

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

**HELİCOBACTER PYLORİ ERADİKASYON TEDAVİSİNİN  
İNSÜLİN DİRENCİ, BETA HÜCRE FONKSİYONU, LEPTİN  
DÜZEYİ VE DİĞER METABOLİK PARAMETRELER  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Emrah TURUNÇ  
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI**

**İSTANBUL**

**2013**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın gerek planlanması, gerekse yürütülmesinde her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cengiz PATA olmak üzere Yeditepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emek veren başta Dr. Veysel ÖZALPER olmak üzere, Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nin değerli hekimlerine,

Tezimin hazırlanması için gerekli istatistiksel çalışmalarda bana yardımcı olan biyoistatistik uzmanı Rana KONYALIOĞLU'na,

Gösterdikleri pozitif yaklaşım ve çalışmama verdikleri koşulsuz maddi destekten ötürü Yeditepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komitesi'ne,

Tez sürecinde bana çeşitli konularda destek ve yardımlarını esirgemeyen başta Kök Hücre Araştırma Laboratuvarı olmak üzere Yeditepe Üniversite Hastanesi'nin değerli çalışanlarına,

Beni bugünlere getiren, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen biricik anne ve babama,

Her zaman yanımda olan ve beni her zaman her konuda destekleyen sevgili eşime teşekkürü bir borç bilirim.

## İçindekiler

ÖZET .....	1
ABSTRACT.....	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Helicobacter pylori .....	5
2.1.1. Mikrobiyoloji .....	5
2.1.2. Epidemiyoloji .....	5
2.1.3. Tanı Testleri .....	7
2.1.4. Tedavi Rejimleri.....	12
2.2. İnsülin Direnci .....	14
2.3. Helicobacter Pylori ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki .....	17
2.4. Leptin Hormonu.....	22
2.4.1. Leptin Eksikliği .....	23
2.4.2. Leptin Reseptörü Bozukluğu .....	23
2.4.3. Leptin Eksikliği ve İnsülin Direnci .....	24
2.5. Çalışmanın Hedefleri .....	24
3. MATERYAL VE METOD .....	25
3.1. Olgular .....	25
3.2. Antropometrik Ölçümler .....	26
3.3. Helicobacter pylori Varlığının Değerlendirilmesi .....	26
3.4. Biyokimyasal Ölçümler .....	26
3.5. Tedavi Protokolü .....	27
3.6. Olguların Değerlendirilmesi ve Grupların Oluşması .....	27
3.7. İstatistiksel Değerlendirme .....	27
4. BULGULAR .....	28
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	40
7. KAYNAKLAR .....	41

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Helicobacter pylori taşıyıcısı olan prediyabetik hastaların metabolik durumlarını ve Helicobacter pylori eradikasyonu sonrası biyokimyasal parametrelerindeki değişimleri değerlendirmeyi planladık.

**Materyal ve Metod:** Bu prospektif çalışma, insülin direnci olan ve Helicobacter pylori taşıyıcısı 36 gönüllü üzerinde yapıldı. İnsülin direncini doğrulamak için HOMA-IR kullanıldı. Denekleri değerlendirmede çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin (vücut-kitle indeksi, HOMA-IR, lipid profili, CRP, leptin) kullanılması planlandı. Helicobacter pylori pozitif gönüllülere iki hafta süreyle eradikasyon tedavisi (Klaritromisin, Amoksisilin/Klavulanat, Lansoprazol) verildi. Hastalar tedavinin bitişinden 16 hafta sonra tedavi öncesi ile aynı parametreler kullanılarak yeniden değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Hastalar tedavi başarısına göre iki gruba ayrıldı. Tedavi başarısı pozitif olan 19 hastaya karşılık, 17 hasta negatif grupta idi. Grupların bazal karakteristikleri benzerdi. Başarılı tedavi grubunda, tedavi sonrası değerlere bakıldığında HOMA-IR ( $p=0,0001$ ) ve vücut-kitle indeksi ( $p=0,002$ ) parametrelerinde istatistiki olarak anlamlı derecede azalma gözlemlendi. Diğer grupta, bu iki parametrede anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Her iki grupta diğer parametreler bakımından (lipid profili, CRP, Leptin) tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Yorum:** Bu çalışmada, Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinin insülin direnci üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterildi. Eradikasyon tedavisi ile insülin direncinde olan gerilemeye rağmen, diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik olmaması nedeniyle Helicobacter pylori enfeksiyonunun diabet gelişimi üzerindeki rolü tam olarak ortaya konamamıştır ve bu alanda ileri çalışmalara gereksinim mevcuttur.

**Anahtar Kelimeler:** Helicobacter pylori, Eradikasyon tedavisi, İnsülin direnci, CRP, Leptin

## ABSTRACT

**Objective:** We aimed to evaluate the metabolic status of prediabetic patients with *Helicobacter pylori* infection and to determine the changes in the biochemical parameters after the treatment of *Helicobacter Pylori* infection.

**Material and methods:** These prospective study was performed over 36 *Helicobacter pylori* positive volunteers who have insulin resistance. We used HOMA-IR to verify insulin resistance. We planned to use some clinical and laboratory data (such as body-mass index, HOMA-IR, lipid profile, CRP, leptin) to evaluate them. Volunteers positive for *Helicobacter Pylori* were given eradication treatment (Clarithromycin, Amoxicillin/Clavulanate, Lansoprazole) for two weeks. Patients re-evaluated 16 weeks after the completion of the treatment with same parameters which were assessed before the treatment.

**Results:** Patients were divided into two groups according to treatment success. The success of treatment in 19 patients were positive and 17 patients were negative. The baseline characteristics of both groups were similar. In successful treatment group, a statistically significant decrease was noted in HOMA-IR ( $p=0,0001$ ) and body-mass index ( $p=0,002$ ) after the treatment. In the other group, there were no significant changes at these two parameters. In both groups, there were no significant changes in other parameters (lipid profile, CRP, leptin) between the pre and post treatment assessments ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, we have shown that a positive effect on insulin resistance can be achieved by *Helicobacter pylori* eradication treatment. Although insulin resistance decreased with the eradication of *Helicobacter pylori*, it is not possible to state the role of *Helicobacter pylori* in diabetes since there were no changes in other parameters; thus, advanced studies are needed.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*, Eradication treatment, Insulin resistance, CRP, Leptin

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

*Helicobacter pylori*, toplumumuzda sıkça görülen, mide ve duodenumun çeşitli alanlarında yerleşen, gram (-), mikroaerofilik bir bakteridir. Başta ülser, gastrit gibi gastrointestinal patolojiler ve pek çok gastrointestinal malignitenin etyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Son yıllarda çeşitli merkezlerden yapılan yayınlarda, *Helicobacter pylori* ve benzer bazı başka enfeksiyöz etkenlerin kronik inflamatuvar yollar üzerinden insülin direncine, Tip 2 Diyabete ve dolayısıyla ateroskleroza neden olan süreci tetikleyebileceği düşünülmektedir (1-3).

Gen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi öncesinde ve sonrasında insülin direnci, lipid profili gibi parametreleri ölçülerek, tedavinin insülin direnci üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (4).

Yine son yıllarda yapılan bazı yayınlarda, obezite ile ilişkili olduğu bilinen bir hormon olan leptin düzeyleri ile dispeptik yakınmalar arasında korelasyon olduğu ileri sürülmektedir (5,6).

Bu verilere dayanarak oluşturduğumuz çalışmanın hedefi, sindirim sistemi şikayetleri olan *Helicobacter pylori* taşıyıcısı hastalarda halen rutin olarak uygulanan üçlü eradikasyon tedavi rejiminin, metabolik parametreler üzerinde ek fayda sağlama potansiyelini araştırmaktır.

Bunun için, insülin direnci olan ve eradikasyon tedavisi verilen yetişkin hastalarda tedavi sonrası eradikasyon kontrolü yaparak, tedavinin başarılı olduğu ve olmadığı grupları glikoz, insülin, C-reaktif protein, lipid profili ve leptin değerleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Bu alışma ile Helicobacter pylori taşıyıcılığının, insülin direnci etiyolojisindeki önemini, etkin olduğu mekanizmaları ve bu etkinin geriye dönüştürülebilirliğini, ayrıca leptinin bu patolojik süreçte olası rolünü araştırmayı hedefliyoruz.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Helicobacter pylori**

Helicobacter pylori, toplumumuzda sıkça görülen, mide ve duodenumun çeşitli alanlarında yerleşen patojen bir bakteridir. İlk kez Marshall ve Warren tarafından 1984 yılında tanımlanmış ve ülser, gastrit gibi gastrointestinal patolojiler ile ilişkisi ortaya konmuştur (7). Daha sonra başta gastrik adenokarsinomlar ve primer gastrik B hücreli lenfoma olmak üzere pek çok gastrointestinal malignitenin Helicobacter pylori ile ilişkisi gösterilmiştir (8-10).

#### **2.1.1. Mikrobiyoloji**

Helicobacter pylori uzunluğu yaklaşık 3.5 mikron ve genişliği 0.5 mikron boyutlarında spiral şekilli, 4-6 adet flagellalı, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. İn vitro ortamda, kanlı agar veya daha selektif olarak 37 ° C ve yüzde 5 oksijen içeren özel besi yerinde kültüre edilebilen yavaş üreyen bir mikro organizmadır (11).

İdeal olmayan kültür ortamında spiral şeklini kaybederek, kokoid formlarda görülebilir. Bu kokoid formlar organizmanın feçes ve içme suyu gibi insan vücudu dışındaki ortamlarda hayatta kalmasını sağlar.

Morfolojik karakterizasyonuna ek olarak, Helicobacter pylori biyokimyasal açıdan katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif olarak kategorize edilebilir. Üreaz, gastrik lümendeki ürenin karbondioksit ve amonyağa hidrolizini katalize eder. Amonyum iyonları sayesinde mide asidini nötralize ederek bakterinin çevresinde koruyucu bir tabaka oluşturmasına ve insan midesinde hayatta kalmasını sağlamadaki en büyük avantajdır (12). Tanı testleri bölümünde ayrıntılı şekilde anlatılacak olan çeşitli invaziv ve non-invaziv testler için temel oluşturması nedeniyle bakteriyel üreaz aktivitesi klinik olarak da önemlidir.

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Helicobacter pylori insanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (13). İyimser tahminler bile dünya nüfusunun en az yüzde 50'sinin etkilendiğini öngörmektedir.



Enfeksiyonun epidemiyolojisi *Helicobacter pylori* ile ilişkili hastalıkların prevalansının coğrafi, etnik ve ırksal farklılıklar ile dünya çapında bu koşulların değişen sıklığına ışık tutmaktadır. Enfeksiyon sanayileşmiş ülkelerle kıyaslandığında gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmekte ve erken yaşta edinilmektedir.

Önceleri yaşla birlikte enfeksiyon sıklığının kişinin ömrü boyunca sürekli artan bir oranda görüleceği düşünülüyordu. Ancak, epidemiyolojik kanıtlar gelişmiş ülkelerde bile enfeksiyonun çocukluk döneminde edinildiğini göstermektedir. On yaşından küçük çocukların çoğunun enfekte olduğu az gelişmiş ülkelerde ise yetişkinlerde *Helicobacter pylori* görülme sıklığı % 80'lere kadar ulaşmaktadır (14-16).

Enfeksiyon taşınımı açısından öncelikle fekal-oral yol suçlanmakta ve özellikle enfeksiyonu taşıyan kişilerin gastroenterit geçirdiği dönemlerinde çevresindekileri enfekte ettikleri düşünülmektedir (17). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu edinme riski bireylerin sosyoekonomik durumu ve hayatlarının ilk yıllarındaki yaşam koşulları ile yakından ilgilidir. Aşırı kalabalık aile ortamı, aile içinde yatak paylaşımı ve içme-kullanma suyu eksikliği gibi faktörler daha yüksek enfeksiyon oranı ile bağlantılı bulunmuştur (18).

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu için genetik bir yatkınlık kanıtlanmamıştır. Ancak, çalışmalar Hispanikler ve Afrikalı-Amerikalılar gibi bazı etnik ve ırksal grupların üyelerinde enfeksiyonun Beyaz Amerikalılara göre daha yüksek oranda görüldüğünü göstermektedir. Ancak bu durum sadece sosyoekonomik farklılıklar ile açıklanabilir değildir (19).

