

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
HELICOBACTER PYLORI PREVALANSI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMEL MİRZA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. G. ŞÜKRÜ DURLU

ANKARA – 2011

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimimi tamamlarken;

*Tüm asistanlık dönemimde yardım ve desteğini her zaman hissettiğim, son iki yılda daha da yakından tanıma şansına sahip olduğum saygıdeğer hocam **Sn. Prof.Dr.Şükrü Sindel'e***

*Uzmanlık sürecimde ve tez çalışmamda bilimsel katkılarıyla bana büyük emeği geçen değerli hocam **Sn. Prof.Dr.G.Şükrü DURLU'ya,***

*Asistanlığımın ilk gününden itibaren beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, birçoğu ile güçlü bağlar kurduğumuz **Araştırma Görevlisi Arkadaşlarıma,***

*Ekip olarak büyük keyifle çalıştığım **tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma** ve tezimin oluşmasında büyük katkıları olan Gastroenteroloji Bilim Dalı **Endoskopi Ünitesi çalışanlarına,***

*Tezimin istatistik bölümü başta olmak üzere her aşamasında bilgi ve tecrübesini paylaşan, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım **Sn. Yrd.Doç.Dr.Bülent ÇELİK'e***

*Hayatımın her aşamasında olduğu gibi, uzmanlık sürecimde de yardım ve desteklerini her an hissettiğim **canım ailem Mehmet IŞIKTAŞ, Ayten IŞIKTAŞ, Zekeriya IŞIKTAŞ'a** ve sevgisiyle bana güç veren **sevgili eşim Mert MİRZA'ya***

Teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Emel MİRZA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇLAR.....	85
7. KAYNAKLAR.....	90
8. ÖZET.....	111
9. SUMMARY	113
10. ÖZGEÇMİŞ.....	115

TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1** : H.pylori tedavi rejimleri-I
- Tablo 2** : H.pylori tedavi rejimleri-II
- Tablo 3** : Dünya Sağlık Örgütü 1999 Metabolik Sendrom tanı kriterleri
- Tablo 4** : NCEP ATP III 2001 Metabolik Sendrom tanı kriterleri
- Tablo 5** : MS(+) ve MS(-) hastaların demografik özellikleri
- Tablo 6** : Hastaların ek hastalık ve ilaç kullanım özellikleri
- Tablo 7** : MS(+) ve MS(-) hastaların antropometrik değerleri
- Tablo 8** : MS(+) ve MS(-) hastaların biyokimyasal değerleri
- Tablo 9** : MS(+) ve MS(-) hastalarda H.pylori prevalansı
- Tablo 10** : HP(+) ve HP(-) hastaların demografik özellikleri
- Tablo 11** : HP(+) ve HP(-) hastaların antropometrik değerleri
- Tablo 12** : HP(+) ve HP(-) hastaların biyokimyasal değerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1** : MS(+) ve MS(-) hastaların yaş gruplarına göre dağılımı
- Şekil 2** : MS(+) ve MS(-) hastalarda H.pylori pozitifliği
- Şekil 3** : HP(+) hastaların yaş gruplarına göre dağılımı
- Şekil 4** : HP(+) ve HP(-) hastaların antropometrik değerleri
- Şekil 5** : HP(+) ve HP(-) hastalarda HOMA-IR düzeyi
- Şekil 6** : HP(+) ve HP(-) hastalarda serum lipid düzeyleri

KISALTMALAR ve SİMGELER

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
AFLP-PCR	: Amplified Fragment Length Polymorphism-PCR
AHA/NHBI	: American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Inst
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Ark.	: Arkadaşları
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
ATP III	: Adult Treatment Panel III
Bab	: Blood Group Antigen Binding
BKI	: Beden Kitle İndeksi
Cag A	: Cytotoxin Associated Gene A
CO₂	: Karbondioksit
CRP	: C-Reaktif Protein
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGF	: Epitelyal Growth Factor
EGIR	: European Group for Study of İnsülin Resistance
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ERK	: Extracellular Signal-Related Kinase
frxA	: Flavin Oksidoredüktaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
glmM	: Phosphoglucosamine mutase
GÖR	: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
GRO-α	: Growth Regulated Oncogene-alpha
H₂	: Hidrojen
H₂S	: Hidrojen Sülfid
HDL	: High-Density Lipoprotein
HgA1c	: Hemoglobin A1c
HOMA	: Homeostatic Model Assessment
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
HpSA	: Helicobacter pylori Stool Antigen Test
H.pylori	: Helicobacter Pylori
Hsp	:Heat shock protein
HT	: Hipertansiyon
HÜT	: Hızlı Üreaz Testi
IARC	: International Agency for Research on Cancer Working Group
IDF	: International Diabetes Federation

IFAT	: Immun Floresan Antikor Testi
IFN-γ	: İnterferon-gama
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
IP	: İmmun Peroksidaz
ITP	: İdiyopatik Trombositopenik Purpura
Lac-NAc	: N-acetyl Lactosamine
LDL	: Low-Density Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MMP-1	: Matrix Metalloprotease-1
MS	: Metabolik Sendrom
N₂	: Nitrojen
NAAT	: Nükleer Asit Amplifikasyon Testleri
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa-B cells
NHANES	: National Health Examination Survey

NK	: Natural Killer
Nod-I	: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-I
NSAID	: Non Steroidal Antiinflamatuvar Drug
O₂	: Oksijen
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Oip-A	: Outer Inflammatory Protein-A
ORF	: Open Reading Frame
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PAI	: Pathogenicity Islands
PAK-1	: P21-Activating Kinase-1
PBP	: Penisilin Bağlayan Proteinler
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
RAPD	: Random Amplification of Polymorphic DNA
rdxA	: Nitroredüktaz
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit

RT-PCR	: Real-Time Polymerase Chain Reaction
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TEK-HARF	: Türk Erişkin Kalp Hastalığı ve Risk faktörleri
Th	: T-helper
Tc	: T-cytotoxic
TC	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserid
TLRs	: Toll-Like Reseptors
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-alpha
ÜNT	: Üre Nefes Testi
Vac A	: Vacuolating Toxin A
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VLDL	: Very Low-Density Lipoprotein
WHO	: World Health Organisation

1. GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H.pylori*), konak ve doku tropizmi gösteren, insanlarda gastrik mukozada antrum ve korpusta kolonize olan, asemptomatik taşıyıcılıktan non-ülser dispepsiye, kronik gastritten gastrik MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lenfoma ve gastrik kansere kadar değişen spektrumda hastalık oluşturan önemli bir infeksiyon ajanıdır. Bütün dünyada insanların ortalama %50'sinin midesinde kolonize olan *H.pylori*'nin prevalans ve insidansı, gelişmişlik oranları ve yaşa göre ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde prevalans %60-80'lere ulaşırken gelişmiş ülkelerde beslenme, hijyen ve antibiyotik kullanımına bağlı olarak %5-10'a kadar düşmüştür.

İnsanlar arasında fekal-oral ve oral-oral yollar ile bulaşan *H.pylori*'nin tanısında üre nefes testi (ÜNT), serolojik testler, dışkıda antijen arama ve moleküler yöntemler gibi noninvaziv testler ve endoskopi ile yapılan histopatolojik incelemeler, kültür ve hızlı üreaz testleri gibi invaziv testler kullanılmaktadır.

İlaçlara karşı direnç geliştirebilme yeteneği olan *H.pylori* için çoklu tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Etkili eradikasyon tedavisi için; amoksisilin, metronidazol, klaritromisin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerden en az ikisinin kullanıldığı, PPI (proton pompa inhibitörü) ve/veya H₂ reseptör antagonistleri gibi

asit baskılayıcı ajanlar ve bizmut bileşiklerinin kullanıldığı kombinasyonlar gereklidir.

Metabolik sendrom (MS), küresel bir epidemi olarak kabul edilen, ilk kez 1923 yılında fenotipik özellikler olarak tanımlanan, abdominal obezite, ateroskleroz, dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir arada bulunması ile karakterize bir tablodur. MS etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır, fakat insülin direnci, obezite, yaş ve proinflamatuar durum ile hormonal değişikliklerin MS'a neden olduğu düşünülmektedir.

1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sendromun "Metabolik Sendrom" olarak isimlendirilmesini önermiştir. MS için farklı tanımlamalar bulunsada, tanımlamaların temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi oluşturmaktadır.

MS tüm dünyada olduğu gibi, ülkemiz için de ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan iki büyük çalışmanın sonuçlarına göre erişkin popülasyonda MS prevalansı %32.8 ve %33.9'dur.

Son yıllarda metabolik sendrom ile *H.pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda *H.pylori* enfeksiyonu

noninvaziv yöntemler ile gösterilmiş ve MS tanısı için farklı tanı kriterleri kullanılmıştır.

Etyopatogenezi henüz net olarak açıklanamazda, *H.pylori* infeksiyonu ile proinflamatuvar sitokilerin salınımı artmakta ve bozulan sitokin dengesi subklinik kronik inflamasyona yol açarak, insülin rezistansı ve MS'e neden olmaktadır.

Bu çalışmada prospektif olarak metabolik sendromlu hastalarda *H.pylori* prevalansını belirlemeyi amaçladık. Bu amaçla ATP III (Adult Treatment Panel III) kriterlerine göre gönüllüleri MS olan ve olmayanlar şeklinde gruplandırdık ve invaziv tanı yöntemlerinden histopatolojik incelemeyi kullanarak *H.pylori* prevalansını hesaplamaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

H.pylori, patolog Robin Warren ve mikrobiyolog Barry Marshall'ın 1981 yılında başlayan ve 1984 yılında sonuçlanan çalışmaları sonucunda 'Lancet' dergisinde yayınlanan makaleleri ile tıp dünyasına duyurulmuştur ^{1,2}. Bakteri, yapısal olarak *Campylobacter*'e benzemesi nedeniyle önce "Campylobacter-like organism" olarak adlandırılmış, fakat yapılan çalışmalar sonucunda 16S rRNA (ribozomal ribonükleik asit), DNA (deoksiribonükleik asit) zincir yapısı, yağ asitleri ve enzimlerinde birçok farklılıklar olduğu anlaşılmış ve 1989 yılında *Campylobacter* olmadığı gösterilerek uluslararası uzlaşma ile "Helicobacter" olarak tanımlanan yeni bir cins içerisinde yer verilmiş ve "Helicobacter pylori" olarak isimlendirilmiştir ³.

H.pylori infeksiyonlarının öneminin anlaşılması üzerine ilk olarak 1987 yılında "Avrupa H.pylori Çalışma Grubu" oluşturulmuştur. 1991 yılında bakterinin gastrik kanser ile ilişkisi gösterildikten sonra 1994 yılında WHO'nun bir kolu olan IARC (International Agency for Research on Cancer Working Group) *H.pylori*'yi insanlarda birinci sınıf karsinojen kabul etmiştir ².

Marshall B.J. ve Warren R.'ye *H.pylori* ile ilgili çalışmaları nedeniyle 2005 yılında "Fizyoloji ve Tıp Bilimleri" alanında Nobel ödülü verilmiştir ¹.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

2.2.1. Prevalans

H.pylori infeksiyonu, dünya nüfusunun %50'sinden fazlasını etkileyen infeksiyonlardan biridir ^{2,4}.

Prevalans ve insidansı, gelişmişlik oranları ve yaşa göre ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde prevalans %60-80'lere ulaşırken; gelişmiş ülkelerde beslenme, hijyen ve antibiyotik kullanımına bağlı olarak %5-10'a kadar düşmüştür ⁵. Bu oran Asya kıtasında %70-80, Afrika kıtasında %70-90, Kuzey Amerika'da %30-40, Güney Amerika'da %80-90 ve Avrupa'da %30-70'dir ⁶⁻⁸.

H.pylori'nin yaş gruplarına göre dağılımı gelişmekte olan ülkeler ile gelişmiş batı ülkeleri arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde infeksiyon çocukluk çağında hızla kazanılmakta ve adölesan çağa gelmeden toplumun büyük bir kısmı infekte olmaktadır ^{9,10}. Batı ülkelerinde ise erişkinlerin %30-50'si infekte durumdayken, çocuklarda bu oran %0-5 civarındadır ¹¹. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik koşulların yetersizliği nedeniyle 5-10 yaş arasında prevalans %60-70, yetişkinlerde ise %85-90'dır ¹².

H.pylori prevalansını etkileyen başlıca nedenleri belirlemek amaçlı yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol alışkanlığı, eğitim durumu, düşük sosyoekonomik şartlar, göç hikayesi olması, ailedeki birey sayısı, aile üyelerinin infekte olması, kişinin yatağını aile üyelerinden biri/birileri ile paylaşıyor olması, kirli su tüketimi, ortak bardak-kaşık-çatal ve benzeri aletlerin kullanıyor olması gibi nedenler hastalığın yaygınlığını, reinfeksiyon sıklığını arttırmaktadır ¹³⁻¹⁶.

