



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**

**İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan BEKTAŞ**

**PEPTİK ÜLSER VE GASTRİT SAPTANAN  
HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ SIKLIĞI**

**Dr. Zeynep Korkmaz**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL – 2016**

## TEŞEKKÜR

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bölümündeki asistanlık eğitimimde büyük emeği olan koordinatörümüz Uz. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu 'na ,*

*Rotasyonum boyunca meslekî bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım , asistanı olarak çalışmaktan gurur duyduğum 4. Dahiliye Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Füsun Erdenen 'e,*

*Asistanlık eğitimimde büyük katkısı olan hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği hocalarına ve uzmanlarına,*

*Kliniklerinde çalıştığım süre boyunca hem samimiyetleriyle hem de bilgi ve tecrübeleriyle stajımı değerli kılan Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Başasistanı Uz. Dr. Gamze Özgürhan 'a , Uz. Dr. Gökten Öngel 'e ve asistanlarına,*

*Tezimi hazırlamamda her zaman yardım ve desteğini gördüğüm , engin bilgi ve tecrübesini esirgemeyen değerli hocam 3. Cerrahi Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Hasan Bektaş 'a,*

*Yine tezimi hazırlamamdaki yardımlarından ötürü hastanemiz Endoskopi biriminde çalışan Uzman doktor, hemşire ve personellerimize ; bu süreçte hep yanımda olan değerli arkadaşlarım Dr. Şehide Baz , Dr. Hilal Mercan ve Dr. Zeynep Erdoğan 'a,*

*Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Bugünlere gelmemde yardım ve desteklerini esirgemeyen aileme ,*

*Her zaman en büyük desteğim ve moral kaynağım olan eşim Yrd. Doç. Dr. Musa Korkmaz 'a ; çocuklarım Kadir Mert , Gülsena ve Bilal Asım 'a*

*En içten teşekkürlerimi sunarım.*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
RESİM LİSTESİ.....	viii
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.HELİCOBACTER PYLORİ.....	3
2.1.1.TARİHÇESİ.....	3
2.1.2.MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ .....	4
2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ .....	5
2.1.4.BULAŞMA YOLLARI .....	7
2.1.5.SINIFLANDIRMA .....	7
2.1.6.BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	9
2.1.7.PATOGENEZ.....	9
2.1.8.TANI.....	15
2.2.GASTRİT.....	24
2.2.1.KLİNİK BULGULAR.....	29
2.2.2.TANI.....	30
2.2.3.TEDAVİ.....	31
2.3.PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI.....	32
2.3.1.ÜLSER LOKALİZASYONLARI .....	32
2.3.2.ETYOPATOGENEZ .....	32
2.3.3.KLİNİK BULGULAR.....	34
2.3.4.TANI.....	35
2.3.5.KOMPLİKASYONLAR .....	36
2.3.6.TEDAVİ.....	37

3.MATERYAL METOD .....	42
4.BULGULAR.....	43
5.TARTIŞMA .....	55
6.SONUÇ.....	58
7.ÖZET .....	59
8.KAYNAKLAR .....	60



## KISALTMALAR

<b>DÜ</b>	: Duodenal Ülser
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>İF</b>	: İntrensek Faktör
<b>HP</b>	: Helicobacter Pylori
<b>MALT LENFOMA</b>	: Mukozayla İlişkili Lenfoid Doku Lenfoması
<b>MÜ</b>	: Mide Ülseri
<b>NHL</b>	: Non Hodgkin Lenfoma
<b>PÜ</b>	: Peptik Ülser
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>NÜD</b>	: Nonülser dispepsi
<b>SOD</b>	: Süper oksid dismutaz
<b>VAC A</b>	: Vacuolating cytotoxin
<b>CAG A</b>	: Cytotoxin associated
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis factor
<b>Cag PAI</b>	: Cag pathogenicity island
<b>Oip A</b>	: Outer membrane inflammatory protein
<b>Hsp</b>	: Heat shock protein
<b>NK</b>	: Naturel killer
<b>CLO</b>	: Campylobacter like organism test

<b>PPI</b>	: Proton pompa inhibitörü
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>H<sub>2</sub>RA</b>	: Histamin reseptör antagonisti
<b>GVH</b>	: Graft versus host hastalığı
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>ICAM-1</b>	: Intersellüler adezyon molekülleri

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Helicobacter sınıflaması .....	8
Tablo 2: Genel Özellikler .....	43
Tablo 3: Yaşa göre değerlendirme .....	47
Tablo 4: Cinsiyete göre değerlendirme.....	49
Tablo 5: Endoskopik tanıya göre değerlendirme.....	51
Tablo 6: Patolojik tanıya göre değerlendirme.....	53
Tablo 7: İntestinal metaplaziye göre değerlendirme.....	54

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hastaların yaş dağılımı .....	44
Şekil 2: Hastaların cinsiyet dağılımı .....	44
Şekil 3: Endoskopik tanıya göre dağılım .....	45
Şekil 4: Patolojik tanıya göre dağılım.....	45
Şekil 5: Hastaların HP şiddetinin dağılımı .....	46
Şekil 6: Yaş gruplarında endoskopik tanı oranları.....	48
Şekil 7: Yaş gruplarında intestinal metaplazi oranları.....	48
Şekil 8: Cinsiyet gruplarında endoskopik tanı oranları .....	50
Şekil 9: Endoskopik tanı gruplarında patolojik tanı oranları .....	51
Şekil 10: Endoskopik tanı gruplarında HP oranları .....	52
Şekil 11: Patolojik tanı gruplarında intestinal metaplazi oranları.....	53



## RESİM LİSTESİ

Resim 1: HP 'nin üç boyutlu görünümü ..... 5



## 1.GİRİŞ

*Helicobacter pylori* (HP), 1983' de ilk defa bilim dünyasına tanıtıldığından bu yana; gastrit, tekrarlayan gastrik ve duodenal ülser, fonksiyonel dispepsi, gastrik kanser ve MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) lenfomasına neden olduğu kanıtlanmış, gram negatif, mikroaerofilik, spiral şekilli ve hareketli bir mikroorganizmadır (1). Dünya nüfusunun % 50-90 bu patojen mikroorganizma ile enfekte olduğu tahmin edilmekte ve mikroorganizmanın çocukluk yaşlarında vücuda alındığı düşünülmektedir (2,3). HP prevalansı bölgelerin sosyoekonomik düzeyi ile ilişkilidir(4) Gelişmiş ülkelerdeki HP prevalansı, çocukluk yaş grubunda % 0-5 , yetişkinlerde %30-50 oranlarında rapor edilmektedir (5,6). Ülkemizin de yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde HP prevelansı ise çocukluk yaş grubunda % 60-70 , yetişkinlerde % 85-90 olarak bildirilmektedir (3,7).

HP ' nin bulaşma yolları kesin olarak bilinmemekle birlikte mikroorganizmanın vücuda girişi açısından kalabalık ortamda yaşamak, kötü hijyen koşulları, düşük sosyoekonomik düzey, kötü beslenme, demir eksikliği anemisi, koroner kalp hastalığı, O (sıfır) kan grubu ve annenin eğitim düzeyinin düşük olması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (3). Özellikle kalabalık ortamlarda ve kötü hijyen koşullarında yaşayanlarda HP enfeksiyonunun daha sık görülmesi fekal-oral yolla bulaş ihtimalini desteklemektedir (6). HP 'nin tanısı için en değerli yöntem (altın standart) gastroskopik biyopsi ile alınan örneklerden yapılan histopatolojik incelemeler ve kültürle bakterinin gösterilmesidir.

Peptik ülser (PÜ) ve HP ilişkisi açığa çıktıktan sonraki yıllarda, PÜ hastalarında %100'e ulaşan oranda HP pozitifliği saptanan çalışmalar yayınlanmıştır(8). Bu bilgiler doğrultusunda HP 'nin eradikasyonu PÜ 'nün iyileşme oranlarını çok yüksek düzeye ulaştırmış ve tekrar etme oranını oldukça azaltmıştır(9). Geçtiğimiz yıllarda duodenal ülseri (DÜ) olan hastalarda HP pozitifliğinin %95'in üzerinde olması nedeniyle DÜ saptanan tüm hastalara bakterinin varlığının araştırılmasına gerek duyulmadan ampirik olarak eradikasyon tedavisi verilmekteydi(4). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda HP negatif peptik ülser olgularının oranlarında artış olduğu bildirilmektedir(10).

Bu çalışmalardan yola çıkarak hastanemize başvuran peptik ülser ve gastritli hastaların HP sıklığını tespit etmeyi amaçladık. Çalışmamızda 2014-2016 yılları arasında üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapılmış hastalar geriye dönük olarak incelenerek PÜ ve gastrit tanısı alan hastalardaki HP sıklığı değerlendirildi.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.HELİCOBACTER PYLORİ**

#### **2.1.1.TARİHÇESİ**

Gastroduodenal patoloji ile mikroorganizmalar arasındaki olası ilişki 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren ilgi çekmeye başlamıştır. Daha öncesinde ise yapılan hayvan çalışmalarında spiral mikroorganizmaların gösterilmesine karşın, araştırmacılar midenin asit ortamından dolayı mideyi steril kabul ettikleri için çalışmaları fazla dikkate almamışlardır(11). 1893 yılında G. Bizzozero tarafından köpeklerin mide parietal hücre vakuolleri ve sitoplazmaları içerisinde, glandlarda spiral şeklinde mikroorganizmalar gösterilmiştir (12, 13). Doenges 1938’de postmortem incelediği 242 insan midesinin %43’ünde spiral yapıda bakterilerin varlığını göstermiştir (12, 14). 1940’da A. S. Freedberg ve L. Baron, ülser veya karsinoma nedeniyle mide rezeksiyonu yapılan hastaların %37’de mide mukozasında spiroketleri tespit etmişlerdir (15). HP ile gastroduodenal patoloji arasındaki ilişki ilk defa 1979’da Robin Warren tarafından fark edilmiş, spiral bakterileri mide mukus tabakası altında saptamıştır. Mikroorganizma in vitro şartlarda ilk defa Berry Marshall tarafından 1982 yılında üretilmiştir (16). 1982’de R. Warren ve B. Marshall, gastrit ve peptik ülserli 34 hastanın mide biyopsi örneğini *Campylobacter* bakterisi izole etmek için *Campylobacter* kültür besiyerine ve aynı zamanda seçici olmayan besiyerlerine ekerek mikroaerofilik ortamda inkübe etmişler ve 48 saat sonra yapılan kontrolde üreme olmadığını görmüşler. Ancak 5 gün sonra değerlendirdiklerinde, biyopsi örneklerinin birinde *Campylobacter*’e benzer bol miktarda bakterinin ürediğini saptamışlardır. Çalışmanın devamında 11 hastanın mide

biyopsisinden benzer mikroorganizmalar izole edilmiştir (12, 13, 15). Bu bakteri, yapısal ve biyokimyasal bakımdan bilinen hiçbir mikroorganizmaya benzerlik göstermemiştir. Morfolojik olarak Campylobacter'e benzediğinden Campylobacter-benzeri bakteri adı verilmiş ise de, kimyasal ve ultrastrüktürel yapı yönünden Campylobacter grubundan tamamen farklı bulunmuştur. Bu bakteri, 1984'de Marshall tarafından Campylobacter pyloridis olarak adlandırılmıştır(15). Marshall ve Warren, HP infeksiyonunun PÜ 'yle ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (15). Bu mikroorganizma 1987'de Campylobacter pylori adını almıştır (15). 1989'da Goodwin ve arkadaşları mikroorganizmayı Campylobacter cinsinden tamamen ayırmış; helikal yapısından ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edilmesinden dolayı "Helicobacter pylori" adını vermişlerdir.

1987'de "Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu" oluşturulmuştur. 1994'de NIH (National Institute of Health) konsensusunda HP'nin PÜ hastalığının en önemli nedeni olduğu ve ülserli hastaların bu mikroorganizma için eradikasyon tedavisi almaları gerektiği kabul edilmiştir (13).

Gastrik kanser ve HP infeksiyonu arasındaki ilişki ilk kez 1991 yılında 4 çalışma ile gösterilmiştir (11). World Health Organisation (WHO) 'nın bir kolu olan International Agency for Cancer Research, mevcut verileri yeniden gözden geçirmiş ve HP 'i insanlarda karsinojen olarak kabul edilmiştir (11,13).

HP infeksiyonunun gastrik Non Hodgkin Lenfoma (NHL), diğer lenfoproliferatif hastalıklar ve MALT lenfoma gelişmesiyle de ilişkisi bulunmuştur (17). Gastrik MALT lenfomalı hastalara HP eradikasyon tedavisi, lezyonlarda sıklıkla gerileme sağlamıştır.

### **2.1.2.MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

HP , unipolar, kısa sarmallı ve spiral şekilli bazen koksoid formunda, katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, zorunlu mikroaerofil, 0.5–0.9x3 µm boyutlarında, gram negatif bir mikroorganizmadır. Tek uçtan çıkan 4–7 adet flajeli sayesinde hareket eder (Resim 1). Bakterinin dış membranı örtü şeklinde devam ederek flajelleri de kaplar (1, 2). Diğer Camylobacterlerin tersine flagellası kılıflıdır ve distalde campylobacterlerde

görülmeyen uç şişkinlikler(terminal bulb) ve disklere sahiptir.. Bu yapı, bakterinin gastrik mukus gibi viskoz ortamlarda tirbişon tarzı hareketi için gereklidir. İdeal olarak 37 °C, %98 nemli ve %5–15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda 4–7 günde ürer. Campylobacter cinsine çok benzediklerinden önceleri bu genusa ait olarak düşünülmüştür. Ancak birçok genotipik ve fenotipik özellikleri farklı olduğundan Helicobacter denmiştir.



**Resim 1:** HP 'nin üç boyutlu görünümü

HP midede antruma yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirip çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkilerinden korur. Helicobacter genusu içinde sadece HP 'nin konakçısı insandır. HP mukus tabakası içinde genellikle serbest olarak yaşamakla birlikte adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışabilir ve hücre içine endositoz ile girebilir. HP 'nin kronik aktif gastrit, PÜ , mide karsinomu ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun (MALT) lenfoması ile ilişkisi birçok araştırmada ortaya konmuştur (18).

Fenotipik düzeyde tüm HP 'ler aynı olmakla birlikte genotiplerinde bazı farklılıklar vardır. Bunlar ülser yapıcı etki ile de ilgilidir. Başlıcaları VacA, cagA, lipopolisakkaritlerdir (18).

### **2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ**

HP enfeksiyonu dünyada yaygın olarak görülür. Kötü hijyenik koşullar, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşulları enfeksiyon oranını arttırmaktadır.

İnfeksiyona yakalanma oranı ilerleyen yaşla beraber artmaktadır (18). Kadın ve erkeklerde aynı oranda gözlenir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuk nüfusunun çoğu enfeksiyona yakalanmakta, spontan eradikasyon pek mümkün olmadığından hastalık prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir (19). Gelişmiş ülkelerde ise çocuk ve gençlerde enfeksiyon oranı düşük, erişkinlerde yüksektir. Prevalansı, 60 yaş üzerindeki topluluklarda %50'ye ulaşmaktadır. Bu ülkelerde rekürren enfeksiyonlar nadir olup ileri yaşlarda akut enfeksiyonun etkileri de azalmaktadır. Akut enfeksiyonlar çocuklarda genellikle pangastrit, nadiren de mide ülseri ve mide kanseri, erişkinde ise antral bölgede peptik ülser şeklinde gözlenir (18, 19). Ülkemizde yapılan araştırmalarda hastalığın prevalansının %46– 78 oranında olduğu ve yaşla arttığı bildirilmiştir (19). DÜ' li hastaların %95'inde, mide ülser (MÜ) 'li hastaların % 70-80' inde saptanmıştır. Nonülser dispepsili (NÜD) hastalarda ise HP , yaklaşık %50 oranında görülmektedir. HP enfeksiyonu taşıyan bireylerde HP (-) olanlara göre daha fazla PÜ gelişme riski vardır. Prospektif ve retrospektif çalışmalarda gastrik kanser ve gastrik lenfomada %90 HP bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da HP prevalansının azalmakta olduğu ileri sürülmüştür (20). Bu azalmanın nedeni bilinmemekle birlikte, sağlık, hijyen, sosyoekonomik koşulların iyileşmesi ve antibiyotik kullanımının buna neden olabileceği düşünülmektedir.

HP 'nin genetik çeşitliliğinin boyutları, bakteriler arasında benzersizdir. Birden çok sayıda suşla uzun süreli kolonizasyon gerçekleştirdiği de belgelenmiştir. VacA geninin mozaikliği, farklı VacA alelleri arasında in vivo koşullarda rekombinasyon olduğunu göstermekte, bu da geçici poliklonal enfeksiyonun şu anda saptanabilenden daha sık olabileceğini düşündürmektedir (21). VacA geninin mozaik yapısı, iki farklı işaret sırası ve orta bölge tipinden oluşmaktadır, bir genotip (VacA s1) görünürde ülserojenik kapasite açısından CagA durumuna göre daha iyi bir göstergedir. Birbirini izleyen DNA sıralarının polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak yapılan analizi hastalığa özgü suşlar kavramını desteklemektedir (22).

#### **2.1.4.BULAŞMA YOLLARI**

HP 'nin doğal kaynağı henüz bilinmemektedir. Bazı hayvanlarda HP dışı türler bulunmasına rağmen HP için doğal zoonotik bir rezervuara dair objektif deliller bulunamamıştır (23). Günümüzde HP 'nin majör rezervuarının insan olduğu düşünülmektedir. Bulaşmada olası yollar fekal – oral ve oral – oral yollardır (19). HP 'nin dışkı, dental plak ve tükürükten izole edilmesi bu yollarla bulaşmayı desteklemektedir. Aile içi yakın temasla bulaş olabilir ancak seksüel aktivite ile ilişkisi gösterilememiştir (18). Endoskopi ile de bulaşma olabilir. Bu durum tedavi sonrası endoskopi ile kontrol edilen hastalarda enfeksiyonun yeniden oluşmasına neden olabilir. Bu yüzden hastaların tedavi sonrası değerlendirilmesinde üre solunum testi önerilmektedir. Endoskopi sonrası bulaşmayı engellemek için tek doz antibiyotik veya bizmut kullanılabilir (19). Endoskopun uygun şekilde temizlenmesi durumunda enfeksiyon gelişme oranı %1-3 tür. Mesleki risk grupları arasında gastroenterologlar, endoskopi personeli, diş hekimleri sayılmaktadır (18).

Enfekte kişilerin dışkılarından HP, kültürde üretilmiştir. Feçesle kontamine su enfeksiyon kaynağı olabilir. Fakat etken sudan izole edilememiştir. HP 'nin sularda canlılığını koruyabilmesi, arıtılmamış kanalizasyon atıklarında ve sularda özgül nükleik asit sekanslarının saptanması, suyun bulaşmadaki rolünü destekleyen önemli kanıtlardır (11, 23).

#### **2.1.5.SINIFLANDIRMA**

Günümüzde bilinen 18 Helicobacter türü vardır. Bunların 7'si gastrik orjinli olup geri kalan 11'i hayvan türlerinin intestinal sistemlerinin farklı bölgelerinde bulunmaktadır (25,26).