Epidemiyolojik olarak irdelendiğinde, Türkiye'deki enfeksiyon oranlarının da diğer gelişmekte olan ülkeler ile benzer olduğu görülmektedir. Selimoğlu ve arkadaşları tarafından 6-17 yaş arasında 466 çocukta yapılan randomize bir çalışmada alınan örneklerde % 64,4 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir (20).

Görüldüğü üzere, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve buna bağlı hastalıklar hem dünyada hem de Türkiye'de önemli bir halk sağlığı problemidir.

### 2.1.3. Tanı Testleri

Helicobacter pylori tanısında kullanılan test metodları endoskopi ihtiyacına dayalı invaziv ve non-invaziv teknikler olarak ikiye ayrılabilir. Yine bu teknikler direkt (organizmanın kültürde üretilmesi, mikroskopik demonstrasyonu) ya da indirekt yöntemler (hastalığın bir göstergesi olarak üreaz aktivitesi ya da antikor yanıtı bakılması) olabilir.

Helicobacter pylori özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının dışlanabildiği vakalarda, komplike olmayan duodenal ülserli hastaların çoğunda mevcuttur. Bu nedenle önceleri ülser teşhisi konulan hastalarda Helicobacter pylori tedavisinin düşük maliyeti nedeniyle ampirik olması gerektiği ileri sürülmüştür (21). Ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda endoskopik olarak kanıtlanmış duodenum ülseri olan hastaların az bir kısmında Helicobacter pylori enfeksiyonu görülmeyebildiği dökümanite edilmiştir. Özellikle bu hastalarda ampirik tedavi ile olumlu olmayan sonuçlar mevcuttur (22).

Bu nedenle test yöntemlerini teker teker irdelemeden önce American College of Gastroenterology (ACG) tarafından 2007 yılında yayınlanan güncel kılavuza göre hangi hastaların tanı yöntemlerine yönlendirilmesi gerektiği ile ilgili önerilere bir göz atılması uygun olacaktır (23).

#### ACG Önerileri:

- 1) Klinisyen yalnızca testlerde pozitif sonuç alınması durumunda tedavi vermeyi planlıyor ise Helicobacter pylori için test yapılmalıdır.
- 2) Testler gastrik MALT lenfoma, aktif peptik ülser veya belgelenmiş peptik ülser öyküsü olan hastalarda endikedir.
- 3) Helicobacter pylori için "test-and-treat" stratejisi (yani, test pozitif ise endoskopi yapılmadan direkt tedavi verilmesi) 55 yaşın altında araştırılmamış dispepsi yakınması olan ancak "alarm semptomları" (kanama, anemi, erken doyma, açıklanamayan kilo kaybı, progresif yutma güçlüğü, odinofaji, rekürren kusma, ailede gastrointestinal kanser öyküsü, özgeçmişte özofagogastrik malignite öyküsü)

bulunmayan hastalar için uygun bir yönetim stratejisidir. 55 yaşın üzerinde ve/veya alarm semptomu bulunan hastalarda ise, mutlaka endoskopi yapılması önerilmektedir.

- 4) Hangi testin hangi hasta üzerinde kullanılacağı kararı, testlerin güçlü ve zayıf yönleri, test maliyeti ve hastaya üst endoskopi uygulanmasının planlanıp planlanmadığı göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Şimdi bu bilgiler ışığında test metodlarını irdeleyelim.

#### **2.1.3.1. İnvazif (Endoskopik) Testler:**

- 1) Biopsi materyalinden üreaz testi
- 2) Histolojik inceleme
- 3) Bakteri kültürü

#### **Biopsi materyalinden üreaz testi:**

Antral biyopsilerde çeşitli teknikler kullanarak üreaz aktivitesi benzer tanısal doğrulukta test edilebilir (24). Bu testlerden en yaygın kullanılanı CLO test (Campylobacter-Like Organism Test) olup, bu teknik ile bir ya da iki adet doku örneği üre ve bir pH reaktifi içeren jel agara yerleştirilir. Üreaz üreyi parçalayarak amonyak açığa çıkarır ve ortamı alkali bir pH değerine getirerek renk değişikliğine sebep olur. CLO test ekildikten sonra bir saat gibi erken bir sürede pozitif sonuç verebilirse de, 24 saat sonra bir son okuma daha yapılması tavsiye edilir.

Biyopsiden üreaz aktivitesi bakılan testlerin sensitivitesi yaklaşık % 90-95, spesifitesi ise yaklaşık % 95-100 oranındadır. Dolayısıyla, yanlış pozitif testler nadirdir. Bununla birlikte, yalancı negatif sonuçlar eş zamanlı gastrointestinal kanama geçiren hastalarda ya da antisekretuar ilaçların (Proton Pompası İnhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri, antibiyotikler veya bizmut ihtiva eden bileşikler) kullanımı ile görülebilir. Bu hastalarda hem antrum ve hem de fundus doku örneklerinin beraber alınması testin duyarlılığı artırabilir (25). Bir başka çalışmada da CLO test için kullanılan

örnek sayısının birden dörde kadar arttırıldığında testin sensitivitesinin de arttığı bulunmuştur (26).

Ticari olarak temin edilebilen çeşitli kitler ucuz olmasına rağmen, doku elde etmek için endoskopi yapılması gereksinimi nedeniyle pahalı bir işlemdir. Bununla birlikte, endoskopi yapılırken üreaz testi yapılması histolojik incelemeye göre daha ucuzdur.

### **Histoloji:**

Endoskopi sırasında alınan materyalin incelenmesi ile *Helicobacter pylori* tanısı konması da bir yöntemdir. Buna ek olarak bu yöntemle histolojik olarak gastrit, intestinal metaplazi ve MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoma tanısı koymak da mümkündür.

Bununla birlikte histolojik değerlendirmenin bazı dezavantajları da mevcuttur. Öncelikle üreaz yöntemine göre daha pahalıdır ve daha geç sonuç vermektedir. Özellikle intestinal metaplazi düşünüldüğünde, midenin hem antrum hem de korpus bölgelerinden birkaç biyopsi alınması önerilmektedir. Doğru yerden alınmayan biopsi materyali (örneklem hatası) yanlış sonuçlara neden olabilir (27). Ayrıca bu konuda deneyimli bir histopatoloji uzmanına ihtiyaç duyulmakta ve yöntem gözleme dayandığı için, aynı preparatı değerlendiren farklı gözlemciler farklı yorumlar yapabilmekte ve yanlış sonuçlar verebilmektedir (28). Üreaz yönteminde olduğu kadar fazla olmasa da, bu yöntemde de antisekretuar ilaç kullanan hastalarda sensitivite azalabilmektedir.

### **Bakteri kültürü:**

*Helicobacter pylori* ilk keşfedildiği zamandan günümüze kültürde zor üreyen bir bakteri olarak bilinse de, bu konuda mikrobiyolojik teknikler gelişmektedir. İlk başvuruda genellikle kullanılsa da, metronidazol ve makrolidlere karşı bakteriyel direnç sıklığı arttıkça bu yöntemde olan talebinde artması öngörülmektedir (29). *Helicobacter pylori* için rutin kültür uygulanması günümüzde tavsiye edilmemektedir. Ancak refrakter hastalığı olan hastalarda

direnç sıklığı çok yüksek olduğu için kültür ve duyarlılık testlerinden yararlanabilir. Antibiyotik dirençlerinin bu hızla artmaya devam etmesi durumunda yakın gelecekte kültür/antibiyoqram uygulamasının standart prosedürlerin arasına girmesi olasıdır.

Real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve in situ hibridizasyon yöntemleri de gastrik biyopsi dahil olmak üzere biyolojik numunelerde *Helicobacter pylori* tespit etmek için kullanılabilir. Ancak bu yaklaşım klinikte nadiren uygulanır.

### **2.1.3.2. Non-İnvazif Testler:**

- 1) Üre nefes testi
- 2) Serolojik testler
- 3) Dışkıda antijen testi

Geçmişte, tedavi sonrası test sadece komplike veya persistan ülser hastalığı veya rekürren semptomları olan hastalar için tavsiye edilmekte idi. Ancak, hem zamanla antibiyotik direncinin artması hem de non-invazif dışkı ve nefes testlerinin maliyetleri düşmesi sonrası konu ile ilgili başlıca kılavuzlardan biri olan Maastricht III Konsensus Raporu (2007) tüm hastalara tedavi sonrası dört ila altı hafta içinde enfeksiyon eradikasyonu kontrolü yapılmasını makul bulmaktadır (30).

### **Üre nefes testi:**

Üre nefes testi, bakterinin üreaz enzimi ile üreyi parçalayarak karbondioksit ve amonyak üretmesi prensibine dayanır. Radyoaktif bir karbon atomu ile işaretlenmiş üre oral yoldan hastaya verilerek yine radyoaktif haldeki karbondioksit üfleme testi ile nefeste tespit edilir. Test 15-20 dakika içerisinde sonuç verir ve testte alınan radyasyon miktarı (yaklaşık 1 microCi) normal bir kişinin bir günde doğal ortamda maruz kaldığı radyasyona eşittir (31).

Üre nefes testi sensitivitesi % 88-95 ve spesifitesi % 95-100 arasındadır (32). Ancak antisekretuar ilaçlar, bizmut veya antibiyotik almakta olan hastalarda yanlış negatif sonuçlar gözlenebilir (33). Yanlış negatif sonuçları azaltmak

için, hasta en az dört hafta süreyle antibiyotik ve en az iki hafta süre ile de Proton Pompası İnhibitörü türündeki ilaçları kullanmıyor olmalıdır (34).

### **Serolojik testler:**

ELISA yöntemini kullanarak IgG antikorları tespit eden serolojik testler, ucuz non-invazif ve birinci basamak uygulama için uygun bir yöntemdir. Bu konuda yapılan çalışmalarda yüksek sensitivite (% 90-100) ve değişken spesifite (% 76-96) gösterdikleri tespit edilmiştir. Diğer yöntemlere göre doğruluk oranlarının düşük olması sebebiyle klinik pratikte fazla kabul görmemiştir. Birçok hastada antikorlar eradikasyon tedavisi sonrasında aylar ve hatta yıllar boyunca görülmeye devam ettiği için serolojik testler takip için kullanışlı değildir (35). Mevcut rehberlerde sadece aktif enfeksiyon ihtimalinin yüksek olduğu düşünülen ancak test öncesinde Proton Pompa İnhibitörü kullanmayı kesemeyen hastalarda kullanılması önerilmektedir (21).

### **Dışkıda antijen testi:**

Enfekte hastaların dışkı örneklerinde *Helicobacter pylori* varlığının gösterilmesi ile bu alanda araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Özellikle eradikasyon kontrolü amacıyla kullanımı yaygın olup, bu amaçla yapılan bir çalışmada tedaviden 4 hafta sonra sensitivitesi % 90 ve spesivitesi yüzde 95 oranında bulunmuştur (36). Ancak akut üst gastrointestinal sistem kanaması varlığında fekal antijen testleri kan bileşenleri ile çapraz reaksiyona girerek yanlış pozitif sonuçlar verebilmekte ve prediktif değeri düşmektedir (37). Bu testte de hastaların antisekretuar ilaçlar, bizmut veya antibiyotik almayı kesmesi gerekmektedir.

Buraya kadar irdelenen test yöntemlerinden hangi durumda hangisinin kullanılacağı maliyet, uygunluk, hastanın klinik durumu, popülasyondaki enfeksiyon prevalansı ve proton pompa inhibitörleri ile antibiyotik kullanımı gibi sonuçları etkileyebilen faktörlerin varlığı göz önünde bulundurularak seçilmelidir.

#### 2.1.4. Tedavi Rejimleri

Günümüze kadar yapılan çalışma ve yayınlarda *Helicobacter pylori* tedavisinde pek çok farklı tedavi rejimi denenmiş ve önerilmiştir. Bu alanda yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen, en uygun tedavi rejimi henüz tanımlanmamıştır.

Bununla birlikte kılavuzlar tarafından önerilen bazı rejimler mevcuttur (23,30).