Ülkemizde *H.pylori* prevalansı ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. 1992 yılında yapılmış bir çalışmada ¹⁷ 18-24 yaş arası asemptomatik bireylerde *H.pylori* sıklığı %76.8 bulunurken, 2003 yılında yapılan başka bir çalışmada ¹⁸ 20-29 yaş grubunda *H.pylori* sıklığı %85.9 ve 60-69 yaş grubunda ise %88.6 bulunmuştur.

2.2.2. İnfeksiyonun Bulaşması

H.pylori infeksiyonlarında düşük sosyoekonomik şartlar, kalabalık aile ortamı, sanitasyon yetersizliği, anne-babanın bu bakteri ile infekte olması gibi ailesel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir ^{10,19}. *H.pylori*'nin insan ve yüksek primatlar dışında doğal kaynağı veya taşıyıcısı bulunmamaktadır, fakat Ouaglia ve ark. (arkadaşları) çiğ sütte %34.7 oranında *H.pylori* phosphoglucosamine mutase (glmM) geni bulmuşlar ve Ghil ve ark. kedilerin dışkı ve salyalarında *Helicobacter spp.* izole etmişlerdir ¹⁵.

İnsanlar arası bulaşımında fekal-oral ve oral-oral yollar önemlidir. Hijyenik koşulların kötü olduğu ortamlarda, bakım evlerinde, kalabalık yaşam koşullarında prevalansın yüksek olması fekal-oral yolla bulaştığını düşündürmektedir. Fekal-oral geçişte gaita ile kontamine suların ve sebze, meyvelerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Dental plaklardan, tükürükten PCR (Polymerase Chain Reaction) ile *H.pylori*'nin izole edilmesi oral-oral bulaşı desteklemektedir. *H.pylori*'nin cinsel yol ile geçtiğini gösteren hiçbir epidemiyolojik veri yoktur^{5,12,14,19}.

H.pylori infeksiyonu sıklıkla çocukluk döneminde kazanılır. Çocuklar, yetişkinler arasında infeksiyon için bir vektör olarak da rol oynamaktadır. Çocuklar arasındaki infeksiyon sıklığı, özellikle diğer aile bireyleri infekteyse daha yüksektir. İnfekte annelerin çocuklarında, infekte olmayanlara göre daha sık *H.pylori* infeksiyonu görülmüştür^{14,20-22}. Abasıyanık ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayanlarda ve evli çiftlerde infeksiyon prevalansı daha yüksek oranda izlenmişken, cinsiyet, eğitim seviyesi, sigara, NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drug) kullanımı ile hastalık prevalansında anlamlı farklılık izlenmemiştir²³.

2.3. MORFOLOJİK ve FİZYOLOJİK ÖZELLİKLER

H.pylori; virgül, "S" veya spiral şeklinde görülebilen, 2.5-5.0 µm uzunluğunda, 0.5x1.0 µm genişliğinde, bir uçta sayıları 1-6 arasında değişen kılıflı

flagellaları ile son derece hareketli, sporsuz, kapsülsüz, mikroaerofilik ve 37°C'de üreyen gram negatif çomaktır (Resim 1). *H.pylori* genomu, 1.67 Mb uzunluğunda ve sirküler yapıdadır^{2,3}.



Resim 1: *H.pylori*

2.3.1. Görünüm ve Boyanma

H.pylori, dokuda oksintik kanalların içerisinde, epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülmektedir. Dokudan hazırlanan yaymalar ve besiyerindeki kolonilerden hazırlanan preparatlar gram boyası, Hematoksilen&Eozin, Giemza veya sulu fuksin ile boyanabilir. Ayrıca, mikroorganizmanın antibiyotikler, dezenfektanlar gibi kimyasal olumsuzluklar ve oksijen, ısı farkı gibi fiziksel olumsuzluklarla karşılaşması halinde tedavi başarısızlıklarından sonraki reaktivasyonlardan sorumlu olan, canlı ve metabolik yönden aktif oldukları halde kültür ortamlarında üretilemeyen, hücre duvarları defektli “dormant form” olarak adlandırılan kokoid formları da görülebilmektedir²⁴.

2.3.2. Hücre Duvarı Yapısı ve Antijenik Özellikleri

H.pylori hücre duvarı, gram negatif bakteri hücre duvarı özelliklerine sahiptir. Yapı en dışta lipopolisakkaridden (LPS) zengin, büyüklüğü 31–80 kDa arasında değişen dış membran, periplazmik alan ve 3 katmanlı iç membrandan oluşmaktadır.

Yüzey glikolipidlerinin çoğu kısmen fukozillenmiş, glikozillenmiş veya galaktozillenmiş N-acetyl lactosamine (LacNAc) O-polisakkarid yan zincirler halindedir ve insanlardaki normal hücre yüzey glikolipidler/konjugatları olan kan grubu antijenleri ABO ile homoloji gösteren Lewis ve Bab (Blood group antigen binding) antijenlerini oluşturmaktadırlar. Lewis antijenleri iki tiptir, Tip I'de Lewis-a (Lea), Lewis-b (Leb) ve Tip II'de Lewis-x (Lex), Lewis-y (Ley) yer alır. Tip I gastrik epitel yüzeyinde yer alırken, Tip II daha derindeki hücrelerde yer almaktadır. *H.pylori* ile infekte kişilerde %34 Lea, %73 Leb, %86 Lex ve %97 Ley antijenleri bulunmaktadır.

Bab-A, Bab-B ve Bab-C olmak üzere üç tip olan Bab ailesinden sadece Bab-A2 proteini, epiteldeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanır. Bu antijenik benzerlik, bakteriyi konağın immun cevabına karşı korumakta veya otoimmun cevaba yol açarak patolojik olayları başlatmaktadır²⁵⁻²⁷.

2.4. GENOMİK ÖZELLİKLER

H.pylori 26695 ve J99 suşlarının tam genom dizi analizi yapılmıştır. 26695 genomunda genomun % 91'ini oluşturan 1590 açık okuma bölgesi, J99 genomunda ise genomun % 90.8'ini oluşturan 1495 açık okuma bölgesi bulunmaktadır.

Genomda ortalama % 39 olan G+C oranı, bakterideki genetik esnekliği, yani çevre şartlarına uyum için gerekli mutasyon ve rekombinasyon yapabilme yeteneğini artırmaktadır. 26695 suşunda 5 bölgede, J99 suşunda ise 9 bölgede "Patojenite adaları" (PAI – Pathogenicity Islands) olarak adlandırılan, düşük G+C oranına (% 33-35) sahip yabancı gen dizileri gösterilmiştir. 26695 suşundaki 40 kb uzunluğundaki R2 bölgesi cagPAI (cag Patojenite Adası) bölgesi olup, virulans ile direkt ilişkili Tip-IV sekresyon sistemi ve efektör protein CagA (Cytotoxin associated gene A) dahil 27 proteini kodlamaktadır²⁸.

2.5. ÜREME ve KÜLTÜR ÖZELLİKLERİ

Helicobacterler mikroaerofilik mikroorganizmalar olup, metabolizmaları için oksijene ihtiyaç duyarlar. Süperoksit dismutaz (SOD), peroksidaz, sitokrom

oksidaz ve güçlü katalaz aktivitesine sahiplerdir. Bu sayede %5-10 CO₂ (karbondioksit) varlığında %5-20 O₂ (oksijen) içeren atmosferde üreyebilirler.

H.pylori midenin asidik ortamında üreyebilmesine rağmen asidofilik bir bakteri değildir ve invivo, invitro şartlarda üremesinde pH'ın etkisi büyüktür. Optimal üreme için pH 6.8-7.6 arasında olmasına karşın, pH 5-8 aralığında üremeye devam ederler^{24,29}.

Mezofilik bir bakteri olan *H.pylori* 30°C ve 37°C ısıda ve 3-7 günlük inkübasyon süresinde üremektedir. *H.pylori* küçük olan genomu ve regülatör genlerin azlığı nedeniyle optimize edilmiş besiyerlerinde son derece yavaş ve zor üreyen bir bakteridir.

H.pylori, %7-10 oranında eskitilmiş at kanı, %1 izovitaleks, %0.25 maya ekstraktı içeren Brusella agar, Beyin Kalp İnfüzyon agar ve Kolombiya agar, Skirrow agar gibi zenginleştirilmiş katı besiyerlerine %5 O₂, %75 N₂ (nitrojen), %10 H₂ (hidrojen) ve %5-10 CO₂ içeren nemli atmosferde üretilmektedir. Besiyerlerine vankomisin, anfoterisin-B, trimetoprim, polimiksin-B, kanamisin, sefaperazon ve kolistin gibi antibiyotikler eklenerek izolasyon şansı arttırılmaktadır. *H.pylori* suşları inkübasyon süresi sonunda besiyerinin yüzeyinde 0.3-1mm çaplı gri, non-hemolitik koloniler şeklinde üremektedir^{3,24}.

2.6. BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER

H.pylori, oksidaz, katalaz ve güçlü üreaz aktivitesi olması, nitratı redükte edememesi, sülfürlü bileşikleri kullanarak H₂S (hidrojen sulfide) oluşturabilmesi, hippurati hidrolize edememesi, nalidiksik aside dirençli, sefalotine duyarlı olması ile laboratuvarında ayırd edilmektedir ^{3,29}.

2.7. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

H.pylori'nin neden olduğu gastroduodenal patolojide mikroorganizmaya ait çok sayıdaki virulans faktörünün yanısıra konak ve çevreye ait faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir ³⁰.

İnfeksiyonların patogenezinde; mide asit ortamına uyum sağlamasında rol alan üreaz aktivitesi, mukus tabakasını incelten musinaz, fosfolipaz A2, fosfolipaz C gibi proteazlar ve mukus içerisinde hareketi sağlayan flagellar yapı gibi kolonizasyon faktörleri, gastrik hücrelere bağlanmayı kolaylaştıran hücre duvarı protein yapıları ve LPS gibi adezyon faktörleri, sitokrom oksidaz sistemi enzimleri, demir bağlayan proteinler, konak hücre elemanları ile antijenik homoloji gösteren Hsp (Heat shock protein) ve Lewis antijenleri gibi konak savunmasından kaçış faktörleri ile gastrik mukozada hasara neden olan CagA ve

VacA (Vacuolating toxin A) gibi effektör proteinleri içeren virülans faktörleri rol oynamaktadır ^{12,26,29,31,32}.

2.7.1. Kolonizasyon Faktörleri

H.pylori midedeki asit sekresyonu ile kalın müsin tabakasının yarattığı olumsuz şartlara rağmen mukus içerisinde kolonize olmayı başarmaktadır. Mide içerisinde ve ektopik doku gruplarının bulunduğu alanlarda kolonize olan *H.pylori*, mide mukozasındaki epitel hücreler dışında nöroendokrin hücreler ve nötrofillere karşı da tropizm göstermektedir ³⁰.

2.7.2. Hareket

Spiral şekil, son derece düzgün hücre yüzeyi ve sayıları 1–6 arasında değişen polar flagellaları, *H.pylori*'nin mide içerisinde yaşamasını ve hastalık oluşturmasını sağlamak üzere mukus içerisinde hızlı hareket etmesini sağlamaktadır ²⁷. *H.pylori*'nin hareketliliği en önemli virülans faktörü olarak kabul edilmektedir ³².

Flagella; 56 kDa büyüklüğünde bir major flagellin olan FlaA ve 57 kDa büyüklüğündeki bir minor flagellin olan FlaB, protein iplikçiklerinden oluşan, uçları topaç görümlü sarmal yapıda kamçılardır ³³.

2.7.3. Üreaz

H.pylori'nin tüm proteinlerinin yaklaşık olarak %6'sını oluşturan ve yapısında nikel bulduran bir metalloenzim olan üreaz, bakterinin midenin asidik

ortamında yaşaması için gereklidir. Üreaz enziminin eksprese edilebilmesi için kofaktör olarak nikel ihtiyacı duyulur.

Üreaz enzimi mide hücrelerinden salınan üreyi parçalar. Ürenin parçalanması esnasında açığa çıkan CO₂ ve NH₃'ün (amonyak), bakteriyi koruduğu ve mide epitelinde hasar yarattığı gösterilmiştir. Üreaz aktivitesi ile üreden oluşturulan NH₃ ve CO₂ invivo şartlarda bakterinin yaşaması için gereklidir^{2,24}.