Bu bakteriler insanlar kadar hayvan türlerinde de geniş bir oranda bulunur. Hayvanlarda en sık görülen Helicobacter türü Gastrospirillum hominis ya da Helicobacter heilmannii 'dir. İnsanlarda ise en sık görülen tür HP 'dir. Ayrıca diğer Helicobacter türlerinin bir kısmı da az bir yüzdeyle insanlarda gösterilmiştir.



Helicobacter türleri ve izole edilen konaklara göre dağılımı, tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1:** Helicobacter sınıflaması

<b>Helicobacter Türleri</b>	<b>Esas Konak</b>	<b>Orijin</b>
H.pylori	İnsan	Gastrik
H.mustelae	Yaban Gelinciği	Gastrik
H.nemestrinne	Makak maymunu	Gastrik
H.acinonychis	Kedi, köpek	Gastrik
H.bizzozeronii	Köpek	Gastrik
H.salomonis	Köpek	Gastrik
H.heilmannii	İnsan, kedi, köpek, domuz	Gastrik
H.cinaedi	İnsan, hamster	İntestinal
H.fenneliae	İnsan, hamster	İntestinal
H.muridarum	Tavşan, fare	İntestinal
H.canis	Köpek	İntestinal
H.pullorum	Kanatlılar	İntestinal
H.pametensis	Deniz kırlangıcı	İntestinal
H.hepaticus	Fare	İntestinal
H.bilis	Fare	İntestinal
H.cholecystus	Hamster	İntestinal
H.trogontum	Tavşan	İntestinal
H.cholecystus	Fare	İntestinal

HP dışında bir türle oluşan insan enfeksiyonunu ilk kez Dent ve arkadaşları rapor etmiştir. H.heilmannii, HP dışında insan midesinde kolonize olan ve gastritle ilişkisi bulunan tek türdür.

H.cinaedi ve H.fenneliae proktit vakalarında Human Immunodeficiency Virus (HIV) varlığında ya da yokluğunda homoseksüellerde görülebilir (26).

## **2.1.6.BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ**

HP 'nin katalaz ve oksidaz reaksiyonu pozitifdir. En belirgin biyokimyasal karakteri yüksek üreaz üretmesidir. Çok güçlü bir üreaz enzimi vardır. HP üreazı 61-kD ve 28-kD subunitlerinden oluşan bir heksadimerdir. Üreazın regülasyonu çok kompleks bir olaydır ve en azından 8 genin yer aldığı gösterilmiştir. Bu enzimden bakterinin hızlı tanısında yararlanılır. Üreaz enzimi pH: 4–10 arasında aktiftir. İnsan mide mukusunu bozan proteaz enzimi ve fosfolipaz enzimleri de vardır. Hippurat hidrolizi ve nitrat reaksiyonu negatiftir. HP karbonhidratları metabolize etmez, ama Krebs siklusu üzerinden organik asitleri ve aminoasitleri kullanmaktadır. Sefalotin'e duyarlıdır.(36,37)

## **2.1.7.PATOGENEZ**

Bakteriyel infeksiyonlara karşı oldukça dirençli olan gastrik mukoza, HP 'nin mukus içerisine girerek kendisini dış etkenlere karşı koruyucu bir ortam oluşturması, mukus içerisinde rahatlıkla hareket ederek zararlı etkenlerden uzaklaşabilmesi, epitelyal hücrelere bağlanabilmesi ve böylelikle immun savunma mekanizmalarından kaçınabilmesi gibi kendine özgü bazı özellikler sayesinde inatçı bir kolonizasyona neden olur. Bu kolonizasyonun oluşmasında ve sonrasında, gastrik mukozada hasar oluşmasında çevresel faktörler ve HP 'nin fenotipik özellikleri yanında, bakterinin sentez ettiği çok sayıda farklı mediatörler de rol oynamaktadır. Virulans faktörleri olarak da adlandırılan bu faktörler, kolonizasyondan sorumlu olanlar ve doku hasarından sorumlu olanlar olarak iki ana gruba ayrılabilir.

### **Kolonizasyondan Sorumlu Olan Virulans Faktörleri:**

1. Bakterinin motilitesi (flagella): HP spiral morfoloji ve flagellaları yardımıyla viskoz ortamda kolayca hareket edebilmektedirler. En önemli virulans faktörü hareket yeteneğidir, flagellalar kolonizasyonun en önemli aracıdır. Flagellar hareket, pH bağımlıdır, pH: 4,1'in altında hareket durur. Üre ve sodyum bikarbonat hareketi uyararak pozitif kemotaksis özelliği gösterir. Flagellalar flaA, flaB ve flaE proteinleri tarafından oluşturulur. Hareketten flaA proteini

sorumlu iken flaE proteini uçlardaki karakteristik terminal soğanı oluşturur. Flagellası olmayan HP mutantları, hayvan modellerindeki çalışmalarda non-virulan bulunmuştur (14, 27).

2. Gastrik mukus tabakası: Mideden kolona kadar tüm gastrointestinal sistem lüminal yüzeyi, glikoprotein yapısında kalın bir mukus tabakasıyla kaplanmıştır. Bu mukus tabakasının, intraluminal zararlı ajanların diffüzyonuna karşı bir bariyer oluşturma, mikroorganizmaları içine hapsedme, lokal immun sistemle etkileşme ve gıdaların lümen boyunca rahatça hareket edebilmesi için yüzeyi kayganlaştırma gibi önemli özellikleri vardır. Mukus tabakası esas olarak %95'i sudan, geri kalan %5'i ise müsin glikoprotein molekülleri, tuzlar, immunoglobulinler ile hücrel ve serum makromoleküllerinden meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalarda bu mukus tabakasının, epitelyal yüzeyin hemen üzerini örten kalın ve yapışkan mukus tabakası ve bunun üzerinde yer alan ve çok daha gevşek ve kolayca ayrılabilen gevşek mukus tabakası olmak üzere çok katlı bir yapıya sahip olduğu gösterilmiştir (28). Yukarıda bahsedilen yararlı etkileri gösterebilmesinde mukus tabakasının fiziksel özellikleri önemli rol oynar. Örneğin tüm mukozal yüzeyi kesintisiz olarak kaplayabilmesi için jel yapısında olması gerekmektedir, bunu ise esas olarak yapısındaki sistein aminoasitleri arasındaki disülfid bağları aracılığıyla gerçekleştirir (29). Ayrıca yeterince etkili bir bariyer olabilmesi için belirli bir kalınlığa sahip olması gerekmektedir. Mikroskopik olarak yapılan çalışmalarda, normal bireylerde yapışkan mukus tabakasının mide korpusunda ortalama 80 µm, antrumda ise 154 µm kalınlığında olduğu tespit edilmiştir (30). Mukus tabakasının kalınlığını, mukozal sentez hızı ile lüminal enzimler, mukolitik özelliği olan ilaçlar veya sürtünme sonucunda ortaya çıkan yıkımı arasındaki denge belirler. Mukus tabakasının bu önemli yararlı etkileri olmasına karşın, aynı zamanda HP 'nin intraluminal yüksek asidik ortamdan uzak, rahatça yaşayabilmesine olanak veren bir ortam özelliğine de sahiptir. Gastrik kolonizasyondan sonra HP 'nin büyük bir kısmı mukus tabakası içinde epitelyal yüzeye yakın bir bölgede yerleşir.

3. Üreaz enzimi: Üreaz yaklaşık 540 kDa mol ağırlığında heksamerik bir moleküldür. Sitoplazmik metalloenzim olan üreazın nikel iyonlarına gereksinimi vardır. Gastrik kolonizasyonunun başlangıç döneminde üreaz aktivitesinin koruyucu rolü önemlidir. Mide mukozasındaki asit ortamda bu bakterinin canlı kalabilmesi yüksek düzeyde üreaz enzimi yapılmasıyla ilgilidir. HP üreaz enziminin etkisiyle üre, amonyak ve karbondioksite parçalanır. Amonyak Hidrojen(+) iyonları akseptörü olduğundan midede lokal pH artar (27). Yapılan pek çok çalışmada amonyağın mide epitel hücrelerinde morfolojik ve fonksiyonel değişmelere neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca amonyak bakteriyel adezyonu arttırmakta ve komplemanı inaktif hale getirmektedir. HP 'nin üreaz aktivitesi, mononükleer hücre aktivasyonu ve inflamatuvar sitokin üretiminde güçlü bir uyarıcıdır (31).
4. Adherans faktörleri : HP 'nin spesifik olarak gastrik tip epitele bağlanmasına doku tropizimi adı verilir ve bu bakterinin hücre veya mukus yenilenmesi esnasında lümene dökülmesine engel olmaya yarar. HP çok sayıda değişik yüzeyel komponentler aracılığıyla gastrik epitelyal hücrelere sıkıca bağlanabilmektedir. Bunların arasında en iyi bilineni, fukozillenmiş Lewis B kan grubu antijenine bağlanan 78 kD ağırlığındaki dış membran proteindir (BabA). Bunun yanında diğer birçok Hop protein ailesine dahil adhezinler de bakterinin epitelyal hücrelere bağlanmasına aracılık eder. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda özellikle BabA aracılığıyla oluşan adhezyonun, HP 'ye bağlı gelişen hastalıklarda önemli rolü olduğunu ve hastalığın şiddetini belirleyebileceğini düşündürmektedir ancak değişik çalışmalara ait sonuçlar çelişkilidir (32).
5. Katalaz ve Superoksid Dismutaz: HP 'nin kendini savunma amacı ile geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz üretmesidir. Bu iki enzim, HP'nin, nötrofillerin fagositik vakuolünde yok edilmesini önlemektedir. SOD, süperoksiti hidrojen peroksite dönüştürür, katalaz da hidrojen peroksiti, oksijen ve suya parçalar. HP 'nin oksidaz aktivitesi

de vardır. Bu enzim, HP için yaşamsal önem taşımaktadır. İnfekte bireylerin, lamina propriasında görülen kronik inflamasyonlu alanda, HP 'ye karşı IgM, IgA, IgG, lenfosit ve plazma hücrelerinin bulunmasına rağmen, HP korunma özellikleri ve yaşam koşulları nedeni ile konağın savunma sisteminden kaçmaktadır. Bu nedenle, kronikleşen inflamasyonun yanı sıra, HP de yaşamına devam etmektedir (1).

### **Doku Hasarlanmasından Sorumlu Olan Virulans Faktörleri:**

1. Lipopolisakkarid : Diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi, HP 'nin hücre duvarında da endotoksin özelliğine sahip lipopolisakkaridler bulunmaktadır, ancak bunların etki gücü son derece zayıftır.
2. Lökosit çağırıcı ve aktive edici faktörler: HP 'nin hücre duvarında lipopolisakkaridlerin dışında çok sayıda kemotaktik özellikleri olan, solubl yüzey proteinleri bulunmaktadır. Bu kemotaktif faktörler sayesinde monosit ve nötrofiller lamina propriada toplanarak aktive olurlar.
3. VacA (vacuolating cytotoxin): HP 'ye ait virulans faktörlerinin en önemlilerinden biri VacA'dır. HP suşlarının hepsinde VacA geni bulunmasına karşın, bunların sadece %50'sinde aktif toksin sentezlenebilmektedir. Sekrete edilen bu toksin gastrik epitelyal hücre membranlarına girerek burada hegzamerik yapıda anyon selektif, voltaja bağımlı bir kanal meydana getirir. Bu kanal aracılığıyla, HP 'nin yaşaması için gerekli olan hücre içi bikarbonat ve organik anyonların epitel hücresi dışına çıkarak bakteriye ulaşması sağlanmış olur. VacA aynı zamanda mitokondrial membranlara yönelerek sitokrom C'nin salgılanmasına ve bunun sonucunda asidik vakuollerin oluşmasına ve hücrede apoptozise neden olur. Buna rağmen bu toksinin patojenik rolü halen tartışmalıdır. VacA negatif mutant HP suşları hayvan modellerinde kolonize olabildikleri gibi, tersine enfekte bireylerde vacA genleri inaktif olan HP suşları izole edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak VacA toksininin bakterinin kolonizasyonu için zorunlu olmadığı fikrine varılmıştır (33).

4. CagA (cytotoxin-associated antigen) : HP suşlarının %50-90'ında CagA proteini üretilir. IL-8, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proinflamatuvar kemokinlerin sekresyonunu uyaran CagA proteini sitotoksik özelliğinin yanısıra epitele bağlanmada da rol oynar. CagA proteini Tip IV sekresyon sistemi yardımı ile hücre dışı ortama salınır. Yapısındaki fosforillenmiş tirozin rezidüleri mide epitelinde bakterinin bağlanma alanlarındaki proteinlerin fosforilasyonuna neden olarak sitokinlerin salınımını indükler. CagA negatif mutant suşlarla yapılan çalışmalarda epitel yüzeyindeki adeziv proteinlerin fosforillenmesi gerçekleşmez. Xiang ve arkadaşları HP suşlarını VacA ve CagA proteinlerini sentez edebilme yeteneklerine göre iki ana gruba ayırmayı önermişlerdir (34):

- Tip I: Tüm HP suşlarının %56'sını oluştururlar. Bu tür bakteriler hem biyolojik olarak aktif VacA'yı hem de CagA'yı ekspresse ederler. Bu tür suşlarla enfekte olan bireylerde çok daha yoğun bir inflamatuvar yanıt ile beraber çok daha sık peptik ülser ve muhtemelen gastrik kanser görülmektedir.
- Tip II: HP suşlarının %16'sı bu grup içinde yer alır. Bu tür bakterilerde “cag pathogenicity island (cag-PAI)” tamamen yoktur ve inaktif VacA üretimi mevcuttur. Bu tür bakteriler ile beraber peptik ülser ve gastrik kanser gelişme olasılığı kesin olmamakla birlikte belirgin olarak düşüktür. Bu iki ana grup dışında VacA'yı kısmen ekspresse eden ve “cag pathogenicity island (cag-PAI)” kısmen silinmiş ara formlar da bulunmaktadır.

5. OipA (outer membrane inflammatory protein): OipA, “cag pathogenicity island (cag-PAI)” ile birlikte bulunan bir dış membran proteindir. “cag pathogenicity island (cag-PAI)” ile beraber OipA'nın bir arada bulunması daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı neden olur.

6. HspA ve HspB (heat shock protein'leri) : HP iki farklı heat shock proteini sentezler (HspA ve HspB). Bunlar yüksek derecede antijenik olmasına karşın, patogenezdeki rolleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.
7. 7-Thioredoxin (CD-59): HP suşları proteinleri disülfid bağlarından keserek denatüre eden thioredoxin enzimine sahiptir. Bu enzim sayesinde mukus tabakası içerisindeki münleri ve daha da önemlisi konakta sekrete edilen nonspesifik ve spesifik Ig'leri (IgA, IgG ve IgM) denatüre ederek immün defanstan korunurlar (14).
8. 8-IceA: Bu gen genetik yapı bakımından restriksiyon endonükleaza benzer. Allel varyantları IceA1 ve IceA2'dir. Ice A1 sıklıkla PÜ 'lü hastalarda gösterilmiştir(35).

Histopatolojik hasar: Epitel hücre yüzeyindeki reseptör yapılar ve intrapitelyal aralıklardaki bağ doku reseptörlerine tutunan bakteri cagA patoloji gen adası tarafından kodlanan proteinler ve amonyağın da yardımı ile hücre yüzeyi ve bağ dokuda hasar oluşturmaya başlar. Hücrelerde vacA/cagA 'ya bağlı vakuolizasyon ve 57 ve 42 kDa'luk iki yüzey proteini katkısı ile mukozal bütünlükte bozulma olur. Bu proteinler plazminojeni plazmine çevirerek bağ doku matriksteki kollagen ve fibronektin yapıyı çözerler. Bakteriler bu yarıklardan fagositik hücrelerinde yardımı ile submukozaya kadar inebilir. Bu invazyon değildir. Yüzeydeki alkalen mukus sekrete eden hücrelerdeki hasar, bezlerdeki asit sekrete eden hücreleri aktive eder. Hücre nekrozu kontrolsüz proliferasyonla tamir edilmeye çalışılır ve atrofi başlar.

İmmunolojik hasar: Epitel yüzeyi ile temas eden HP hücrede timidin kinazı aktive eder. Bu nükleer transkripsiyonal faktörü ve akut faz cevap proteinlerini kodlayan gen bölgesini uyararak IL-8 gibi proinflamatuvar proteinlerin sekresyonunu başlatırlar. IL-8'in etkisi ile submukozada yer alan kılcallardan lamina propriaya kemotaksis ile nötrofil ve lenfosit göçü başlar. IL-6, IL-7, IL-12 ve IL-15, MCP-1 ve GRO-a gibi mediatörler salınır. B ve T lenfositler uyarılır. Spesifik hücresel ve humoral immün cevap başlar. IL-12, Naturel Killer (NK) hücrelerini uyararak IFN-

gama üretimini başlatır. IFN-gama etkisi ile epitel hücreler HLA-DR ve HLA-B27 eksprese ederler. Bu hücrelerle veya NK ile temas eden Th0 hücreleri blastojenik transformasyonla Th1 hücelere dönerler. Th1 hücre popülasyonundaki artış gastrin ve pepsinojen artışını sağlar. Otoimmünite gelişir. Doku hasarı ve atrofi artar. İmmün cevap kesinlikle eradikasyonu sağlamaz. Çünkü bakterinin lipopolisakariti düşük immunojendir. Lewis antijenleri konak Lewis antijenleri ile homologtur ve faz varyasyonları ile konağa adapte olabilir, amonyak ve thioeredoxin bakteriyi korur. Buna karşılık bakteriyel antijenleri ile homolog olan Lewis antijenleri dışında epitel hücreye ait diğer homolog proteinlerde otoimmün cevabın hedefi haline gelir (14,38).

İnflamasyon ve Karsinogenez: HP ' nin oluşturduğu kronik gastrit, gastrik karsinoma gelişimi için bir risk faktörüdür. Ayrıca intestinal metaplazi ve atrofik gastrit HP infeksiyonu ile birlik olup gastrik kansere yol açan diğer iki patolojik etkidir. Gastrik karsinoma gelişimi ile ilgili bir hipoteze göre bakteriler nitrattan nitrit oluşumunu azaltmakta ve karsinojenik nitrozamin oluşumuna yol açmaktadır. Diğer bir mekanizma ise kronik inflamatuvar hücrelerin süperoksid ve nitrooksid oluşturarak karsinojenik nitrozamin oluşumuna yol açmalarıdır. Bugünkü kabule göre kronik gastrit intestinal metaplaziye yol açmakta bu da malign değişime uğramaktadır. Son gelişmelere göre HP eradikasyonu bu süreci durdurmakta ve bu olaylar zincirinde anahtar rol oynamaktadır (19).

### **2.1.8.TANI**

HP infeksiyonu tanısında çok sayıda invazif ve non-invazif yöntemler kullanılmaktadır. Mevcut testlerin tümünün kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Bu yüzden tanı amacıyla birden fazla testin birlikte uygulanması oldukça yaygındır.

