı olan sekretuar Ig’leri bu bağlardan koparmak suretiyle, mikroorganizmayı antikorların bu opsonizan etkisine karşı muhafaza eder. Ayrıca mide mukozası yüzeyinde pH değişikliği meydana getirerek, mide bezlerinden salgılanan H⁺ iyonlarının mide lümenine geçişine mani olarak diffüzyon işlemi ile bu iyonların mukozaya geri alınmasına sebep olur. Üreaz aktivitesinin etkisi sonucunda ortaya çıkan NH₃ mide mukoza hücrelerindeki hücreler arası sıkı bağları ve bağ kompleksini tahrip ederek mukozal yapının bütünlüğünün tahribatına sebep olur (Topçu ve ark., 2008).

2.6.1.2. cagPI (cytotoxin associated gene-pathogenicity island)

H. pylori enfeksiyonlarında çoğu hastada belirgin bir komplikasyon görülmezken, bazı hastalarda kronik aktif gastrit gelişebilir. Bu durum; bazı suşların diğerlerine göre daha virulan olması ile ilgilidir ve cagA geninde kodlanan oldukça da immünojenik olan CagA proteininin varlığında kaynaklanır. Virülans ile güçlü ilişkisi olan sitotoksin CagA proteinin kodlayan cagA geni, cagPAI’de yer alır ve bu suşlar Tip1 suşlar şeklinde isimlendirilmektedir. cagPAI taşıyan suşların şiddetli gastrik mukozal enflamasyona, peptik ülser ve gastrik kansere sebep olduğu bildirilmiştir. cagPI, 40kb büyüklüğünde bir ORF (open reading frame) bölgesidir ve cagA,E,G,H,I,L,M ve virB11 gibi 30’a yakın gen içermektedir. Bu gen bölgesi/adası diğer birçok bakterideki gibi ortama adaptasyonla ve virulans ile ilgili bazı proteinleri ve özellikle de Tip-IV sekresyon işlemi görev alan agresif proteinleri kodlar. cagPI ayrıca T hücrelerinin apoptozunu indüklemeye kabiliyetinden dolayı immün yanıtı da

etkiler. (Suerbaum ve Michetti, 2002; Hatakeyama, 2006; Kusters ve ark., 2006; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011; Çalışkan ve Kocazeybek, 2013).

2.6.1.3. cagA Geni

Bu gen CagA olarak tanımlanan ve bakterinin mide mukozasına yapışmasını sağlayan, kuvvetli bir immunojenik etkiye sahip ve sitotoksik olan CagA adlı dış membran proteini kodlayan bir gendir. CagA proteini, *H. pylori* gastrik epitel hücreleriyle temas etmesinden sonra T4SS ile hücreye transfer edilir ve Src kinazlar tarafından fosforile edilir. Fosforile olmuş CagA, hücre sinyal molekülü olan CagA-SHP-2 kompleksi (sitoplazmik Src homoloji 2 fosfatazın (SHP-2), Src homoloji 2 (SH2) domainine bağlanarak oluşur) hücre sinyal sistemini bozar ve bunun sonucunda epitel hücrelerinin büyümesi, saçılması ve farklılaşması gibi morfolojik değişimler meydana gelir. Konak hücre iskeletinde meydana gelen yeni yapılanmalar sonucu gastrik epitel hücrelerinde sinekkuşu fenotip (hummingbird) oluşması ve bunun sonucunda da atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye dönüşüm olur. Bu süreç *H. pylori*'nin patogenezi ve karsinogenezindeki en önemli mekanizma olarak ifade edilir.. *H. pylori* suşlarının % 50-70'inde CagA geni bulunur. Bu *H. pylori* suşları bölgesel, etnik ve klinik farklılıklar gösterebilir (Altındış ve Özdemir, 2003; Hatakeyama, 2006; Kusters ve ark., 2006; Topçu ve ark., 2008; Çalışkan ve Kocazeybek, 2013).

CagA proteini bakteri sitoplazması içerisinde membrana yakın bir bölgede lokalizedir ve dış ortamdaki pH'nın düşmesine cevap olarak ribozomlarda üretilir. Sitoplazmik membranı, proton bağımlı üre kanalı (ureI) ile geçtikten sonra periplazmik alana gelen CagA proteini, burada şeparon proteinler tarafından şekillendirildikten sonra Tip-IV sekresyon sistemi aparatı ile konak hücre sitozolüne gönderilir. Konak hücre sitozolünde iç membrana lokalize olan CagA hücre içerisinde gerek tirozin fosforilasyonu yolu ile gerekse fosforilasyondan bağımsız olarak çok sayıda hücre molekülü ile interaksiyona girerek fonksiyonlarını bozar (Hatakeyama, 2006; Kusters ve ark., 2006; Topçu ve ark., 2008; Çalışkan ve Kocazeybek, 2013).

cagA (+) *H. pylori* suşları ile oluşan enfeksiyonlarda, midenin distalinde adenokanser ve duodenum ülseri gelişme riski artmaktadır. Bu nedenle cagA (+) olan suşlarla oluşan enfeksiyonların spesifik olarak tespit edilmesi büyük önem taşır. cagA

(+) suşların tespitinde serolojik testler ve PCR kullanılabilir. Fosforilasyon sonucu hücre sinyal sistemleri bozulur. Bu sinyal karışımı, hücrede fonksiyonel ve anatomik bozukluklarla transformasyonel değişimlere sebep olur. CagA'nın hücre içerisinde tespit edilmiş en belirgin hedefi SHP-2 fosfatazdır. CagA'nın SHP-2'yi fosforillemesi ile fokal adezyonu yavaşlatır, buna bağlı olarak hücreler uzar ve hareketleri artar. Mide kanseri hücrelerinde SHP-2'yi kodlayan PTPN11 geninin 3. intronundaki G-A değişimine bağlı tek nokta mutasyonu gastrik atrofi ve kanser için yüksek prediktif bir bulgudur. Bu mutasyonun CagA tarafından indüklendiği düşünülmektedir. Böylece CagA'ya bağlı SHP-2 genindeki deregülasyonların kanser gelişimi için prekürsör bir özellik olabileceği ileri sürülmüştür. CagA fosforilasyon spesifitesini tespit için 19 farklı hücre ile yapılan çalışmada, fosforilasyonun sadece mide mukoza hücrelerinde gerçekleştiği gösterilmiştir (Altındış ve Özdemir, 2003; Topçu ve ark., 2008; Çalışkan ve Kocazeybek, 2013).

2.6.1.4. vacA

vacA geni; VacA proteinini kodlar. VacA proteini; *H. pylori* suşlarının değişik ökaryotik hücrelerinde vakuolizasyon oluşmasına neden olan toksik bir proteindir. Bu protein *H. pylori'nin* majör bir virulans faktörü olup, Tip-V sekresyon sistemi ile salgılanan ve endositoz yoluyla konak hücreye giriş yapan çok fazla immünojenik olan bir proteindir. Konak hücrede mitokondri membranında porlar oluşmasına ve konak hücrede apoptozisin indüklenmesine neden olur. Böylece konak hücrelerden üre ve anyon salınımını indüklenir. Aynı zamanda, hücrelerin geçirgenliğinin de artması sonucunda besin ve katyonlar salınır. VacA proteini, peptik ülser ve gastrik kanser patogenezinde çok önemli rol oynar. VacA proteini ayrıca gastrik epitel hücreleri arasında var olan bağlantıları bozar ve T lenfositlerin aktivasyon ve proliferasyonunu engeller. Son zamanlarda VacA'nın T hücreleri üzerinde indirekt etki göstererek tolerojenik dendritik hücreleri (DH) ve Treg'leri indüklendiği gözlenmiştir. Ayrıca VacA proteini, otofajiyi bozup gastrik enflamasyonu indüklemek suretiyle de ve gastrik karsinogenezde rol alır. İlginçtir, salgılanan toksinin önemli bir kısmı çevreye salınmaz. Ancak *H. pylori'nin* dış zarı ile ilişkili kalır. VacA toksini bakteride bulunan anyon transport kanalları içinde birikir. Bu anyon transport kanalları bakteri ile konak arasında pasif transport işlevi görür. VacA konak hücre duvarındaki fibronektinin arginin-glisin-

aspartik asit içeren bölgesi ile ilişkiye girer. VacA–fibronektin ilişkisi hücre içerisinde integrinle düzenlene fonksiyonları karıştır ve bozar. vacA geni 3933 bp büyüklüğünde bir ORF (open reading frame)'dir. Bu gen bölgesi *H. pylori* suşlarının tümünde gözlenir, ancak tamamında aktif değildir. Bu suşların yaklaşık olarak %50'sinde bu gen ya aktif değildir veya zayıf bir aktiviteye sahiptir. VacA'nın vakuolizan, internalizasyon ve bağlanma aktivitelerini düzenlemek üzere birbirlerine yardım eden p33 ve p58 bölgeleri vardır (Dunn ve ark., 1997; Suerbaum ve Michetti, 2002; Altındış ve Özdemir, 2003; Hatakeyama, 2006; Kusters ve ark., 2006; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011; Çalışkan ve Kocazeybek, 2013).

2.6.2. Hastaya ait faktörler

H. pylori ile enfekte kişilerin hemen hemen tamamında gastrit gelişirken, niçin bu bakteri ile enfekte kişilerin sadece %20-30'unda peptik ülser, mide kanseri, MALT (mucosa-associated lymphoid tumor) gibi patolojilerin geliştiği konusu tam olarak aydınlatılmış değildir. Bazı öngörüler şöyledir; bakteriye ait patojenik özelliklerin rolünün yanı sıra; hastanın yaşı, cinsiyeti, eğitim seviyesi, aile ve kültür yapısı, tuzlu diyet, kişiye ait genetik ve immünolojik özellikler, alkol, sigara benzeri alışkanlıklar, tütülenmiş besinlerin alınması, çinko, selenyum gibi elementlerin eksikliği, C, A ve E vitamin eksiklikleri ve çevresel faktörlerin de etkili olduğu kabul edilmektedir (Tünger, 2008; Topçu ve ark.,2008; Şimşek ve Binicier, 2011; Çalışkan ve Kocazeybek, 2013).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda mide kanseri görülen annelerin çocuklarında yüksek risk tespit edilmiştir. Moleküler düzeyli genetik çalışmalarda bazı genlerin aşırı ekspresyonu veya ekspresyonun inhibisyonunun *H. pylori* enfeksiyonlarının prognozunu etkilediği ispatlanmıştır. Mesela SP-D gen (10q22.2-23. kromozomda kodlanıyor) aktivitesi sonucu *H. pylori* enfeksiyonlarının artış gösterdiği anlaşılmıştır. Yine *H. pylori*'nin sebep olduğu MALT lenfomaya zemin hazırlayan bir başka durum da t(11;18) (q21;q21) spesifik kromozom translokasyonudur. *H. pylori* enfeksiyonlarında hastalarda birtakım fiziksel ve biyolojik değişiklikler olmaktadır. Örneğin; kilo kaybı, gelişme geriliği ve anemi tespit edilen hastaların bir kısmında fundus bezlerinde mRNA azalması ve salgılanan leptin seviyesinde azalma görülebilir.

Aynı zamanda plazmadaki leptin seviyesinde ise artış görülmüştür (Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011).

2.7. H.Pylori Enfeksiyonlarında Laboratuvar Tanı

H. pylori enfeksiyonunun teşhisinde hastanın mide biyopsi örnekleri, dışkı örnekleri, kan örnekleri, serum örnekleri, tükürük ve dental plak örnekleri kullanılabilir. *H. pylori* enfeksiyonunun teşhisi için kullanılan test seçimi, çoğu durumda, istenen klinik bilgilere ve testlerin kolay teminine ve maliyetine bağlıdır. *H. pylori* enfeksiyonunu saptamak için çeşitli teşhis yöntemleri geliştirilmiştir ve *H. pylori* enfeksiyonunun klinik tanısında doğru tanı için% 90'ı aşan yüksek hassasiyet ve özgüllüklü tanı testleri gereklidir. Her ne kadar birçok tanılabilir test mevcut olsa da, her yöntemin kendi avantajları, dezavantajları ve sınırlamaları vardır. Bir yöntemin ya da diğerinin seçiminde, tanı testlerine kolay erişilebilirlik, uygulama kolaylığı, laboratuvar seviyesi, hastaların klinik koşulları ve farklı klinik durumların pozitif veya negatif test sonucuna etki edip etmemesi gibi durumlar gözönünde bulundurulmalıdır. Serolojik testler daha çok *H. pylori* enfeksiyonu ile herhangi bir temasın varlığının araştırılmasında ve kitle taramalarında kullanılır. Dispeptik şikâyeti olan hastalarda öncelikle serolojik araştırma yapılır. Tedaviden önce histoloji ve kültür, tedavinin takibinde ise üre nefes testi daha faydalıdır. *H. pylori* enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında; hastanın serumu, idrarı, plazması ve tükürüğü gibi vücut sıvılarında IgG, IgM ve IgA türü antikorların arandığı Serolojik Testler, hasta dışkısında bakteriyeye ait *H. pylori* antijenlerinin tespit edilmeye çalışıldığı Dışkı Antijen Testleri (HpSA) ve *H. pylori* üreaz aktivitesi tespitine dayalı hastanın nefesinde mass spektrofotometre ile C¹³ veya C¹⁴ izotoplarının tespit edilmeye çalışıldığı Üre Nefes Testleri (ÜNT) gibi Non-İnvaziv Testler veya endoskopi endikasyonu olup biyopsi örneği alınan hastalarda, biyopsi örneğinin Histolojik İncelenmesi, Hızlı Üreaz Aktivite Testleri, Kültür ve Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT)'ni içeren İnvaziv Testler kullanılmaktadır (Altındış, 2003; Hatakeyama, 2006; Kusters ve ark., 2006; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoglu ve ark., 2009; Şimşek ve Binicier, 2011; Chehter ve ark., 2013; Lopes ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015).

2.7.1. Non-invaziv testler

Endoskopik tanı yöntemlerinden kaçınmak için bazı girişimsel olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Her şeyden önce endoskopi, rahatsız edici ve ağır komorbiditeleri veya kontrendikasyonları olan hastalar için uygun olmayan invaziv bir işlemdir. Ayrıca, tek kullanımlık forseps ve anestezi işlemi endoskopide ek maliyet getirir. Son olarak, en önemlisi, örnekleme yanlılığı; *H. pylori*'nin midede dengesiz dağılımına bağlı olarak biyopsi bazlı yöntemlerde kaçınılmaz olarak karşılaşılmaktadır. Bu grup içerisinde, Serolojik Testler, Üre Nefes Testi (ÜNT), Gaitada Antijen Arayan Testler ve PCR Bazlı Testler sayılabilir (Altındiş ve Özdemir, 2003; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğklu ve ark., 2009; Şimşek ve Binicier, 2011; Wang ve ark., 2015).