2.7.4. Adezyon

H.pylori'nin mide epiteline spesifik olarak yapışmasında Lewis ve Bab antijenlerinden özellikle Lewis-b ve Bab-A2'nin etkili olduğu gösterilmiştir. Bab-A proteini, epiteldeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanmaktadır^{2,12,25}.

Bu iki temel adezin dışında, N-asetil-nörominil-laktoz yapıda fibriler hemaglutinin, hücreye bağlanmada etkili sialize epitoplara, yüzey-lokalize ısı şok proteini Hsp-Z ve A1pA/A1pB genleri tanımlanmıştır²⁵⁻²⁷.

2.7.5. Katalaz ve Süperoksid Dismutaz

H.pylori'nin kendini savunma amacı ile geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi, SOD ve katalaz üretmesidir. Bu iki enzim, *H.pylori*'nin nötrofillerin fagositik vakuolünde yok edilmesini önlemektedir. SOD, süperoksiti H₂O₂'ye (hidrojen peroksit) dönüştürmekte ve katalaz da H₂O₂'yi, oksijen ve suya parçalamaktadır³⁰.

2.8. DOKU HASARI OLUŞTURAN FAKTÖRLER

H.pylori'nin konak dokuda oluşturduğu hasar ve derecesi ile ilişkili olarak çok sayıda virölans faktörü suçlanmaktadır. Bu faktörlerin hiç birinin tek başına bir klinik tablonun oluşumunu açıklamaya yeterli olmadığı bilinmektedir ³⁴. Bakterinin virölans özellikleri içerisinde en önemlileri; CagA, VacA toksinleri, dış inflamatuvar protein Oip-A (Outer Inflammatory Protein-A) ve epitel ile temasla indüklenen protein ice-A'dır ^{34,35}.

2.8.1. Cag Patojenite Adası (CagPAI)

CagPAI, 40 kb büyüklüğünde ve cagA, cagE, cagG, cagH, cagI, cagL, cagM ve virB11 gibi 27'den fazla genden oluşan bir ORF (open reading frame) bölgesidir. Bu gen adası, bakterinin ortama adaptasyonu ile ilgili, özellikle Tip-IV sekresyon sisteminde rol alan agresif proteinleri kodlar. CagPAI taşıyan suşlar *tip I* suşlar olarak tanımlanırlar ve ülser, mide kanserleri gibi klinik tablolarla ilişkilendirilirler. CagPAI taşımayan suşlar ise *tip II* suşlar olarak tanımlanırlar ve daha çok non-ülser dispepsi gibi benign gastrointestinal rahatsızlığı olan hastalardan izole edilirler ³⁶.

Hücre içerisine gönderilen CagA, konak hücre intrasitoplazmik sensörü olan Nod-I (nucleotide-binding oligomerization domain-I) tarafından algılanır. Bu sensörde nükleer faktör kappa-B'yi (NF-κB) aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1β, IL-6 ve IL-8) sekresyonunu başlatır. Özellikle IL-8

(interlökin-8) kronik aktif gastritin en önemli histopatolojik bulgusu olan inflamasyondan sorumludur. Diğer taraftan cagPAI, EGF (Epitelyal Growth Factor) üzerinden MMP-1'i (Matrix Metalloprotease-1) aktive ederek mide epitelinde hücreler arasındaki desmozomları parçalamakta ve mukoza bütünlüğünü bozmaktadır^{36,37}.

2.8.1.1. cagA geni

CagA geni *Tip I* suşlarında, 120-140 kDa molekül ağırlığında, 1147-1181 aminoasit uzunluğunda, CagA olarak tanımlanan bir dış membran proteinini kodlamaktadır. CagA proteini etnik, bölgesel ve klinik farklılıklar göstermekle birlikte *H.pylori* suşlarının %50-100'ünde üretilmektedir³⁸⁻⁴¹. Ülkemizde CagA ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı cagA pozitiflik oranları gösterilmişse de en sık gastrik ve duodenal ülserli, gastrik kanserli hastalarda pozitif bulunmuştur³⁹⁻⁴¹.

CagA'nın 3' ucunda tekrarlayan diziler yer almaktadır. Bu diziler içerisinde Tirozin'in yer aldığı EPIYA motifleri vardır ve bu motifler EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C ve EPIYA-D olarak adlandırılırlar. Asya ülkelerinde daha sık görülen EPIYA-D motifi ciddi gastrik atrofi, inflamasyon ve gastrik kansere neden olmaktadır^{38,42,43}. Yapılan bazı çalışmalarda ise EPIYA-C ile gastrik kanser ve prekürsör lezyonlarda artış ile ilgili ciddi risk olduğu belirtilmiştir^{42,44}.

Hücre sitozölü içerisindeki CagA, özellikle antral ve fundik mukoza hücrelerinde, PAK-1 (p21-activating kinase-1) ve MAPK (Mitogen-Activated

Protein Kinase) kinazları aktive etmektedir. MAP kinazların aktivasyonu ile NF- κ B indüklenir ve NF- κ B'nin uyarılması ile TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha), IL-8, GRO- α (Growth Regulated Oncogene-alpha), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ekspresyonunda artış görülmektedir. Ayrıca, CagA'nın Ras/MAPK üzerinden NF- κ B'yı aktive etmesi ile IL-8 üretimi sağlanmaktadır⁴⁴. İnflamasyon bölgesinde biriken PMNL (polimorfonükleer lökositler), monositler, B ve T lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin antijenler ile ilişkisi sonucu aktive olan Th (T-helper) ve Tc (T-cytotoxic) lenfositler; IL-12, IL-18 ve IFN- γ 'nın (interferon-gama) etkisi ile bölünerek çoğalmaya başlarlar. İnfeksiyonun kronikleşmesi ile antijen sunan hücrelerde IL-12 üretimi başlar. IL-12, NK (natural killer) tarafından IFN- γ sekresyonuna sebep olur. Bu sitokinin sekresyonu ile dolaşımdaki Th hücre profili değiştirerek Th2 ve T0 sayısı azalır. Buna karşılık Th1 sayısı artar. Sonuç olarak doku yıkımı ile karakterize hücrel immunité yani patolojik otoimmün cevap başlamaktadır^{36,45}.

CagA tarafından uyarılan ERK-1 ve ERK-2 (extracellular signal-related kinase), MAP kinazlar hücrede Bcl ailesinden olan anti-apoptotik (Bcl-2, Mcl-1 ve Bclx) ve pro-apoptotik (Bax, Bak ve Bad) proteinlerin ekspresyonunu etkileyerek, özellikle Bcl-2 üretimini azaltmakta, bax üretimini artırmaktadır. Bu durum, neoplastik hücrelerin transformasyonunu artırır. Bütün bu verilere dayanarak CagA'nın bir onkoprotein olduğu söylenebilmektedir^{36,46,47}.

2.8.2. VacA Geni

VacA geni, 3933 bp büyüklüğünde bir ORF'dir ve 87-93 kDa ağırlığında VacA proteinini kodlamaktadır. *H.pylori* suşlarının tamamında bu gen bölgesi bulunmamasına karşılık, suşların yaklaşık olarak %40-60'ında gen inaktif ya da düşük aktiviteye sahiptir^{48,49}.

VacA geninde bir işaret – sinyal bölgesi “s” ve bir de yüksek toksisite ile ilgili olan proteinin kodlandığı “m” bölgesi yer almaktadır. VacA geninin 4 farklı “s” (s1a, s1b, s1c ve s2) sinyal dizisi ile 3 farklı “m” (m1a, m1b ve m2) bölge dizisi allelleri bulunmaktadır. VagA-m1 allelleri, m2 ile karşılaştırıldığında ciddi gastrik epitel hasarı, gastrik ülser ve kanser gelişimine neden olmaktadır. VacA-s1a alelli, s1b'ye oranla daha aktiftir ve VacA-s1 allelleri, özellikle s1/m1 kombinasyonu, s2 allellere göre daha fazla toksin üretmektedir^{38,50-52}.

CagA/vag birlikteliği sadece vacA-s1 allellere sahip suşlarda görülmektedir. Birçok ülkede yapılmış olan çalışmaların sonuçlarına göre, vacA-s1 allelleri farklı coğrafyalarda farklı oranlarda bulunmaktadır. Bu konuda ülkemizde de yapılmış üç çalışma mevcuttur^{39,41}.

2.8.3. Diğer Genler

Oip-A geni, dış inflamatuvar protein A'nın ekspresyonundan sorumludur. Bu protein IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlamaktadır. CagE,

mide epitel hücrelerindeki IL-8 yapımında görev alan bir proteini kodlamaktadır

53.

2.9. H.PYLORI İNFEKSİYONLARINDA TANI

H.pylori infeksiyonlarında tanı; klinik ve laboratuvar bulguları, mikrobiyolojik yöntemler ve histopatolojik incelemeler ile konulmaktadır^{54,55}.

İlk olarak 2000 yılında Hollanda'nın Maastricht kentine yapılan toplantı ile *H.pylori*'nin tedavi ve tanı kriterleri belirlenerek "*Maastricht raporları*" adı altında yayınlanmıştır. Bu raporlara göre *H.pylori* tanısında uygulanacak yöntemler, bölgedeki hasta sıklığı, hastada alarm semptomları olarak bilinen kanama, kilo kaybı, ileri yaş (>45 yaş), inatçı bulantı-kusma, tedaviye cevapsızlığın varolup olmamasına göre belirlenmektedir^{54,56}.

Hastada alarm semptomları yok, <45 yaş ve endemik bir bölgede yaşıyor ise tanı sadece klinik bulgulara göre yapılır. Gerekirse ÜNT veya dışkıda antijen arama testi (HpSA- Helicobacter pylori Stool Antigen Test) gibi noninvaziv yöntemlerle tanı desteklenebilir. Bu protokol "*test ve tedavi*" olarak tanımlanmaktadır. Fakat hastada gastrik veya duodenal ülser hikayesi varlığı ya da aktif ülser, atrofik gastrit, gastrik MALT lenfoma, endoskopik rezeksiyon yapılmış erken gastrik kanser, açıklanamayan dispepsi, birinci derecede akrabada

gastrik kanser, açıklanamayan demir eksikliği anemisi (DEA), kronik idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) olması durumunda tanıya yönelik test yapılması önerilmektedir^{2,55,56}.

Endoskopik muayene; invaziv, pahalı ve zaman alıcı olması gibi dezavantajları olmasına rağmen lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak klinik prognozu, mukozanın görünümünü, gastritin formlarını ve tanı için hangi yöntemin (hızlı üre testi, biyopsi, kültür) daha uygun olacağını belirlemede oldukça önemlidir. Son dönemde endositoskopi ve lazer endomikroskopi teknikleri ile topikal akriflavin ve intravenöz floresan kullanılarak bakteri kümeleri hatta tek tek bakteri hücreleri endoskopist tarafından direkt olarak görülebilmektedir⁵⁷⁻⁵⁹.

Mikrobiyolojik tanı; klasik olarak HpSA, ÜNT ve serolojik testleri içeren noninvaziv testler ve endoskopi ile yapılabilen Hızlı Üreaz Testi (HÜT), kültürde izolasyon ve Nükleer Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT) içeren invaziv testleri içermektedir^{54,57,59,60}.

2.9.1. Noninvaziv Testler

2.9.1.1. Serolojik Testler

Serolojik testler hızlı, kolay, ucuz ve kantitatif testlerdir. Serolojik testler, hastaların serumundaki antikorları tespit ederek mikroorganizma ile teması gösterirler. Antikor titresi başarılı bir tedaviden sonra çok yavaş düşer (6-12 ay).

Testin pozitif olması, halen aktif infeksiyon olduğu anlamına gelmemelidir. Bu nedenle tedavi konfirmasyonu için kullanımı önerilmemektedir. Serolojik testler özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır. *H.pylori* tanısında ilk kullanılan serolojik test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)'dır. Onaltı farklı ticari ELISA kiti ile yapılan 21 çalışmanın metaanaliz sonuçları; bu testlerin duyarlılığının %75, özgüllüğünün de %79 olduğunu göstermiştir ^{2,54-57,59-61}. Hastanın yakın zamanda kullandığı antibiyotik, PPI, bizmut bileşikleri gibi ilaçlara bağlı yalancı negatiflik söz konusu değildir ¹².

2.9.1.2. Üre Nefes Testi (ÜNT)

Pahalı bir yöntem olmasının yanında, tanı ve tedavi takibi amacı ile kullanılabilen yüksek duyarlılık (%95) ve özgüllük (%100) özelliğine sahip testlerdir. Hastanın sitrik asit içerisinde 75 mg ¹⁴C veya ¹³C ile işaretli üreyi yutmasının ardından 30 dakika sonra nefes örnekleri toplanır. Mide içerisinde *H.pylori* üreaz enzimi ile radyoaktif karbon işaretli üreden karbon ayrılır ve mide mukozasından emilerek kana karışır. Kan yoluyla akciğerlere gelen işaretli karbondioksit, mass spektrometre ile kantite edilmektedir ^{55,62,63}. Maastricht III Konsensus raporunda ÜNT, tedavi sonrası *H.pylori* araştırması için özellikle tavsiye edilmektedir ⁵⁹.

