

T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Üst Gastrointestinal Sistem Şikayeti Olan Hastalarda Aile İçi
Helicobacter Pylori Bulunma Sıklığının Retrospektif Olarak Üre
Nefes Testi,CLO Testi veya Patolojik Tanı ile Gösterilmesi**

Dr.Halil AYDAR

Tez Danışmanı:Doç. Dr. Meltem ERGÜN

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

İstanbul 2017

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında her zaman yanımda olan ve araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygı değer hocam Doç. Dr. Meltem ERGÜN'e,

Tezimde emekleri bulunan Doç. Dr. Atakan YEŞİL'e, Dr. Ekrem ASLAN'a, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalından Meltem UĞRAŞ'a, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalından Doç. Dr. Nalan ALAN SELÇUK'a, Dr. Arda AKOLUK'a,

Tıp Fakültesinde öğrencilikten başlayarak uzmanlık eğitim süresini de içine alan yaklaşık 10 yıl boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülçin KANTARCI'ya ve tüm dahiliye ekibine,

Gerek yoğun iş temposu gerekse nöbetlerde her zaman yanımda olan başta nişanım Aynur TUĞ olmak üzere dahiliye katlarındaki tüm hemşire ve personele,

Tek kelimeyle 'herşeyim' dediğim, varlığına şükrettiğim annem Züleyha AYDAR'a,

Hayatım boyunca bana hep destek veren, yanımda olan, her zaman güven veren ablam Azize AYDAR ve 'ikinci annem' dediğim teyzem Süreyya TOPKAYA ve tüm aileme,

Aramızdan geçen sene ayrılan ama hep yanımda olduğunu bildiğim, 'meslek sahibi olacaksın doktor, doktor olacaksın da dahiliyeci olacaksın' diyen rahmetli babam Ali AYDAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Halil AYDAR

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>SAYFA NO</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	1
BAKTERİYOLOJİ	1
Mikrobiyoloji	1
Gastrik Adaptasyon	2
Epidemiyoloji	2
Bulaş Yolu	3
Re-enfeksiyon	3
Patofizyoloji ve İmmun Cevap	3
Bakteryel Faktörler	5
ENZİMLER	5
VİRULAN FAKTÖRLER	5
DİĞER VİRULAN FAKTÖRLER	6
INFLAMATUAR CEVAP	6
ANTİKOR CEVABI	7
TANI	7
TANI TESTLERİNE YAKLAŞIM	9
INVAZİV TESTLER(ENDOSKOPİ)	10

NONİNVAZİV TESTLER	10
TEDAVİ	11
TEDAVİ SEÇENEKLERİ	13
ANTİBİYOTİK REJİMLERİ	13
BİZMUTLU DÖRTLÜ TEDAVİ	15
KLARİTROMİSİN BAZLI TEDAVİ	15
TEDAVİDE BAŞARISIZLIK	16
ANTİBİYOTİK TEDAVİSİYLE İLGİLİ BAŞARISIZLIK	18
PERSİSTAN ENFEKSİYONLARDA TEDAVİ	18
KURTARMA REJİMLERİ	19
ADJUVAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ	19
GEBELİK VE LAKTASYON	20
GEREÇ VE YÖNTEM	20
SONUÇ	20
TARTIŞMA	27
KAYNAKLAR	28

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 : HP için ilk basamak tedavi rejimleri	14
Tablo 2 : Persistan enfeksiyonlarda HP tedavisi	18
Tablo 3 : Hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı	20
Tablo 4 : Hastaların şikayet oranları	21
Tablo 5 : Hastaların sigara, alkol ve ilaç kullanımı dağılımları	21
Tablo 6 : Hastaların Teşhis için kullanılan yöntem dağılımları	22
Tablo 7 : Hastaların ailelerine ait sonuçların dağılımları	23
Tablo 8 : Hastaların şikayet ve sigara durumunu gösteren tablo	23
Tablo 9 : Hastaların sigara içme durumlarına göre yakınlarının ÜNT pozitifliği	24
Tablo 10 : Hasta yakınlarının ÜNT pozitifliği	25
Tablo 11 : Tek çocuklu ve iki çocuklu ailelerin çocuklarında ÜNT Pozitifliği	26
Tablo 12 : Tek çocuklu ve iki çocuklu ailelerin sigara içme durumlarına göre çocuklarında ÜNT pozitifliği	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 : HP'nin elektron mikrobik görüntüleri	1
Şekil 2 : Dispeptik hastaya yaklaşım	8
Şekil 3 : HP'li hastaya ilk basamak tedavi algoritması	12
Şekil 4 : Persistan HP enfeksiyonlarında kurtarma tedavisine yaklaşım	17
Şekil 5 : Hastaların şikayet oranları	21
Şekil 6 : Hastaların teşhis yöntemi dağılımı	22
Şekil 7 : Hastaların şikayet dağılımı	24
Şekil 8 : Hastaların sigara içme durumlarına göre yakınlarının ÜNT pozitifliği dağılımı	25

KISALTMALAR

HP	: Helicobacter Pylori
MALT	: Mukoza ile İlişkili Lenfoid Doku
DU	: Duedonal ülser
cagPI	: Cag Patojenik Ada
cag A	: Cytotoxin Associated Gene A
VacA	: Vacuolating Cytotoxin A
iceA	: Induced By Contact With Epithelium
babaA2	: Blood Group Antigen-Binding Adhesin
oipA	: Outer Inflammatory Protein
B7-H1	: Programmed Death-1 Ligand 1
ITP	: Immun Trombositopenik Purpura
NF-Kb	: Nükleer Faktör Kappa B)
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
ÜNT	: Üre Nefes Testi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
NSAID	: Non Steroid Antiinflamatuvar Drug

ÖZET

Üst Gastrointestinal Sistem Şikayeti Olan Hastalarda Aile İçi Helicobacter Pylori Bulunma Sıklığının Retrospektif Olarak Üre Nefes Testi, CLO Testi veya Patolojik Tanı ile Gösterilmesi

Dr. Halil AYDAR

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI/İSTANBUL

halil3634@gmail.com

AMAC: Toplumda yaygın olarak bulunan Helicobacter Pylori enfeksiyonunun aile içi geçiş sıklığını araştırıp, göstermek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde yapılmıştır. 1.10.2014 ile 1.10.2016 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne dispepsi, reflü veya dismotilite şikayetlerinden biri veya birkaçı ile başvurup, endoskopi yapılarak Helicobacter Pylori saptanan 60 hasta çalışmaya alındı.

Bu hastaların aynı evde yaşayan ve C13 üre nefes testi veya endoskopik işlem yapılarak Helicobacter Pylori enfeksiyonu olup olmadığı araştırılmış 1. dereceden yakınlarına (eş, çocuk) bakıldı. Aile içi Helicobacter Pylori geçiş sıklığı araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine üst gastrointestinal sistem şikayeti ile başvuran 60 hasta alınmıştır. Hastalarımızın 38 (%63,33)'inde CLO yöntemi kullanılmış ve tümünde sonuç pozitif bulunmuştur. Hastalarımızın 30 (%50)'unda patoloji yöntemi kullanılmış ve 29 (%96,67)'unda sonuç pozitif, 1 (%3,33)'inde sonuç negatif bulunmuştur. Hastalarımızın 8 (%13,33)'inde üre nefes testi yöntemi de kullanılmış ve hepsinde sonuç pozitif bulunmuştur.

Hasta eşlerinin 44 (%74,58)'ünde, çocuklarının(ailelerin bir çocuğunda) 26 (%55,32)'sında ve ikinci çocuklarının (iki çocuklu ailelerin) 9 (%45)'unda üre nefes testi pozitif bulunmuştur. Tek çocuklu ailelerin erkek ve kadın gruplarının çocuk üre nefes testi pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,168). İki çocuklu ailelerin erkek ve kadın gruplarının çocuklarının (ailelerin bir çocuğunda) üre nefes testi pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,205). İki çocuklu ailelerin erkek ve kadın gruplarının ikinci çocuk üre nefes testi pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,888).

SONUÇ-YORUM: Bu tespitte özellikle eşlerde %74,58'lik oran dikkat çekmiştir. Sonuç olarak çalışmamız HP'nin aile içi geçişi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın, HP'nin özelliklerinin ortaya konduğu genetik analizinin yapılarak desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz

ABSTRACT

Showing the frequency of helicobacter pylori transmission among family members having upper gastrointestinal symptoms by using ure breath test, clo test and pathology retrospectively.

Dr. Halil AYDAR

YEDİTEPE UNIVERSITY HOSPITAL INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT

İSTANBUL

halil3634@gmail.com

Our research was done at Gastroenterology Clinic of Yeditepe University Hospital.

60 patients were selected who had one or more symptoms as dyspepsy, reflux or dysmotility was performed upper gastrointestinal system endoscopy resulted positive helicobacter pylori between 1.10.2014-1.10.2016.

Members living with these patients at the same house were researched according to their Helicobacter Pylori positivity by using the C-13 ure breath test or upper gastrointestinal system endoscopy

Our research was resulted as frequency of transmission between parents 44 (%74.58), to one kid 26 (%55.32), to second kid 9 (%45)(families with two kids).

These results support helicobacter pylori transmission among family members. Our opinion is that this research should be supported by genetic analyses.

GİRİŞ VE AMAÇ

1982'de Marshall ve Warren kültürde ürettikleri mikroorganizmanın adını önce *Campylobacter pyloridis*, daha sonra *Helicobacter Pylori* (HP) olarak ismlendirdiler (1,2). HP; gram negatif (-) bir bakteri olup çoğunlukla insanlarda ve bazı primatlarda midede yaşamaktadır. Fonksiyonel dispepsi, peptik ülser (duodenal ve gastrik ülser),intestinal metaplazi gastrik adenokarsinom ve MALT(mukoza ile ilişkili lenfoid doku) lenfomaya neden olabilmektedir. HP tüm dünyada ve Türkiye'de en yaygın enfeksiyon etkenidir ve ülkemizdeki prevalansı %80'ler civarındadır. Günümüzde HP ile ilgili çalışmalarda gastroduodenal patolojinin gelişimini etkileyen bakteri, konak ve çevreye ait faktörler önemli ölçüde açıklığa kavuşturulmuştur

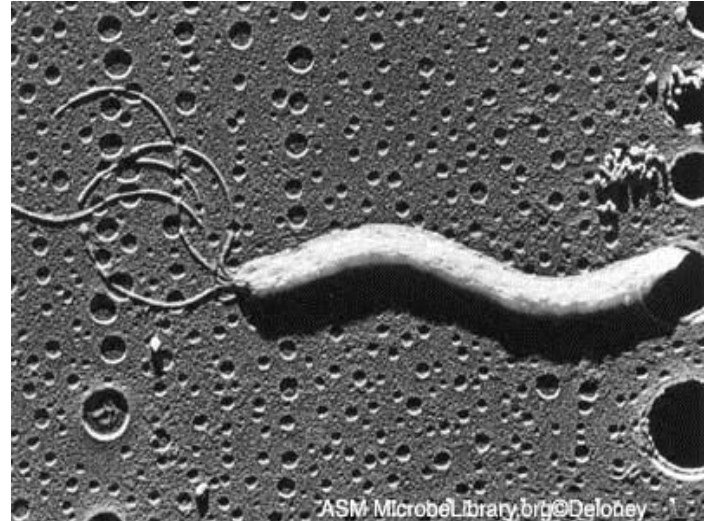
Çalışmamızın amacı Türk toplumunda çok fazla görülen HP enfeksiyonunun aile içi geçişini araştırıp, tedaviye rağmen şikayetleri geçmeyen, re-enfeksiyon olarak geri dönen hastaların aile içi bulaşını göstermektir.

GENEL BİLGİLER

BAKTERİYOLOJİ

Mikrobiyoloji

HP spiral şekilli, mikroaerofilik, gr(-), 3.5 mikron boyunda ve 0.5 mikron eninde olan bir bakteridir. Kanlı agar da kültürü yapılabilir veya çeşitli besiyerlerinde (skirrow) 37 derecede ve %5 oksijen ortamında 3-7 gün arasında üretilebilmektedir (3). Gram boyamada spiral veya yuvarlak şekilli yarı saydam koloni oluştururlar. Yüksek çözünürlüklü mikroskopide kamçılı, hareketli şekildedir (2-7). Şekil 1'de HP'nin elektron mikroskobik görüntüleri verilmiştir.



Biyokimyasal olarak katalaz, üreaz, oksidaz pozitif olarak nitelendirilir. Üreaz pozitif özelliği; hayatta kalması, koloni oluşturması ve tanı testleri için önem arz etmektedir.