2.7.1.1. Serolojik testler

Serolojik testler ilk uygulanan non invaziv testlerdir. Günümüzde, seroloji başlangıç taraması için önerilmekte olup, tedaviden önce histoloji ve/veya kültür ile kıyasla daha fazla tercih edilmesi gereken bir testtir. *H. pylori*'ye maruziyet sonucu gastrik mukozanın enfekte olması neticesinde, lokal immun cevap ile birlikte sistemik cevaba da sebep olur. Serumda spesifik IgG ve IgA; midede ise salgısal IgM ve IgA düzeyinde artmaya neden olur. Düzeyi artan bu antikorlar enfeksiyona karşı koruyucu olmaktan ziyade tanı değeri taşımaktadır. Kişinin geçmişte *H. pylori* ile enfekte olup olmadığını araştırmak için kanda anti *H. pylori* IgG, M ya da IgA antikorlarını aramak yararlı, ucuz ve hızlı testlerdendir. Hasta yakın zamanda antibiyotik, proton pompa inhibitörleri, bizmut bileşikleri gibi ilaçlar kullanmışsa bunlara bağlı olarak yalancı negatiflik olması mevzubahis değildir. Epidemiyolojik amaçlı sonuçlar için önerilir. *H. pylori* antikorları en az 1 yıl sonra bile tedavi edilen hastalarda kanda ölçülebilir seviyelerde kalmaya devam eder. Buna karşılık testlerdeki antijen kalitesi ve uygulama farklılığı gibi sebeplerden dolayı özellikle çocuk yaş grubundaki hastalarda serolojik testlerle vakaların %20-30'unda yalancı negatif sonuç çıkar. Bu testlerin bir dezavantajı da akut enfeksiyon ile geçirilmiş enfeksiyon ayırımı yapamamasıdır. Antikor titresi hastalık süresi ve şiddeti ile uyumlu değildir. Ayrıca anti *H. pylori* antikorlarının varlığını tespiti yönelik olarak kompleman birleşmesi, immünoblot, pasif

hemaglutinasyon ve benzeri bazı ikincil testler de kullanılabilir. Ancak bu testlerin başarı düzeyleri çok yüksek değildir. Serolojik yöntemler, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda ve yapılan tedavinin izlenmesinde kullanılabilir. Başarıyla tedavi edilen vakalarda IgG cevabı azalır. Ancak nükslerde tekrar yükseldiği gözlemlenmiştir. *H. pylori* tanısında ilk kullanılan serolojik test ELISA testidir. Piyasada kullanılan son dönem ELISA testlerinin çoğunun özgüllüğü %95'e, duyarlılığı ise %100'e kadar ulaşmaktadır (Altındış ve Özdemir, 2003; Yılmaz, 2004; Özden, 2006; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğlu ve ark., 2009; Başustaoğlu ve ark., 2010; Şimşek ve Binicier, 2011; Lopes ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015).

2.7.1.2. Üre Nefes testi (ÜNT)

Endoskopi yapılmadan *H. pylori* enfeksiyonunun direkt olarak taranmasını mümkün kılan Üre Nefes Testi (ÜNT); gerek tedavi edilmemiş hastalarda aktif enfeksiyonun başlangıçtaki tanısında, gerekse de tedaviden 1-1,5 ay sonraki dönemde yapılan tedavinin etkinliğini takip maksadı ile kullanılabilen duyarlılığı (%90-95) ve özgüllüğü (%95-100) oldukça yüksek bir testtir. Üreaz aktivitesini tespit etmeye yönelik noninvazif bir yöntemdir. Ancak maliyetli bir yöntemdir. Diğer tanı yöntemlerinde midenin *H. pylori* açısından incelenmesi numunenin alındığı bölge ile sınırlı iken, bunlardan farklı olarak ÜNT'de genel bir değerlendirme imkânı sağlanmaktadır. Fakat histoloji veya üreaz testinde olduğu gibi ÜNT'de de test için yüksek yoğunlukta bakteri bulunması gereklidir. Aç olarak gelen hastalara C¹³ veya C¹⁴ ile işaretlenmiş ve içinde Üre barındıran standart bir kapsül verilir. Üre, üreaz aktivitesi varlığında amonyak ve karbondioksite ayrışır. Açığa çıkan bu karbondioksit kana absorbe edilir ve hasta solunumla bu karbondioksiti dışarı atar. Nefeste mevcut olan işaretli karbondioksit 10-20 dakika sonra spektrometrik veya radyoaktif olarak ölçülebilir. Aktif enfeksiyonu göstermek için oldukça yararlı olmasının yanı sıra noninvaziv, kantitatif, hızlı ve erken dönemde tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir testtir. Radyoaktif madde içermediği, gebelerde ve çocuk yaş grubunda kullanımının güvenilirliği gibi birçok sebeplerle tercih edilen C¹³ Üre Soluk Testi, non-invaziv testler içinde en önde gelen altın standart yöntemdir. Ancak radyoizotop kullanılması ve özel bir ekipman gerektirmesi nedeniyle maliyeti yüksektir. Aynı merkezde yapma imkânı yoksa,

örneklerin taşınması ve incelenmesi için birkaç günlük zaman gerektirebilir. Bu test antibiyotik, proton pompa inhibitörü ve bizmut bileşikleri kullanımından etkilenir. Bu tip hastalarda tanı değeri sınırlıdır. Antisekretuar ilaç kullanmış olan hastalarda en az bir hafta sonra test gerçekleştirilmelidir. Tedaviden 1-3 ay sonra yapılan üre nefes testinde negatiflik olması eradikasyonun sağlandığını gösterir. Serolojiye kıyasla daha invaziv bir yöntem olup, daha az kullanışlıdır (Altındış ve Özdemir, 2003; Yılmaz, 2004; Özden, 2006; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011; Lopes ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015).

2.7.1.3. Dışkıda antijen testler (*H. pylori* stool antigen tests)

Non-invaziv test grubunda bulunan ÜNT'nin olumsuz durumlarında en iyi alternatif test; *H. pylori* antijenlerinin dışkıda tespitine yönelik testlerdir. Non-invaziv olmasının yanı sıra, düşük maliyetli oluşu, uygulama kolaylığı, pahalı ekipman ve tıbbi personele gereksinim olmaması ve sağlık kuruluşuna gitmeden evde numunenin toplanabilmesi bu yöntemi kullanmanın avantajlarıdır. Bu yöntem özellikle çocuklarda güvenli bir tanıya imkân verir. Ancak bağırsakta yer alan diğer *Helicobacter* türleri ile çapraz reaksiyon görülmesi mevzubahis olabilir. Bu yöntem; dışkı numunesindeki *H. pylori* antijeninin, bu antijene spesifik olan monoklonal bir antikor ile kaplı kolloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan kompleksin reaksiyon bölgesine doğru kromatografik göçüne dayanır. Ticari olarak hazırlanmış, gaitada *H. pylori* antijenlerinin tespiti amacı ile kullanılan monoklonal ve poliklonal antikor testleri bulunmaktadır. Poliklonal testlerin özgüllük seviyesi oldukça yüksek iken, duyarlılık seviyesi ise değişken olarak saptanmıştır. Hasta başı test olarak geliştirilen ve tüm hastaların dışkısında görülen 3 antijenden birisi olan katalaz enziminin antijen olarak kullanıldığı bu monoklonal antikor testinin duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Katalaz enziminin olması nedeni ile bu testin. Enzim immunoassay (EIA) ve immünokromatografi testi (ICA) şeklinde iki türü vardır. Genel olarak, monoklonal antikor bazlı testler poliklonal antikor bazlı testlerden daha doğrudur ve EIA bazlı testler ICA bazlı testlerden daha güvenilir sonuçlar verir. (Altındış ve Özdemir, 2003; Yılmaz, 2004; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011; Lopes ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015).

2.7.2. İnvaziv testler

İnvaziv testler üst gastrointestinal bölgeye yönelik endoskopik girişimler ve tespit edilen lezyonlardan alınan biyopsi materyallerinin tetkik edilmesi esasına dayan testlerdir. Bu testler arasında direkt Endoskopik İnceleme ile doku hasarı yerinin tespiti, Histolojik Muayene, biyopside alınan materyallerden veya gastrik sıvıdan Kültür ile mikroorganizmanın üretilmesi, Hızlı Üreaz Testi ve mide biyopsi örneği ve/veya sıvısında *H. pylori*'nin spesifik gen ve allellerinin özgül primerler yardımı ile amplifikasyonu ve muhtemel mutasyonları tespit etmeye yönelik Moleküler Tanı Yöntemleri yer almaktadır (Altındış ve Özdemir, 2003; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğklu ve ark., 2009; Şimşek ve Binicier, 2011; Wang ve ark., 2015).

2.7.2.1. Endoskopi

Konvansiyonel endoskopik inceleme genellikle peptik ülser hastalıkları, atrofik gastrit, MALT lenfoma ve gastrik kanser gibi *H. pylori* ile ilişkili hastalıkları teşhis etmek için yapılır. Endoskopi ayrıca, hızlı üreaz testi, histoloji, kültür ve moleküler yöntemler dâhil olmak üzere diğer invaziv testleri uygulamak için, mide mukozasından biyopsi örnekleri almak için rutin olarak kullanılan bir yöntemdir. Antrum çoğu zaman *H. pylori* enfeksiyonunu saptamak için tercih edilen bir biyopsi bölgesidir. Ancak yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için antral atrofi veya intestinal metaplazili hastalar için daha büyük egriden korpus biyopsisi alınması önerilmektedir. *H. pylori*'nin midede farklı klinik ortamda dengesiz dağılımı kaçınılmaz olarak biyopsi bazlı endoskopik muayenelerde örnekleme hatalarına yol açmaktadır. Konvansiyonel endoskopiden kızarıklık, mukozal şişme veya nodüler değişiklik gibi gastrik mukozal özelliklerin çoğu, *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı için yeterince spesifik değildir ve doğru tanı için sınırlı değer sağlar. Her ne kadar gastrik mukoza paterninin standart endoskopi ile dikkatle yakından izlenmesi tanısal kesinliği artırabilse de, zaman alıcı olabilir ve diğer invaziv testlerden daha iyi sonuçlar vermeyebilir. Konvansiyonel endoskopiye ek olarak, *H. pylori*'nin spesifik üreaz aktivitesi temelinde *H. pylori* enfeksiyonunun teşhisi için fenol kırmızısı olan kromoendoskopi de değerlendirilmiştir. Ancak, bu yöntem düşük duyarlılığı (%73-81) ve düşük özgüllüğü (%76-81) nedeniyle güvenilir bir test

değildir. Büyütücü endoskopi, gastrik mukozadaki yüzey mikro yapısının doğrudan gözlemlenmesini sağlar ve yüksek çözünürlüklü endoskopik gastrik mukoza desenleri, *H. pylori* enfeksiyonu dâhil olmak üzere histopatolojik değişikliklerle yüksek oranda ilişkilidir. İndigo karmin boyanması ile büyütücü endoskopi kullanarak *H. pylori* pozitif korporal gastriti öngörmede duyarlılık ve özgüllük sırasıyla% 97.6 ve% 100 iken, *H. pylori* pozitif antral gastritte duyarlılık ve özgüllük sırasıyla% 88.4 ve% 75.0'a düşmüştür. Konfokal lazer endomikroskopi (CLE), yüzey altı analizi ve endoskopi sırasında gastrik mukozanın in vivo histoloji incelemesi sağlayan diğer büyütücü endoskopik tekniktir. *H. pylori* tanısı için CLE bulgularına dayanan beyaz noktalar, nötrofiller ve mikro apseler dâhil üç özellik kullanılmış ve bunların doğruluğu, duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 92.8,% 89.2 ve% 95.7'dir. *H. pylori* enfeksiyonunu saptamak için dar bant görüntüleme ve I taraması da kullanılan endoskopik yöntemlerdir. Ancak değişken sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca görüntü büyütme tekniği ile inceleme zaman alır ve hasta için diğer biyopsi bazlı testlerden daha fazla rahatsızlık verebilir. Rutin uygulamada *H. pylori* enfeksiyonunu tespit etmek için genellikle büyütücü endoskopinin klinik kullanımını sınırlar (Lopes ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015).

2.7.2.2. Histolojik muayene

Histoloji, *H. pylori* enfeksiyonunun doğrudan tespitinde genellikle altın standart olarak kabul edilir ve aynı zamanda *H. pylori*'nin tespitinde kullanılan ilk yöntemdir. Midenin muhtelif bölgelerinden alınmış olan doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi neticesinde hem bakteri hem de oluşan doku hasarı konusunda önemli bilgiler elde edilebilir. Bu yöntem sayesinde İnflamasyon ve metaplazinin derecesi araştırılabilir. Ayrıca MALT ve gastrik kanser varlığı tespit edilebilir. Bu testlerdeki duyarlılık ve özgüllük oranları birçok faktörden etkilenmekle beraber duyarlılık <%90 ve özgüllük >%95'tir. Bu oranlar biyopsi ve araştırmacıya ait faktörlerden dolayı değişkenlik gösterebilir. Muhtemel örnekleme hataları bakterinin kolonizasyon yoğunluğunun farklılığına bağlı olabilir. Enfekte olmuş midenin pilor küçük kurvatür bölgesinden alınan numunelerde sonucu pozitif bulma ihtimali %90'ın üzerindedir. Hem antrumdan hem de korpustan en az iki örnek alınması ile duyarlılık artırılabilir. Kültüre nazaran duyarlılığı daha fazladır. Fakat çok az bakteri varlığında veya gastritin

yama tarzında olması durumunda ve biyopsinin yanlış bölgeden alınması halinde yalancı negatiflik olabilir. Ayrıca zaman alıcı bir yöntemdir. Yine PPI grubu ilaçlardan etkilenmesi de ayrı bir dezavantajdır. Kullanılan boyama yöntemi de test sonucu üzerinde etkilidir. Genellikle Hematoksilen-eozin boyama tekniği kullanılmaktadır. Eğer bu yöntem ile kesin sonuç alınamazsa bu durumda Giemsa gibi özel bir boyama önerilir. Wright, akridin oranj, gümüş, Giemsa, immünfloresan ve immünperoksidaz gibi bazı boyama yöntemlerinin duyarlılığının hematoksilen-eozine göre daha fazla olduğu bulunmuştur. İmmunohistokimyasal boyalar histolojik muayenede en özgül ve en duyarlı yöntemler olup histolojik muayene ile tanıda altın standarttır (Altındış ve Özdemir, 2003; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğklu ve ark., 2009; Şimşek ve Binicier, 2011; Lopes ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015).