ÜNT; antibiyotik, PPI kullanan hastalarda %40 yalancı negatif sonuç vermektedir. Bu nedenle testten 4 hafta önce antibiyotik tedavisinin, 2 hafta önce

PPI tedavisinin ve 24 saat önce H2 reseptör antagonisti tedavisinin bırakılması gereklidir ^{2,54,55,57,61}.

H.pylori infeksiyonu tanısında yeni bir yöntem olan “heliprobe” yöntemi %96.6 sensitivite ve %100 spesifite göstermiştir ⁶². Bir diğer yeni yöntem ise, %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip ¹⁴C’lü jelatin kapsül kullanımınıdır ^{60,64}.

2.9.1.3. Dışkıda Antijen Arayan Testler (HpSA)

Dışkıda *H.pylori* antijenlerinin tespitine yönelik testler, ÜNT’ye en iyi alternatif olarak görülmektedir. Dışkıda *H.pylori* antijenleri tavşanlardan elde edilen poliklonal ve monoklonal antikor kullanılan kitlerle yapılmaktadır ^{2,55,57,60}. HpSA testlerinin duyarlılığını ve özgüllüğünü belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, testlerin sensitivitesi %84-98, spesifitesi %82-93 bulunmuştur ⁶⁵.

2.9.2. İnvaziv Testler

2.9.2.1. Histopatolojik İnceleme

Histolojik tanı, dokudaki inflamasyonu ve prekanserojen değişimlerin şiddetini belirlemek için sık olarak kullanılan bir yöntemdir. Çeşitli faktörlerin etkisi ile bu testin sensitivite ve spesifitesi >%95’dir. *H.pylori* tanısında “*altın standart*” tanı yöntemi kabul edilmiştir ^{55,64,66}. İnfekte midede pilor küçük kurvatürden alınan örneklerde pozitiflik %90’ın üzerindedir.

Kullanılan boyama yöntemi de sonuçları etkilemektedir. Çoğunlukla modifiye Giemsa, Warthin-Stary, modifiye McMullen ve Gimenez gibi

histokimyasal veya daha duyarlı ve özgül olan IFAT (Immun Floresan Antikor Testi) ve IP (Immun Peroksidaz) gibi immunohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Çok az bakteri varlığında, gastritin yamasal tarzda olması veya biyopsinin yanlış bölgeden alınması durumunda yalancı negatiflik olabilmesi ve zaman alıcı, pahalı bir yöntem olması gibi dezavantajları bulunmaktadır^{2,15,54,55,57-59,61}.

2.9.2.2. Kültürde İzolasyon

H.pylori'nin seçici kültür ortamlarında üretilmesi tanıda altın standarttır. Ancak bu yöntemin duyarlılığı; örnek sayısı veya büyüklüğü, örnekteki bakteri miktarı, örneğin transport şekli ve süresi, kullanılan besiyerleri ve inkübasyon şartları ile çalışanın tecrübesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Optimal koşullarda %90 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahiptir. Biyopsi örneğinin Skirrow gibi antibiyotikli ve çukulata agar gibi selektif olmayan besiyerlerine çift ekimi yapılmaktadır^{12,59}.

Kültürde üreme olması ile kesin tanı konulması ve üretilen bakterinin antibiyotik duyarlılığının araştırılabilmesi avantajlarıdır. Ancak optimal şartlarda dahi izolasyon şansı %10'u geçmemektedir. Pahalı olması, duyarlılığının düşük olması ve uzun sürede sonuç vermesi nedeniyle rutin kullanıma girememiştir, sıklıkla antibiyotik direnç araştırmalarında kullanılmaktadır^{54,57,59,61,67}.

2.9.2.3. Hızlı Üreaz Testi (HÜT)

Mide biyopsi örneklerinde *H.pylori* üreaz aktivitesinin tespitine dayalı hızlı, ucuz, kolay ve her yerde yapılabilecek bir testtir. Test ortamında kullanılan üre besiyerinde örnekteki *H.pylori*'nin üreyi hidrolizi sonucu açığa çıkan amonyağın pH'ı yükselterek renk indikatörü olan fenol kırmızısı veya timol mavisinde renk değişikliği yaratması esasına dayanır. Bu testlerin duyarlılığı >%90 ve özgüllüğü %95-100'dür. Duyarlılık, alınan örnekte bulunan bakteri miktarından etkilenmektedir. Yapılan kantitatif çalışmalarda örnekte en az 10^4 bakteri olması durumunda pozitif sonuç alınabilmektedir.

Bu testler kanamalı hastalarda, aklorhidrili, antibiyotik ve/veya PPI, sükralfat kullanan hastalarda ve safra reflüsü olması durumunda düşük duyarlılık göstermektedir. Test oda ısısında en az iki saat inkübe edilmelidir, duyarlılığı arttırmak için inkübasyon süresini uzatmak gereklidir ^{54,55,57,59-61,63}.

2.9.2.4. Moleküler Tanı Yöntemleri

Son yıllarda moleküler tanı yöntemleri *H.pylori* infeksiyonlarının tanısı, spesifik virülans faktörlerinin tayini, konakta ortaya çıkan cevabın genetik temeli, antibiyotik direncinin belirlenmesi, eradikasyon tedavisinden sonraki tekrarlayan infeksiyonların nedeninin tespit edilmesi ve kültürde üretilmeyen kokoid formların tanımlanması gibi amaçlar için yoğun olarak kullanılmaktadır. Çok küçük materyalde az sayıda bakterinin bile saptanmasına olanak sağlamaktadır.

Ancak nükleik asit amplifikasyon bazlı teknikler canlı ve ölü bakteri ayırımını yapamadıklarından eradikasyon tedavisinin takibinde önerilmemiştir.

Moleküler yöntemlerle, kültür ortamında üretilen bakterinin yanı sıra tükrük ve dış plaklarında, mide sıvısında, biyopsi örneklerinde ve dışkı örneklerinde *H.pylori* suşlarına ait spesifik nükleik asit dizilerini araştırmak mümkündür. *H.pylori* tanısında PCR, RT-PCR (Real-time Polymerase Chain Reaction), RAPD (Random Amplification of Polymorphic DNA), AFLP-PCR (Amplified Fragment Length Polymorphism-PCR), RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), nested-seminested PCR, kalitatif-kantitatif PCR ve multipleks PCR gibi sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan moleküler teknikler kullanılmaktadır^{55,57,59,61,68}.

2.10. H.PYLORI TEDAVİSİ

H.pylori ile infekte olan kişilerin tümünde gastrit gelişirken, sadece %20'sinde peptik ülser, mide kanseri ve MALT lenfoma gelişmesi ve özellikle gelişmemiş ülkelerde %80 gibi yüksek oranlara varan taşıyıcı kişilerin hepsinin tedavisinin olanaksız olması gibi nedenlerle *H.pylori* pozitif herkesin tedavi edilmesine gerek görülmemiştir, fakat hastada gastrik veya duodenal ülser hikayesi varlığı ya da aktif ülser, atrofik gastrit, gastrik MALT lenfoma, gastrik kanser, birinci derecede akrabada gastrik kanser öyküsü, uzun süre PPI veya

NSAID alması gereken durumlarda *H.pylori* eradikasyon tedavisi verilmesi gereklidir ^{12,69,70}.

Bakterinin midede mukus tabakası altında canlı kalabilmesi ve ilaçlara karşı direnç geliştirebilmesi nedeniyle tek ilaç ile tedavi önerilmemektedir. Etkili eradikasyon tedavisi için; amoksisilin, metronidazol, klaritromisin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerden en az ikisinin kullanıldığı, PPI ve/veya H2 reseptör antagonistleri gibi asit baskılayıcı ajanlar ve bizmut bileşiklerinin tedaviye eklendiği çoklu ilaç rejimleri gerekmektedir ⁷¹.

Uluslararası konsensus raporlarında yer alan bu kombine rejimlerin 1990'lı yılların sonlarına kadar %98'lere kadar çıkan eradikasyon başarısı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde 2000'li yıllarda %40-50'lere kadar gerilemiştir. Tedavi başarısızlıklarının en önemli nedeni, primer veya sekonder antibiyotik direncidir. Bunun yanı sıra; hastanın yaşı, sigara kullanımı, tedavi öncesi midedeki bakteri yükü, bakterinin genotipi, PPI etkinliği ile ilişkili olarak konak sitokrom p450 enzim polimorfizmi, hastanın ilaç uyumu gibi nedenler de başarısızlıkta etkindir ^{72,73}.

H.pylori infeksiyonlarında antibiyotik direnci, kromozomda oluşan mutasyonlarla gerçekleşir. *H.pylori* glikopeptidlere, sulfonamidlere, nalidiksik aside, trimetoprim, nistatine, sikloheksimide ve amfoterisin-B'ye doğal dirençlidir ⁵⁸.

Klaritromisin ve metronidazole karşı gelişen direnç tüm dünyada giderek artmaktadır. Tedavi başarısızlığındaki en önemli faktör klaritromisin direncidir. Maastricht III konsensus raporuna göre klaritromisin direnci %15-20 olan bölgelerde klaritromisin kullanılmamalı ya da antibiyotik duyarlılık testleri yapılarak kullanılmalıdır ⁵⁶.

Üç ajanın kullanıldığı tedavi rejimleri (klaritromisin, amoksisilin, PPI) *1.basamak tedavi* modelidir (Tablo 1). Bu tedavi rejimi 1996 yılında randomize kontrollü çalışmalar sonucunda oluşturulmuştur. 21 çalışmayı kapsayan bir metaanalizin sonuçlarına göre; üçlü tedavinin 7 ve 10 günlük kullanımı karşılaştırıldığında, 10 günlük kullanımla %4 daha fazla eradikasyon sağlanmıştır. Ayrıca 7 ve 14 günlük kullanım da karşılaştırılmış ve 14 günlük kullanımla %5 daha fazla eradikasyon sağlanmıştır ^{55,74,75}.

Klaritromisin direncinin fazla olduğu bölgelerde 10-14 gün süre ile dört ajanın kullanıldığı, bizmut tuzlarını içeren (tetrasiklin, metronidazol, PPI ve bizmut tuzları) *2. basamak tedavi* modelleri veya levofloksasin, rifabutin, furizoladone içeren *3. basamak tedavi/kurtarma tedavisi* rejimleri uygulanmaktadır. Alternatif olarak 10 günlük *ardışık tedavi* modeli de uygulanabilmektedir ve (Tablo 2) bu tedavi modelinde, ilk 5 gün PPI ve amoksisilin, sonraki 5 gün ise PPI, klaritromisin ve tinidazol kullanılmaktadır ^{2,55,74,75}.

Eradikasyon tedavisi sonrasında dispeptik şikayetleri devam eden, bilinen *H.pylori* ile ilişkili gastrik veya peptik ülseri olan veya MALT lenfoması olan hastalarda *H.pylori* eradikasyonu konfirme edilmelidir. Tedavi konfirmasyonu için ÜNT veya dışkıda antijen testi kullanılabilir. Ancak bu testlerin yalancı negatif sonuç vermemesi için eradikasyondan en az 4 hafta sonra yapılması gerekmektedir. Bunların dışında gerekiyorsa hastaya tekrar endoskopi yapılmalıdır ^{74,75}.

Tablo 1. H.pylori Tedavi Rejimleri-I

<i>Birinci Basamak Tedavi (Üçlü tedavi) 7-10 gün</i>	
❖ Proton pompa inhibitörü	2x1
• 20 mg Omeprazol, 20 mg Esometrozol, 20 mg Rabeprozol, 40 mg Pantoprazol, 30 mg Lansoprazol	
❖ Klaritromisin 500 mg	2x1
❖ Amoksisilin 1gr	2x1 veya Metronidazol 500mg 2x1
<i>İkinci Basamak Tedavi (Dörtlü tedavi) 10-14 gün</i>	
❖ Proton pompa inhibitörü	2x1
❖ Bizmut tuzu 120 mg	4x1
❖ Tetrasiklin 500 mg	4x1
❖ Metronidazol 250 mg	4x1

Tablo 2. H.pylori Tedavi Rejimleri-II

<i>Kurtarma Tedavisi 10 gün</i>		
❖ Proton pompa inhibitörü	2x1	
❖ Amoksisilin 1gr	2x1	
❖ Levofloksasin 500 mg	2x1	
<i>Ardışık Tedavi 10 gün</i>		
❖ Proton pompa inhibitörü	2x1	10 gün
❖ Amoksisilin 1 gr	2x1	ilk 5 gün
❖ Klaritromisin 500 mg	2x1	ikinci 5 gün
❖ Tinidazol 500 mg	2x1	ikinci 5 gün

2.10.1. H.pylori Eradikasyonunda Kullanılan Antibiyotikler

2.10.1.1. Amoksisilin

Amoksisilin, beta laktam grubu bir aminopenisilindir. Bakterilerde hücre duvarı sentezinde görev alan penisilin bağlayan proteinler (PBP) olarak tanımlanan transpeptidaz, transglikosidaz, endopeptidaz ve karboksipeptidazları inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Amoksisilin, özellikle *H.pylori* hücre duvarında bulunan 66 kDa ağırlığındaki PBP1'e afinite gösterir. Dirençli suşlarda PBP1 protein miktarında azalmanın yanısıra proteinin yapısındaki serin rezidünün arginine değişimi gösterilmiştir^{73,76}.

