



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ POZİTİFLİĞİNE EŞLİK
EDEN KLİNİK, ENDOSKOPIK VE HİSTOPATOLOJİK
BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aziz KURTULUŞ

Antalya, 2016



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİCOBACTER PYLORİ POZİTİFLİĞİNE EŞLİK EDEN KLİNİK, ENDOSKOPIK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aziz KURTULUŞ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mete AKIN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŐEKKÜR

Tezimi hazırlamamda bana yol gösteren, değerli bilgilerini benimle paylaŐan, yardımlarını esirgemeyen, sabır gösteren ve kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini unutamayacağım saygıdeğer danıŐman hocam Yrd. Doç. Dr. Mete AKIN'a;

Bu çalışmada emeği olan Prof. Dr. M. Tekinalp GELEN ve Prof. Dr. G. Özlem ELPEK'e;

Tezimin istatistik kısmında yardımcı olan Selen BOZKURT'a;

Uzmanlık eğitimim sürecinde, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım emeği geçen tüm hocalarıma, klinik ve polikliniklerde birlikte çalıŐtıęım tüm asistan arkadaşlarıma, uzman hekimlerimize, hemŐirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve özlemini duyduğum rahmetli babama, Őu an buraya bu yazıları yazmama vesile olan ve hakkını ödeyemeyeceğim kıymetli anneme, varlığıyla bana destek olan ve gurur duyduğum paŐam abime ve yengeme, hayatıma farklı anlamlar katan ve yarınlarımı kuracağım Mervem'e ve tüm aileme teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Giriş ve Tarihçe	2
2.2. Mikrobiyolojik Özellikler	3
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Bulaşma Yolu	4
2.5. Patogenez	4
2.5.1. Kolonizasyondan sorumlu olan virulans faktörleri	5
2.5.2. Doku hasarlanmasından sorumlu olan virulans faktörleri	6
2.5.3. Helicobacter Pylori'ye karşı oluşan immün yanıt	8
2.5.4. Helicobacter Pylori yoğunluğu	8
2.6. Tanı Yöntemleri	9
2.6.1. İnvaziv testler	9
2.6.2. Non-invaziv testler	11
2.7. Helicobacter Pylori ile İlişkili Klinik Durumlar	13
2.7.1. Akut gastrit	13
2.7.2. Kronik aktif yüzeyel gastrit	13
2.7.3. Kronik atrofik gastrit	14
2.7.4. Peptik ülser	15
2.7.5. Fonksiyonel dispepsi	16
2.7.6. Gastro-özofageal reflü hastalığı	16
2.7.7. Gastrik adenokanser	16
2.7.8. Gastrik lenfoma	18
2.7.9. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklar	19

2.8. Helicobacter Pylori Tedavisi	19
2.8.1. Tedavi endikasyonları	20
2.8.2. Helicobacter pylori'nin duyarlı olduğu antibiyotikler	21
2.8.3. Tedavi seçenekleri	24
2.8.4. Tedavi başarısızlığı nedenleri	25
2.8.5. Tedavi sonrası izlem	25
2.9. Anti-H.pylori Aşıları	26
2.10. Helicobacter pylori ile Gastrik Malignite Arasındaki İlişki	26
3. HASTALAR ve YÖNTEM	31
3.1. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması	31
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	31
3.3. Endoskopik Değerlendirme	32
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	32
3.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	53
9. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

¹³C	Karbon 13
¹⁴C	Karbon 14
AB boyası	Alsiyan Mavi Boyası
BabA	Dış Membran Proteini
CagA	Cytotoxin-Associated Antigen
cag-PAI	Cag Pathogenicity Island
CLO testi	Campylobacter Like Organism Testi
CO₂	Karbondioksit
COX-2	Siklooksijenaz-2
CYP2C19	Sitokrom p450 2C19
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FAS	Transmembran Proteini
GM3	Monosialodiheksozilgangliozid 3
GÖRH	Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı
H&E boyası	Hematoksilen Ve Eozin Boyası
H.pylori	Helicobacter Pylori
H2RA	H2-Reseptör Antagonisti
HspA	Heat Shock Protein A
HspB	Heat Shock Proteini B
IARC	International Agency For Research On Cancer
ICAM-1	İntersellüler Adezyon Molekülü-1
IceA geni	Inducible by Contact with Epithelium Gene
Ig A	İmmunglobulin A
Ig G	İmmunglobulin G
Ig M	İmmunglobulin M
IL-10	İnterlökin-10
IL-1β	İnterlökin-1β
IL-2	İnterlökin-2
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8

kDA	Kilodalton
M enzimi	Metilasyon Enzimi
MALT lenfoma	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lenfoması
NSAİİ	Non-Steroidal Antiinflatuar İlaç
OipA	Outer Membrane İnflammatory Protein
PAI-2	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-2
PAS-AB boyası	Peryodik Asit Shift Antikor Boyası
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
R enzimi	Restriksiyon Enzimi
RAPD	Random Amplified Polymorphic Dna
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RT-PCR	Reverse Transcription Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TNFα	Tümör Nekrozis Faktör – A
VacA	Vacuolating Cytotoxin

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. H.pylori eradikasyonunun mutlaka yapılması önerilen endikasyonlar ve destekleyici bilimsel bulguların gücü	21
2.2. H.pylori eradikasyonu açısından önerilen tedaviler	24
4.1. H.pylori pozitif ve negatif hastaların demografik özellikleri	33
4.2. H.pylori pozitif ve negatif hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması	34
4.3. H.pylori pozitif ve negatif hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması	35
4.4. H.pylori hafif, orta ve şiddetli yoğunlukta olan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları	35
4.5. H.pylori hafif ve negatif hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması	36
4.6. H.pylori orta ve negatif hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması	36
4.7. H.pylori şiddetli ve negatif hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması	36
4.8. H.pylori hafif ve orta olan hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması	37
4.9. H.pylori hafif ve şiddetli hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması	37
4.10. H.pylori orta ve şiddetli hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması	37

- 4.11.** H.pylori hafif ve negatif hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması **38**
- 4.12.** H.pylori orta ve negatif hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması **39**
- 4.13.** H.pylori şiddetli ve negatif hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması **39**
- 4.14.** H.pylori hafif ve orta hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması **40**
- 4.15.** H.pylori hafif ve şiddetli hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması **40**
- 4.16.** H.pylori orta ve şiddetli hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması **41**

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Helicobacter pylori (*H.pylori*) gastrik mukus ile epitel arasında yaşayan, spiral görünümde, flagellalı, mikroaerofilik, kendine özgü kemotaktik özellikleri olan, gram-negatif bir bakteridir (1). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak *H.pylori*'nin kronik gastrit, peptik ülser, atrofik gastrit, mide adenokanseri ve lenfoma gelişiminde etyolojik bir ajan olduğu bilinmektedir (2-5). Gelişmiş ülkelerde *H.pylori* prevalansı düşmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde prevalans yüksek seyretmeye devam etmektedir (6).

Gastrik kanser tüm dünyadaki kansere bağlı ölümlerin 3. en sık sebebidir. *H.pylori* karsinogenezin erken basamakları olan atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi gelişimine neden olabilmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda *H.pylori* enfeksiyonu ile gastrik adenokanser arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkiyi destekleyen yayınlar 1989 yılından itibaren giderek artmıştır. 1994'de International Agency for Research on Cancer (IARC) öncülüğünde farklı toplumlarda yapılan çalışmaların verileri değerlendirilerek yapılan toplantı sonrası *H.pylori*'nin insan midesi için karsinojen olduğu sonucuna varılmıştır. Bu konuyu desteklemeyen oldukça fazla sayıda çalışma da mevcuttur. Bakteri eradikasyonunun uzun bir süre sağlanması veya aşı ile bu infeksiyondan korunma başarıldığında, mide kanseri ile ilişkisi hakkında daha güvenilir sonuçlar elde edilecektir.

Biz bu çalışmada epigastrik ağrı, yanma ve dispeptik şikayetleri başta olmak üzere, değişik endikasyonlarla üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan endoskopi sırasında alınan biyopsi materyalinin patolojisinde *H.pylori* pozitifliği saptanan hastalarda eşlik eden histopatolojik özellikler ile endoskopik ve klinik bulguların değerlendirilmesini ve aynı zamanda bunların *H.pylori* yoğunluğu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş ve Tarihçe

H.pylori'nin varlığı 18. yüzyıl ortalarından itibaren yapılan çalışmalarla gösterilmeye başlanmıştır. 1875 yılında mikrobiyolog G. Bottcher ve arkadaşı mideden alınan biyopsilerde ülser tabanında ve kenarlarında bakteriyel koloniler tespit etmişlerdir. 1881 yılında patoloğ C. Klebs midede bacillus benzeri mikroorganizmaların varlığından bahsetmiştir. 1889 yılında W. Jaworski insan mide suyunda spiral mikroorganizma tespit ederek bakteriye “Vibrio Rugula” ismini vermiştir. 1893’de Bizzozero tarafından köpek midesinde, 1896’da yapılan farklı bir çalışmada ise fare ve kedi midesinde spiral şeklinde mikroorganizmaların varlığı bildirilmiştir. 1906’da Krenitz mide kanserli hastaların mide içeriklerinde benzer mikroorganizmalar bulunduğunu belirtmiştir. 1924 yılında Luck ve Seth H.pylori'nin salgıladığı üreaz enzimini ilk kez tanımlamıştır. 1938’de Donges otopsilerden aldığı mide biyopsilerinde %43 oranında bakteri sıklığını göstermesine rağmen mide hastalıkları ile ilişkilendirememiştir. 1940’larda Freedburg ve Barron ülser veya kanser nedeni ile parsiyel mide rezeksiyonu yapılan hastaların bir kısmında spiral bakteri varlığını tespit etmişlerdir (7).

1954 yılında patoloğ Palmer’in yaptığı çalışmada histopatolojik olarak incelenen gastrik mukozal biyopsi örneklerinde bakteri görülmemesine bağlı olarak daha önceki çalışmalarda bahsedilen bakterilerin oral içeriğin yutulmasına bağlı bakteriyel kontaminasyona bağlı olduğunu düşünülmüştür. Bu düşünceden ötürü o dönemde çalışmalara ara verilmiştir (8). 1975’de Steer ve Collin-Jones mide ülserli hastaların mide mukozalarından alınan biyopsileri incelemişler ve mukus tabakası altında bakteri varlığını göstermişlerdir. 1981 yılında patoloğ John Robin Warren incelediği gastrik patoloji biyopsilerinde bakteri tespit etmiş ve sonrasında mikrobiyolog Barry Marshall ile birlikte çalışarak 1982 yılında ilk kez H.pylori’yi kültüre ederek izole etmeyi başarmışlardır. Ülserogenez özelliği olan bu bakteriye görünüşünden dolayı “campylobacter-benzeri organizma” adı verilerek bakterinin varlığı ilk kez kabul edilmiştir. Özellikle antrumda yerleşimi göz önünde bulundurularak “Campylobacter Pylori” adı verilmiştir. 1989’da Goodwin ve arkadaşlarının yaptıkları genetik çalışmalar sonucunda enzimatik ve fonksiyonel

açından *Campylobacter* suşlarından farklı olması ve helikal yapısından dolayı “*Helicobacter Pylori*” adını almıştır (9).

2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

H.pylori gram negatif, unipolar, spiral şekilli, hareketli, künt ve yuvarlak uçlu, 4-6 unipolar kirpiğe sahip, mikroaerofilik, 0.5 µm çapında, 3-5 µm uzunluğunda bir bakteridir. *H.pylori*'nin hücre duvarı 12-15 nm çapında olan altünitelerden oluşmaktadır. *Helicobacter* ailesi içinde sadece *H.pylori*'nin konakçısı insandır. *H.pylori*'nin üreyebilmesi için ideal olarak 37°C, %98 nemli ve %2-8 oksijen içeren karbondioksitli ortam olması gerekmektedir. Üremesi için uygun olmayan ortamlarda yuvarlak, düzensiz çubuk şeklinde görülür. *H.pylori*'nin enerjisini aminoasit ve yağların metabolizmasından karşıladığı düşünülmektedir (9). *H.pylori* midede genelde antrumda mukus tabakası içinde serbest olarak ya da adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışarak yaşayabilir.

H.pylori'nin en önemli morfolojik özelliklerinden biri flagellasıdır. Flagellası sayesinde gastrik mukus gibi visköz ortamlarda rahatça hareket edebilmektedir. Flagellaların etrafı mide içi asidik ortamdan etkilenmesini engellemek amacıyla protein ve lipopolisakkaridlerden oluşan bir kılıfla kaplıdır (10). *H.pylori*'nin diğer önemli özellikleri üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif olmasıdır. Üreaz enzimi bakterinin gastrik ortamda kolonizasyonu ve çoğalması açısından gereklidir. Üreaz enzimi ortamda bulunan üreyi amonyağa çevirip kısmen nötr bir ortam oluşturarak, bakterinin midenin asidik ortamında kendisine yaşayabileceği bir ortam oluşturmasına katkıda bulunur. Bakteri içinde mevcut bulunan katalaz ve superoksidadaz enzimleri ise gastrik mukozada meydana gelen inflamasyona bağlı oksidatif stresten bakteriyi koruyarak kolonize olmasına katkıda bulunurlar (11).

2.3. Epidemiyoloji

H.pylori enfeksiyonu dünyada sık olarak gözlenmektedir. Görülme sıklığı daha çok düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkili olmasına rağmen kötü hijyenik koşullar ve kalabalık yaşam koşulları da enfeksiyon oranını arttırmaktadır (12). *H.pylori* enfeksiyonu kadın ve erkeklerde aynı oranda gözlenmektedir. Enfeksiyona

yakalanma oranı ilerleyen yaşla beraber artmaktadır (13). Gelişmiş ülkelerde 40 yaşın altındaki kişilerin %20'si, 60 yaş üzerindekiplerinde %50'si H.pylori ile enfektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise prevalans %80'e ulaşmaktadır (14).

H.pylori sıklığı yönünden Türkiye'de yapılmış ilk çalışma, Özden A. ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada asemptomatik bireylerde serolojik olarak H.pylori'nin sıklığı araştırılmıştır. H.pylori sıklığı, 18-24 yaşları arasında %76.8, 25-55 yaşları arasında ise %84.2 olarak bulunmuştur (15).

2.4. Bulaşma Yolu

H.pylori'nin doğal kaynağı net olarak bilinmemektedir. H.pylori dışı türlere bazı hayvan türlerinde rastlanmasına rağmen H.pylori için doğal zoonotik bir kaynak bulunamaması günümüzde H.pylori'nin esas kaynağının insan olduğunu düşündürmektedir (16). H.pylori'nin tükürük, dental plak ve dışkıdan izole edilmesi bulaşmanın fekal-oral ve oral-oral yollar ile olduğunu desteklemektedir (17). İyi steril edilmemiş endoskop ve pH problemleri ile olan iatrojenik bulaşma da söz konusudur. H.pylori'nin seksüel yolla bulaşı gösterilmemiş olmasına rağmen aile içinde yakın temasla bulaş olduğu bildirilmiştir. Bulaş açısından risk grupları arasında gastroenterologlar, üst gastrointestinal sistem salgıları ile temas eden sağlık personeli, diş hekimleri bulunmaktadır (13).

2.5. Patogenez

H.pylori'nin mide epitelinde zarar oluşturma mekanizması günümüzde hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bakterinin patojenite faktörleri başlıca mide mukusu içine girip yerleşmesini sağlayan kolonizasyondan sorumlu olan virulans faktörleri ve doku hasarından sorumlu olan virulans faktörleri olarak iki gruba ayrılabilir (18). Kolonizasyondan sorumlu olan faktörler asidik ortamda H.pylori'nin yaşamını sürdürebileceği korunaklı bir ortam sağlarken, doku hasarından sorumlu olan faktörler intraepitelyal invazyonu olmayan bu bakterinin gastrik mukozada hasar oluşturmaya katkıda bulunurlar.

2.5.1. Kolonizasyondan sorumlu olan virulans faktörleri

Flagella ve spiral şekli: H.pylori'nin hareketli olması en önemli virulans faktörlerinden biridir. Flagellası hızla pH'ı nötrale yakın olan gastrik mukus tabakasına hareket yeteneği sağlarken, spiral şekli kolaylıkla mukus tabakasını delip altına geçmesini sağlamaktadır. H.pylori'de bulunan flagellalar, kılıflı olmaları nedeniyle gastrik asidik ortamın zararlı etkilerinden korunur. Kolonizasyon için motilitenin gerekli olduğu ve motilitesini kaybetmiş olan H.pylori suşlarının kolonize olamadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (19).

Üreaz enzimi: Üreaz enzimi 550 kDA ağırlığında heksamerik bir moleküldür. Ürenin amonyak ve karbondioksit'e parçalanmasını sağlar. Bu ürünler bakteri çevresinde bazik bir ortam oluşturarak bakteriyi mide asidinden korurlar. Ayrıca bu bazik ortam negatif feed-back etkiyi ortadan kaldırarak, G hücrelerinden Gastrin salınımını uyarır ve buna bağlı olarak asit sekresyonu artarak gastrit oluşumuna katkıda bulunur (20). Aynı zamanda amonyak hücreler arası tutunmayı azaltıp, H.pylori'nin sitotoksinlerinin etkisini arttırarak mide epiteli için toksik etki gösterir.

Adherens faktörleri: H.pylori mide epitel hücrelerine değişik yüzeyel faktörler aracılığı ile sıkıca bağlanabilmektedir. Mukus tabakasını geçen H.pylori burada bulunan fosfatidiletanolamin, gangliozid GM3 ve Lewis X antijeni gibi fosfolipidlere bağlanarak mukus sekrete eden epitelyal hücrelerin arasındaki sıkı bileşkelere selektif olarak kolonize olmaktadır (21). Adherens faktörlerin arasında en iyi bilineni dış membran proteini olan BabA'dır. BabA proteini, Lewis B kan grubu antijenine bağlanan 78 kD ağırlığında bir proteindir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda BabA aracılığıyla oluşan adhezyonun, H.pylori'ye bağlı hastalıklarda önemli role sahip olup hastalığın şiddetini belirleyebildiğini düşündürmektedir (22).

Katalaz: H.pylori katalaz enzimi sayesinde nötrofillerden salınan oksijen radikallerinin toksik etkisinden korunur (23).

Fosfolipaz ve Proteaz: Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimini sağlanması yanında mukusun eriyebilirliğini arttırırlar (23).

2.5.2. Doku hasarlanmasından sorumlu olan virulans faktörleri

Lipopolisakkarid: H.pylori'nin hücre duvarında endotoksin özelliğine sahip lipopolisakkaridler bulunmaktadır. Lipopolisakkaridlerin, lipid A komponenti sitokin salınımını uyarmaktadır. Lipopolisakkaridlerin diğer etkileri gastrik mukozal bütünlüğün kaybı, mukus sentez inhibisyonu ve pepsinojen salınımının uyarılmasıdır (24).