American College of Gastroenterology Birinci basamak *Helicobacter pylori* rejimleri (Oral uygulamada yetişkin dozları) ;

1) Penisilin alerjisi olmayan ve daha önce herhangi bir makrolid almamış hastalar:

10 ila 14 gün boyunca standart dozda Proton Pompa İnhibitörü günde iki kez (ya da Esomeprazol 40 mg günde bir kez) ve Klaritromisin 500 mg günde iki kez ve Amoksisilin 1000 mg günde iki kez

2) Penisilin alerjisi olan ve daha önce bir makrolid veya metronidazol almış olan ya da bizmut içeren dördü tedavi rejimini tolere edemeyen hastalar:

10 ila 14 gün boyunca standart dozda Proton Pompa İnhibitörü günde iki kez ve Klaritromisin 500 mg günde iki kez ve Metronidazol 500 mg günde iki kez

3) Penisilin alerjisi olan ya da yukarıdaki tedavi protokollerinden birinde başarısız olunan hastalar:

a) 10 ila 14 gün boyunca Bizmut subsalisilat 525 mg günde dört kez, Metronidazol 250 mg günde dört kez, Tetrasiklin 500 mg günde dört kez, standart dozda Proton Pompa İnhibitörü günde iki kez veya

b) 10 ila 14 gün boyunca Bizmut subsitrat 420 mg günde dört kez, Metronidazol 375 mg günde dört kez, Tetrasiklin 375 mg günde dört kez, standart dozda Proton Pompa İnhibitörü günde iki kez

Bunların haricinde son yıllarda yapılan yayınlarda “ardışık” terapi rejimleri de önerilmektedir. Örneğin, 5 gün boyunca standart dozda Proton Pompa İnhibitörü günde iki kez ve Amoksisilin 1000 mg günde iki kez kullanıldıktan sonra 5 gün boyunca standart dozda Proton Pompa İnhibitörü günde iki kez ve Klaritromisin 500 mg günde iki kez ve Metronidazol 500 mg günde iki kez şeklinde uygulanan bir rejim mevcuttur (38).

Bağlan ve ark. tarafından Ankara’da yapılan bir çalışmada *Helicobacter pylori* pozitif 77 hastanın 43’ünde kültürde (% 55.8) Klaritromisine direnç saptanmıştır (39). Görüldüğü üzere ülkemizde antibiyotik direnci diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi bu alanda da önemli bir halk sağlığı problemidir.

Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde Klaritromisin içeren ardışık tedaviler ile karşılaştırıldığında Levofloksasin içeren ardışık tedavi rejimi daha maliyet-etkin olabildiğini gösteren yayınlar mevcuttur (40). Ancak bu rejimler henüz kılavuzlarda ilk basamak tedavilere girmemiştir.

Başarılı bir bakteriyel tedavi sonrasında reinfeksiyon nadirdir. Reinfeksiyon en sık orijinal bakteri suşunun nüksetmesidir. Yapılan prospektif çalışmalara göre yetişkinlerde, bakterilerin yeniden kazanımı yılda kişi başına yüzde ikiden daha az görülür (41).

American College of Gastroenterology tarafından 2007 yılında yayınlanan kılavuz (23) şu durumlarda mutlaka eradikasyon kontrolünü önermektedir;

- 1) *Helicobacter pylori* ile ilişkili ülseri olan her hasta
- 2) *Helicobacter pylori* ile ilişkili MALT lenfoması olanlar
- 3) Erken mide kanseri rezeksiyonu geçirmiş kişiler
- 4) Test-and-treat yaklaşımı sonrasında kalıcı dispeptik semptomları olan kişiler

Yapılan çalışmalar antibiyotik direncinin az olduğu gelişmiş ülkelerde bile tedavi sonrasında % 20 oranında eradikasyon başarısızlığı gözlenebildiğini belirtmektedir (42). Bu durumda aynı tedaviyi tekrarlamak yerine farklı antibiyotiklerle kombinasyon yapılarak dördü ya da ardışık tedavi



uygulamaları önerilmektedir. Ancak ülkeler arasında antibiyotik dirençleri açısından anlamlı farklılıklar görülmesi nedeniyle ikinci basamak tedavide bir konsensus sağlanmamıştır.

*Helicobacter pylori* için kültür ve antibiyotik duyarlılık testi henüz rutin uygulamalarda önerilmiyor olsa da, tekrarlayan başarısız girişimler mevcut ise tedaviye yol gösterici bir alternatif olarak düşünülmelidir.

Yan etki profilleri bakımından tedavi rejimleri değerlendirildiğinde, en sık gözlenen yan etki metronidazol veya klaritromisin nedeniyle ağızda metalik tat görülmesidir. Alkol ile birlikte alındığında metronidazol disulfiram benzeri reaksiyona neden olabilir. Klaritromisin tat değişikliği, bulantı, kusma, karın ağrısı ve nadiren QT uzamasına neden olabilir Amoksisilin ishal veya deri döküntüsü karakterize ile alerjik reaksiyona neden olabilir Doksisisiklin ve tetrasiklin bazı durumlarda bir fotosensitiviteye neden olabilir. Ayrıca hamile kadınlar ya da küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Levofloksasin fluorokinolon dirençli suşların yaygın olduğu bölgelerde *Clostridium difficile* ilişkili diare için bir risk faktörüdür. Ayrıca Levofloksasin ile tendinit ve tendon rüptürü, QT uzaması, hipoglisemi ve hiperglisemi bildirilmiştir.

## **2.2. İnsülin Direnci**

İnsülin, pankreasın beta hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan 51 amino asit uzunluğunda peptit yapıda bir hormondur. Başta glukoz metabolizması olmak üzere, organizmanın pek çok fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır.

İnsülin direnci, genel olarak normal insülin konsantrasyonları için normalden düşük bir biyolojik yanıt olarak tanımlanabilir. Bu tanıma göre insülin direnci, vücudun birçok dokusunda insülinin biyolojik eylemlerini etkileyen bir fenomendir. Klinik uygulamada, insülin direnci, insülinin belirli bir konsantrasyonda normalden düşük glikoz tepkisi ile ilişkili olduğu bir durumu ifade eder (43).

İnsülin tedavisinin ilk ortaya çıktığı dönemlerde, insülin direnci çoğunlukla, o dönem için hem saf olmayan hem de insan dışı memelilerden üretilen

terapötik insüline karşı gelişen antikorlara sekonder bir fenomen olarak bilinmekte idi (44). Rekombinant insan insülini ile tedavi edilen hastalarda antiinsulin antikorlar nadirdir.

Zaman içerisinde insülin direncinin rol oynadığı klinik hastalıkların spektrumu belirgin şekilde değişmiştir. İnsülin direnci, günümüzde diyabet tedavisinde görülen nadir bir komplikasyon olmaktan ziyade, birçok hastalığın bir bileşeni olarak kabul edilmektedir.

Bu hastalıklardan başlıcaları;

- 1) Bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet
- 2) Sekonder olarak insülin direncine neden olan metabolik durumlar (stres, enfeksiyon, üremi, akromegali, cushing sendromu ve gebelik)
- 3) Obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, polisistik over sendromu gibi bozukluklar ile karakterize bir durum olan metabolik sendrom

Bu teze konu olan durum, endojen insülin direnci olan hastaları kapsadığı için burada sadece endojen insülin direnci ve buna bağlı durumlardan bahsedilecektir.

Endojen insülin direnci, eksojen insülin kullanmayan bir kişide yüksek serum insülin konsantrasyonları ile eş zamanlı olarak normal veya yüksek glukoz konsantrasyonlarının gözlenmesidir.

Klinik uygulamada, tip 2 diyabet gelişimi, kalp-damar hastalıkları, obezite ve insülin direnci ile ilişkili bazı kanserler (kolon, meme ve endometrium kanseri) için yüksek risk altında olan bu kişileri belirlemek için bir metodoloji oluşturma gereği doğmuştur. Bunun için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, açlık insülin ve glukoz değerleri kullanılarak basitleştirilmiş bir model üretilmiş; buna homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR ya da HOMA) adı verilmiştir (45).

HOMA-IR hesaplamasında şu formül kullanılmaktadır:

$HOMA-IR = \text{Açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık plazma glukozu (mmol/l)} / 22.5$

HOMA-IR skorunun  $\geq 2,5$  olması insülin direnci olarak kabul edilir.

Genel obezite (artmış vücut kitle indeksi) ve / veya abdominal obezite (artmış bel çevresi), hipertansiyon, yüksek açlık kan şekeri ve artmış trigliserid düzeylerinde ile düşük HDL (High Density Lipoprotein) bileşenlerini kapsayan metabolik sendrom, insülin direnci ile yakından ilgilidir.

İnsülin direnci, çok çeşitli şekillerde görülebilir. Aşırı kan şekeri yüksekliği ile karakterize Tip 2 Diabetes Mellitus şeklinde prezente olabilirse de, anlamlı derecede insülin direnci olan pek çok hastada hiperglisemi görülmeyebilir. Ancak, hemen hemen tüm bu hastalarda ciddi insülin direnci varlığını düşündürülen bir veya daha fazla klinik özellik mevcuttur. Bunlar akantozis nigrikans, ovaryen hiperandrojenizm (polikistik over sendromu), lipodistrofi, otoimmünite ve kas kramplarıdır. Şiddetli bulguların varlığında, serum insülin düzeyi ölçümü mutlaka akla gelmelidir.

Çoğu durumda, insülin direnci ve bu klinik bulgular arasındaki bağlantı henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak bu konudaki en yaygın görüş glukoz transport mekanizması dışındaki bazı dokuların yüksek insülin konsantrasyonuna IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) reseptörleri üzerinden çapraz reaksiyon ile stimüle yanıtlar vermesi yönündedir.

Anormal Glukoz Metabolizması: Diabetik hastalardan hipoglisemisi olan hastalara uzanan geniş bir spektrumu mevcuttur. Bu hastalarda insülin direnci, antiinsülin antikoru ya da insülin reseptörüne karşı gelişen antikorların üretimi ile tetiklenebilir.

Hiperandrojenizm ve reproduktif anormallikler: İnsülin direnci olan erkeklerde bilinen bir reproduktif anormallik tanımlanmamış olsa da, kadınlarda aşırı virilizasyon veya hirsutizm, amenore ve infertilite görülebilmektedir. Overlerde uzun süren anovulasyon ve tüm over stromasını kaplayan teka hücrelerinin hiperplazisine (hipertekozis) ve fertilizasyon bozukluğu gelişebilir (46).

Hiperandrojenizmin insülin direnci ile olan ilişkisi tam olarak açıklanamasa da, tedavide metformin veya thiazolidinedionlar ile insülin direncini azaltmanın serum serbest testosteron konsantrasyonlarını düşürdüğü klinik çalışmalarda gösterilmiştir (47).

Adipoz dokulardaki değişiklikler: Adipoz dokunun miktar ve dağılımı, insülin direnci olan pek çok hastada normal olmakla birlikte, hastaların önemli bir kısmında obezite ve/veya abdominal obezite gözlenmektedir. Lipositlerin giderek genişlemesi ve depolama kapasitesini doldurması nedeniyle kanda serbest yağ asitleri miktarında artış gözlenir ve buna bağlı olarak kardiovasküler riski artırır (48).

### **2.3. Helicobacter Pylori ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki**

İnflamatuar süreçlerin, başta aterosklerotik lezyonlar ve kardiovasküler mortalite üzerinde etkili olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Özellikle karaciğerden salgılanan bir akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP) değerindeki yükseklik ile "aktif" koroner arter hastalığı arasında bir bağ olduğuna dair ciddi yayınlar mevcuttur (49).

Bu bağlamda Helicobacter pylori ve Chlamydia pneumoniae gibi enfeksiyöz etkenlerin kronik inflammatuar yolaklar üzerinden ateroskleroza neden olan süreci tetikleyebileceği düşünülmektedir (1).

Ancak ilk kez Yudkin ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yayınlanan İngiltere merkezli bir çalışmada Helicobacter pylori pozitifliği ile obezite, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasında bir bağ olduğu ortaya konmuştur (50). Vücut kitle indeksleri açısından morbid düzeyde obez olmayan (BMI 25,9±4,5) 107 denek üzerinde yapılan bu çalışmada, hem CRP hem de CRP artışında önemli rolü olduğu bilinen ve adipoz dokudan salgılanan proinflammatuar bir sitokin olan İnterlökin-6 düzeyleri ile Helicobacter pylori pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki ( $p<0,05$ ) olduğu gösterilmiş, ayrıca insülin direnci ile akut faz reaktanları arasında oldukça güçlü bir ilişki ( $p<0,00005$ ) olduğu ortaya konulmuştur.