2.10.1.2. Metronidazol

Metronidazol, 5-nitroimidazol türevidir ve bakteri hücrelerinde sitozolde bakteri redüktaz enzimleri ile aktive edilerek bakterisidal etki gösteren bir önilaçtır. Bakteri içindeki nitroredüktaz (rdxA) ve flavin oksidoredüktaz (frxA) genleri tarafından kodlanan oksijen bağımsız nitroredüktaz enzimleri sitozol içerisinde inaktif önilaç olarak alınan metronidazolü redükte ederek aktif ürün haline getirir. Redüksiyon sonucu aktif ilaç haline gelen metronidazol bir radikaldır ve kolaylıkla RNA ve DNA içerisindeki kromozomlarda zincir kopma ve kırılmalarına yol açarak bakteri hücrelerini öldürmektedir ⁷⁶. Tedavide tek başına kullanıldığında etkili olmamakta, fakat ikinci bir antimikrobik ajan ve/veya bizmut tuzları ile verildiğinde etkinlikleri artmaktadır ^{73,77}.

Metronidazol direnci *H.pylori*'de görülen en yaygın antimikrobiyal dirençtir. *H.pylori* suşlarında metronidazol direnci, rdxA ve frxA genlerinde biriken nokta mutasyonlar sonucu meydana gelmektedir ⁷⁷.

Metronidazole karşı özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada artan direnç bildirilmiştir. Primer direnç oranı ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olarak değişse dahi primer direncin ortalama %30-40 oranında olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde metronidazol direnci %40-85 oranında rapor edilmiştir. Afrika ve Asya kıtasındaki gelişmemiş ülkelerde jinekolojik veya paraziter infeksiyonlarda sık kullanılan ilaçlardan biri olması nedeniyle metronidazole karşı sekonder direnç yüksek oranda görülmektedir ^{12,73,78}.

2.10.1.3. Klaritromisin

Klaritromisin, asit ortamda en stabil olan makroliddir. Bakteri hücresi içine pasif difüzyonla girer, sitozolde ribozomlara yönelir ve 50S rRNA'nın 23S alt ünitesinde yer alan peptidiltransferaz gen bölgesine bağlanarak protein transkripsiyonunu engeller ve bakteriyostatik bir etkiyle üremeyi durdurur^{78,79}.

Klaritromisin direnç prevalansı *H.pylori* için metronidazole göre daha düşüktür. Klaritromisine karşı gelişen direncin temelini peptidiltransferaz geninde oluşan nokta mutasyonlar oluşturur. Gelişmiş ülkelerde direnç yaklaşık %10 iken, gelişmekte olan ülkelerde %25-50 arasında değişmektedir. Ülkemizde klaritromisin direnci %27'nin üzerindedir^{60,73,80-82}.

2.10.1.4. Tetrasiklin

Tetrasiklinler, bakteride ribozomların 30S alt ünitesine bağlanıp protein sentezini inhibe ederek etki gösteren bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Tetrasiklin grubu ilaçların dar bir kullanım endikasyonuna sahip olmaları, bu ilaca karşı primer direnç ihtimalini en aza indirmektedir. Bu nedenle *H.pylori* suşlarında direnç varlığı nadir olarak bildirilmiştir. Direnç gelişiminde 16S rRNA'daki mutasyonlar önemlidir^{58,73,81}.

2.10.1.5. Diğer Antibiyotikler

Florokinolonlar; gyrA ve gryB genleri tarafından kodlanan iki alt üniteden oluşan DNA-gyrase enzimini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir. *H.pylori*'de florokinolon direnci gryA geninde gelişen nokta

mutasyonlarla olmaktadır. Ülkemizde kinolon direnci %3.8-8 oranında bildirilmiştir.

Furazolidon ile nitrofurantoin yapı ve fonksiyon olarak metronidazole benzeyen bakterisidal antibiyotiklerdir. *porD* ve *oorG* genlerindeki mutasyonlar furazolidon direncine neden olmaktadır.

Rifabutin ve diğer rifampisin türleri DNA'ya bağımlı RNA polimerazın beta alt ünitesine bağlanarak transkripsiyonu inhibe eden bakterisidal etkili antibiyotiklerdir. *H.pylori*'de direnç, DNA'ya bağımlı RNA polimerazın beta alt ünitesini kodlayan *rpoB* geninde meydana gelen nokta mutasyonlarla oluşmaktadır^{58,73,74}.

2.10.2. Antibiyotik Dışı İlaçlar

2.10.2.1. Bizmut Tuzları

Bu grupta ranitidin bizmut sitrat, bizmut subsalisilat ve koloidal bizmut subsitrat yer almaktadır. Bizmut bakteri duvarına presipite olarak, bakteriyi tutunduğu epitelden ayırmaktadır. Bizmut tuzlarına karşı direnç gelişmemektedir⁷³.

2.10.2.2. Proton pompa İnhibitörleri (PPI)

Proton pompa inhibitörleri, pariyetal hücrelerden asit sekresyonunda rol oynayan asit pompası veya proton pompası olarak da isimlendirilen H⁺/K⁺

ATPaz enzimini inhibe ederler. Başlıca PPI'ler omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantaprazol ve rabeprazoldür ⁷³.

2.11. H.PYLORI İNFEKSİYONLARI

H.pylori infeksiyonunun yaygınlık ve bulaş zamanı toplumlara göre büyük farklılıklar gösterebilir, çoğunlukla çocukluk çağında bulaşmaktadır. *H.pylori* çok farklı klinik yansımalara neden olmaktadır. İnfekte kişilerde asemptomatik taşıyıcılıktan nonülser dispepsiye, kronik gastritten aktif akut atrofik gastrite, peptik ülserden MALT lenfoma ve gastrik karsinomaya kadar değişen spektrumda gastroduodenal patolojilere neden olmaktadır. İnfekte hastaların hemen hepsinde gastrit ve midede fonksiyonel değişiklik, %1-10'unda duodenal veya gastrik ülser, %0.1-3'ünde gastrik kanser ve <%0.001'inde MALT lenfoma gelişmektedir. ^{14,38}.

H.pylori, yaklaşık 100µm kalınlıktaki mukus tabakasının altına yerleşir ve sıklıkla gastrik epitelin üzerindeki dörtte birlik mukus tabakası (0-25µm) içerisinde yer alır ²⁷. *H.pylori*, midede çoğunlukla asiditenin düşük olduğu antrum ve proksimal korpusta kolonize olmaktadır, fakat antiasid tedavi alan hastalarda kolonizasyon sıklıkla korpus bölgesindedir ^{2,12,30,38}.

2.11.1. Akut İnfeksiyon

Çoğunlukla akut dönem asemptomatiktir. Bazı hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik gibi semptomlarla karakterize üst gastrointestinal sistem hastalığı gelişebilmektedir. Bakteri alındıktan sonra yıllarca midede kalmakta, kolonizasyona karşı doku ve serolojik yanıt oluşmaktadır ¹².

2.11.2. Gastrit

H.pylori ile infekte kişilerin hepsinde öncelikle akut gastrit gelişmekte, daha sonra akut dönemdeki şiddetli inflamatuvar reaksiyon zemininde kronik aktif, nonatrofik veya yüzeysel gastrit oluşmaktadır. Gastrit klasifikasyonunu ve *H.pylori* yoğunluğunu derecelendirmek için 1996 yılından itibaren *Sydney Sistemi* kullanılmaktadır.

Gastritli hastalarda mide epitel hücrelerinde Toll-like Reseptors (TLRs) ailesinden TLR2-196'da 174ins alelinin ciddi gastrik mukozal atrofi ve intestinal metaplazi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, TNF- α ve IL-10 gen polimorfizmi bulunan gastritli hastalarda lenfoid folikül formasyonunda artış olduğu gösterilmiştir ⁴².

2.11.3. Gastrik ve Duodenal Ülserler

H.pylori eradikasyon tedavileri ve PPI kullanımındaki artış, gastroduodenal ülser görülme sıklığını azalmaktadır ⁴². Gastrik ülserli hastalar, duodenal ülserli hastalardan daha az oranda *H.pylori* ile kolonizedir. Duodenal ülserli hastalarda, çoğunlukla bulbusta kolonizasyon mevcuttur ve kanamalı

ülserlerin %50'sinden fazlasında *H.pylori* pozitifliği tespit edilmiştir ⁴². *H.pylori*'nin neden olduğu inflamasyon mideden gastrin salgımadaki artışı stimüle etmekte ve artan gastrin inflamasyondan bağımsız olarak asit sekresyonunu arttırmaktadır. Artan asit, duodenum mukozasında ülser ve gastrik metaplazi gelişimine neden olmaktadır ^{2,12}. Randomize kontrollü 24 çalışmanın metaanaliz sonuçlarına göre; *H.pylori* eradikasyon tedavisi, gastrik ve duodenal ülserli hastalarda ülser iyileşmesini hızlandırmakta ve remisyon oranını arttırmaktadır. Ayrıca 52 çalışmayı içeren başka bir metaanalize göre de gastrik ve duodenal ülserli hastalarda *H.pylori* tedavisi ülser rekürrens riskini azaltmaktadır ⁵⁵.

2.11.4. Gastrik Kanser

H.pylori 1994 yılında WHO'ya bağlı "Uluslararası Kanser Çalışma Grubu" tarafından birinci sınıf kanserojen kabul edilmiştir ². Kanser gelişme riski, özellikle inflamasyonun antral ve fundus mukozasında olduğu hastalarda ve mukozal atrofi veya intestinal metaplazi gelişen hastalarda yüksek bulunmuştur ^{2,12}. Amerika, Avrupa ve Asya'dan yapılmış 12 çalışmanın metaanalizine göre; *H.pylori* enfeksiyonu non-kardiya gastrik kanser gelişimi ile ilgili relatif riski 5.9 kat arttırmış, fakat kardiya gastrik kanser gelişim riskinde artış izlenmemiştir ¹⁰. Ayrıca farklı üç prospektif epidemiyolojik çalışmanın metaanaliz sonuçlarında *H.pylori* pozitif hastaların normale göre dört kat daha fazla kanser gelişme riski taşıdığı gösterilmiştir ⁸³.

2.11.5. Gastrik MALT Lenfoma

H.pylori ile direkt ilişkilendirilen ikinci tümöral oluşum, mide lenfoması yani mukoza ile ilişkili lenfoid doku tümörüdür. *H.pylori* ile olan ilişkisi ilk defa 1988 yılında Wotherspoon ve ark. tarafından gösterilmiştir⁸⁴. Sonrasında da yapılan epidemiyolojik çalışmalar *H.pylori* enfeksiyonuyla MALT lenfoma arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir⁵⁵.

MALT lenfoma olan hastaların %72-98'inde *H.pylori* pozitifliği saptanmış ve *H.pylori* eradikasyonundan sonra olguların %70-80'inde gerileme gözlenmiştir. Günümüze kadar literatürde 200'den fazla erken evre düşük dereceli MALT lenfomalı hastada *H.pylori* eradikasyonu ile tam remisyon oranı ortalama %77 olarak bildirilmiştir^{55,85,86}.

2.11.6. Gastroözefageal Reflü Hastalığı

Son yıllarda *H.pylori* prevalansında azalma ile birlikte gastroözefageal reflü hastalığı (GÖR), Barrett özefagus ve özefagus adenokarsinomu oranlarında artış olduğu gözlenmiştir. Bu durum, *H.pylori* eradikasyonu bu hastalıkların patogenezini kolaylaştırıyor mu sorusunu gündeme getirmiştir.