Lökosit çağırıcı ve aktive edici faktörler: H.pylori'nin hücre duvarında çok sayıda kemotaktik özellikleri olup monosit ve nötrofillerin lamina propria toplanmasını sağlayan, çözünebilir yüzey proteinleri bulunmaktadır (25). Bu faktörlerin arasında en güçlü olanları nötrofil aktive edici protein ve immünolojik aktif porinlerdir (26,27).

Vacuolating cytotoxin (VacA): VacA geni H.pylori suşlarının tamamında bulunmaktadır. Ancak bu suşların %50'sinde aktif toksin sentezlenebilmektedir. Bu toksin gastrik epitelyal hücre membranlarına girerek voltaja bağımlı bir kanal meydana getirir ve H.pylori için gerekli olan bikarbonat ve organik anyonların epitel hücre dışına çıkararak bakteriye ulaşması sağlanmış olur. Ayrıca VacA geni mitokondriden sitokrom C'nin salgılanmasına, asidik vakuollerin oluşmasına ve hücrede apoptoza neden olur. Enfekte bireylerde VacA geni inaktif olan H.pylori suşları izole edilmesi VacA toksininin bakterinin kolonizasyonu için zorunlu olmadığını düşündürmektedir (28).

İnsanda gastrik biyopsilerden elde edilen H.pylori izolatlarında VacA geni analizleri s1 (s1a ve s1b olarak iki alt gruba da ayrılabilir) ve s2 olmak üzere iki sinyal sekansı içerir. Aynı zamanda yapılan analizlerde iki orta bölge tipinin (m1 ve m2) varlığı ortaya konulmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda Vac A'nın s1a allelinin s1b ve s2 allellere göre m1 allelinin de m2 alleleline göre artmış toksin aktivitesine sahip olduğu, bu nedenle mide hastalıkları ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

Cytotoxin-associated antigen (CagA): CagA proteini, H.pylori genomunda yer alan Cag geni tarafından sentezlenen 120-kD ağırlığında bir proteindir. CagA, konağın hücre içine girdikten sonra epitelde tirozin fosforilasyonunu indükleyerek enflamatuvar cevabı başlatan tirozin kinazı aktive eder. Bazı çalışmalarda H.pylori suşları VacA ve CagA proteinlerini sentez edebilme yeteneklerine göre iki gruba

ayrılmıştır (30). Bu gruplardan birinde H.pylori suşları hem biyolojik olarak aktif VacA'yı hem de CagA'yı ekspresse ederken bu gruptan suşlarla enfekte olan bireylerde daha yoğun bir inflamatuvar yanıtı bağlı olarak daha sık peptik ülser ve gastrik kanser görülmüştür. Diğer grupta ise H.pylori suşlarında “cag pathogenicity island (cag-PAI)” tamamen yoktu ve inaktif VacA üretimi mevcuttu. Bu gruptan suşlarla enfekte olan bireylerde ise peptik ülser ve gastrik kanser gelişme olasılığının daha düşük olduğu görülmüştür.

Outer membrane inflammatory protein (OipA): OipA, cag-PAI ile birlikte bulunarak daha güçlü bir inflamatuvar yanıtı neden olan 34 kD büyüklüğünde bir dış membran proteindir (31).

Heat shock proteinleri A ve B (HspA ve HspB): Hsp'ler prokaryot ve ökaryotlarda bulunan yüksek düzeyde korunmuş ATP bağımlı proteaz proteinleridir (32). H.pylori'nin sentezlediği bu proteinler yüksek derecede antijenik özelliğe sahiptir. Patogenezdeki rolleri tam olarak açıklanamamıştır.

Inducible by contact with epithelium gene (IceA geni): H.pylori suşlarında tip II restriksiyon metilasyon (R/M) enzimini kodlayan genlerden iceA1 olarak tanımlanan hpyI-R geni epitel hücresiyle temas sonucu aktive olmaktadır. Bazı suşlarda hpyI-M korunmuş olmasına rağmen hpyI-R mutasyona uğramış ve iceA2 gen alleli ortaya çıkmıştır. Ancak bu alellerin virülansa katkıları ve klinik önemleri tartışmalıdır. Amerika ve Hollanda gibi batı toplumlarından izole edilen suşlarda iceA1 varlığı, peptik ülser ve mide kanseri riskini arttırdığı gösterilirken, Japonya, Çin, Kore, Kolombiya ve Teksas'ta yapılan çalışmalarda böyle bir ilişki kurulamamıştır. Koehler ve arkadaşları iceA1 allelinin ülser, mide kanserli ve MALT lenfomalı hastalardan izole edilen suşlarda, gastritli hastalardan izole edilen suşlara göre 3.6 kat daha yüksek oranda görüldüğünü göstermişlerdir. iceA1 geninin diğer genotipi olan iceA2 geni daha çok gastritli veya nonülser dispepsili hastalardan izole edilen suşlarda görülmektedir (33).

2.5.3. Helicobacter Pylori'ye karşı oluşan immün yanıt

H.pylori, hem humoral hem de hücrel immün yanıtta neden olabilmektedir. H.pylori ile kolonizasyonu takiben, bakterinin salgıladığı kemotaktik proteinlerinde etkisi ile inflamatuvar cevap başlatılır. Mononükleer hücrelerden interlökin (İL)-1 β , İL-2, İL-6, İL-8 ve TNF α salgınır (34). Bunların içerisinde güçlü bir nötrofil aktive eden kemokin olan İL-8 anahtar bir rol oynamaktadır. Salınan sitokinlerin etkisi ile inflamatuvar cevap başlangıçta nötrofiller tarafından başlatılırken, daha sonrasında T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar tarafından sürdürülür ve sonuçta epitelyal hücre yıkımına neden olur. Her ne kadar H.pylori az da olsa gastrik mukozaya invaze olabilme yeteneğine sahip olabilse de konak cevabı esas olarak bakterinin epitelyal hücrelere bağlanmasıyla tetiklenir (6).

H.pylori ile infekte hastalarda plazma hücreleri lamina propria tabakasını infiltre ederek Ig G, Ig A ve Ig M sekrete ederler. İlk sekrete edilen antikor Ig M'dir ve birkaç ay içinde azalır. Daha sonra Ig A ve Ig G üretilir. Ig M antikor seviyesi akut enfeksiyon, reenfeksiyon ve süperenfeksiyon durumlarında yüksek bulunur. Ig G antikor ise kronik enfeksiyonda daha baskındır ve daha spesifiktir. Ig A antikor ise enfeksiyonu takiben kısa sürede azaldığından dolayı yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonun göstergesi olabilir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda geçirilmiş H.pylori enfeksiyonunun tespitinde hücre kültürlerinde oluşan bu antikorlar kullanılmaktadır (35).

2.5.4. Helicobacter Pylori yoğunluğu

Mide asit üretimi H.pylori kolonizasyonun önemli belirleyicisidir. Korpusla karşılaştırıldığında asit üretimi antrum ve kardiya bölgesinde düşük olduğundan, H.pylori yoğunluğu antrum ve kardiya bölgesinde daha fazladır (36). Dispepsili 150 hastadan antrum, korpus ve kardiya endoskopik biyopsi alınarak karşılaştırılan bir çalışmada H.pylori antrumda %82.7, korpusta %74 ve kardiya bölgesinde %68 pozitif bulunmuştur. H.pylori yoğunluğunun alkali pH nedeniyle antrumda daha fazla olduğu ve nötrofil aktivitesinin de H.pylori yoğunluğu ile doğrudan ilişki gösterdiği belirtilmiştir (36).

2.6. Tanı Yöntemleri

H.pylori tanısında invaziv ve non-invaziv testler bulunmaktadır.

2.6.1. İnvaziv testler

a) Hızlı üre testi: Endoskopi sırasında alınan gastrik biyopsi örneklerinin kullanıldığı bu test ucuz ve kolay bir tanı yöntemidir. Test ortamında bulunan üre, H.pylori'nin üreaz enzimi ile reaksiyona girerek amonyak ve bikarbonata parçalanır. Ortamda amonyak miktarının artması ortam pH'sının artmasına neden olur. Ortamda bulunan pH indikatöründe renk değişikliği gerçekleşir. Genellikle ilk bir saat içinde renk değişikliği oluşur. Bazılarında ise 24 saat beklenir. 24 saat sonunda da renk değişimi olmamışsa test negatif olarak kabul edilir (37). Campylobacter like organism (CLO) testi geliştirilen ilk testlerden biri olup duyarlılık ve özgüllüğü %90'dan fazladır. CLO testi Yersinia enterocolitica ve Proteus vulgaris gibi diğer üreaz aktivitesi olan bakterilerde de pozitifleşebilir. Bu bakterilerde test genellikle oniki saat içinde pozitif sonuç verirken, H.pylori için gereken süre ise bir saattir (13).

Bu yöntemin duyarlılığını etkileyebilen birçok faktör söz konusudur (38). Tükürük sekresyonu fazla olan veya mideye doğru alkalen safra reflüsü olan hastalarda mide pH'sı artabilir. Bu hastalarda alınacak gastrik biyopsi örnekleri hızlı üreaz testlerinde zayıf bir pozitif reaksiyona neden olabilir. Ayrıca uzun süreli PPI kullanan bazı hastalarda aklorhidrinin varlığı durumu da yanlış negatif hızlı üreaz test sonucu verebilmektedir.

b) Histolojik inceleme: Bu testler arasında en değerli olanıdır. Histopatolojik tanı testi %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (39). Bu test ile bakteri varlığının yanı sıra H.pylori'nin tipik morfolojik ve boyanma özelliklerinden yararlanılarak mevcut gastrit tipinin belirlenmesi, premalign veya malign lezyonların tanınması mümkün olabilmektedir (40). Histopatolojik bulgular aynı zamanda hasta takibinde de önemlidir. H.pylori varlığını göstermek amacı ile histopatolojide Hematoksilen ve Eozin (H&E), Giemsa, Warthin-Starry ve immunohistokimyasal H.pylori antikor boyaları kullanılabilir. Bu boyalar içinde immunohistokimyasal boyama metodu oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmasına rağmen maliyeti yüksektir.

H.pylori'nin histopatolojik olarak tespiti, yoğunluğu ve eşlik eden lezyonların tanımlanması açısından 2012'de "Güncelleştirilmiş Sydney Sistemi" olarak bilinen bir yöntem belirlenmiştir (41). Bu yönteme göre pilora 2-3 cm mesafede olmak üzere hem küçük kurvatur hem de büyük kurvaturdan birer biyopsi, kardiyanın 8 cm aşağısında hem küçük kurvatur hem de büyük kurvaturdan birer biyopsi ve insisura angularisten bir biyopsi olmak üzere toplam beş biyopsi örneğinin alınması önerilmektedir.

Yine Sydney Sistemine göre H.pylori yoğunluğu;

- Hafif yoğunluk: yüzeyin 1/3'ünden daha azını kaplayan ve dağınık halde mikroorganizmaların olması
- Orta yoğunluk: hafif ile şiddetli arasında kalan yoğunluk
- Şiddetli yoğunluk: yüzeyin 2/3'ünden daha fazlasını kaplayan dağınık halde olmayıp büyük küme halinde mikroorganizmaların olması şeklinde sınıflandırılmıştır (42).

c) Kültür: Kültür patojenin tanımlanması, suşa ve hastaya özel antibiyogram olanağı sağlaması açısından oldukça önemli bir tanı testidir. Patojen hakkında en kapsamlı bilgi veren tanı testidir. Duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksek olmasına rağmen pahalı ve zaman alıcı olmasından dolayı günümüzde pek kullanılmamaktadır (43). H.pylori'nin üremesi için uygun besiyerleri kanlı ağar, çikolatalı ağar, Tayer-Martin besiyeri, Columbia besiyeri ve Skirrov besiyeridir. H.pylori oksijene duyarlı olup en kısa zamanda besiyerine ekimi yapılmalıdır. Bakteri oksijenli ortamda +4 derecede en fazla dört saat bekleyebilmektedir. Mikroaerofilik ortamda besiyerlerde ortalama 3-10 gün sürede üretilmekte olup antimikrobiyal duyarlılık testleri de yapılabilmektedir (37).

d) Moleküler tanı yöntemleri: Moleküler çalışmalar son zamanlarda H.pylori enfeksiyonunun tanısı, spesifik virülans faktörlerinin belirlenmesi, antibiyotik direncinin gösterilmesi, tekrarlayan enfeksiyonların tespiti ve kültürde üretilmeyen kokoid formların tanımlanması gibi durumlarda sıkça kullanılmıştır. Moleküler çalışmalarda DNA dizi analizi tespitinde PCR, RT-PCR, kalitatif-kantitatif PCR, multipleks PCR, RAPD (random amplified polymorphic dna), RFLP(Restriction Fragment Length Polymorphism) gibi amplifikasyon ve restriksiyon bazlı teknikler kullanılmıştır (44).

2.6.2. Non-invaziv testler

a) Üre nefes testi: ^{14}C veya ^{13}C ile işaretlenmiş ürenin hastaya oral alımı sağlandıktan sonra üre mide mukozasından emilir. Emilen üre H.pylori de bulunan üreaz enzimi ile amonyak ve işaretli CO_2 'ye parçalanır. Açığa çıkan işaretli CO_2 birkaç dakika içinde nefeste belirmeye başlar ve hasta CO_2 toplayıcı kaba 20 dakikadan fazla nefes verir. Kullanılan madde ^{14}C ise sintilasyon yöntemi, ^{13}C ise kütle spektrometresi yöntemi kullanılarak H.pylori saptanır. Eğer hastada H.pylori enfeksiyonu yoksa üre metabolize olmayarak idrarla atılır ve nefeste işaretli CO_2 saptanmaz. ^{14}C ucuz olmasına rağmen radyoaktif olmasından dolayı çocuklarda, gebe kadınlarda ve prodüktif çağda olan kadınlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. ^{13}C 'ün ise radyoaktivitesi yoktur ve bu nedenle tüm hasta gruplarında güvenle kullanılabilceği düşünülmekte olmasına rağmen pahalı bir tekniktir (45). Erişkinlerde H.pylori tespitinde 75 mg ^{13}C ile işaretlenmiş ürenin en uygun miktar olduğu düşünülmektedir.

H.pylori dışı bakterilerin üreaz aktivitesi nötral veya üzeri pH değerlerinde mevcuttur. Bu nedenle test yemeğinden önce verilen sitrik asit ortam pH'ını düşürerek H.pylori dışı bakterilerin üreaz aktivitesini engellemiş olur. Böylece yanlış pozitiflik olasılığı da ortadan kalkar.

Mide cerrahisi geçirenlerde, yakın zamanda antibiyotik, bizmut bileşikleri ve proton pompa inhibitörü kullananlarda testin güvenilir olmadığı bildirilmiştir (46). 2004 yılında Avrupa'da çocuk ve genç erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada üre nefes testinin duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %97 oranında saptanarak H.pylori teşhisinde en iyi non-invaziv test olarak bildirilmiştir (47).

b) Dışkı antijen testi: H.pylori'nin teşhisinde ve tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde kullanılabilir. Dışkıda antijen testi verilen dışkı örneğinde mümkün olduğunca erken yapılmalıdır. Eğer erken dönemde test yapılamayacaksa 2-8°C'de 3 gün ya da -20 ile -80°C arasında test yapıncaya dek saklanabilmektedir. Dışkı antijen testi örnekteki H.pylori antijeninin bu antijene spesifik peroksidaz enzimleri ile konjuge edilmiş antikorla kaplı koloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve ortama renk reaksiyonu veren substrat eklenip 10 dakika kadar beklenmesi ile yapılır. H.pylori antijeni olması durumunda renk reaksiyonu gelişir.

Sonuçlar spektrofotometrik olarak okunur (48). Testin sensitivitesi %94, spesifitesi %95 civarındadır (49).

c) Seroloji

Serum incelemeleri: H.pylori tanısında en çok kullanılan yöntemlerden biride serolojik testlerdir. Testin yapıldığı toplumdaki H.pylori prevalansı ile testin spesifite ve sensitivitesi göz önünde bulundurularak test sonuçları değerlendirilmelidir (50). Serolojik testler aktif enfeksiyon ve antikor seviyesinin uzun süre yüksek kalmasından dolayı bakteri ile daha önceki karşılaşmayı ayırt edemese de, epidemiyolojik araştırmalarda ve tedavi izleminde yararlıdır. Akut H.pylori enfeksiyonunda immun yanıt diğer akut bakteriyel enfeksiyonlardakine benzer şekilde meydana gelmektedir. Anti-H.pylori IgM antikorları kanda 14. günden itibaren pozitifleşmeye başlar ve 3 ay içinde azalarak tespit edilemeyecek seviyelere düşer. Anti-H.pylori IgG antikorları ise kanda 21. Günden itibaren pozitifleşmeye başlar ve uzun süre yüksek kalabilir. Bu durum testin sonuçlarının yorumlanmasında problemlere yol açmaktadır. Bu nedenle Anti-H.pylori IgG antikorlarına sadece tedavi planlanmakta olan hastalarda bakılması tavsiye edilmektedir. Cutler AF ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tedavi sonrası 6-9 ay içinde serum IgG seviyesinde %50'den fazla bir azalma olması durumunda eradikasyonun sağlandığı gösterilmiştir (51). Anti-H.pylori IgA ise hastaların %80'inde serumda ve vücut salgılarında tespit edilebilmektedir.

Antikor seviyesini kantitatif olarak değerlendirmek için ELİSA yöntemi kullanılırken, kalitatif olarak değerlendirmek için ise diğer immunoassay yöntemleri kullanılır. ELISA yöntemi ile yapılan çalışmalarda %90-95 spesifite ve sensitivite ile H.pylori varlığı tespit edilebilmesine rağmen, ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda seroloji testleri H.pylori varlığı açısından azımsanamayacak oranda yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Ülkemizde yapılan iki çalışmadan Telaku S ve arkadaşları (52) tarafından yapılan çalışmada seroloji testlerinin sensitivitesi %56.8, spesifitesi %33 olarak bulunurken, Aksoy DY ve arkadaşları (53) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise seroloji testlerinin sensitivitesi %58, spesifitesi %73 olarak bulunmuştur.

İdrar incelemeleri: İdrarda URINELISA ve RAPIRUN adlı testler ile Anti-H.pylori IgG antikorlarının bakılması temeline dayanır. Çalışmalarda duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşük bulunmuştur. Araştırmacılar bu düşüklüğü

total IgG'nin idrarda yüksek seviyelerde bulunmasına bağlı olduğunu düşünmektedirler (43).

Tükürük incelemeleri: Tükürükte Anti-H.pylori Ig G antikorlarının bakılması H.pylori tespitinde yetersiz kalmıştır (54).