Gastrik Adaptasyon

Bakterinin üreaz enzimi, hareketli olması, gastrik epitelyuma adezyonu (özel reseptörleri) gastrik ortamda yaşaması için önemli 3 özelliğini oluşturmaktadır (4). Üreaz enzimi gastrik lümendeki üreyi amonyağa çevirip, gastrik asidi nötralize ederek gastrik mukozaya tutunmayı sağlar ve bakteri için gerekli yaşamsal ortamı oluşturur. Bunu kendine spesifik olan urel geni sayesinde yapmaktadır (8).

Spiral şekli, kamçısı ve mukolitik enzimi gastrik mukoza boyunca ilerlemesini sağlamaktadır.(3)

Epidemiyoloji

HP insanda en çok kronik enfeksiyon oluşturan bakteridir (9,10). Dünya nüfusunun yaklaşık %50'sinin bu bakteri tarafından enfekte olduğu düşünülmektedir.

Gelişmiş ülkelerde prevalans %5-10'larda iken, az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde %70-90, hatta bazı yaş gruplarında %100'e ulaşmaktadır (11,12,13).

Gelişmekte olan ülkelerde daha erken yaşta (<50yaş), gelişmiş ülkelerde ise daha ileri yaşlarda (>50) enfeksiyon görülmektedir. Buna rağmen enfeksiyonun genellikle çocuklukta alınıp semptomlarının ileri yaşlarda çıktığı düşünülmektedir (14).

Ülkemizde HP'ye yönelik epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bunun nedenleri, çalışma yöntemlerinin farklı olması ve ülkemizde HP prevalansının bölgelere göre ve zamanla değişiyor olmasıdır. Ülkemizde HP'nin erişkinlerdeki prevalansını araştıran en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan TURHEP (Turkey Helicobacter Pillory Prevalence Survey) çalışmasıdır. Bu çalışmada Türkiye'nin geneline temsil eden 2504 hane halkı araştırma için örneklem grubu olarak seçilmiş ve bunların %92'sine ulaşılmıştır. Bu hanelerde yaşayan 18 yaş üstü 5555 kişi çalışmaya uygun bulunmuş ve bunların %99.9'u (n= 5549) çalışmayı tamamlamıştır. Bu çalışmada, 18 yaş üstü erişkinlerde, C13 üre nefes testi kullanılarak saptanan HP prevalansı %82.5'tir. Prevalans erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak bulunmuştur. Prevalansın en yüksek olarak bulunduğu yaş grubu 30-39 (%86), en düşük bulunduğu yaş grubu ise 70 yaşın üzeri (%77) olmuştur. Bölgelere göre

HP prevalansı ise , Doğu Anadolu Bölgesi'nde yaşayanlarda en yüksek (%88), Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaşayanlarda ise en düşük (%79) oranda görülmüştür. Ülkemizde asemptomatik erişkinlerde ELISA yöntemiyle serum anti-HpIgG bakılan çalışmalarda HP prevalansı %53-82 arasında değişmektedir. HP

varlığının seçilmiş hasta gruplarında invaziv yöntemlerle araştırıldığı çalışmalarda ise %41-96 arasında olduğu bildirilmektedir (15).

Enfeksiyonun erken yaşlarda alınmasında sosyoekonomik durum, hijyen yetersizliği, kalabalık ev nüfusu ve kontamine içme suyunun etkisi büyüktür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tuzlanmış, salamura yemeklerin de bulaş riskini arttırdığı gösterilmiştir (16-18).

Duedonal ülser (DU) HP ilişkisi ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Asya'da bu ilişki fazlayken, ABD ve Avrupa'da azalmaktadır. Çin'de yapılan epidemiyolojik çalışmada endoskopi yapılan 1030 hastanın %73'ünde HP enfeksiyonu, %17'sinde peptik ülser (üçte ikisinden fazlası DU) saptanmıştır. Bu peptik ülserli hastaların %93'ünde HP (+) bulunmuştur. Diğer taraftan da Avrupa'da yapılan çalışmalarda bu ilişki %75'lerden %50'lere kadar düşmektedir. Ama bu ilişki DU'ya spesifik değildir. HP gastrik ülserli hastalarda %65 ten %95'e kadar uzanan sıklıkta bulunmaktadır (34).

13 farklı ülkenin (11 Avrupa ülkesi, Amerika Birleşik Devletleri(ABD), Japonya) 17 popülasyonunu içeren çalışmada (EUROGAST) HP enfeksiyonun gastrik adenokanser riskini 6 kat arttırdığı göstermiştir (40). Japonya'da yapılan en büyük prospektif çalışmada 1526 gastrik adenokanserli hastanın 1246'sında HP enfeksiyonu tespit edilmiştir (41).

The International Agency for Research on Cancer, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gastrik kanserlerin %35 ile %47 arasındaki oranın sadece HP'ye bağlanabileceğini belirtmiştir. Bu da yıllık yaklaşık olarak 350000 gastrik kansere denk gelmektedir (42).

Çeşitli meta analizlerde pankreas kanseri ve HP arasındaki ilişki bildirmiştir. 1083 pankreas kanseri ve 1950 kontrol grubu olan çalışmada HP'nin pankreas kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir(OR 1.47, 95% CI 1.2-1.8) (61); ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

Hepatobiliyer kanser ile HP ilişkisi için yeterli veri yoktur (62-66).

Yine herediter yatkınlık HP enfeksiyonu için şu ana kadar kanıtlanmamıştır.

Bulaş Yolu

HP enfeksiyonunun bulaşma şekli hala tam olarak bilinmemektedir (13,19). İnsandan insana geçişin oral/oral veya fekal/oral olduğuna ait kanıtlar güçlüdür (19,20).

İnsan HP için major rezervdir. Şu ana kadar primat ve evcil kedilerden HP kültürleri üretilmiştir (21). Kedilerin salya veya gastrik sıvılarından insana geçmiş olabileceği de düşünülmektedir (22).

Fekal/oral yolla geçiş özellikle gelişmekte olan ülkelerde kontamine sularla olmaktadır. Bakteri, suda birkaç gün yaşabilmektedir (23-25). Kontamine havuzlar, kontamine suyla yıkanmış ve yeterince pişmemiş sebze ve meyveler bulaş için kaynaqlardır (26).

Aile içi bireylerdeki enfeksiyon sıklığı, bakterinin insandan insana geçişini desteklemektedir. Enfekte bireylerin aynı ortamda yaşadıkları kişilerde enfeksiyon görülme sıklığı, aynı ortamda yaşadıkları bireylerde görülme sıklığından daha fazladır (18,27). Kolombiya'da yapılan çalışmada 2-10 yaş arası çocukların enfeksiyon riski, aynı evde yaşayan daha büyük enfekte kardeşleri olduğu zaman artmaktadır (28). Aynı ortamda yaşayan bireylerden izole edilen HP DNA'larının aynı olduğu gösterilmiştir (29,30).

İyatrojenik olarak endoskopik cihazların kontamine olmasıyla da geçmektedir. Bu geçiş de enfekte gastrik sekresyonla olmaktadır (31).

Re-enfeksiyon

Bakterinin tam kür olmamasından dolayı olmaktadır. Re-enfeksiyon çocuklarda, düşük sosyoekonomik toplumlarda, gelişmekte olan toplumlarda daha fazladır (32,33).

Patofizyoloji ve İmmun Cevap

HP gastrik dokuyu ele geçirmek yerine salgıladığı enzimler ve toksin ile gastrik epitele yapışarak altındaki mukus tabakasına zarar verir ve bu tabakayı aside karşı duyarlı hale getirir. Sonrasında meydana gelen inflamatuvar proses ile mukoza daha çok hasar görür.

Bu proses kronik gastirite neden olur ama çoğu bireyde daha fazla ilerlemez ve asemptomatik olarak kalır. Bazı bireylerde ise bu proses ilerleyerek peptik ülser,

atrofiye, intestinal metaplaziye ve nadir de olsa gastrik karsinom veya gastrik lenfomaya neden olur (1,2).

HP aktif ve atrofik gastrit yaparak bu zeminde gastrik adenokarsinoma zemin hazırlar (35-39).

Normal gastrik mukozada lenfoid doku çok azdır; ancak HP enfeksiyonu B ve CD4 T hücrelerinin gastrik lamina propriada birikmesine ve çoğalmasına neden olur. Lenfoid folikül oluşmasıyla gastrik lenfomaya zemin hazırlamış olur. HP ve MALT lenfoma ilişkisi birçok çalışmada kanıtlanmıştır (43-49). Özellikle HP'deki cag (cytotoxin associated gene) A proteini MALT lenfomaya zemin hazırlamaktadır. HP MALT lenfoma ilişkisini göstermek için yapılan çalışmada MALT lenfomaya neden olan HP enfekte kişilerin %95'inde cagA'ya karşı IG G pozitif bulunmuştur (45).

HP gastrin seviyesini arttırmaktadır. Gastrin reseptörleri ise kolon hücreleri üzerinde bulunmaktadır ve bu proses kolorektal kanserlere zemin oluşturmaktadır düşüncesi hakimse de düzenli bir çalışma bulunmamaktadır (50-60).

Bakteryel Faktörler

HP sadece gastrik tip epitelde kolonize olur. Burada adezyon molekülleri sayesinde konak hücre reseptörlerine bağlanır ve patolojik süreç başlar. Adezyon sonrasında morfolojik veya fonksiyonel olarak epitel hücrelerinde değişim olur ve bakteri daha fazla toksik olur. Adezyon bölgesinde cag patojenik ada (cagPI) içeren genler sayesinde konak epitel hücre membranına kanal açılır ve sitoplazmasıyla bakteri direk kontak kurar (67).

Adezyon prosesinde 3 tane önemli protein rol almaktadır. Bunlar BabA, OipA ve SabA'dır. BabA konak hücredeki lewis b kan grubu antijenlerine bağlanarak, OpiA adezyonun yanı sıra IL8 i çoğaltıp inflamasyonu arttırarak, SabA glukokonjugata bağlanarak bu prosesi yaparlar.(68)

Sonuç olarak HP MHC II klas molekülne bağlanarak gastrik epitel hücrelerinin apoptozuna neden olur (69).

ENZİMLER

Salgıladığı enzimlerle konak hücresine direk veya indirek zarar verirler

*Ureaz Enzimi: Üreyi parçalayarak amonyum klorür ve monokloramin oluşturur. Bunlar gastrik epitel hücrelerine direk zarar verirler. Ayrıca bu enzim antijenik özelliğe sahip olduğundan konak immün sistemi harekete geçirirerek inflamasyonla indirek olarak da zarar verir (70).

*Fosfolipaz Enzimi: Gastrik mukozal bariyerin fosfolipid içeriğini değiştirerek hücrenin hidrofobik özelliğini ve geçirgenliğini etkiler, gastrik mukozanın bütünlüğünü bozar (71). Yine lektini gastrik hücreler için toksik olan izolektine çevirerek zarar verir (72).

*HP birçok bakteriden daha fazla katalaz enzimi üretir. Bu enzim bakteriyi toksik oksijenden koruyan antioksidandır. Yine inflamatuvar prosese neden olarak gastrik mukozaya hasar verir (71,73).

*Protolitik Enzim: Bu enzimle de gastrik mukozaya zarar verir (71).

VİRÜLAN FAKTÖRLER

VacA (vacuolating cytotoxin) in vitro ortamda hücrenel, in vivo ortamda dokusal hasar verir (74,75,76). Gastrik epitelin üreye geçirgenliğini arttırarak enfeksiyon yapma gücünü arttırır (77). Bunu gastrik epitel hücrelerindeki tirozin fosfataz reseptörüne etki ederek gösterir (78).

CagA sitotoksik değildir ama antijenik özelliği bulunmaktadır. Fonksiyonu tam bilinmese de VacA ekspresyonu için gereklidir (79).

CagA (+) olan bakterilerin duodenal ülser yapma potansiyelinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (80). CagA prekanseröz özelliğinden dolayı gastrik kanser riskini arttırmaktadır. Bunu özel amino asit diziliminden dolayı yapmaktadır (81).

DİĞER VİRÜLAN FAKTÖRLER

"Induced By Contact With Epithelium" (iceA) peptik ülser ile (82,83,84),

"Blood Group Antigen-Binding Adhesin" (babaA2) duodenal ülser ve gastrik kanser ile (85),

"Outer Inflammatory Protein" (oipA) duodenal ülser ile ilişkilidir (86).

INFLAMATUAR CEVAP

Bakteri ısı-çok proteini, ureaz ve lipopolisakkarit gibi antijenik maddelere sahiptir. Bu maddeler makrofajları çekip, T hücreleri aktif ederek immun yanıtı neden olurlar (87,88). Sonuç olarak IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinler üretilirler (89-92).