2.7.2.3. Kültürde izolasyon

H. pylori'nin keşfedilmesinden bu yana bakteriyel kültür, altın standart olarak kabul edilen rutin tanısal test olarak kullanılmıştır. Enfeksiyonun etiyolojik tanısının konmasında *H. pylori*'nin kültürde izolasyonuna ihtiyaç duyulur. Ayrıca bu test, antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç profililerinin belirlenmesi, aşı ve antijen hazırlanması, virulans faktörlerinin tespiti ve epidemiyolojik çalışmalara ışık tutması amaçlarıyla da kullanılır. Bu yöntem, alınan numunenin sayısı veya büyüklüğü, numunedeki bakteri yoğunluğu ve miktarı, numunenin taşınma süresi ve şekli, kullanılan besiyerleri ve işlem sırasındaki inkübasyon için gerekli şartlar ile çalışan teknik elemanın tecrübesine dayanarak farklı duyarlılık seviyesi gösterebilir. En uygun şartlarda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla >%95 ve <%80'dir. *H. pylori* kuruluğa ve ortam sıcaklığına duyarlı olup, oda sıcaklığı ısısında canlılığını çok çabuk kaybeder ve kültürde üretilmeyen kok-dormant-formlara dönüşür. Bakteriyolojik örnekleri ortam sıcaklığından korumak için uygun taşıma ortamına almak, vakit kaybetmeden laboratuvara gönderilmek ve laboratuvarda da kısa süre içinde ekim işlemini yapmak gerekir. %15-20 oranında Gliserol içeren ortamlar, numunelerin gerek taşınma gerekse de daha uzun süre saklanmasına yardımcı olur. *H. pylori* güç üreyen bir bakteridir. Zenginleştirilmiş besiyerinde CO₂'li ve %96-100 nem oranına sahip atmosferde üreyebilirler. İlk izolasyonda özellikle %7-10 oranında at kanı ilave edilmiş BHIA

(Brain-Heart-Infusion-Beyin-Kalp-İnfüzyon) ve Brusella agar, Colombia agar, Mueller-Hinton agar ve Wilkins-Chalgren agar gibi katı veya BHIB ve Brusella buyyon gibi sıvı besiyerlerinde iyi ürerler. Sıvı besiyerlerinin sık sık çalkalanması homojen gaz dağılımının sağlaması açısından önemlidir. Bu besiyerlerinde 37°C'de mikroaerofilik şartlarda 3-5 günlük inkübasyon süresinde bakteriler kolaylıkla üreyebilir. Sıvı besiyerlerinde üreyen bakteri 4-21 °C'de 3-4 gün canlılığını korur. İzole edilen suşlarda agar dilüsyon ve E test gibi yöntemler kullanılarak antibiyotik duyarlılık testleri yapılabilir. *Helicobacter* türleri kanlı agarda gri renkli, yarışeffaf, küçük koloniler yaparlar. Bu bakterilerin gastrik biyopsi örnekleri kullanılarak direkt olarak yapılan Gram boyamada görülen morfolojileri ile kültürden hazırlanmış Gram boyamadaki görüntüleri arasında farklılıklar olabilir. Kültürden izole edilen *H. pylori* suşları genellikle tipik görünümünün yanında düz basiller şeklinde de görülür. Ancak doku biyopsi numunelerinden yapılan boyamalarda ise genellikle tipik görünümü olan helikal ve daha kıvrımlı şekilde görünürler. *H. pylori*'nin kültürde varlığı konvansiyonel yöntemlerle; mikroskopik morfolojisine ek olarak incelenecek katalaz, oksidaz ve üreaz aktivitelerinin mevcudiyeti değerlendirilerek tespit edilir. Gaita, tükürük, diş plakları, gıda ve su gibi numunelerdeki *H. pylori* suşlarını üretmek neredeyse imkânsızdır. Bu durumlarda antibiyotik içeren Wilkins-Chalgren agar kullanmak uygun olur. *H. pylori*'nin su ve gıda gibi örneklerdeki varlığını tespit için canlı bakteriyi tanıtan duyarlı ileri teknikler kullanılmaktadır. İzolasyon için birkaç günlük zaman gerektirmesi, çok zahmetli ve pahalı bir yöntem olması, ayrıca laboratuvarlar arasında optimal duyarlılığın sağlanmasının zorluğu, H2 reseptör blokerleri ve PPI grubu ilaçlardan etkilenmesi en önemli dezavantajlarıdır (Altındış ve Özdemir, 2003; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğklu ve ark., 2009; Şimşek ve Binicier, 2011; Lopes ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015).

2.7.2.4. Hızlı üre testi (HUT)

Bu test hızlı, kolay uygulanabilen, ucuz ve her yerde uygulanabilecek bir testtir. Mideden alınan biyopsi materyallerinde *H. pylori* üreaz aktivitesi tespit prensibine dayalı bir testtir. Biyopsi ile alınan gastrik doku, üre ihtiva eden bir ortamda tutulursa *H. pylori* tarafından üretilen üreaz, ortamda var olan üreyi kısa zamanda amonyak ve bikarbonata parçalar. Amonyak üretiminin sonucu olarak pH yükselir. Ortamdaki renk

indikatörü olan fenol kırmızısında pembe renge dönüşüm olur. Bu durumda dokuda bakterinin varlığından söz edilir. Genellikle yaklaşık iki saat gibi kısa bir zaman diliminde sonuç alınır. Duyarlılık arttırılmak isteniyorsa inkübasyon süresi uzatılmalıdır. Bu testin duyarlılığı bir saatlik inkübasyonda %60 iken, 24 saatlik inkübasyonda %90 civarındadır. Hızlı üreaz testlerinin duyarlılığı, mukozal biyopsi numunesindeki bakteri sayısı/yoğunluğundan ve incelenen biyopsi sayısına bağlı olarak değişir. Ortalama % 90 civarındadır. Yapılan kantitatif çalışmalarda numunede en az 10.000 adet bakteri olması halinde pozitif sonuç alınmaktadır. Biyopsi örneklerinde üreaz aktivitesini tespit etmek gayesiyle çeşitli firmalarca üretilmiş gel test (CLO test, Hpfast), strip test (pyloriTek) ve tablet testler gibi hazır ticari kitler de mevcuttur. Bunların duyarlılık seviyesi %85-95 ve özgüllük seviyesi de %95-100'dür. Bu testin en önemli dezavantajı yalancı pozitif sonuçlar verebilmesidir. Aşırı bakteri üremesinin olduğu uzun inkübasyon ve yaşlılık durumunda yalancı pozitiflik olabilir. Ayrıca yakın zamanda antibiyotik, bizmut tuzları, proton pompa inhibitörleri ve sükralfat kullanımı bakteri miktarını geçici olarak azaltabileceğinden veya safra reflüsü varlığı durumunda üreaz aktivitesi değişikliğe uğrayabilir ve yanlış sonuçlarla karşılaşma ihtimali olabilir (Altındış ve Özdemir, 2003; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğklu ve ark., 2009; Şimşek ve Binicier, 2011; Lopes ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015).

2.7.3. Moleküler tanı yöntemleri

H. pylori enfeksiyonunu tespit etmek için polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) uygulanmasından bu yana, PCR, gastrik biyopsi örnekleri, dış plakları, tükürük, dışkı, mide suyu gibi değişik örneklerden *H. pylori*'nin teşhisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. PCR'in üstünlüğü, gastrik biyopsi örnekleri dışındaki içinde az sayıda bakteri bulunan diğer örneklerde de (tükürük, dışkı, gastrik sıvı, safra gibi) mikroorganizma DNA'sının tespit edilebilmesine imkan vererek noninvaziv olarak *H. pylori* tanısı yapılabilmesini mümkün kılmıştır. Bu durumda hem invaziv hem de non-invaziv test grubunda sayılabilir. Özellikle çok küçük miktarlardaki numunelerde bile çok az sayıda bakteri tespit edilebilir. PCR testi; *H. pylori*'nin biyolojisini anlamak, enfeksiyonların tanısını koymak, spesifik virulans faktörleri tespit etmek, konakta ortaya çıkan cevabın genetik temelini tespit etmek, antibiyotik direnci belirlemek,

eradikasyon tedavisinden sonraki süreçte tekrarlayan enfeksiyonların sebebini tespit etmek ve kültürde üretilmeyen kokoid formları tanımlamak gibi birçok amaç için kullanılabilir. Gen mutasyonları, suşların etnik ve coğrafi dağılımlarının yanı sıra kolonize toplulukların etnik geçmişlerini tespitinde de önemli bilgiler verir. Bu test için, yapılacak olan teknik işlem ve taşınma için için özel şartlara gerek yoktur. Kolay ve hızlı bir yöntemdir. Diğer testlerle karşılaştırıldığında çok pahalı değildir. Aynı kişide bakterinin virülansları ve antijenik yapıları farklı suşları kolonize olabilir. Patojenik ve epidemiyolojik çalışmalar sırasında bu farklı suşları tanımlamak maksadıyla PCR kullanılabilir. *H. pylori* enfeksiyonlarının tanısında amplifikasyon bazlı moleküler yöntemlerle, *H. pylori*'nin 16S rRNA geni, *cagA*, *vacA* ve allelleri, *cagE* ve alleli, *iceA* ve allelleri, *babA* ve *babB*, *ureA*, *ureB* ve *ureC* (*glmM*) geni, RNA polimeraz altünitlerini kodlayan *rpoB* ve *rpoD* genleri gibi spesifik gen dizileri çoğaltılır. Bu teknikler yüksek özgüllük (%98-100) ve duyarlılık (10-100 cfu bakteri/0,1 pg DNA) ile yüksek pozitif ve negatif kabul edilebilirlik değerlerine (PPV-NPV) sahip, hızlı ve güvenilir testlerdir. Örnek seçimi, transport şekli, DNA ekstraksiyonunda kullanılan yöntemler, amplifikasyon için seçilen gen bölgeleri ile primer dizileri sonuçları etkiler. Örnek sıklıkla mide biyopsi dokusudur. *H. pylori* mide mukozasında yamalı bohça benzeri dağılım gösterdiği için, alınan her örnek kolonizasyonu temsil etmeyebilir. Bu sebeple örnek lezyonun sınırlarından alınmalıdır. Yaşlı ve kronik taşıyıcılığı olan hastalardan biyopsi yerine gastrik sıvı alınması önerilir. Klinik örneklerde moleküler yöntemlerin duyarlılığını düşürecek çok sayıda ve miktarda inhibitörler bulunabileceğinden, örneklerinden DNA ekstraksiyonu için standardize edilmiş kitler kullanılmalıdır. Tanı amacı ile nükleik asit amplifikasyonu için en çok seçilen gen bölgeleri 16S rRNA, *ureC* ve *ureA* genlerine ait spesifik gen bölgeleridir. 16S rRNA geni genus spesifik olup ancak RFLP ile tür tayinine gidilebilirken *ureC* ve *ureA* genleri *H. pylori* için spesifiktir. Ancak her laboratuvarında uygulanama imkânı olmayan bir yöntemdir. Ayrıca daha önce tedavi olmuş hastaların gastrik mukozasından DNA segmentlerinin tespit edilmesi yalancı pozitifliğe neden olabilir. Aynı şekilde elektroforetik jel üzerindeki bantların yorumlanmasında yapılan kullanıcı hataları yalancı negatif sonuçlara yol açabilir (Altındış ve Özdemir, 2003; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğklu ve ark., 2009; Şimşek ve Binicier, 2011; Lopes ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015).

2.8. H.Pylori'nin Yaptığı Hastalıklar

H. pylori midede kolonize olduğu durumlarda sıklıkla asemptomatik seyrederek. Etken ile enfekte olanların yaklaşık %20'sin yaşamın ileriki döneminde gastroduodenal hastalık tablosu ile karşılaşır. *H. pylori* enfeksiyonu geçirildikten sonra kronik-aktif gastrit gelişmektedir. Bu etken ile enfekte olan hastaların tamamında histolojik olarak tanımlanabilen gastrik enflamasyon bulunurken, bu enflamasyon çoğunlukla semptom vermez. Rhesus ve Pigtail Macaque maymunları üzerinde yapılan deneysel çalışmalar neticesinde *H. pylori*'nin yüzeysel gastrite sebep olduğu tespit edilmiştir. Rhesus maymunlarında *H. pylori* enfeksiyonu ile oluşturulan gastritin *H. pylori* eradikasyonu ile iyileşme sürecine girdiği ispatlanmıştır (Ustaçelebi ve ark., 1999; Topçu ve ark., 2002; Hatakeyama, 2006; Kusters ve ark., 2006; Başustaoğlu ve ark., 2010; Şimşek ve Binicier, 2011).

H. pylori'nin insanlarda gastrik bölgede kolonize olmasının sonucu olarak, semptom vermeyen taşıyıcılıktan non-ülser dispepsiye, kronik gastritten, aktif akut atrofik gastrite, peptik ülserden MALT lenfoma ve gastrik karsinomlara kadar değişen yelpazede gastroduodenal patolojilere yol açtığı görülebilmektedir. Ayrıca, mide fundus bölgesi tutulumu sonucu gastro-özaoftal reflü ve üst gastrointestinal sistem karsinomaları ile de irtibatı olduğu belirlenmiştir (Suerbaum ve Michetti., 2002; Özden, 2006; Başustaoğlu ve ark., 2010; Şimşek ve Binicier, 2011; Algingil, 2013).

2.8.1. Akut enfeksiyon

Akut dönem çoğu zaman asemptomatiktir. Bazı hastalarda dolgunluk, ağrı, bulantı, kusma, üst karın bölgesinde ağrı, şişkinlik gibi semptomlar görülebilir. Semptomlar birkaç günden iki haftaya kadar değişen sürelerde görülebilirken, çoğu zaman bir haftadan az sürmektedir. Hastalık tablosu çoğu zaman besin zehirlenmesi tablosuna benzer şekildedir. Çocuklarda ishal olabilir. Bakteri vücuda alındıktan sonra uzun yıllar midede kalır. Hipoklorhidri tablosu görülebilir. Günümüzde hipoklorhidri sendromunun gerçekte *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı akut bir hastalık olduğu kabul edilmiştir. Kolonizasyona karşı doku ve serolojik yanıt meydana gelir (Kadanalı ve Özkurt., 2004; Tünger, 2008).