### **İNVAZİF TESTLER**

Endoskopi sırasında alınan biyopsi örneğinde HP araştırılması temeline dayanan testlerdir. HP aramak ve kültürünü yapmak için endoskopik biyopsi örneği alınacağı zaman bazı kurallara dikkat edilmelidir. Bu kurallar şunlardır:



- Hastalar herhangi bir nedenle antibiyotik kullanıyorlarsa, biyopsiden önce 5–7 gün antibiyotik alımı kesilmelidir.
- Hasta müdahaleden önce, simetidin preparatı almış olmamalıdır.
- İşlemden kullanılacak forseps ve diğer aletler temizlenmeli ve %2 glutaraldehid çözeltisi ile dezenfekte edilmiş olmalı ve dezenfektan kalıntısı kalmamalıdır.
- Lokal anestezi olarak Lidokain seçilmelidir.
- Pılora 3–4 cm uzaklıktaki antrum bölgesinden en az iki biyopsi örneği alınmalıdır (36).

Biyopsi örneklerinde HP şu yöntemlerle aranır:

1. **Histopatolojik inceleme:** Hem gastrite hem de HP 'ye tanı konulabilmektedir. Bu bakımdan çok değerlidir. Hızlı ve ucuzdur. Whartin –Starry gümüşleme yöntemi, akridin oranj boyaması az sayıda bakteri varsa yararlıdır. Hematoksilin-eosin klasik doku boyasıdır. Giemsa ile doku ve bakteriler görülür. Gram boyama kolay, pratik ve başarılı bir yöntemdir. Biyopsi materyali lam üzerine ezilir, yayılır ve boyanır. Histopatolojinin HP tanısında duyarlılığı %93–99, özgüllüğü %95-99'dur (36).
2. **Kültür:** En güvenilir yöntemdir ve antibiyotik duyarlılık testlerine olanak verir. Biyopsiden elde edilen örneklerle antibiyotik içeren kültür ortamlarında HP üretilmektedir (Antibiyotikler mide florasının ortamda çoğalmasını engellemek içindir). Bunun için Skirrow medyumları ve non selektif bir medyum olan çukulata agar gibi zenginleştirilmiş besiyerleri kullanılabilir. Materyal 35 °C'de 2-5 gün inkübe edilmelidir. Ortam nemli olmalı ve %5 oranında oksijen bulunmalıdır. Kıvrık veya S şeklindeki organizmanın katalaz ve üreaz aktivitesinin olması bize elimizdeki organizmanın HP olduğunu gösterir. Zor ürer ve çevre koşullarından olumsuz etkilenir. Üreme yoksa “HP yoktur” demek doğru değildir. Özgüllüğü %100'dür, ancak duyarlılığı %77-92'dir(36, 38).

Dışkı örneğinin de kültürü yapılır. Dışkı florası içinden HP 'yi izole etme şansı düşüktür. Özgüllük %100, duyarlılık %30-50'dir (36).

3. **Üreaz Testleri:** Biyopsi örneğinin üreaz testi (örneğin CLO- Campylobacter like organizm test) , HP' nin yaptığı üreazın ortamdaki üreyi parçalaması ve oluşan amonyak ve bikarbonatın pH'ı yükseltmesi ve bunun bir indikatör ile gösterilmesine dayanır. Biyopsi örneği Christensen besiyerine, Stuart üre testi solusyonuna veya %10 üre ve %1 fenol kırmızısı solusyonuna konur ve renk değişikliği gözlenir (36, 38). Hızlı üreaz testlerinin özgüllüğü %98, duyarlılığı %93–97 oranındadır(36). Yersinia enterocolitica ve Proteus vulgaris gibi üreazı olan bakterilerin varlığında karışıklık doğabilir. Fakat HP varlığında üreaz testi 1 saat içinde olumlu sonuç verir, diğer bakterilerde ise 12 saat gerekir (36).
4. **Antimikrobiyal ajanlara duyarlılığı:** HP 'de antimikrobiyal duyarlılığı belirlemek için E-test ve agar dilüsyon metodları önerilmektedir. Polimiksin B'ye (300 IU disk) suşların %95'i dirençlidir. Nalidiksik aside (30 mg disk) suşların %86'sı dirençli, sefalotine (30 mikrogram disk) ise duyarlıdır. Bu özellik Campylobacter ve Helicobacter suşlarının ayırımında kullanılmaktadır. HP, penisilinlere, sefalosporinlere, tetrasikline, eritromisine, aminoglikozidlere ve nitrofurantoina duyarlıdır. Bu bakteri genellikle metranidazole duyarlıdır. Fakat bazı bölgelerde %50'ye ulaşan direnç oranları bildirilmiştir. Bizmut bileşiklerine duyarlıdır.

## NONİNVAZİF TESTLER

Günümüzde non-invazif testler olarak üre solunum testi, serolojik testler, dışkı testleri ve son zamanlarda sık kullanılan PCR 'dir.

1. **Üre solunum testi:** Oral yolla alınan radyoaktif işaretli ürenin HP 'nin yaptığı üreaz enzimi ile parçalanması sonucu açığa çıkan CO<sub>2</sub>'in ekspiryum havasında saptanması esasına dayanır. C13 ve C14 ile işaretli üre kullanılır. Üre solunum testleri, her yerde uygulama olanağı olmayan ancak non-invazif, kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren testlerdir. Ancak C14, radyoaktif bir izotopdur.

Bu nedenle gebelerde ve çocuklarda önerilmemektedir. C13 üre solunum testi ise kütle spektrometrisi gerektirdiği için pahalı olup, bazı merkezlerde kullanılabilir. Bu testler HP infeksiyonu tanısı ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllüğü %90'nın üzerindedir. (11)

2. **Serolojik Testler:** HP 'ye karşı oluşan antikor cevabının tespiti esasına dayanır. Bu bakteri ile oluşan infeksiyonlarda IgG ve IgA antikorlarının katıldığı sistemik ve lokal bağışık yanıt gelişir. Antikorlar infeksiyona karşı koruyucu olmaktan çok tanı değeri taşımaktadır. Antikorlar hemaglutinasyon, aglutinasyon, komplemen fiksasyon, indirekt immunofloresans ve ELISA ile belirlenir. En yaygın kullanılan yöntem ELISA'dır. ELISA kitlerinde cagA, hspA, hspB, üreaz alt grupları antijen olarak kullanılmaktadır. Kullanılan antijene göre duyarlılık ve özgüllük % 80–100 arasında değişmektedir (11, 39). Serolojik yöntemler, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır. Başarılı tedavi edilen olgularda IgG cevabı azalırken, nükslerde tekrar yükselir. Tedavi öncesi antikor titreleri saptanmalı ve tedaviden altı ay sonra kontrol edilmelidir. Bu süre sonunda titrenin %50 oranında düşmesi tedavinin etkin olduğunu gösterebilir. Bu testler epidemiyolojik çalışmalar için daha uygundur (11,36).

3. **Dışkı Testleri:** HP, PCR ve kültür yöntemi ile enfekte kişilerin dışkı örneklerinden izole edilmiştir. Fakat bu her zaman mümkün olmamaktadır. Dışkı örneğinde mikroorganizmanın varlığının bilinmesi, bakteri antijenlerinin dışkıda tespit edilmesi esasına dayanan yeni bir non-invazif tanı yönteminin geliştirilmesi olanağını sağlamıştır. Bu test, insan dışkısında HP antijenlerinin ELISA yöntemiyle aranması esasına dayanır. Piyasada, bu amaca yönelik geliştirilmiş ELISA testleri mevcuttur. Bu tanı yöntemi, semptomatik hastalarda HP infeksiyonunun tanısı ve tedavi sonrası yanıtın izlenmesi amacıyla kullanılabilir. Bu testte taze veya dondurulmuş dışkı örnekleri kullanılmaktadır. Dışkı örnekleri için özel bir taşıma ve saklama ortamına gerek yoktur. Alınan örnek geciktirilmeden test edilmelidir. Eğer test hemen yapılamayacaksa, dışkı

örneği 2–8 °C’ de 3 gün ya da -20 °C ile -80 °C arasında alışılıncaya kadar saklanabilir. Örnekler en fazla iki kez dondurulup çözülebilir. Kullanımı kolay, ucuz ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir. Bu test uzman bir ekip ve pahalı cihazlar gerektirmediği için her laboratuvarında rahat bir şekilde uygulanabilir. Hamilelerde ve çocuklarda kolaylıkla uygulanabilen bir testtir. Eradikasyon tedavisinin tamamlanmasından 4 hafta sonra bu test önerilmektedir (40, 41).

4. **Moleküler Yöntemler:** HP infeksiyonu çalışmalarında amplifikasyon ve hibridizasyon tekniklerinin kullanıldığı çok sayıda moleküler yöntemler vardır. Bunlar biyopsi örneklerinde HP ’nin hızla saptanması veya biyopsi dışı örneklerde epidemiyolojik amaçlarla HP ’nin araştırılması amacıyla kullanılmaktadır. Bu yöntemler diğer tanı yöntemleriyle kesin sonuç alınamayan vakalarda ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde çok yararlıdır. Son yıllarda mide biyopsi örnekleri ve diğer biyolojik örneklerde (tükrük, diş plağı, dışkı v.b.) HP saptanmasına yönelik kantitatif PCR yöntemleri geliştirilmiştir (39). Moleküler yöntemler ile mikroorganizmanın moleküler tiplendirilmesi yapılabilir. Böylece aynı hastadan tedaviden önce ve sonra elde edilen HP suşları tiplendirilerek reinfeksiyon ile nüks ayırımı yapılabilir.

### **2.1.9.TEDAVİ**

Bugün PÜ hastalığının tedavisinde en geçerli olan uygulama, aktif veya remisyonda oluşuna bakılmadan tüm infekte peptik ülserlerde HP ’nin ortadan kaldırılmasıdır. PÜ hastalığında HP ’nin eradike edilmesiyle ortaya çıkan en önemli sonuç, tedavi görenlerde ülser nüksünün son derece düşük olmasıdır. PÜ hastalığının tedavisinde HP eradikasyonu için en sık kullanılan kombinasyonlar; proton pompası inhibitörü ve/veya bizmut tuzlarına iki antibiyotik eklemekle elde edilen üçlü tedavi rejimleridir. Ancak, hastaların önemli bir kısmında kombine tedaviler başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Uluslararası konsensus raporlarında da yer alan bu kombine rejimlerle 1990’lı yılların sonlarına kadar %98’lere kadar çıkan eradikasyon başarısı, özellikle HP’ye bağlı patolojinin sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde 2000’li yıllarda %40-50’lere kadar gerilemiştir (42). Tedavi başarısızlıkları;

hastanın yaşı, sigara kullanımı, tedavi öncesi midedeki bakteri yükü, bakterinin genotipi ve PPI'lerinin etkinliği ile ilişkili olarak konak p450 sitokrom enzim polimorfizmi gibi nedenlerin yanı sıra hastanın ilaç uyumu gibi ek nedenlere bağlanmaktadır(43). Ancak, tedavi başarısızlıklarının büyük bir kısmı ilk seçenek antibiyotiklere karşı primer veya sekonder direnç nedeni ile ortaya çıkmaktadır(44). Bu bağlamda klaritromisin ve metranidazole karşı gelişen direnç, bütün dünyada giderek artmaktadır (45). Hasta oranının dünya ortalamasının altında olduğu Batı Avrupa ülkelerinde bile klaritromisine direnç %15'lere, metranidazole direnç ise %11-70'lere kadar ulaşmıştır. Ancak antibiyotik duyarlılığını tespit amacı ile yapılan çok sayıdaki çalışmanın metaanaliz sonuçları, direnç tespitindeki yöntemlerin standardizasyonunda problem olduğunu, klaritromisine direncin, prediktif değer taşımaya rağmen, amoksisilin ve metranidazole karşı invitro şartlarda tespit edilen direncin prediktif değerinin olmadığını ve tedavi başarısını çok fazla etkilemediğini de ortaya koymuştur. Bu nedenle, bölgesel sonuçlar yaratabilmek ve direnç gelişimini izleyebilmek için, hastalardan izole edilen bütün suşlarda, bütün antibiyotiklere karşı direnç tayini yerine, tedavi başarısızlığı görülen hastalardan elde edilen izolatlarda ve ilk tedavi alan hastalardan randomize seçilmiş izolatlarda klaritromisin başta olmak üzere ilk seçenek antibiyotiklere karşı direnç tayini yapmanın ve tedaviyi bu sonuçları dikkate alarak düzenlemenin faydalı olacağı sonucuna varılmıştır(46).

HP infeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca üç grup altında toplanabilir:

- I. Bizmut tuzları: Bu grupta ranitidin bizmut sitrat, bizmut subsalisilat, koloidal bizmut subsitrat yer alır. Direkt bakterisidal etkilidirler. Bizmut, bakteri duvarına presipite olarak bakteriyi tuttuğu epitelden ayırır. Bizmut tuzlarına karşı direnç gelişemez, ayrıca antibiyotiklere karşı direnç gelişmesini önlerler. Gastro-intestinal rahatsızlık, deride döküntü, baş ağrısı gibi yan etkilerinin yanı sıra dışkı rengini siyaha boyama, dil-diş etinde geçici siyahlaşmaya neden olurlar.

II. Proton-pompa inhibitörleri (PPI): Parietal hücrelerden asit sekresyonunda rol oynayan asit pompası veya proton pompası olarak da isimlendirilen  $H^+/K^+$  ATPaz enzimini inhibe ederler. Ancak PPI alanların %70'inde geceleri ilacın yetersiz kaldığı, pH 'ın asidik olduğu (<4) bilinmektedir. Buna “nocturnal acid breakthrough” adı verilmektedir. Böyle bir durumda tedaviye geceleri  $H_2$  reseptör antagonistleri ( $H_2RA$ ) eklenmelidir. Proton pompa inhibitörlerinin HP pozitiflerde negatiflere göre daha etkili oldukları ve asiditeyi geceleri daha iyi kontrol ettikleri gösterilmiştir. HP üreaz aktivitesi ile oluşan amonyum PPI'lerin gastrik pH'yı artırma yeteneğine yardımcı olur. Başlıca PPI'ler omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantaprazol, rabeprazoldür.

III. Antibiyotikler: HP, amoksisilin, makrolit, nitrofurantoin, tetrasiklinler ve aminoglikozitler gibi pek çok antimikrobijale in vitro duyarlı olmakla birlikte, bu ilaçların in vivo etkili olacağı anlamına gelmez (50). Bunun en önemli nedenlerinden biri de antibiyotiğin asidik pH'ya dayanıksız olması gelmektedir. Antibiyotikleri ilk kez kullananlarda bile direnç (primer direnç) söz konusu olabilir. Özellikle metronidazol için primer direnç oranları %30-40 arasında bildirilmiştir. Bu oranlar ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olarak değişebilmektedir. Afrika ve Asya'daki gelişmemiş ülkelerde %70-90 gibi yüksek oranlar bildirilmektedir. Jinekolojik veya parazitik infeksiyonlarda en sık kullanılan ilaçlardan biri olan metronidazollerin daha önce kullanımına bağlı olarak da sekonder direnç gelişebilir. Klaritromisine karşı %2-10, amoksisiline karşı ise nadiren primer direnç gelişebilir (44). Tedavide en fazla kullanılan antibiyotikler :

- Klaritromisin: Etkinliğini kanıtlamış bir ilaçtır. Asit ortamda en stabil makrolittir. PPI ile birlikte kullanıldığında antral mukoza ve mukus tabakasına daha iyi konsantre olur.
- Eritromisin ve azitromisin daha az etkili oldukları için tedavide önerilmezler.

- Metronidazol: Mikro-aerofilik mikro-organizmalara karşı selektif toksisite gösterir. İndirgenmiş formu HP 'ye karşı sitotoksiktir. Asidik pH'ya bağımlı değildir.
- Amoksisilin: Bakterisidal etkili, aside dayanıklı semisentetik bir penisilindir. Etkinliği pH'ya bağımlıdır. Alkali ortamda minimal inhibitör konsantrasyonu düşer, yani etkinliği artar.
- Tetrasiklin: Aktivitesi asiditeden etkilenmez. Ucuz bir ilaçtır. Direnç gelişimi nadirdir.

Bakterinin midede mukus tabakası altında canlı kalabilme yeteneği ve ilaçlara karşı direnç geliştirebilmesi gibi nedenlerle tek bir ilaçla tedavi günümüzde artık önerilmemektedir. Daha önceleri klaritromisin ile yapılan monoterapide eradikasyon oranları %40-50 arasında bildirilmiştir. Antibiyotiğe bir PPI veya bizmut tuzu eklenerek yapılan ikili tedaviyle de başarı oranı düşüktür (%20-60) ve sıklıkla nüks görülür. Günümüzde artık eradikasyon için iki antibiyotiğe bir PPI veya bizmut tuzu eklenerek yapılan üçlü tedavi önerilmektedir (50,51) .

-Lansoprazol (2x30 mg) veya omeprazol (2x20 mg) +Klaritromisin (2x500 mg)+ Amoksisilin (2x1 g) veya metronidazol (2x500 mg)

veya

Ranitidin bizmut sitrat (2x400 mg) +Klaritromisin (2x500 mg) veya metronidazol(2x500 mg) +Amoksisilin (2x1 g) veya tetrasiklin (4x500 mg)

Üçlü tedavi ile %90'nın üzerinde eradikasyon sağlanabilmektedir. Tedavi süresi olarak yapılan çalışmalarda 14 günlük sürenin yeterli olduğu gösterilmiştir. Tedaviye yanıt alınamamasının belli başlı nedenleri ilaç yan etkileri veya hasta uyumsuzluğu nedeniyle ilaçların uygun bir şekilde alınmaması ve ilaca karşı direnç gelişmesidir. Yanıt alınamayan durumlarda direnç gelişimi göz önüne alınarak tedavi modifikasyonu yapılırken farklı bir antibiyotik seçilmesine dikkat edilmelidir. Yanıt vermeyen olgularda dördümlü tedavi önerilmektedir. Bunun için bizmut subsalisilat + klaritromisin

(veya tetrasiklin) + amoksisilin (veya metronidazol) + PPI (veya H<sub>2</sub>RA) kullanılır. PPI'li kombinasyon 14 gün, H<sub>2</sub>RA'li kombinasyon ise 28 gün uygulanır.

Tedavi sonrası izlem: HP eradikasyonu kararını vermede pek çok faktör dikkate alınmalı, hasta tedaviden sonra da bazı riskli hastalıklar açısından takibe alınmalıdır. Daha önce PÜ 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 HP testi ile kontrol edilmelidir. Tedaviden bir ay sonra yapılan incelemelerde bakterinin gösterilememesi eradikasyon olarak tanımlanır. Ancak bazı olgularda tam eradikasyon sağlanamayıp, bakterinin suprese olduğu ve kokoid forma dönüştüğü, daha sonra bu formların da normal spiral forma dönüşerek nükslere yol açabileceğinden, tedaviden 3-6 ay sonra da kontrollerin yapılması gerekliliğini önerenler vardır (51).