Yapılan araştırmalarda Barrett özefagus ile *H.pylori* arasındaki ters ilişki ve cagA(+) suşlarda daha az GÖR insidansı gösterilmiştir. Bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışmada, duodenal ülserli hastalarda *H.pylori* eradikasyonundan sonra GÖR görülme oranının iki kat arttığı gösterilmiştir^{12,42,87}. Buna karşın,

literatürde *H.pylori* eradikasyonu ile GÖR şiddeti arasında ilişki gösterilememiş çalışmalar da mevcuttur ⁵⁵.

2.11.7. Fonksiyonel Dispepsi

Dispepsi; epigastrik şişkinlik, dolgunluk, sıkıntı, yanma, çabuk doyma, bulantı gibi yakınmaların genel tarifidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsili olguların bir kısmında *H.pylori* eradikasyonunun semptomlarda azalma sağladığı ve plasebodan %10 daha etkili olduğu gösterilmiştir ^{42,55,88}.

2.12. H.PYLORI ve GİS DIŞI HASTALIKLAR

Son yıllarda *H.pylori*, gastrointestinal sistem (GİS) dışı birçok hastalık ile ilgili olarak suçlanmaktadır. *H.pylori* ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıkların başında MS, insülin direnci, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, DEA, pernisiyöz anemi, İTP, ürtiker, Reynaud fenomeni, migren, tirodit ve karaciğer hastalıkları gelmektedir. Etyopatogenizlerinde birçok faktörün rol aldığı bu hastalıkları *H.pylori* ile ilişkilendirmek oldukça zordur.

2.12.1. H.pylori ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci (İD), normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturma durumudur. İnsülin direnci; diyabetes mellitus, MS,

ateroskleroz, hipertansiyon (HT) ve dislipdemi gibi birçok hastalığın patogeneğinde yer almaktadır ⁸⁹. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine direnç gelişerek hepatik glukoz supresyonu bozulmakta, kas ve yağ dokuda glukoz uptake'ı azalmaktadır.

İnsülin direnci birçok farklı yöntemle hesaplanmaktadır ve en sık olarak *HOMA* (homeostatic model assessment) formülü kullanılmaktadır. İnsülin direnci *HOMA-IR* (Homeostatic model assessment-insulin resistance) şeklinde belirtilmektedir. İnsülin direnci için *HOMA-IR* normal limitleri bilinmemekle birlikte sağlıklı kişilerde *HOMA-IR* 2.1-2.7 arasında hesaplanmaktadır ve *HOMA* ≥ 2.5 ise direnç varlığından söz edilmektedir ⁸⁹⁻⁹³.

H.pylori ve insülin direnci arasındaki ilişkiyle ilgili yapılan birçok çalışmayı incelersek, günümüzde sonuçlar hala çelişkilidir. Çoğu çalışmada *H.pylori* ve İD arasında güçlü ilişki gösterilirken, diğer çalışmalarda aralarında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ⁹⁴.

H.pylori kolonizasyonu ile birlikte midede submukozal alana nötrofil, monosit infiltrasyonu, gastrik mukozada hasar ve epitelde remodelling olmaktadır. *H.pylori*, nötrofil ve diğer lökositler üzerinden proinflamatuvar süreci başlatarak TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 ve IL-8 ve CRP (C-Reaktif Protein) salınımını arttırmakta, sublinik kronik inflamasyona ve sonucunda da periferik dokularda insülin direncine neden olmaktadır ^{91,92}. *H.pylori* infeksiyonun neden olduğu

subklinik kronik inflamasyon ve buna bağlı olarak artan CRP, TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 ve IL-8 seviyeleriyle insülin direnci arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmektedir. *H.pylori* ile infekte gastrik mukozada IL-17'nin aşırı üretildiği ve IL-17'nin en önemli nötrofil kemoatraktan interlökin olan IL-8 sentezini arttırdığını gösteren çalışmalar yakın zamanda yapılmıřtır⁹⁵.

H.pylori infeksiyonu, bazal ve stimule serum gastrin düzeyini arttırmaktadır. Gastrin, somatostatin düzeyini azaltmakta ve yemek sonrası veya glukozla uyarılarak insülin salınımını arttırmaktadır. Somatostatin ise, pankreatik insülin salınımını regüle etmektedir. Kısaca, *H.pylori* infeksiyonu ile gastrin salınımı artmakta, somatostatin salınımı azalmakta ve sonuç olarak, insülin salınımında artış meydana gelmektedir^{90,94,96,97}. Kilo, enerji dengesi ve iştah ile ilgili olan leptin hormonunun seviyesinin *H.pylori* infeksiyonunda arttığını belirten çalışmalarda mevcuttur^{90,94,98}. Mideden sekrete edilen grelin hormonunun sekresyonu, insülin düzeyinin arttığı ve/veya insülin direncinin geliştiği durumlarda inhibe olmaktadır. Ayrıca düşük seviyedeki grelin hormonu ile artmış insülin düzeyi ve obezite arasında ilişkili olduğunu, hatta *H.pylori* pozitif kişilerde *H.pylori* negatiflere kıyasla daha düşük grelin hormon düzeyi olduğunu bildiren çalışmalar vardır^{90,91,94,98,99}.

Gunji ve ark. 1107 asemptomatik gönüllü ile yapmış oldukları araştırmada İD olan kişilerde *H.pylori* pozitifliğini daha fazla bulmuşlardır⁹². Aslan ve ark. yapmış olduğu araştırmada *H.pylori* pozitif kişilerde serum insülin seviyesi ve

HOMA-IR anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ⁹⁷. Aydemir ve Eshraghian'ın çalışmalarından da benzer sonuçlar çıkmıştır ^{90,91}. Ancak Park ve ark. *H.pylori* pozitif ve insülin direnci olan kişilerde eradikasyon tedavisi ile metabolik parametrelerde düzelme olmadığını göstermişlerdir ¹⁰⁰.

2.12.2. *H.pylori* ve Metabolik Sendrom (MS)

Metabolik sendrom, küresel bir epidemi olarak kabul edilen, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen, abdominal obezite, aterosklerotik dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir arada bulunması ile karakterize bir tablodur ¹⁰¹.

Metabolik sendrom fenotipi ilk olarak 1923 yılında tarif edilmiş, 1970'li yılların sonunda Alman bir araştırmacı tarafından "metabolik sendrom" terimi kullanılmıştır. 1988 yılında Reaven kardiyometabolik risk faktörlerinin insülin direnciyle olan birlikteliğinin önemini vurgulamış ve ilk kez "sendrom X" terimini kullanmıştır ¹⁰². İlerleyen süreçte birçok isimle anılmış ve 1998 yılında WHO, sendromun "*Metabolik Sendrom*" olarak isimlendirilmesini önermiştir ¹⁰³.

Günümüzde "insülin direnci sendromu" veya "metabolik sendrom" isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. 1998 yılında WHO (Tablo 4), 1999 yılında European Group for Study of Insülin Resistance (EGIR), 2001 yılında ATP III (Tablo 3), 2003 yılında American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), 2005 yılında

International Diabetes Federation (IDF) ve 2005 yılında American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHBI) MS'in tanı değerleri ve kriterleriyle ilgili farklı öncelikler belirlemişlerdir. Fakat bu tanımlamaların temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi oluşturmaktadır.

Tanı kriterleri farklı tanımlamalar kullanılması, farklı prevalans değerlerine neden olmaktadır, fakat bunca değişkenliğe rağmen çalışmalardan benzer çıkan tek sonuç; MS prevalansının yaş ve obezite ile artıyor olmasıdır.

Tablo 3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) 2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite
(bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü 1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

<p><u>Aşağıdakilerden en az biri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• İnsülin direnci• Bozulmuş glukoz toleransı• Aşikar diyabetes mellitus ve <p><u>Aşağıdakilerden en az ikisi:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)• Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkeklerde < 35 mg/dl, kadınlarda < 39 mg/dl)• Abdominal obezite (BKI > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkeklerde > 0.90, kadınlarda > 0.85)• Mikroalbuminuri (idrara albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g veya albumin atılımı > 20 mcg/dakika)

Modern çağın en önemli sorunlarından biri olan MS prevalansı için yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kriterlerinin kullanıldığı National Health Examination Survey III (NHANES III), Amerika Birleşik Devletleri'nde MS prevalansını %23.7 oranında bildirmiştir¹⁰⁴. Avrupa

ülkelerinde prevalansla ilgili “European Group for the Study of Insulin Resistance” tarafından yapılmış olan sekiz araştırmanın analizine göre, MS prevalansı 40-55 yaş arası erkeklerde %7-36 ve aynı yaş aralığındaki kadınlarda %5-22 arasında değişmektedir ¹⁰⁵.

Ülkemizde yapılan çalışmalar, MS’in ciddi bir tehdit oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır. TEK-HARF (Türk Erişkin Kalp Hastalığı ve Risk faktörleri) ¹⁰⁶ verilerine göre 30 yaş ve üzeri erişkinlerde MS sıklığı %32.8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38.6) bulunurken, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) ¹⁰⁷ sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde MS sıklığı %33.9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39.6) oranında saptanmıştır.

MS, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamışsada, insülin direnci, obezite ve yaş, proinflatuar durum, hormonal değişiklikler gibi bağımsız faktörler MS’in en potansiyel nedenleridir. Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezlerini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsada, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir.

Özellikle son yıllarda prevalansı hızla artan metabolik sendrom ile *H.pylori* infeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Etyopatogenezi henüz net olarak açıklanamazsa, *H.pylori* infeksiyonu ile proinflamatuvar sitokilerden IL-6 ve TNF- α 'nın, CRP, IL-1 β , IL-8, IFN- γ , anjiotensinojen, serbest yağ asitleri, leptin ve adiponektin salınım dengesi bozulmakta, ayrıca infeksiyonla biriken reaktif oksijen radikalleri lökosit ve makrofajları uyarmaktadır. Özellikle TNF- α kronik süreçte güçlü bir şekilde, insülin aracılı glukoz uptake'ini inhibe etmektedir ¹⁰⁸. İntraabdominal ve visseral yağ dokuda bulunan adipositler “apidojin” adı verilen sinyal moleküllerini, sitokinleri ve inflamasyon belirteçlerini salgılamaktadır. Yağ dokuda artan lipolitik aktivite, serbest yağ asitlerinin salınımını hızlandırmakta ve artan serbest yağ asitleri kas, karaciğer ve diğer dokularda insülin aktivitesini azaltmaktadır ¹⁰⁹. Bozulan sitokin dengesi ve artan reaktif oksijen radikallerinin etkisiyle subklinik kronik inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Bu patolojik durum, insülin direnci ve MS'a neden olmaktadır ^{90,92,94,110,111}.

Nabipour ve ark. MS ve *H.pylori* ilişkisiyle ilgili çalışmalarında, ATP III kriterlerine göre MS tanısı alan hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış, kadın ve erkeklerde MS olanlarda *H.pylori* IgG (immunoglobulin G) antikor seviyesini daha yüksek bulmuşlardır ¹⁰⁸. Gunji ve ark. 5095 sağlıklı Japon'da MS ve *H.pylori* ilişkisini araştırmışlar ve her iki cinsiyet için yaşla birlikte infeksiyon prevalansının arttığını tespit etmişler, ayrıca metabolik sendromlu hastalarda daha fazla *H.pylori* pozitifliği saptamışlardır ^{110,112}. Longo ve ark. *H.pylori* pozitif metabolik sendromlu hastalarda eradikasyon tedavisi ile kan basıncında düşüş,

glukoz düzeyi ve lipid seviyelerinde düzelme, aterojenik, metabolik ve kardiyovasküler risklerde azalma olduğunu göstermişlerdir ¹¹³.

Benzer şekilde ülkemizde Gen ve ark. çalışmasında da, *H.pylori* pozitif kişilerde, *H.pylori* negatif olanlara kıyasla daha yüksek insülin, HOMA-IR, TC (total kolesterol), LDL (Low-density lipoprotein), TG (trigliserid), ve CRP düzeyleri ile daha düşük HDL (High-density lipoprotein) düzeyleri ölçülmüştür. Aynı çalışmada *H.pylori* pozitif olanlara eradikasyon tedavisi verilmiş ve tedavi öncesine göre insülin, HOMA-IR, TC, LDL, TG ve CRP düzeylerinde düşüş, beraberinde HDL seviyesinde artış gözlenmiştir ^{94,114}.

2.12.3. H.pylori ve Obezite

Metabolik sendromun komponentlerinden biri olan obezite tüm dünyada hızla ciddi bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Obezite; HT, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların progresyonuna ve bu hastalıkların tedavilerine direnç gelişmesine neden olmaktadır. Obeziteyi değerlendirmenin en iyi yolu BKİ (beden kitle indeksi) ve bel çevresi ölçümüdür. BKİ, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplanır ve BKİ \geq 30 kg/m² obezite kabul edilir ¹¹⁵.