2.8.2. Gastrit

H. pylori ile ilişkili en sık görülen enfeksiyon klinik tablo kronik gastrittir. Bu etken ile enfekte olan kişilerin neredeyse tamamında gastrit tablosu görülür. Gastritin olduğu mide bölgesi ve oluşan hasarın şiddeti ile ilintili olarak gastrik ülser, duodenal ülseri, atrofik gastrit, mide karsinomları, MALT gibi patolojiler meydana gelebilir. Ancak genellikle oluşan gastrit; asemptomatik yüzeysel gastrit şeklinde sonuçlanmaktadır (Kadanalı ve Özkurt., 2004; Kusters ve ark., 2006; Tünger, 2008; Başustaoğlu ve ark., 2010; Şimşek ve Binicier, 2011).

Gastrik mukozada görülen enflamatuvar patolojileri içine alan gastrit için patogenezi ve/veya klinikle ilgili sınıflandırmalar yapılmış, ancak en son olarak Sydney sistemine göre sınıflandırma yapılmıştır. Sydney Klasifikasyon Sistemi (1990) ile gastrit etyopatogenezi *H. pylori*'nin varlığı da dikkate alınmış ve gastrik patolojiler, histopatolojik ve endoskopik olarak iki ayrı grupta toplanmıştır. Bu sistemde gastritler akut, kronik ve spesifik olarak sınıflandırılmıştır (Gürsan, 2006).

H. pylori çoğunlukla ortamda asiditenin nisbeten daha düşük olduğu midenin antrum bölgesine yerleşme eğilimindedir. *H. pylori*'nin mide mukozasındaki dağılımı homojen değildir. Daha çok yamalı bohça şeklinde yerleşim gösterir. Mideden alınan biyopsi örneklerinde genellikle mide mukozası hücrelerinin normal yapısının kaybolduğu görülür. Ayrıca mukozası hücrelerinin düzensiz olarak sıralandığı ve mukus içeriğinin azaldığı, bunun yanı sıra Lamina propria tabakasının kronik enflamasyonunun işaret eden hücreler ile infiltre olduğu gözlenir. *H. pylori*, midede antrum ve korpus bölgelerindeki epitel hücrelerine bağlanarak lamina propiaya nötrofillerin yoğun göç etmesini sağlayarak akut nötrofilik gastrite neden olmaktadır ve akut gastrit esnasında midede belirgin bir hipoklorit vardır. Akut gastrit birkaç hafta ile birkaç ay arasında sürebilmektedir. Genellikle konağın enfeksiyona gösterdiği immun cevap yetersiz kaldığından enflamasyon, aktif kronik gastrite dönüşmektedir (Topçu ve ark., 2002; Kusters ve ark., 2006; Tünger, 2008; Şimşek ve Binicier, 2011).

2.8.3. Gastrik ülser

Mide ülserli hastalar duodenal ülserli hastalara oranla daha az sıklıkta *H. pylori* ile kolonize olurlar. Gastrik ülserlerin en önemli sebebi aspirin veya NSAİ kullanımıdır. Bu ilaçların kullanımı dışında en sık sebep *H. pylori* olarak tespit edilmiştir. Antimikrobiyal ile tedavi neticeleri duodenal ülserdekine benzerdir (Kadanalı ve Özkurt., 2004; Tünger, 2008; Başustaoğlu ve ark., 2010).

2.8.4. Duodenal ülser

Duodenal ülserli hastalarının yaklaşık %90'ı *H. pylori* ile enfektedir. Duodenal ülserin nedenleri arasında, tedavi edilmeyen gastrit, fazla asit ve gastrin sekresyonu, mukozal direncin azalması, safra kesesi veya karaciğer yetersizliği, mide boşalmasının hızlı meydana gelmesi, non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımı, stres ve fazla miktarda sigara kullanımı bulunmaktadır. Genellikle *H. pylori*'nin duodenumdaki yerleşim yeri bulbus bölgesi civarındır. Mide ülserine oranla duodenal ülserin *H. pylori* ile ilişkisi daha fazladır (Ustaçelebi ve ark., 1999; Kadanalı ve Özkurt, 2004; Kusters ve ark., 2006; Tünger, 2008; Başustaoğlu ve ark., 2010).

Mide ve duodenumda görülen ülser çoğu zaman peptik ülser olarak da isimlendirilmektedir. Peptik ülser; hastalarda uzun yıllar boyunca ataklar halinde seyir gösteren kronik bir hastalıktır. Gastrik bölge ağrısı hastada görülen en karakteristik semptomdur. Bu ağrı çoğu zaman açlık ağrıları şeklinde kendini gösterir. Uykudan uyandıracak şiddette gece ağrıları da görülebilir. Anti-asit kullanımı veya yemek-içmek ile ağrının geçtiği görülür. Perforasyon ve Kanama şeklinde çok ciddi komplikasyonlar görülebilmekte ve özellikle yaşlı hastalarda bu komplikasyonlar sebebiyle ölümlere rastlanabilmektedir (Tünger, 2008).

2.8.5. Gastrik karsinoma

Mide kanserleri; dünyada en sık görülen solit tümörler içinde ikinci sırada yer alır. IACR 1994 yılında *H. pylori*'yi Grup-1 karsinojenik olarak duyurmuştur. Kansere zemin hazırlayan öncül değişiklikler; atrofik gastrit ve intestinal metaplazi durumlarıdır.

Son yıllardaki *H. pylori* prevalansındaki azalma ile birlikte antrum ve mide korpus kanseri oranlarında da düşüş görülmektedir (Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008).

Kanser gelişmesindeki ana unsurun hastanın bu enfeksiyona yakalandığı yaş ile ilişkili olduğu ve karsinogenez oluşumu için uzun bir indüksiyon süresine ihtiyaç olduğu şeklinde sonuçlar bildirilmiştir. Uzun süre devam eden *H. pylori* enfeksiyonlarının, kanser gelişmesinde mühim risk faktörü olan, atrofik değişiklikler ve intestinal metaplaziye sebep olduğu bildirilmiştir. Gastrik kanser sıklığı yüksek olan popülasyonlarda, *H. pylori* enfeksiyonlarının da görülme sıklığının da yüksek olduğu ve gastrik kanser ölüm oranıyla *H. pylori* enfeksiyonu arasında coğrafik bir uyum olduğu yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Gastrik kanser riski *H. pylori* ile enfekte kişilerde 3 ile 6 kat arasında artış göstermekte ve gastrik kanserli kişilerin yaklaşık % 50'sinde *H. pylori* pozitifliğine rastlanmaktadır. Geçmişe dönük yapılan çalışmalarda *H. pylori*'nin sebep olduğu kronik gastritin, atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye doğru ilerlediği görülmüştür ve bu tür patolojik lezyonlar gastrik karsinomalardan önceki basamaklar olarak kabul edilir (Agingil, 2013).

Kronik *H. pylori* enfeksiyonuna sahip asit yükü düşük kişilerde intestinal metaplazi ve displaziye rastlanma ihtimali artmaktadır. Aktif gastrit esnasında asit sekrete eden bezlerde zaman içinde atrofi gelişerek yerini fibrozise ve intestinal metaplaziye bırakmaktadır. Bu ortamda displazi meydana gelmekte ve kanser gelişmektedir (Karasu ve Akarca, 2000; Topçu ve ark., 2002).

2.8.6. MALT lenfoma (Mucosa-Associated Lymphoid Tumors)

H. pylori enfeksiyonu ile direkt ilişkisi olduğu ifade edilen ikinci karsinojenik durum mide lenfoması; diğer bir ifade ile mukoza ile ilişkili lenfoid doku tümörüdür. Gastrik mukoza anatomik olarak normalde lenfoid doku içermez. *H. pylori*'nin neden olduğu gastritte, mukozal yüzeyde MALT adı verilen lenfoid foliküller ortaya çıkar. MALT hemen hemen her zaman *H. pylori* ile kolonizasyona cevap olarak ortaya çıkar. Patogeneizde *H. pylori*'nin sebep olduğu kronik antijenik uyarımın rol oynadığı, bunun sonucu olarak poliklonal lenfoid cevabın uyarıldığı ve bunun sonucunda neoplastik transformasyonun geliştiği iddia edilmektedir. Düşük dereceli B hücreli gastrik MALT lenfoma için *H. pylori* 'yle enfekte olanların, olmayanlardan 6 kat daha fazla risk taşıdığı

bildirilmiştir. Mide kanserine kıyasla MALT lenfomanın *H. pylori* ile ilişkisi çok daha nettir. Neredeyse tüm MALT lenfomalı hastalar (%90'ın üzerinde) *H. pylori* pozitifdir. Ancak *H. pylori*-pozitif olguların %1'inden daha azında MALT lenfomaları ortaya çıkmaktadır. Genel olarak, bu hastaların yaklaşık olarak %70-80'i *H. pylori* yok edilmesinin ardından tamamen remisyona ulaşır. % 10'u minimum rezidüel hastalık belirtileri göstermeye devam eder ve geri kalanı yanıt veya hastalık ilerlemesi göstermez. *H. pylori* yok edilmesinden sonra başlangıçta tamamen remisyona girenlerin% 10-35'i, daha sonraki takiplerde tekrarlayan hastalık göstermektedir. Bu nedenle MALT lenfoma hastalarının uzun süreli takibi zorunludur (Topçu ve ark., 2002; Kadanalı ve Özkurt., 2004; Kusters ve ark., 2006; Tünger, 2008)

2.8.7. Gastro-özefageal reflü hastalığı (GÖRH)

H. pylori prevalansında son asırda azalma görülmeyle birlikte, özofagus adenokarsinomu, Barrett özofagusu, gastro-özofageal reflü hastalığı seviyelerinde aynı şekilde azalma görülmediği gibi tersine giderek artış olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonunda elde edilen verilere göre Cag+ kökenler ile Barrett özofagusu ve özofageal adenokarsinoma arasında zıt bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise duodenal ülseri olan kişilerde *H. pylori* eradike edildikten sonra gastro-özofageal reflü hastalığı görülme seviyesinde iki kat artış olduğu, gastro-özofageal reflülü hastaların çalışmadaki kontrol grubuna göre daha az seviyede *H. pylori* ile kolonize oldukları tespit edilmiştir (Kusters ve ark., 2006; Tünger, 2008).

H. pylori eradikasyonu sonucu enfeksiyondaki görülme sıklığının azalmasıyla birlikte GÖRH insidansında artış olması, *H. pylori* enfeksiyonunun GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir fikir ortaya atılmıştır. Bununla birlikte *H. pylori* enfeksiyonu ve GÖRH ilişkisine bakıldığında; *H. pylori*'nin GÖRH'e karşı koruyucu bir etkisinin olmadığı, hatta bu bakteriye bağlı enfeksiyonun reflü hastalığını tetikleyerek bu hastalığı ortaya çıkarabileceği veyahut daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği de ileri sürülmüştür (Kusters,2006; Ağıngil, 2013).

2.8.8. Fonksiyonel dispepsi

Ülser olmayan veya fonksiyonel dispepsi, tanısal çalışma sırasında, özellikle üst gastrointestinal endoskopi dâhil, tanımlanabilir yapısal anormallik olmadan, üst gastrointestinal rahatsızlık semptomlarının varlığı olarak tanımlanır. Fonksiyonel dispepside; bulantı, kusma, anoreksi, şişkinlik, dolgunluk, sıkıntı, yanma, çabuk doyma, geğirme, reflü (yanma, rejitasyon) ve ülser (epigastrik ağrı) benzeri semptomlar görülmektedir. Ülseri olmayan, ancak dispeptik şikâyetleri olan hastaların % 4-21'inde dispeptik şikâyetlerin varlığından sonraki bir yıllık süre içinde ülser geliştiği gösterilmiştir. Fonksiyonel dispepsi ve *H. pylori* arasındaki ilişkiye bakıldığında; *H. pylori* prevalansı düşük olan ülkelerde, fonksiyonel dispepsili hastalarla yapılan çalışmalarda *H. pylori* prevalansı kontrollere oranla daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Son dönemlerde yapılan çalışmalar, dispeptik vakaların bir bölümünde *H. pylori*'nin eradike edilmesiyle semptomların azaldığını ve bunun plasebodan %10 daha etkili olduğunu göstermiştir (Kusters,2006; Tünger,2008).

2.8.9. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklar

H. pylori'nin gastrointestinal sistem dışındaki diğer hastalıklar ile ilişkisine dönük yapılmış çok sayıda çalışma olmakla birlikte, kesin kanıtlar elde edilememiştir. *H. pylori*'nin Diabetes mellitus, tiroidit, koroner kalp hastalığı, migren, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, oto-immün trombositopenik anemi, Raynaud fenomeni, ürtiker, skleroderma, rozasea, gıda allerjisi, otoimmun hastalıklar, merkezi sinir sistemi, solunum yolları, deri ve yumuşak doku hastalıkları ile ilişkili olduğu ileri sürülmüşse de, aralarında bir irtibat olduğu net olarak izah edilememiştir (Kusters ve ark., 2006; Tünger, 2008).