2005 yılında Aydemir ve ark. tarafından Türkiye’de yapılan bir çalışmada bilinen herhangi bir kronik hastalığı (kalp hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve diğer kronik hastalıklar) olmayan ve vücut kitle indeksi 30’un altında olan hastalara endoskopi uygulanmış, endoskopi sonucunda *Helicobacter pylori* pozitif olan 36 hasta ile *Helicobacter pylori* negatif olan 27 hasta HOMA-IR skoru ile insülin direnci açısından karşılaştırılmış, sonuç olarak pozitif olan grup (HOMA-IR  $2.56 \pm 1.54$ ) negatif olan grup (HOMA-IR  $1.73 \pm 1.1$ ) arasında anlamlı derecede farklılık ( $p < 0,05$ ) saptanmıştır (51). İki grup arasında HOMA-IR skoru haricindeki parametrelerde (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi) anlamlı bir farklılık yoktur. Bu çalışma aynı zamanda kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile insülin direnci arasında bir ilişki için ilk doğrudan kanıt sağlamaktadır.

Aslan ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, endoskopi yapılan 103 hastada *Helicobacter pylori* pozitif olan 55 hastada insülin miktarı  $6,92 \pm 3,86$   $\mu\text{U/mL}$  iken, negatif olan 48 hastada  $3,61 \pm 1,67$   $\mu\text{U/mL}$  olduğu gözlemlenmiştir (52). Buna ek olarak, otomatik bir düzenek ile ferröz iyonun ferrik iyonla dönüştürülmesi prensibi ile her iki grubun serumlarından total antioksidan kapasitelerini ölçmüşlerdir (53). Sonuçta total antioksidan kapasite *Helicobacter pylori* negatif gruba ( $1,70 \pm 0,50$  mmol Trolox eq./L) göre *Helicobacter pylori* pozitif olan grupta ( $1,36 \pm 0,33$  mmol Trolox eq./L) anlamlı derecede düşük ( $p < 0,001$ ) bulundu. Bu sonuçlara dayanarak, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu taşıyan kişilerde insülin direncinin artan oksidatif stres ile ilişkili olduğu görüşü öne sürüldü.

İran’da yapılan bir kesitsel vaka-kontrol çalışmasında, HOMA-IR düzeyleri *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda ( $3,54 \pm 2,2$ ) *Helicobacter pylori* negatif hastalara ( $2,46 \pm 1,9$ ) göre anlamlı olarak ( $p < 0,05$ ) daha yüksek gözlenmiştir (54).

Yine İran’da 1791 kişi üzerinde yapılan bir çalışmadan elde edilen verilerde çoklu regresyon analizlerine göre ATP III tanı kriterlerine göre metabolik sendrom görülme oranı, *Helicobacter pylori* taşıyanlarda taşımayanlara göre

erkeklerde 1,5 kat, kadınlarda 1,45 kat daha fazla bulunmuştur (55, 56). Bu çalışmanın verileri üzerine kurulu bir başka çalışmada ise CRP değerleri irdelenmiş ve metabolik sendromlu hastalarda normal kişilere göre anlamlı bir yükseklik ( $p<0.0001$ ) tespit edilmiştir. Bu çalışmanın yorumunda, inflamasyonun metabolik sendrom gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu vurgulamıştır (57).

Konu ile ilgili olarak yapılan bazı eleştirel yayınlarda hem *Helicobacter pylori* pozitifliği hem de insülin direncinin ileri yaş gruplarında arttığı ve buna bağlı olarak da bu iki durum arasında yanıtıcı şekilde istatistiki olarak bir korelasyon varmış gibi gözüktüğü öne sürülmüştür (58). Ancak pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada da *Helicobacter pylori* taşıyıcılığı haricindeki parametreler yönünden birbirine denk bir hasta popülasyonunda *Helicobacter pylori* pozitif olan grupta negatif gruba göre insülin değerleri ve HOMA-IR skorları anlamlı şekilde ( $p<0,05$ ) yüksek bulunmuştur. Bu da aradaki *Helicobacter pylori* taşıyıcılığı ile insülin direnci arasındaki ilişkinin ileri yaştan kaynaklanan bir sonuç olduğu hipotezinin aksini göstermektedir (59).

2006-2007 yıllarında Japonya'da asemptomatik kişilerde yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında, 5488 erkek, 1906 kadın, toplam 7394 kişi değerlendirilmiş ve bunlardan 922'si metabolik sendrom tanısı almıştır. Metabolik sendrom tanısı alan grupta *Helicobacter pylori* görülme sıklığı % 38,6 iken diğer grupta % 28,0'dir ( $p<0,001$ ). Yapılan çoklu regresyon analizinde *Helicobacter pylori* metabolik sendrom için Odds Ratio 1,39 (1,18–1,62) olarak hesaplanmıştır ( $p<0,001$ ). Diğer parametrelere bakıldığında vücut kitle indeksi, bel çevresi, trigliserit düzeyleri bakteri taşıyıcısı olan ve olmayanlarda anlamlı bir farklılık göstermezken, *Helicobacter pylori* pozitif grupta diğer gruba göre sistolik kan basıncı ( $p<0,05$ ) ve LDL kolesterol değerleri daha yüksek ( $p 0,005$ ), HDL kolesterol değeri ise daha düşüktür ( $p<0,001$ ). Bu çalışmanın yorumunda çalışma grubu, *Helicobacter pylori*'nin metabolik sendrom gelişiminde ve kardiovasküler risk üzerinde bağımsız ve anlamlı bir değişken olduğunu ileri sürmüştür (60).

Çin’de 130 Tip 2 Diabetes Mellitus hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, Helicobacter pylori taşıyıcılığı haricindeki parametrelerde aralarında fark olmayan iki gruptan Helicobacter pylori pozitif olan grupta diğer gruba göre kan şekeri daha fazla fluktuasyon ve daha yüksek oranda hipoglisemi (%16,6’ya karşı %5,1) ( $p<0,05$ ) gözlenmiştir (61).

Japonya’da 1107 asemptomatik denek üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada insülin direnci tespit edilen kişilerde (HOMA-IR $>2,5$ ) Helicobacter pylori pozitifliği %39,4 oranında iken insülin direnci olmayanlarda (HOMA-IR $<2,5$ ) %28,7 oranındadır ( $p<0,05$ ) (62).

Bu alandaki önemli çalışmalardan biri de Amerika’da yapılmış olan bir prospektif kohort çalışmasıdır (63). Bu çalışmada 1998-1999 yıllarında 60 yaş üzeri diabetik olmayan popülasyondan 719 kişi değerlendirilmiş ve deneklerin 10 yıllık izleminde, Helicobacter pylori taşıyıcısı olan kişilerde Tip 2 Diabetes Mellitus gelişme riski taşıyıcı olmayanlara göre 2,69 kat (hazard ratio 2.69 [95% CI 1.10-6.60]) daha fazla bulunmuştur.

Güney Kore’de 5889 denek üzerinde yapılan bir çalışmada, Helicobacter pylori tanısında serolojiye ek olarak histolojik yöntemler de kullanılmış ve histolojik olarak Helicobacter pylori pozitif bireylerde metabolik sendrom görülme oranı negatif olanlara göre [adjusted odds ratio (aOR)=1.26; 95% confidence interval (CI)] iken, serolojik olarak pozitif olanlarda negatif olanlara göre [(aOR=1.12, 95% CI, 0.95-1.32)] olarak ölçülmüştür (64). Bu sonuçlara göre histolojik tanı alanların metabolik sendrom açısından taşıdığı riskin serolojik tanı alanlara göre daha fazla olduğu söylenebilir.

Tayvan’da bir gastroenteroloji kliniğine başvuran 2070 denek üzerinde yapılan bir çalışmada Helicobacter pylori pozitif kişilerde negatif olanlara göre daha yüksek HbA1c değerleri (%5,78 vs. %5,69,  $p=0,01$ ) ve daha yüksek Tip 2 Diabetes Mellitus prevalansı (%8,97 vs. %5,57,  $p=0,02$ ) gözlenmiştir (65).

Polyzos ve ark. literatürde yer alan 54 çalışmayı inceleyerek bunların arasından konu ile ilişkili ve objektif kanıt değeri olan 9 çalışmayı seçerek sistematik bir derleme hazırlamışlardır (66). Bu reviewe konu olan

çalışmalarda 2120 denek incelenmiş ve biri haricindeki çalışmalarda HOMA-IR değerleri Helicobacter pylori pozitif olan popölasyonda daha yüksek gözlenmiştir ve bu yükseklik 7 çalışmada anlamlı düzeydedir. Bu reviewde aynı zamanda etyopatogeneizde proinflamatuvar sitokinler, oksijen radikalleri, ghrelin ve homosistein düzeyleri üzerinde durulmuştur.

2007 yılında 205 kişi üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada Helicobacter pylori taşıyan deneklere 3 haftalık antibiyotik tedavisi uygulanmış, sonrasında yapılan kontrollerde kilo, bel çevresi ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamış olmasına rağmen ürik asit ( $p<0.05$ ), plazma glukoz ( $p<0.01$ ), total kolesterol ( $p<0.01$ ), fibrinojen ( $p<0.01$ ), kan basıncı ( $p<0.05$ ) değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklikler saptanmıştır (67). Yine aynı merkezden yapılan bir başka çalışmada, Helicobacter pylori taşıyıcılarında total kolesterol/HDL (High Density Lipoprotein) oranının taşıyıcı olmayanlara göre artmış olduğu gözlenmiştir (68).

Gen ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, öncelikli olarak Helicobacter pylori taşıyan 88 hasta ve taşımayan 71 hasta değerlendirilmiş, Helicobacter pylori taşıyan kişilerde diğer gruba göre HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ve C-reaktif protein düzeyleri anlamlı derecede yüksek ve HDL-kolesterol düzeyleri anlamlı derecede düşük ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Daha sonra bakteri taşıyan kişilere 14 günlük eradikasyon tedavisi uygulanmış ve tedavinin başarılı olduğu 47 kişilik grupta tedavi bitiminden 6 hafta sonra ortalama açlık insülin, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ve C-reaktif protein düzeyleri anlamlı şekilde düşmüş ( $p<0.05$ ) ve HDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı şekilde artmıştır ( $p<0.05$ ). Tedavinin başarısız olduğu 39 kişilik grupta ise, sözü geçen metabolik parametrelerin hiğbirisinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (4).

Bunlara ek olarak, literatürde başarılı Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi sonrasında metabolik profilinde düzelmeler izlenen tekli vaka raporları da mevcuttur (69,70).



## 2.4. Leptin Hormonu

Leptin, esas olarak adipositlerde eksprese edilen ob veya Lep geninin ürünü olan protein yapıda bir hormondur (71). Ön planda yağ dokusundan salgılanmakla birlikte, yapılan araştırmalarda mide mukozası tarafından da üretilip salgılanmakta olduğu gösterilmiştir (72-74). Leptin, ilk defa normal farelere göre hiperfajik olan farelerde keşfedilmiştir (75). İlerleyen yıllarda insan leptin reseptörlerindeki kusurların da obeziteye ve pitüiter disfonksiyon nedeniyle reproduktif anormalliklerle ilişkisi gösterilmiştir (76).

İnsanlarda, leptin geni kromozom 7q32 üzerinde yer almakta ve DNA 20 kilobazlık (kb) üç ekson ve iki introndan oluşmaktadır. Leptin, sitokin ailesinin bir üyesidir ve leptin reseptörü de gp130 reseptör grubunun bir üyesidir. Leptin reseptörünün bilinen beş farklı formu bulunmaktadır (77). Bu farklı formlar hormonun transportunda ve fonksiyonlarının modülasyonunda farklı dokularda işlev görmektedir.