Bakteriye karşı B hücrelerin ürettiği Ig G ve Ig A gastroduodenal mukozada lokal olarak inflamasyona neden olurlar. Uzun süreli gastrik B hücrelerinin T hücreleri tarafından uyarılması ile MALT lenfomaya neden olurlar (87,90).

T hücreleri de klas II MHC vasıtasıyla sitokinler tarafından aktif olurlar. T hücreler enfekte olan gastrik mukozaya toplanırken hiporesponsif görünürler. Bunda T hücre inhibisyonundan sorumlu olan B7 proteinin bir parçası olan B7-H1 (programmed death-1 ligand 1) önemli rol oynamaktadır. T hücrelerinin çoğalmasını ve IL-2 sentezini inhibe ederek enfeksiyonun kronikleşmesine de neden olduğu düşünülmektedir (93).

Farklı T hücreleri ürettikleri sitokinlere göre ayrılırlar. Th1 hücreleri TNF-alfa ve IFN-gama üretiminden, Th2 hücreleri IL-4, IL-10 ve TGF beta üretiminden sorumludurlar. Özellikle Th1 hücreleri inflamatuvar sitokin üretiminden ve direk epitel hücre zararı ile apoptozisinden sorumludurlar (94,95)

HP enfeksiyonu trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna neden olur. Bunu von-Willebrand faktörüyle ilişkiye girerek yapar. Bu durum mikrovasküler disfonksiyonuna ve inflamtuvar hücre toplanmasına neden olur. Ayrıca ülser oluşumuna katkı yapar ve immün trombositopenik purpura (ITP) gibi, kardiyovasküler sorunlar gibi gastrointestinal dışı hastalıklara neden olur (96,97).

Konağın genetik yapısı enfeksiyona verilen cevapta çok önemlidir. Konaktaki IL-1 polimorfizmi enfeksiyona verilen inflamatuvar cevabın derecesini belirler. Bu da asit sekresiyonu ve gastrik kanser riski için önemli rol oynamaktadır (98,99).

IL proteinlerinin gen kodlarında yapılan meta analiz serilerinde (HP enfeksiyon statüsü, coğrafik konum olarak Asya'lı veya olmayan durumuna göre) IL1RN2 taşıyıcılarında Asya'lı olmayanlarda intestinal ve daha az sıklıkla kardiyaya kadar uzanan diffüz kanser riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Asya'lı olanlarda IL1B-31C taşıyıcılarında ise riskin azaldığı gösterilmiştir. Bu da kanser riskinde anatomik bölge, histolojik tip, HP enfeksiyonu, coğrafik konumun önemli olduğunu göstermiştir (100).

Bir başka sitokin ise HP'nin aktive ettiği NF-kB'nin (nükleer faktör kappa B) üretimini arttırdığı IL-8 dir (89,101-103). Potent bir kemotaktik factor olan IL-8, nötrofilleri de aktive ederek akut inflamatuvar hücreleri konak epiteline çeker. CagA, VacA, IL17, IL-23 ve TNF-alfa; IL-8 üretiminin artmasına neden olurlar (104-106).

Bu inflamatuvar süreçte HP, nötrofiller tarafından üretilen reaktif oksijenleri parçalayan katalaz enzimi sayesinde hayatta kalır (71).

ANTİKOR CEVABI

Enfekte bireyler HP'ye karşı antikor üretirler ve bu üretilen antikorlara göre enfeksiyon akut ve kronik hal alır (107).

Ig M akut enfeksiyonun göstergesidir. Kısa sürede kaybolurlar Ama tetkiklerde çok kullanılan yöntem değildir (108).

Ig G ve Ig A enfeksiyonun genelde ortalama 60. gününden sonra tespit edilirler. Tedavi ile kanda Ig G titresinin düştüğü tespit edilebilir ancak eradikasyonu göstermede bu testin kullanımı genel olarak önerilmemektedir (109).

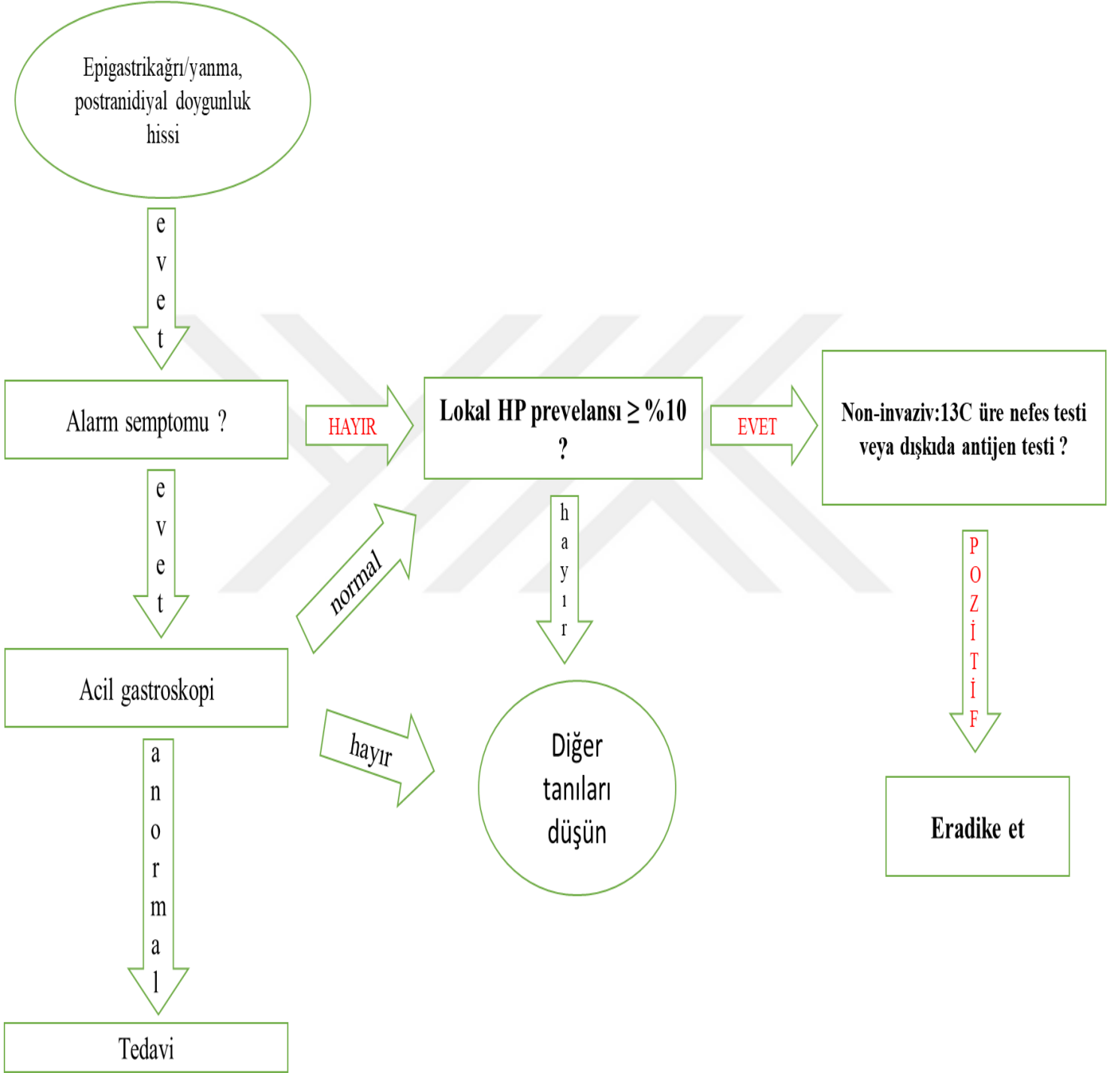
CagA'ya karşı üretilen antikorlar gastrik doku ve serumda görülürler. Muhtemelen daha virulan organizma tarafından enfekte olduğunu gösterirler (110).

TANI

Tanı metodunun seçilmesinde hastanın endoskopiye ihtiyacı olup olmayacağı önemli bir etken oluşturmaktadır. Diğer önemli noktalar ise HP yükünü azaltan ilaçların (PPI=Proton Pompa İnhibitörü, antibiyotik, bizmut) test öncesinde kullanılıp kullanılmadığı ve testlerin maliyetidir. Endoskopi, üre nefes testi ve dışkıda antijen testleri için PPI'ların 1-2 hafta öncesinden, bizmut ve antibiyotiklerin ise 4 hafta öncesinden bırakılması sonuçların doğruluğu açısından daha yararlıdır (111).

Dispepsiye yaklaşım (HP açısından) American College of Gastroenterology'nin önerisi doğrultusunda şekil 2'de gösterilmiştir

Şekil 2 : Dispeptik hastaya yaklaşım



En çok kronik bakteri enfeksiyonuna neden olup; DU, MALT lenfoma, kronik gastrit ve gastrik adenokarsinom ile ilişkisi olan HP'ye (112-115) yönelik testlerin yapılması ve tedavinin başlanması için gerekli kriterler 2017 American College of Gastroenterology ve Maastricht V/Florence uzlaşısı raporunda belirtilmiştir (116,117).

Invaziv HP tanısı için kesin endikasyonlar;

- Düşük dereceli (evreI/II) MALT lenfoması,
- Aktif peptik ülser hastalığı veya geçmişte peptik ülser hikayesi,
- Erken gastrik kanseri olan hastalardır.

Bazı endikasyonlarda ise kesin uzlaşuya varılamamaktadır (non-invaziv testler yapılabilir) (113,118-121). Bunlar;

- Alarm semptomları olmayan, 55 yaş altı araştırılmamış dispepsi şikayetleri olan bireyler,
- Açıklanamayan demir eksikliği anemisi,
- ITP olan bireyler,
- Önceden uzun süreli NSAID veya düşük doz aspirin alan bireyler,
- Yüksek gastrik kanser sıklığı olan populasyon,
- Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olanlardır.

Yine aile öyküsünde HP veya gastrik kanser öyküsü olan, lenfositik gastrit, hiperplastik gastrik polip ve hiperemezis gravidarumu olan bireylerde test yapılması için yeterli veri yoktur. Bu hastalarda eğer test yapılır ve HP (+) saptanır ise tedavi mutlaka yapılmalıdır (116,117).

TANI TESTLERİNE YAKLAŞIM

Tanı için invaziv işlem olan üst endoskopi uygulanacaksa çeşitli durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Eğer hastanın aktif kanayan peptik ülseri yoksa;

- son zamanlarda PPI, antibiyotik, bizmut türevi ilaç almıyor ve gastrik biyopsi endikasyonu yoksa üreaz testi yapılması,

-son zamanlarda PPI, antibiyotik, bizmut türevi ilaç alıyor veya gastrik biyopsi endikasyonu varsa biyopsiyle birlikte konfirmasyon için üre nefes testi (ÜNT) veya dışkıda HP antijeni aranması,

-önceki eradikasyon tedavisine dirençli ise biyopsi ile kültür alınıp antibiyotik duyarlılığı saptanması uygundur (111).

Aktif kanayan peptik ülseri varsa;

-kanamadan dolayı biyopsi sırasında negatif HP çıkarsa başka bir test (ideali ÜNT) ile doğrulanmalıdır.

-Eğer biyopsi yapılamıyorsa ÜNT veya dışkıda antijene bakılmalıdır.

Ancak aktif kanama sırasında biyopsi almak şart değildir. Kanama durduktan ve PPI kullanımı bittikten yaklaşık 1-2 hafta sonra biyopsi bakılabilir (122,123).

Tanı testleri invaziv ve noninvaziv olmak üzere ikiye ayrılırlar.

INVAZİV TESTLER (ENDOSKOPI)

HP tanısı endoskopi yoluyla 3 farklı methodla konulabilir. Bunlar; biyopsi üreaz testi, histoloji ve daha az sıklıkla kullanılan kültürdür.

Biyopsi Üreaz Testi: HP'deki üreaz enzimi üreyi amonyağa çevirir ve alkali pH'ye neden olur. Bu da üreaz kitlerindeki renk (agar jel) değişimine neden olur. Spesifite ve sensitivitesi %95 civarlarındadır (124). Bir saatte tanı hakkında bilgi verirler. En güvenilir 24 saat sonraki renk değişimidir (125-128). Yanlış negatiflik üst gastrointestinal kanamalarda, PPI, antibiyotik veya bizmut kullananlarda görülür (89). Böyle durumlarda gastrik antrum ve fundustan biyopsi örnekleri alınması önerilir (90). Ne kadar çok örnek alınırse sensitivite ve spesifite oranı o kadar çok artar (91).

Histoloji: Biyopsi örnekleri antrum ve korpustan alınmalıdırlar. Tanının kesinliği için örnekler özel boyalarla (giemza gibi) boyanmalıdırlar. Spesifite ve sensitivitesi %95-%98 civarlarındadır. Akut peptik ülser kanaması ve PPI kullanımı testin spesifite ve sensitivitesini azaltır (111).