Obez kişilerde, monosit ve makrofaj maturasyonunun daha yavaş ve yetersiz olduğu, buna bağlı olarak da PMNL'nin bakterisidal kapasitelerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Hatta bu konuda yapılan araştırmalarda morbid obezlerin NK hücre aktivitelerinin daha az olduğu

gösterilmiştir ¹¹¹. Yetersiz immün yanıt nedeniyle birçok infeksiyon normal kilolu kişilere kıyasla, obezlerde daha sık görülmektedir. Özellikle *H.pylori* gibi kronik infeksiyonlarda, yağ hücreleri metabolik açıdan aktif bir organ gibi davranmakta ve sitokinler, adipokinler aracılığıyla inflamasyonun devamı sağlanmaktadır. Ayrıca visseral yağlanmadaki artış nedeniyle lipoliz uyarılır ve karaciğerden serbest yağ asid salınımı artarak insülin direnci meydana gelmektedir ^{92,110,116,117}

Obezite ve *H.pylori* ile ilgi yapılan çalışmalarda, Arslan ve ark. BKI değerleri yüksek hastalarda *H.pylori* prevalansını daha fazla bulmuşlardır. Benzer şekilde Wu ve ark. morbid obezlerde *H.pylori* prevalansını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek saptamışlardır. Fakat Ioannou ve ark. ¹¹⁸ *H.pylori* ve BKI arasında pozitif veya negatif bir ilişki gösterememişlerdir ¹¹¹.

2.12.4. H.pylori ve Dislipidemi

H.pylori infeksiyonuna bağlı gelişen insülin direnci varlığında, adipositlerden salınan serbest yağ asidi artmakta ve bu artış karaciğerin TG'den zengin VLDL(Very-low-density lipoprotein) partiküllerinin salınımını arttırmakta, kolesterol ester transfer protein adlı enzimin katalizlediği TG'den zengin HDL ve LDL partiküllerinin oluşmasına neden olmaktadır. TG'den zengin HDL partikülleri daha hızlı hidroliz olarak seviyeleri düşerken, TG'den zengin LDL partikülleri ise ileri lipolize uğrayarak küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşürler. Bu dönüşüm sonucunda TC, LDL, Lipoprotein-a, apolipoprotein apo-

B düzeyleri artmakta, HDL, apolipoprotein apoA-1 düzeyleri düşmekte ve aterojenik dislipidemi ortaya çıkmaktadır ^{113,119-122}.

Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar *H.pylori* infeksiyonuyla başta aterojenik lipidler olmak üzere serum lipid düzeylerinde artış olduğunu ve infeksiyonun neden olduğu inflamasyon nedeniyle *H.pylori* ile aterosklerotik ve kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır ¹¹⁰. *H.pylori* pozitif hastalarda LDL ve TC düzeylerinin daha yüksek ve HDL düzeyinin daha düşük bulunduğunu, eradikasyon tedavisi ile özellikle HDL düzeyinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur ^{94,121-128}.

2.12.5. H.pylori ve Diyabetes Mellitus

Diyabetik hastalarda artan *H.pylori* prevalansı diyabet süresi, dispeptik semptomların varlığı, yaş, cinsiyet, BKİ, kan basıncı, açlık serum insülin seviyesi ve HgA1c (Hemoglobin A1c) düzeylerine bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, obezlerde, kadın cinsiyette, uzun süredir diyabet tanısı olanlarda, kardiyovasküler otonomik nöropatisi olanlarda ve kan basıncı, insülin düzeyi, HgA1c düzeyi yüksek olanlarda daha fazla oranda *H.pylori* infeksiyonu tespit edilmektedir.

Diyabet ile ilişki yapılan araştırmalarda, bazı çalışmalarda *H.pylori* ile diyabet arasında güçlü bir ilişki gösterilmişken, diğer çalışmalarda ilişki saptanmamıştır. Diyabetik hastalarda *H.pylori* prevalansının daha fazla olması, öncelikle diyabete sekonder azalan gastrik motilite ve peristaltizmle çok sayıdaki

nonenzimatik glikolizasyon süreçleri ve bozulmuş immüniteyle ilişkilendirilmiştir. Gastroparezi nedeniyle mide boşalma süresinde uzama ve buna bağlı bakteriyel aşırı çoğalma da *H.pylori* enfeksiyonu için risk olarak değerlendirilmektedir^{122,129-135}. *H.pylori* ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişkinin araştırıldığı bazı çalışmalarda, özellikle CagA(+) suşlar ile enfekte olanlarda daha agresif makroanjiopati, nöropati ve mikroalbuminüri tespit edilirken diğer araştırmalarda herhangi bir ilişki gösterilememiştir^{122,124}.

Diyabet ve *H.pylori* arasında ilişki saptanmayan çalışmalarda, diyabetik hastalarda gelişen mikroanjiopati nedeniyle gastrik mukozada meydana gelen mikrovasküler değişiklikler sonucunda *H.pylori* için uygun ortamın bozulabileceğine dikkat çekilmiştir hatta sağlıklı popülasyon ile diyabetik hastalar karşılaştırıldığında, diyabetik grupta *H.pylori* prevalansı daha düşük bulunmuştur. Ayrıca diyabetik hastalarda gelişen aklorhidri ve azalmış hidroklorik asit, *H.pylori* kolonizasyonu açısından olumsuz nedenler olarak belirtilmiştir^{122,124,129,132,136-140}.

Sonuçları birbirinden farklı olan tüm bu çalışmalarda elde edilen ortak sonuç, diyabetik hastalarda eradikasyon tedavisinin etkinliğinin genel popülasyona oranla daha düşük olması ve re-enfeksiyonun daha sık görülmesidir. Bu durum sıklıkla gastrik mikrovasküler yataktaki bozulma sonucu antibiyotiklerin yetersiz absorpsiyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca, bozulan immün sistem nedeniyle sık geçirilen enfeksiyonlar için kullanılan antibiyotikler de eradikasyon tedavisine direnç gelişimine neden olmaktadır^{122,124,130}.

2.12.6. *H.pylori* ve Diğer Hastalıklar

Aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve *H.pylori* ile ilgili olarak, akut koroner sendromlu ve kronik stabil anjinalı hastalarda, iskemik kalp hastalığı olanlarda daha yüksek *H.pylori* antikor düzeyleri ve CRP düzeyleri tespit edilen çalışmalar mevcuttur ^{112,141}.

Sawayama ve ark. periferik arter hastalığı (PAH) olan kişileri kontrol grubuyla karşılaştırmış ve PAH olanlarda *H.pylori* pozitifliğini anlamlı şekilde daha fazla saptamışlardır ¹¹².

Hamed ve ark. karotis arter intima-media kalınlığı ve IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin *H.pylori* ile infekte kişilerde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ¹¹².

ITP, Maastricht III konsensus kararlarına göre *H.pylori* eradikasyonu yapılması gereken hastalıklardan biridir. Kanada'da ITP'li hastalar ile yapılmış olan prospektif bir çalışmaya göre; 48 aylık eradikasyon tedavisinden sonra %75 komplet veya kısmi remisyon, %50 uzun dönem yanıt elde edilmiştir ^{112,142}.

DEA ve *H.pylori* ile ilgili yapılmış birçok seroepidemiolojik çalışma mevcuttur. Örneğin, Alaska'da 40 ay boyunca izlenen çocuklarda *H.pylori* eradikasyonu ile DEA prevalansında azalma olduğu belirtilmiştir ⁵⁵. İran'da çocuklar ile yapılan bir araştırmada, anemisi olan ve olmayan çocuklarda *H.pylori*

görülme oranı eşit bulunmuştur ve benzer sonuçlar Türkiye'den yapılmış olan bir çalışmada da elde edilmiştir ^{55,112}. *H.pylori*'nin neden olduğu kronik pangastrit ve aklorhidri, askorbik asit sekresyonunda azalmaya yol açmaktadır ve buna bağlı olarak da intestinal demir emilimini azaltmaktadır. *H.pylori* ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkiyle ilgili diğer bir açıklama ise; *H.pylori*'ye sekonder oluşan eroziv gastrit nedeniyle kan kaybı olması ve *H.pylori* tarafından demirin sekestrasyona ve utilizasyona uğramasıdır ⁵⁵.

Hepatobiliyer hastalıklar ve *H.pylori* ilişkisini araştırmak amaçlı özellikle hayvan modeli çalışmalar yapılmaktadır. Ito ve ark. *H.pylori*'nin adezyon ve internalizasyonu ile ilgili olarak, hepatosit ve gastrik epitel hücrelerinde farklılık gösterdiğini, VacA pozitif ve negatif suşların her ikisinin de hepatositlerde endositozolik kesecik denilen vakuoller oluşturduğunu elektron mikroskopik incelemelerle göstermişlerdir. Ayrıca özellikle virülan suşların hepatositlerde apoptoz ve DNA sentezini bozarak hücreyi ölüme götürdüklerini gözlemlemişlerdir. Goo ve ark. primer biliyer siroz (PBS)'lu fareleri *H.pylori* ile infekte etmişler, infekte edilen farelerde serum antivakuoler toksin IgG düzeylerinde belirgin artış tespit etmişler ve vakuoler toksin artışının PBS gelişimi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir ¹¹².

Genitoüriner sistemle ilgili olarak, hiperemezis gravidarumun *H.pylori* ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte ilişkisiz olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. İnfertiliteyle ilgili olarak ise, Collodel ve ark. yapmış

olduğu çalışmada *H.pylori* ile infekte infertil kişilerde spermlerin daha dşk nitelikli olduğu, Kurotsuchi ve ark. araştırmasında ise serum ve testis foliküler sıvısında *anti-H.pylori* antikorlarının varlığı ve bakteri flagellalarına karşı gelişen antijenik yanıtın çapraz reaksiyon ile spermatozoid flagellalarına zarar verdiği gösterilmiş, bu şekilde de infertilite riskinin artabileceği sonucuna varılmıştır ¹¹².

Nörolojik hastalıklar ile *H.pylori* ilişkisi incelendiğinde, Kountouras ve ark. yapmış olduğu çalışmalar sonucunda *H.pylori* pozitif Alzheimer's hastalarından eradikasyon tedavisi uygulananlarda iki yıllık takip sonucunda kognitif ve fonksiyonel parametrelerde eradikasyon tedavisi verilmeyenlere kıyasla belirgin düzelme rapor edilmiştir ¹¹².

Cilt hastalıkları ve *H.pylori* birlikteliğini inceleyen çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yadav ve ark. *H.pylori* infeksiyonuyla kronik ürtiker arasında ilişki olduğunu belirtirken, Hellmig ve ark. *H.pylori* infeksiyonu ile kronik ürtiker arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir ^{143,144}. 23 hastanın katıldığı bir araştırmada ise, rekürren aftöz stomatit rekürrensi ve iyleşme sürelerinin *H.pylori* eradikasyon tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir ^{112,145}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Planı:

Çalışmamıza Nisan.2010 – Ekim.2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine şişkinlik, postprandiyal dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı, yanma, bulantı, gaz-geğirti, hazımsızlık gibi dispeptik şikayetlerle başvuran ve klinik değerlendirme ile endoskopi endikasyonu alan gönüllü hastalar dahil edilmiştir. Toplam 316 hasta çalışmaya alınmış, dışlama kriterlerine göre 200 gönüllü ile çalışma tamamlanmıştır.

Çalışmamız, İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği (İMSED) tarafından desteklenmiştir. Ayrıca prospektif, tek merkezli olan çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul onayını almıştır.

Gönüllü Seçimi:

Çalışmamızda son 1 ay içerisinde proton pompa inhibitörü, H2 reseptör antagonisti ve/veya *H.pylori* eradikasyon tedavisi alanlar, son 2 hafta içinde NSAID kullananlar, antidiyabetik ajan/insulin kullananlar, lipid düşürücü tedavi alanlar, <18 yaş ve >80 yaş olan hastalar, psikiyatrik hastalığı olan veya akli dengesi yerinde olmayan hastalar, aşikar diyabet tanısı olanlar, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, sistemik veya lokal infeksiyonu olanlar,

malignite tanısı olan hastalar, gebe olanlar ve mide cerrahisi geçiren hastalar dahil edilmemiştir.

Gönüllüler 2008 Helsinki bildirisine göre bilgilendirilmiş, sözel ve yazılı onayları alınmıştır.

Çalışma Yöntemi:

Hasta seçim kriterlerine göre seçilen her hasta için yaşı, cinsiyeti, semptom varlığı, HT, hiperlipidemi, ASKH, diyabetes mellitus, diğer kronik ve ek hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı ve aldığı tedavileri içeren anket formları doldurulmuştur.