2.7. Helicobacter Pylori ile İlişkili Klinik Durumlar

H.pylori'nin mide mukozasına invazyonu sonrası öncelikle inflamasyona bağlı olarak akut gastrit tablosu gelişir. Bu inflamasyona kronik inflamatuvar hücrelerin katkısıyla kronik gastrit tablosu meydana gelir. Daha sonra bakteri ve konakçı faktörlerin etkileşimiyle mukozal atrofi, duodenal ülser, gastrik ülser, gastrik adenokarsinom veya gastrik lenfoma gibi klinik tablolar ortaya çıkabilir (55).

2.7.1. Akut gastrit

Akut gastrit ilaç, alkol, stres, radyasyon, bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar gibi faktörlere bağlı olarak oluşabilir. Etyolojik ajanlar mide asit yapımında artış, bikarbonat yapımında azalma, mukozal kan akımında azalma, mukozal epitelde hasar yaparak akut gastrit tablosunu oluşturabilir. Akut gastritte karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ishal gibi semptomlar ön planda görülebilir ve bu semptomlar genellikle 3-14 gün kadar sürer. İmmun yanıt hastaların çoğunda akut evrenin devamında H.pylori'yi ortadan kaldırmada yeterli olamayarak gastritin kronikleşip ömür boyu devam edebilmesine neden olabilmektedir (17). Morris A ve Nicholson G adlı iki araştırmacı kendilerinden endoskopik gastrik biyopsi yaparak H.pylori'ye bağlı gastriti olmadıklarını gösterdikten sonra H.pylori kültürü örneklerini oral olarak almışlardır. Daha sonra her iki araştırmacıda da bir hafta içerisinde epigastrik ağrı, bulantı ve kusma ortaya çıkması üzerine yapılan kontrol endoskopik biyopsilerinde akut gastritin varlığı tespit edilmiştir (56).

2.7.2. Kronik aktif yüzeysel gastrit

H.pylori'ye bağlı en sık görülen patolojik tablo çoğu kez asemptomatik seyreden ancak tedavi edilmedikçe ömür boyu devam eden kronik nonatrofik yüzeysel gastrit tablosudur. Ohkuma K ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kendi kliniklerinde endoskopi yaptıkları 163 hastada H.pylori enfeksiyonunun kronik

gastrit riskini 90 kat arttırdığını rapor etmişlerdir (57). H.pylori öncelikle mide antrum bölümüne yerleşerek antral gastrit yapar ve zamanla korpus bölümüne doğru ilerleyerek pangastrit tablosuna neden olur.

H.pylori ile ilişkili kronik gastritte görülen histopatolojik değişiklikler yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi, plazma hücresi, monosit ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonudur (58). Bu bulguların yanında germinal merkezli lenfoid foliküllerin varlığı H.pylori enfeksiyonu için karakteristiktir. H.pylori enfeksiyonu olmayanlarda bazen glanduler mukoza ile muskularis mukoza arasında lenfosit agregatları izlenebilmesine rağmen genellikle lenfoid foliküller görülmez (59). Kronik yüzeysel gastriti olan hastalarda gastrin normal bireylere göre %35-45 daha fazla salgınmakta olup aşırı gastrin salgınmasına bağlı olarak hastalarda hiperasiditeye neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (60).

Hastaların bir kısmında inflamasyonun devam etmesine bağlı olarak zamanla mide glandlarında azalma ile beraber atrofik gastrit gelişebilmekte ve bu zeminde gastrik ülser, intestinal metaplazi, displazi, gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfoma gelişebilmektedir. Bu sürecin ilerleyişinde kişisel, çevresel, genetik faktörler ve bakteriye ait virulans faktörlerinin rolü bulunmaktadır (61).

2.7.3. Kronik atrofik gastrit

H.pylori'ye bağlı kronik nonatrofik yüzeysel gastriti olan hastaların her yıl %1-3'ünde kronik inflamasyona bağlı olarak gastrik mukozada atrofi meydana gelmektedir (62). Bu süreçte H.pylori enfeksiyonuna karşı gelişen kronik inflamatuvar yanıt ile beraber çevresel faktörlerin de oldukça önemli olduğu düşünülse de tam olarak mekanizması bilinmemektedir. Atrofik gastrite ilerleme hızı da mevcut klinik tablolara göre farklılık gösterebilmektedir. Duodenal ülseri olan hastalarda korpusta atrofik gastrit gelişimi pek beklenmezken; gastrik ülseri olan veya uzun süre proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan hastalarda daha sık ve hızlı atrofik gastrit gelişebilmektedir (63).

Atrofik gastrit zemininde intestinal metaplazi, gastrik displazi, adenokanser gelişme riski mevcuttur. İlk kez 1996 yılında Hirayama F ve arkadaşları tarafından mongolian gerbillerde yapılan çalışmada H.pylori'nin gastrit, mide ülseri ve intestinal metaplaziyi indükleyebileceği gösterilmiştir. Daha sonra buna benzer

yapılan çalışmalarda da multifokal atrofik gastriti bulunan vakalarda gastrik kanser gelişme riskinin normal bireylere oranla 90 kat arttığı gösterilmiştir (64,65).

2.7.4. Peptik ülser

Peptik ülserin en önemli nedenleri nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, aspirin kullanımı ve H.pylori enfeksiyonudur. Duodenal ülseri olan hastaların %90'ında ve gastrik ülseri olan hastaların ise %60-70'inde H.pylori enfeksiyonu mevcuttur. H.pylori enfeksiyonu olan kişilerin ise ancak %3-25'inde herhangi bir zamanda peptik ülser gelişmektedir (66). Peptik ülser hayat boyu ataklar şeklinde seyreden kronik bir hastalıktır. Epigastrik bölgedeki ağrı en karakteristik semptomudur. Çoğunlukla ağrı açlık sırasındadır, uykudan uyandıran gece ağrıları da görülebilmektedir.

Peptik ülser gelişiminde konağa ait faktörlerin yanında, enfekte eden H.pylori suşunun virulans özelliklerinin de rolü olduğu düşünülse de, halen tam olarak mekanizma ortaya konamamıştır. Konağa ait olan faktörler, özellikle H.pylori enfeksiyonuna karşı gelişen immün yanıtın şiddetini belirlerken, bu yanıtın gelişmesinde H.pylori suşlarına ait bazı virulans faktörleri önemli rol oynamaktadır. Bu virulans faktörlerinden biri VacA genidir. VacA geni dizilimi H.pylori suşları arasında farklılık göstermekle birlikte belirli dizileme sahip olan suşların peptik ülserle neden olma ihtimalinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (67). Diğer bir virulans faktörü de CagA genidir. Yapılan araştırmalarda Cag A geninin, H.pylori ile enfekte peptik ülserli hastaların %100'ünde pozitif bulunurken, sadece gastriti olan hastaların %60-62'sinde pozitif bulunmuştur (68).

Peptik ülser nedeniyle H.pylori eradikasyon tedavisi alan hastalarda 1 yıl içinde ülserin tekrar gelişme riski %10'un altında iken, sadece PPI ile tedavi edilen hastalarda bu oranın %60-80 civarında olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında peptik ülser hastalığı ile beraber H.pylori enfeksiyonu bulunan hastalarda, eradikasyon tedavisinin ülserin doğal seyrini dramatik bir şekilde etkilediği düşünülmektedir (69).

2.7.5. Fonksiyonel dispepsi

Üç ay veya daha uzun süredir epigastrik bölgede ağrı, şişkinlik, geğirme, bulantı, kusma, yanma, erken doyma gibi semptomlar olmasına rağmen endoskopik, radyolojik veya biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunamaması durumudur. Bu hastalarda H.pylori enfeksiyonu yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Bu hastalık da peptik ülser hastalığı kadar yaygın olup hastanın semptomlarına göre ayırt edilemez. Hastalığın sebebi tam olarak bilinmemekle beraber hastaların %50'den fazlasının gastrik boşalma zamanı uzamıştır. Sıklıkla bu hastalarda antasit ilaçlar veya H2 reseptör antagonistleri iyi yanıt verir (70).

2.7.6. Gastro-özofageal reflü hastalığı

Son yıllarda H.pylori prevalansında azalma olmasına rağmen gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH), Barrett özofagusu, özofagus adenokarsinomu oranlarında giderek artış olduğu gözlenmiştir (71). Buna bağlı olarak H.pylori'nin bu hastalıkların patogenezi etkilediği ve sıklığını bir şekilde azalttığı düşünülmüştür. Bu durumla ilgili yapılan birkaç çalışmada Cag+ H.pylori suşları ile Barrett özofagusu ve özofageal adenokarsinoma arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise duodenal ülserli hastalarda H.pylori eradikasyonu sonrasında GÖRH görülme oranının iki kat arttığı gösterilmiştir (72). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda GÖRH için uzun süreli antisekretuar tedavi gerektiği zaman H.pylori eradikasyonu tavsiye edilmektedir. Çünkü uzun süre asit salgısının az sekrete edilmesinin, midenin fundus bölümünde H.pylori etkisiyle atrofik gastrit gelişmesini hızlandırdığı düşünülmektedir (73).

2.7.7. Gastrik adenokanser

Mide kanseri en yaygın görülen malignitelerden biri olup erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık görülmektedir (74). Dünya çapında her yıl ortalama 700.000 kişi mide kanserinden ölmekte olup, yıllık insidansı yaklaşık 800.000 vakadır. Histolojik olarak mide kanseri, Lauren klasifikasyonuna göre intestinal ve diffüz olarak iki gruba ayrılmaktadır (75). Yüksek riskli bölgelerde intestinal tip mide kanseri daha sık görülmektedir. İntestinal tip mide kanserinin prekürsör lezyonları gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve displazi şeklindedir (76).

Uluslararası Kanser Çalışma Grubu 1994 yılında H.pylori'yi grup 1 karsinojen olarak bildirmiştir (77). H.pylori enfeksiyonu sırasıyla kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve sonuçta gastrik kanser gelişimine neden olabilmektedir. Ancak H.pylori'nin karsinogenezde nasıl bir rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada, atrofik gastrit görülme sıklığı 20 yaşından önce %9.4 iken, 60 yaş ve üzerinde %70'in üzerinde bulunmuş ve bu artışta H.pylori enfeksiyonunun etkili olduğu düşünülmüştür (78). Genel popülasyonda H.pylori enfeksiyonu bulunan bireylerde atrofik gastrit gelişim oranı %82.9 iken, H.pylori enfeksiyonu bulunmayan bireylerde ise %9.8 olarak bulunmuştur. İntestinal metaplazi gelişim oranı ise enfekte bireylerde %43.1 oranında bulunurken, enfekte olmayan bireylerde %6.2 oranında bulunmuştur. Bu bulgulara bakarak atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişiminin yaşlanmaya bağlı olmayıp H.pylori'nin varlığına bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür.

Yapılan farklı çalışmaların beraber değerlendirildiği bir meta-analizde H.pylori varlığının kardiya kanserleri gelişmesine katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmalarda 1228 gastrik non-kardiya kanseri olan hastada H.pylori bulunma olasılığının 5.9 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (79).

Eurogast çalışma ekibi de H.pylori (+) olan vakalarda karsinom gelişme riskinin, H.pylori (-) olanlara oranla 6 kat arttığını göstermiştir (80). Bununla ilgili yapılan diğer çalışmalardan Yamagato H ve arkadaşları (81), 9 yıllık takip esnasında 1721 H.pylori (+) hastanın %3'ünde, Uemura N ve arkadaşları (78) ise 7.6 yıllık takip esnasında 1246 H.pylori (+) hastanın %2.9'unda mide kanseri geliştiğini rapor etmişlerdir.

H.pylori antikor seviyesinin yüksekliğinin de mide kanseri gelişimi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bununla ilgili yapılan değişik çalışmalarda H.pylori antikorlarının gastrik kanser vakalarında kontrol grubuna oranla, belirgin oranda yüksek bulunduğu görülmüştür. Kontrol grubuna göre mide kanserli grupta Formann çalışmasında %47'ye %69, Parsonnet çalışmasında %61'e %84, Nomura çalışmasında %76'ya %94 oranında H.pylori antikorları tesbit edilmiştir (82-84). Yine dünya sağlık örgütünün üç değişik bölgede yürüttüğü kohort çalışmasında, mide

kanseri olan hastaların 24 yıl öncesine kadar olan kanlarında anti H.pylori antikor seviyeleri ölçülmüş ve H.pylori seropozitifliğinin mide kanseri gelişiminde relatif risk oranını önemli derecede arttırdığı belirtilmiştir (75).

Birçok epidemiyolojik çalışmada H.pylori ile gastrik kanser arasında ilişki gösterilmesine rağmen halen açıklanamamış noktalar vardır. H.pylori prevalansı yüksek olmasına rağmen gastrik karsinoma prevalansının bu oranda yüksek olmaması, H.pylori'nin duodenal ülserin en önemli nedenlerinden biri olmasına rağmen duodenal ülserden gastrik karsinoma gelişim insidansının düşük olması açıklanamayan konulardan birkaçıdır. Bu veriler ışığında gastrik kanser patogenezinde H.pylori'nin tek başına bir etken olmadığını kişinin genetik yatkınlığı, diyet, immünolojik durum, H.pylori'nin farklı suşları, enfeksiyonun alınma zamanı gibi faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

2.7.8. Gastrik lenfoma

H.pylori enfeksiyonu ile ilişkilendirilen ikinci malignensi mide lenfoması yani mukoza ile ilişkili lenfoid doku tümörüdür. Maltoma midede en sık görülen lenfoma türüdür ve tüm mide tümörlerinin yaklaşık %3-6'sını oluşturmaktadır. Sıklıkla 50 yaş üzerinde, özellikle 70'li yaşlarda görülür. Bu hastalarda epigastrik bölgede ağrı, dispepsi, bulantı ve kusma gibi nonspesifik semptomlar görülmektedir. Patogeneizde H.pylori'nin neden olduğu kronik antijenik stimülasyon sonucunda mide mukozasında normalde bulunmayan mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) geliştiği ve uyarının devam etmesine bağlı olarak da neoplastik transformasyonun geliştiği ileri sürülmektedir (85).

İleri olmayan evrelerde H.pylori eradikasyonunun tümör histolojisinde düzelme sağladığı düşünülmektedir. Yapılan son araştırmalarda H.pylori enfeksiyonunun eradikasyonu ile MALT lenfomada %60-83 arasında iyileşme oranları sağlanırken erken tanı ile evre I'deki olgularda bu oran %100'e kadar ulaşmaktadır (86,87).

2.7.9. Gastrointestinal sistem dışı hastalıklar

H.pylori enfeksiyonunun diğer hastalıklarla ilişkisine yönelik yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen kesin kanıtlar bulunamamıştır. Koroner kalp hastalığı, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, otoimmün trombositopenik purpura, ürtiker, skleroderma, rozasea, raynaud fenomeni, migren, gıda allerjisi, diabetes mellitus, tiroidit gibi hastalıklar H.pylori ile ilişkili olduğu ileri sürülen, ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamış hastalıklardır (72,88,89).

2.8. Helicobacter Pylori Tedavisi

H.pylori dünyadaki en yaygın enfeksiyon etkenlerinden biridir. H.pylori enfeksiyonunun tedavisinin amacı bakteriyi tamamen elimine etmektir. H.pylori'nin tespit edilmesinden bu yana 35 yıl kadar geçmiş olmasına rağmen H.pylori eradikasyonu için ideal bir ilaç yoktur.

H.pylori için ideal tedavide gerekli olan özellikler şunlardır:

- Uygun fiyatta olmalı,
- Kullanım kolaylığı olmalı,
- %80-85'in üzerinde eradikasyon sağlamalı,
- İlaç alımından sonra kişide rahatsızlık oluşturmamalı,
- Ciddi yan etki yapmamalı,
- Sekonder dirence yol açmamalı,
- İntragastrik bölgede hızlı çözülmeli ve mide mukozasına yayılıp geçebilmeli,
- Mide lümeninde ve mukozasında farklı pH olduğundan pH durumuna göre hem aktif hem de pasif olmalı,
- Sistemik dolaşımdan mide mukozasına geçebilmeli.

H.pylori enfeksiyonunun eradikasyon endikasyonları ve eradikasyonun nasıl yapılacağı ile ilgili karışıklıkları önlemek için, Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu tarafından ilk kez 1997 yılında, sonuncusu 2005 yılında yapılan uzlaşma toplantıları sonucunda Maastrich 3-2005 Konsensus Raporu yayınlanmıştır (90).

2.8.1. Tedavi endikasyonları

H.pylori ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış olan hastalıklarda eradikasyon tedavisinin yapılması önerilmektedir.

- Aktif H.pylori enfeksiyonu olan kişilerde proton pompa inhibitörü, antasit gibi mide asit salgısını azaltıcı ilaçların kullanımı, antrumda yerleşmiş olan H.pylori'nin mide korpusuna doğru yer değiştirmesine veya daha önce korpusda lokalize olan enfeksiyonun ciddiyetinin artmasına, böylece kronik atrofik gastrit, mide kanseri riskinin artmasına neden olur. Bu nedenle uzun süre antisekretuar ilaç alan kişilere H.pylori eradikasyonu yapılması önerilmektedir (72,91).
- Mide kanseri vakalarının H.pylori enfeksiyonu olan birinci dereceden akrabalarına H.pylori eradikasyonu verilmesi önerilmektedir.
- MALT lenfoması olan hastalarda beraberinde H.pylori enfeksiyonu da olması durumunda eradikasyon tedavisi önerilmekte ve sonrasında ömür boyu takip programına alınması tavsiye edilmektedir.
- H.pylori'nin prevelansının yüksek olduğu toplumlarda 45 yaş üstü fonksiyonel dispepsili hastalara H.pylori'yi "test et ve tedavi et" yöntemi önerilmektedir.
- H.pylori enfeksiyonu ile gastroözefageal reflü (GÖRH) hastalığı arasındaki ilişki tam olarak belirli değildir. Bazı araştırmacılar GÖRH ve komplikasyonları konusunda H.pylori enfeksiyonunun koruyucu rol üstlenmekte olduğunu düşünmektedir. Ancak günümüzdeki yaklaşım GÖRH için uzun süreli antisekretuar tedavi gerektiği zaman H.pylori eradikasyon tedavisi yapılması gerektiğini önermektedir (92).
- NSAİİ veya asetilsalisilik asit ilaçlarının uzun süreli kullanılması söz konusu olan hastalarda tedaviye başlanılmadan önce H.pylori testi yapılmalı ve pozitif olanlara eradikasyon tedavisi verilmelidir (93). Böylece peptik ülser ve eşlik eden semptomların sıklığı azalır. Peptik ülser kanaması öyküsü olan ve NSAİİ kullanmaları nedeniyle yüksek riskli olan hastalarda H.pylori eradikasyonu ülserin tekrar kanamasının önlenmesinde etkisizdir ve bu hastalarda uzun süreli proton pompa kullanımı gerekmektedir (94).