Vücut kitle indeksi ve vücut yağ miktarı leptin üretimi ile yakın ilişkilidir. Leptin, esas olarak yağ hücrelerinde üretilir, aynı zamanda plasenta ve midede az miktarda üretildiği gösterilmiştir (78). Büyük yağ hücreleri küçük olanlara göre daha fazla leptin üretir ve dolayısı ile serum leptin düzeyleri yüksek vücut yağ düzeyi ile yakından ilişkilidir. Yağ hücrelerindeki leptin üretimi ve salınımı açlık sırasında hızla azalır. Bu işlemler, insülin, glukokortikoidler ve tümör nekroz faktör-alfa tarafından uyarılır. Bu gözlemler leptin hormonunun depolanan yağ miktarı hakkında beyne sinyal iletiminde görevli olduğunu düşündürmektedir. Vücut ağırlığı normal olan deney hayvanlarında sistemik leptin uygulaması ile gıda alımı azaltılabilir, ancak obez deney hayvanlarında bu yanıtın az olduğu gözlenmektedir. Beyin ventriküler sistemi içine enjekte edildiğinde ise obez hayvanlarda da benzer yanıt elde edilebilmektedir (79). Kan-beyin bariyerindeki leptin transport sisteminin, beyin içine leptin girişini kontrol ederek leptinin gıda alımı üzerindeki etkisini modüle edebildiği düşünülmektedir.

Leptin gıda alımı üzerindeki etkilerini, hipotalamusun arkuat nükleusu üzerinde gıda alımının majör stimülatörülerinden olan Nöropeptid-Y düzeyini

baskılayarak ve gıda alımını baskılayan Proopiomelanokortin bileşenlerinin üretimini arttırarak sağlar (80).

Leptinin aynı zamanda protrombotik bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu etki, leptin eksikliği olan farelerde gösterilmiştir. Bu etkinin, platelet leptin reseptörü yoluyla oluştuğu düşünülmektedir (81).

Leptin hormonunun immünomodulator etkilerinin olduğu da bildirilmiştir. Gıda yoksunluğu sonucunda bağışıklık sisteminin bozulmasında leptin miktarındaki azalmanın da etkili olduğu yönünde yayınlar mevcuttur (82).

#### **2.4.1. Leptin Eksikliği**

Leptin genindeki bir mutasyon nedeniyle konjenital leptin eksikliği ve leptin reseptörünün bozukluğu, insanlarda da kemirgen modellerinde görülene benzer ciddi obezite oluşumuna neden olur (83). Bu kişilerde karakteristik olarak, erken başlangıçlı obezite, ciddi hiperfaji ve hiperinsülinemi mevcuttur (84). Çoğu hastada hipogonadotropik hipogonadizm gelişir (85). Leptin eksikliğinde Tiroid Stimulan Hormon pulsatilitesi de azalır (86).

Heterozigot taşıyıcılarda da, leptin düzeyleri normal kişilere oranla daha düşük olmakla birlikte, bu kişilerde genellikle normal tiroid fonksiyonu, uygun gonadotropin düzeyleri ve düzenli menstrüel siklus de dahil olmak üzere normal sekonder seks karakterleri gelişimi mevcuttur (87).

#### **2.4.2. Leptin Reseptörü Bozukluğu**

Leptin reseptöründe gelişen bir mutasyon sonucu obezite gelişimi bildirilmiştir (76,88). Bu kişilerde konjenital leptin eksikliği olan hastalara karşılaştırıldığında daha az şiddetli klinik özellikler (daha az hiperfaji, daha düşük vücut kitle indeksi ve daha düşük vücut yağ yüzdesi) gözlenmektedir. Ancak leptin reseptör bozukluğu olan kişiler genellikle özel bir tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır. Hipogonadotropik hipogonadizm nedeniyle gecikmiş puberte gözlenebilir.

### 2.4.3. Leptin Eksikliği ve İnsülin Direnci

Leptin eksikliği olan kişilerde yapılan çalışmalarda, eksojen leptin ile tedavi edildiklerinde gıda alımının önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir ve Tip 2 Diabet ve hipogonadizm gibi problemlerin de bu tedavi ile ortadan kaldırılabildiği de bildirilmiştir (89).

Lipodistrofik sorunları ve leptin yetersizliği olan bireylerde, adipoz dokuda leptin üretiminde azalma aynı zamanda insülin direnci patogenezinde de etkili olabilir. Bu tarz olgulara yapılacak leptin uygulamasının, klinik çalışmalar bağlamında, birçok metabolik anormallik üzerinde olumlu etkilerinin olabildiği gösterilmiştir (90).

Fizyolojik serum leptin konsantrasyonlarına ulaşmak için leptin yetersizliği olan deneklere 12 ay süre ile günde iki kez subkütan uygulanan rekombinant leptin hormonu ile yapılan bir çalışmada açlık glukozu 205 ( $\pm 19$ ) mg/dl'den 126 ( $\pm 11$ ) mg/dl'ye ( $p < 0.001$ ), HbA1c ise % 9'dan ( $\pm 0,4$ ) % 7,1'e ( $\pm 0.5$ ) ( $p < 0.001$ ) gerilemiştir (91).

Görüldüğü gibi leptin eksikliği obezite haricinde, metabolik sendrom ve Tip 2 Diabetes Mellitus gelişiminde rol oynamakta ve replasman yapıldığında olumlu sonuçlar alınmaktadır.

### 2.5. Çalışmanın Hedefleri

Bu çalışmada daha önce bu alanda yapılmış olan çalışmalara ek olarak;

- 1) *Helicobacter pylori* taşıyıcılığının insülin direnci ve diğer metabolik parametreler üzerindeki etkilerini araştırmak ve etkilerin eradikasyon tedavisi sonrası değişim potansiyelini test etmeyi
- 2) CRP değerleri ölçülerek kronik inflamatuvar sürecin insülin direnci oluşumunda ne ölçüde rol oynadığını ortaya koymayı
- 3) *Helicobacter pylori* eradikasyonunun mide mukozasındaki rejeneratif etkileri ile leptin düzeyleri üzerindeki olası değişimini değerlendirmeyi
- 4) *Helicobacter pylori* taşıyıcılığı ile insülin direnci arasındaki ilişkide leptin düzeylerinin bir payı olup olmadığını sınımayı amaçladık.

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Olgular**

Bu araştırma Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Askeri Hastanesi'nde yürütülen bir çalışmadır. Çalışmaya her iki hastanenin İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dallarından hasta kabulü yapılmıştır.

Çalışma için Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır. Hastalara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılarak "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" verilmiş ve bu formu imzalayan gönüllü hastalar çalışmaya alınmıştır.

Nisan 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında ilgili kurumlara başvuran 18 yaşından büyük, dispeptik semptomları olan ve Helicobacter pylori pozitifliği saptanan hastalar değerlendirilerek, bu hastalardan belirlenen kriterlere uyan 20 kadın, 16 erkek toplam 36 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:**

- 1) Helicobacter Pylori taşıyıcısı olup, eradikasyon tedavisi planlananlar
- 2) İnsülin direnci olanlar (HOMA-IR değeri 2.5'in üzerinde olanlar)
- 3) 18 yaşının üzerinde ve onam verebilecek durumda olanlar

#### **Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri:**

- 1) Güncel kılavuzlara göre aşikar diyabeti olan hastalar (92)
- 2) Glukoz düzeyine etki edebilecek ilaç (örneğin kortikosteroid) kullananlar ya da çalışmaya dahil edildikten sonra kullanma gereksinimi oluşanlar
- 3) Glukoz metabolizması ya da vücut kitlesi üzerinde anlamlı etkisi olabilecek ek hastalığı bulunanlar (Hipotiroidi, Hipertiroidi, Cushing hastalığı, Maligniteler, Malabsorbsiyon Sendromları)
- 4) Kronik inflamasyona yol açan başka hastalığı bulunanlar (Örneğin Tüberküloz, Romatoid Artrit, Bruselloz vb.)

- 5) Emziren kadınlar, gebeler ya da izlem süresi içerisinde gebe kalmayı planlayanlar
- 6) İzlem süresi içerisinde diyet ile kilo verme ya da anlamlı yaşam şekli değişimi (spor vs.) yapmayı planlayanlar
- 7) Eradikasyon tedavisi sırasında kullanılacak olan ilaçlardan (Amoksisilin, Klaritromisin, Lansoprazol) herhangi birine karşı bilinen bir reaksiyon ya da allerji öyküsü olan hastalar
- 8) Çalışmaya katılmayı reddedenler

### **3.2. Antropometrik Ölçümler**

Tüm hastaların boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapılarak kaydedildi. Vücut kitle indeksi vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması formülü ile elde edildi (kg/m<sup>2</sup>).

### **3.3. Helicobacter pylori Varlığının Değerlendirilmesi**

Her iki hastanenin Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran olgulara yapılan endoskopilerde alınan materyallerden CLO test ve invazif biopsilere ek olarak, endoskopi yapılmayan olgularda üre nefes testi sonuçları incelenerek hastalar Helicobacter pylori pozitifliği açısından değerlendirildi.

### **3.4. Biyokimyasal Ölçümler**

Hastalardan en az 8 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. Bu tüplerden açlık plazma glukozu ve insulini, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, HbA1c ve C-Reaktif Protein düzeyleri ilgili hastanelerin biyokimya laboratuvarlarında kullanılan standart kitler ile çalışıldı.

İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesi için homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) kullanıldı. HOMA-IR endeksi 2,5 ve üzeri olan olgular insülin direnci pozitif kabul edildi.

Leptin düzeyleri ölçümü için kanlar alındıktan sonra 3500 devirde 6 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi, serum örnekleri leptin biyokimyasal kitleri ile çalışılıncaya kadar - 80 °C' de saklandı. Daha sonra EMD Millipore Corporation firmasına ait Human Leptin ELISA Kit (Missouri,USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile leptin düzeyleri saptandı.

### **3.5. Tedavi Protokolü**

Hastalara 2 hafta boyunca kılavuzlarca önerilen standart *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi (Amoksisilin 12 saatte bir 1000 mg, Klaritromisin 12 saatte bir 500 mg, Lansoprazol 12 saatte bir 30 mg oral olarak) verildi (23,30).

### **3.6. Olguların Değerlendirilmesi ve Grupların Oluşması**

Çalışmaya alınan toplam 36 olgu yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, eşlik eden diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar açısından sorgulandı. Alınan bilgiler standart takip formlarına kaydedildi.

Bütün hastalara diyabetik beslenme ve yaşam şekli konusunda standart önerilerde bulunuldu. Verilen standart eradikasyon protokolü dışında herhangi bir yeni ilaç önerilmedi.

İlk değerlendirmeden 16 hafta sonrasında ikinci değerlendirme yapılarak antropometrik ölçümler, biyokimyasal değerlendirme ve üre nefes testi ile *Helicobacter pylori* eradikasyon kontrolü yapıldı. Eradikasyon kontrolü sonuçlarına göre olgular, “eradikasyon tedavisi başarılı” ve “eradikasyon tedavisi başarısız” olarak 2 gruba ayrıldı.

### **3.7. İstatistiksel Değerlendirme**

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmış ve verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili gruplarının karşılaştırmasında bağımsız t testi, tedavi öncesi ve sonrası değerleri eşlendirilmiş t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 36 olgu tedavi sonrasında *Helicobacter pylori* eradikasyon başarıları açısından değerlendirilmiş, 19 olguda eradikasyon başarılı, 17 olguda başarısız olmuştur.

Tedavi Başarısız (-) ve Tedavi Başarılı (+) grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,572$ ). Her iki grubun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,102$ ). (Tablo 1.)