#### KORUNMA:

HP 'ye karşı aşılama, hayvan modellerinde gerçekleştirilebilmiştir. HP 'nin bağışıklık yanıtına gösterdiği direncin, HP antijenleri ile orogastrik bağışıklamanın yanı sıra, Vibrio cholerae'nın kolera toksini yada E.Coli'nin ısıya labil toksini gibi mukozal adjuvanlar kullanılarak aşılanabileceği gösterilmiştir. Şimdiye kadar başarı ile denenen HP immunojenleri arasında bütün hücre ekstreleri, üreaz, VacA, ve ısı şoku proteinleri vardır. Bağışıklama yalnızca enfeksiyonu önlemede değil, hastalığa karşı tam şifa sağlamada da etkili olduğundan HP enfeksiyonunu ortadan kaldırmada umut verici bir girişim gibi görünmektedir.

Günümüzde immunojen olarak üreazın kullanıldığı klinik denemeler sürmekte, bu çalışmaların sonuçları bilinmemektedir. Fare çalışmaları, üreaz yada iki alt biriminden (üreA ve üreB) birisi ile birlikte uygun bir mukozal adjuvan kullanılarak yapılan bağışıklamanın HP enfeksiyonuna karşı korunma sağlayabileceğini göstermiştir. Bu korunma, hem enzimin doğal biçimde verildiği; hem de katalitik yolla inaktive edilen rekombinan biçiminde verildiği durumlar için geçerlidir (48). Rekombinan üreaz, hem üretimin kolay olması, hem de enfeksiyona karşı korunmada ve hastalık durumunun



şifasını sağlamadaki etkililiği nedeni ile insanlarda kullanılmak için umut verici bir adaydır. VacA ekspresyonu yapan HP suşları, bu proteinin ekspresyonunu yapmayan suşlara göre ülserogenezle daha sık ilişkilidir. Isıya labil enterotoksin ile birlikte saflaştırılmış HP VacA'sı ile orogastrik bağışıklamanın fareleri, VacA + HP suşları ile enfeksiyondan koruduğu gösterilmiştir. E.coli 'de üretilen sitotoksinin doğal antijenitesini korumuş olmasına karşılık, rekombinan protein farelerde, HP 'ye karşı korumada etkili olamamıştır. HP suşlarından yalnızca bir alt grupta VacA ekspresyonu yapıldığı için, HP hastalığına karşı üretilen bir aşıda bileşenlerden birisi olarak VacA kullanmanın yararlılığı tartışmalıdır.

Organizmalarda fizyolojik stres sırasında başka polipeptidleri koruyan hücrel proteinler vardır. HP suşlarında, HspA ve HspB denen GroES ve GroEL olarak bilinen ısı şoku proteinleri ailesiyle homologluğu bulunan iki protein belirlenmiştir. Rekombinan HP HspA ve HspB'sinin H.felis modelinde koruyucu antijenler olduğu bulunmuştur (49). HspA ve HP üre B'si ile birlikte kolera toksini uygulanması da tam hücre uygulandığında elde edilene yakın düzeyde koruma sağlamaktadır. HP HspA'sı, bu GroES homologundaki benzersiz C ucu bölgesine sahip olduğu için, umut veren bir aşıdır. HP'nin yüzey proteinleri yada dışarı verdiği proteinlerde olasılıkla bu organizmanın virulansına katkıda bulunmaktadır ve mükemmel aşı adaylarıdır. Üreaz preparatlarının güvenilirlik ve etkinliğinin denenmesinde hayvan modelleri olarak tavşan, kedi ve maymunların yararlı oldukları gözlenmiştir. Farelerde bağışıklamadan sonra gelişen gastritin taşıdığı anlam, özellikle bu enflamasyonun zamanla iyileşip iyileşmediği henüz bilinmemektedir. Terapötik aşılamada çalışmaları, ÜreB bağışıklamasıyla ilişkili gastrit belirtisi yada belirgin yan etki gözlenmemiştir.

## **2.2.GASTRİT**

Gastrik mukozada görülen inflamatuvar patolojileri içine alan gastrit için, bugüne kadar bir çok sınıflandırmalar kullanılmıştır. Bunlar arasında eroziv, noneroziv ve spesifik, histopatolojik değişikliklerin olduğu sınıflandırma (yüzeyel,diffüz-yada panmukozal, atrofik), morfolojik, topografik (tip A, tip B), patogenez ve/veya klinikle

ilgili sınıflandırmalar gibi değişik klasifikasyonlardan sonra en son olarak da Sydney sistemine göre sınıflandırma yapılmıştır(52).

## SYDNEY SINIFLAMASI

Endoskopik Kriterler:

1. Eritematöz/eksüdatif gastrit
2. Süperfisyal erozif gastrit
3. Erozyone polipoid gastrit
4. Atrofik gastrit
5. Hemorajik gastrit
6. Safra gastriti
7. Yabancı cisime bağlı gastrit

Etyolojiye göre klasifikasyon:

1. Otoimmün gastrit (tip A)
2. Bakteri ile ilişkili gastrit (Tip B)
3. Kemotoksik ajanlara bağlı gastrit (Tip C)
4. Farklı gastrit formları

Lokalizasyona bağlı gastrit:

1. Pangastrit
2. Antral gastrit
3. Korpus gastriti

Gastritin Derecelendirilmesi ( HP , aktivite, inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi varlığına göre):

1. Hafif derece
2. Orta derece
3. Şiddetli derece

Histomorfolojik kriterler

1. Akut
2. Kronik
3. Kronik-aktif gastrit

İlk kez 1947'de Schindler, morfolojik bir tanımlama bildirmiş; kronik gastriti, süperfisiyal, atrofik ve hipertrofik olarak ayırmıştır. 1972' de Whitehead ve arkadaşları kronik süperfisiyal ve kronik atrofik gastrit tanımlamalarının yanında gastrik aktivite ve atrofi derecelendirmesini de yapmışlar, bununla birlikte antrum ve korpus gastritinin özelliklerini bildirmişlerdir. 1973' de Strickland ve Mackay topografik tanımda bulunmuşlar, tip A ve tip B gastriti tanımlamışlardır. 1987' de Kekki ve ark., kronik yüzeysel ve kronik atrofik gastrit kategorilerini yapmışlardır. Correa, 1980'de etyopatogenetik olarak ve 1988'de de atrofik ve non atrofik gastritlerin özelliklerini daha detaylı vermiştir (52). 1990' da Sydney Klasifikasyon sistemi ile gastrit etyopatogenezinde artık HP 'nin varlığı da dikkate alınmış ve gastrik patolojiler, histopatolojik ve endoskopik olarak 2 grupta toplanmıştır (52,53). Bu sistemde gastritler, akut, kronik ve spesifik formlar olarak klasifiye edilmiştir.

**Histopatolojik değerlendirme;** morfolojik, topografik ve etyolojik olarak incelenmiştir.

**1-Morfolojik değerlendirme:** Akut gastrit; sıklıkla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) , aspirin, alkol, radyasyon gibi sebeplere bağlıdır. Endoskopik olarak

ödem, peteşi veya submukozal kanamalar, küçük erezyonlarla karakterizedir. Normal gastrik mukozada seyrek olarak dağılmış mononükleer hücre, lenfosit ve plazma hücresi içerir. Korpusta bulunan glandların tabanında bazı küçük lenfosit topluluklarına rastlanabilir. Nötrofiller ise gözlenmez. Akut gastritte ise, lamina propriaa ağırlıklı olarak nötrofillerde artma gözlenir. Histolojik olarak, hiperemi, ödem, polimorf nüveli lökositlerin infiltrasyonu ile karakterizedir (52, 53).

Kronik gastrit; gastrik mukozanın lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltrasyonunu yansıtır. Kronik gastritte atrofi varlığı, intestinal metaplazi varlığı, aktivite derecesi ve HP varlığı gibi çeşitli morfolojik özellikler vardır. Kronik gastritin etyolojik sebepleri arasında en çok üzerinde durulan neden HP ' dir. HP yoğunluğunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi; gastrik mukozada olmaması, hafif olması, orta yada şiddetli olarak bulunması şeklinde değerlendirilmektedir. Gastrik aktivite terimi ise, lamina propria ve/veya intraepitelyal bölgedeki nötrofil infiltrasyonunu anlatır. Aktivite derecelendirilmesinde de, hafif, orta, şiddetli tanımları kullanılır. Prognostik açıdan en önemli değişken gastrik glandların kaybolmasını ifade eden atrofidir (53,54).

2-Topografik değerlendirme: Antral gastrit-Korpus gastriti-Pangastrit

3-Etyolojik değerlendirme: İdiopatik, HP 'ye bağlı, otoimmün ve ilaca bağlı gastrit.

**Endoskopik değerlendirme;** Mide mukozası, normalde pembe renkli, uniform olarak düzgün bir yüzeye sahiptir. Korpus mukozasında çapı 5mm'yi geçmeyen kaba pililer (rugae) bulunmasına karşın antrum mukozası genelde düz, bazen 1-2 kıvrım bulunabilir, eksuda bulunmaz. Enflamasyonda ise, ödem, eritem, eksüdasyon, erezyon, rugal hiperplazi ve atrofisi, vasküler paternde belirginleşme, nodularite, intramural kanama odakları olabilir (52).

**Helicobacter Pylori - Gastrit ilişkisi:** HP 'yi ağız yoluyla alan iki gönüllü de akut enflamatuvar gastrit geliştiğinin gözlenmesi , domuzlarda yapılan çalışmalarda kronik enflamasyon ve insandaki kronik aktif gastrite benzeyen bir histolojik tabloya HP 'nin eşlik ettiğinin gösterilmesi, HP 'nin tedavi ile tümünün ortadan kaldırıldığı olgularda

gastritin iyileştiğinin tespiti, HP 'nin gastrite yol açtığını destekleyen bulgulardandır (55). HP 'nin gastrik dokuda yaptığı hasara ilişkin immunolojik ve patolojik deliller mevcuttur. HP ; direkt ve indirekt yollarla gastrik mukozal hasara yol açar (56). HP enfeksiyonunda mide epitel hücrelerinde çok sayıda enflamasyon mediatörünün açığa çıktığı saptanmıştır. HP ile kolonizasyonu takiben bakterinin salgıladığı kemotaktik proteinlerinde etkisiyle çok sayıda nötrofil ve lenfosit enfekte mukozal alana toplanırlar. Mononükleer hücreler, interlökinler (IL-1 $\alpha$ ,IL-8), TNF $\alpha$  ve serbest oksijen radikalleri salgırlar (56). Deneysel çalışmalarda enfekte mide epitel hücrelerinde saatler içinde nötrofil kemotaksisini sağlayan IL-8'in arttığı gösterilmiştir. Toksik oksidatif radikaller ve proteolitik enzimler gastrik mukozal hasarı oluştururlar. HP , mide mukozasında HP 'nin hem korpus, hem de antrum bölgesinde yerleşmesine karşın, HP (+) gastritler en sık antral kronik gastrit olarak antrumda daha belirgindir. Asid salgılayan bölümün mikroorganizmaya dirençli olduğu düşünölmektedir (55). Antrumdan yukarı doğru geçerek korpusu ve gastrik metaplazili alanlar varsa da duodenuma da yayılır. Mukozaya ait epitelyal hücrelerin yerinin goblet hücreleri, intestinal tip absorptif epitel hücreleri, hatta paneth ve endokrin hücrelerden oluşan intestinal epitele dönüşümü ile karakterize olan intestinal metaplazili alanlarda HP bulunmaz. HP, genellikle yamalı tarzda dağılım gösterir. Biyopsi örneklerinde mukozal hücrelerde normal yapının kaybolması, hücrelerin balone ve düzensiz olarak dizildiği ve mukus içeriğinin azaldığı bununla birlikte lamina proprianın kronik inflamasyon hücreleri ile infiltre olduğu gözlenir. Elektron mikroskopisi ile yapılan incelemelerde mukus hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların kaybolduğu, mikrovillusların ve bazellerindeki hücresel yapısının bozulduğu saptanmıştır (57).

HP eradikasyonu ile gastrit bulgularında düzelme, HP enfeksiyonunun nüksü ile gastrit şiddetinde artış olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada HP eradikasyonu sağlanan hastaları 1 yıl izlemişlerdir. Tedaviye cevap veren hastalarda nötrofilik infiltrasyonun 6 haftada, mononükleer infiltrasyonun ise 6 ay içinde kaybolduğunu gözlemişlerdir. 1 yıl sonunda tedaviye cevap veren hastalardan alınan korpus biyopsilerinde normal bulunup antral biopsilerin %50'sinde gastritin kaybolduğu, kalan %50'sinde gastritin hafif derecede devam ettiği saptanmıştır (57).

Gastrik patolojide HP'nin rolü esas olmasına rağmen, gastritin erken safhalarındaki bilgiler göreceli olarak azdır. Enfeksiyonun başlangıcında genellikle subkliniktir. Başlangıçta antrum ve korpustaki akut gastritle birlikte hipoklorhidri vardır. Akut inflamasyon, 2-4 hafta içinde korpusta geriler. Antrumda ise kronik inflamasyon yerini alır. Nötrofil polimorfizmin değişen sayıları geride kalır ve gastritin aktivitesini yansıtır. Hastaların küçük bir kısmında HP , kendiliğinden elimine olur ve mide normale döner. Diğer hastalarda enfeksiyon sürekli, fakat gastrit korpusta normal yada minör bir inflamasyonla antrumda sınırlı kalır. Bu durum çoğunlukla diffüz antral gastriti yansıtır. Bu gruptaki hastalarda enfeksiyon progresivdir, multifokal gastrit vardır, korpus gastriti ile birlikte eşit şiddette veya antrumdan daha kötü görülür.

Gastriti başlatıcı faktör HP enfeksiyonudur, erken progresyonu ise bakterinin persistansına bağlıdır. Atrofinin, gelişiminde ise HP dışında genetik, çevresel faktörler (diyet, tuz kullanımı, ilaçlar, sigara,alkol alışkanlıkları) gibi nedenlerin varlığı ön plana çıkmaktadır.

### **2.2.1.KLİNİK BULGULAR**

HP gastriti genellikle asemptomatik olup, bazen epigastrik ağrı, nadiren bulantı, kusma, anoreksia ve kilo kaybı gibi semptomlar görülebilir. Semptomlar, kronik HP gastritine bağlı peptik ülser, gastrik karsinoma ve MALT lenfoma gibi komplikasyon gelişince daha belirgin hale gelir.

Otoimmün gastritlerde ise klinik bulgular, şiddetli gastrik atrofi sonucu İntrensek Faktör (İF) eksikliği sonucu, kobalaminin absorpsiyon eksikliğine bağlıdır. Hastalık sinsi başlar ve yavaş bir şekilde ilerler. Kobalamin eksikliğine bağlı, nörolojik, gastrointestinal ve hematolojik semptomlar oluşur. Hematolojik bulgu olarak; megaloblastik anemi, nadiren trombositopeniden dolayı purpura görülebilir. Anemiye bağlı; halsizlik, vertigo, hafif baş ağrısı, kulak çınlaması, palpasyon, anjina, ve konjestif kalp yetmezliği semptomları gelişebilir. Gastrointestinal sistem (GİS) bulguları; anoreksia, kilo kaybı, dilde hassasiyet olabilir. Nörolojik bulgular olarak, demiyelinizasyon sonucu, ekstremitelerde parestezi ve his kaybı, ataksi ve kaslarda

zayıflık saptanır. Sfinkter fonksiyon bozukluğu görülebilir. Mental fonksiyon bozukluğu, demans veya psikoz oluşabilir. Hematokrit ve eritrosit sayısı normal sınırlarda olsa bile, nörolojik bulgular oluşabilir. Pernisiyöz anemili hastalarda, gastrik polip ve gastrik karsinoid insidansı fazla olup, mide kanseri insidansı normal kişilere göre 3 kat artmıştır. Sistemik granümatöz hastalığa bağlı oluşan granülatöz gastritlerde çoğu vaka asemptomatiktir. Semptomatik olgularda, gastrik ülser, hemoraji, pilorik striktür ve gastrik outlet sendrom gelişebilir. Graft-versus-host (GVH) hastalığı dediğimiz genelde allojenik kemik iliği transplantasyonu veya nadiren solid transplantasyon sonrası gelişen durum, tüm GİS'i etkileyebilir. GVH hastalığı, akut veya kronik olabilir. GİS genelde akut GVH hastalığında etkilenir. Gastrik GVH hastalığında, bulantı, kusma, ishal olmaksızın üst karın ağrısı oluşabilir. Biyopside özellikle tek hücrelerde (apoptotik cisimcikler) nekroz saptanır. Lenfositik gastrit; orta ve ileri yaşlarda sık görülür. HP , Menetrier hastalığı ve Gluten enteropatisi ile birlikte olabilir. Mide korpusunda hipersensitivite reaksiyonu gösterebilir. MALT lenfoma ve mide kanserinin komplikasyonu şeklinde de olabilir. Bazı hastalarda kollajen doku hastalığı olan veya spesifik gıda alınımı sonrası olan eozinofilik gastritte bulantı, kusma, abdominal ağrı görülebilir. Muskularis proprianın tutulumu sonucu, kalınlaşma ve rijidite oluşması, gastrik outlet semptomlarını oluşturur. Birçok hastada, allerji, periferik eozinofili, astım, ekzema ve gıda sensitivitesi bulunur.

Fizik Muayenede ; epigastrik hassasiyet bulunabilir. Pernisiyöz anemi varsa ona ait bulgular bulunabilir. Şiddetli kobalamin eksikliğinde, hasta soluk, deri ve mukozalar ikterik olabilir. Taşikardi, kardiomegali ve kardiak oskültasyonda sistolik üfürüm bulunabilir. Nörolojik muayenede nörolojik bulguların varlığı araştırılır.

### **2.2.2.TANI**

1. Anamnez ve fizik muayene: Etyolojiye ve anemiye ait semptomlara bağlıdır.

2. Laboratuar: Atrofik gastrit varlığında, serumda pepsinojen I/pepsinojen II oranı ölçülür. Pepsinojen I ve II, gastrik esas hücrelerde sentez ve sekrete edilir. Mide lümenine sekresyonundan sonra, proteolitik aktif pepsinlere dönüştürülür. Gastrik atrofi

sonucu, özellikle pepsinojen I azalır. Pepsinojen düzeyleri atrofik gastrit ve mide kanseri gelişen vakalarda önemli olup, sensitivitesi ve spesifitesi %84.6 ve %73.5 civarındadır. Hızlı üreaz testi yapılmalıdır. HP kültürü, tanıda altın standarttır (59). Otoimmün gastrit varlığı için, serumda antiparietal ve anti-İF antikoları, aklorhidri (bazal ve stimüle), hipergastrinemi, düşük serum kobalamin (vit B12) düzey tayini ve Schilling testi yapılabilir (60).