- Klopidogrel gastrointestinal kanama riskini arttırmaktadır. Ancak bu durumda H.pylori'nin rolü değerlendirilememiştir. Tekrarlayan ülser kanamalarını önlemede asetil salisilik asit ve proton pompa inhibitörünün birlikte kullanımının klopidogrel'den üstün olduğu görülmüştür. Günümüzde asetilsalisilik aside karşı gastrointestinal uyumsuzluğu olan hastalarda klopidogrel verilmesi önerilmektedir (95-97).
- Genel olarak ekstraintestinal hastalıklarda H.pylori eradikasyonu yapılması önerilmemektedir. Ancak diğer tanımlanabilir risk faktörleri tespit edilememiş kardiyovasküler hastalıklarda veya yapılan araştırmalar sonrasında tanı konamamış olan anemili ve trombositopenili hastalarda eradikasyon tedavisi düşünülebilir.

Maastricht 2-2000 kılavuzunda da H.pylori eradikasyonunun mutlaka önerildiği endikasyonlar tablo şeklinde belirtilmiştir (90) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. H.pylori eradikasyonunun mutlaka yapılması önerilen endikasyonlar ve destekleyici bilimsel bulguların gücü.

Endikasyonlar+	Destekleyici bulguların gücü
- Peptik ülser hastalığı	1
- MALToma	2
- Atrofik gastrit	2
- Gastrik kanser rezeksiyonu sonrası	3
- Gastrik kanser hastalarının 1. derece akrabaları	3
- Hastanın isteği (hekim tarafından tamamen bilgilendirildikten sonra)	4

2.8.2. Helicobacter pylori'nin duyarlı olduğu antibiyotikler

Mide lümeninde pH 1,5-2 iken, mide mukoza epitelinde pH 7 civarındadır. pH antimikrobiyal aktiviteyi önemli derecede etkilediğinden gastrik ortam antimikrobiyal ajanların optimal etkisi için ideal koşullara sahip değildir. Ayrıca H.pylori'nin yaşadığı farklı bölgelerde (mide lümeninde, fundusta, korpusta, antrumda, duodenumda) pH farklı seviyelerdedir. Bu nedenlerle midenin farklı bölgelerinde antibiyotik konsantrasyonu ve aktivitesi farklı olabilmektedir. H.pylori'nin duyarlı olduğu antibiyotikler aşağıda özetlenmiştir:

- Penisilinler
- Sefalosporinler

- Eritromisin
- Klaritromisin
- Metronidazol
- Siprofloksasin
- Levofloksasin
- Tetrasiklin
- Streptomisin
- Rifabutin
- Kanamisin
- Kloramfenikol
- Bizmut tuzları
- Rifampisin

Amoksisilin: H.pylori bazı antibiyotiklere (Klaritromisin, metronidazol, siprofloksasin vs.) karşı direnç kazanırken amoksisilin'e karşı ise nadir direnç kazanımı (%0-1) söz konusudur (98). Bu nedenle de amoksisilin H.pylori eradikasyonunda temel ajan olarak kullanılmaya devam edilmektedir. amoksisilin, hem bazik (-NH₂) hem de asidik (-COOH) grup içerdiğinden "Amfoterik" bir ilaçtır. pKa değeri 2,4-7,2 arasında seyretmektedir (99). Mide pH'ı yüksek değerlere ulaştırılırsa (pH 6,5-7) Amoksisilin'in yıkımı azalırken stabilitesi artarak iyonize olmamış moleküle dönüşür. PPI'ler ile asit salınımının inhibe edilmesi sonucu pH yükselir ve mide suyu volümü de azalır. Buna bağlı olarak iyonize olmamış Amoksisilin konsantrasyonu artar. Böylece molekülün kandan mideye, oradanda mide epiteline penetre olması kolaylaşır. Bu nedenle eradikasyon tedavilerinde Amoksisilin ile beraber mutlaka bir antisekretuar ilacın da kullanılması gerektiği bildirilmektedir.

Klaritromisin: H.pylori eradikasyon tedavisinde etkinliğini kanıtlamış bir ilaçtır. Asit ortamda en stabil olan makrolittir (100). PPI'ler ile birlikte kullanıldığında antral mukoza ve mukus tabakasında daha iyi konsantre olabilmektedir. Klaritromisin direnci genel olarak %15 civarındadır ve dirençli vakalarda doz artırılması fayda göstermemektedir. Bu nedenle ilk basamak tedavide klaritromisinli rejim kullanılmasına rağmen başarılı olunamayan vakalarda doz

artırımı yararlı olmayacağından ikinci basamak tedavide farklı bir antibiyotiğin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Metronidazol: Etkinliği asidik pH'ya bağımlı değildir. H.pylori'de bulunan birçok enzim metronidazolü inaktive edebilmektedir. Bu nedenle ilacın etkinliğini gösterebilmesi için yeteri kadar yüksek dozda kullanılması gerekir ve etkinliği, klaritromisinden farklı olarak doza paralel olarak artar.

Antisekretuar ilaçlar: H₂-reseptör antagonistlerinin (H2RA) H.pylori'ye karşı direk etkisi yok iken, PPI'ler H.pylori'nin invitro ortamda yaşam süresini azaltmakta ve invivo ortamda ise supresyona neden olmaktadır. PPI'ler 1980'li yılların başında gündeme gelirken ilk temsilcisi Omeprazol 1988'de reçetelenmeye başlanmıştır. O dönemlerde sadece peptik ülser tedavisinde kullanılan PPI'ların sonradan yapılan çalışmalarda eradikasyon tedavisinde kullanımının tedavinin başarı şansını arttırdığı görülmesiyle H.pylori tedavisinde temel ilaçlardan birisi olarak yerini almıştır. PPI'lerin H.pylori eradikasyonundaki rollerini birkaç mekanizma ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (101):

- PPI'ler intragastrik pH'ı nötrale (pH 7) doğru çıkartınca antibiyotikler daha stabil ve daha etkin olmaktadır.
- Nötral pH'da (pH 7) koşullar H.pylori için çok daha uygundur ve bakteri bu dönemde çoğalma fazına geçer. Bu fazda H.pylori antibiyotiklere daha duyarlıdır.
- PPI'ler asit salgısını inhibe ettiklerinden mide suyu volumü azalır ve böylece antibiyotiklerin konsantrasyonu artar.
- PPI'lerin anti-H.pylori etkisi de vardır. Bakteriyel orjinli üreazı inhibe ederek H.pylori'nin çoğalmasını direk olarak inhibe etmektedirler.

Bizmut: Bizmut bakteri duvarında ve periplazmik bölgede kompleks oluşturarak üreaz, katalaz, lipaz, fosforilaz enzimlerini ve ATP sentezini inhibe eder. H.pylori'nin epitele yapışmasını da önler. H.pylori eradikasyonunda antibiyotiklerle sinerjik etki oluşturur ve bakterisidal etkilerini arttırır. Klaritromisin ve metronidazole karşı gelişebilecek dirençte azalmaya yol açar (in vitro). Bizmut tuzlarının mide asit salınımı üzerine ise hiçbir etkileri yoktur. Bizmut tuzlarının en önemli yan etkileri bulantı, kabızlık, dil ve dışkı renginde koyulaşmadır (102).

2.8.3. Tedavi seçenekleri

Günümüzde yan etkisi olmayan, direnç gelişimi olmayan ve H.pylori'yi tek başına eradike edebilecek antibiyotiğe halen sahip değiliz. Geçmişte H.pylori eradikasyonunda ilk seçenek tedavi amoksisilin veya metronidazol + klaritromisin + PPI ile kombinasyon içeren üçlü tedavi iken son yıllarda metronidazol ve klaritromisine karşı H.pylori'nin direnç kazanması nedeniyle üçlü tedavide başarı oranı %80'lerin altına düşmüştür. Bu nedenle üçlü tedavinin klaritromisin direncinin %15-20'nin, metronidazol direncinin de %40'ın altında olduğu toplumlarda H.pylori eradikasyonunda ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir. Direncin yüksek olduğu toplumlarda ise eradikasyon tedavisinde alternatif tedavi yaklaşımları tedavi süresinin uzatılması, dördü tedavi, ardışık tedavi, laktoferrinle yapılan adjuvan tedavi, farklı antibiyotiklerin (furazilidon, levofloksasin) kullanıldığı tedavi protokollerdir (103-105). Tedavi süresinin uzatılması konusunda bazı araştırmacılar 7-10 günlük süreyi yeterli bulurken bazıları 14 günlük tedavinin yeterli olduğunu düşünmektedir. Yapılan çalışmalarda üçlü eradikasyon tedavisinin 14 gün uygulanmasının 7 gün uygulanmasına göre %7-9 oranında daha fazla başarı sağladığı gösterilmiştir (103,106). H.pylori eradikasyonu için önerilen tedaviler tablo şeklinde belirtilmiştir (101) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. H.pylori eradikasyonu açısından önerilen tedaviler.

Tedavi	İlaç Dozu / Gün	Süre (Gün)
Üçlü Tedavi	PPI 2x1 Amoksisilin 1 g 2x1 Klaritromisin 500 mg 2x1	14
Bizmutlu Dördü Tedavi	PPI 2x1 Bizmut Subsitrat 200 mg 4x1 Metronidazol 500 mg 3x1 Tetrasiklin 500 mg 3x1	14
Bizmutsuz Dördü Tedavi	PPI 2x1 Amoksisilin 1 g 2x1 Metronidazol 500 mg 3x1 Tetrasiklin 500 mg 3x1	10-14
Ardışık Tedavi	PPI 2x1 + Amoksisilin 1 g 2x1/5 gün Sonra PPI 2x1+ Klaritromisin 500 mg 2x1+ Tinidazol 500 mg 2x1/5 gün	10
Levofloksasinli Üçlü Tedavi	PPI 2x1 + Amoksisilin 1 g 2x1 + Levofloksasin 500 mg 1x1	10
Rifabutinli Üçlü Tedavi	PPI 2x1+ Amoksisilin 1 g 2x1 + Rifabutin 150 mg 2x1	10

2.8.4. Tedavi başarısızlığı nedenleri

H.pylori eradikasyon tedavisinde;

- Hekimin tedaviyi uygulayacağı ülkedeki H.pylori prevalansını, antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranını, vereceği ilaçların yan etkisini bilmemesi ve hastaya ilaçları nasıl kullanacağını detaylı şekilde anlatmaması,
- Hastanın yeterince bilgilendirilmemesine bağlı olarak minör yan etkiler ile karşılaştığında ilacını hemen kesmesi ya da ilaçlarını önerilen dozda kullanmaması,
- Ülkemizde hızlı metabolize eden CYP2C19 polimorfizmi sıklığı nedeniyle PPI'lerin hızla metabolize edilip etki süresinin kısa olması ve buna bağlı olarak istenen gastrik pH seviyesine ulaşamaması,
- H.pylori'nin zaman içinde özellikle klaritromisin, levofloksasin ve metronidazol olmak üzere antibiyotiklere direnç kazanması gibi faktörler tedavi başarısızlığının nedenleri arasında sayılabilir (101).

2.8.5. Tedavi sonrası izlem

H.pylori eradikasyon tedavisi sonrasında bazı riskli hastalar 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 üre nefes testi, dışkıda H.pylori antijeni veya endoskopi endikasyonu varsa endoskopik biyopsi ile kontrol edilmesi önerilir. Tedaviden bir ay sonra yapılan kontrollerde bakterinin gösterilememesi eradikasyon olarak kabul edilir. Ancak bazı hastalarda tam eradikasyon sağlanamayarak bakteri kokoid forma dönüşüp suprese olabilmekte ve ileriki zamanlarda bu formlar normal spiral forma dönüşüp nükslere yol açabileceğinden, tedaviden 3-6 ay sonra da kontrollerin yapılması gerektiğini önerenlerde vardır (91,107).

2.9. Anti-H.pylori Aşıları

Bu konudaki ilk çalışmalara 1990'li yıllarda başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda H.pylori enfeksiyonuna karşı koruyucu immünitenin antikor üretimi ile olmayıp IL-4 ve IL-10 salınmasına neden olan T-helper tip 2 hücreleri tarafından sağlandığı gösterilmiştir (108). Aşı çalışmalarında birçok sorun ile karşılaşmaktadır. Aşının uygulanma yolu da bu sorunlardan biridir. Yapılan çalışmalarda, aşının oral yolla verilmesi sonrasında gastrit gelişme riski nedeniyle, nazal veya rektal yolla aşı uygulanması görüşü üzerinde durulmaktadır. Son yapılan çalışmalarda H.pylori'nin çocukluk çağında %75-80 oranında bulunmasından dolayı çocukluk çağında aşı yapılmasının daha uygun olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda aşı uygulandıktan sonraki ilk üç yılda aşı koruyuculuğunun giderek arttığı ve sonrasında ise azaldığı görülmüştür. Bu konuyla ilgili gelecekteki çalışmalarda çocukların aşılama için doz şemaları ve en uygun aşı uygulanma yaşının belirlenmesi yararlı olacaktır (109).

2.10. Helicobacter Pylori ile Gastrik Malignite Arasındaki İlişki

Gastrik kanser dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir (110). Mide tümörlerinin %90'dan fazlasını oluşturan adenokarsinomların intestinal ve diffüz olmak üzere iki tipi mevcuttur. İntestinal tip kanser gastrik mukozadaki süperfisiyal gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi gibi bir takım fenotipik değişiklikler sonrası meydana gelir. Gastrik karsinogenezis başta çevresel etkenler olmak üzere birçok etkenin sonucudur. Bilinen etkenlerden biri olan H.pylori Dünya Sağlık Örgütü'nün 1994 yılındaki değerlendirmesinde gastrik kanser için 1. derece karsinojen kabul edilmiştir.

H.pylori birçok çalışmada prekanseröz lezyon ve mide kanserli hastaların gastrik mukoza biyopsilerinde tespit edilmiştir (111). H.pylori ve kanser riskini araştıran, H.pylori enfeksiyonu olan 1246 Japon hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ortalama 7.8 yıl takip boyunca infekte hastaların %2.9'unda (36 hastada) gastrik kanser geliştiği, infekte olmayan hastalarda ise kanser gelişmediği tespit edilmiştir (112). Yine 13 farklı ülkede (11 Avrupa ülkesi, ABD, Japonya), 17 farklı popülasyonda yapılan EUROGAST çalışmasında H.pylori ile infekte olan hastalarda

H.pylori ile enfekte olmayanlara göre 6 kat daha fazla gastrik kanser geliştiği gözlenmiştir (113).

H.pylori'nin moleküler düzeyde gastrik epitelde meydana getirdiği değişiklikler oldukça komplekstir ve bakteriye ve konağa ait birçok faktör rol oynar. Yapılan çalışmalarda, gastrik epitelde proliferasyon/apoptozis dengesinin, meydana gelen H.pylori enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen genetik değişiklikler ve farklı gen ekspresyonları nedeniyle bozulduğu ve genel olarak hücresel döngü hızında artmanın gastrik adenokanser gelişmesinde esas etken olduğu fikrine varılmıştır (114).

Yine yakın zamanda üzerinde durulan diğer önemli bir konu, H.pylori enfeksiyonu nedeniyle gastrik epitelde meydana gelen şiddetli COX-2 ekspresyonudur. Wambura C ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 160 non-ülser dispepsili ve gastrik kanserli hastada COX-2 ekspresyonu ile beraber gastrik proliferasyon ve apoptozis indekslerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, non-ülser dispepsisi olan hastalarda gastrik COX-2 ekspresyonunun H.pylori ile enfekte olan vakalarda olmayanlara göre belirgin olarak daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca, gastrik kanseri olan bireylerde COX-2 ekspresyonu, H.pylori ile enfekte olsun veya olmasın tüm non-ülser dispepsili vakalardan çok daha belirgin olarak ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada COX-2 ekspresyonu ile apoptotik/proliferatif indeks arasında negatif bir korelasyonun olduğu görülmüştür, bu bulgu COX-2 ekspresyonunun gastrik mukozada epitelyal hücre kinetiğinde bozulmaya neden olduğu sonucunu doğurmuştur (115). Birçok yeni yapılan çalışmada da yukarıdaki çalışmaya benzer sonuçlara ulaşılması nedeniyle, yakın zamanda gastrik kanser gelişimi açısından yüksek riskli olan bireylerde COX-2 inhibitörleri ile tedavi üzerinde durulmaktadır.

Gastrik kanser gelişmesinde diğer bir konu, H.pylori enfeksiyonuna bağlı olarak gastrik mukozada meydana gelen reaktif oksijen radikalleri nedeniyle, gastrik epitelyal DNA'da irreversibl hasar meydana gelmesidir. En şiddetli oksidatif stresin VacA (+) suşlarda meydana gelmesi ve gastrik kanserlerle bu suşun ön planda birarada olması bu bulguyu desteklemektedir (116).

Karsinogenezde H.pylori'nin rolünü açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Ancak kesin mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (117). H.pylori suş farklılıkları ülser ya da kanser gelişiminde potansiyel bir belirleyici olabilir.

Konak immün cevabı enfeksiyondan kaynaklanan mukozal olayları ve immün yanıtı düzenleyen konak genetiği kronik olarak enfekte kişilerde gastrik kanser gelişiminde önemli rol oynar. Sitokin polimorfizmi IL-1 beta ve diğer sitokinlerden bazıları H.pylori enfeksiyonuna hipoklorhidrik ve atrofik cevap yaratarak nonkardiyak gastrik kanser eğilimini artırır (118,119). 430 kontrol hastası ile 393 gastrik kanser hastasında IL-1 beta polimorfizmi karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki spesifik polimorfizm (IL-1B-31T ve IL-1 RN*2) gastrik atrofi ve düşük asit sekresyonu ile bağlantılı bulunmuş ve çalışmacılar H.pylori ilişkili gastrik kanserli hastaların %38'inde bu allelin varlığını tespit edildiğini bildirmişlerdir (118). Benzer bir çalışmada kontrol grubu ile gastrik ve özefagus kanserli hastalarda çeşitli sitokinlerin genetik polimorfizmi bakılmış ve TNF-alfa ve IL-10 proinflamatuvar genotiplerin polimorfizmi nonkardiyak mide kanserinin riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir. IL-1 beta, IL-1 reseptör antagonisti, TNF-alfa ve IL-10 gibi sitokinlerin birlikte polimorfizminin ise kanser riskini daha da arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşılık özefagus ve gastrik kardiya kanser riskini ise arttırmadığı gösterilmiştir (119). Bu verilere göre sitokin gen polimorfizmi H.pylori ile enfekte hastalarda prekanseröz lezyon gelişim riskini arttırmaktadır.

H.pylori'nin indüklediği CD 11a/CD 18 ve CD 11b/CD 18 nötrofilleri, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile etkileşime girerek enfeksiyon bölgesine nötrofil göçünü ve yüzey epiteline adezyonu sağlamakta ve toplanan nötrofiller daha sonra DNA hasarına yol açmak için süperoksit ve hidroksil iyonları, reaktif oksijen metabolitleri, nitrik oksit salınımı yaparak malign transformasyon gelişmesine neden olmaktadır (120).