**Tablo 1. Tedavi Başarısına Göre Grupların Bazal Karakterleri**

		Tedavi Başarısız (-)	Tedavi Başarılı (+)	p
		n:17	n:19	
Yaş	Ort ± SS	42,24±10,32	44,53±13,38	0,572*
	Erkek	10 (%58,82)	6 (%31,58)	
Cinsiyet	Kadın	7 (%41,18)	13 (%68,42)	0,102+

\*Bağımsız t testi +Ki Kare testi

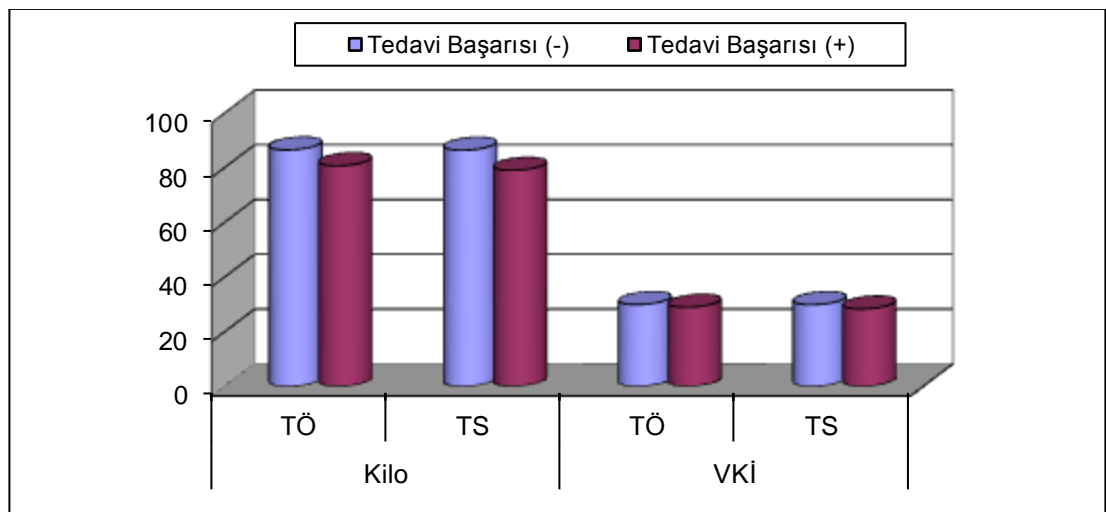
İki grubun tedavi öncesi ve sonrası kilo değerleri diğer grup ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,366$ ,  $p=0,190$ ). Ancak gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde, eradikasyon başarıları (-) grubun tedavi öncesi ve sonrası kilo değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiş ( $p=0,751$ ), buna karşılık, eradikasyon başarıları (+) grubun tedavi sonrası kilo değerleri tedavi öncesi kilo değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Gruplardaki vücut kitle indeksi değişimlerine bakıldığında, grupların tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,670$ ,  $p=0,216$ ). Kilo değişimlerine benzer olarak eradikasyon başarıları (-) grubun tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi değerleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı değişim gözlenmemiş ( $p=0,975$ ), buna karşılık eradikasyon başarısı (+) grubun tedavi sonrası vücut kitle indeksi değerleri tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ). (Tablo 2. ve Şekil 1.)

**Tablo 2. Grupların Antropometrik Ölçümlere Göre Karşılaştırılması**

		Tedavi Başarısı (-)	Tedavi Başarısı (+)			
		n:17	n:19	p*		
Kilo	Tedavi Öncesi	Ort±SS	86,41±19,24	80,63±14,93	0,366	
		Median (IQR)	82 (70-99)	74 (69-91)		
	Tedavi Sonrası	Ort±SS	86,29±17,88	78,95±14,5	0,190	
		Median (IQR)	83 (71,5-98)	74 (66-92)		
			p+	0,751	<b>0,002</b>	
	Boy	Tedavi Öncesi	Ort±SS	1,69±0,09	1,67±0,07	0,320
Median (IQR)			1,70 (1,61-1,76)	1,65 (1,61-1,72)		
Tedavi Sonrası		Ort±SS	1,69±0,09	1,67±0,07	0,320	
		Median (IQR)	1,70 (1,61-1,76)	1,65 (1,61-1,72)		
		p+	1	1		
VKİ		Tedavi Öncesi	Ort±SS	29,85±4,72	28,89±4,35	0,670
	Median (IQR)		27,59 (26,51-33,71)	27,94 (25,71-31,86)		
	Tedavi Sonrası	Ort±SS	29,84±4,3	28,29±4,21	0,216	
		Median (IQR)	27,82 (26,75-33,76)	27,51 (25,65-32,21)		
			p+	0,975	<b>0,002</b>	

\*Bağımsız t testi + Eşlendirilmiş t testi



**Şekil 1. Antropometrik Değerlerdeki Değişiklikler**



Biyokimyasal parametrelere bakıldığında, eradikasyon başarısı (+) grubun tedavi sonrası glukoz değerleri tedavi öncesi glukoz değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Diğer grupta tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Eradikasyon başarısı (+) grubun tedavi sonrası insülin değerleri tedavi öncesi insülin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Diğer grupta tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Eradikasyon başarısı (-) ve eradikasyon başarısı (+) grupların tedavi öncesi insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,476$ ). Eradikasyon başarısı (+) olan grubun tedavi sonrası insülin değerleri eradikasyon başarısı (-) olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,006$ ).

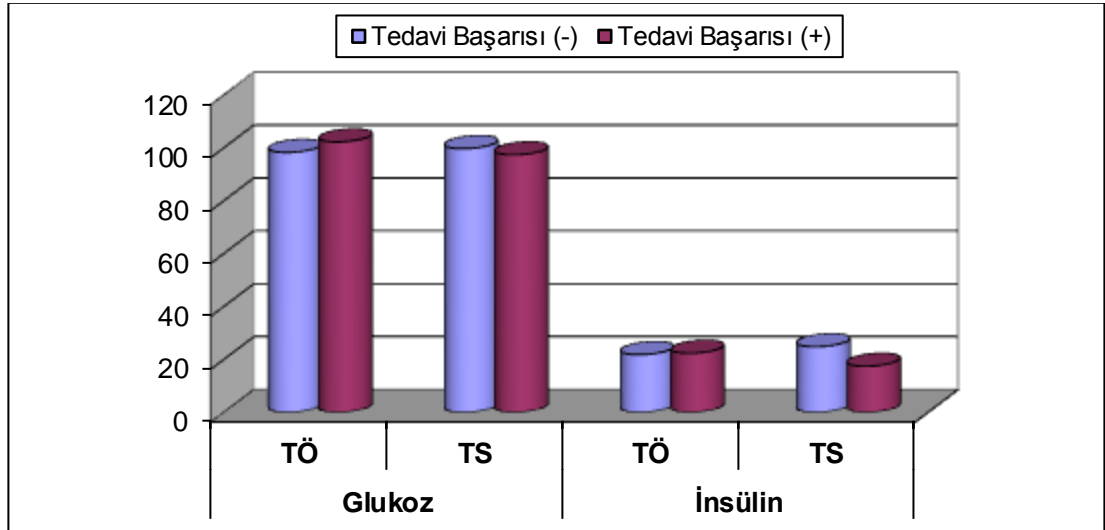
Eradikasyon başarısı (-) grubun tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ( $p=0,068$ ). Eradikasyon başarısı (+) grubun tedavi sonrası HOMA-IR değerleri tedavi öncesi HOMA-IR değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Eradikasyon başarısı (-) ve eradikasyon başarısı (+) grupların tedavi öncesi HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,579$ ). Eradikasyon başarısı (+) grubun tedavi sonrası HOMA-IR değerleri eradikasyon başarısı (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ).

Grupların tedavi öncesi HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,427$ ). Eradikasyon başarısı (+) grubun tedavi sonrası HbA1c değerleri diğer gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,019$ ). Eradikasyon başarısı (-) grubun tedavi sonrası HbA1c değerleri tedavi öncesi HbA1c değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,047$ ). Buna karşılık, eradikasyon başarısı (+) grubun tedavi sonrası HbA1c değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ( $p=0,038$ ). (Tablo 3.)

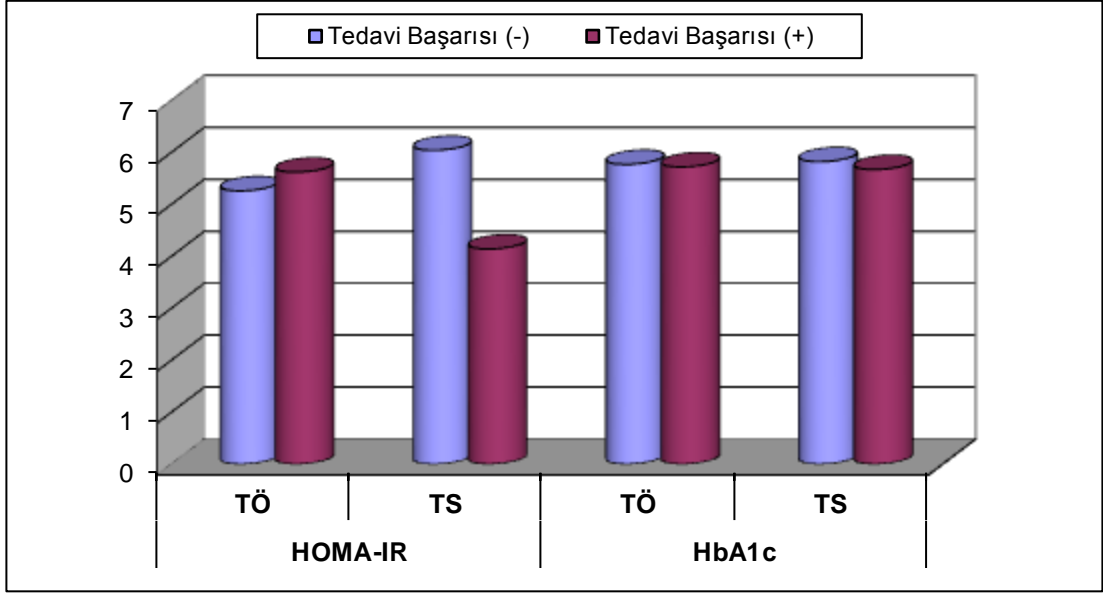
**Tablo 3. Glukoz Metabolizması Parametrelerindeki Değişiklikler**

		Tedavi Başarısız (-)	Tedavi Başarılı (+)			
		n:17	n:19	p*		
Glukoz	Tedavi Öncesi	Ort±SS	98,24±6,11	102,26±8,96	0,302	
		Median (IQR)	101 (93,5-103)	101 (95-106)		
	Tedavi Sonrası	Ort±SS	99,65±7,88	97,32±9,62	0,253	
		Median (IQR)	100 (95-103,5)	96 (92-102)		
			p+	0,455	<b>0,001</b>	
	İnsülin	Tedavi Öncesi	Ort±SS	21,79±9,03	22,31±18,1	0,476
Median (IQR)			19,54 (14,68-26,34)	17,86 (13,43-24,27)		
Tedavi Sonrası		Ort±SS	24,77±9,25	17,4±8,61	<b>0,006</b>	
		Median (IQR)	24,02 (16,43-33,06)	16,17 (12,12-19,63)		
		p+	0,102	<b>0,002</b>		
HOMA-IR		Tedavi Öncesi	Ort±SS	5,26±2,15	5,62±4,73	0,579
	Median (IQR)		4,62 (3,64-6,45)	4,26 (3,25-6,58)		
	Tedavi Sonrası	Ort±SS	6,04±2,09	4,14±2	<b>0,002</b>	
		Median (IQR)	6,07 (4,01-7,99)	3,5 (2,79-5)		
			p+	0,068	<b>0,0001</b>	
	HbA1c	Tedavi Öncesi	Ort±SS	5,77±0,13	5,72±0,18	0,427
Median (IQR)			5,8 (5,7-5,85)	5,7 (5,6-5,9)		
Tedavi Sonrası		Ort±SS	5,82±0,14	5,67±0,19	<b>0,019</b>	
		Median (IQR)	5,8 (5,7-5,9)	5,7 (5,5-5,8)		
		p+	<b>0,047</b>	<b>0,038</b>		

\*Mann Whitney U testi +Wilcoxon Testi



**Şekil 2. Glukoz ve İnsülin Parametrelerindeki Değişiklikler**



**Şekil 3. HOMA-IR ve HbA1c Parametrelerindeki Değişiklikler**

Eradikasyon başarısı (-) ve (+) grupların tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,657$ ,  $p=0,375$ ). Eradikasyon başarısı (-) grubun tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ( $p=0,068$ ). Eradikasyon başarısı (+) grubunun tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ( $p=0,747$ ). (Tablo 4.)