3. Üst GİS Endoskopisi: Bazı otörler, HP 'ye bağlı kronik gastritlerde endoskopinin oldukça yararlı olduğunu vurgular. Endoskopide nodülarite, intestinal metaplazi, atrofi saptanır. Granülomatöz gastritde, mukozal nodülarite, multipl aftöz ülserler, linear veya düzensiz ülserasyonlar, antral pililerde kalınlaşma, antral düzensizlik, hipoperistaltizma ve duodenal striktürler saptanır. Aşırı gastrik tutulum, linitis plastikayı andırır. Lenfositik gastritde, genişlemiş pililer, aftöz erozyonlar (küçük, ortasında krater görünümü olan, volkan tarzında) saptanır. Endoskopik görünüm varioliform gastrit şeklinde tanımlanır. Safra reflüsü ve kimyasal gastropatilerde, mukoza kırmızı ve yer yer kanamalı olabilir.

4. Biyopsi: Kronik gastritin varlığı, sebebi, tipi, derecesi, HP ve diğer bulgular hakkında bilgi verir.

### **2.2.3.TEDAVİ**

Gastrit tedavisi, etyolojiye göre değişmektedir. Birçok vakada semptom ve bulgular olmayabilir. Lenfositik gastritte bazen spontan iyileşme olabilir. Kronik gastrit uzun süreli bir hastalık olması nedeniyle, tedavi önerilmekte ve PPI kullanılmaktadır. HP 'ye bağlı kronik gastritde, HP eradikasyonu için tedavi prensibi uygulanmaktadır. Eradikasyon tedavisi uygulanan hastalarda tedavi bitiminden 4 hafta sonra, noninvazif metodlarla (üre nefes testi veya Hp SA= HP dışkı antijen testi) eradikasyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Endoskopide atrofik gastrit veya displazi saptanan vakalarda 6 ayda bir endoskopik takip önerilir. Atrofik gastrit gelişen vakalarda B12 vitamini tedavisi uygulanır. Prognoz, altta yatan hastalığa bağlıdır. Eradikasyondan sonra, gastritin lenfoid komponentlerinin kaybolması, aylar sonra oluşur. Atrofik gastritte



eradikasyon tedavisinin gastrik atrofiyi geriletip gerilemediği tam netlik kazanmamıştır. Atrofik gastritte eradikasyon tedavisinin gastrik kanser insidansını azaltıp azaltmadığı da tartışmalıdır. Bunlarda HP eradikasyon tedavisinin amacı, gastrik kanser insidansını azaltmaktır.

## **2.3. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI**

Peptik ülser (PÜ) asid ve pepsinin zararlı etkisi ile mide ve duodenum mukozasında oluşan, muskularis mukozayı geçen, sınırları belirli doku kaybıdır. PÜ nedenleri arasında HP infeksiyonu, aspirin ve NSAİİ kullanımı birinci sırada gelmektedir. Yanık, ağır operasyonlar gibi büyük travmalar (stres ülserleri), Zollinger Ellison sendromu, mastositoz, antral G hücre hiperplazisi diğer PÜ nedenleridir (61,62).

### **2.3.1. ÜLSER LOKALİZASYONLARI**

Peptik ülser en sık duodenumda gözlenir. Bu ülserlerin %95'i bulbustadır ve %90'ı proksimal 3 cm içerisinde bulunur. Çapı çoğu zaman 1 cm'den küçüktür, bazen 3-6 cm arasında dev ülserler gözlenebilir. Duodenum ikinci kısmında papillanın altında lokalize bir ülser varlığında Zollinger Ellison sendromu düşünülmelidir. İkinci sıklıkta mide ülserleri (MÜ) gözlenir, bunlar proksimal veya distal yerleşimli olabilirler. PÜ pilor kanalında, kardiya veya hiatal herni poşu içinde, özofagusta (Barrett ülseri) da oluşabilir.

### **2.3.2. ETYOPATOGENEZ**

Normal midede agresif faktörler olan asit ve pepsinin zararlı etkisi ile, koruyucu faktörler (mukus, bikarbonat sekresyonu, mide epitel hücrelerinin bütünlüğü, yenilenmesi ve kanlanması) arasında denge vardır. Bu denge agresif faktörler lehine bozulduğunda ülser oluşur (61,62).

Helicobacter Pylori ve Peptik Ülser İlişkisi: HP antrumda veya tüm midede kronik aktif gastrite neden olur ve tedavi edilmedikçe de hayat boyu sürüp gider. Peptik ülserli hastalarla yapılan 24 çalışmanın sonuçlarını değerlendiren bir metaanalizde duodenum ülserli (DÜ) olguların %94'ünün, MÜ'lü olguların % 84 'ünün antral biyopsi

örneklerinde HP gastriti bulunmuştur(63). Bu birliktelik , PÜ ve HP ilişkisini destekleyen verilerden biri olarak kabul edilebilir. Asemptomatik olgularla yapılan 10 yıllık prospektif bir çalışmada 133 HP negatif ve gastriti olmayan kişiden 1'inde PÜ gelişirken (< %1), HP gastritli 321 olgunun 34'ünde (%11) PÜ gözlenmiştir(64) HP ve PÜ ilişkisini destekleyen en kuvvetli kanıt, bakterinin eradikasyonundan sonra PÜ seyrinin değişmesi, ve tekrarının çok anlamlı olarak azalmasıdır. Bakterinin tanınmasından çok uzun yıllar önce, ülserli hastalarda gastritin varlığı saptanmıştır. Ülser tipleri ile gastrit şiddeti ve lokalizasyonu arasındaki ilişkiler araştırıldığında, duodenum ülserinde gastritin daha çok antrumda, hafif veya orta şiddette olduğu anlaşılmıştır. Mide ülserinde ise daha ağır (atrofi ve intestinal metaplazi) antrum gastritinin yanında hafif veya orta ağırlıkta korpus gastritinin olduğu anlaşılmıştır. Gene DÜ'de korpustaki gastrit, MÜ veya HP gastritli olgularla karşılaştırıldığında çok daha hafiftir. MÜ ve HP gastritli olgularda korpustaki gastrit zaman içerisinde daha ağır gastrite dönüşürken DÜ olgularında bu ilerleme çok daha yavaş olur. DÜ'lü olgularda artmış asid sekresyonuna karşın, MÜ olgularının normal veya azalmış asid sekresyonları korpus mukozalarındaki bu değişikliklerle (fundik gland atrofi) açıklanmaktadır (61). Cag A ve Vac A pozitif suşlar daha virülan olup, çalışmalarda bu suşlarla PÜ ilişkisi araştırıldığında , bu suşların ülserli olgularda daha fazla oranda bulunmasına rağmen ülseri bulunmayan atrofik gastritli, intestinal metaplazili olgularda da yüksek oranlar saptanmıştır(61).

Aspirin ve NSAİİ İlaç Kullanımı: Mukozal defansif faktörler olarak adlandırılan mukus ve bikarbonat sekresyonu, epitel hücrelerinin bütünlüğü, yenilenmesi ve kanlanmasında prostoglandinlerin rolü büyüktür. Aspirin ve NSAİİ, endojen prostoglandin sentezini inhibe ederek defansif faktörlerin azalmasına neden olurlar. Asid sekresyonu normal veya azalmış bile olsa (MÜ'de olduğu gibi) agresif ve defansif faktörler arasındaki denge bozulur. Bu ilaçlar MÜ'li olguların %15-25'inde ülser oluşumundan tek başına sorumludurlar (62).

Gastroduodenal Motilite Değişiklikleri: DÜ'li olgularda, mide boşalmasının daha hızlı olduğu ve bunun duodenum asidifikasyonunu artırdığı ileri sürülmektedir. MÜ'de

mide boşalmasının azalması ve duodenal sıvının mideye regürjitasyonu söz konusudur(61).

Genetik: DÜ'nin ailevi ilişki gösterdiği bilinmektedir. DÜ'lü olgularda %50'ye varan oranlarda aile hikayesi bulunmaktadır. Ayrıca HLA B5 pozitifliği bu hastalarda artmıştır. HP eradikasyonundan sonra gastrin seviyeleri, normale dönmesine rağmen asid sekresyonunun bir grupta hala yüksek devam etmesi ,bu olgularda genetik bazda artmış parietal hücre kütleli varlığını düşündürmektedir(63). Ama HP infeksiyonu aile fertlerine bulaşabilir ve neden olduğu hipergastrineminin trofik etkisi ile artmış parietal hücre kütleli eradikasyondan sonra geri dönmesi beklenemez.

Alkol: Yüksek konsantrasyonda alındığında mukozal hasar erozyon ve kanamalar yapar. Ama PÜ ve alkol ilişkisi konusunda veri yoktur. Alkolün asid sekresyonu üzerine etkisi de tartışmalıdır.

Psikolojik Faktörler: Stres ve ülser ilişkisi konusunda yapılan çok sayıda çalışma birbirini tutmayan sonuçlar vermiştir. Klasik psikosomatik teoriye göre tanımlanan ülser kişiliği artık pek geçerli gözükmemektedir (61).

Diyet: Bazı gıdaların ve baharatların dispepsi yaptığı bilinmektedir. Bir çalışmada diyetle esansiyel yağ asidlerinin eksikliği ile ülser ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır. Kahve, asid sekresyonunu stimüle eden ve alt özofagus sfinkter tonusunu azaltarak reflüye neden olan bir içecektir. Aşırı kahve alımının ülser riskini artırdığı konusunda bilgi bulunmamaktadır (63).

Kortikosteroidler: Tek başına kortikosteroidler ülser riskini artırmazlar. NSAİİ ile birlikte kullanıldıklarında riski artırıcı etkileri gösterilmiştir(63).

### **2.3.3.KLİNİK BULGULAR**

DÜ kronik tekrarlayan bir hastalıktır. Olguların %60'ı birinci yılda , %80-90 'ı ikinci yılda tekrarlar. MÜ tekrarlama konusunda fazla veri olmamasına rağmen birkaç çalışmanın oranları DÜ'ye benzemektedir. MÜ aynı yerde tekrarlayabilir(63). Epigastrik ağrı hem DÜ hem MÜ'de en sık rastlanan semptomdur. DÜ ağrısının

karakteristik özellikleri vardır. Yemeklerden 1.5-3 saat sonra başlar. Bu nedenle açlık ağrısı olarak tanımlanır. Birşeyler yiyince veya antasid alınca geçer. Ağrı periyotlar halindedir, günlerce haftalarca veya aylarca sürebilir. Remisyon periyotları ise haftalarca veya yıllarca sürebilir ,ağrılı devrelerden daha uzundur. Epigastrik yanma olguların %50'sine yakınında bulunabilir, fakat bunun dışındaki dispeptik yakınmalar DÜ'li olgularda MÜ'ye göre daha az sıklıktadır(61,62). MÜ ağrısında gıdalar ağrısı artırabilir ve antasidle ağrının geçmesi her olguda bulunmayabilir. Anoreksiya olguların yarısında vardır ve gıdalar ağrı oluşturuyorsa hasta zayıflar. Bulantı, kusma,geğirme, şişkinlik gibi dispeptik yakınmalar siktir.(61) Pilor kanalı (midenin en dar bölgesi) ülserlerinde, mide boşalma güçlüğü olur. Bu nedenle gıdalar ağrı oluşturabilir, kusma ön plana çıkabilir. Şişkinlik, erken doyma diğer yakınmalar arasındadır.(61). PÜ'li olguların %10u semptomsuz olabilir. Bu ülserler kanama, perforasyon gibi bir komplikasyonla veya otopsi ile ortaya çıkarlar. Mide asemptomatik olgular daha fazladır.

Fizik Muayene bulguları: En sık saptanan epigastrik hassasiyettir. Sıklıkla ksifoid ile göbeği birleştiren çizginin ortasında veya biraz sağında hassasiyet alınabilir.

#### **2.3.4.TANI**

PÜ tanısı için pratik uygulamada ilk tercih edilmesi gereken inceleme mide duodenum grafisi olmalıdır. Burada ülser krateri görülebilir. DÜ nişi %70- 80 grafik olarak saptanabilir. Çift kontrastlı inceleme ile bu oran %90a ulaşmaktadır. DÜ hastalığının kronik, tekrarlayan seyri nedeni ile bulbus deformasyonu siktir. Deforme bulbusta ülser nişinin radyolojik olarak gösterilmesi güç olabilir. Bazan da küçük ve yüzeysel ülserler radyolojik olarak saptanamazlar. Radyolojik olarak DÜ nişi görüldüğünde endoskopik incelemeye gerek yoktur. HP durumu invaziv olmayan testlerden biri ile araştırılmalıdır(61,62). Endoskopik inceleme, deforme bulbus nedeni ile ülser nişinin saptanamadığı, hastanın yakınmalarına rağmen radyolojik olarak ülser bulunmayan ve gastrointestinal kanamalı hastalara yapılmalıdır. Endoskopik olarak DÜ saptanan olgularda antral biyopsiler alınarak HP araştırılmalıdır. Mide asid ölçümü artık uygulanmamaktadır. Zollinger Ellison şüphesi olanlarda yapılır; Bazal asid

atımı/maksimal asid atımı hesaplanır. Bu hastalarda serum gastrini bakılır. Ayrıca operasyon planlanan PÜ'li olguların da serum gastrini ölçülmelidir(61).

Bazı mide kanserlerinin ülser şeklinde olması nedeni ile radyolojik olarak tanınmış bir MÜ'nün endoskopik olarak incelenmesi ve çevresinden alınan multipl biyopsilerle histopatolojik ayırıcı tanısının mutlaka yapılması gerekir. Ülserin bir kitlenin içerisinde olması, çevresinde kesintili veya nodüler pililerin bulunması, çapının 3 cm'den büyük olması radyolojik malignite kriterleridir. Ancak radyolojik olarak benign düşünülen ve endoskopik biyopsilerde veya operasyonda malignite saptanan mide ülseri oranı %1-8 arasındadır. Endoskopik inceleme sırasında 6-8 biyopsi alınmalıdır, ve özellikle de jumbo biyopsi forsepsi kullanılmalıdır. Sitoloji için fırçalama yöntemi eklenebilir. Radyoloji, endoskopi ve histoloji kombinasyonu ile malign-benign mide ülser ayırıcı tanısı %97 oranında doğru olarak yapılabilir. Endoskopik inceleme sırasında ayrıca antrumdan da HP için örnekler alınmalıdır. MÜ tedavi sonu ülserin iyileşme kontrolü endoskopik olarak yapılmalıdır(61, 62).

### 2.3.5.KOMPLİKASYONLAR

**Kanama:** Ülserli olguların %15-20sinde gözlenir. HP eradikasyonunun son yıllarda yaygın kullanımı ile artık NSAİİ kullanımına bağlı akut eroziv gastropatiye bağlı kanama oranları PÜ kanamasının üzerine çıkmıştır.(14) PÜ 'ye bağlı kanamalı olguların %80'inde kanama öncesi ülser semptomları bulunur (%20 asemptomatik). Hastalar hematemez, melena veya ikisini birden tanımlarlar(65). Hastanın 60 yaşın üzerinde olması, şokun gelişmiş olması, multipl transfüzyonun gerekli olması ve birlikte kardiyovasküler, pulmoner hepatik veya malign bir hastalığın bulunması kötü prognoz göstergeleridir (65). PÜ kanaması olguların çoğunda kendiliğinden duru,. %5'inde ise devam eder. Kanama tekrarı %20-25 olguda saptanır ve bunların %80-90'ında kanama tekrarı ilk 48 saat içerisinde olur. Kanamalı hastada endoskopik inceleme, hastanın hemodinamik stabilizasyonu sağlandıktan sonra en kısa zamanda yapılmalıdır. Hem tanı hem de tedavi olanağı verdiği için çok değerlidir. Ayrıca kanaması durmuş bir ülserin tekrar kanama olasılığı da endoskopik olarak değerlendirilebilir(65).

**Perforasyon:** Ülser perforasyon insidensi 7-10/100.000'dir. Erkeklerde daha sık gözlenir (66) . Hasta ani başlayan şiddetli karın ağrısı ile gelir. Hasta hareketsiz yatar, solunum yüzeyleşir. Karın muayenede hassastır ve tahta sertliğindedir. Bazen şok tablosu eşlik edebilir. Karaciğer matitesi kaybolur(65). Hızla lökositoz gelişir, hafife artmış serum amilaz yüksekliği vardır. Tanı ayakta veya sol dekübitus pozisyonunda çekilmiş grafide serbest havanın bulunması ile konur. %20 olguda serbest hava bulunmayabilir, bu durumda birkaç saat sonra ayakta düz grafi tekrarlanabilir (65).

**Obstrüksiyon:** %2 Ülser hastasında obstrüksiyon gelişir. Birinci grupta fibrozis, ikinci grupta ise ülser kenarındaki inflamatuvar ödem ve spazm obstrksiyonun nedenleridir. Birlikte ülser bulunan grupta, İV antisekretuar tedavi, mide dekompresyonu, sıvı, elektrolit ve asid baz düzenlenmesi hızlı bir şekilde cevap verebilir. Fibroza bağlı daralmalarda cerrahi tedaviden önce antisekretuar tedavi ile balon dilatasyon uygulaması sonuç verebilir (65).

**Medikal Tedaviye Direnç:** HP eradikasyonu ve etkin antisekretuarların kullanılması günümüzde bu komplikasyonun azalmasına neden olmuştur. Bu hastalarda Zollinger Ellison sendromu olasılığı mutlaka akla gelmeli ve araştırılmalıdır. Ayrıca Crohn hastalığı ve eozinofilik gastrit de göz ardı edilmemelidir (65).

### 2.3.6.TEDAVİ

Peptik ülser, eskiden asit ile ilişkili (no acid-no ulcer) bir hastalık iken, günümüzde artık infeksiyon ile ilişkili (no HP -no ulcer) bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Peptik ülser tedavisinde asit azaltıcı tedaviler uygulanırken, 1983 yılında Warren ve Marshall, peptik ülser patogenezinde rol oynayan Helikobakter pyloriyi bulmaları sonucu, günümüzde HP 'ye yönelik tedaviler kullanılmaktadır. HP eradikasyonu ülserin tamamen iyileşmesine, nüksünün ve komplikasyonlarının sıklığının azalmasına neden olmaktadır. Peptik ülser tedavisinde amaç; antisekretuar etkili, HP 'yi yok eden, basit, güvenilir, iyi tolere edilebilen bir tedavi uygulamaktır. Günümüzdeki PÜ tedavi prensiplerini şu şekilde sıralayabiliriz.