2.9. Helicobacter Pylori Enfeksiyonlarında Tedavi

H. pylori enfeksiyonlarındaki tedavinin temel hedefi; etkenin tamamen yok edilmesi olmalıdır. Bu bakteri ile enfekte olmuş kişilerin hemen tamamında gastrit tablosu görülürken, %20'lik bir kesimde ise peptik ülser, gastrik kanser ve MALT lenfoma gibi daha ciddi patolojilerin gelişmesi ve özellikle gelişmemiş ülkelerdeki %80'lere varan enfeksiyon varlığı, bu kişilerin tamamını tedavi etmenin imkânsız

olmasından dolayı *H. pylori* tespit edilen tüm insanları tedavi etmek gerekmemektedir. Yalnızca gastrik birtakım şikâyetler ile doktora müracaat eden hastalar tedavi edilmelidir. Herhangi bir semptomu olmayan kişilere gelince, ailesinde mide kanseri hikayesi olanlar dışındakilerin tedavi edilmesi tavsiye edilmemektedir. *H. pylori* ile ilişkisi şüpheye yer bırakmayacak şekilde ispat edilmiş hastalıklarda eradikasyon tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Aktif *H. pylori* enfeksiyonu mevcut olan kişilere gelince; gastrik asit sekresyonunu azaltan PPI'lar ve antiasit türü ilaçların kullanımı, eğer *H. pylori* antrumda yerleşik ise ki korpusa yerleşmesine veya zaten korpusda lokalize ise enfeksiyonun şiddetinin artmasına, bu şekilde kronik atrofik gastrit ve mide kanseri riskinde artışa yol açar. Bundan dolayı uzun süreli anti sekretuar ilaç kullanan kişilerde *H. pylori* eradikasyonu mutlaka yapılmalıdır. Mide ülseri, duodenal ülser, endoskopik ve histopatolojik olarak kanıtlanmış atrofik gastrit, MALT lenfoma, mide kanseri veya başka nedenlerle mide ameliyatı olanlar, ailesinde mide kanseri öyküsü olanlar, gastro-özofageal reflü gibi uzun süre PPI kullanması gereken hastalar ve uzun süreler ile non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanan hastaların *H. pylori* eradikasyon sürecine dâhil olması gerekir. Fonksiyonel dispeptik vakalarda eradikasyon tedavisi ile ilgili ortak bir karar yoktur. Dispeptik şikâyetleri olan kişiler ile ilgili en doğru karar, üst gastrointestinal sistem endoskopisinin yapılmasıdır. Fakat her vakada bu mümkün olamayacağı için herhangi bir organik hastalığın varlığını şüphelendirecek semptom/bulgularının varlığına ve hastanın yaşına göre değerlendirme yapılmalıdır (Özden, 2006; Tünger, 2006; Başustaoğlu ve ark., 2009).

Tedavide kullanılan ilaçlar: *H. pylori*'yi eradike etmek için farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Ancak bunların hiçbirisinin tam anlamıyla eradikasyon sağladığı söylenemez. Bakterinin ilaçların ulaşmakta güçlük çektiği gastrik bölgelerde canlılığını sürdürebilmesi ve ilaçlara direnç geliştirebilmesinden dolayı *H. pylori* enfeksiyonunun en uygun tedavi şeklini belirlemek kolay değildir. *H. pylori* enfeksiyonu eradikasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca üç grup altında toplanabilir. *Bizmut tuzları:* Bu grupta ranitidin bizmut sitrat, bizmut subsalisilat, koloidal bizmut subsitrat yer alır. Direkt bakterisidal etkilidirler. Bizmut, bakteri duvarına yapışarak bakteriyi yapıştığı epitelden koparır. Bu grup ilaçlara karşı direnç sözkonusu değildir. Ayrıca antimikrobiyallere karşı direnç gelişimini zorlaştırırlar. GİS yan etkileri, ciltte döküntüler, baş ağrısı gibi yan etkileri bildirilmiştir. Ayrıca gaitayı siyah renge boyama,

dişetleri ve dilde de geçici olarak siyah renk değişikliğine sebep olabilirler. *Proton-pompa inhibitörleri (PPI)*: H⁺/K⁺ ATPaz enzimini inhibe ederek, parietal hücre asit salgılanmasını azaltırlar. Proton veya asit pompası asit pompası şeklinde isimlendirilirler. Ancak “nocturnal acid breakthrough” adı verilen, pH’ın (<4) asidik olduğu geceleri ilacın yetersiz kaldığı bir tablo bu grup ilaçları kullananların yaklaşık %70’inde gelişebilir. Bu durumlarda tedavi şemasına gece kullanımı için H² reseptör antagonistlerinin (H2RA) eklenmesi problemi çözer. PPI grubu ilaçların asidite durumunu gece vakitlerinde daha iyi kontrol altına aldıkları ve *H. pylori* pozitif kişilerde negatiflere göre daha etkili oldukları gösterilmiştir. *H. pylori*’deki üreaz aktivitesi ile oluşan amonyum PPI’lerin gastrik pH’yı artırma yeteneğine yardımcı olur. Başlıca PPI’ler omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantaprazol, rabeprazoldür. *Antibiyotikler*: *H. pylori* amoksisilin, makrolid, nitrofurantoin, tetrasiklinler ve aminoglikozidler gibi pek çok antimikrobiyale in vitro şartlarda duyarlılık göstermekle birlikte, bu grup ilaçların in vivo olarak da etkili olacağı sonucu çıkarılamaz. Çünkü antibiyotikler asidik ortamlara düşük pH’ya dayanıksızdırlar. Antibiyotikleri ilk kez kullananlarda bile primer direnç gelişimi olabilir. Primer direnç oranları metronidazol için %30-40 oranlarında gözlenmiştir. Afrika ve Asya’daki az gelişmiş ülkelerde primer direnç oranları %70-90 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir. Metronidazollerin (Kadın hastalıkları ve bazı parazitöz enfeksiyonlarda çok sık kullanılan ilaçların başında gelir) daha önceden kullanımı sonucunda sekonder direncin de gelişebileceği bildirilmiştir. Klaritromisine karşı primer direnç %2-10 oranında gelişebilirken, amoksisiline karşı ise primer direnç nadiren gelişir. (Özden, 2006; Tünger, 2006; Başustaoğlu ve ark., 2009).

Tedavide en fazla kullanılan antibiyotikler: *Klaritromisin*: Etkinliğini kanıtlamış sık kullanılan bir ilaçtır. Asidik ortamlarda en stabil olan makrolid ilaçtır. PPI grubu ile birlikte kullanıldığında antral mukozaya ve mukus tabakasına daha iyi yapışır.

Metronidazol: Mikroaerofilik olan mikroorganizmalara gösterdiği selektif toksisite nedeniyle tercih edilir. İndirgenmiş formdaki metranidazol *H. pylori*’ye karşı oldukça sitotoksiktir. *Amoksisilin*: Bakterisidal etkili olup, asidik ortama çok dayanıklı penisilin grubu ilaçtır. Etkinliği ortamın pH’sından etkilenir. Alkali ortamda etkinliği artar.

Tetrasiklin: Aktivitesi asidik pH’dan bağımsızdır. Diğerlerine göre ucuz bir ilaçtır. Direnç gelişmesi bildirimi nadirdir.

Tedavi şeması: Bakterinin canlı kalabilme yeteneği ve tedaviye direnç geliştirmesinden dolayı tek ilaçla tedavi önerilmez. Klaritromisin ile yapılan monoterapik tedavide bakterinin %40-50 arasında eradikasyon oranı gözlenmiştir. Antibiyotik ile birlikte Proton Pompa İnhibitörü veya bizmut tuzu eklenmesi suretiyle uygulanan ikili tedavide eradikasyon oranı daha düşük düzeydedir. Ayrıca bu şemada nüks sık görülür. Günümüzde üçlü tedavi önerilmektedir. (iki antibiyotiğe bir bizmut tuzu veya Proton Pompa İnhibitörü eklenmesi şeklinde). Üçlü tedavi ile eradikasyon oranları %90'ların üzerine çıkar. Süre olarak iki haftalık bir tedavinin yeterli olduğu bildirilmiştir. İlaçların uygun bir şekilde alınmaması, ilaca karşı direnç ve ilaç yan etkileri tedavi şansını düşüren etkenlerdir. Tedaviye cevap alınmazsa direnç durumu akla getirilip farklı bir antibiyotik ile devam edilmelidir. Yine de tedaviye cevap alınmazsa bu durumda dördümlü tedavi denenmelidir. Bunun için bizmut subsalisilat + klaritromisin (veya tetrasiklin) + amoksisilin (veya metronidazol) + PPI (veya H2RA) kullanılır. H² Resptör antagonistli kombinasyon 28 gün, PPI'lı olan ise 14 gün uygulanır.

Tedavi sonrası izlem: *H. pylori* eradikasyonu kararını vermede pek çok faktör dikkate alınmalı, hasta tedaviden sonra da bazı riskli hastalıklar açısından takibe alınmalıdır. Daha önce peptik ülser tanısı almış olan kişilerde, ülser komplikasyonu geçirenlerde, MALT lenfomalılarda, eradikasyondan sonra dispeptik yakınmaları tekrarlayanlarda ve mide kanserli kişilerin aile üyelerinde tedaviden sonra tedavinin başarılı olup olmadığı *H. pylori* testi ile kontrol edilmelidir. Tedaviden bir ay sonra yapılan incelemelerde bakterinin gösterilememesi eradikasyon olarak tanımlanır. Ancak bazı olgularda tam eradikasyon sağlanamayıp, bakterinin suprese olduğu ve kokoit forma dönüştüğü, daha sonra bu formların da normal spiral forma dönüşerek nükslere yol açabileceğinden, tedaviden 3-6 ay sonra da kontrollerin yapılması gerekliliğini önerenler vardır. Bakteriye karşı hem korumayı sağlayabilen hem de bakteriyi eradike edebilen, ucuz, etkili, güvenilir bir aşı elde etme çalışmaları halen devam etmektedir (Özden, 2006; Tünger, 2006; Başustaoğlu ve ark., 2009; Şimşek ve Binicier, 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışma gurubu

Çalışmaya 01.11.2016-01.11.2017 tarihleri arasında Aile Sağlığı Merkezine başvuran, 18-90 yaş aralığındaki kadın ve erkeklerden oluşan 318 kişi dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen kişiler açısından, dispeptik şikâyetlerin olup olmaması yönünden ve ilaç kullanım yönünden herhangi bir kısıtlama uygulanmadı. Kişiler rastgele seçildi.

3.1.2. Kullanılan araçlar

Bu çalışmada dışkıda *H. pylori* antijenlerini tespit etmek için *H. pylori* hızlı antijen kaset test kullanıldı. Gaita numunesi toplamak için şeffaf-plastik kaşıklı-kapaklı numune toplama kabı kullanıldı.

Kullanılan *H. pylori* hızlı antijen kaset testin özellikleri;

Özgüllüğü %100, duyarlılığı %98,8, doğruluğu %98,9.

3.2. Metod

3.2.1. Çalışma metodu

Önce çalışmaya dâhil edilen kişilerin kayıt işlemi yapıldı. Oluşturulan kayıt formuna kişilerin T.C kimlik numaraları, Adı-soyadı, yaş bilgileri, herhangi bir gastrik şikâyetlerinin olup olmadığı, herhangi bir gastrik ilaç kullanıp kullanmadıkları ve tarih bilgisi kaydedildi.

Aile Sağlığı Merkezine başvuran hastalardan rastgele seçilen kişilere önce gaita toplama kabı verildi. Yaptıkları gaitadan bu kaba belli bir miktar gaita koymaları ve bu gaita numunesini birkaç saat içinde aile sağlığı merkezine getirmeleri istendi. Getirilen

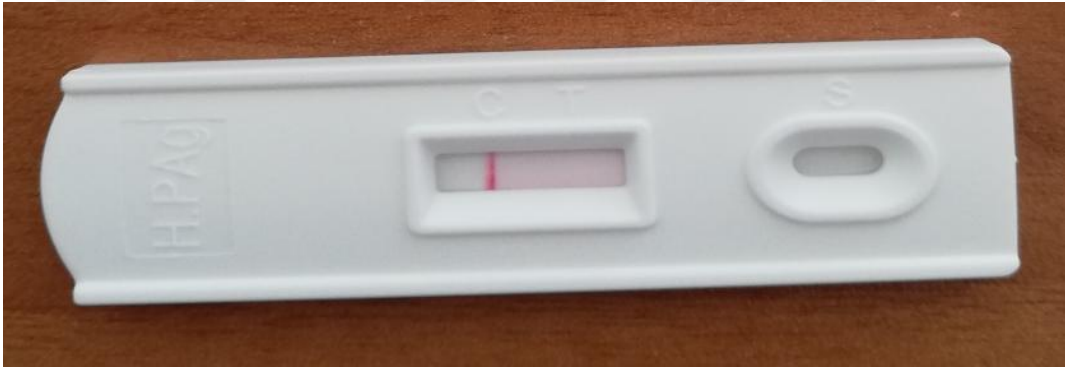
numuneler bekletilmeden işleme alındı. Test sonucu pozitif çıkanlar bilgilendirilerek ileri tanı ve tedavi için Gastroenteroloji Uzman Tabibine yönlendirildi.

3.2.1.1. Helicobacter pylori antijen tespit işlemi;

1. Kapalı poşet içinde bulunan hızlı antijen testi kiti açılarak içindeki dilüe sıvının bulunduğu kapaklı plastik tüp içindeki ucu vida şeklinde kıvrımlı olan çubuklu kapak açılarak bu çubuk gaita örneğinin birkaç yerine batırıldı ve numune içinde çevrildi.
2. Gaitaya batırılan çubuklu kapak tekrar dilüe sıvının bulunduğu plastik tüp içine kondu ve kapak kapatıldı. Gaita numunesinin, tüp içindeki sıvı ile çözülmesi için tüp birkaç kez çalkalandı.
3. Akabinde plastik tüpün küçük şeffaf kapağı açılarak, hızlı antijen test kiti poşetinde bulunan beyaz testin üzerindeki yuvarlak küçük çukura 2-3 damla damlatıldı ve 2-3 dakika beklendi.
4. Hızlı antijen testi kitinin sonuç kısmındaki alanda oluşan pembe renkli çizgiler tespit edildi.
5. Test sonucu;
 - a. C (Kontrol) ve T (Test) kısımlarının ikisinde de pembe çizgi oluşması halinde test sonucu; *H. pylori* pozitif kabul edildi.
 - b. C kısmında pembe çizgi oluşması ve T kısmında herhangi bir renk olmaması halinde test sonucu; *H. pylori* negatif kabul edildi.
 - c. T kısmında pembe çizgi oluşması ve C kısmında çizgi oluşmaması durumunda test bozuk kabul edilerek yeni bir kit kullanılarak işlem tekrarlandı.
 - d. Hem T ve hem C kısmında pembe çizgi oluşmaması halinde test bozuk kabul edilerek yeni bir kit kullanılarak işlem tekrarlandı.