H.pylori ve immün cevap apoptoz, proliferasyon, diferansiyasyon ve otofajiye yol açan çeşitli sinyal yollarını kullanarak gastrik epitel hücre büyümesi ve ölümüne neden olmaktadır. Karsinogeneziste diğer iki önemli süreç apoptozis ve hiperproliferasyondur (121). DNA hasarını takiben apoptoz, mutasyona uğramış DNA replikasyonunu önlemek için koruyucu mekanizma olarak ortaya çıkmakta ve bezlerin yıkımı ve kaybı ile giden atrofik gastrit, apoptozis sonucu olabilmektedir. Bu hipotez H.pylori ile enfekte kişilerde antral apoptozis oranı artışının H.pylori eradikasyonu sonrasında normale dönmesi ile desteklenmektedir (114,122). H.pylori'nin indüklediği apoptozis mekanizması açık değildir. H.pylori'nin direkt ve

indirekt mekanizmalarla apoptoza neden olduğu gösterilmiştir (123). Yapılan bir çalışmada H.pylori'nin gastrik epitel hücre üzerindeki FAS reseptör salınımını arttırarak FAS reseptörü ile ilgili olan sinyal mekanizmaları aracılığıyla apoptoza neden olabildiği görülmüştür (124). Diğer bir çalışmada ise H.pylori tarafından sentezlenmesi artan plazminojen aktivatör inhibitörü-2'nin apoptoza neden olabildiği tespit edilmiştir. PAI-2 seviyesinin mide kanserinde arttığı gösterilmiştir (125).

Tuzlu yiyecek tüketiminin H.pylori ile enfeksiyon olasılığını arttırdığı gösterilmiştir (126,127). Buna ek olarak vaka kontrol çalışmalarında H.pylori ile tuzlu yiyecek tüketimi arasındaki sinerjik etkiye bağlı olarak gastrik kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (128,129). Hayvan çalışmalarında da H.pylori ile yüksek tuz alımı birlikteliğinin gastrik kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir (130).

Yapılan bazı çalışmalarda H.pylori enfeksiyonu ve diğer diyet faktörlerinin gastrik kanser gelişimini etkileyebildiğini desteklemektedir (131). Vitamin C, Vitamin E ve beta-karoten gibi antioksidan diyetin koruyucu etkilerinin H.pylori ile enfekte olanlarda daha güçlü olduğu tespit edilmiştir. Nitrozaminler, işlenmiş et, kırmızı et ile bağlantılı olan gastrik kanser risk artışının sadece H.pylori ile enfekte olan hastalarda olduğu görülmüştür. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada da vitamin D eksikliğinin gastrik kanser gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (132).

Atrofik gastritten metaplaziye ilerleme sürecinde asit sekrete eden paryetal hücrelerin kaybına bağlı olarak gastrik pH artmakta ve yüksek pH da nitrat indirgen bakteriler midede çoğalarak nitrit oluşumunu sağlamaktadırlar. Böylelikle oluşan nitrit karsinojenler ile etkileşime girebilmektedir. Askorbik asit bu reaksiyonu önleyebilmektedir (133).

Obezitenin mide kardiya adenokarsinomu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (134,135). Bu ilişkiyi açıklayan bir mekanizma kurulamamıştır ancak obez hastalarda H.pylori enfeksiyonu prevalansı belirgin bir artış gösterdiğinden, H.pylori enfeksiyonu ile ilişkili olabildiği düşünülmektedir. Diğer bir olasılık ise hipergliseminin mide kanserine yakalanma riskini arttırdığıdır (136). Bu çalışmalar H.pylori eradikasyonunun kilo kaybı ya da daha iyi glisemik kontrol ile birlikte mide kanseri riskini azaltılabileceğini göstermektedir.

İntestinal metaplazi: İntestinal metaplazi kronik gastritten atrofi, displazi ve adenokarsinoma kadar ilerleyen gastrik kanser kaskadının prekanseröz bir lezyonudur. Mide kanseri riski intestinal metaplazi olan hastalarda artmış olmasına rağmen, mutlak risk düşüktür. İntestinal metaplazide antral mukozadaki intestinal epitel, foveolar veya glanduler epitel ile yer değiştirir. İntestinal metaplazi genellikle semptom vermez ve üst endoskopi sırasında tesadüfen alınan biyopside bulunur. Ancak karın ağrısı, ishal, şişkinlik semptomlarıyla seyreden bakteri aşırı çoğalmasıyla sonuçlanan gastrik aklorhidri ile bağlantılıdır.

İntestinal metaplazi için en yaygın olarak kullanılan ve klinik olarak faydalı sınıflandırma hematoksilin ve eozin boyama ile yapılan histolojik görünüme dayanmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre;

- Komplet intestinal metaplazi: Eozinofilik enterosit, goblet hücreleri ile ince bağırsak tipi mukozanın varlığı olarak tanımlanır.
- İnkomples intestinal metaplazi: Farklı boyutlarda çok sayıda düzensiz musin damlacıkları ile kolon epitel varlığı olarak tanımlanır (137).

İntestinal metaplazi musin salınımına göre de tiplere ayrılmıştır ancak araştırma ortamlarında kullanımı sınırlıdır. İntestinal metaplazide nötral pH'da orjinal gastrik musinler, siyalik ya da sulfat asit musinler ile yer değiştirir. Alsiyan mavi (AB) ve yüksek demir diyamin boyası kullanılarak, mide intestinal metaplazi musinlerin türlerine ve morfolojisine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır (138):

- Tip 1 (komplet): İntestinal metaplazi sadece siyalin musin salgılar.
- Tip 2 (inkomplet): İntestinal metaplazi siyalo musin ve gastrik nötral musin karışımını salgılar.
- Tip 3 (inkomplet): İntestinal metaplazi sadece sulfat musin salgılar.

Gastrik intestinal metaplazili hastalar mide kanseri için yüksek risk altındadır ancak mutlak risk insidansı düşük olan bölgelerde kanser riskinin düşük olduğu görülmektedir. Birkaç çalışmada intestinal metaplazi olan hastalarda mide kanseri ilerleme oranı değerlendirilmiş ve yılda %0 ile %10 oranında ilerleme olduğu gösterilmiştir (139,140). İspanya'da prekanseröz mide lezyonu olan 478 hastada yapılan ve ortalama 12.8 yıl takip edilen bir çalışmada inkomplet intestinal metaplazili hastalarda gastrik kanser insidansı yıllık %1.65 iken, komplet intestinal metaplazili hastaların hiçbirinde mide kanseri gelişmediği görülmüştür.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (Etik Kurul onay tarih: 11.11.2015 - Karar numarası: 303).

3.1. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışma için Ekim 2015 ve Ocak 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesinde epigastrik ağrı, yanma ve dispeptik şikayetleri başta olmak üzere değişik endikasyonlarla üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 1574 hastanın endoskopi raporları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan endoskopi sırasında mide antrum ve korpus biyopsileri alındığı tespit edilen 262 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların patoloji raporları da retrospektif olarak incelenerek H.pylori pozitifliği açısından değerlendirildi. Mide antrum ve/veya korpusta H.pylori tespit edilmiş olan hastalar H.pylori pozitif olarak kabul edilirken, H.pylori negatif olarak tanımlamak için hem antrum hem de korpus biyopsilerinde H.pylori tespit edilmemesi şartı arandı.

Çalışmaya alınan hastaların hasta kabul dosyaları yine retrospektif olarak incelenerek yaş, cinsiyet, endoskopi endikasyonları ve özellikle mide mukozası ve H.pylori pozitifliğine etkileri olabilecek NSAİİ, Aspirin ve PPI gibi ilaçları kullanım durumları belirlendi.

H.pylori pozitif ve negatif saptanan hastalar endoskopi endikasyonları, endoskopi bulguları ve histopatolojik özellikler açısından karşılaştırıldı. H.pylori pozitif saptanan hastalar da kendi içinde H.pylori yoğunluğuna göre gruplandırılarak benzer parametreler açısından karşılaştırıldı.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Endoskopi raporlarında endikasyon belirtilmeyen hastalar,
- Hasta kabul notlarında şikayetleri ve kullandığı ilaçlar belirtilmeyen hastalar,
- H.pylori eradikasyon tedavisi aldığı belirlenen hastalar,
- 18 yaşından küçük olan hastalar.

3.3. Endoskopik Değerlendirme

Endoskopi işlemi Fujinon EG-600WR ve EG-590WR marka gastroskoplar ile farklı endoskopistler tarafından geręekleřtirilmiřti. Histopatolojik incelemeler için standart biyopsi forsepsi ile hem korpus hem de antrumdan biyopsi alınmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Endoskopi sırasında hastaların mide antrum ve korpus bölgelerinden alınan biyopsi rnekleri Tıbbi Patoloji Bölümünde hematoksilen-eozin (H&E), Diff-Quick ve peryodik asit shift antikor (PAS-AB) boyları kullanılarak değerlendirilmişti. Histopatolojik olarak H.pylori pozitifliği yanında atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve diğer (lenfositik gastrit, rejeneratif hiperplazi gibi) bulguların varlığı incelendi. H.pylori yoğunluğu Sydney Sistemine göre hafif (yüzeyin 1/3'nden daha azını kaplayan ve dağınık halde mikroorganizmaların olması), orta (hafif ile şiddetli arasında kalan yoğunluk), şiddetli (yüzeyin 2/3'nden daha fazlasını kaplayan dağınık halde olmayıp büyük küme halinde mikroorganizmaların olması) şeklinde sınıflandırıldı.

3.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik veriler ise "ki-kare anlamlılık testi" ya da "Fisher's Exact test" ile incelendi. Veriler PASW 20 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 262 hastanın 182'sinde (%69.5) H.pylori pozitif, 80'inde (%30.5) H.pylori negatifti. H.pylori pozitif olan grupta 104 kadın 78 erkek hasta varken, negatif olan grupta 44 kadın 36 erkek hasta vardı. Hastaların yaş ortalaması H.pylori pozitif grupta $46 \pm 14,70$ yıl, negatif grupta ise $50,2 \pm 14,86$ yıl idi. Her iki grupta da hastaların çoğunluğu 51-70 yaş aralığındaydı. H.pylori pozitif olan grupta 33 hasta (%18.1), negatif olan grupta ise 15 hasta (%18.8) PPI tedavisi alıyordu. H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında yaş ortalaması, yaş gruplarına göre dağılım, cinsiyet ve ilaç kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. H.pylori pozitif ve negatif hastaların demografik özellikleri.

	H.pylori pozitif (n=182)	H.pylori negatif (n=80)	P değeri
Yaş (ort \pm SS)	46 \pm 14,70	50,2 \pm 14,86	0,204
Yaş Grupları, n (%)			
- 18-30	34 (18,70)	10 (12,50)	0,246
- 31-50	68 (37,40)	26 (32,50)	
- 51-70	75 (41,20)	39 (48,80)	
- >70	5 (2,70)	5 (6,20)	
Cinsiyet, n (%)			
- Erkek	78 (42,90)	36 (45,00)	0,747
- Kadın	104 (57,10)	44 (55,00)	
İlaç, n (%)			
- Kullanmayan	146 (80,20)	62 (77,50)	0,769
- PPI	33 (18,10)	15 (18,80)	
- PPI ve ASA	2 (1,10)	2 (2,50)	
- NSAİİ	1 (0,50)	1 (1,20)	

Çalışmaya alınan hastalarda en sık endoskopi yapılmaya endikasyonu bulantı, kusma, şişkinlik, epigastrik yanma gibi dispeptik şikayetlerdi. Bunun yanında karın ağrısı, reflü şikayetleri, anemi, GİS kanama ve daha nadir olarak kilo kaybı, yutma güçlüğü, malignite araştırılması gibi diğer endikasyonlar yer almaktaydı. H.pylori pozitif olan hastaların 92'sinde (%50.5) dispepsi şikayeti varken, negatif olan hastaların 42'sinde (%52.5) dispepsi şikayeti vardı. H.pylori pozitif olanların 35'inde (%19.2) karın ağrısı varken, negatif olanların 18'inde (%22.5) karın ağrısı mevcuttu.

Reflü endikasyonu ise H.pylori pozitif olanların 29'unda (%15.9), negatif olanların ise 10'unda (%12.5) mevcuttu. H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında endoskopi endikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. H.pylori pozitif ve negatif hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması.

Endikasyon	H.pylori pozitif (n=182)	H.pylori negatif (n=80)	p değeri
Dispepsi, n (%)	92 (50,50)	42 (52,50)	0,790
Karın ağrısı, n (%)	35 (19,20)	18 (22,50)	0,617
Reflü, n (%)	29 (15,90)	10 (12,50)	0,573
Anemi, n (%)	13 (7,10)	9 (11,20)	0,333
GİS kanama, n (%)	4 (2,20)	1 (1,20)	0,999
Diğer endikasyonlar, n (%)	9 (4,90)	0 (0,0)	0,610

En sık saptanan endoskopik bulgu H.pylori pozitif olan hastaların 128'inde (%70.3), negatif hastaların ise 53'ünde (%66.2) olmak üzere gastrit idi. İkinci sıklıkta saptanan endoskopik bulgu özofajitti ve H.pylori pozitif olanların 15'inde (%8.2), H.pylori negatif olanlarında 15'inde (%18.8) özofajit görülmüştü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (P=0.02). Çalışmamızda diğer endoskopik bulgular açısından H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.3).

Hastalarda histopatolojik olarak H.pylori varlığı yanında atrofi, intestinal metaplazi ve displazi durumları da değerlendirildi. H.pylori pozitif olguların 86'sında (%47.25) atrofi tespit edilirken, negatif olan olguların ise 15'inde (%18.75) atrofi tespit edilmişti ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p=0.001). İntestinal metaplazi, displazi ve reneratif hiperplazi, lenfositik gastrit gibi diğer histopatolojik bulgular açısından ise anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. H.pylori pozitif ve negatif hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması.

	H.pylori pozitif (n=182)	H.pylori negatif (n=80)	p değeri
Endoskopik Bulgu, n (%)			
Gastrit	128 (70,30)	53 (66,20)	0,562
Özofajit	15 (8,20)	15 (18,80)	0,020
Eroziv Gastrit	12 (6,60)	5 (6,20)	0,999
Normal	11 (6,00)	4 (5,00)	0,999
Gastrik Ülser	10 (5,50)	1 (1,20)	0,181
Duodenal Ülser	6 (3,30)	2 (2,50)	0,999
Histopatolojik Bulgu, n (%)			
Atrofi	86 (47,25)	15 (18,75)	0,001
İntestinal Metaplazi	21 (11,50)	15 (18,80)	0,118
Displazi	5 (2,70)	4 (5,00)	0,462
Diğer Patoloji	34 (18,70)	7 (8,80)	0,062

Çalışmaya aldığımız H.pylori pozitif hastaların 105'inde histopatolojik olarak H.pylori yoğunlukları da değerlendirilmişti. Hastaların 59'unda (%56) H.pylori hafif yoğunlukta iken, 23 hastada H.pylori orta, 23 hastada (%22) ise şiddetli yoğunlukta idi. H.pylori hafif, orta ve şiddetli yoğunlukta olan gruplar arasında cinsiyet, yaş ortalamaları ve yaş gruplarına göre dağılım açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.4). Ek olarak hastaların endoskopi endikasyonları ile endoskopik ve histopatolojik bulguları H.pylori yoğunluğuna göre de değerlendirildi. H.pylori pozitifliği hafif, orta ve şiddetli yoğunlukta olan hastalar hem kendi aralarında hem de H.pylori negatif olan grup ile karşılaştırıldı.

Endoskopi endikasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 ve Tablo 4.10).

Tablo 4.4. H.pylori hafif, orta ve şiddetli yoğunlukta olan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

	H.pylori yoğunluğu			p değeri
	Hafif (n=59)	Orta (n=23)	Şiddetli (n=23)	
Yaş (ort ± SS)	45,41±16,11	47,22±10,48	49,96±13,52	0,2
Yaş Grupları, n (%)				
- 18-30	13 (22,03)	1 (4,35)	2 (8,7)	0,201
- 31-50	21 (35,6)	14 (60,87)	8 (34,78)	
- 51-70	23 (38,98)	7 (30,43)	12 (52,17)	
- >70	2 (3,39)	1 (4,35)	1 (4,35)	
Cinsiyet, n (%)				
- Erkek	26 (44)	9 (39)	10 (44)	0,919
- Kadın	33 (66)	14 (61)	13 (56)	

Tablo 4.5. H.pylori hafif ve negatif hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması.

Endikasyon	H.pylori hafif pozitif (n=59)	H.pylori negatif (n=80)	p değeri
Dispepsi, n (%)	27 (45,80)	42 (52,50)	0,494
Karın ağrısı, n (%)	14 (23,70)	18 (22,50)	0,999
Reflü, n (%)	9 (15,30)	10 (12,50)	0,803
Anemi, n (%)	6 (10,20)	9 (11,20)	0,999
GİS kanama, n (%)	1 (1,70)	1 (1,20)	0,999
Diğer endikasyonlar, n (%)	2 (3,40)	0 (0,0)	0,178

Tablo 4.6. H.pylori orta ve negatif hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması.

Endikasyon	H.pylori orta pozitif (n=23)	H.pylori negatif (n=80)	p değeri
Dispepsi, n(%)	13 (56,50)	42 (52,50)	0,815
Karın ağrısı, n(%)	4 (17,40)	18 (22,50)	0,775
Reflü, n(%)	4 (17,40)	10 (12,50)	0,509
Anemi, n(%)	2 (8,70)	9 (11,20)	0,999
GİS kanama, n(%)	0 (0,0)	1 (1,20)	0,999
Diğer endikasyonlar, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Tablo 4.7. H.pylori şiddetli ve negatif hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması.

Endikasyon	H.pylori şiddetli pozitif (n=23)	H.pylori negatif (n=80)	p değeri
Dispepsi, n(%)	10 (43,50)	42 (52,50)	0,486
Karın ağrısı, n(%)	7 (30,40)	18 (22,50)	0,423
Reflü, n(%)	3 (13,00)	10 (12,50)	0,999
Anemi, n(%)	2 (8,70)	9 (11,20)	0,999
GİS kanama, n(%)	0 (0,0)	1 (1,20)	0,999
Diğer endikasyonlar, n(%)	1 (4,30)	0 (0,0)	0,223

Tablo 4.8. H.pylori hafif ve orta olan hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması.

Endikasyon	H.pylori hafif pozitif (n=59)	H.pylori orta pozitif (n=23)	p değeri
Dispepsi, n(%)	27(45,80)	13(56,50)	0,464
Karın ağrısı, n(%)	14(23,70)	4(17,40)	0,767
Reflü, n(%)	9(15,30)	4(17,40)	0,999
Anemi, n(%)	6(10,20)	2(8,70)	0,999
GİS kanama, n(%)	1(1,70)	0(0,0)	0,999
Diğer endikasyonlar, n(%)	2(3,40)	0(0,0)	0,999

Tablo 4.9. H.pylori hafif ve şiddetli hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması.