- Diyet

- Antiasitler
- Asit suprese edici tedavi
- Asit supresyonu + antibiyoterapi
- Sitoprotektif ilaçlar
- Anti-HP aşılıarı

Peptik ülser tedavisinde, antiasitler, H<sub>2</sub> Reseptör antagonistleri, ranitidin bizmut sitrat, PPI , antimikrobiyal ajanlar kullanılmış olup, günümüzde antisekretuar + antibiyotik kombinasyonu kullanılmaktadır. Antiasitler; mide asidini nötralize ederler. Anti-peptik etki yaparlar. Mukus salgısını stimüle ederler. Bugün için, antiasitlerin PÜ tedavisinde yeri yoktur. Sadece, peptik ülserle bağlı üst GiS kanamalarında kullanılmaktadır. En sık kullanılan H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri: simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin ve ebrotidindir. Bu grupta en potent olarak famotidin ,asit sekresyonu azaltıcı olarak kullanılmış, ancak HP eradikasyonuna etkili olmadığından, bugün daha ziyade PPI kullanılmaktadır. Günümüzde mevcut PPI 'lar; omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazoldir. PPI'lar, mide asit sekresyonunun farmakolojik kontrolünde çok nemli bir kilometre taşı olmuştur. Mide asit sekresyonunu yüksek miktarlarda inhibe etmeleri, en önemli özellikleridir. Ayrıca, PPI 'lar; HP 'nin, gastrik müköz membranda kolonizasyonunu engeller. HP 'nin büyümesini inhibe eder, bakterisidal etki sağlar. HP 'nin, epitel hücrelerine adezyonunu inhibe eder. HP'nin, üreaz aktivitesini inhibe eder. PPI 'lar yemekten önce verilmelidir. PPI 'ların, özellikle gastroözefageal reflü hastalığı vakalarında aylarca kullanılmasında sakınca yoktur. HP eradikasyonunda bir çok antibiyotik kullanılmış ve farklı eradikasyon oranları elde edilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan antibiyotikler; amoksisilin, klaritromisin, metranidazol, tetrasiklidir. Anti-HP etki elde etmek için, bu ilaçların kullanım süresi minimum 7 gündür. 3'lü kombinasyonlar rutinde kullanılmakta, eradikasyon sağlanamazsa 4'lü kombinasyonlar kullanılmaktadır. Günümüzde HP eradikasyonunda, Maastrich Consensus 2-2000 raporu tavsiye edilmektedir (67). Maastrich Consensus 2-2000 raporuna göre, HP teşhisi, üre nefes

testi veya dışkı antijen testi ile yapılmalıdır. Peptik ülser, komplikasyonlu ülser, low grade gastrik MALTOMA, atrofik gastrit ve gastrik kanser rezeksiyonu sonrası, mutlaka eradikasyon yapılmalıdır. HP eradikasyonu, Gaströzafageal Reflü Hastalığı (GÖRH) 'nın oluşmasına çoğu vakada neden olmaz ve GÖRH'nin alevlenmesine yol açmaz. Maastrich Consensus 2-2000 raporuna göre; birinci basamak tedavide üçlü tedavi ( PPI veya ranitidin bizmut sitrat, klaritromisin + amoksisilin veya metranidazol kombinasyonu); ikinci basamak tedavide dördü tedavi( PPI, ranitidin bizmut, metranidazol, tetrasiklin) kombinasyonu önerilmektedir. Gastrik ülserde; HP negatif ise H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri yeterlidir. NSAİİ kullanımı varsa, tercihen PPI kullanılmalıdır. Ülser 2 cm'den büyükse, hasta yağlı ve aterosklerotik ise, sigara içiyorsa, ülserin iyileşmesi daha yavaştır. Ülser 8-12 haftada genelde iyileşir, iyileşme olmazsa, PPI dozu artırılır. Yine de iyileşme olmazsa, NSAİİ ve HP gibi risk faktörü yoksa, ülser malign kabul edilip, cerrahi girişim planlanmalıdır.

HP eradikasyonu, peptik ülser tedavisi için oldukça önemlidir. Gastrik ülserde HP eradikasyonu yapılırsa nüks oranı %4 iken, HP eradikasyonu yapılmayanlarda nüks oranı % 59'dur. Duodenal ülserde HP eradikasyonu yapıldığında nüks oranı % 6 iken, HP eradikasyonu yapılmayanlarda % 67 oranındadır. Tedaviye yanıt, modern kombinasyon tedavi yöntemleri ile, % 80-95 civarındadır. Eradikasyon tedavi sonrası üre nefes testi veya HpsA testi ile konfirme edilmelidir. Antibiyotiklere direnç varlığı; disk diffüzyon, agar dilüsyon ve Epsilometre testi ile araştırılmaktadır. Probiyotiklerin, HP tedavisindeki yeri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Özellikle 2. basamak tedavinin iyi tolere edilemediği vakalarda, etkili olabilir. Lactobacillus acidophilus ile ilgili yapılan çalışmalarda ise, probiyotiklerin mide mukozasında % 86.6 oranında HP yoğunluğunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (69, 70). PÜ tedavisinde direnç ve sık rekürrens söz konusu ise aşağıdaki durumlar düşünülmelidir(68, 70):

- HP eradikasyonu iyi yapılamamıştır.
- Hiperasidite durumu vardır.
- NSAİİ kullanımı söz konusudur



- Sigara içimi
- Dev ülser mevcudiyeti.

## YENİ İLAÇLAR

Rifabutin, HP eradikasyonunda kullanılan yeni bir ilaçtır. Rifabutinli HP eradikasyon tedavileri, PPI'lı tedavilerin başarısız olduğu vakalarda, birçok hastada kullanılmıştır (70). Rifabutin kombinasyonları 1 hafta süreyle kullanılır.

Furazolidon, Antibakteriyel ve antiprotozoal aktiviteli, sentetik bir nitrofuran bileşiğidir. Monoamin oksidaz inhibitörüdür (66). Bakterinin enzim sistemine etkilidir. Özellikle peptik ülserde, 3 ve 4'lü tedavilerin başarısız olduğu durumlarda kullanılır.

Lactobacillus acidophilus, midede HP dansitesini azaltmakta ve HP eradikasyonunda kullanılabilceği bildirilmektedir.

Somatostatin analogları (octreotid), Dörtlü tedavide PPI yerine kullanılmış ve % 88 eradikasyon sağlamıştır. Sitokinlerin PÜ iyileşmesinde rolleri net değildir.

Tedavide çeşitli genetik hedefler üzerinde çalışılmaktadır.

1. Intersellüler adezyon molekülleri (ICAM-1), HP 'nin gastrik epitel hücrelere bağlanmasını inhibe eder.
2. Üreaz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.
3. Probiyotikler: Midede HP yoğunluğunu azaltmakta ve HP tedavisinde ortaya çıkan diyareyi önlemektedir.
4. HP aşısı: Aşı çalışmaları hızla devam etmektedir. Korunma için, Th-2 tipi immun cevap gerekmektedir. Post immunizasyon gastrit ve diyare gibi yan etkileri vardır.

5. Gastrik ülserde genetik aşı: nonviral human vascular endothelial growth factor 165 ve angiopietin-1, tek veya kombinasyon halinde, tek aşı şeklinde kullanılmıştır (71,72).
6. Diğer anti-ülser ilaçlar: Deneysel aşamada olan bir çok anti-ülser ilaç (leminoprazole, roxatidine asetat, ornoprostil, benexate, irsogladine, plaunotol, troxipide, spisofurone, dalargin.)



### 3.MATERYAL METOD

Araştıma; Aralık 2014- Nisan 2016 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Endoskopi Ünitesinde retrospektif olarak planlandı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastaların endoskopi ve patoloji raporları değerlendirildi. Aktif GİS kanama geçiren, portal hipertansiyonu olan, endoskopide malignite şüphesi olan, biyopsi sonucu malignite gelen veya malignite şüphesi olan hastalar, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olan, üst gastroözafageal sfinkter kusuru olan ve HP eradikasyon tedavisi aldığı bilinen hastalar çalışmaya alınmadı. Bu kriterlerin dışında kalan 19-65 yaş arası peptik ülser veya gastrit tanısı almış 300 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların endoskopi ve patoloji raporları değerlendirilip yaş, cinsiyet, endoskopik tanı, patolojik tanı, HP ve intestinal metaplazi dereceleri kaydedildi. HP varlığı patoloji laboratuvarında biyopsi materyalinin modifiye “Giemsa” yöntemiyle boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirilmesiyle saptandı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değerşkenler için sayı ve yüzde, sayısal değerşken için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Kategorik değerşkenin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

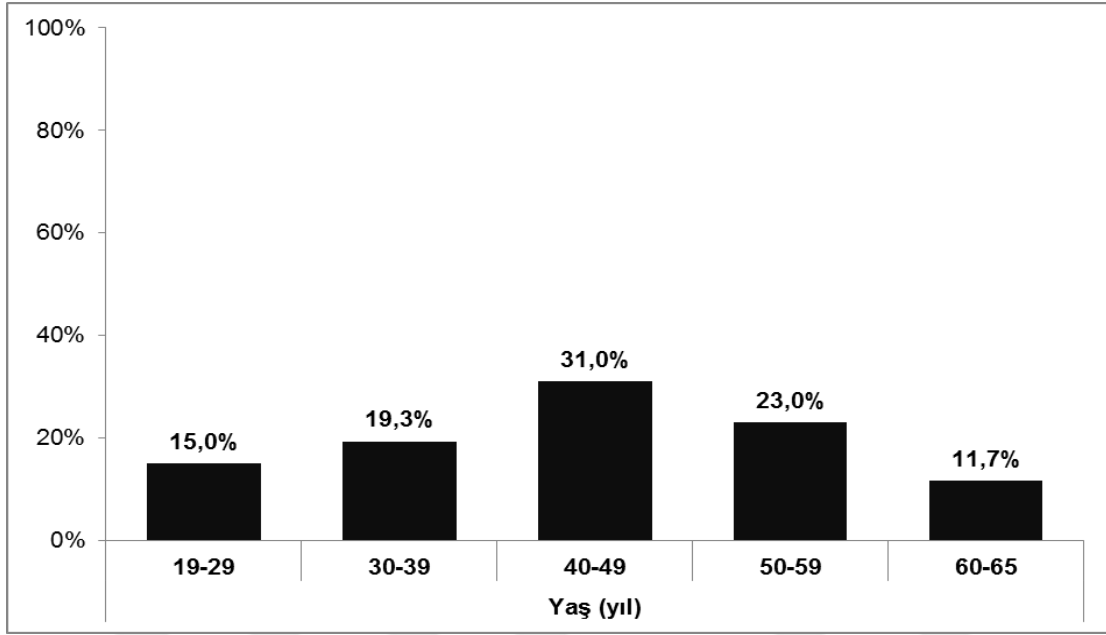
## 4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 300 hasta incelendi. Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo - 2' de özetlenmiştir.

**Tablo 2:** Genel Özellikler

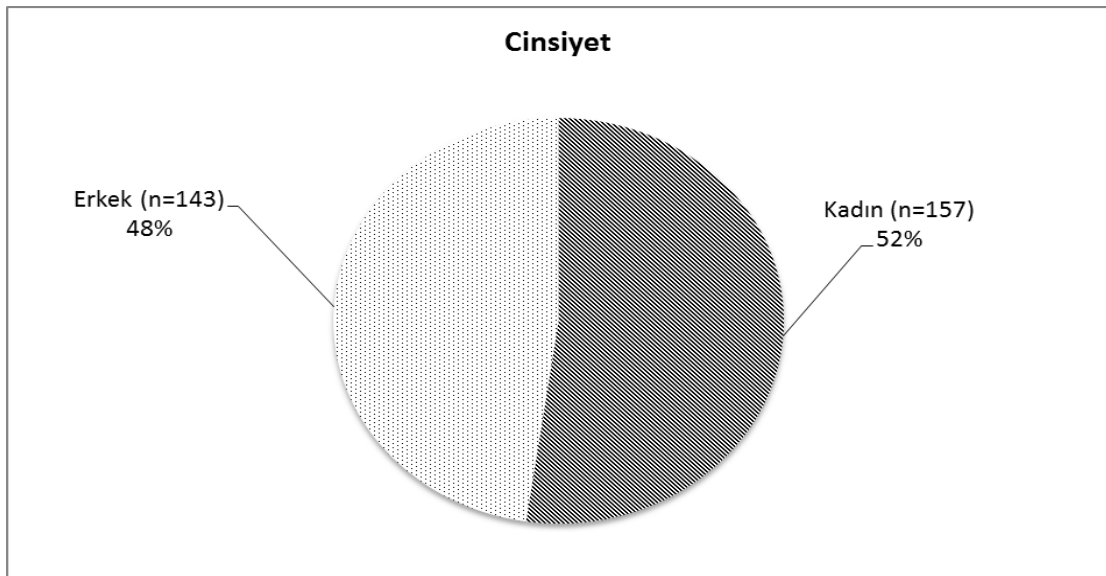
		Ort.±SD	Min-Maks
<b>Yaş</b>		44,1±11,9	19-65
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yaş</b>	19-29	45	15,0
	30-39	58	19,3
	40-49	93	31,0
	50-59	69	23,0
	60-65	35	11,7
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	157	52,3
	Erkek	143	47,7
<b>Endoskopik tanı</b>	Gastrit	150	50,0
	Mide ülseri	74	24,7
	Duedenum ülseri	76	25,3
<b>Patolojik tanı</b>	Kronik İnaktif Gastrit	71	23,7
	Kronik Aktif Gastrit	229	76,3
<b>İntestinal metaplazi</b>	Negatif	256	85,3
	Pozitif	44	14,7
<b>H.pylori</b>	Negatif	80	26,7
	+	75	25,0
	++	115	38,3
	+++	30	10,0

Hastaların yaş ortalaması  $44,1 \pm 11,9$  yılıdır. Hastaların yaşa göre sıklığı Şekil-1'de gösterilmiştir.



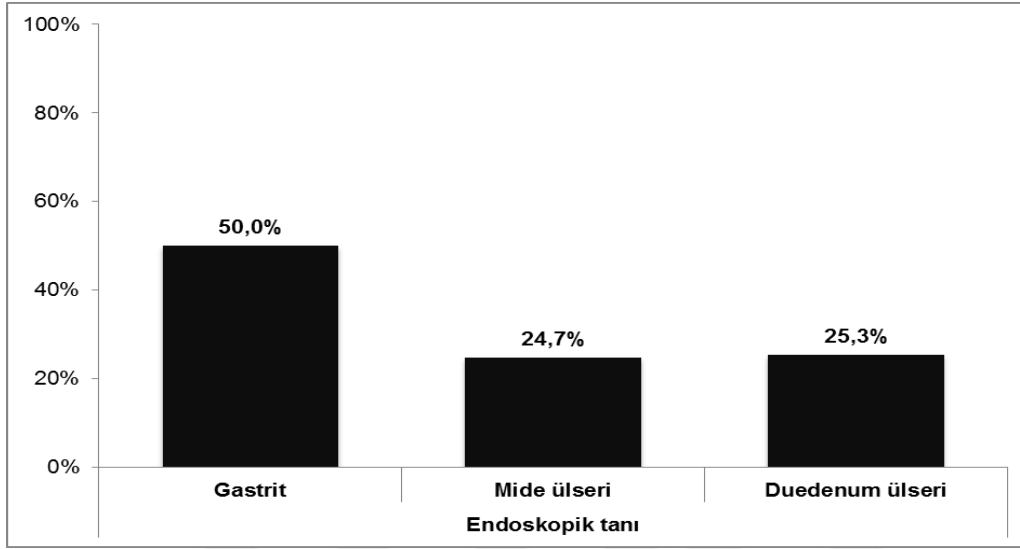
**Şekil 1:** Hastaların yaş dağılımı

157'si (%52,3) kadın, 143'ü (%47,7) erkek idi (Şekil -2).



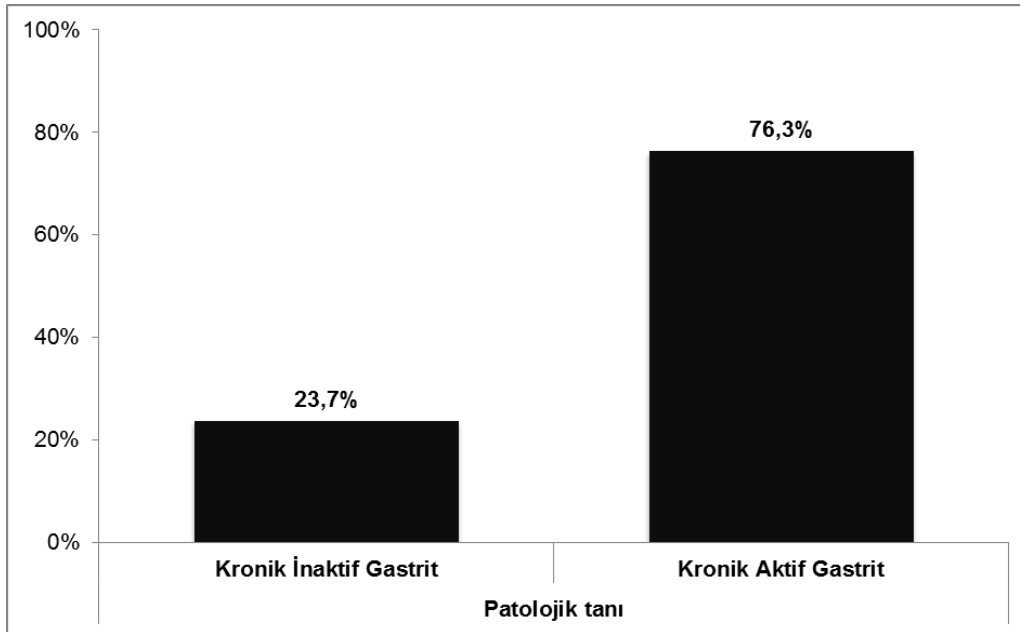
**Şekil 2:** Hastaların cinsiyet dağılımı

Üst GIS endoskopisi sonucu kaydedilen tanılarda gastrit 150 (%50), mide ülseri 74 (%24,7) , duodenal ülser 76 (%25,3) tespit edildi. (Şekil-3)



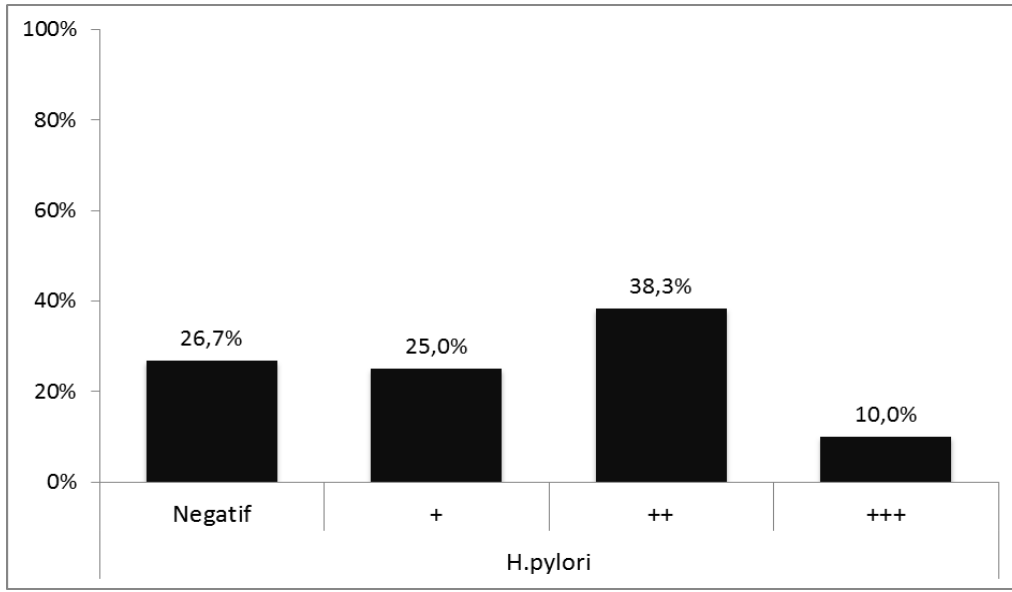
**Şekil 3:** Endoskopik tanıya göre dağılım

Patolojik tanı olarak kronik inaktif gastrit 71 (23,7) , kronik aktif gastrit ise 229(76,3) görüldü. (Şekil-4)



**Şekil 4:** Patolojik tanıya göre dağılım

Hastaların 44 (%14,7)'ünde intestinal metaplazi saptandı HP 80 (%26,7) hastada negatifti. Hastaların biyopsi sonuçlarındaki HP şiddetleri Şekil -5'te gösterilmiştir.