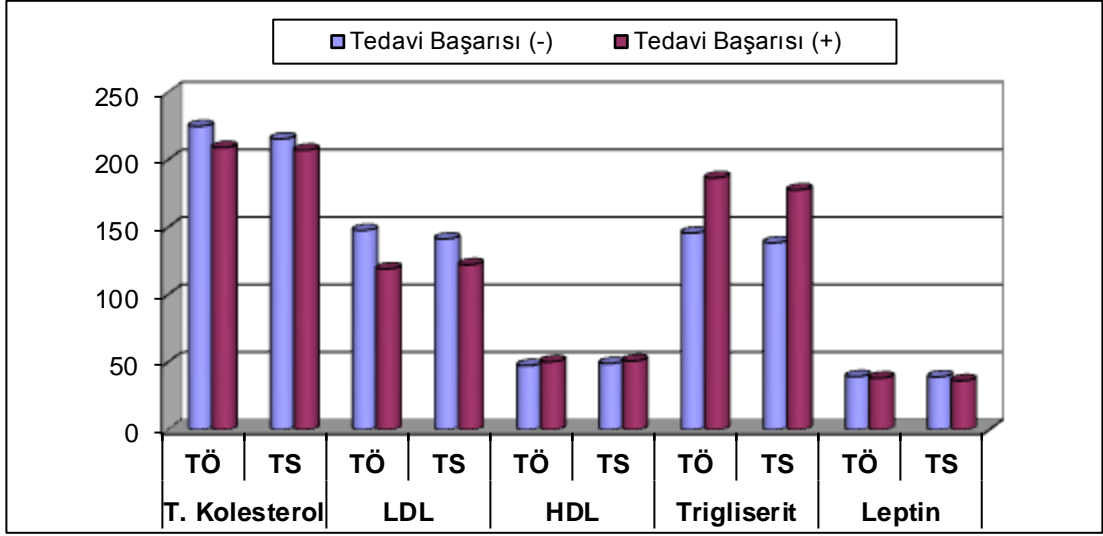
Her iki grubun hem tedavi öncesi hem de sonrası lipid profilleri (Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit değerleri) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yine gruplara kendi içerisinde bakıldığında da, tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı farklılık yoktur. (Tablo 4. ve Şekil 4.)

Grupların tedavi öncesi ve sonrası Leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,496$ ,  $p=0,261$ ). Eradikasyon başarısı (-) grubun tedavi öncesi ve sonrası Leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ( $p=0,943$ ). Diğer grubun tedavi öncesi ve sonrası Leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ( $p=0,083$ ). (Tablo 4. ve Şekil 4.)

**Tablo 4. CRP, Lipid Profili ve Leptin Değerlerindeki Değişimler**

		Tedavi Başarısız (-)	Tedavi Başarılı (+)			
		n:17	n:19	p*		
<b>CRP</b>	Tedavi Öncesi	Ort±SS	3,21±2,53	3,23±2,01	0,657	
		Median (IQR)	2,5 (1,2-4,35)	3,1 (2,1-3,8)		
	Tedavi Sonrası	Ort±SS	2,51±1,61	2,93±1,66	0,375	
		Median (IQR)	2,2 (1,2-3,35)	2,7 (1,8-3,8)		
			p+	0,068	0,747	
	<b>Total Kolesterol</b>	Tedavi Öncesi	Ort±SS	225±51,02	209,26±53,04	0,392
Median (IQR)			216 (181-264)	198 (181-228)		
Tedavi Sonrası		Ort±SS	215,65±35,75	207,37±47,31	0,506	
		Median (IQR)	201 (189-235,5)	199 (172-249)		
		p+	0,107	0,456		
<b>LDL</b>		Tedavi Öncesi	Ort±SS	147,94±42,81	119,32±44,36	0,058
	Median (IQR)		145 (113,5-179,5)	116 (87-163)		
	Tedavi Sonrası	Ort±SS	141,59±33,08	122,42±44,99	0,073	
		Median (IQR)	131 (115,5-164,5)	110 (89-157)		
			p+	0,124	0,824	
	<b>HDL</b>	Tedavi Öncesi	Ort±SS	47,59±16,17	50,47±14,18	0,526
Median (IQR)			47 (34-59,5)	45 (43-58)		
Tedavi Sonrası		Ort±SS	49,18±13,44	51,21±14,08	0,656	
		Median (IQR)	47 (40-57)	47 (44-55)		
		p+	0,328	0,266		
<b>Trigliserit</b>		Tedavi Öncesi	Ort±SS	145,88±83,91	186,84±162,76	0,428
	Median (IQR)		116 (101,5-157,5)	124 (105-236)		
	Tedavi Sonrası	Ort±SS	138,65±71,9	177,95±114,63	0,081	
		Median (IQR)	122 (102,5-144,5)	145 (117-212)		
			p+	0,394	0,872	
	<b>Leptin</b>	Tedavi Öncesi	Ort±SS	39,49±11,81	38,39±16,39	0,496
Median (IQR)			38,8 (31,4-48,7)	37,1 (27,4-45,7)		
Tedavi Sonrası		Ort±SS	39,28±12,69	36,45±16,47	0,261	
		Median (IQR)	39,6 (29,95-45)	34,8 (24,8-42,4)		
		p+	0,943	0,083		

\*Mann Whitney U testi +Wilcoxon Testi



**Şekil 4. Lipid Profili ve Leptin Değerlerindeki Değişimler**

## 5. TARTIŞMA

Bu alışma, Helicobacter pylori taşıyıcılığı ve insülin direnci gibi toplumda sıkça görülen iki önemli sağlık sorununa yaklaşımda yeni bir perspektif geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Çalışmada insülin direnci olan Helicobacter pylori taşıyıcısı hastalarda eradikasyon tedavisinin pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı, periferik dokulardaki insülin duyarlılığı, kan glukozu regülasyonu, inflamasyon belirteçleri, lipid profili, leptin değerleri ve antropometrik parametreler üzerine etkisini inceleyen prospektif çalışmadır.

Helicobacter pylori eradikasyonunda kullanılan standart l tedavi rejimi (Amoksisilin, Klaritromisin ve Proton pompası inhibitörü) tercih edilerek eradikasyon tedavisi planlanan ve insülin direnci olan hastalar tedavi öncesinde ve tedavi başlangıcından 16 hafta sonra antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler ile değerlendirilmiş, buna ek olarak eradikasyon başarısı üre nefes testi ile kontrol edilerek tedavinin başarılı ve başarısız olduğu gruplar ayrılmıştır.

İzlem süresinin 16 hafta olarak belirlenmiş olması, metabolik parametrelerin dengeye oturması ve stabil hale gelmesi açısından benzer çalışmalara kıyasla daha fazla zaman sağlamıştır.

Çalışma dizaynı açısından değerlendirildiğinde, başarılı eradikasyon sağlanan deney grubuna karşılık, içinde önceden seçilmiş bir kontrol grubu yerine eradikasyon başarısı sağlanamayan olgulardan müteşekkil bir karşılaştırma grubu bulunmasının çalışmanın üstün bir özelliği olduğu görülmektedir.

Çalışmanın bu alanda yapılmış çalışmalara kıyasla bir başka üstün ve özgün özelliği de, glukoz metabolizması ile ilişkili parametrelerin yanında lipid metabolizması, CRP ve leptin gibi başka parametrelerin de değerlendirilerek bu hastalardaki insülin direncinin mekanizmasını araştırmaya yönelik yeni bir yaklaşım getirmesidir.

Yapılan eradikasyon tedavisi sonucunda, olguların tedavi başarısı açısından sayısal dağılımının birbirine yakın olması (19 başarılı olguya karşılık 17 başarısız olgu) çalışmanın gücünü arttırmaktadır. Ancak bu durum toplumda standart *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan antibiyotiklere (amoksisilin ve klaritromisin) karşı olan direncin boyutunu yeniden göz önüne sermiştir. Yüksek antibiyotik direnç varlığını gösteren bu sonuç, yine ülkemizde yapılan başka çalışmalar ile de uyumludur (39). Bu açıdan bakıldığında, önümüzdeki dönemde alternatif tedavi rejimlerinin (basamaklı tedavi, metronidazol eklenerek dördü tedavi) daha sık kullanılması ya da tedavi öncesinde antibiyotik direnci bakılması düşünülebilir.

Çalışmaya katılan tüm hastalar değerlendirildiğinde, her iki grup arasında başlangıç noktasında yaş, cinsiyet, kilo, vücut kitle indeksi gibi parametreler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu da randomizasyon olmamasının getirebileceği hata (bias) oranını azaltmaktadır.

Deneklerin başlangıçta kullandıkları ilaçlar ve bilinen hastalıkları kaydedilmiş olup, glukoz metabolizması üzerine etki edebilecek ilaç (antidiyabetik ilaçlar, levotiroksin, glukokortikoidler) ya da hastalığı (tüberküloz, romatoid artrit, malignite) olanlar çalışma dışı bırakılmış ve böylece eradikasyon tedavisinin başarısı haricindeki değişken parametreler ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Çalışmaya kabul edilen deneklere *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi ile birlikte diyabetik beslenme ve yaşam tarzı ile ilgili standart önerilerde bulunulmuş, denekler arasındaki farklılıkların minimize edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya tedavi sonrası elde edilen veriler açısından bakıldığında; eradikasyonun başarılı olduğu gruptaki 19 hastada tedavi öncesine göre vücut kitle indeksi (p 0,002), açlık glukozu (p 0,001), insülin (p 0,002) ve HOMA-IR (p 0,0001) endeksi açısından anlamlı derecede iyileşme gözlenmiştir. Eradikasyon tedavisinin başarısız olduğu 17 hastada ise, sözü geçen parametrelerin hiçbirinde tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuç, *Helicobacter pylori*

tedavisinin insülin direnci üzerinde olumlu etkileri olabileceği şeklindeki hipotez ile uyumludur.

Glukoz ve insülin değerlerinde gözlenen bu değişime rağmen, CRP değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bakımdan kronik inflamatuvar süreçler ile insülin direnci arasında çalışma hipotezinde beklendiği gibi CRP üzerinden açık bir bağ kurulması mümkün olmamıştır. Ancak CRP değerine etki eden başka değişkenler olması ve kronik inflamatuvar süreçlerin TNF-alfa ve IL-6 gibi diğer bazı interlökinler üzerinden glukoz metabolizmasına etki etme potansiyellerinin bulunduğu, bu potansiyellerin de salt CRP ile objektif bir şekilde değerlendirilemeyeceği de göz önünde bulundurulmalıdır (93-98).

Her iki grup arasında lipid profilleri açısından anlamlı bir fark görülmemiş olup, *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi ile kolesterol ya da trigliserit metabolizması arasında bir ilişki olduğuna dair bir sonuç gözlenmemiştir.

Çalışmaya konu olan diğer parametrelerden biri de leptin olup, hipotezde yer alan şekli ile *Helicobacter pylori* eradikasyonu sonrasında gelişecek iyileşme ve rejenerasyon ile mide mukozasında leptin salınımında artış ve insülin direncinde azalma beklenmekte idi. Ancak her iki grupta da leptin değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Literatürde leptin düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişkiye atf yapan çalışmalar mevcuttur (89-91). Fakat leptin hormonunun ağırlıklı olarak adipoz dokudan salınmakta olduğu göz önüne alındığında, mide mukozasından salınan miktarın insülin direncindeki iyileşmede anlamlı bir etkisi olmayabileceği de akılda tutulmalıdır. Ayrıca çalışmaya konu olan grupta izlem süresinin 16 hafta ile sınırlı tutulduğu, vücut kitlelerindeki değişim değerlerinin % 2 civarında kaldığı ve mide epitelinde histolojik bir iyileşme gözlenip gözlenmediğinin değerlendirilmemiş olduğu düşünüldüğünde leptin düzeylerine yansiyabilecek bir sonucun gözlenmemiş olması doğaldır. Bu bakımdan *Helicobacter pylori* eradikasyonu ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi objektif bir biçimde değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim mevcuttur.



Bütün çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmanın da belirli zayıf yönleri ve sınırlayıcı noktaları mevcut idi. Bunlardan en başta geleni, çalışmaya katılan denek sayısının azlığıdır. Çalışma dizaynı gereğince denekler bir ön seçilime tabi olmasalar ve gruplar tedavi sonrası bağımsız biçimde oluşturulmuş olsa da, denek sayısının azlığı bu çalışmadan elde edilen verilerin bütün hastaları kapsayacak genel bir tutum belirleme gücüne sahip olmasını engellemektedir.