Endikasyon	H.pylori hafif pozitif (n=59)	H.pylori şiddetli pozitif (n=23)	p değeri
Dispepsi, n(%)	27 (45,80)	10 (43,50)	0,999
Karın ağrısı, n(%)	14 (23,70)	7 (30,40)	0,579
Reflü, n(%)	9 (15,30)	3 (13,00)	0,999
Anemi, n(%)	6 (10,20)	2 (8,70)	0,999
GİS kanama, n(%)	1 (1,70)	0 (0,0)	0,999
Diğer endikasyonlar, n(%)	2 (3,40)	1 (4,3)	0,999

Tablo 4.10. H.pylori orta ve şiddetli hastalarda endoskopi endikasyonlarının karşılaştırılması.

Endikasyon	H.pylori orta pozitif (n=23)	H.pylori şiddetli pozitif (n=23)	p değeri
Dispepsi, n(%)	13 (56,50)	10 (43,50)	0,556
Karın ağrısı, n(%)	4 (17,40)	7 (30,40)	0,491
Reflü, n(%)	4 (17,40)	3 (13,00)	0,999
Anemi, n(%)	2 (8,70)	2 (8,70)	0,999
GİS kanama, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Diğer endikasyonlar, n(%)	0 (0,0)	1 (4,3)	0,999

Endoskopik bulgular açısından bakıldığında özofajit sıklığı H.pylori negatif hastalarda H.pylori hafif ve orta pozitif hastalardan anlamlı olarak fazlayken, şiddetli pozitif hastalar ile negatif hastalar arasında farklılık yoktu. Eroziv gastrit sıklığı H.pylori orta pozitif hastalarda gerek negatif olanlara göre, gerek de hafif pozitif olanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Diğer bulgular açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15 ve Tablo 4.16).

Histopatolojik bulgular açısından bakıldığında atrofi varlığı H.pylori hafif, orta ve şiddetli pozitif olan hastalarda H.pylori negatif olan hastalardan anlamlı olarak daha fazla bulundu. Ancak H.pylori pozitif olan hastalarda yoğunluk açısından kendi aralarında karşılaştırılma yapıldığında atrofi ve diğer bulgular açısından anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15 ve Tablo 4.16).

Tablo 4.11. H.pylori hafif ve negatif hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması.

	H.pylori hafif pozitif (n=59)	H.pylori negatif (n=80)	p değeri
Endoskopik Bulgu, n(%)			
Gastrit	42 (71,20)	53 (66,20)	0,583
Özofajit	4 (6,80)	15 (18,80)	0,048
Eroziv Gastrit	1(1,70)	5 (6,20)	0,241
Normal	6 (10,20)	4 (5,0)	0,323
Gastrik Ülser	5 (8,50)	1 (1,20)	0,083
Duodenal Ülser	1 (1,70)	2 (2,50)	0,999
Histopatolojik Bulgu, n(%)			
Atrofi	44 (74,57)	15 (18,75)	0,001
İntestinal Metaplazi	7 (11,90)	15 (18,80)	0,349
Displazi	0 (0,0)	4 (5,00)	0,137
Diğer Patoloji	1 (1,70)	7 (8,80)	0,138

Tablo 4.12. H.pylori orta ve negatif hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması.

	H.pylori orta pozitif (n=23)	H.pylori negatif (n=80)	p değeri
Endoskopik Bulgu, n(%)			
Gastrit	17 (73,90)	53 (66,20)	0,615
Özofajit	0 (0,0)	15 (18,80)	0,021
Eroziv Gastrit	6 (26,10)	5 (6,20)	0,014
Normal	0 (0,0)	4 (5,00)	0,573
Gastrik Ülser	0 (0,0)	1 (1,20)	0,999
Duodenal Ülser	0 (0,0)	2 (2,50)	0,999
Histopatolojik Bulgu, n(%)			
Atrofi	14 (60,86)	15 (18,75)	0,001
İntestinal Metaplazi	1 (4,30)	15 (18,80)	0,113
Displazi	1 (4,30)	4 (5,00)	0,999
Diğer Patoloji	2 (8,70)	7 (8,80)	0,999

Tablo 4.13. H.pylori şiddetli ve negatif hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması.

	H.pylori şiddetli pozitif (n=23)	H.pylori negatif (n=80)	p değeri
Endoskopik Bulgu, n(%)			
Gastrit	14 (60,90)	53 (66,20)	0,629
Özofajit	5 (21,70)	15 (18,80)	0,769
Eroziv Gastrit	3 (13,00)	5 (6,20)	0,373
Normal	0 (0,0)	4 (5,00)	0,573
Gastrik Ülser	0 (0,0)	1 (1,20)	0,999
Duodenal Ülser	1 (4,30)	2 (2,50)	0,535
Histopatolojik Bulgu, n(%)			
Atrofi	15 (65,21)	15 (18,75)	0,001
İntestinal Metaplazi	1 (4,30)	15 (18,80)	0,113
Displazi	1 (4,30)	4 (5,00)	0,999
Diğer Patoloji	1 (4,30)	7 (8,80)	0,680

Tablo 4.14. H.pylori hafif ve orta hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması.

	H.pylori hafif pozitif (n=59)	H.pylori orta pozitif (n=23)	p değeri
Endoskopik Bulgu, n(%)			
Gastrit	42 (71,20)	17 (73,90)	0,999
Özofajit	4 (6,80)	0 (0,00)	0,573
Eroziv Gastrit	1 (1,70)	6 (26,10)	0,002
Normal	6 (10,20)	0 (0,0)	0,573
Gastrik Ülser	5 (8,50)	0 (0,0)	0,315
Duodenal Ülser	1 (1,70)	0 (0,0)	0,999
Histopatolojik Bulgu, n(%)			
Atrofi	44 (74,57)	14 (60,86)	0,281
İntestinal Metaplazi	7 (11,90)	1 (4,30)	0,431
Displazi	0 (0,0)	1 (4,30)	0,280
Diğer Patoloji	1 (1,70)	2 (8,70)	0,189

Tablo 4.15. H.pylori hafif ve şiddetli hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması.

	H.pylori hafif pozitif (n=59)	H.pylori şiddetli pozitif (n=23)	p değeri
Endoskopik Bulgu, n(%)			
Gastrit	42 (71,20)	14 (60,90)	0,432
Özofajit	4 (6,80)	5 (21,7)	0,108
Eroziv Gastrit	1 (1,70)	3 (13,0)	0,065
Normal	6 (10,20)	0 (0,0)	0,178
Gastrik Ülser	5 (8,50)	0 (0,0)	0,315
Duodenal Ülser	1 (1,70)	1 (4,30)	0,485
Histopatolojik Bulgu, n(%)			
Atrofi	44 (74,57)	15 (65,21)	0,422
İntestinal Metaplazi	7 (11,90)	1 (4,30)	0,431
Displazi	0 (0,0)	1 (4,30)	0,280
Diğer Patoloji	1 (1,70)	1 (4,30)	0,485

Tablo 4.16. H.pylori orta ve şiddetli hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması.

	H.pylori orta pozitif (n=23)	H.pylori şiddetli pozitif (n=23)	p değeri
Endoskopik Bulgu, n(%)			
Gastrit	17 (73,90)	14 (60,90)	0,530
Özofajit	0 (0,0)	5 (21,70)	0,049
Eroziv Gastrit	6 (26,10)	3 (13,00)	0,459
Normal	0 (0,0)	0 (0,0)	
Gastrik Ülser	0 (0,0)	0 (0,0)	
Duodenal Ülser	0 (0,0)	1 (4,30)	0,999
Histopatolojik Bulgu, n(%)			
Atrofi	14 (60,86)	15 (65,21)	0,999
İntestinal Metaplazi	1 (4,30)	1 (4,30)	0,999
Displazi	1 (4,30)	1 (4,30)	0,999
Diğer Patoloji	2 (8,70)	1 (4,30)	0,999

5. TARTIŞMA

H.pylori gastrik mukus ile epitel arasında yaşayan, spiral görünümde, flagellalı, mikroaerofilik, kendine özgü kemotaktik özellikleri olan, gram-negatif bir bakteridir (1). Kaynağı sadece insandır ve midede antrum, korpus ve kardiya da yaşamını sürdürmektedir. Tam olarak ortaya konulamamış olsa da, hem fekal-oral, hem de oral-oral yol ile bulaş söz konusu olabileceği düşünülmektedir (16,17). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak H.pylori'nin kronik gastrit, peptik ülser, atrofik gastrit, mide adenokanseri ve lenfoma gibi hastalıkların gelişiminde etyolojik bir ajan olduğu bilinmektedir (2-5).

Gelişmiş ülkelerde H.pylori prevalansı düşmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde prevalans yüksek seyretmeye devam etmektedir (6). Gelişmiş ülkelerde 40 yaşın altındaki kişilerin %20'si, 60 yaş üzerindekiplerinde %50'si H.pylori ile enfektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise prevalans %80'e ulaşmaktadır (14). H.pylori sıklığı yönünden Türkiye'de ilk çalışma, Özden ve ark. tarafından 1992 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada asemptomatik bireylerde serolojik olarak H.pylori'nin sıklığı araştırılmış ve 18-24 yaşları arasında %76.8, 25-55 yaşları arasında ise %84.2 olarak bulunmuştur (15). Özyaydın ve ark.'nın bildirdiği, 18 yaş ve üzeri 4622 bireyin ¹³C-üre nefes testi kullanılarak tarandığı çok merkezli çalışmalarında da H.pylori sıklığı %82.5 olarak bulunmuştur (141). Ülkemizde çalışmamızdakine benzer şekilde histopatolojik olarak H.pylori sıklığının araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan Özdil ve ark.'nın yaptığı çalışmada 3301 hastada hem korpus hem de antrumdan biyopsiler alınmış ve histopatolojik olarak H.pylori sıklığı %71.3 olarak bulunmuştur (142). Yine Uyanıkoğlu ve ark.'nın Erzurum yöresinde yaptıkları çalışmada antrum biyopsisinde H.pylori sıklığı %71 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada H.pylori sıklığı açısından cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (143). Demirtaş ve ark.'nın Erzincan yöresinde yaptıkları antrum ve korpus biyopsilerinde H.pylori sıklığını araştırdıkları çalışmalarında ise H.pylori pozitifliği %78.4 bulunmuş, her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık bildirilmemiştir (144). Çalışmamızda ise antrum ve/veya korpus biyopsilerinde histopatolojik olarak H.pylori sıklığı %69.5 bulundu. H.pylori pozitif

hastaların yaş ortalaması $46 \pm 14,70$ yıl olup hastaların çoğunluğu 31-70 yaşlar arasındaydı. Erkek kadın oranı 1:1,3 idi.

Fareed ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada dispepsili 150 hastadan antrum, korpus ve kardiyadan endoskopik biyopsi yapılmış ve morfolojik olarak H.pylori mide biyopsilerinde antrumda %82,7, korpusta %74 ve kardiya bölgesinde %68 pozitif saptanmıştır. H.pylori yoğunluğu, alkali pH nedeniyle antrumda daha fazla olduğu ve nötrofil aktivitesinin H.pylori yoğunluğu ile doğrudan ilişki olduğu görülmüştür (36). Bizim çalışmamızda endoskopik biyopsiler antrum ve/veya korpustan yapılmıştır.

Mekanizması tam olarak bilinmese de proton pompa inhibitörü kullanımının H.pylori tanısında kullanılan gerek noninvaziv gerek de invaziv tanı testlerinin duyarlılığını azaltabileceği, yanlış negatifliğe yol açabileceği ve H.pylori infeksiyonunu maskeleyebileceği bildirilmiştir (145-147). Bu nedenle çalışmamızda H.pylori pozitif ve negatif saptanan hastalarda PPI kullanım öyküleri de değerlendirilmiş ve her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca asetil salisilik asit ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların gerek semptomları, gerek endoskopik gerekse de histopatolojik bulguları etkileyebilecek faktörler olduğu bilindiğinden hastaların bu ilaçları kullanım durumları da değerlendirilmiş ve yine gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Dolayısıyla bu durumun çalışma sonuçlarını etkilemeyeceği düşünülmüştür.

Çalışmaların çoğunda dispeptik semptomlu hastalardaki H.pylori prevalansı, asemptomatik hastalardaki H.pylori prevalansından farklı değildir. Ek olarak hastaların yakınmalarını açıklayabilecek endoskopik patoloji, sistemik hastalık ve ilaç kullanımının olmadığı fonksiyonel dispepsi vakalarında da H.pylori yüksek oranda pozitif bulunmuştur ve bu hastaların H.pylori eradikasyonundan fayda gördükleri bildirilmektedirler. Bu nedenle organik patoloji saptanmasa da H.pylori pozitif saptanan dispepsi hastalarında da eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (148,149). Çalışmamızda da H.pylori pozitif ve negatif saptanan hastalar arasında dispeptik semptomlar açısından farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber H.pylori kolonizasyonu derecesinin dispeptik şikayetlerin ortaya çıkması ve şiddetinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Braden ve ark. Ağustos 1993 ve Temmuz 1994 arasında H.pylori taraması için üre- nefes testini kullanarak 1500

gönüllü insanı taramıştır. Üre- nefes testinde spektrometrik analiz yapılarak H.pylori yoğunluğu %5-10 arasında değişiklik hafif, %10-20 arasında değişiklik orta, >%20'nin üzerinde değişiklik yoğun olarak derecelendirilmiştir. 535 hastada üre- nefes testi pozitif olarak bulunmuştur. Bunlardan 201'inde (%37.7) hafif, 223'ünde (%41.7) orta, 111'inde (%20.8) yoğun H.pylori kolonizasyonu tespit edilmiştir. Çalışma sonunda asemptomatik bireyler ve dispeptik şikayetleri olan hastalar arasında H.pylori prevelansının farkı olmadığı ve H.pylori yoğunluğunun şiddeti ile de dispepsi sıklığı arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir (150). Ülkemizde de Gürel ve ark. tarafından yapılan çalışmada fonksiyonel dispepsi tanısı konulan 33 hasta histopatolojik olarak H.pylori yoğunluğu açısından değerlendirilmiş ve gerek dispepsi sıklığı gerekse de dispepsi subtipleri açısından H.pylori yoğunluğu ile anlamlı ilişki kurulamamıştır (151). Bizim çalışmamızda da histopatolojik olarak H.pylori hafif, orta ve şiddetli derecede pozitif olarak sınıflanmıştır. Hastaların %56'sında hafif, %22'sinde orta ve %22'sinde şiddetli yoğunlukta bulunmuştur. Hem H.pylori negatif hastalara oranla hem de kendi aralarında yapılan karşılaştırmada dispepsi endikasyonu açısından farklılık saptanmamıştır.

Reflü semptomları ve GÖRH oldukça yaygın görülen durumlardır. Literatürde H.pylori ile GÖRH ilişkisi konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur. Bazı çalışmalarda H.pylori eradikasyonundan sonra reflü semptomları ve özofajit sıklığının arttığı, dolayısıyla H.pylori'nin bu durumlara karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir (152). Ancak bu konudaki 10 farklı çalışmanın meta-analizini içeren bir çalışmada başarılı H.pylori tedavisi yapılanlar ile kontrol grupları arasında böyle bir farklılık olmadığı, dahası H.pylori tedavisi ile reflü semptomlarının da azaldığı bildirilmiştir (153). Bu nedenle her ne kadar hastalık seyrini etkileyebileceği düşünülse de kesin bir ilişki kurulamamıştır (149). Eren ve ark.'nın bildirdiği, ülkemizde yapılan ve H.pylori ile infekte 42 hastanın dahil edildiği bir çalışmada impedans pH monitorizasyonu ile hastalardaki total gastroözofageal reflü epizodu sayısı ve aside maruziyet zamanlarına bakılmış ve sonuçta anlamlı farklılık bulunmadığı, dolayısıyla H.pylori'nin GÖRH hastalığı üzerinde olumlu veya olumsuz etkilerinin olmadığı belirtilmiştir (154). Çalışmamızda reflü semptomları nedeniyle endoskopi yapılan hastalarda H.pylori varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak endoskopik olarak özofajit saptanma oranı H.pylori pozitif hastalarda anlamlı olarak

daha düşük tespit edilmiştir. Bu bulgu H.pylori varlığının özofajit gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğunu destekleyen literatür bulguları ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Peptik ülser hastalığı ile H.pylori arasında açık bir ilişki mevcuttur. Bazı H.pylori genleri ile CagA ve VacA gibi virulans faktörlerinin ülser gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (155). Duodenal ülseri olan hastaların %90'ında ve gastrik ülseri olan hastaların ise %60-70'inde H.pylori enfeksiyonu mevcuttur. H.pylori enfeksiyonu olan kişilerin de %3-25'inde herhangi bir zamanda peptik ülser gelişmektedir (66). Bu nedenle peptik ülser rekürrensini azaltılması ve ülser iyileşme oranının artması açısından H.pylori eradikasyonu oldukça etkin bulunmuştur (149). Son dönemde bildirilen ve 5 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini içeren bir çalışmada perforant peptik ülser vakalarında H.pylori prevalansının oldukça yüksek olduğu ve H.pylori eradikasyonunun ülser rekürrensini anlamlı olarak azalttığı belirtilmiştir (156). Literatürde yapılan çalışmalardan birinde Shah ve ark. alarm semptomları ve PPI tedavisine dirençli dispeptik şikayetler nedeniyle endoskopi yapılan ve H.pylori pozitif tespit edilen 120 hastada histopatolojik olarak H.pylori yoğunluğunun komplikasyonlar ve eradikasyon tedavisinin başarısı üzerine etkisini araştırmıştır. Çalışma sonunda H.pylori yoğunluğu fazla olan hastalarda duodenum ülseri, mide ülseri ve midede erozyonların anlamlı olarak daha sık olduğu, yine bu hastalarda eradikasyon tedavisi başarısının anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (157). Tokunaga ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada gastroduodenal ülser komplikasyonu olarak perforasyon, hemoraji ve stenoz nedeniyle opere olan 113 hasta çalışmaya alınmış ve H.pylori tespiti açısından alınan biyopsi örneklerine immünohistokimyasal boya uygulanmıştır. H.pylori yoğunluğu ışık mikroskopisinde alandaki H.pylori sayısına bakılarak 0=0; 1-9=1; 10-29=2; 30-99=3; >100 =4 olarak derecelendirilmiştir. H.pylori enfeksiyonu perforant ülser dokusunda %92, kanamalı ülser dokusunda %55 ve stenozlu ülser dokusunda %45 daha yaygın bulunmuştur. H.pylori enfeksiyonu yoğunluk derecesi perforasyonda 3, hemorajide 2-3, stenozda 2-3 olarak bulunmuş ve bu çalışma sonucunda H.pylori enfeksiyonu yoğunluk şiddetinin ülser perforasyonu üzerinde etkili olduğu düşünülmüştür (158). Yamaoka ve ark. cagA gen pozitifliğinin H.pylori pozitif olan hastalarda sitokin üretimi üzerine etkisini

araştırmak açısından cagA+ ve H.pylori'si olan 50 gastritli ve 50 duodenal ülserli hasta ile cagA- 11 hasta üzerinden çalışma yapmışlar ve hastalara endoskopi ve biyopsi yaparak H.pylori yoğunluğu ve sitokin üretimine bakmışlardır. CagA+ olan duodenal ülserli hastalarda cagA+ olan gastritli hastalara göre sitokin üretiminin daha fazla olduğu ve sitokin üretiminin bakteri yoğunluğu ile ilişkili olduğu cagA+'lığının ise sitokin üretimi ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (159). Çalışmamızda H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında gastrik ve duodenal ülser sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine gastrik ve duodenal ülser varlığı açısından histopatolojik olarak H.pylori yoğunluğuna göre de gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Endoskopik olarak midenin ödemi ve hiperemik görünümü ile tanımlanan gastrit sıklığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Eroziv gastrit sıklığı da tüm H.pylori pozitif hastalar dikkate alındığında H.pylori negatif hastalardan farklı değilken gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında H.pylori orta yoğunlukta olan hastalarımızda negatif ve hafif yoğunlukta olan hastalara oranla anlamlı olarak daha sık bulunmuştur.