Şekil 1. Helicobacter pylori hızlı antijen testi; Pozitif sonuç örneği



Şekil 2. Helicobacter pylori hızlı antijen testi; Negatif sonuç örneği

3.2.2. İstatistik-analiz metodu

Çalışmada değerlendirilen özellikler Kategorik Değişkenler grubu için “sayı” ve “yüzde” olarak ifade edilirken, Devamlı Değişkenler grubu için ise tanımlayıcı istatistikler; “Ortalama”, “Standart Sapma”, “Minimum” ve “Maksimum”, “Var” ve “Yok”, “Negatif” ve “Pozitif” değerler olarak ifade edilmiştir. Sürekli Değişkenler açısından grup ortalamalarını karşılaştırmak için Student-t testi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Kategorik Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarımızda istatistiki anlamlılık seviyesi % 5 olarak kabul edilmiş ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Dâhil Edilen Kişiler Hakkında Bilgiler

Çalışmaya 189'u (%59.4) kadın, 129'u (%40.6) erkek olmak üzere 318 kişi dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen kişilerin demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya dâhil edilen kişiler hakkında bilgiler

Cinsiyet	Kişi Sayısı(%)	İlaç Kullanım Durumu		Gastrik Şikâyet	
		İlaç Kullanıyor (%)	İlaç Kullanmıyor (%)	Var (%)	Yok (%)
Kadın	189(%59.4)	105(%58.3)	84(%60.9)	122(%60.1)	67(%58.3)
Erkek	129(%40.6)	75(%41.7)	54(%39.1)	81(%39.9)	48(%41.7)
Toplam	318(%100)	180(%56.6)	138(%43.4)	203(%63.8)	115(%36.2)

4.2. Test Sonucu * Cinsiyet İlişkisi

Çalışmaya dâhil edilen 318 kişiden; 129'unda (%40.6) Helicobacter Pylori hızlı antijen test sonucu pozitif, 189'unda (%59.4) ise Helicobacter Pylori test sonucu negatif bulundu. Helicobacter Pylori hızlı antijen test sonucu pozitif çıkan 129 kişiden 75'inin (%58.1) kadın olduğu, 54'ünün (% 41.9) erkek olduğu, test sonucu negatif çıkan 189 kişiden ise 114'ünün (% 60.3) kadın, 75'inin ise (%39.7) erkek olduğu tespit edildi. Cinsiyetlerin kendi içindeki test sonucunun pozitifliği oranı açısından bakıldığında ise; çalışmaya dâhil edilen 189 kadının 75'inde (%39.7) 129 erkeğin ise 54'ünde (%41.9) Helicobacter Pylori hızlı antijen test sonucu pozitif bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Test sonucu ile cinsiyet ilişkisi

TEST SONUCU	CİNSİYET		Total	
	K	E		
Negatif	Count	114	75	189
	% within TEST SONUCU	60.3%	39.7%	100.0%
	% within CİNSİYET	60.3%	58.1%	59.4%
	% of Total	35.8%	23.6%	59.4%
Pozitif	Count	75	54	129
	% within TEST SONUCU	58.1%	41.9%	100.0%
	% within CİNSİYET	39.7%	41.9%	40.6%
	% of Total	23.6%	17.0%	40.6%
Total	Count	189	129	318
	% within TEST SONUCU	59.4%	40.6%	100.0%
	% within CİNSİYET	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	59.4%	40.6%	100.0%

*: Ki-kare=,151 ; p=,698

Çalışmamızda elde edilen bu verilere göre; gerek *H. pylori* sonucu pozitif olanların gerekse negatif olanların arasında bu çalışmamızda sayısal olarak kadınların erkeklerden daha fazla dâhil olduğu, test sonucu pozitif olanlar arasında bu çalışmamızda kadınlardaki *H. pylori* antijen pozitifliği oranının erkeklere göre daha yüksek olduğu, ancak cinsiyetlerin kendi içindeki yüzdeler oranına bakıldığında ise erkek cinsiyetinin kendi içindeki antijen pozitifliği oranının daha yüksek olduğu, ancak her iki cinste de *H. pylori* antijen pozitifliği oranlarının birbirine yakın olduğu bu sebeple herhangi bir cinsin diğerine göre *H. pylori*'ye yatkınlıktan söz edilemeyeceği ve istatistiksel olarak kadın veya erkek cinsiyeti açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

4.3. Test Sonucu * Gastrik Şikâyet

Çalışmaya dâhil edilen 318 kişiden; 203'ünde (%63.8) gastrik şikâyet olduğu, 115'inde (%36.2) ise herhangi bir gastrik şikâyet olmadığı tespit edildi. *H. pylori* test sonucu pozitif olan 129 kişiden 91'inin (%70.5) gastrik şikâyeti olduğu, 38'inin ise (%29.5) gastrik şikâyeti olmadığı, *H. pylori* test sonucu negatif olan 189 kişinin 112'sinin (%59.3) gastrik şikâyeti olduğu, 77'sinin ise (%40.7) gastrik şikâyeti olmadığı tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Test sonucu ile gastrik şikâyet ilişkisi

TEST SONUCU	GASTRİK ŞİKÂYET		Total	
	Yok	Var		
Negatif	Count	77	112	189
	% within TEST SONUCU	40.7%	59.3%	100.0%
	% within GASTRİK ŞİKÂYET	67.0%	55.2%	59.4%
	% of Total	24.2%	35.2%	59.4%
Pozitif	Count	38	91	129
	% within TEST SONUCU	29.5%	70.5%	100.0%
	% within GASTRİK ŞİKÂYET	33.0%	44.8%	40.6%
	% of Total	11.9%	28.6%	40.6%
Total	Count	115	203	318
	% within TEST SONUCU	36.2%	63.8%	100.0%
	% within GASTRİK ŞİKÂYET	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	36.2%	63.8%	100.0%

*Ki-kare=4,228 ; p=,040

Çalışmamızda elde edilen bu verilere göre; *H. pylori* sonucu pozitif olanlarda gastrik şikâyetlerin büyük oranda (%70.5) artış gösterdiği hem sayısal veri olarak hem de istatistiksel anlamlılık olarak tespit edildi. *H. pylori* sonucu negatif olanlarda da azımsanmayacak oranda gastrik şikâyetlerin olduğu tespit edildi.

4.4. Test Sonucu * İlaç Kullanımı

Çalışmaya dâhil edilen 318 kişiden; 180'inde (%56.6) gastrik sisteme ve *H. pylori* mikroorganizmasına etki eden PPI (Proton Pompa İnhibitörü) grubu ilaç kullanımı olduğu, 138'inde (%43.4) ise herhangi bir PPI grubu ilaç kullanımı olmadığı tespit edildi.

H. pylori test sonucu pozitif olan 129 kişinin 74'ünün (%57.4) PPI grubu ilaç kullandığı, 55'inin ise (%42.6) ilaç kullanmadığı, *H. pylori* test sonucu negatif olan 189 kişinin 106'sının (%56.1) PPI grubu ilaç kullandığı, 83'ünü ise (%43.9) ilaç kullanmadığı tespit edildi.

PPI grubu ilaç kullanan 180 kişinin 74'ünde (%41.1) *H. pylori* test sonucu pozitif, 106'sında (%58.9) ise negatif çıktı. PPI grubu ilaç kullanmayan 138 kişinin 55'inde (%39.9) *H. pylori* test sonucu pozitif, 83'ünde (%60.1) ise negatif çıktı (Tablo 4).

Tablo 4. Test sonucu ile ilaç kullanımı karşılaştırması

TEST SONUCU		İLAÇ KULLANIMI		Total
		Yok	Var	
Negatif	Count	83	106	189
	% within TEST SONUCU	43.9%	56.1%	100.0%
	% within İLAÇ KULLANIMI	60.1%	58.9%	59.4%
	% of Total	26.1%	33.3%	59.4%
Pozitif	Count	55	74	129
	% within TEST SONUCU	42.6%	57.4%	100.0%
	% within İLAÇ KULLANIMI	39.9%	41.1%	40.6%
	% of Total	17.3%	23.3%	40.6%
Total	Count	138	180	318
	% within TEST SONUCU	43.4%	56.6%	100.0%
	% within İLAÇ KULLANIMI	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	43.4%	56.6%	100.0%

*Ki-kare=,051; p=,821

Çalışmamızda elde edilen bu verilere göre; PPI (Proton Pompa İnhibitörü) grubu ilaç kullanımının *H. pylori* eradikasyonu üzerinde sayısal anlamda bir etkisi olduğu, ancak istatistiksel anlamlılık olarak PPI lehine bir veri elde edilemedi.

4.5. Yaşa Göre Karşılaştırma Sonuçları

Çalışmaya dâhil edilen kişilerin yaşı en küçük olanı 17, en büyük olanı ise 83'tür. Yaş ortalaması 45.24'tür. *H. pylori* test sonucu pozitif olan 129 kişiden yaşı en küçük olanı 17, en büyük olanı ise 74'tür. Yaş ortalaması 45.9'dur. *H. pylori* test sonucu negatif olan 189 kişiden yaşı en küçük olanı 17, en büyük olanı ise 83'tür. Yaş ortalaması 44.78'dir (Tablo 5).

Tablo 5. Yaşa göre test sonucu, gastrik şikâyet ve ilaç kullanımı karşılaştırması

		N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	p.
Test sonucu	Negatif	189	44.78	15.735	17	83	,521
	Pozitif	129	45.90	14.270	17	74	
	Total	318	45.24	15.139	17	83	
Gastrik şikâyet	Yok	115	44.70	15.159	17	83	,636
	Var	203	45.54	15.156	17	72	
	Total	318	45.24	15.139	17	83	
İlaç kullanımı	Yok	138	44.01	15.410	17	83	,214
	Var	180	46.16	14.909	17	72	
	Total	318	45.24	15.139	17	83	

Yaş gruplarına göre yapılan analizde; *H. pylori* antijen pozitifliği 17-25 yaş grubunda % 36.6, 26-45 yaş grubunda % 38.4, 46-65 yaş grubunda %43.3 ve 66-83 yaş grubunda ise %41.4 olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Yaş gruplarına göre test sonucu

Yaş Grupları (Kişi Sayısı)	Test sonucu	
	Pozitif	Negatif
17-25 (41 kişi)	15 %36.6	26 %63.4
26-45 (112 kişi)	43 %38.4	69 %61.6
46-65 (136 kişi)	59 %43.3	77 %56.6
66-83 (29 kişi)	12 %41.4	17 %58.6

Çalışmamızda elde edilen bu verilere göre; *H. pylori*'nin çalışmaya dâhil edilenlerin yaşları itibariyle (17-83) her yaşta görülebileceği, *H. pylori* antijen pozitifliğinde yaş ilerlemesine paralel olarak artış görüldüğü, en yüksek oranın 46-65 yaş grubunda (% 43.3) olduğu tespit edildi.

4.6. Cinsiyet * gastrik şikâyet

Çalışmaya dâhil edilen 318 kişiden; 203'ünde (%63.8) gastrik şikâyet olduğu, 115'inde (%36.2) ise herhangi bir gastrik şikâyet olmadığı tespit edildi. Çalışmaya dâhil edilen 189 kadından 122'sinin (%64.6) gastrik şikâyeti olduğu, 67'sinin ise (%35.4) gastrik şikâyeti olmadığı tespit edildi. Çalışmaya dâhil edilen 129 erkekte 81'inin (%62.8) gastrik şikâyeti olduğu, 48'inin ise (%37.2) gastrik şikâyeti olmadığı tespit edildi. Gastrik şikâyeti olan 203 kişiden 122'sinin (%60.1) kadın, 81'inin (%39.9) ise erkek olduğu tespit edildi. Gastrik şikâyeti olmayan 115 kişiden 67'sinin (%58.3) kadın, 48'inin (%41.7) ise erkek olduğu tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyet gastrik şikâyet ilişkisi

CİNSİYET		GASTRİK ŞİKÂYET		Total
		Yok	Var	
Kadın	Count	67	122	189
	% within CİNSİYET	35.4%	64.6%	100.0%
	% within GASTRİK ŞİKÂYET	58.3%	60.1%	59.4%
	% of Total	21.1%	38.4%	59.4%
Erkek	Count	48	81	129
	% within CİNSİYET	37.2%	62.8%	100.0%
	% within GASTRİK ŞİKÂYET	41.7%	39.9%	40.6%
	% of Total	15.1%	25.5%	40.6%
Total	Count	115	203	318
	% within CİNSİYET	36.2%	63.8%	100.0%
	% within GASTRİK ŞİKÂYET	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	36.2%	63.8%	100.0%

*Ki-kare=,103; p=,748

Çalışmamızda elde edilen bu verilere göre; gastrik şikâyetler açısından değerlendirme yapıldığında, her iki cinsten de gastrik şikâyeti olanların sayıca daha fazla olduğu, gastrik şikâyeti olan kadın sayısının erkeklere oranla daha fazla olduğu, ancak cinsiyet açısından istatistiksel olarak belirli bir cins lehine anlamlı bir değer çıkmadığı tespit edildi.

4.7. Cinsiyet * ilaç kullanımı

Çalışmaya dâhil edilen 318 kişiden; 180'inde (%56.6) gastrik sisteme etki eden PPI (Proton Pompa İnhibitörü) grubu ilaç kullanımı olduğu, 138'inde (%43.4) ise herhangi bir PPI grubu ilaç kullanımı olmadığı tespit edildi.

Çalışmaya dâhil edilen 189 kadından 105'inin (%55.6) PPI grubu ilaç kullandığı, 84'ünün (%44.4) ise PPI grubu ilaç kullanmadığı tespit edildi. Çalışmaya dâhil edilen 129 erkekte 75'inin (%58.1) PPI grubu ilaç kullandığı, 54'ünün ise (%41.9) PPI grubu ilaç kullanmadığı tespit edildi.

PPI grubu ilaç kullanan 180 kişinin 105'inin (%58.3) kadın, 75'inin (%41.7) ise erkek olduğu tespit edildi. PPI grubu ilaç kullanmayan 138 kişinin 84'ünün (%60.9) kadın, 54'ünün (%39.1) ise erkek olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Cinsiyet ilaç kullanımı karşılaştırması

CİNSİYET	İLAÇ KULLANIMI		Total	
	Yok	Var		
Kadın	Count	84	105	189
	% within CİNSİYET	44.4%	55.6%	100.0%
	% within İLAÇ KULLANIMI	60.9%	58.3%	59.4%
	% of Total	26.4%	33.0%	59.4%
Erkek	Count	54	75	129
	% within CİNSİYET	41.9%	58.1%	100.0%
	% within İLAÇ KULLANIMI	39.1%	41.7%	40.6%
	% of Total	17.0%	23.6%	40.6%
Total	Count	138	180	318
	% within CİNSİYET	43.4%	56.6%	100.0%
	% within İLAÇ KULLANIMI	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	43.4%	56.6%	100.0%

*Ki-kare=,208; p=,648

Çalışmamızda elde edilen bu verilere göre; ilaç kullanımı açısından değerlendirme yapıldığında, her iki cinsten de ilaç kullananların sayısının kullanmayanlara göre fazla olduğu, erkeklere göre daha fazla kadınının ilaç kullandığı, ancak istatistiksel olarak cinsiyet açısından belirli bir cins lehine anlamlı bir değer çıkmadığı tespit edildi.