Kültür: Örnekler formalinli forsepslerle alınır ve birkaç damla salin eklenerek bekletilirler. Spesifitesi yüksek, sensitivitesi düşüktür. Pahalı bir tetkiktir ve daha az kullanılır (111).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR): Gastrik biyopsi örneklerinden çalışılır. Bakteriye ait genomik DNA'daki özgül bölgelerin çoğaltılmasını (amplifikasyonunu)

sağlayan invitro DNA sentezi yöntemidir. Düşük bakteri yükünde de kullanılabilir. Ayrıca spesifik mutasyonları ve bakteriyel direnci gösterir. Çok pahalı yöntem olduğundan kullanımı sınırlıdır (111).

NONİNVAZİV TESTLER

Üre Nefes Testi: Bu test HP'nin üreyi hidroliz ederek amonyak ve CO₂ üretmesine bağlıdır. Hastaya karbon işaretli (non-radyoaktif 13C veya radyoaktif 14C) üre suyla birlikte içirilir. Yaklaşık 30 dakika sonrasında verilen nefes örneğine bakılır. HP enfeksiyonunda bu örnekte işaretli CO₂ görülür. Radyasyon dozu 14C ile yaklaşık 1 microCi'dir ve bu da normal hayatta yaklaşık bir günlük maruz kalınan radyasyona yakındır. Yine de çocuk ve gebelerde 13C işaretli üre içirilir (111). Testin sensitivitesi %88-95, spesifitesi %95-100 dür (132). Yanlış negatiflik çok nadirdir. Bu da PPI, bizmut veya antibiyotik kullanımından veya aktif peptik ülser kanamasından dolayı olabilir (129,133).

Dışkıda Antijen Testi: Dışkıda HP'ye özgül antijen ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle araştırılır. Bakterinin ilk teşhisi ve eradikasyonunu göstermek için kullanılır (88). Sensitivitesi %94, spesifitesi %97 civarlarındadır (134-145). PPI, bizmut, antibiyotik kullanımı ve aktif peptik ülser kanaması testin güvenilirliğini azaltmaktadır (129,137,146,147,148). Orta prevelanslı populasyonlarda en kost efektif testtir (149).

Seroloji: ELISA yöntemiyle Ig G antikorları tespit edilir. Doğruluk payı düşüktür. Düşük prevelanslı populasyonlarda önerilmemektedir (124,150,151). Yapılan bir meta analiz çalışmasında sensitivite %85, spesifite %79 olarak gösterilmiştir (152).

Eradikasyonun Konfirmasyonu: Eradikasyon üre nefes testi (en çok kullanılan), dışkı antijen testi veya endoskopi bazlı tetkiklerle yapılır. Endoskopi konfirmasyonu iki farklı antibiyotik tedavi rejiminden sonra hala şikayetleri devam eden hastalarda önerilir (153). Bu testler antibiyoterapi bittikten en az dört hafta sonra yapılmalıdır (163).

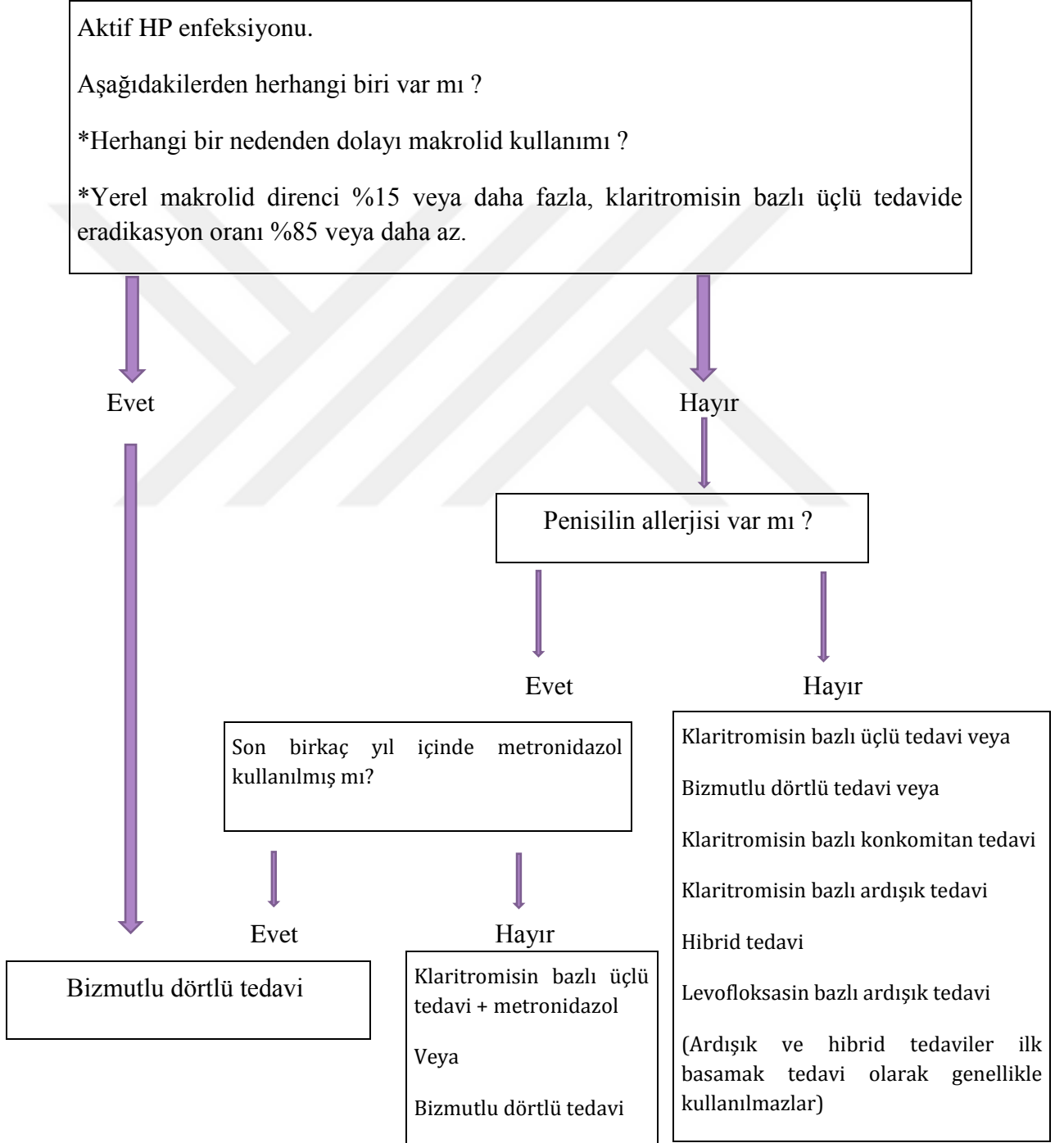
TEDAVİ

Tedavi için oldukça farklı antibiyotik rejimleri bulunmaktadır (154-158). Fakat bazı rejimlerin eradikasyon oranı çok yüksektir. Seçilecek rejimde lokal antibiyotik direnci olup olmadığı, önceden kullandığı antibiyotikler ve allerji durumu göz önünde bulundurulmalıdır (159).

Yukarıda da belirtildiği gibi aktif HP enfeksiyonu kanıtlanmış herkes tedavi edilmelidir.

Şekil 3’de HP’ye yönelik ilk basamak antibiyotik tedavisinde uygulanan adımlar algoritma olarak anlatılmıştır.

Şekil 3 : HP’li hastaya ilk basamak tedavi algoritması (116,117)



TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Antibiyotiği seçerken öncelikle makrolid direnci ve penisilin allerjisi sorgulanmalıdır (160).

Makrolid direnci için risk faktörleri;

-önceden herhangi bir nedenle makrolid kullanılmış olması,

-populasyonda makrolid direncinin \geq %15 olması veya üçlü eradikasyon tedavisindeki başarı oranının \leq %85 olmasıdır (159).

Makrolid direnci açısından risk oluşturan hastalara bizmutlu dörtlü tedavi önerilir (160,161-168).

Makrolid direnci riski olmayan hastalarda klaritromisin bazlı üçlü tedavi verilir (PPI+Amoksisilin+klaritromisin) (şekil 3 – tablo 1). Yine bizmutlu dörtlü tedavi de ilk terapi olarak verilebilir (159).

Tedavinin süresi 10-14 gün arasındadır (tablo 1) (161,162,164).

Üçlü tedaviyi alan hastaların yaklaşık yarısında yan etkiye rastlanmaktadır (169,170). Yan etki bildirilen hastaların %10'dan az kısmı bu etkilerden dolayı ilacı bırakmak zorunda kalır. Bu yan etkiler çoğunlukla gastrointestinal şikayetlerdir (170).

Klaritromisin bazlı üçlü tedavi ve bizmutlu dörtlü tedavi benzer tolerabiliteye sahiptir (170). Ardışık, hibrid ve konkomitan tedaviler aşağıda anlatılmıştır.

ANTİBİYOTİK REJİMLERİ

İlk adım antibiyotik rejimleri klaritromisin, bizmut veya levofloksasin bazlı tedaviler olarak ayrılırlar (şekil 3 – tablo 1).

Tablo 1 American College of Gastroenterology'nin HP için ilk basamak tedavi rejimlerini göstermektedir.

Tablo 1: HP için ilk basamak tedavi rejimleri

REJİM	İLAÇLAR	DOZ SIKLIĞI	TEDAVİ SÜRESİ	FDA ONAYI
Klaritromisin bazlı üçlü tedavi	PPI	2x1	14 gün	Evet
	Klaritromisin(500mg)	2x1		
	Amoksisilin(1 gr)	2x1		
	veya Metronidazol	3x1		
Bizmutlu dördü tedavi	PPI	2x1	10 veya 14 gün	Hayır
	bizmut subsitrat veya bizmut subsalisilat (120/300/420mg) veya (300/524mg)	4x1		
	Tetrasiklin (500mg)			
	Metronidazol 250 mg veya 500 mg	4x1 3x1 veya 4x1		
Konkomitan tedavi	PPI	2x1	10 veya 14 gün	Hayır
	Klaritromisin(500mg)	2x1		
	Amoksisilin(1 gr)	2x1		
	Metronidazol veya Tinidazol (500mg)	2x1		
Ardışık tedavi	PPI + Amoksisilin(1gr) (5 gün)	2x1	10 gün (toplam)	Hayır
	Sonrasında			
	PPI +Klaritromisin (500mg) +	2x1		
	Metronidazol veya tinidazol(500mg) (Beş gün)			
Hibrid tedavi	PPI + Amoksisilin(1gr) (7 gün)	2x1	14 gün (toplam)	Hayır
	Sonrasında			
	PPI + amoksisilin + klaritromisin(500mg) +	2x1		
	Metronidazol veya tinidazol(500mg) (5 veya 7 gün)			
Levofloksasin ardışık tedavisi	PPI + amoksisilin(1gr) (5 veya 7 gün)	2x1	10 veya 14 gün(total)	Hayır
	Sonrasında			
	PPI+amoksisilin+levofloksasin(500mg) +	2x1		
	Metronidazol veya tinidazol(500mg) (5 veya 7 gün)	(levofloksasin 1x1)		

BİZMUTLU DÖRTLÜ TEDAVİ

Bizmut subsalisilat (günde 4 doz), metronidazol (250mg günde üç doz/500 mg günde 3 veya dört doz), tetrasiklin(500 mg günde dört doz) ve PPI (standart doz; günde iki doz)'dan oluşan 14 günlük tedavidir (şekil 3 – tablo 1) (171). Bizmut subsalisilat, metronidazol, tetrasiklinin tek kapsülde olduğu ve FDA onaylı Pylora Amerika'da mevcutken ülkemizde bulunmamaktadır (172,173). Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'yı içine alan 12 randomize çalışmayı içeren meta-analiz de bizmutlu dörtlü tedavide eradikasyon oranı, klaritromisin bazlı üçlü tedaviye göre %78'e %69 üstündür (174).

KLARİTROMİSİN BAZLI TEDAVİ

Üçlü Tedavi

Amoksisilin, klaritromisin ve PPI'dan oluşur. Hepsi günde ikişer kez alınır (tablo 1). Genelde 14 gün kullanılması önerilir (160,161,175). Eğer penisilin allerjisi varsa amoksisilin yerine metronidazol günde iki kez 500 mg alınabilir. Etki olarak farkları yoktur (164,176).

ABD'de bu tedavinin eradikasyon oranı %80'in altındadır (160). Bunun en büyük etkeni klaritromisin direncidir (177,174). İki çalışmayı içeren meta-analizde klaritromisin sensitif HP de başarı oranı %90 iken, klaritromisin dirençli olgularda bu oran %22'ye düşmektedir (177). Türkiye'de 2014 yılında yapılan çalışmada amoksisilin, klaritromisin ve PPI'dan oluşan 10 günlük tedavide eradikasyon oranı %55'e kadar düşmüştür (178).