Yine denek sayısının azlığına bağlı olarak, hastalar arasındaki bazı bireysel farklılıkların (genetik ya da çevresel) ön plana çıkması ve bazı alt popülasyonların (örneğin morbid obez hastalar, dislipidemisi olan hastalar, ailevi hiperkolesterolemisi olan hastalar) yeterli ve dengeli şekilde temsil edilemiyor oluşu da hata potansiyeli barındırmaktadır.

Çalışma öncesinde denekler deney ve kontrol grubu olarak randomizasyon ile iki ayrı gruba ayrılmamış olsalar da, çalışma sonunda üre nefes testi ile yapılan kontrollere göre gruplara yaş, kilo, vücut kitle indeksi ve biyokimyasal parametreler açısından bakıldığında her iki grup arasında başlangıç değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Gruplar arası anlamlı bir bazal farklılık olmaması nedeniyle çalışma, randomizasyon yapılmamış olmasından kaynaklanan hatalardan korunmuştur.

Çalışmanın bir başka zayıf yönü, hastaların çalışma öncesinde ve sırasında kullanmakta oldukları ilaçlar ve mevcut hastalıkları ile ilgili verilerin hasta beyanına dayanarak oluşturulmuş olması ve bu nedenle deneklerin bilgi sahibi olmama, tanı konulmamış hastalıklara sahip olma, hatırlayamama, yanlış hatırlama, yanlış ve eksik bilgi vermesi kaynaklı hata potansiyeline sahip olmasıdır. Bu verilerin hastaların bütün sağlık kayıtları incelenerek yeniden değerlendirme imkanı bulunmaması nedeniyle bu çalışma, deneklerin yanlış beyanından kaynaklanan bias (hata) potansiyeli barındırmaktadır.

Bunun haricinde hastalara uygulanan yaklaşım gereği, her hastaya standart diyabetik beslenme ve yaşam önerilerinde bulunulmuş olmakla birlikte, bu

önerilere hangi hastanın ne kadar uyduğunu objektif biçimde değerlendirerek buna bağlı bias (hata) gelişme riskini ortadan kaldırmak çalışmanın yapısı itibarı ile mümkün değildir. Ancak hastaların yanlış beyan vermelerine bağlı hataları ortadan kaldırmaya yönelik asgari bir yaklaşım olarak, hastaların tedavi ve kontrol grubuna ayrılmamış olması nedeniyle tedavi grubunda olup ilaçları düzenli kullanmadığı halde aksi yönde beyan verebilecek hastalar çalışma sonunda eradikasyon kontrolü yapıldığı için doğal olarak kontrol grubuna (eradikasyon başarısız grup) girecek ve bu şekilde değerlendirilmiş olacaklardır.

Bütün bu sınırlayıcı özelliklerine rağmen çalışma, bu alanda yapılmış diğer çalışmalardan özgün olarak, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda inflamatuvar süreçlerin insülin direncine olan etkisini CRP ile inceleme amacı gütmekte ve bakteri eradikasyonu ile mide kökenli leptin üretiminin insülin direncine olumlu bir katkısı olup olmayacağını irdelemektedir. Çalışma sonunda CRP ve leptin değerlerinde mevcut patolojiyi açıklayacak bir değişim gerçekleşmemiş olsa bile bu sonuç da esas patolojiyi anlamaya giden yolda önemli bir adımdır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara topluca bakılacak olursa;

1. Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalara benzer şekilde, bu çalışmada da *Helicobacter pylori* taşıyıcılığı ile insülin direnci arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.
2. Bu ilişkinin, *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi ile kırılabilir ve geri dönüştürülebilir olduğu gözlenmiştir.
3. Denek sayısının azlığından ötürü bu çalışmanın sonuçları, bütün hastalara uyarlanabilecek bir tutum belirleme gücüne sahip değildir. Gelecekte daha büyük hasta grupları ile yapılabilecek çalışmalara ışık tutucu öncül bir çalışmadır.
4. Çalışma hipotezinde yer alan inflamasyon parametresi olarak seçilen CRP ile insülin direnci ve *Helicobacter pylori* taşıyıcılığındaki değişim arasında bir korelasyon kurulamamıştır. Bundan sonra yapılması planlanan çalışmalar için TNF-alfa ve IL-6 gibi başka inflamatuvar belirteçlerin kullanılması düşünülebilir.
5. Leptin hormonu ile insülin direncindeki değişim arasında hipotezde beklendiği gibi bir fark gözlenmemiştir. Mide mukoza epitelinde leptin üretimi ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara gereksinim mevcuttur. Bundan sonraki benzer çalışmalarda adiponektin, ghrelin ve resistin gibi insülin direnci üzerine etkili olduğu gösterilmiş başka bazı hormonların değerlendirilmesi de düşünülebilir.
6. Denekler üzerinde yapılan ikinci değerlendirmede, eradikasyon başarısının % 52,7 olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle önümüzdeki dönemde antibiyotik direnci daha fazla akılda tutulmalı ve gerekirse alternatif yaklaşımlar (dörtlü tedavi ya da eradikasyon öncesinde antibiyotik direnci bakılması gibi) düşünülmelidir.
7. Konu üzerinde farklı yaklaşımlara ve daha geniş kapsamlı çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311:711.
2. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, et al. Helicobacter pylori infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol* 2008;105:3005–3010.
3. Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi A, et al. Helicobacter pylori Infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2009;54: 1966 –1970.
4. Gen et al. Helicobacter pylori Eradication and Insulin Resistance, Serum Lipids and Low-Grade Inflammation. *The Southern Medical Association* 2010; 0038-4348/0[1]2000/10300-0190
5. Niswender KD, Magnuson MA. Obesity and the beta cell: lessons from leptin. *J Clin Invest* 2007; 117:2753.
6. Lankarani KB, Moghadami M, Masoumpoor M, et al. Serum leptin level in patients with functional dyspepsia. *Dig Liver Dis* 2004;36:717–721.
7. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311.
8. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:640.
9. Hansson LR, Engstrand L, Nyrén O, Lindgren A. Prevalence of Helicobacter pylori infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995; 109:885.
10. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169.

11. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5.
12. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:57.
13. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100:12S.
14. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:33.
15. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178:1089.
16. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:45.
17. 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.
18. 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.
19. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100:1495.
20. Selimoğlu A, Ertekin V, İnandı T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children living in eastern Turkey. *Pediatrics International* 2002; Volume 44, Issue 6, 666–669.

21. Greenberg PD, Koch J, Cello JP. Clinical utility and cost effectiveness of *Helicobacter pylori* testing for patients with duodenal and gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:228.
22. Bytzer P, Teglbjaerg PS, Danish Ulcer Study Group. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis--results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1409.
23. 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.
24. 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.
25. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, et al. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1310.
26. 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.
27. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:342.
28. Faigel DO, Childs M, Furth EE, et al. New noninvasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. *Dig Dis Sci* 1996; 41:740.
29. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:280.

30. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772.
31. Leide-Svegborn S, Stenström K, Olofsson M, et al. Biokinetics and radiation doses for carbon-14 urea in adults and children undergoing the *Helicobacter pylori* breath test. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:573.
32. 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.
33. Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on <sup>13</sup>C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:823.
34. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, et al. Prolonged effect of omeprazole on the <sup>14</sup>C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:89.
35. Cutler AF, Prasad VM, Santogade P. Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication. *Am J Med* 1998; 105:18.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. Bağlan ve ark. Klaritromisin dirençli *Helicobacter pylori*'nin saptanmasında, E-Test ve Agar Dilüsyon metodlarının karşılaştırılması. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2005; 4 (2): 83-87
40. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. Gut 2010; 59:1465.
41. Archimandritis A, Balatsos V, Delis V, et al. "Reappearance" of *Helicobacter pylori* after eradication: implications on duodenal ulcer recurrence: a prospective 6 year study. J Clin Gastroenterol 1999; 28:345.
42. Vakil N. Primary and secondary treatment for *Helicobacter pylori* in the United States. Rev Gastroenterol Disord 2005; 5:67.
43. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med 1991; 325:938.
44. Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. Diabetes Care 1979; 2:283.
45. Matthews D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man Diabetologia July 1985, Volume 28, Issue 7, pp 412-419.
46. Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, et al. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. Obstet Gynecol 1985; 66:545.
47. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1996; 335:617.
48. Björntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis 1990; 10:493.



49. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990 Jan 15;65(3):168-72.
50. Yudkin et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Apr;19(4):972-8.
51. Aydemir S. et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Digestive Diseases and Sciences* November 2005, Volume 50, Issue 11, pp 2090-2093.
52. Aslan M. Et al. Insulin resistance in *H pylori* infection and its association with oxidative stress. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 14;12(42):6865-8.
53. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-1111.
54. Eshraghian A. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci.* 2009 Sep;54(9):1966-70. doi: 10.1007/s10620-008-0557-7.
55. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
56. Nabipour I. et al. The association of metabolic syndrome and *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2006 Dec 1;5:25.

57. Ebrahimi A. et al. High sensitivity C-reactive protein is associated with the metabolic syndrome independent to viral and bacterial pathogen burden. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jun;84(3):296-302.
58. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *National Medical Association Vol.* 96, No. 11, November 2004.
59. Ozdem S. Insulin resistance in children with *Helicobacter pylori* infection. *J. Endocrinol. Invest.* 30: 236-240, 2007.
60. Gunji T. et al. *Helicobacter Pylori* Infection Is Significantly Associated With Metabolic Syndrome in the Japanese Population. *American Journal of Gastroenterology* 2008 Dec;103(12):3005-10.
61. Wang SZ, Shi YN, Zhao J, Wang ZD. Effects of *Helicobacter pylori* on blood glucose fluctuation in type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009 Apr 14;89(14):958-61.
62. Gunji T. et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter.* 2009 Oct;14(5):144-50.
63. Jeon CY. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Mar;35(3):520-5.
64. Shin DW. et al. Association between metabolic syndrome and *Helicobacter pylori* infection diagnosed by histologic status and serological status. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Nov-Dec;46(10):840-5.
65. Hsieh MC, Wang SS, Hsieh YT, Kuo FC, Soon MS, Wu DC. *Helicobacter pylori* infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2013 Sep;43(9):949-56.

66. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011 Apr;16(2):79-88.
67. Longo-Mbenza B. et al. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by *Helicobacter pylori* infection and treated by antibiotics. *Int J Cardiol*. 2007 Oct 18;121(3):229-38.
68. Longo-Mbenza B. Relationship between waist circumference and cholesterol in Central Africans with congestive heart failure. *West Afr J Med*. 2007 Jul-Sep;26(3):183-90.
69. Imai J. et al. Eradication of insulin resistance. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):264.
70. Abenavoli L, Milic N, Masarone M, Persico M. Association between non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and *Helicobacter pylori*. *Med Hypotheses*. 2013 Aug 22.
71. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425.
72. Bado A et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394, 790-793.
73. Cinti S et al. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *International Journal of Obesity*; June 2000, Volume 24, Number 6, Pages 789-793.
74. Sobhani I et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* 2000; 47:178–183.
75. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9:294.

76. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392:398.
77. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83:1263.
78. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50:1511.
79. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest* 2011; 121:2087.
80. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol* 2007; 583:437.
81. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002; 287:1706.
82. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med* 2012; 33:35.
83. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301:E567.
84. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110:1093.
85. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3686.

86. Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3284.
87. Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001; 414:34.
88. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007; 356:237.
89. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:4531.
90. Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346:570.
91. Javor ED, Cochran EK, Musso C, et al. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2005; 54:1994.
92. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 2013.
93. M. Saghizadeh, John M. Ong, W. T. Garvey et al. The expression of TNF alfa by human muscle relationship to insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* Volume 97, Number 4, February 1996, 1111–1116.
94. K. T. Uysal, Sarah M. Wiesbrock, Michael W. Marino, Gokhan S. Hotamisligil. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997, 389, 610-614.
95. Iria Nieto-Vazquez et al. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Informa Healthcare* 2008, Vol. 114, No. 3 , Pages 183-194.

96. Ole P. Kristiansen, Thomas Mandrup-Poulsen. Interleukin-6 and Diabetes. *Diabetes* 2005; vol. 54 no. suppl 2 S114-S124.
97. Hyo-Jeong Kim et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes* 2004; vol. 53 no. 4 1060-1067.
98. Toshinobu Suzuki et al. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta cells. *Diabetes* 2011; vol. 60 no. 2 537-547.