4.8. Gastrik şikâyet * ilaç kullanımı

Çalışmaya dâhil edilen 318 kişiden; 180'inde (% 56.6) gastrik sisteme etki eden PPI (Proton Pompa İnhibitörü) grubu ilaç kullanımı olduğu, 138'inde (% 43.4) ise herhangi bir PPI grubu ilaç kullanımı olmadığı tespit edildi. Gastrik şikâyeti olan 203 kişiden 174'ünün (%85.7) PPI grubu ilaç kullandığı, 29'unun (%14.3) ise PPI grubu ilaç kullanmadığı tespit edildi. Gastrik şikâyeti olmayan 115 kişiden 6'sının (%5.2) PPI grubu ilaç kullandığı, 109'unun (%94.8) ise PPI grubu ilaç kullanmadığı tespit edildi. PPI grubu ilaç kullanan 180 kişinin 174'ünün (%96.7) gastrik bir şikâyetinin olduğu, 6'sının (%3.3) ise gastrik şikâyetinin olmadığı tespit edildi. PPI grubu ilaç kullanmayan 138 kişinin 29'unun (%21) gastrik bir şikâyetinin olduğu, 109'unun (%79) ise gastrik şikâyetinin olmadığı tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Gastrik şikâyet ilaç kullanımı karşılaştırması

GASTRİK ŞİKÂYET		İLAÇ KULLANIMI		Total
		Yok	Var	
Yok	Count	109	6	115
	% within GASTRİK ŞİKÂYET	94.8%	5.2%	100.0%
	% within İLAÇ KULLANIMI	79.0%	3.3%	36.2%
	% of Total	34.3%	1.9%	36.2%
Var	Count	29	174	203
	% within GASTRİK ŞİKÂYET	14.3%	85.7%	100.0%
	% within İLAÇ KULLANIMI	21.0%	96.7%	63.8%
	% of Total	9.1%	54.7%	63.8%
Total	Count	138	180	318
	% within GASTRİK ŞİKÂYET	43.4%	56.6%	100.0%
	% within İLAÇ KULLANIMI	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	43.4%	56.6%	100.0%

*Ki-kare=193,655; p=,001

Çalışmamızda elde edilen bu verilere göre; gastrik şikâyeti olanlarda PPI grubu ilaç kullanımının çok fazla olduğu, gastrik şikâyeti olmayanlarda ise ilaç kullanımının daha az olduğu hem sayısal hem de istatistiksel veri olarak tespit edildi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

H. pylori enfeksiyonu dünya genelinde oldukça sık görülen bir gastrik sistem enfeksiyonudur. *H. pylori* prevalansı, enfeksiyonun görüldüğü bölgedeki yaşam tarzıyla bağlantılıdır. *H. pylori*'nin görülme sıklığı, sosyo-ekonomik durum düşüklüğü, sağlık önlemlerinin yetersiz oluşu, toplu yaşam koşulları ve su kaynaklarındaki problemlerle ilişkili olarak artış göstermektedir. Enfeksiyonun çocuk döneminde kazanıldığı bilinmekte, geçiş yolu ise tam olarak bilinmemektedir. İnsanların tek rezervuar olduğunun anlaşılmasından bu yana *H. pylori*'nin enfekte kişinin diğer kardeşlerinden, anne-babadan ve çoğunlukla da oral yoldan alındığı tahmin edilmektedir.(Çırak, 2005; Topçu ve ark., 2008; Şimşek ve Binicier, 2011)

Enfekte olguların çoğu asemptomatiktir. Bazen hastalar epigastrik ağrı, bulantı ve kusma ile görülen gastrit tablosu ile kliniğe başvururlar. *H. pylori* ile enfekte ve aşırı asit salgılanması olan kişiler mide ülseri, mide kanseri ve duodenum ülseri için büyük risk taşırlar. Özellikle mide kanseri açısından *H. pylori* tanısı konup antimikrobiyal tedavi ile etkenin eradike edildiği hastalarda kanser riski büyük oranda azalmaktadır. *H. pylori*'nin tanısı bu nedenle çok önemlidir (Ustaçelebi ve ark., 1999; Topçu ve ark., 2002; Hatakeyama, 2006; Kusters ve ark., 2006; Başustaoğlu ve ark., 2010; Şimşek ve Binicier, 2011).

H. pylori'nin tedavisindeki ilk basamak, doğru tanı koymaktır. *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı, rutin standart yollar olan hasta hikâyesinin alınması ve fizik muayeneyle konulamamaktadır. Önemli halk sağlığı problemlerine neden olan bu *H. pylori* enfeksiyonlarını güvenilir, hızlı ve etkin olarak tanımlayabilmek için birçok yöntem ortaya konmuştur. Bu yöntemler genel olarak girişimsel (invaziv) ve girişimsel olmayan (non-invaziv) testler olarak 2 grupta toplanmıştır. Girişimsel testler; mide mukozasından endoskopik yöntem ile alınan örneklerle uygulanmaktadır. Mide biyopsi örneğine kültür, histopatoloji, hızlı üreaz testi ve moleküler yöntemler girişimsel testlerden en yaygın kullanılanlardır. Girişimsel olmayan testler ise, mideden örnek alınmasına gerek duyulmayan testlerdir. Seroloji, üre-nefes testi ve dışkı antijen testi girişimsel olmayan tanı testleridir. Son yıllarda *H. pylori* tanısında genellikle girişimsel olmayan yöntemlerin kullanılması ile birlikte, çeşitli hasta gruplarında ve belli tedavi

planlamaları kapsamında girişimsel yöntemler de kullanılmaktadır (Altındış, 2003; Hatakeyama, 2006; Kusters ve ark., 2006; Uyanık ve Aktaş, 2007; Tünger, 2008; Topçu ve ark., 2008; Başustaoğlu ve ark., 2009; Şimşek ve Binicier, 2011; Chehter ve ark., 2013; Lopes ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015). Çalışmamızda girişimsel olmayan testlerden *H. pylori* dışkı hızlı antijen kaset testi kullanılmıştır.

Bu bakterinin spontan eradikasyonu söz konusu değildir. Dolayısıyla ancak diğer endikasyonlarda alınan antibiyotiklerle rastgele eradike edilmiş olabilmekte ya da akut inflamatuvar gastriti artırarak kronik gastrit, atrofik gastrit ve ilerleyen zamanlarda pangastrit gelişmesine sebep olmaktadır. Ülserin eşlik etmediği dispepside de etken olabileceği bildirilmiştir. *H. pylori*, tek başına antibiyotik uygulamaları ile ortadan kaldırılamamakta ve mide mukozasından tedavi ile uzaklaştırılmadığı takdirde ömür boyu midede varlığını korumaktadır. Bu durum insan sağlığını etkilemekte ve özellikle mide kanserine kadar ilerleyen kronik mide problemleri için sürekli bir risk durumu oluşturmaktadır. Uluslararası sağlık örgütlerinin hemen tamamı *H. pylori*'nin kanserojen olduğunu ve mutlaka tedavi ile uzaklaştırılması gerektiğini bildirmektedir. *H. pylori*'nin gastrik kanserlerle ilişkilendirilmesi ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıf I karsinojen olarak sınıflandırılması ile enfeksiyonun kanıtlanması ve eradike edilmesi önem kazanmıştır (Vaira, 2002, Tünger, 2008).

Dünyada *H. pylori* görülme sıklığı yüksek oranlardadır. Dünya nüfusunun yarısından fazlasının *H. pylori* ile enfekte olduğu, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın % 70-90, gelişmiş ülkelerde ise daha düşük olarak %25-50 civarında olduğu görülmektedir (Dunn ve ark., 1997).

Ülkemizde *H. pylori* görülme sıklığı diğer gelişmekte olan ülkeler ile benzer oranlardadır. Ancak kesin ve net oranlar tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde *H. pylori* görülme sıklığı bölgeler arasında farklılık arz etmektedir. Bölgeler arası yaşam koşulları, sosyo-ekonomik farklılıklar, farklı yaşam kültürleri *H. pylori*'nin bölgesel görülme sıklığındaki farklılıkta etken olabilir (Altındış ve Özdemir, 2003; Şimşek ve Binicier, 2011).

Ülkemizde *H. pylori*'ye yönelik epidemiyolojik çalışmalar konusunda, erişkin yaş grubunda bugüne kadar yapılan en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan TURHEP

(Türkiye Helicobacter Pylori Prevalans Araştırması) çalışmasıdır. Bu çalışmada, 18 yaş üstü erişkin 5.549 kişiye, ¹³C üre nefes testi uygulanarak *H. pylori*'nin genel prevalansı %82.5 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde prevalans % 84, kadınlarda ise % 81 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada *H. pylori* bölgesel prevalansı, Güney Anadolu bölgesinde yaşayanlarda en düşük %79, Doğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda ise en yüksek %88 oranında bildirilmiştir (Şimşek ve Binicier, 2011; Özaydın ve ark., 2013).

Açık ve ark. (2003), 2002 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dâhiliye ve Gastroenteroloji polikliniklerine dispeptik şikâyetler ile başvuran 17-90 yaş arasındaki 87'si kadın ve 113'ü erkek olmak üzere toplam 200 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; erkeklerin %73.6'sında, kadınların %83.2'sinde *H. pylori* pozitif bulmuşlardır. *H. pylori* pozitif hastaların ortalama yaşı 49.29 ±14.28 yıl bulunmuştur. Bu çalışmada *H. pylori* pozitifliğine cinsiyetin ve yaş gruplarının bir tesirinin olmadığı tespit edilmiştir.

Özden ve ark. (2004), yaptıkları "Türkiye'de son 10 yılda *H. pylori* enfeksiyonunun seroepidemiolojik paternindeki değişiklikler" isimli çalışmalarında Türkiye genelinde 1990 yılında *H. pylori* antikoru sıklığını %78.5, 2000 yılında ise %66.3, Doğu Anadolu Bölgesinde ise %66.7 olarak bulmuşlar ve Türkiye genelinde *H. pylori* prevalansında bu 10 yıllık dönem içerisinde düşme olduğunu göstermişlerdir.

Demir ve ark. (2011), Kırşehir'de yaptıkları çalışmada 592 hastaya ait dışkı örneği sonuçlarının geriye dönük yapılan incelemesinde; 392'si (%66.2) kadın ve 200'ü (%33.8) erkek olan çalışma grubunun ortalama yaşı 40.8±16.8 (alt sınır=3, üst sınır=86) olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre *H. pylori* antijen sıklıkları incelendiğinde; antijen pozitifliğinin hastaların yaşının artışı ile paralel olarak yükseldiği bulunmuştur. 45 yaşından büyük grupta antijen pozitifliği açısından 45 yaşından küçük gruba nazaran daha riskli bulunmakla birlikte iki grup arasında *H. pylori* antijen pozitifliği sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. 108'i (%72.5) kadın ve 41'i (%27.5) erkek olmak üzere toplam 149 dışkı örneğinde *H. pylori* antijeni pozitif tespit edilmiş ve hasta grubundaki genel antijen pozitiflik oranı %25.2 olarak bulunmuştur. Kadın grubu içinde antijen pozitiflik oranı %27.5 ve erkek grubu içinde antijen pozitiflik oranı %20.5 olarak bulunmuştur. Ancak antijen pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Uyanikoğlu ve ark. (2012), 2010 yılında Erzurum'da 691'i kadın ve 607'si erkek olmak üzere toplam 1298 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kadınların %69'unda, erkeklerin de %71.4'ünde *H. pylori* pozitif bulmuşlardır. Genel toplamda 918 hastada (% 71) *H. pylori* pozitif olduğunu tespit etmişlerdir. Yaş gruplarına göre *H. pylori* sıklığını şu şekilde bulmuşlardır; 14-30 yaş grubunda %73.2, 31-45 yaş grubunda %71.5, 46-60 yaş grubunda %68.6 ve 61-88 yaş grubunda %70.4. Bu çalışmada *H. pylori* sıklıkları açısından cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ve *H. pylori* sıklıkları açısından çalışmaya alınan tüm yaş gruplarındaki kişiler arasında da istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığını belirlemişlerdir.

Arslan (2014), Erzurum'da 18-72 yaş aralığındaki 376 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; Gastroskopi yapıp antrumdan biopsi alınan bu hastalardan 196 hastada *H. pylori* pozitifliği tespit etmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların *H. pylori* pozitiflik oranının %52.1 olduğu görülmüştür.

Syam ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada, cinsiyet ve yaş grupları açısından gruplar arasında *H. pylori* prevalansı yönünden belirgin bir fark bulunamamıştır.

Korkut ve ark. (2016) tarafından Kütahya'da yapılan çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonundan şüphelenilen ve bulantı, mide yanması, karın ağrısı gibi dispeptik şikâyetlerle başvuran yaşları 7-71 arasında olan ve 129'u kadın (%70), 54'ü erkek (%30) olan 183 hastanın geçmişe dönük dosya kayıtları incelenmiş; yaş ortalaması 31 ± 15 bulunmuş. C-14 Üre Nefes Testi sonucunda, 104 hastada (%57) *H. pylori* pozitif, 77 hastada (%42) *H. pylori* negatif, 2 hastada da (%1) *H. pylori* şüpheli bulunmuş. *H. pylori* pozitif olan ve *H. pylori* negatif olan hastaların yaş ve cinsiyet bakımından aralarında anlamlı bir tespit edilememiştir.

Çiftel ve ark. (2016) tarafından Erzurum'da 653 hasta üzerinde yapılan çalışmada; 385 kadının %58.9'unda ve 268 erkeğin de %56.3'ünde *H. pylori* pozitif olarak bulunmuştur. *H. pylori* sıklıkları açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Çalışmaya alınan 653 hasta 4 yaş grubuna ayrılarak yaş gruplarına göre *H. pylori* pozitifliği incelenmiş. 20 yaş altı grupta %56.2, 21-40 yaş grubunda %57.7, 41-60 yaş grubunda %59.2 ve 60 yaş üstü grupta da %57.3

oranında *H. pylori* pozitifliği tespit edilmiştir. *H. pylori* sıklığı 41-60 yaş grubunda en yüksek ve 20 yaş altı grupta ise en düşük olarak bulunmuş. Fakat yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Çıkman ve ark. (2012), Van'da yaptıkları "Van Yöresinde *H. pylori* Prevalansı, Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı" adlı çalışmada 8402 hastaya ait dışkı örneği sonuçlarının geriye dönük incelemesinde *H. pylori* antijen pozitiflik oranını %23 bulmuşlardır. Hastaların yaş grupları baz alınarak *H. pylori* antijen sıklıkları incelendiğinde, *H. pylori* antijen prevalansının hastaların yaşının artışı ile paralel olarak yükseldiği, en yüksek değerlere 26-35 yaş grubunda ulaşıldığı ve daha sonraki yaş gruplarında düz bir plato çizerek 56 yaş üstü grupta ise azaldığı gözlemlenmiştir. *H. pylori* antijen pozitiflik oranının cinsiyetlere göre incelenmesi neticesinde; erişkin yaş grubundaki kadınlarda antijen yüksekliği anlamlı bulunmuştur.