Konkomitan Tedavi

Amoksisilin, klaritromisin, nitroimidazol (tinidazol veya metronidazol) ve PPI'dan oluşmaktadır (tablo 1). Tedavi süresi 10-14 gündür.

Latin Amerika, Asya, Avrupa 'da yapılan 2070 bireyi içeren meta-analizde kokomitan tedavinin klaritromisin bazlı üçlü tedaviye göre çok daha başarılı olduğu görülmektedir (%90'a %78) (179).

Hibrid Tedavisi

Amoksisilin ve PPI yedi gün, sonrasında amoksisilin, klaritromisin, nitroimidazol ve PPI'dan oluşan yedi günlük tedaviyi içeren 14 günlük rejimdir (tablo1). Klaritromisin bazlı üçlü tedaviye alternatiftir, ama kullanım zorluğu nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir. Altı randomize çalışmayı içeren meta-analizde ardışık veya konkomitan tedaviye göre kıyaslandığında hibrid tedavisinin başarı oranı %89 olarak bulunmuştur (180).

Ardışık Tedavi

Amoksisilin ve PPI'dan oluşan beş günlük tedavinin ardından klaritromisin, tinidazol ve PPI'dan oluşan beş günlük tedaviyle birlikte on günde tedavi tamamlanır (tablo 1) (181).

2013 yılında 46 randomize çalışmayı içeren meta-analizde ardışık tedavinin eradikasyon oranı %84 olmuştur (32). Eradikasyon oranı 7-10 günlük klaritromisin bazlı üçlü tedaviye göre oldukça başarılıyken, 14 günlük klaritromisin bazlı üçlü tedaviye veya 10-14 günlük bizmutlu dördütlü tedaviye göre anlamlı bir fark yoktur. Bundan dolayı ilk tedavi olarak önerilmezler (160).

Levofloksasin Bazlı Tedavi

Kuzey Amerika'da levofloksasin ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Sınırlı sayıdaki çalışmalarda florokinolon direnci eradikasyon başarısını %20-40'lara kadar düşürmektedir. Fakat uluslararası çalışmalarda levofloksasin ardışık veya üçlü tedavinin birinci basamak veya kurtarma tedavisinde önemli bir yeri olduğunu göstermektedir (6).

Levofloksasin ardışık terapi : Amoksisilin ve PPI 5-7 gün, peşine amoksisilin, levofloksasin, nitroimidazole ve PPI tedavisi 5-7 gün kullanılır (tablo 1). Altı uluslararası çalışmayı içeren meta-analizde levofloksasin ardışık terapinin klaritromisin bazlı üçlü tedaviye veya klasik ardışık tedaviye göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir (%88'e %71) (182).

Levofloksasin üçlü tedavi : Amoksisilin, levofloksasin, PPI 10-14 gün kullanılır. Yapılan meta-analiz çalışmasında yedi günlük klaritromisin bazlı üçlü tedaviye göre eradikasyonda başarı oranı çok yüksek bulunmuştur (%90'a %73) (173). Penisilin allerjisi olanlarda metranidazol verilir.

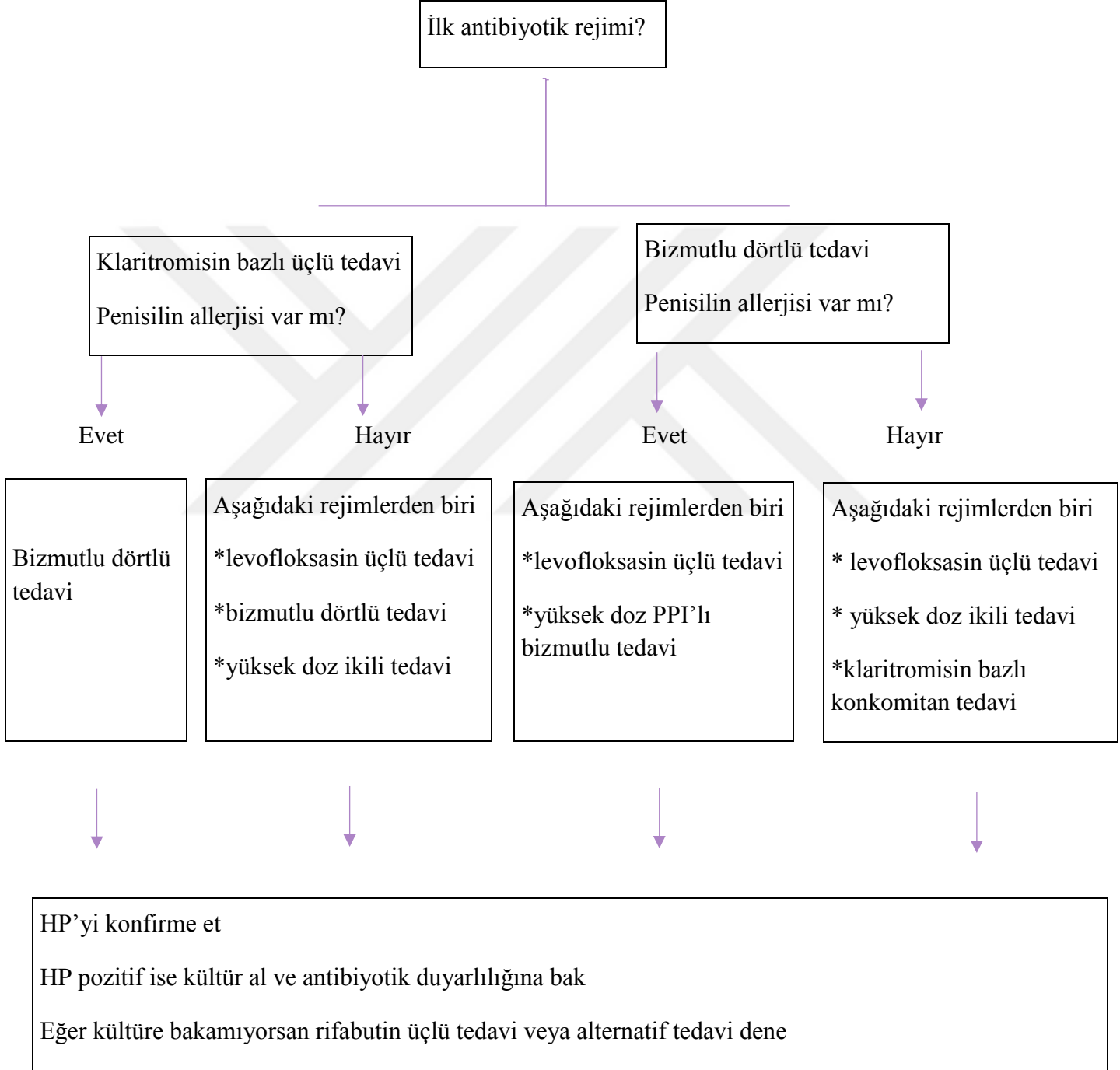
Levofloksasin dördütlü tedavi : Levofloksasin, omeprazol, nitazoksanid ve doksisisiklin içerir. Eradikasyon ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Kullanımı sınırlıdır (159).

TEDAVİDE BAŞARISIZLIK

Yaklaşık %20'lik bir oranda ilk basamak tedavide başarısızlık vardır (184). Bu durumda kurtarma tedavisi uygulanır

Persistan enfeksiyonlarda yaklaşım şekil 4'de gösterilmiştir.

Şekil 4 : Persistan HP enfeksiyonlarında kurtarma tedavisine yaklaşım (116,117)



ANTİBİYOTİK TEDAVİSİYLE İLGİLİ BAŞARISIZLIK

Bu başarısızlık hastanın düzensiz antibiyotik kullanması veya HP'nin antibiyotiğe direncinden dolayıdır. HP vankomisin, trimetoprim ve sulfonamidlere doğal dirençlidir (185). Klaritromisinlerde de HP'deki mutasyonlardan dolayı dirence çok sık rastlanır (186). Önceden kullanılan makrolid, metronidazol ve levofloksasin HP direnç riskini artırır (187). Ancak tedavide eradikasyon başarısızlığında klaritromisin direnci, metronidazol direncine göre çok daha fazla ve önemlidir (188). Metronidazol direnci, ilacın dozunu veya kullanma sıklığını arttırarak kırılabilir. Amoksisilin, tetrasiklin ve rifabutine direnç %5'in altındadır (159).

PERSİSTAN ENFEKSİYONLARDA TEDAVİ

Persistan enfeksiyonlarda, hastanın önceden kullandığı antibiyotik rejimi ve antibiyotik allerji hikayesi ön plandadır. Her ne kadar bazen amoksisilin tekrar kullanılsa da ilk kullanılan rejim bir daha kullanılmamalıdır (189). Antibiyotik direnciyle birlikte kültür, iki rejim de başarısız olan hastalarda mutlaka bakılmalıdır (159). Tedavi tabloda 2'de verilmiştir

REJİM	İLAÇLAR	DOZ SIKLIĞI	TEDAVİ SÜRESİ	FDA ONAYI
Bizmutlu dördümlü tedavi	PPI	2x1	14 gün	Hayır
	bizmut subsitrat veya bizmut subsalisilat (120/300/420mg) veya (300/524mg)	4x1		
	Tetrasiklin (500mg)			
	Metronidazol			
	250 mg veya	4x1		
	500 mg	3x1		
Konkomitan tedavi	PPI	2x1	10 veya 14 gün	Hayır
	Klaritromisin(500mg)	2x1		
	Amoksisilin(1 gr)	2x1		
	Metronidazol veya	2x1		
	Tinidazol (500mg)	3x1		
Levofloksasinli üçlü tedavi	PPI	2x1	14 gün	Hayır
	levofloksasin(500mg)	1x1		
	Amoksisilin(1 gr)	2x1		
Rifabutin üçlü tedavi	PPI	2x1	10 gün	Hayır
	Rifabutin(300mg)	1x1		
	Amoksisilin(1 gr)	2x1		
Yüksek doz ikili tedavi	PPI	2x1	14 gün	Hayır
	Amoksisilin			
	1gr veya	3x1		
	750mg	4x1		

Tablo 2 : Persistan enfeksiyonlarda HP tedavisi (190)

KURTARMA REJİMLERİ

Bizmutlu dörtlü tedavi

Kurtarma rejiminde bizmutlu tedavi 14 gün kullanılır (tablo 2). Avrupa, ABD, Asya'da yapılan randomize çalışmalarda eradikasyon oranının %80'lerde olduğu görülmüştür (162). Erdikasyon oranı Asya'da Avrupa'ya göre oldukça yüksektir (%82'ye %74) (191-193).

Levofloksasin l tedavi

Klaritromisin bazlı l tedavi ve bizmutlu dörtlü tedavide başarsızlık durumunda etkisi gösterilmiştir (tablo 2). Avrupa'dan alınan altı kohort çalışmasında 10 günlük levofloksasin l tedavinin önceden iki rejimde de başarsız olan hastalarda eradikasyonda %73 oranında başarılı olduğu gösterilmiştir (194).

Yüksek doz ikili tedavi

Yüksek doz 14 günlük amoksisilin (3x1gr veya 4x750mg) ve PPI (3x1 veya 4x1)'dan oluşan kurtarma rejimidir (tablo 2). Özellikle yüksek doz klaritromisin/metronidazol veya levofloksasin direncinde tercih edilir. Asya ve Avrupa'da yapılan randomize çalışmalarda eradikasyon oranı %73 olarak gösterilmiştir (162).

Klaritromisin bazlı konkomitant tedavi

Klaritromisin, amoksisilin, nitroimidazol ve PPI'dan oluşan rejimdir (tablo 2). Sadece makrolid direnç riski taşımayanlarda kullanılmaladırlar (nceden makrolid kullanmayacak ve klaritromisin direnç oranı %15'den az olacak) (195,196).

Rifabutin l tedavi

Rifabutin, amoksisilin ve PPI'dan oluşan 10 günlük kurtarma tedavisidir (tablo 2). Meta-analiz kohort çalışmalarında ikinci, üçüncü ve dördüncü/beşinci basamak tedavilerindeki eradikasyon başarı oranı sırasıyla %79, %66, %70'dir. Pahalı ve geçici myelotoksisteye neden olmaktadır (197).

ADJUVAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Rolleri tam olarak bilinmemektedir ve daha çok çalışmaya ihtiyaçları vardır.