Uluslararası Kanser Çalışma Grubu'nun 1994 yılında grup 1 karsinojen olarak bildirdiği H.pylori infeksiyonu sırasıyla kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve sonuçta gastrik kanser gelişimine neden olabilir (77). Ancak H.pylori'nin karsinogenezde nasıl bir rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir. Ohata ve arkadaşları tarafından 1994-2002 yılları arasında 4655 sağlıklı asemptomatik hasta ortalama 7.7 yıl takip edilmiş ve hastalarda pepsinojen seviyesi, kronik atrofik gastrit varlığı ve serumda ELISA yöntemi ile spesifik anti-H.pylori IgG antikörelere bakılmıştır. Pepsinojen testi pozitif olanlara ve çift kontrastlı baryumlu grafide patolojik bulgu olanlara endoskopi yapılmış ve takip süresi boyunca 45 mide kanseri vakası tespit edilmiştir. H.pylori negatif ve kronik atrofik gastriti olmayan hastalarda takip boyunca kanser gelişmemesi H.pylori içermeyen sağlıklı bir midede gastrik kanser gelişiminin nadir olduğunu desteklemektedir (160). Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1996-2003 yılları arasında H.pylori pozitif olan belirli yaşlardaki 2258 hasta üzerinde temel histopatolojik durumların eradikasyon tedavisinden 15 yıl sonraki histopatolojik durumuna bakılarak gastrik kanser insidansı ve mortalite üzerine eradikasyon tedavisinin etkisi incelenmiştir. Bunun için bir gruba eradikasyon tedavisi verilirken diğer gruba plasebo verilmiştir. Temel

histopatolojisi intestinal metaplazi veya displazisi olan 55 yaş üstü kişilerde eradikasyon tedavisi sonrasında gastrik kanser riskinin ve mortalite insidansının önemli derecede azaldığı görülmüştür. Tedaviden 15 yıl sonra plaseboya oranla gastrik kanser insidansında %39 ve mortalitede %35 azalma tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda H.pylori eradikasyon tedavisinin sadece genç hastalarda ve orta düzeyde histopatolojik durumu olanlarda etkili olmayıp ileri yaş ve ilerlemiş histopatolojik durumu olan dahil tüm gruplarda yararlı olabileceği gösterilmiştir (161).

Atrofik gastrit, mide mukozasında glandların kaybı ile giden kronik inflamatuvar bir süreçtir. Aklorhidri ve hipoklorhidri ile ilişkili yaygın atrofi varlığı da mide kanseri için bilinen önemli bir risk faktörüdür. İntestinal metaplazi ise gastrik epitelin intestinal tipte epitele dönüşümü ile karakterize bir durumdur. Özellikle inkomplet tipte metaplazi mide kanseri için prekürsör bir lezyondur ve bazı otörler tarafından hafif displazi olarak kabul edilir. Genel olarak H.pylori ve mide kanseri prevalansının yüksek olduğu ülkelerde atrofik gastrit sıklığının da yüksek olduğu düşünülür ancak bazı bölgelerde H.pylori sıklığı fazla olsa da prekanseröz lezyon ve mide kanseri prevalansı yüksek değildir. Bu durumu açıklayabilecek faktörler CagA ve VacA gibi H.pylori'nin patojenitesi ve virulansında etkili olabilecek genlerin varlığı, mide asit sekresyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin genetik polimorfizmindeki etnik farklılıklar ve beslenme alışkanlıkları ve kişisel hijyen gibi çevresel faktörlerdir (149).

Ülkemizde Topal ve ark. tarafından 52 hasta üzerinden yapılan çalışmada H.pylori enfeksiyonunun atrofi ve intestinal metaplazi gelişiminde rolü olduğu H.pylori yoğunluğunda artış olması ile gastrit ve atrofi düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada bcl-2 pozitifliği açısından da araştırma yapılmış ve intestinal metaplazisi olan olgularda atrofi tespit edilen olgulara göre daha fazla bcl-2 ekspresyonu olduğu görülmüştür (162). Ölmez ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise, mide biyopsilerinde intestinal metaplazi saptanan hastalarda H.pylori sıklığı %38.6 olarak bulunmuş, H.pylori negatif ve pozitif olan hastalar arasında gerek intestinal metaplazi varlığı gerekse metaplazinin tipleri açısından anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (163). Yine ülkemizde yapılan Özdil ve ark.'larının çalışmasında intestinal metaplazi ile H.pylori varlığı arasında anlamlı ilişki bulunamamış, ancak

hafif yoğunlukta H.pylori infeksiyonu olanlarda intestinal metaplazinin daha sık olduğu bildirilmiştir (142). Nai ve ark. tarafından yapılan çalışmada H.pylori yoğunluğu ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişki incelenmiş ancak bir bağlantı kurulamamıştır. En sık ilişki H.pylori konsantrasyonundan bağımsız olarak kronik gastrit olarak tespit edilmiştir (164). Ülkemizde Erdoğan ve ark.'nın 120 H.pylori pozitif hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %53.3'ünde CagA, %33.6'sında VacA m1, %65.5'inde VacA m2 pozitif bulunmuş ve bu durum Orta Doğu profili ile benzer olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada CagA pozitifliği ile klinik bulgular arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. VacA genomları arasında da endoskopik bulgular açısından farklılık bildirilmemiştir (165). Yakut ve ark.'nın çalışmasında ise otoimmün gastrit, intestinal metaplazi, displazi gibi prekanseröz lezyonu olan 162 hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların %60.5'inde H.pylori pozitif, H.pylori pozitif olanlarında %38.8'inde CagA pozitif olduğu saptanmıştır. Çalışma sonunda serum pepsinojen, serum gastrin düzeyi ve H.pylori CagA varlığının prekanseröz lezyonların tespitinde önemli olduğu vurgulanmıştır (166). Çalışmamızda H.pylori pozitif saptanan hastalarda H.pylori negatif hastalara oranla atrofi sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu, ancak intestinal metaplazi ve displazi açısından farklılık olmadığı bulunmuştur. H.pylori yoğunluğuna göre ise gerek atrofi gerek de intestinal metaplazi ve displazi açısından farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi çalışmanın retrospektif olmasıdır. Bu nedenle hastaların semptomları, komorbid durumları ve ilaç kullanımları optimal değerlendirilememiş olabilir. Ayrıca her ne kadar endoskopik bulguların tanımlanmasında standart bazı terminolojiler kullanılsa da, endoskopi işlemleri farklı endoskopistler tarafından yapılmış olduğundan endoskopik bulgular farklı yorumlanmış olabilir, biyopsi yeri ve sayısında farklılıklar olabilir. Retrospektif olarak incelenen raporlarda mide kanseri vakaları da tespit edilmiş olmasına rağmen, bu hastalarda sadece tümör dokusundan biyopsi alınmış olduğundan ve ameliyat olan vakalarda da geriye dönük olarak patoloji spesmenlerinden H.pylori varlığını araştırmak mümkün olmadığından bu hastalardaki H.pylori durumu değerlendirilememiştir. Son olarak bakterinin virulansında önemli olan CagA, VacA gibi özelliklerin varlığı incelenememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda histopatolojik olarak H.pylori sıklığı %69.5 olarak bulunmuş ve hastaların çoğunda hafif yoğunlukta olduğu tespit edilmiştir. Gerek H.pylori pozitif ve negatif saptanan hastalar arasında gerekse de H.pylori yoğunluğuna göre dispeptik şikayet sıklığı farklı bulunmamıştır. Endoskopi bulguları açısından H.pylori pozitif hastalarda özofajit sıklığının daha düşük olması dışında farklılık saptanmamıştır. Histopatolojik incelemede atrofi varlığı H.pylori pozitif olanlarda daha sık bulunmuşken, intestinal metaplazi ve displazi bulguları açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak dispepsi, ülser hastalığı, premalign histopatolojik bulgular açısından H.pylori önemli bir etken olarak kabul edilse de, başta mide kanseri ve prekanseröz lezyonlar olmak üzere bu durumların gelişiminde tek başına etkili olmadığı coğrafik, etnik, sosyoekonomik durumlar ve çevresel faktörler gibi multifaktöriyel bir etyolojinin belirleyici olduğu söylenebilir. Bu konuda daha fazla sayıda hastayı içeren, mide kanseri vakalarının da dahil edileceği ve bakteri virulansında önemli faktörlerin de değerlendirileceği prospektif çalışmaların faydalı olacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Biz bu çalışmayla H.pylori pozitif ve negatif saptanan hastaların endoskopi endikasyonları, endoskopi bulguları ve histopatolojik özellikleri açısından karşılaştırmayı ve H.pylori pozitif saptanan hastaları da kendi içinde H.pylori yoğunluğuna göre gruplandırarak benzer parametreler açısından karşılaştırmayı amaçladık.

1. Hem H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında hem de H.pylori pozitif saptanan hastalarda kendi içinde H.pylori yoğunluğuna göre incelendiğinde yaş ortalaması, yaş gruplarına dağılım, cinsiyet ve ilaç kullanımı gibi demografik özellikler yönünden farklılık olmadığı,
2. En sık endoskopi yapıma endikasyonun dispepsi olduğu,
3. H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında ve H.pylori pozitif olup yoğunluğuna göre kendi aralarında ve negatif grupla yapılan karşılaştırmalarda endoskopi endikasyonları açısından anlamlı farklılık olmadığı,
4. En sık endoskopi bulgusunun gastrit olduğu,
5. Özofajit görülme oranının hem toplam grupta H.pylori pozitif olanlarda negatif olanlara göre, hem de gruplar arasında H.pylori hafif ve orta pozitif olanlarda negatif olanlara göre anlamlı olarak az olduğu ve H.pylori pozitifliğinin gastroözofageal reflü hastalığına karşı koruyucu olabileceği,
6. Diğer endoskopik bulgular açısından H.pylori pozitif ve negatif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı,
7. Eroziv gastrit sıklığının H.pylori orta pozitif hastalarda gerek negatif olanlara göre, gerek de hafif pozitif olanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu,
8. Histopatolojik bulgulardan atrofinin hem H.pylori pozitif olanlarda, hem de H.pylori hafif, orta ve şiddetli pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha sık görüldüğü, diğer histopatolojik bulgular açısından ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

7. ÖZET

Helicobacter Pylori Pozitifliğine Eşlik Eden Klinik, Endoskopik ve Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

H.pylori gram negatif, unipolar, spiral şekilli, mikroaerofilik bir bakteridir. Kaynağı sadece insandır ve midede antrum, korpus ve kardiyada yaşamını sürdürmektedir. Gelişmiş ülkelerde H.pylori prevalansı düşmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde prevalans yüksek seyretmeye devam etmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak H.pylori'nin kronik gastrit, peptik ülser, atrofik gastrit, mide adenokanseri ve lenfoma gelişiminde etyolojik bir ajan olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda histopatolojik olarak H.pylori pozitif saptanan hastalarda klinik ve endoskopik bulgular ile başta atrofi, intestinal metaplazi ve displazi olmak üzere eşlik eden histopatolojik bulguların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve aynı zamanda bu bulguların H.pylori yoğunluğu ile de ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya epigastrik ağrı, yanma, bulantı, şişkinlik gibi dispeptik şikayetler başta olmak üzere değişik endikasyonlarla üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan ve endoskopi sırasında mide antrum ve korpus biyopsileri alındığı tespit edilen 262 hasta dahil edildi. Hastaların patoloji raporları da retrospektif olarak incelendi. H.pylori pozitif ve negatif saptanan hastalar endoskopi endikasyonları, endoskopik bulguları ve histopatolojik özellikler açısından karşılaştırıldı. H.pylori pozitif saptanan hastalar, Sydney klasifikasyonuna göre hafif, orta ve şiddetli yoğunlukta olarak gruplandırıldı ve benzer parametreler açısından kendi aralarında ve H.pylori negatif grupla karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların %69.5'inde histopatolojik olarak H.pylori pozitif saptandı. H.pylori pozitif ve negatif olan hastalar arasında yaş ortalamaları, yaş gruplarına göre dağılım ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. En sık endoskopi endikasyonu her iki grupta da dispeptik şikayetlerdi ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,79$). Diğer endikasyonlar açısından da anlamlı farklılık yoktu. En sık saptanan endoskopik bulgu ise gastritti ve yine gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,562$). Endoskopik bulgu olarak H.pylori pozitif grupta

özofajit sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,02$). Diğer endoskopik bulgular açısından farklılık yoktu.

Histopatolojik olarak H.pylori pozitif olguların 86'sında (%47.25) atrofi tespit edilirken, negatif olanların ise 15'inde (%18.75) atrofi tespit edilmişti ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p=0.001$). İntestinal metaplazi, displazi açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Sırasıyla $p=0,118$ ve $p=0,462$). H.pylori pozitif hastaların 59'unda (%56) H.pylori hafif yoğunlukta iken, 23 hastada (%22) orta, 23 hastada (%22) ise şiddetli yoğunlukta idi. H.pylori yoğunluğuna göre yapılan karşılaştırmada gruplar arasında endoskopi endikasyonları açısından farklılık saptanmadı. Endoskopik bulgular açısından bakıldığında sadece eroziv gastritin H.pylori hafif pozitif hastalarda orta pozitif hastalardan anlamlı olarak daha az olduğu görüldü ($p=0,002$). Atrofi, intestinal metaplazi ve displazi açısından gruplar arasında farklılık görülmedi.

Sonuç olarak çalışmamızda H.pylori pozitif hastalarımızda dispepsi başta olmak üzere endoskopi endikasyonları negatif hastalardan farklı değildir. Endoskopik olarak peptik ülser varlığı gruplar arasında farklı bulunmamış ancak özofajit sıklığı H.pylori pozitif hastalarda daha düşük bulunmuş ve bu durum H.pylori'nin gastroözofageal reflü hastalığına karşı koruyucu olabileceği yönündeki çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Atrofi varlığı da H.pylori pozitif hastalarımızda negatif olanlara göre daha sık bulunmuş, bu bulgu da H.pylori'nin malignite gelişiminde önemli bir etken olduğunu destekler nitelikte olarak değerlendirilmiştir. H.pylori yoğunluğunun ise gerek semptom, gerek endoskopik bulgu gerekse de histopatolojik bulguları anlamlı olarak etkilemediği tespit edilmiştir.

Bu bulgulara dayanarak dispepsi, ülser hastalığı, premalign histopatolojik bulgular açısından H.pylori önemli bir etken olarak kabul edilse de, başta mide kanseri ve prekanseröz lezyonlar olmak üzere bu durumların gelişiminde tek başına etkili olmadığı coğrafik, etnik, sosyoekonomik durumlar ve çevresel faktörler gibi multifaktöriyel bir etyolojinin belirleyici olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pylori, dispepsi, peptik ülser, gastroözofageal reflü, atrofi, intestinal metaplazi, helikobakter pylori yoğunluğu

8. ABSTRACT

Evaluation of Clinical, Endoscopic and Histopathologic Findings Associated With Helicobacter Pylori

H.pylori is a gram negative, unipolar, spiral, microaerophilic bacteria. Humans are the only source of H.pylori and it can subsist in antrum, corpus and cardia of the stomach. Although the prevalence of H.pylori is decreasing in developed countries, high prevalence's persist in developing countries. It has been previously demonstrated that gastric colonization of H.pylori is etiologically associated with chronic gastritis, peptic ulcer, atrophic gastritis, stomach adenocancer and lymphoma. In our study, we retrospectively evaluated the association of H.pylori infection with clinical, endoscopic and histopathological findings such as atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia. Patients were also evaluated in terms of same parameters according to density of H.pylori which demonstrated histopathologically.

262 patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy and biopsy due to dyspeptic symptoms such as epigastric pain, nausea and abdominal discomfort were included in this study. Pathology reports were also evaluated retrospectively. Upper gastrointestinal endoscopy indications, endoscopic findings and histopathological findings were compared between H.pylori negative and positive groups. H.pylori positive patients were further divided into mild, moderate and severe density according to the Sydney classification; they were compared within each other and with H.pylori negative patients.

69.5% percent of patients had histopathologically positive H.pylori infection. Age groups, age averages and gender percentages were similar between H.pylori positive and negative patients. Most common indications for endoscopic evaluation was dyspeptic complaints in both groups, there were no statistically significant differences ($p=0,79$). Other indications were similarly distributed as well. Most common endoscopic finding was gastritis and there were no statistically significant difference between groups ($p=0,562$). Esophagitis was less prominent in patients with H.pylori positive patients ($p=0,02$), other endoscopic findings were similar. Atrophy was found in 86 patients (47.25%) with H.pylori positive whereas only 15

patients (18.75%) with H.pylori negative had atrophy ($p=0.001$). Intestinal metaplasia and dysplasia were similar between groups ($p=0.118$ and $p=0.462$, respectively). In H.pylori positive patients, H.pylori density was mild in 59 cases (56%), moderate in 23 cases (22%) and severe in 23 cases (22%). Upper GI endoscopy indications were similar between groups. Erosive gastritis were less prominent in patients with mild density when compared with patients with moderate density ($p=0.002$). Atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia were similar between groups.

In conclusion, we demonstrate that upper GI endoscopy indications were similar in patients with H.pylori positive and negative cases. Esophagitis was found to be less prominent in patients with H.pylori positivity; however peptic ulcer was similar between groups. This finding is consistent with studies in the literature debating H.pylori infection may be protective against gastroesophageal reflux disease. Atrophy was found to be more frequent in patients with H.pylori positivity, this finding is consistent with the literature pointing out role of H.pylori infection in malignant processes. H.pylori density was found be unrelated to clinical, endoscopical and histopathological findings.