Körkoca ve ark. (2015), Van'da yaptıkları "Van yöresinde gıda çalışanlarında *H. pylori* dışkı antijen feko-prevalansı" adlı çalışmada 154 kişinin 74'ünde (%48.05) *H. pylori* dışkı antijeni tespit etmişlerdir.

Sonuç olarak;

- *H. pylori* antijen pozitifliği oranının erkek ve kadınlarda birbirine yakın olması nedeniyle herhangi bir cins lehine *H. pylori*'ye yatkınlık durumundan söz edilemez.
- *H. pylori* her yaşta görülebilir ve yaş ilerlemesine paralel olarak artış gösterir. Ülkemizde yapılmış diğer çalışmalar ile kıyas edildiğinde bu çalışmamızda *H. pylori* pozitifliğinin düşük olması önemlidir.
- Gastrik şikâyeti olan kişilerde test pozitiflik oranı daha yüksektir. *H. pylori* hastalarda gastrik birtakım şikâyetlere sebep olur.
- PPI kullanımının *H. pylori* eradikasyonu üzerinde etkisi açıktır. Toplumumuzda genel olarak ilaç kullanımı özelde de antimikrobiyal ve PPI (Proton Pompa İnhibitörü) grubu ilaç kullanımı çok yaygındır ve bu sebeple *H. pylori*'nin farkında olmadan istem dışı olarak tedavi edilmiş olması muhtemeldir.

- Gastrik şikâyetlerde ilaç kullanımını fazla oranda tespit edilmiş olup bu da uygun endikasyona göre ilaç kullanıldığının bir göstergesi olabilir. *H. pylori* sıklığının azalmasına bu da katkı sağlamış olabilir.
- Son 20 yılda ülkemizde ve bölgemizdeki sosyo-ekonomik şartlardaki düzelmeler ve buna bağlı olarak şehir yaşamının daha çok tercih edilmesi ve köy ve kırsal yerlerdeki yaşam koşullarının neredeyse şehirdeki yaşam koşulları seviyesine gelmesi ile özellikle barınma ve hijyen şartlarında çok ciddi ve önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ayrıca sağlık kuruluşlarına ve hekime ulaşma daha hızlıdır. Bunlara bağlı olarak *H. pylori*'nin 30-40 yıl öncesine göre nisbeten daha az görülmesi önemli bir durumdur.
- Gastrik hastalıkların ve mide kanserlerinin kökeninde *H. pylori*'nin çok önemli ve ciddi bir risk faktörü olduğu tartışmasız bir konudur. Önümüzdeki yıllarda da *H. pylori* ile alakalı değişik çalışmaların devam edeceği kuşkusuzdur.

6. KAYNAKLAR

- Açık Y, Gülbayrak C, Dönder E, Yalnız M. Fırat Tıp Merkezine dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve etkileyen faktörler. *OMÜ Tıp Derg.* 2003;20:82-8.
- Algingil RÇ. Genotipleri Farklı *Helicobacter Pylori* Kökenlerinin Nötrofil ve Monosit Hücre Kültürlerinde Oluşturduğu Sitokin Yanıtları. [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2013.
- Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter Pylori* ve Tanısı. *Kocatepe Tıp Derg.* 2003;2:1-12.
- Arslan Ş. Periferik Hastahane İmkânsızlıklarında Bir İmkan; “Hızlı Üreaz Testi”. *Abant Medical Journal.* 2014;3(1):50-4
- Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M. *Klinik Mikrobiyoloji Manual of Clinical Microbiology.* 9.Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009;9(1):947-62.
- Başustaoğlu A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M, Yapar M. *Tıbbi Mikrobiyoloji.* 6.Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2010;6:328-32.
- Chehter EZ, Bacci MR, Fonseca FLA, Gonçaves JAC, Buchalla G, Shiraichi SAR, Mariano RC. Diagnosis of the infection by the *Helicobacter pylori* through stool examination:Method standardization in adults. *Clin Biochem.* 2013;46:1622-4.
- Çalışkan R ve Kocazeybek B. Günümüzde *Helicobacter pylori*'nin İnsan Sağlığındaki Yeri; Zarar/Yarar Terazisinin Neresinde Duruyor?. *Türk Mikrobiol Cem Derg.* 2013;43(4):119-29
- Çıkman A, Parlak M, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Van yöresinde *Helicobacter pylori* prevalansı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Ankem Derg.* 2012;26:30-4.
- Çırak M. *Helicobacter pylori* patofizyolojisi, 4. Ulusal Sindirim Sistemi ile bulaşan İnfeksiyonlar Simpozyumu. 16-20 Mayıs 2005:50-3.
- Çiftel S, Okçu N, Dursun H, Albayrak F, Usta S. Bölgemizde *Helicobacter pylori* sıklığı. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi.* 2016;20(2):157-60.
- Demir T, Tyran M, Tekin Alicem. Kırşehir bölgesindeki dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* antijen prevalansı. *Dicle Tıp Dergisi.* 2011;38(1):44-8.
- Demiray M, Manavoğlu O. *Helicobacter Pylori* ve Gastrik Karsinogenez. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2003;29(2):29-33.
- Dunn BE, Cohen H and Blaster MJ. *Helicobacter pylori.* *Clin Microbiol Rev.* 1997;Oct;10(4):720-41.
- Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Dirican A, Kocazeybek B. Evaluation of two enzyme immunoassays for detecting *Helicobacter pylori* in 140 stool specimens of dyspeptic patients after eradication therapy. *J Med Microbiol.* 2005;Sep;54(Pt 9):863-6.
- Gürsan N. Gastritlerin Sınıflandırılması ve Derecelendirilmesi. *Eurasian J Med.* 2006;38:113-8.

- Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA—a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2006;119:1217–23.
- Hatakeyama M. The role of Helicobacter pylori CagA in gastric carcinogenesis. *Int J Hematol*. 2006;84(4):301-8.
- Jawetz, Melnick ve Adelberg. Tıbbi Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. Çeviri Editörü; Yenen OŞ. (2014);261-262
- Kaklıkkaya İ, Kaklıkkaya N, Çubukçu K, Sönmez B, Kocazeybek B. Koroner arter hastalığı ve Helicobacter pylori. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2001;9:142-4.
- Karasu Z, Akarca US. Helicobacter pylori ve gastrik kanser patogenezindeki rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 2000;4(1):8-21.
- Karita M, Tummuru MK, Wirth HP and Blaster MJ. Effect of growth phase and acid shock on Helicobacter pylori cagA expression. *Infect Immun*. 1996;64:11:4501-7.
- Kılıçarslan H, Kalyon S, Yenice N. Peptik Ülser Etyopatogenezi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2011;27(2):65-9.
- Kocazeybek B, Yuksel P, Celik D, (et al.). Relationship between aneurysm and microorganism: Is Helicobacter pylori a primer agent or has an affinity to the tissue? *Afr J Microbiol Res*. 2013;7(17):1723-8.
- Korkut Y, Kilit T, Işık İ, Kilit C. Dispepsi Şikâyeti ile Başvuran Hastalarda Helikobakter Piloni Pozitifliği Açısından C-14 Üre Nefes Testi ile Endoskopinin Karşılaştırılması. *Fam Pract Palliat Care*. 2016;Apr;1(1):9-12.
- Körkoca H, Dicle Y, Bayram Y, Bayram İ, Berktaş M. Helicobacter pylori Stool Antigen Feco-prevalence in Food Workers in Van. *J Microbiol Infect Dis*. 2015;5(1):10-4
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;Jul;19(3):449-90.
- Lopes AI, Filipa FV, Oleastro M. Helicobacter pylori infection-recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9299-313.
- Özden A. Helicobacter pylori 2006. *Güncel Gastroenteroloji*. 2006;10(4):287-91
- Özden A, Bozdayı G, Özkan M, Kose KS. Changes in the seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2004;15(3):156-8.
- Özaydın ANG. Türkiye’de Helicobacter pylori prevalans çalışması sonucu TURHEP çalışması. Panel. II. HepatoGastroenteroloji Kongresi 2005.
- Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: What should be the gold standard? *World J Gastroenterol*. 2014;20(36): 12847-59.
- Suerbaum S and Michetti P. Helicobacter pylori infections. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1175–86.
- Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, et al. Risk factors and prevalence of Helicobacter pylori in five largest islands of Indonesia: a preliminary study. *PLoS One*. 2015;10:e0140186.

- Şimşek İ, Binicier Ö B. Helicobacter pylori. İç Hastalıkları Dergisi. 2011;18:13-26.
- Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002;2:1643-47.
- Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008;2:2223-37.
- Tünger Ö. Helicobacter pylori İnfeksiyonları. İnfeks Derg. 2008;22(2):107-15.
- Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999;536-40.
- Uyanık M H, Aktaş O. Helicobacter Pylori'nin Mikrobiyolojik Tanısı. Eurasian J Med. 2007;39(3):205-9
- Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN, ve ark. Endoskopi yapılan hastalarda Helicobacter pylori sıklığı. Dicle Tıp Dergisi. 2012;39:197-200.
- Vairo D, Gatta L, Ricci C, Tempieri A, Cavino M et al. Peptik ülser ve helicobacter pylori. Sendrom. 2006;18(6):15-20.
- Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, at al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. World J Gastroenterol. 2015;21(40):11221-35.
- Yılmaz Y. Helicobacter pylori: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004;35:182-6

7. ÖZGEÇMİŞ

Dr.Abdullah SAKMAN. 1978 yılında Batman'da doğdu. İlkokulu Batman'da, orta ve lise öğrenimini Kastamonu'da tamamladı. 1996 yılında kazandığı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldu. Aynı yıl mecburi hizmet yükümlüsü olarak Van İli Edremit İlçesi Sağlık Ocağı'nda tabip olarak göreve başladı.

2003-2004 yıllarında Van İl Sağlık Müdürlüğü'nde Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürü ve İl Sağlık Müdür Yardımcısı olarak görev yaptı. 2004-2005 yıllarında Tabip Asteğmen ve akabinde Tabip Teğmen olarak Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Tıp Fakültesi Acil Ambulans ve Haberleşme Biriminde askerlik hizmetini tamamladı.

2005-2007 yıllarında Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde önce baştabip yardımcısı, ardından baştabip olarak görev yaptı. 2007-2011 yılları arasında Van Devlet Hastanesi'nde baştabip yardımcısı ve 2011-2012 yıllarında SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kurucu baştabip yardımcısı olarak çalıştı. 2011 yılında Van'da yaşanan her iki depremde aynı hastanede baştabip yardımcısı olarak görev yapmaktaydı.

Sağlık kurumları idarecilerine yönelik Sağlık Bakanlığınca, İl Sağlık Müdürlüğünce ve Valilikçe düzenlenen çeşitli eğitim ve sempozyumlara katıldı.

2012 Eylül ayından beri Van İpekyolu 11 Nolu Aile Sağlığı Merkezi'nde aile hekimi olarak çalışmaktadır. Evli ve dört çocuk babasıdır.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı

BAŞVURU BİLGİLERİ			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Hastalarda Helicobacter Pylori Sıklığı		
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Yasemin BAYRAM		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı		
DESTEKLEYİCİ	Yok		
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>	
	Anket çalışmaları	<input type="checkbox"/>	
	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>	
	Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar	<input type="checkbox"/>	
	Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma	<input checked="" type="checkbox"/>	
	Hücre veya doku kültürü çalışmaları	<input type="checkbox"/>	
	Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar	<input type="checkbox"/>	
	Hemşirelik faaliyetlerinin sınırları içerisinde yapılacak araştırmalar	<input type="checkbox"/>	
	Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları	<input type="checkbox"/>	
	Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar	<input type="checkbox"/>	
	Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar	<input type="checkbox"/>	
	Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeyen yapılacak olan tüm araştırmalar	<input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD, Anket	

Adres : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2150470
Faks : 432-2168352
e-posta: etikkurull@gmail.com

Sayfa 1



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU



KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 08	Tarih: 26.01.2016
	Doç.Dr. Yasemin BAYRAM sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Hastalarda Helicobacter Pylori Sıklığı" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER	


Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr. Hasan Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU	Kardiyoloji	Özel Van Lokman Hekim Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Murat DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr.M. Fatih GARÇA	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr. Hüseyin BEĞENİK	Dahiliye	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Yrd.Doç.Dr. M.Bilal ÇEĞİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Yrd.Doç.Dr. Numan ÇİM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Yrd.Doç.Dr. Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Yrd.Doç.Dr. Ersoy ÖKSÜZ	Farmakoloji Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fatma PEKER	Hukuk	Van Güvenlik Meslek Yüksekokulu	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Çiğdem ÖNER	Üniversite Mezunu	-	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>


Sayfa 2

Adres : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2150470
Faks : 432-2168352
e-posta: etikkurull@gmail.com

8.2. Tez Orjinallik Raporu

	T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		

Tarih: 24/06/2019
Tez Başlığı / Konusu: Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Hastalarda Helicobacter Pylori Sıklığı
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 57 sayfalık kısmına ilişkin, 24/06/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNİTİN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 16 (On Altı) dir.</p>
<u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u>
<ul style="list-style-type: none">- Kabul ve onay sayfası hariç,- Teşekkür hariç,- İçindekiler hariç,- Simge ve kısaltmalar hariç,- Gereç ve yöntemler hariç,- Kaynakça hariç,- Alıntılar hariç,- Tezden çıkan yayınlar hariç,- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)
<p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>
Gereğini bilgilerinize arz ederim.
 Dr. Abdullah SAKMAN

Öğrencinin Adı Soyadı	Abdullah SAKMAN
Anabilim Dalı	: Tıbbi Mikrobiyoloji
Öğrenci No	149302003
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Yasemin BAYRAM 	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Semiha DEDE 