Statin tedavisi: Tedaviye statin eklenmesinin eradikasyon oranını arttırdığı ve HP ilişkili inflamasyonu azalttığına dair bilgiler vardır (198-200). Ancak daha büyük ve çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Probiotik desteği: HP üzerine inhibitör etkiye sahiptir. Antibiyotiğin yan etkilerini de azaltmaktadır. Çeşitli çalışmalarda tedaviye eklendiklerinde eradikasyon oranını arttırdıkları ve antibiyotiğe bağlı yan etkileri azalttıkları gösterilse de daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (159).

GEBELİK VE LAKTASYON

Gebe hastada peptik ülser saptandığı zaman tedavinin temel taşı anti-asitlerin başlanmasıdır (201). HP tedavisi doğuma kadar ertelenmelidir. Bizmut, florokinolon ve tetrasiklin dışındaki ilaçların özellikle 14 haftadan sonra kullanımı gebelik için düşük risk oluşturmaktadır (202,203).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde yapılmıştır. 1.10.2014 ile 1.10.2016 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne dispepsi, reflü veya dismotilite şikayetlerinden biri veya birkaçı ile başvuran, endoskopi yapılarak Helikobakter Piloni saptanan 60 hasta çalışmaya alındı.

Bu hastaların aynı evde yaşayan 1. dereceden yakınlarına (eş, çocuk; 2-80 yaş arası) C13 üre nefes testi veya endoskopik işlem yapılarak antrum ve korpustan biyopsi alınarak HP enfeksiyonu araştırıldı.

2 yaş altı, 80 yaş üstü bireyler ile siroz, terminal dönem kanser hastaları dahil edilmedi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) yanı sıra nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

SONUÇ

Çalışmamıza Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 60 üst gastrointestinal sistem şikayeti olan hastalar alınmıştır. Çalışmamız 35 (%58,33)'i erkek, 25 (%41,67)'i kadın hastalardan oluşmaktadır. Erkek hastaların yaş ortalaması $41,03 \pm 9,52$ minimum 24 maksimum 69, kadın hastaların yaş ortalaması $38,68 \pm 9,30$ minimum 18 maksimum 58, tüm hastaların yaş ortalaması $40,05 \pm 9,42$ minimum 18 maksimum 69 bulunmuştur.

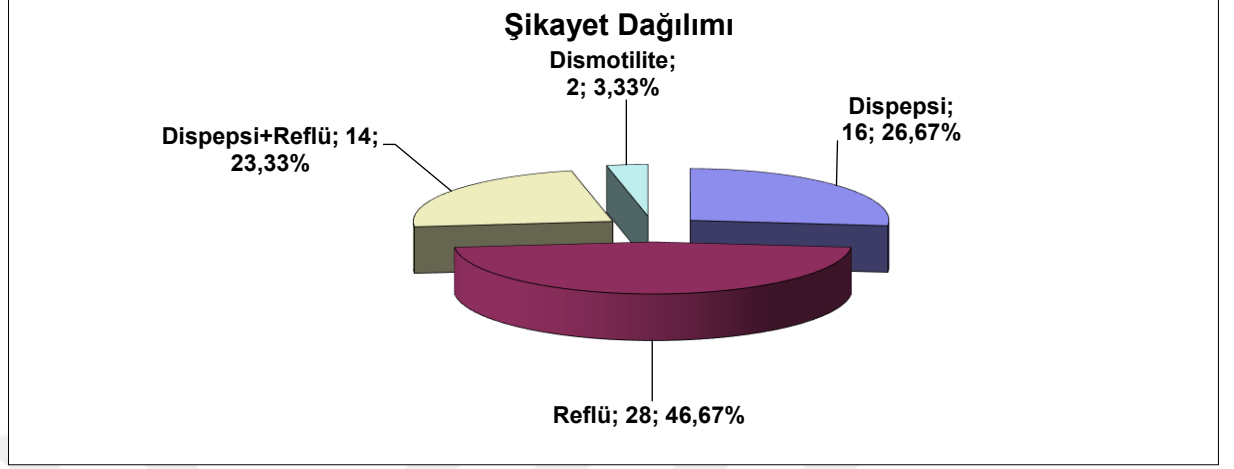
Tablo 3 : Hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

	N	Yaş	Minimum	Maximum
Erkek	35 (%58,33)	$41,03 \pm 9,52$	24	69
Kadın	25 (%41,67)	$38,68 \pm 9,30$	18	58
Tüm Grup	60 (%100)	$40,05 \pm 9,42$	18	69

Tablo 4 : Hastaların şikayet oranları

	n	%
Dispepsi	16	26,67
Reflü	28	46,67
Şikayeti nedir ?		
Dispepsi+Reflü	14	23,33
Dismotilite	2	3,33
Total	60	100,00

Şekil 5 : Hastaların şikayet oranları



Tablo 5: Hastaların sigara, alkol ve ilaç kullanımı dağılımları

		n	%
Alkol kullanımı var mı ?	Yok	58	96,67
	Var	2	3,33
	Total	60	100,00
Sigara kullanımı var mı ?	Yok	48	80,00
	Var	12	20,00
	Total	60	100,00
Düzenli olarak kullandığı ilaç	Yok	47	78,33
	Var	13	21,67
	Total	60	100,00

Hastalarımızın 2 (%3,33)'si alkol kullanmakta, 12 (%20)'si sigara kullanmakta, 13 (%21,67)'ü düzenli ilaç kullanmaktadır.

Tablo 6 : Hastaların Teşhis için kullanılan yöntem dağılımları

		n	%
CLO sonucu	Pozitif	38	100,00
	Negatif	1	3,33
	Pozitif	29	96,67
Patoloji sonucu	Total	30	100,00
	Pozitif	8	100,00
Ure nefes testi sonucu	Total	8	100,00

Hastalarımızın 38 (%63,33)'ine CLO yöntemi kullanılmış ve tümünde sonuç pozitif bulunmuştur.

Hastalarımızın 30 (%50)'unda patoloji yöntemi kullanılmış ve 29 (%96,67)'unda sonuç pozitif, 1 (%3,33)'inde sonuç negatif bulunmuştur.

Şekil 6: Hastaların teşhis yöntemi dağılımı



Tablo 7 : Hastaların ailelerine ait sonuçların dağılımları

		n	%
Eş	Negatif	15	25,42
	Pozitif	44	74,58
	Total	59	100,00
Bir Çocuk(Tek ve iki çocuklu)	Negatif	21	44,68
	Pozitif	26	55,32
	Total	47	100,00
İkinci Çocuk(iki çocuklu)	Negatif	11	55,00
	Pozitif	9	45,00
	Total	20	100,00
Anne	Pozitif	1	100,00
Baba	Pozitif	1	100,00

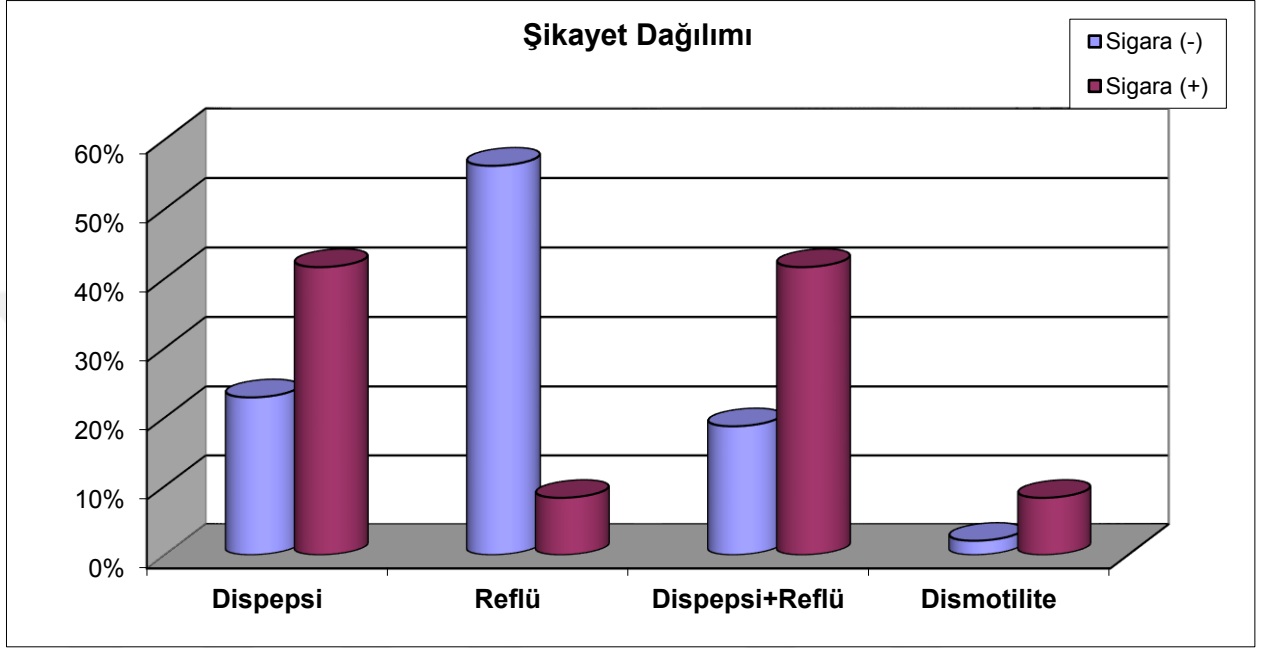
59 eş, 47 tek çocuk (tek ve iki çocuklu aileler), 20 İkinci çocuk üre nefes testine alınmıştır.Hasta eşlerinin 44 (%74,58)'ünde, çocuklarının(ailelerin bir çocuğunda) 26 (%55,32)'sında ve ikinci çocuklarının (iki çocuklu ailelerin) 9 (%45)'unda ÜNT pozitif bulunmuştur

Tablo 8: Hastaların şikayet ve sigara durumunu gösteren tablo

		Sigara (-)		Sigara (+)		p
Şikayeti nedir ?	Dispepsi	11	22,92%	5	41,67%	0,026
	Reflü	27	56,25%	1	8,33%	
	Dispepsi+Reflü	9	18,75%	5	41,67%	
	Dismotilite	1	2,08%	1	8,33%	

Sigara içenlerde dispepsi 5 (%41,67) , dispepsi+reflü 5 (%41,67) ve reflü ve dismotilite 1(%8,33) varlığı sigara içmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,026).

Şekil 7 : Hastaların şikayet dağılımı



Tablo 9 : Hastaların sigara içme durumlarına yakınlarının ÜNT pozitifliği

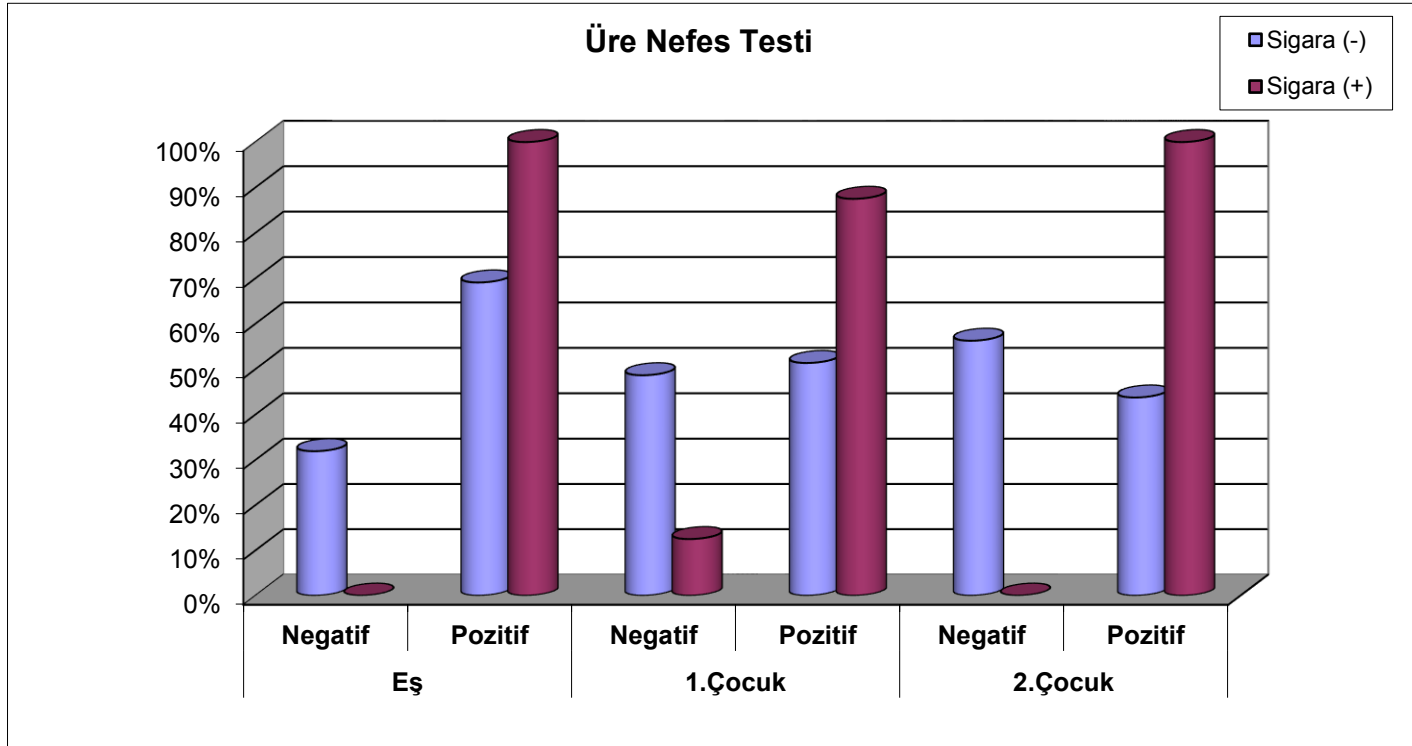
		Sigara (-)		Sigara (+)		p
Eş	Negatif	15	31,92%	0	0,00%	0,023
	Pozitif	32	69,08%	12	100,00%	
1.Çocuk	Negatif	20	51,28%	1	12,50%	0,061
	Pozitif	19	48,72%	7	87,50%	
2.Çocuk	Negatif	11	61,11%	0	0,00%	0,134
	Pozitif	7	38,89%	2	100,00%	

Sigara içenlerde eşin ÜNT pozitifliği 12 (%100), sigara içmeyenlerin ÜNT pozitifliği 32 (%69,08)'dir. Bunun sonucunda sigara içenlerde ÜNT pozitifliği, içmeyenlerdeki ÜNT pozitifliğinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,023).