**Şekil 5:** Hastaların HP şiddetinin dağılımı

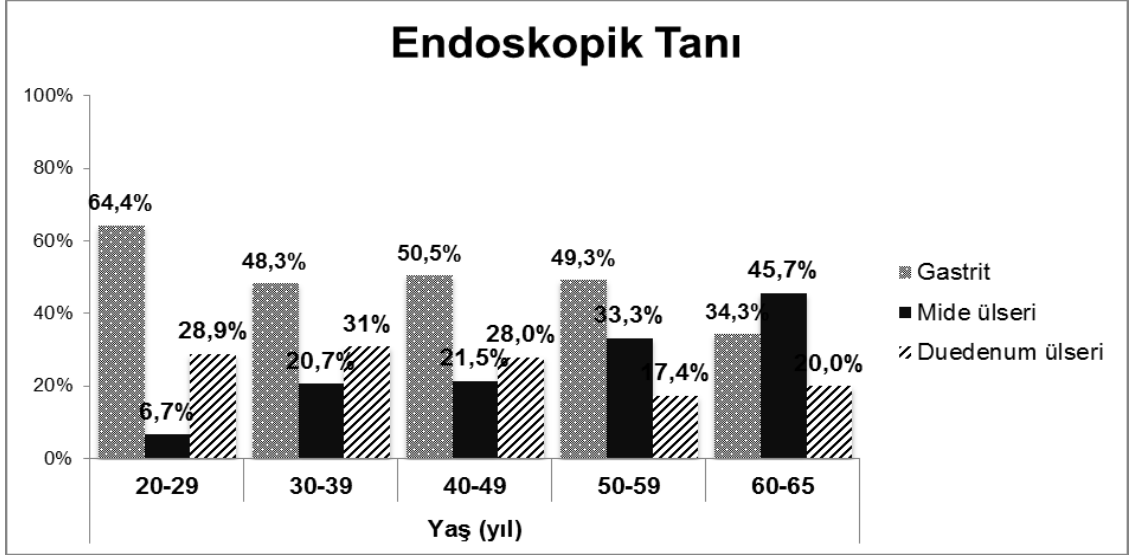
Yaş gruplarında endoskopik tanı ve İntestinal metaplazi oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,007$   $p=0,027$ ). 20-29 yaş grubunda gastrit oranı, 50 yaş üstü gruplarda mide ülseri oranı yüksekti. 40 yaş altı gruplarda intestinal metaplazi pozitiflik oranları düşüktü ( Şekil 7).

**Tablo 3:** Yaşa göre değerlendirme

		Yaş										P
		20-29		30-39		40-49		50-59		60-65		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Endoskopik tanı</b>	<b>Gastrit</b>	29	64,4	28	48,3	47	50,5	34	49,3	12	34,3	0,005
	<b>Mide ülseri</b>	3	6,7	12	20,7	20	21,5	23	33,3	16	45,7	
	<b>Duedenum ülseri</b>	13	28,9	18	31,0	26	28,0	12	17,4	7	20,0	
<b>Patolojik tanı</b>	<b>Kronik İnaktif Gastrit</b>	12	26,7	10	17,2	18	19,4	19	27,5	12	34,3	0,261
	<b>Kronik Aktif Gastrit</b>	33	73,3	48	82,8	75	80,6	50	72,5	23	65,7	
	<b>İntestinal metaplazi</b>											
<b>H.pylori</b>	<b>Negatif</b>	42	93,3	55	94,8	73	78,5	56	81,2	30	85,7	0,027
	<b>Pozitif</b>	3	6,7	3	5,2	20	21,5	13	18,8	5	14,3	
<b>H.pylori</b>	<b>Negatif</b>	11	24,4	10	17,2	23	24,7	21	30,4	15	42,9	0,326
	<b>+</b>	11	24,4	18	31,0	20	21,5	17	24,6	9	25,7	
	<b>++</b>	19	42,2	20	34,5	42	45,2	25	36,2	9	25,7	
	<b>+++</b>	4	8,9	10	17,2	8	8,6	6	8,7	2	5,7	

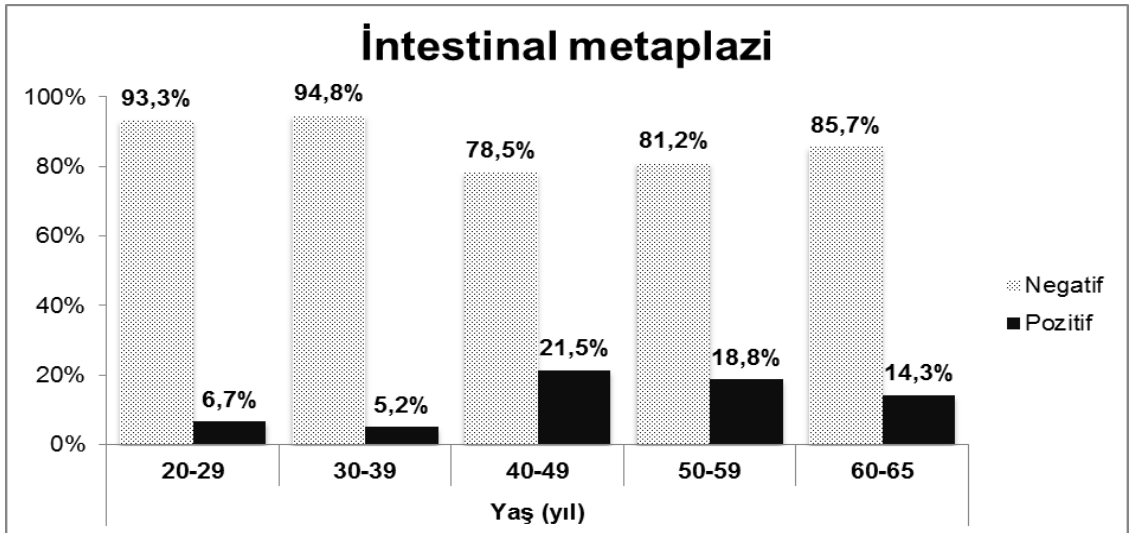
Yaşa göre değerlendirmede HP ve patolojik tanı oranlarında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.





**Şekil 6:** Yaş gruplarında endoskopik tanı oranları

Şekil- 6' da görüldüğü gibi 20-29 yaş aralığında gastrit sıklığı %64,4 olup anlamlı yüksek bulunmuş; mide ülserinin de artan yaşla birlikte sıklığının arttığı görülmüştür.



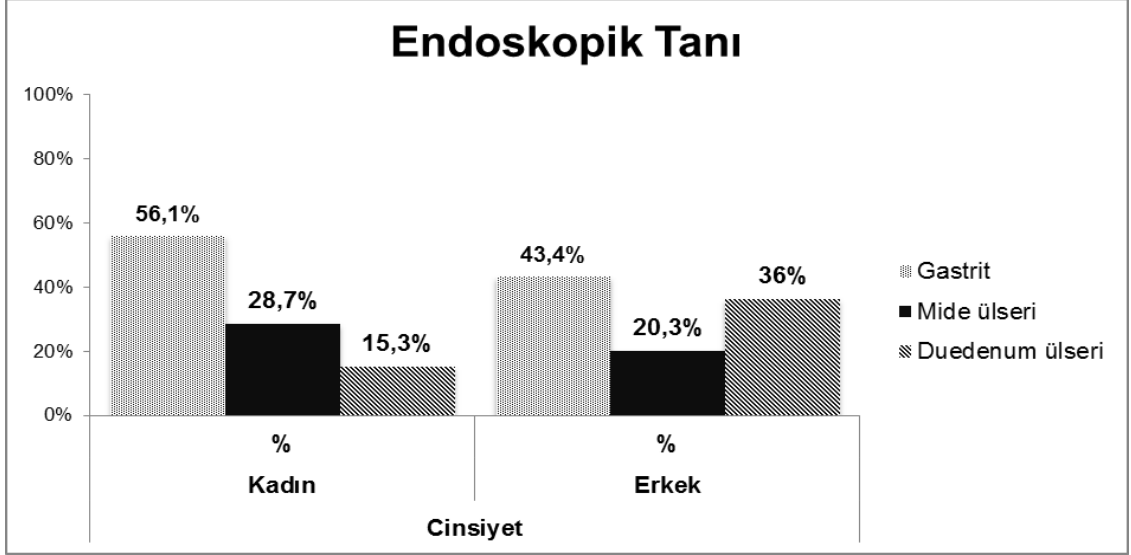
**Şekil 7:** Yaş gruplarında intestinal metaplazi oranları

Cinsiyet gruplarında endoskopik tanı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ). Kadınlarda gastrit, mide ülseri; erkeklerde duodenum ülseri oranları yüksekti (Şekil- 8). Cinsiyet gruplarında patolojik tanı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 4:** Cinsiyete göre değerlendirme

		Cinsiyet				P
		Kadın		Erkek		
		n	%	n	%	
<b>Endoskopik tanı</b>	<b>Gastrit</b>	88	56,1	62	43,4	<0,001
	<b>Mide ülseri</b>	45	28,7	29	20,3	
	<b>Duodenum ülseri</b>	24	15,3	52	36,4	
<b>Patolojik tanı</b>	<b>Kronik İnaktif Gastrit</b>	43	27,4	28	19,6	0,112
	<b>Kronik Aktif Gastrit</b>	114	72,6	115	80,4	
<b>İntestinal metaplazi</b>	<b>Negatif</b>	134	85,4	122	85,3	0,993
	<b>Pozitif</b>	23	14,6	21	14,7	
<b>H.pylori</b>	<b>Negatif</b>	49	31,2	31	21,7	0,129
	<b>+</b>	42	26,8	33	23,1	
	<b>++</b>	52	33,1	63	44,1	
	<b>+++</b>	14	8,9	16	11,2	

Kadın ve erkek hastalar arasında intestinal metaplazi ve HP sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



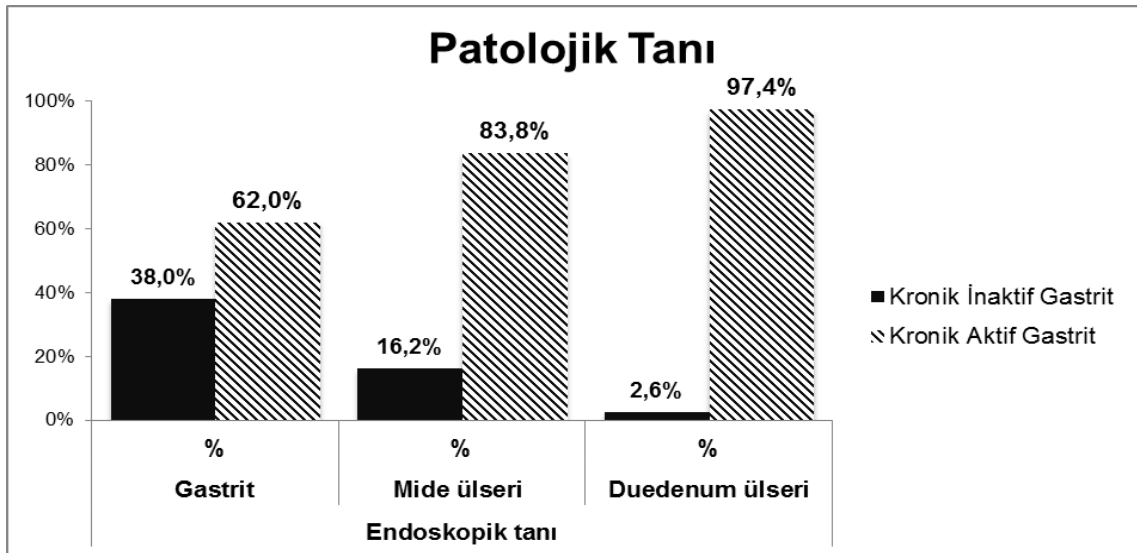
**Şekil 8:** Cinsiyet gruplarında endoskopik tanı oranları

Kadınlarda gastrit %56,1 ve mide ülseri %28,7 ile anlamlı yüksek; erkeklerde duodenal ülser %36 ile anlamlı yüksek bulundu.

Endoskopik tanı gruplarında patolojik tanı ve HP oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (her ikisi için  $p < 0,001$ ). Endoskopik tanı olarak gastrit tanısı almış hastalarda patolojik tanıda kronik inaktif gastrit oranı(%38); duodenum ülseri tanısı almış hastalarda ise kronik aktif gastrit oranı(%97.4) yüksekti. Endoskopik tanı gastritte HP negatiflik ve + oranı, mide ülseri ve duodenum ülserinde ++ ve +++ pozitiflik oranları yüksekti.

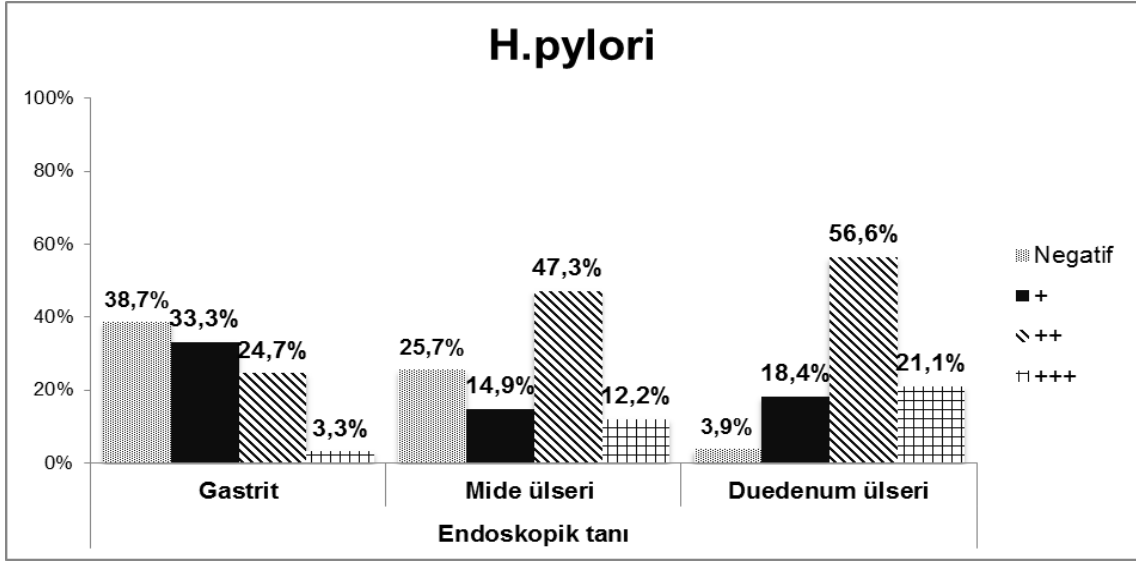
**Tablo 5:** Endoskopik tanıya göre değerlendirme

Patolojik tanı		Endoskopik tanı						P
		Gastrit		Mide ülseri		Duedenum ülseri		
		n	%	n	%	n	%	
Kronik İnaktif Gastrit		57	38,0	12	16,2	2	2,6	<0,001
	Kronik Aktif Gastrit	93	62,0	62	83,8	74	97,4	
İntestinal metaplazi	Negatif	131	87,3	62	83,8	63	82,9	0,612
	Pozitif	19	12,7	12	16,2	13	17,1	
H.pylori	Negatif	58	38,7	19	25,7	3	3,9	<0,001
	+	50	33,3	11	14,9	14	18,4	
	++	37	24,7	35	47,3	43	56,6	
	+++	5	3,3	9	12,2	16	21,1	



**Şekil 9:** Endoskopik tanı gruplarında patolojik tanı oranları

Kronik inaktif gastrit patolojik tanısı gastrit hastalarında ülser hastalarına göre anlamlı yüksek bulunmuş; kronik aktif gastrit ise en sık duodenal ülserde tespit edilmiştir.



Şekil 10: Endoskopik tanı gruplarında HP oranları

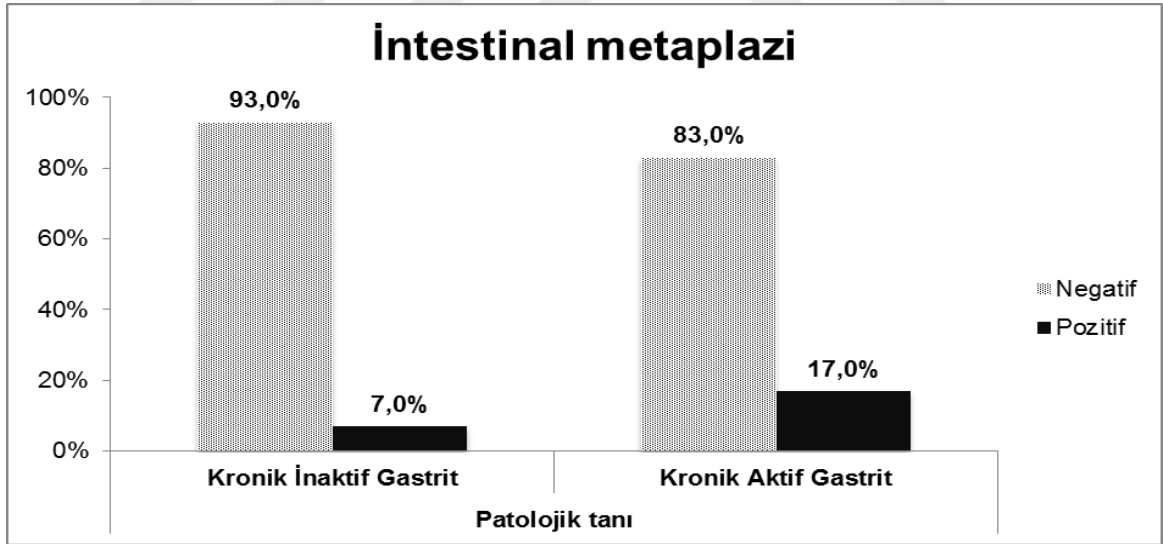
Gastrit tanılı hastalarda HP negatifliği ve + sıklığı yüksek görülüp; peptik ülserde ise ++ ve +++ HP yüksek görülmüştür.

Patolojik tanı kronik aktif gastrit hastalarında intestinal metaplazi pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,038$ ).

Patolojik tanı gruplarıyla HP oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 6:** Patolojik tanıya göre değerlendirme

		Patolojik tanı				P
		Kronik İnaktif Gastrit		Kronik Aktif Gastrit		
		n	%	n	%	
İntestinal metaplazi	Negatif	66	93,0	190	83,0	0,038
	Pozitif	5	7,0	39	17,0	
H.pylori	Negatif	52	73,2	28	12,2	<0,001
	+	17	23,9	58	25,3	
	++	1	1,4	114	49,8	
	+++	1	1,4	29	12,7	



**Şekil 11:** Patolojik tanı gruplarında intestinal metaplazi oranları

İntestinal metaplazi gruplarında HP oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,270).