Although H.pylori is accepted as an important etiological factor in dyspepsia, peptic ulcer and premalignant histopathological findings, it can be argued that H.pylori may not be the only pathological factor in development of these pathologies; geographic, ethnic, socioeconomic and environmental factors may also act as multifactorial determinants.

Key words: Helicobacter pylori, dyspepsia, peptic ulcer, gastroesophageal reflux, atrophy, intestinal metaplasia, Helicobacter pylori density

9. KAYNAKLAR

- 1- Windsor HM, O'Rourke J. Bacteriology and taxonomy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 633-48.
- 2- Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 649-70.
- 3- Cohen H. Peptic Ulcer and *Helicobacter Pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4): 775-89.
- 4- Fontham ETH, Ruiz B, Perez A. Determinants of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(7): 1094-101.
- 5- Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 593-607.
- 6- Suerbaum S., Michetti P. Medical Progress: *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1175-86.
- 7- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1311-4.
- 8- Özden A. Midenizdeki yabancı H.P. Ankara, Fersa Matbaacılık Ltd Şti 2003.
- 9- Goodwin CS. Worsley BW. Microbiology of *H. Pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1) :15-9.
- 10- Marshall B. H. *Pylori* 20 years on. *Clin Med*. 2002 Mar-Apr; 2(2): 147-52.
- 11- Thompson JC, Taylor DN. *Helicobacter pylori*. Current Treatment Options in *Infectious Disease* 2000; 2: 283-93.
- 12- Parsonnet J. *Helicobacter pylori*: the size of the problem. *Gut* 1998; 43: 6-9.
- 13- Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 2: 1-12.
- 14- Megraud F. Epidemiology of *H. Pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1): 73-88.
- 15- Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö. *Helicobacter Pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 4: 665-8.

- 16- Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of H. pylori. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 559-79.
- 17- Kadanalı A, Özkurt Z. Helicobacter pylori infeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları. *Klimik Dergisi* 2004; 17(3): 146-50.
- 18- Peek R, Miller GG, Tham KT. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CağA +Helicobacter pylori strains. *Lab Invest* 1995; 71: 1237-41.
- 19- Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Campylobacter pylori virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1989; 57: 1119-25.
- 20- Did EJ, Hail LR, Romero A. An explanation for enhanced gastric response to meal in patients with H. Pylori infection. *Gastroenterology* 1994; 106 (suppl 2): 70.
- 21- Logan RPH. Adherence of Helicobacter Pylori Aiment Pharmacol Ther 1996; 10 (suppl 1): 3-15.
- 22- Ilver D, Arnqvist A, Ogren J. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-7.
- 23- Nilius M, Malfertheimer P. Helicobacter Pylori enzymes: Aliment Pharmacol 1996; 52 Ther 10 (suppl 1): 65-71.
- 24- Moran AP. The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(Sup1 1): 39.
- 25- Ernst PB, Crowe SE, Reyes VE. How does Helicobacter Pylori cause mucosal damage? The inflammatory response. *Gastroenterology* 1997; 113: S35; discussion S50.
- 26- Evans DJ Jr, Evans DG, Takemura T. Characterization of Helicobacter Pylori neutrophil-activating protein. *Infect Immun* 1995; 63: 2213.
- 27- Tufano MA, Rossano F, Catalanotti P. Immunobiological activities of Helicobacter Pylori porins. *Infect Immun* 1994; 62: 1392.
- 28- Komoniewska H, Bek T, Jozwiak J. Pathogenicity of helicobacter pylori infection 2005; 8: 602-10.
- 29- Atherton JC, Peek R M, Tham KT Clinical and pathological importance of heterogeneity in vac A, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter Pylori. *Gastroenterology* 1997; 112: 92-9.

- 30- Kaklıkkaya N, Cubukcu K, Aydın F. Significance of cagA status and vacA subtypes of H.P. in determining gastric histopathology. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006; 21: 1042-7.
- 31- Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7533.
- 32- Kansau I, Labigne A. Heat shock proteins of H. Pylori *Aliment Pharmacol* 1996; Ther 10 (suppl 1): 51-6.
- 33- Ashour AA, Collares GB, Mendes EN, de Gusmão VR, Queiroz DM, Magalhães PP, et al. iceA genotypes of *Helicobacter pylori* strains isolated from Brazilian children and adults. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1746-50.
- 34- Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe SE. The role of local immune response in the pathogenesis of peptic ulcerformation. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (205): 22-8.
- 35- Marshall BJ. *Helicobacter Pylori*. *Ann Gastroenterol* 1994; 86: 116-26.
- 36- Fareed R, Abbas Z, Shah MA. Effect of *Helicobacter pylori* density on inflammatory activity in stomach. *J Pak Med Assoc* 2000; 50(5): 148-51.
- 37- Akyön Y. *Helicobacter pylori*: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35(4): 182-6.
- 38- Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*. Urease tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 871-8.
- 39- Chey WD, Murthy U, Toskes P, Carpenter S. The 13C-Urea Blood test accurately detects H. Pylori infection: A United States, multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (6): 1522-5.
- 40- Vaira D, Gatta L, Ricci C. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 1): 16–23.
- 41- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161–81.
- 42- Masaaki K, Tadayoshi O, Ryo O, Kazuhiro M, Kazunari M. Endoscopic atrophic classification before and after H. P. eradication is closely associated with histological atrophy and intestinal metaplasia. Published online 2015 May 26. doi: 10.1055/s-0034-1392090

- 43- Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9 Suppl 1: 7-14.
- 44- Huijsdens XW, Linskens RK, Koppes J, Tang YL, Meuwissen SG, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Detection of *Helicobacter* species DNA by quantitative PCR in the gastrointestinal tract of healthy individuals and of patients with inflammatory bowel disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 41: 79-84.
- 45- Graham DY, Klein PD. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*. ^{13}C -urea breath test. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 885-93.
- 46- Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 489-96.
- 47- Megraud F. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005; 146(2): 198-203.
- 48- Vaira D, Menegatti M, Ricci C. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*: Stool tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 917-23.
- 49- Islam S, Weilert F, Babington R. Stool Antigen Testing for the diagnosis and confirmation of eradication of *helicobacter pylori* infection. *Internal Medicine Journal* 2005; 35: 526-9.
- 50- Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4): 853-62.
- 51- Cutler AF, Prasad VM, Santogade P. Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication. *Am J Med* 1998; 105: 18-20.
- 52- Telaku S, Aslan M, Bağdatlı Y. The value of stool antigen test (H.P.SA) for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Endoskopi* 2001; 12: 109-14.
- 53- Aksoy DY, Aybar M, Özaslan E. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (H.P.SA) for the detection *Helicobacter pylori* infection and comparison with other methods. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1047-9.
- 54- Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2005; 10 Suppl 1: 5-13.
- 55- Aleksic S. *Helicobacter pylori*--clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Glas Srp Akad Nauka Med* 2005; 48: 41-54.

- 56- Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raises fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 192-9.
- 57- Ohkuma K, Okada M, Murayama H. Association of *Helicobacter pylori* infection with atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1105-12.
- 58- Marshall B, Windsor H. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2005; 89(2): 313-44.
- 59- Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577-83.
- 60- El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 681-91.
- 61- Yardley CH, Hendrix CF. Gastritis, gastropaty, duodenitis and associated ulcerative lesions. In: Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: JP Lippincott 1999.
- 62- Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-8.
- 63- Maaroos H, Salupere V, Uibo R. Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 198-204.
- 64- Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis. statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985; 35: 173-7.
- 65- Hirayama F, Takagi S, Kusuvara H, Iwao E, Yokoyama Y, Ikeda Y. Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1996; 31: 755.
- 66- Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcers: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 2-17.
- 67- Van Doorn LJ, Figueiredo C, Megraud F. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999; 116: 823-30.

- 68- Peek RM, Miller AA, Tham KT. Detection of *Helicobacter pylori* gene expression in human gastric mucosa. *Am Soc for Microbiol* 1995; 33: 28-32.
- 69- Graham DY, Lew GM, Klein PD. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8.
- 70- Metz CD, Walsh HJ. Gastroduodenal ulcer disease and gastritis. In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, eds.: *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2000, 107: 824-44.
- 71- Delaney B, McColl K. Review article: *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 32-40.
- 72- Makola Di Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 548-58.
- 73- Matysiak-Budnik T, Laszewicz W, Lamarque D, Chaussade S. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl 1): 27-31.
- 74- Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 851-6.
- 75- Sugiyama T. Development of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 12-20.
- 76- Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71: 297-301.
- 77- Fischbach W, Chan A, Wong B. *Helicobacter pylori* and gastric malignancy. *Helicobacter* 2005; 10: 34-9.
- 78- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
- 79- *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-53.
- 80- Blaser MJ. H. Pylon and gastric diseases, science. medicine and future. *BMJ* 1998; 316: 1507-10.

- 81- Yamagata H, Kiyohara Y, Aoyagi K. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1962.
- 82- Forman D Prevalence of *H. pylori* infection in gastric cancer. *Alimentary Pharmacol* 1995; Ther 9 (suppl 2): 71-6.
- 83- Nomura A, Stemmeman GN, Chyou P. H. *Pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1332-6.
- 84- Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J. *Helicobacter pylori* in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 640.
- 85- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
- 86- Stolte M. *Helicobacter pylori* and gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1992; 339: 45-6.
- 87- Nobre-Leitao C, Crao M, Cabecadas J, Chaves P, Sqaes J. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 732-6.
- 88- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 2557-67.
- 89- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-9.
- 90- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
- 91- Howden CW, Hunt RH. Recommendation based on "Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection". *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8.
- 92- Matysiak-Budnik T, Laszewicz W, Lamarque D, Chaussade S. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl 1): 27-31.

- 93- Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801.
- 94- Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 859-64.
- 95- Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118: 1271-8.
- 96- Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411-8.
- 97- Schaeffer T, Broutet N, Zerbib F, Combe B, Bertin P, Lamouliatte H, et al. Should we eradicate *Helicobacter pylori* before prescribing an NSAID? Result of a placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2637-43.
- 98- Meyer JM, Silliman NP, Wang W. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 13–24.
- 99- Rolinson GN. Forty years of β -lactam research. *J Antimicrob Chemotherapy* 1998; 41: 589–603.
- 100- Leung WK, Graham DY. Clarithromycin for *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(3): 507-14.
- 101- Özden A. HP'nin 30. Yılı (1983-2013). *Helicobacter Pylori Eradikasyonunda Proton Pompa İnhibitörlerinin Yarattığı Mucize. Güncel Gastroenteroloji* 2013; 17/2.
- 102- Saad R, Chey WD. A clinician's guide to the diagnosis and treatment of *H. pylori*. *Cleve Clin J Med* 2005; 72: 109–26.
- 103- Cavallaro LG, Egan B, O'Morain C, Di Mario F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl 1): 36-9.
- 104- Di Mario F, Aragona G, Dal Bó N, Cavallaro L, Marcon V, Olivieri P, et al. Bovine lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication: an open, randomized, multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1235-40.

- 105- Uygun A, Kadayifci A, Safali M, Ilgan S, Bagci S. The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis* 2007; 8: 211-5.
- 106- Antos D, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Hänel C, Haferland C, Buchner M, et al. 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter* 2006; 11: 39-45.
- 107- Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
- 108- Sutton P. Progress in vaccination against *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2001; 19: 2296-3000.
- 109- Claire Leppold, Tetsuya Tanimoto, Akihiko Ozaki, Tomohiro Morita, Putri Viona Sari. *Helicobacter pylori* vaccination. *The Lancet* 2016; 6736(16): 328-7.
- 110- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- 111- Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(9): 640-3.
- 112- Naomi U, Shiro O, Soichiro Y, Nobutoshi M, Shuji Y, Michio Y, et al. *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
- 113- Forman D, Coleman M, Debacker G, Potter J. The EUROGAST Study Group: An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *The Lancet* 1993; 341(8857).
- 114- Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38(4): 498-501.
- 115- Wambura C, Aoyama N, Shirasaka D. Effect of *Helicobacter pylori* induced cyclooxygenase-2 on gastric epithelial cell kinetics: implication for gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2002; 7: 129-38.
- 116- Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(4): 713-39.

- 117- Crowe SE. Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 200; 21(1): 32-8.
- 118- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 200; 404(6776): 398-402.
- 119- El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124(5): 1193-201.
- 120- Ding SZ, Minohara Y, Fan XJ, Wang J, Reyes VE, Patel J, et al. Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2007; 75(8): 4030-9.
- 121- Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by Helicobacter pylori infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(1): 16-26.
- 122- Jones NL, Shannon PT, Cutz E, Yeger H, Sherman PM. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of Helicobacter pylori infection. *Am J Pathol* 1997; 151(6): 1695-703.
- 123- Wagner S, Beil W, Westermann J, Logan RP, Bock CT, Trautwein C, et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by Helicobacter pylori: offence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology* 199; 113(6): 1836-47.
- 124- Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman PM. Helicobacter pylori induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun* 1999; 67(8): 4237-42.
- 125- Varro A, Noble PJ, Pritchard DM, Kennedy S, Hart CA, Dimaline R, et al. Helicobacter pylori induces plasminogen activator inhibitor 2 in gastric epithelial cells through nuclear factor-kappaB and RhoA: implications for invasion and apoptosis. *Cancer Res* 2004; 64(5): 1695-702.
- 126- Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, Watanabe S, Sugano K. Salty food intake and risk of Helicobacter pylori infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85(5): 474-8.
- 127- Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances

- Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999; 59(19): 4823-8.
- 128- Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003; 13(3): 162-8.
- 129- Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2004; 7(1): 46-53.
- 130- Nozaki K, Shimizu N, Inada K, Tsukamoto T, Inoue M, Kumagai T, et al. Synergistic promoting effects of *Helicobacter pylori* infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93(10): 1083-9.
- 131- González CA, López-Carrillo L. *Helicobacter pylori*, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(1): 6-14.
- 132- Kwon HJ, Won YS, Nam KT, Yoon YD, Jee H, Yoon WK, et al. Vitamin D₃ upregulated protein 1 deficiency promotes N-methyl-N-nitrosourea and *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis in mice. *Gut* 2012; 61(1): 53-63.
- 133- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52(24): 6735-40.
- 134- Cho Y, Lee DH, Oh HS, Seo JY, Lee DH, Kim N, et al. Higher prevalence of obesity in gastric cardia adenocarcinoma compared to gastric non-cardia adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2012; 57(10): 2687-92.
- 135- Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45(16): 2867-73.
- 136- Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2009; 136(4): 1234-41.

- 137- Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57(3): 324.
- 138- Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57(3): 324-9.
- 139- Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res* 1990; 50(15): 4737-40.
- 140- De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 945-52.
- 141- Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013; 13: 1215.
- 142- Ozdil K, Sahin A, Kahraman R. Current prevalence of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic adult patients from Turkey. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1563-6.
- 143- Uyanikoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Endoskopi yapılan hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Dicle Med J* 2012; 39: 197-200.
- 144- Demirtaş L, Sayar İ, Akbaş ME. Endoskopi yapılan hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve yerleşim yerinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Dicle Med J* 2014; 41 (3): 507-11.
- 145- Dickey W, Kenny BD, McConnell JB. Effect of proton pump inhibitors on the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 289-93.
- 146- Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 547-50.
- 147- Nasser SC, Slim M, Nassif JG, Nasser SM. Influence of proton pump inhibitors on gastritis diagnosis and pathologic gastric changes. *World J Gastroenterol* 2015; 21(15): 4599-606.

- 148- Selgrad M, Kandulski A, Malferttheiner P. Dyspepsia and *Helicobacter pylori*. *Dig Dis* 2008; 26(3): 210-4.
- 149- Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Miwa H, Lim KJ, Das KM. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5461-73.
- 150- Braden B, Caspary WF, Lembcke B. Density of Gastric *Helicobacter pylori* Colonization Is Not Associated with Occurrence of Dyspeptic Symptoms. *Digestive Diseases and Sciences* 1997; 42(10): 2120-3.
- 151- Gürel S, Yerci Ö, Karaaslan Y, Öztürk H, Adım ŞB, Nak SG. *Helicobacter Pylori* (+) non-ülser dispepsili hastalarda H. Pylori yoğunluğu ile non-ülser dispepsi subtipleri arasındaki ilişki. *Endoskopi Dergisi* 1998; 9(4): 134-6.
- 152- Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 914-20.
- 153- Den Hollander WJ, Sostres C, Kuipers EJ, Lanas A. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 24-7.
- 154- Eren M, Çolak Ö, Işıksoy S, Yavuz A. Effect of H. pylori infection on gastrin, ghrelin, motilin, and gastroesophageal reflux. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26(5): 367-72.
- 155- Nguyen TL, Uchida T, Tsukamoto Y, Trinh DT, Ta L, Mai BH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: a cross-sectional, hospital-based study. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 114.
- 156- Wong CS, Chia CF, Lee HC, Wei PL, Ma HP, Tsai SH, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res* 2013; 182: 219-26.
- 157- Shah DK, Jain SS, Mohite A, Amarapurkar AD, Contractor QQ, Rathi PM. Effect of H. pylori density by histopathology on its complications and eradication therapy. *Trop Gastroenterol* 2015; 36(2): 101-6.
- 158- Tokunaga Y, Hata K, Ryo J, Kitaoka A, Tokuka A, Ohsumi K. Density of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer perforation. *J Am Coll Surg* 1998; 186(6): 659-63.

- 159- Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, Imanishi J, Kashima K, Graham DY. Relation between clinical presentation, *Helicobacter pylori* density, interleukin 1beta and 8 production, and *cagA* status. *Gut* 1999; 45(6): 804-11.
- 160- Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109(1): 138-43.
- 161- Li WQ, Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* Treatment on Gastric Cancer Incidence and Mortality in Subgroups. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(7): dju116.
- 162- Topal D, Göral V, Yilmaz F, Kara IH. The relation of *Helicobacter Pylori* with intestinal metaplasia, gastric atrophy and BCL-2. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15(3): 149-55.
- 163- Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of *Helicobacter pylori* Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 434039.
- 164- Nai GA, Parizi AC, Barbosa RL. Association between *Helicobacter pylori* concentration and the combining frequency of histopathological findings in gastric biopsies specimens. *Arq Gastroenterol* 2007; 44(3): 240-3.
- 165- Erdoğan C, Saribaş Z, Akyön Yılmaz Y. Detection of *cagA* and *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* isolates from a university hospital in Ankara region, Turkey. *Turk J Med Sci* 2014; 44(1): 126-32.
- 166- Yakut M, Örmeci N, Erdal H, Keskin O, Karayel Z, Tutkak H, et al. The association between precancerous gastric lesions and serum pepsinogens, serum gastrin, vascular endothelial growth factor, serum interleukin-1 Beta, serum toll-like receptor-4 levels and *Helicobacter pylori* Cag A status. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(3): 302-11.