Sigara içen ve sigara içmeyen gruplarının bir çocuktaki ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,061).

Sigara içen ve sigara içmeyen gruplarının ikinci çocuk ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,0134).

Şekil 8 : Hastaların sigara içme durumlarına göre yakınlarının ÜNT pozitifliği dağılımı



Tablo 10 : Hasta yakınlarının ÜNT pozitifliği

		Erkek	Kadın	p	
Eş	Negatif	8	22,86%	7	29,17%
	Pozitif	27	77,14%	17	70,83%
1.Çocuk	Negatif	9	34,62%	12	57,14%
	Pozitif	17	65,38%	9	42,86%
2.Çocuk	Negatif	7	53,85%	4	57,14%
	Pozitif	6	46,15%	3	42,86%

Erkek ve Kadın gruplarının eşinde ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,585).

Erkek ve kadın gruplarının bir çocukta ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,058).

Erkek ve kadın gruplarının ikinci çocukta ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,629).

Tablo 11 : Tek çocuklu ve iki çocuklu ailelerin çocuklarında ÜNT pozitifliği

		Erkek		Kadın		p	
Tek Çocuklu Aile	1.Çocuk	Negatif	4	30,77%	8	57,14%	0,168
		Pozitif	9	69,23%	6	42,86%	
İki Çocuklu Aile	1.Çocuk	Negatif	5	38,45%	4	57,14%	0,205
		Pozitif	8	61,54%	3	42,86%	
İki Çocuklu Aile	2.Çocuk	Negatif	7	53,85%	4	57,14%	0,888
		Pozitif	6	46,15%	3	42,86%	

Tek çocuklu hastaların erkek ve kadın gruplarının çocuk ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,168).

İki çocuklu hastaların erkek ve kadın gruplarının bir çocukta ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,205).

İki çocuklu hastaların erkek ve kadın gruplarının ikinci çocuk ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,888).

Tablo 12 : Tek çocuklu ve iki çocuklu ailelerin sigara içme durumlarına göre çocuklarında ÜNT pozitifliği

		Sigara (-)		Sigara (+)		p	
Tek Çocuklu Aile	1.Çocuk	Negatif	11	52,38%	1	16,67%	0,121
		Pozitif	10	47,62%	5	83,33%	
İki Çocuklu Aile	1.Çocuk	Negatif	9	50,00%	0	0,00%	0,178
		Pozitif	9	50,00%	2	100,00%	
İki Çocuklu Aile	2.Çocuk	Negatif	11	61,11%	0	0,00%	0,099
		Pozitif	7	38,89%	2	100,00%	

Tek çocuklu hastaların sigara (-) ve sigara (+) gruplarının çocuk ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,121).

İki çocuklu hastaların sigara (-) ve sigara (+) gruplarının bir çocuktaki ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,178).

İki çocuklu hastaların sigara (-) ve sigara (+) gruplarının ikinci çocuk ÜNT pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,099).

TARTIŞMA

HP; gram (-) bir bakteri olup çoğunlukla insanlarda ve bazı primatlarda midede yaşamaktadır. Fonksiyonel dispepsi, peptik ülser (duodenal ve gastrik ülser), gastrik adenokarsinom ve MALT lenfomaya neden olabilmektedir. HP tüm dünyada ve Türkiye'de en yaygın enfeksiyon etkenidir. Yüksek çözünürlüklü mikroskopide kamçılı, hareketli şekildedir. Biyokimyasal olarak katalaz, üreaz, oksidaz pozitif olarak nitelendirilir. Üreaz pozitif özelliği; hayatta kalması, koloni oluşturması ve tanı testleri için önem arz etmektedir.

Gelişmiş ülkelerde prevalans %5-10'larda iken, az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde %70-90, hatta bazı yaş gruplarında %100'e ulaşmaktadır

HP enfeksiyonu ve komplikasyonları Türkiye'de hala sık karşılaşılan bir durumdur.

TURHEP (Türkiye HP Prevalans Çalışması 2003) çalışmasına göre 18 yaş üstü insanlarda

HP enfeksiyonu görülme sıklığı % 82.5 bulunmuştur. Ülkemizde asemptomatik erişkinlerde ELISA yöntemiyle serum anti-HpIgG bakılan çalışmalarda HP prevalansı %53-82 arasında değişmektedir. HP varlığının seçilmiş hasta gruplarında invaziv yöntemlerle araştırıldığı çalışmalarda ise %41-96 arasında olduğu bildirilmektedir

Enfeksiyonun erken yaşlarda alınmasında sosyoekonomik durum, hijyen yetersizliği, kalabalık ev nüfusu ve kontamine içme suyunun etkisi büyüktür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tuzlanmış, salamurla yemeklerin de bulaş riskini arttırdığı gösterilmiştir

Tanı metodunun seçilmesinde hastanın endoskopiye ihtiyacı olup olmayacağı önemli bir etken oluşturmaktadır. Biyopsi üreaz testi, histoloji, kültür ve PCR invaziv testlerdir. ÜNT, dışkıda antijen arama ve seroloji non-invaziv testleri oluşturur.

Tedavi için farklı antibiyotik rejimleri bulunmaktadır. Fakat bazı rejimlerin eradikasyon oranı çok yüksektir. Seçilecek rejimde lokal antibiyotik direnci olup olmadığı, önceden kullandığı antibiyotikler ve allerji durumu göz önünde bulundurulmalıdır

Aile içi HP geçişini farklı yollarla araştıran çalışmalara baktığımızda Japonyada 1993 ve 2002 yıllarında yapılan ve ELISA testiyle HP antikoru saptayan 625 ailenin 1447 üyesini içeren çalışma göze çarpmaktadır. Bu çalışmada anti-HP pozitif olan annelerin çocuklarındaki anti-HP pozitifliği (21.6%, 22’de 102), negatif olan annelerin çocuklarındaki anti-HP pozitifliğine (3.2%, 3’te 95) göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur ($p < .0001$). Bu çalışmada anti-pozitif babaların çocuklarına bakıldığında anlamlı farklılık göstermemiştir. Fakat eşi anti-HP pozitif olanların diğerinde de anti-HP pozitif olma ihtimali (64.0%, 208’de 325), anti-HP negatif olanlardakine göre (46.5%, 80’de 172) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = .0071$) (204). Buna benzer sonuçlar özellikle Asya’daki çalışmalarda görülmektedir.

Yine 2003 yılında 11 ailenin 32 üyesinde yapılan çalışmada, aile içi HP geçişinin genetik analizi yapılmıştır. Hastaların antrumdan alınan biyopsi örneklerine Random Amplification of Polymorphic DNA (DNA dizi segmentlerinin rastgele amplifiye edildiği PCR) ile bakılmış ve aynı aile üyelerindeki HP zincirlerinde genetik olarak çok yakın ilişki bulunmuştur (205).

Çalışmamızda 1.10.2014 ile 1.10.2016 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne dispepsi, reflü veya dismotilite şikayetlerinden biri veya birkaçı ile başvurup, endoskopi yapılarak HP saptanan 60 hastayı inceledik. Bu hastaların aynı evde yaşayıp C13 üre nefes testi veya endoskopik işlem yapılarak Helicobacter Pylori enfeksiyonu olup olmadığı araştırılmış 1. dereceden yakınlarındaki (eş, çocuk; 200 hasta) HP geçiş sıklığına baktık.

Çalışmamızın sonucunda HP (+) bireylerin eşlerinin 44 (%74,58)’ünde, çocuklarının(ailelerin bir çocuğunda) 26 (%55,32)’sında ve ikinci çocuklarının (iki çocuklu ailelerin) 9 (%45)’unda ÜNT pozitif bulduk. Bu tespitite özellikle eşlerde %74,58’lik oran dikkat çekmiştir.

Sigara içenlerde dispepsi 5 (%41,67) , dispepsi+reflü 5 (%41,67) ve reflü ve dismotilite 1(%8,33) varlığı sigara içmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,026$). Yine sigara içenlerde eşin ÜNT pozitifliği (%100), sigara içmeyenlerin ÜNT pozitifliğinden (%69,08) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,023$). Çocuklara bulaşıcılıkta da istatistiksel olmasa da , yüzde olarak sigara içen anne-babanın çocuklarında HP pozitifliği daha fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamız HP'nin aile içi geçişi olduğunu göstermektedir. Yine sigara ile HP ilişkisi göze çarpmaktadır.

Çalışmamızın, HP'nin özelliklerinin ortaya konduğu genetik analizinin yapılarak desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Marshall BJ. History of the discovery of *C. pylori*. In: *Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*, Blaser MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York 1989. p.7.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311.
3. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5.
4. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134:306.
5. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2S.
6. Rain JC, Selig L, De Reuse H, et al. The protein-protein interaction map of *Helicobacter pylori*. *Nature* 2001; 409:211.
7. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006; 130:188.
8. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:57
9. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100:12S.
10. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33.
11. Alarcón T, Martínez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML, Madruga D, Sebastian M, et al. Prevalence of CagA and VacA antibodies in children with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000 Sep;7(5):842-4.
12. Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatiño B, Su W, Pan Z, Garcia C, et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol*. 2000 Jun;182(11):3210-8.
13. Goosen C, Theron J, Ntsala M, Maree FF, Olckers A, Botha SJ, et al. Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque. *J Clin Microbiol*. 2002 Jan;40(1):205-9.

14. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33.
15. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther*. 2006 Nov;28(11):1960-6.
16. Hunt RH, Sumanac K, Huang JQ. Review article: should we kill or should we save *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 1:51.
17. Webb PM, Knight T, Greaves S, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308:750.
18. Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133:645.
19. Mégraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:85.
20. Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, et al. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1701.
21. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:93
22. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun* 1994; 62:2367.
23. Hulten K, Han SW, Enroth H, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110:1031.
24. Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiol Infect* 2006; 134:439.
25. Queralt N, Bartolomé R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* 2005; 98:889.
26. Goodman KJ, Correa P, Tenganá Aux HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144:290.
27. Malaty HM, Graham DY, Klein PD, et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in families of healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:927.
28. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355:358.

29. Bamford KB, Bickley J, Collins JS, et al. Helicobacter pylori: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. *Gut* 1993; 34:1348.
30. Vincent P, Gottrand F, Pernes P, et al. High prevalence of Helicobacter pylori infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. *Gut* 1994; 35:313.
31. Tytgat GN. Endoscopic transmission of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:105
32. Mitchell HM, Hu P, Chi Y, et al. A low rate of reinfection following effective therapy against Helicobacter pylori in a developing nation (China). *Gastroenterology* 1998; 114:256.
33. Rowland M, Kumar D, Daly L, et al. Low rates of Helicobacter pylori reinfection in children. *Gastroenterology* 1999; 117:336.
34. Li Z, Zou D, Ma X, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2570.
35. Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10-15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1966; 1:40.
36. Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 1972; 63:584.
37. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169.
38. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2373.
39. Persson C, Jia Y, Pettersson H, et al. H. pylori seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: a glimpse of the true relationship? *PLoS One* 2011; 6:e17404.
40. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341:1359.
41. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784.
42. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607.
43. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338:1175.

44. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267.
45. Eck M, Schmausser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 1997; 112:1482.
46. Chang CS, Chen LT, Yang JC, et al. Isolation of a Helicobacter pylori protein, FldA, associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1999; 117:82.
47. Mazzucchelli L, Blaser A, Kappeler A, et al. BCA-1 is highly expressed in Helicobacter pylori-induced mucosa-associated lymphoid tissue and gastric lymphoma. *J Clin Invest* 1999; 104:R49.
48. Stolte M, Kroher G, Meining A, et al. A comparison of Helicobacter pylori and H. heilmannii gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:28.
49. Lin WC, Tsai HF, Kuo SH, et al. Translocation of Helicobacter pylori CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res* 2010; 70:5740.
50. Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A, et al. Helicobacter pylori and the risk of colonic adenomas. Colorectal Adenoma Study Group. *Digestion* 1999; 60:210.
51. Aydin A, Karasu Z, Zeytinoglu A, et al. Colorectal adenomatous polyps and Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1121.
52. Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, et al. High prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:605.
53. Shmueli H, Passaro D, Figer A, et al. Relationship between Helicobacter pylori CagA status and colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3406.
54. Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:208.
55. Moss SF, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Helicobacter pylori seroprevalence and colorectal neoplasia: evidence against an association. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:762.
56. Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, Kelly SB. Seroprevalence of Helicobacter pylori in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:84.
57. Robertson DJ, Sandler RS, Ahnen DJ, et al. Gastrin, Helicobacter pylori, and colorectal adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:163.
58. Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, et al. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012; 175:441.

59. Hong SN, Lee SM, Kim JH, et al. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57:2184.
60. Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, et al. *Helicobacter pylori* but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer* 2014; 135:1127.
61. Xiao M, Wang Y, Gao Y. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8:e75559.
62. Chang JS, Tsai CR, Chen LT. Medical risk factors associated with cholangiocarcinoma in Taiwan: a population-based case-control study. *PLoS One* 2013; 8:e69981.
63. Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, et al. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease. *Cancer* 2002; 95:1946.
64. Pandey M, Shukla M. *Helicobacter* species are associated with possible increase in risk of hepatobiliary tract cancers. *Surg Oncol* 2009; 18:51.
65. Boonyanugomol W, Chomvarin C, Sripan B, et al. *Helicobacter pylori* in Thai patients with cholangiocarcinoma and its association with biliary inflammation and proliferation. *HPB (Oxford)* 2012; 14:177.
66. Murphy G, Michel A, Taylor PR, et al. Association of seropositivity to *Helicobacter* species and biliary tract cancer in the ATBC study. *Hepatology* 2014; 60:1963.
67. Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. *cagA*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:14648.
68. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 2002; 297:573.
69. Fan X, Gunasena H, Cheng Z, et al. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165:1918.
70. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:57.
71. Niluis M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:65.
72. Slomiany BL, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic activity of *Campylobacter pylori*: effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1273.
73. Hazell SL. Urease and catalase as virulence factors of *Helicobacter pylori*. In: *Helicobacter pylori* 1990, Menge H, Gregor M, Tytgat GN, et al (Eds), Springer Verlag, Berlin 1991.

74. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2S.
75. Blaser MJ. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:73.
76. Figura N. *Helicobacter pylori* exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:79.
77. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, et al. The *Helicobacter pylori* *VacA* toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* 2001; 108:929.
78. Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by *VacA* of *Helicobacter pylori*. *Nat Genet* 2003; 33:375
79. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:5791.
80. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996; 173:1171.
81. Basso D, Zambon CF, Letley DP, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008; 135:91.
82. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115:58.
83. Peek RM Jr, Thompson SA, Donahue JP, et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110:531.
84. Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, et al. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001; 158:647.
85. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:12778.
86. Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, et al. Importance of *Helicobacter pylori* *oipA* in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* 2002; 123:414.
87. Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe SE. The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 205:22..
88. Di Tommaso A, Xiang Z, Bugnoli M, et al. *Helicobacter pylori*-specific CD4+ T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies. *Infect Immun* 1995; 63:1102

89. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. Helicobacter pylori cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 110:1744.
90. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:29.
91. Fan XG, Chua A, Fan XJ, Keeling PW. Increased gastric production of interleukin-8 and tumour necrosis factor in patients with Helicobacter pylori infection. *J Clin Pathol* 1995; 48:133.
92. Crowe SE, Alvarez L, Dytoc M, et al. Expression of interleukin 8 and CD54 by human gastric epithelium after Helicobacter pylori infection in vitro. *Gastroenterology* 1995; 108:65.
93. Das S, Suarez G, Beswick EJ, et al. Expression of B7-H1 on gastric epithelial cells: its potential role in regulating T cells during Helicobacter pylori infection. *J Immunol* 2006; 176:3000.
94. Elliott SN, Ernst PB, Kelly CP. The year in Helicobacter pylori 2001: Molecular inflammation. *Curr Opin Gastroenterol Suppl* 2001; 17:S12.
95. Wang J, Brooks EG, Bamford KB, et al. Negative selection of T cells by Helicobacter pylori as a model for bacterial strain selection by immune evasion. *J Immunol* 2001; 167:926.
96. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. Helicobacter pylori binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003; 124:1846.
97. Handin RI. A hitchhiker's guide to the galaxy--an H. pylori travel guide. *Gastroenterology* 2003; 124:1983.
98. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404:398.
99. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in Helicobacter pylori associated disease. *Gut* 2001; 48:743.
100. Persson C, Canedo P, Machado JC, et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol* 2011; 173:259.
101. Covacci A, Rappuoli R. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell. *J Exp Med* 2000; 191:587.
102. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, et al. Helicobacter pylori induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995; 48:41.
103. Keates S, Hitti YS, Upton M, Kelly CP. Helicobacter pylori infection activates NF-kappa B in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 1997; 113:1099

104. Tummuru MK, Sharma SA, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 1995; 18:867.
105. Moss SF, Legon S, Davies J, Calam J. Cytokine gene expression in *Helicobacter pylori* associated antral gastritis. *Gut* 1994; 35:1567.
106. Kabir S. The role of interleukin-17 in the *Helicobacter pylori* induced infection and immunity. *Helicobacter* 2011; 16:1.
107. Mitchell HM, Hazell SL, Kolesnikow T, et al. Antigen recognition during progression from acute to chronic infection with a *cagA*-positive strain of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1996; 64:1166.
108. Blecker U, Lanciers S, Hauser B, et al. The contribution of specific immunoglobulin M antibodies to the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:979.
109. Kosunen TU. Antibody titres in *Helicobacter pylori* infection: implications in the follow-up of antimicrobial therapy. *Ann Med* 1995; 27:605.
110. Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, et al. Serologic detection of infection with *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1496.
111. https://www.uptodate.com/contents/indications-and-diagnostic-tests-for-helicobacter-pylori-infection?source=search_result&search=helicobacter%20pylori&selectedTitle=2~150
112. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994; 272:65.
113. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646.
114. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808.
115. Laine L. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:117.
116. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212.
117. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66:6.

118. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:453.
119. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. *Am J Hematol* 2008; 83:376.
120. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348:150.
121. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980-2000. *Ann Oncol* 2004; 15:1425.
122. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:848.
123. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2007; 12:231.
124. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808
125. Laine L, Lewin D, Naritoku W, et al. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:523.
126. Yousfi MM, el-Zimaity HM, Genta RM, Graham DY. Evaluation of a new reagent strip rapid urease test for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:519.
127. Young EL, Sharma TK, Cutler AF. Prospective evaluation of a new urea-membrane test for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric antral tissue. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:527.
128. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:164.
129. Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:823.
130. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, et al. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1310

131. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: improving the sensitivity of CLOtest by increasing the number of gastric antral biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:356.
132. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2330.
133. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129:547.
134. Kelly SM, Pitcher MC, Farmery SM, Gibson GR. Isolation of *Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterology* 1994; 107:1671.
135. Braden B, Teuber G, Dietrich CF, et al. Comparison of new faecal antigen test with (13)C-urea breath test for detecting *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication treatment: prospective clinical evaluation. *BMJ* 2000; 320:148.
136. Trevisani L, Sartori S, Galvani F, et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in feces: a prospective pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1830.
137. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet* 1999; 354:30.
138. Wu DC, Wu IC, Wang SW, et al. Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatographic method for detecting *Helicobacter pylori* antigens before and after eradication. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56:373.
139. Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, Rautelin H. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7340.
140. Makristathis A, Pasching E, Schütze K, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2772.
141. van Leerdam ME, van der Ende A, ten Kate FJ, et al. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:798.
142. Perri F, Manes G, Neri M, et al. *Helicobacter pylori* antigen stool test and 13C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2756.

143. Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, et al. Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1385.
144. Shimoyama T, Kobayashi I, Kato C, et al. Comparison of monoclonal antibody-based stool antigen tests to determine the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:1431.
145. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1921.
146. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, et al. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2380
147. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of stool antigen test in posteradication assessment of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2001; 46:2440.
148. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136:280.
149. Vakil N, Rhew D, Soll A, Ofman JJ. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1691.
150. 78. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646.
151. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1756
152. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1138.
153. . Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212.
154. 112. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:91.
155. 113. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:45.

156. 114. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2005; 10:157.
157. 115. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1071.
158. 116. Graham DY, Hammoud F, El-Zimaity HM, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1229.
159. https://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori?source=search_result&search=helicobacter%20pylori&selectedTitle=1~150
160. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212.
161. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151:51.
162. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808.
163. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772.
164. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646.
165. Graham DY, Shiotani A. Which Therapy for *Helicobacter pylori* Infection? *Gastroenterology* 2012; 143:10.
166. Tepes B, O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1:36.
167. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:534.
168. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1255.

169. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1071.
170. de Boer WA, Tytgat GN. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: should efficacy or side-effect profile determine our choice? *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:401.
171. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1597.
172. Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of *Helicobacter pylori*: an open-label control study in Chinese patients. *Singapore Med J* 2012; 53:273.
173. Akyildiz M, Akay S, Musoglu A, et al. The efficacy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and doxycycline or tetracycline regimens as a first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Intern Med* 2009; 20:53.
174. Venerito M, Krieger T, Ecker T, et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013; 88:33.
175. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008337.
176. Gisbert JP, González L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1319.
177. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:65.
178. Kim SY, et al. *World J. Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6:183-98
179. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5:23.
180. Wang B, Wang YH, Lv ZF, et al. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20:79.
181. Moayyedi P, Malfertheiner P. Editorial: Sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a new guiding light or a false dawn? *Am J Gastroenterol* 2009; 104:3081.

182. Kale-Pradhan PB, Mihaescu A, Wilhelm SM. Fluoroquinolone Sequential Therapy for *Helicobacter pylori*: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2015; 35:719.
183. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015; 351:h4052.
184. Vakil N. Primary and secondary treatment for *Helicobacter pylori* in the United States. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5:67.
185. van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1:6.
186. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006; 144:94.
187. McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann Intern Med* 2003; 139:463.
188. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:343.
189. Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14:119.
190. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastro* 2016; 151:51. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *American Journal of Gastroenterology*. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212. Copyright © 2017
191. Magaret N, Burm M, Faigel D, et al. A randomized trial of lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin versus lansoprazole, bismuth, metronidazole and tetracycline in the retreatment of patients failing initial *Helicobacter pylori* therapy. *Dig Dis* 2001; 19:174.
192. Miehle S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003; 8:310.
193. Cao Z, Chen Q, Zhang W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori*

- treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:1185.
194. Gisbert JP, H. pylori Study Group of the Spanish Gastroenterology Association. Letter: third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1484.
 195. Lamouliatte H, Mégraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:791.
 196. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62:34.
 197. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:209.
 198. Nseir W, Diab H, Mahamid M, et al. Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the *Helicobacter pylori* eradication rate--a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:231.
 199. Yamato M, Watanabe T, Higuchi K, et al. Anti-inflammatory effects of pravastatin on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mice. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2833.
 200. Liao WC, Huang MZ, Wang ML, et al. Statin Decreases *Helicobacter pylori* Burden in Macrophages by Promoting Autophagy. *Front Cell Infect Microbiol* 2016; 6:203.
 201. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131:283.
 202. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110:695.
 203. Mansour GM, Nashaat EH. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:843.
 204. Intrafamilial Transmission of *Helicobacter pylori* among the Population of Endemic Areas in Japan. Yayoi Fujimoto,* Norihiro Furusyo,*† Kazuhiro Toyoda,† Hiroaki Takeoka,† Yasunori Sawayama* and Jun Hayashi*†
 205. Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori*: a genetic analysis..Roma-Giannikou E1, Karameris A, Balatsos B, Panayiotou J, Manika Z, Van-Vliet C, Rokkas T, Skandalis N, Kattamis C.