**Tablo 7:** İntestinal metaplaziye göre değerlendirme

		İntestinal metaplazi				P
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
<b>H.pylori</b>	<b>Negatif</b>	69	27,0	11	25,0	0,270
	+	63	24,6	12	27,3	
	++	95	37,1	20	45,5	
	+++	29	11,3	1	2,3	

## 5.TARTIŞMA

Helicobacter Pylori infeksiyonu dünya nüfusunun yarısında, midede kolonize olup, gastroduodenal hastalıkların bir çoğunun patogeneğinde rol oynamaktadır. Ancak bu kolonizasyon her zaman bir hastalığı işaret etmese de, üst gastrointestinal sistemin hastalıklarının bir risk faktörüdür. Gastrointestinal sistemin en sık görülen hastalığı olan Peptik Ülser hastalığı eskiden asit ile ilgili kabul edilirken artık infeksiyon ile ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Türkiye HP sıklığı yönünden gelişmekte olan ülkelere benzerdir. Ancak tek tek çalışmalar bunu gösterse de Türkiye genelinde HP sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde HP 'ye yönelik epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bunun nedenleri, çalışma yöntemlerinin farklı olması ve ülkemizde HP prevalansının bölgelere göre farklılıklar göstermesidir. HP enfeksiyonunun 1982'de keşfinden beri tanı testlerinde büyük gelişmeler olmuştur(24). Ancak kültür dışında duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek test HP 'nin histopatolojik olarak gösterilmesidir.

Bizim çalışmamızda geriye dönük olarak peptik ülserli ve gastritli hastaların antral biyopsisi histopatolojik olarak incelendi. Preperatlar modifiye giemsa ile boyanarak , HP varlığının yanı sıra yoğunluğu da değerlendirildi.

Çeşitli çalışmalarda HP pozitifliğinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir(74, 75). Türkiye'de 2003 yılında Açık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır(76). Bununla birlikte Uyanıkoğlu ve arkadaşları (77), 14-30 yaş grubunda en yüksek ve 46-60 yaş grupları arasında en düşük oranda HP saptanmakla birlikte aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamadığını bildirmiştir.



Korkmaz ve arkadaşlarının Ocak 2014' de Konya bölgesinde yaptıkları çalışmada (78) benzer şekilde en yüksek HP sıklığı 14-30 yaş grubunda gözlemekle birlikte bu çalışmalardan farklı olarak 45 yaş üstü hastalarda, 45 yaş altı hastalara göre HP sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da yaş gruplarında 60-65 yaş grubunda en düşük HP oranı(%42,9) saptanmakla birlikte yaş ve HP arasında istatistiki anlamlı farklılık bulunmadı.

Murray ve arkadaşlarının çalışmasında HP prevalansı açısından cinsler arasındaki farkın belirgin olmadığı görülmüştür (79). 2003'de ülkemizde Açık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (76) cinsiyetin HP pozitifliğine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak cinsiyet ile HP pozitiflik oranları arasında istatistiksel fark bulunmadı. Emre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (80) erkeklerde kadınlara oranla mide ve duodenal ülser görülme sıklığı anlamlı yüksek görülmüş; gastrit oranı ise kadınlarda anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyetinde gastrit ve mide ülseri;erkeklerde ise duodenal ülser anlamlı yüksek görülmüştür.

Quan ve Talley'in (73) peptik ülser tedavisini değerlendirdikleri bir derlemede, 1991-2001 yılları arasında yapılmış 68 çalışma incelenmiştir. HP 'nin peptik ülserin önemli bir sebebi olduğu, epidemiyolojisinin coğrafik ve ırksal farklılıklar gösterdiği ve prevalansının son yıllarda azalmakta olduğu belirtilmiştir. Amerika'da yapılan çalışmalarda HP pozitif duodenal ülser sıklığı %39-73 ve HP pozitif gastrik ülser oranının ise %53 olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da yapılan çalışmalarda HP pozitif peptik ülser oranının %42-92 arasında değişkenlik gösterdiği, ancak ileri yaşlarda HP negatif peptik ülser sıklığında artış olduğu belirtilmiştir. Gisbert ve Calvet'in (81) HP negatif duodenal ülser prevalansını değerlendirdikleri 1999-2008 yılları arasında yapılmış 73 çalışmayı inceledikleri derlemede, duodenal ülserli 16.080 hastada HP prevalansı %81.2 bulunmuştur. Çalışma iki dönem olarak ayrıca değerlendirildiğinde 1999-2003 yılları arasında yapılan çalışmalarda duodenal ülserlilerde HP prevalansı %84, 2004-2008 yılları arasında ise %77.2 bulunmuştur. Bu iki dönem arasında duodenal ülserdeki HP prevalansının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (p<0.001).

Sari ve arkadaşlarının İstanbul'da tek merkezde, 1995-2004 yılları arasında, üst GİS endoskopisi yapılanlarda geriye dönük olarak HP prevalansını araştırmışlardır(82). Çalışmaya 9239 hasta alınmış, HP varlığı hızlı üreaz test kullanılarak bakılmıştır. Gastritte %58.3, duodenal ülserde %58,7 ve gastrik ülserde %60.8 bulunmuştur.

Ümit ve arkadaşlarının(83) Trakya bölgesinde selim gastroduodenal hastalıklarda HP prevalansını belirlemek için yaptıkları çalışmada 2003-2007 yılları arasında üst GİS endoskopisi yapılan 7590 hasta incelenmiş, 4714 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. HP varlığı hızlı üreaz test ile araştırılmış, genel HP pozitifliği %52.8 bulunmuştur. Mide ülserinde HP prevalansı %60.2 ve bulber ülserde %65 saptanmıştır. Gastrit tanılı hastalarda ise %48.4 görülmüştür.

Emre ve arkadaşlarının 2008-2010 yılları arası 2052 hasta değerlendirdikleri çalışmada (80) duodenal ülserli olanlarda HP pozitifliği %68.3, gastrik ülserde %54.1 , gastritte %40.8 bulunmuştur.

Çalışmamızda ise mide ülserli hastalardaki HP pozitifliği %74.3 ;duodenal ülserde %96.1 ; gastrit de ise %61,3 bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak peptik ülser ve HP ilişkisi istatistiksel anlamlı bulundu. Gastritin hafif şiddette (+) HP ile ilişkili olduğu, peptik ülserde ise ++ ve +++ HP' nin daha sık olduğu sonucuna varıldı. Diğer çalışmalara göre oranların daha yüksek saptanması hastanemizin çok göç alan bir yerleşimde olması , hasta popülasyonumuzun çeşitlilik göstermesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Gastrit ve peptik ülser gibi intestinal metaplazinin patogenezinde de HP rolü olduğu düşünülmektedir. Craanen ve arkadaşlarının çalışmasında HP ile intestinal metaplazi ilişkisi değerlendirilirken yaşın intestinal metaplaziye etkisine de bakılmıştır. Bu çalışmada 50 yaş ve üzerindeki hastalarda 50 yaş altındakilere göre intestinal metaplazi sıklığı anlamlı yüksek saptanmış ve HP pozitif hastalarda intestinal metaplazi sıklığı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da 40 yaş ve üzerindeki hastalarda 40 yaş altındakilere göre intestinal metaplazi sıklığı anlamlı yüksek saptanmış fakat HP ile anlamlı fark bulunamamıştır.

## 6.SONUÇ

Bir çok gastrointestinal patolojinin etyolojisinde yer alan HP gastrit ve peptik ülser nedenleri arasındaki yerini korumaktadır. Çalışmamızda gastritli hastalarda hafif HP pozitifliği, ülserli hastalarda ise daha yoğun HP pozitifliği görüldüğü tespit edilmiştir. HP 'nin yaş ve cinsiyetle anlamlı ilişkisi tespit edilememiş; intestinal metaplaziyle anlamlı fark saptanamamıştır. 20-29 yaş arasında gastrit, 50 yaş üstü gruplarda ülser oranı yüksek görülmüştür. İntestinal metaplazi 40 yaş altı gruplarda az görülüp, patolojik tanısı kronik aktif gastrit olan hastalarda anlamlı yüksek belirlenmiştir.

## 7.ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı hastanemiz endoskopi biriminde peptik ülser ve gastrit tanısı almış hastalardaki Helicobacter Pylori sıklığını tespit etmek.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2014- Nisan 2016 tarihleri arasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalar geriye dönük tarandı. 150 'si gastrit 150'si ülser tanılı 300 hasta patoloji raporlarıyla değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $44,1 \pm 11,9$  yılı. Cinsiyet dağılımı 157 (%52,3) kadın; 143 (%47,7) erkek şeklindeydi . 80 hastada (%26,7) H.pylori negatifti. Endoskopik tanısı gastrit olan hastalarda %61.3 , mide ülserinde %74.3, duodenal ülserde %96.1 bulundu. 44 (%14.7) hastada intestinal metaplazi pozitif. H.pylori pozitifliğinin yaş,cinsiyet ve intestinal metaplazi ile istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Gastritli hastalarda hafif pozitif H.Pylori , ülserli hastalarda orta ve şiddetli H.pylori pozitifliği tespit edildi. 40 yaş altı hastalarda 40 yaş üstüne göre intestinal metaplazi anlamlı yüksek görüldü.

**Sonuç:** H.pylori peptik ülser ve gastrit etyolojisindeki önemini korumaktadır. Yaş, cinsiyet ve intestinal metaplaziyle anlamlı ilişkisi bulunmamıştır.

## 8.KAYNAKLAR

1. Suerbaum, S. Michetti, P. (2002). Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 347(15):1175-86.
2. Lehours, P. Yılmaz, O. (2007). Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 12(1):1-3
3. Yücel, T. Aygün, D. Sen, S. Yücel, O. (2008). The prevalence of Helicobacter pylori and related factors among university students in Turkey. Jpn J Infect Dis. 61(3): 179-83.
4. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994;272(1):65-9.
5. Hestvik, E. Tylleskar, T. KadduMulindwa, DH, et al. (2010). Helicobacter pylori in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based cross sectional survey. BMC Gastroenterol. 10:62-6.
6. Tünger, Ö. (2008). Helicobacter pylori infesiyonları. İnfeksiyon Dergisi. 22(1):107-15
7. Göral, V. Özdal, B. Kaplan, A. Şit, D. Danış, R. (2005). Diyarbakır ilinde Helicobacter pylori antikör prevalansı. Akademik Gastroenterol Derg 5:47-50
8. Gisbert JP, Gonzalez L, de Pedro A, Valbuena M, Prieto B, Llorca I, et al. Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand J Gastroenterol 2001;36(7):717-24.
9. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? Am J Gastroenterol 1998;93(4):574-8.

10. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Helicobacter pylorinegative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(8):791-815.
11. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. Helicobacter pylori. *Clinical microbiology Reviews* 1997; 720-741.
12. Dooley CP. Background and Historical considerations of H.pylori. *Gastroenterology Clinics of North Amerika* 1993; 22: 1–5.
13. Bingöl R. H.pylori Mikrobiyolojisi. 9.Türk Klinik ve Mikrobiyoloji Kongresi, 3–9 Kasım 1999 Antalya, Kongre Kitabı. s. 51–55
14. Köksal F. H.pylori. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002; 1643–1647
15. Marshall BJ, Warren JR. Unindendified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulseration. *Lancet* 1984
16. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gasrtric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet* 1983; 1273.
17. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, GeIb A, Warnke R. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267-71.
18. Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 2: 1-12
19. Kadanalı A, Özkurt Z. Helicobacter pylori enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları. *Klimik Dergisi* 2004; 17(3): 146-50
20. Parsonnet J,Blaser MJ,Perez GI,et al.Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori in a cohort epidemiologists. *Gastroenterol.*1992; 1 02 :41-46.
21. Atherton JC,Cao P,Peak RM:, Tummuru MKR,et al.Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori *J Biol Chem* 1995;270: 17771-77.
22. Go MF,Chen KY,Versalovic J, et al.Cluster analysis of Helicobacter genomic DNA fingerprints suggest gastroduodenal disease specific associations. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:640-46.
23. Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of H. pylori. *Gastroenterology clinics of North America* 2000; 29: 559-79
24. Calvet X, Lehours P, Lario S, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2010;15:7-13.



39. Kılıç SS. H.pylori: Tanı, epidemiyoloji ve korunma. 9.Türk Klinik ve Mikrobiyoloji İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya. Kongre kitabı 1999: 63–68.
40. Kocazeybek B, Memişoğlu R, Arıtürk S. Determination of the HpSA in stool for diagnosis of H.pylori infections and the value this method post-treatment follow up H.pylori eradication. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infection Disease. Milan, Italy. Kongre Kitabı 2002.
41. Nicolas L. Arents, Anton A. Van Zwet, et al. The accuracy of the H. pylori stoolantigen test in dignosing H.pylori intrated and untreated patients. Eur J of Gastroenterology and Hepatology. 2001; 13: 383–386.
42. Malizia T, Tejada M, Marchetti F et al. Synergic interactions of macrolides and proton pump inhibitorsagainst Helicobacter pylori: a comparative in vitro study. J. Antimicrob. Chemother. 1998; 41:29–35
43. Unge P, Berstad A. Pooled analysis of anti-Helicobacter pylori treatment regimens. Scand. J. Gastroenterol.1996; 220:27–40.
44. Pilotto A , Rassu M, Leandro G, et al. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Northeast Italy: a multicentre study. GISU. Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer. Dig Liver Dis 2000;32:763–8.
45. Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: a clinical overview. Dig Liver Dis. 2008 Aug;40(8):619-26.
46. Eun C S, Han D S, Park J Y et al. Changing pattern of antimicrobial reistance of Helicobacter pylori in Korean patients with peptic ulcer diseases. J Gastroenterol 2003; 38:436–41.
47. Sandıkçı M. Gastrit, peptik ülser ve H.pylori. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi kitabında. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2002: 787–789.
48. Dore-Davin C,Michetti P,Saraga E,Blum AL,et al.A 37 kDaf Tagment of UreB is sufficient to confer against Helicobacter pylori felis infection (abstr). Gastroenterology 1996;110:A97.
49. Ferrero RL,Thiberge JM,Kansou I,Wuscher N,et al.The GroES homolog of Helicobacter pylori confers protective immunity against mucosal infection. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:6499-6503.
50. Miehlke S. Antimicrobial therapy of peptic ulcer. Int J Antimicrob Agents 1997; 8: 171-8.



51. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
52. Heatley RV, Wyatt n. Gastritis and duodenitis. *Bodrus Gastroenterology* 5th edition, WB saunders Company, Philadelphia 1995; 1 :635-651.
53. Misiewicz JJ, Tytgat GN, Goodwin CS, Price AP, et al. The Sydney system: A new classification of gastritis. Working party reports of the world congress of gastroenterology. Blackwell scientific publications, Oxford 1990; 1-10.
54. Ferrero RL, Thiberge JM, Kansou I, Wuscher N, et al. The GroES homolog of *Helicobacter pylori* confers protective immunity against mucosal infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:6499-6503.
55. Weinstein WM. Gastritis and gastropathies. *Gastrointestinal Disease*. Edt, Sleisenger MH, Fordtran II 5th. edition, WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 1 :545-571
56. Crabtree JE. Immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J gastroenterol* 1996;31:suppl 215 :3-10.
57. Robert ME, Weinstein WM. *Helicobacter pylori* associated gastric pathology. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22(1):59-72.
58. Worst DI, Otto BR, Degraff J. Iron-repressible outer, membrane proteins of *H.pylori*. *Infect Immun* 1995;63 :4161-65.
59. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15 (8): 885-91.
60. Gologan A, Graham DY, Sepulveda AR. Molecular markers in *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis. *Clin Lab Med* 2005; 25: 1: 197-222.
61. Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In Feldman M, Scharschmidt B, Slesenger MH. Eds . SlesengerFordtrans *Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998; 620-78.
62. Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis.. In Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, Schafer AI. eds. *Goldman Bennett Cecil Texbook of Medicine.* 21st Ed. Philadelphia, Saunders, 2000 671-5.
63. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalance of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease (review). *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(suppl 2):59-69.

64. Sipponen P, Varis K, Fraki O. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patient with or without chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:966-73.
65. Graham DY. Complication of peptic ulcer. In Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, Schafer AI.
66. Laine LA. HP and complicated ulcer disease. *Am J Med* 1996; 100:52-7.
67. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Feb; 16
68. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F. et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 163-169
69. Vilaichone RK, Mahacai V, Tumwasorn S, et al. Inhibitory effect of *Lactobacillus acidophilus* on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patient: in vitro study. *J Med Assoc Thai.* 2002 Jun;85 Suppl 1: S79
70. WU JCY, Sung JY. Ulcer and Gastritis. *Endoscopy* 2002;34:104-110.
71. Choi KW, Lee YC, Chung IS, et al. Effect of rebamipide in the treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage. *Dig Dis Sci* 2002 Feb; 47: 283-291
72. Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ, Lu H, Cui Y, Tytgat GN. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrate bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 Nov; 14(11):1519-22
73. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002;97(12):2950-61
74. The Eurogast Study Group. Epidemiology of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in populations. *GUT* 1993; 34(12): 1672-6.
75. Veldhuyzen-von-Zonten SJ, Pollak PT, Best LM et al. Increasing prevalence of *Helicobacter Pylori* infection with age. *J Infect Dis* 1994; 169(3): 434-7.
76. Açık Y, Gülbayrak C, Dönder E, Yalnız M. Fırat Tıp Merkezine dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve etkileyen faktörler *O.M.Ü Tıp Dergisi* 2003; 20(1): 82-8.
77. Uyanıkoğlu, A. Coskun, M. Binici, D.N. ve ark. (2012). Endoskopi yapılan hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Dicle Med J.* 39(29):197-200.

78. Korkmaz H, O.Kerpiç, T.Temel Konya Bölgesinde Gastroskopi Yapılan Hastalarda Histopatolojik Bulgular ve Helicobacter Pylori Sıklığı Osmangazi Tıp Dergisi Ocak 2014 36(1), 44-49
79. Murray LJ, McCrum EE, Evans AE et al. Epidemiology of Helicobacter Pylori infection among 4742 randomly selected subject from Northern Ireland. Int J Epidemiol 1997; 26(7): 880-7.
80. Emre E,E. Ahıskalı, C.Dolapçioğlu, Ş.Emre, S.Keser, R.Dabak,O.Bayramiçli The frequency of Helicobacter pylori in patients diagnosed with peptic ulcer and gastritis J Kartal TR2013;24(2):87-92
81. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Helicobacter pylorinegative duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;30(8):791-815.
82. Sari YS, Sander E, Erkan E, Tunali V. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of Helicobacter pylori in Istanbul, Turkey. J Gastroenterol Hepatol 2007;22(11):1706-11.
83. Ümit H, Ünsal G, Tezel A, Soylu AR. Helikobakter pilori infeksiyonu ve benign gastroduodenal hastalıklar, Trakya bölgesi verileri. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010;27(4):400-3.