Fizik muayeneleri ile birlikte tüm olguların kilo, boy, bel çevresi ve kan basıncı ölçümleri kaydedilmiştir. Bel çevresi, oda giysisileri içinde, aç karnına, normal bir ekspiryum yapıldıktan sonra, ayakta iken ve arkus kostarium ile spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap esas alınarak cm olarak ölçülmüştür. BKİ, kg/m^2 formülü ile hesaplanmış, normal BKİ aralığı $18\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ ve obezite $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak belirlenmiştir. Kan basıncı ölçümleri *Erka* sfingomanometresi ile en az 5 dakika istiharat ettirildikten sonra sağ koldan ve oturur durumda ölçülmüştür.

Olgulardan 12 saatlik açlığı takiben saat 08:00-10:00 arası kübital venden kan örneği alınmış, 10 dakika 3000 devirde santrifuj edildikten sonra AKŞ (açlık kan şekeri), insülin, TC, LDL, HDL, VLDL ve TG Gazi Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda rutin tekniklerle bakılmıştır. Serum insülin düzeyi *ADVIA Centaur Assay* cihazı ile kemülimünesan immunoassay yöntemiyle çalışılmıştır. Hastaların insülin direnci *HOMA* formülü ile hesaplanmıştır. $HOMA-IR \geq 2.5$ olan hastalarda insülin direnci varlığı kabul edilmiştir.

$$HOMA: \text{Açlık insülin (mU/L)} \times \text{Açlık glukozu (mg/dL)} / 405$$

Açlık kan şekeri 100-125 mg/dL aralığında olan hastalar “bozulmuş açlık glukozu” kabul edilmiş ve OGTT (oral glukoz tolerans testi) yapılarak diyabet tanısı açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza katılan tüm gönüllüler NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom açısından değerlendirilmiştir. Çalışma kriterlerine göre seçilen 100 kişi metabolik sendromlu grupta (*MS(+)*), 100 kişi de metabolik sendrom olmayan grupta (*MS(-)*) incelenmiştir.

Tüm hastalara 8 saatlik açlık sonrası Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda özefagogastroduodenoskopi yapılmıştır. İşlemden önce xylocaine ile lokal farenks anestezisini takiben *Fujinon EG509WR* panendoskop kullanılmıştır.

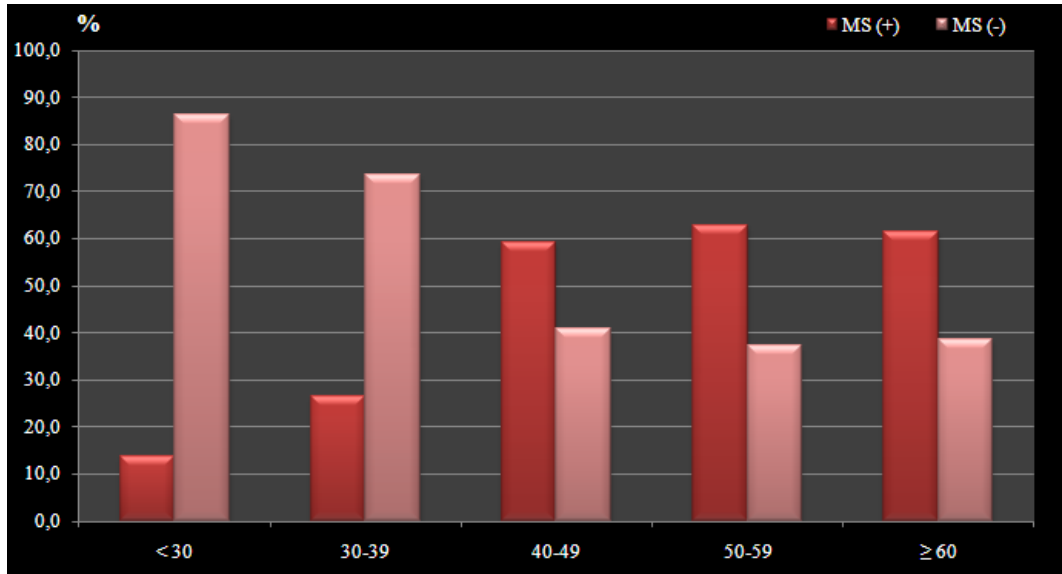
Endoskopi ile tüm hastalardan gastrik antrum ve korpus mukozasından ön ve arka duvarlardan ikişer adet biyopsi örnekleri alınmış, %10 formalinle patoloji laboratuvarına iletilmiştir. Biyopsi örneklerinde *H.pylori*, Hematoksilen&Eozin boyasıyla boyanan preparatların mikroskopik incelemesi ile gösterilmiştir. Preparatlar hastaların klinik ve endoskopik bulgularını bilmeyen tek bir patolog tarafından incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15 kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde *Chi-Square (χ^2) testi* kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında ilk olarak parametrik test koşullarının (denek sayısı ve normal dağılıma uygunluğunun araştırılması) sağlanıp sağlanmadığı araştırılmıştır. İki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlandığı değişkenler için *Student's t testi*, parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise *Mann-Whitney U testi* kullanılmıştır. *H.pylori*'nin MS için risk faktörü olup olmadığını araştırmak için *lojistik regresyon yöntemi* kullanılmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p<0.05$ ve $p<0.01$ değerleri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 100 metabolik sendromlu (*MS(+)*) ve 100 metabolik sendrom olmayan (*MS(-)*) toplam 200 hasta alınmıştır. *MS(+)* grupta yaş ortalaması 51.5 ± 10.4 yaş, *MS(-)* grupta ise 43.4 ± 14.4 yaştır. Her iki grubun ortalama yaşları arasında anlamlı fark bulunmuştur (*Student t test*, $p < 0.01$). Ayrıca toplam 200 hastanın yaş gruplarına göre yapılan incelemesinde, *MS(+)* hastaların çoğunluğunun daha ileri yaş gruplarında olduğu, bunun aksine *MS(-)* hastaların çoğunluğunun daha genç yaşlarda olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). *MS* varlığı ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (*Chi-Square test*, $p < 0.01$).



Şekil 1. *MS(+)* ve *MS(-)* hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde, erkek hasta sayısı 63 (% 31.5), kadın hasta sayısı ise 137 (% 68.5)'dir. *MS(+)* grupta 26 (% 26) erkek, 74 (% 74) kadın ve *MS(-)* grupta 37 (% 37) erkek, 63 (%

63) kadın hasta vardır. MS(+) grupta kadınların yaş ortalaması 50.5±10.1 yaş, erkeklerin yaş ortalaması 54.3±11.1 yaşdır. MS(-) grupta ise kadınların yaş ortalaması 41.8±13.8 yaş ve erkeklerin yaş ortalaması 46.1±15.1 yaşdır. Her bir grupta kadın ve erkeklerin ortalama yaşları arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (*Student t test*, $p>0.05$). MS(+) gruptaki hastaların % 30'u sigara ve % 4'ü alkol kullanmaktadır. MS(-) grupta ise hastaların % 35'inin sigara ve % 2'sinin alkol alışkanlığı vardır. MS(+) ve MS(-) gruplar cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (*chi-square test*, $p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. MS(+) ve MS(-) hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	MS (+) (n=100)	MS (-) (n=100)	p
Yaş (yıl) ($\bar{X} \pm SS$)	51.5 ± 10.4	43.4 ± 14.4	0.000**
Yaş grupları (n, %)			
< 30 (n:22)	3 (13.6)	19 (86.4)	0.000**
30-39 (n:34)	9 (26.5)	25 (73.5)	
40-49 (n:54)	32 (59.3)	22 (40.7)	
50-59 (n:51)	32 (62.7)	19 (37.3)	
≥ 60 (n:39)	24 (61.5)	15 (38.5)	
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	26 (26.0)	37 (37.0)	0.094
Kadın	74 (74.0)	63 (63.0)	
Sigara (n, %)			
Var	30 (30.0)	35 (35.0)	0.450
Yok	70 (70.0)	65 (65.0)	
Alkol (n, %)			
Var	4 (4.0)	2 (2.0)	0.683
Yok	96 (96.0)	98 (98.0)	

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Ek hastalık ve ilaç kullanımı açısından bakıldığında, MS(+) gruptaki hastaların tamamında diyabet, HT, hiperlipidemi, ASKH ve obezite'nin en az 1 tanesi bulunmaktadır. Bu gruptaki hastaların % 97'sinde (n:97) hiperlipidemi, % 84'ünde (n:84) HT, % 65'inde (n:65) obezite, % 9'unda (n:9) ASKH ve sadece % 6'sında (n:6) aşikar olmayan diyabet mevcuttur. HT tanısı olan hastaların % 76.2'si (n:64) antihipertansif tedavi almaktadır (Tablo 6). MS(-) gruptaki hastaların ise %64'ünde (n:64) HT, hiperlipidemi, ASKH ve obezite'nin en az 1 tanesi bulunmaktadır. MS(-) gruptaki hastaların % 64.1'inde (n: 41) hiperlipidemi, % 39.1'inde (n:25) obezite, % 21.9'unda (n:14) HT ve % 9.4'ünde (n:6) ASKH vardır, fakat diyabet tanısı olan hasta bulunmamaktadır. HT tanısı olan hastaların % 85.7'si (n:12) antihipertansif tedavi almaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların ek hastalık ve ilaç kullanım özellikleri

Ek hastalık ve ilaç kullanımı	MS (+) (n=100)	MS (-) (n=100)	p
Ek hastalık (n, %)			
Var	100(100.0)	64 (64.0)	0.000**
Yok	-	36 (36.0)	
Ek hastalık tipi (n, %)			
Diyabet	6 (6.0)	-	0.029*
Hipertansiyon	84 (84.0)	14 (21.9)	0.000**
Hiperlipidemi	97 (97.0)	41 (64.1)	0.000**
ASKH	9 (9.0)	6 (9.4)	0.421
Obezite	65 (65.0)	25 (39.1)	0.000**
Kullanılan ilaçlar (n, %)			
Antidiyabetik	-	-	
Antihipertansif	64 (76.2)	12 (85.7)	0.429
Antilipidemik	-	-	

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Her iki gruptaki hastaların ortalama kan basıncı değerleri, BKİ ve bel çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında; MS(+) grupta değerler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (*Student t test*, $p<0.01$). MS(+) grupta ortalama sistolik kan basıncı 132.6 ± 17.4 mmHg, diastolik kan basıncı ise 84.1 ± 11.8 mmHg ve BKİ 31.3 ± 4.5 kg/m², ortalama bel çevresi 104.8 ± 8.4 cm olarak ölçülmüştür. MS(-) grupta ise ortalama sistolik kan basıncı 115.1 ± 13.9 mmHg, diastolik kan basıncı 73.7 ± 11.0 mmHg ve BKİ 26.5 ± 4.7 kg/m², bel çevresi 94.4 ± 12.2 cm olarak ölçülmüştür (Tablo 7).

Tablo 7. MS(+) ve MS (-) hastaların antropometrik değerleri

Antropometrik ölçümler	MS (+)	MS (-)	p
	(n=100)	(n=100)	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132.6 ± 7.4	115.1 ± 13.9	0.000**
Diastolik kan basıncı (mmHg)	84.1 ± 11.8	73.7 ± 11.0	0.000**
BKİ (kg/m ²)	31.3 ± 4.5	26.5 ± 4.7	0.000**
Bel çevresi (cm)	104.8 ± 8.4	94.4 ± 12.2	0.000**

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Hastaların AKŞ, insülin ve HOMA-IR değerleriyle serum lipid düzeyleri çalışılmıştır ve bu değerler açısından MS(+) grup ile MS(-) grup ortalamaları *Student t testi* ve *Mann-Whitney U testi* ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; AKŞ (98.3 ± 11.9 'a karşı 90.8 ± 8.2 mg/dL, $p<0.01$), insülin (12.3 ± 5.4 'e karşı

7.6±3.6 µU/mL, p<0.01), HOMA-IR (3.0±1.38'e karşı 1.73±0.9, p<0.01), Total Kolesterol (207.0 ±40.2'ye karşı 183 ±34.6 mg/dL, p<0.01), LDL (127.3 ±36.2'ye karşı 110.8 ±32.1 mg/dL, p<0.01), VLDL (35.2 ±25.3'e karşı 22.2 ±11.3 mg/dL, p<0.01) ve TG (175.9 ±126.4'e karşı 111.0 ±56.4 mg/dL, p<0.01) değerleri daha yüksek, HDL (44.8 ±11.7'ye karşı 51.6 ±12.0 mg/dL, p<0.01) düzeyi daha düşük bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. MS(+) ve MS(-) hastaların biyokimyasal değerleri

Biyokimyasal ölçümler	MS (+)	MS (-)	p
	(n=100)	(n=100)	
AKŞ (mg/dL)	98.3 ± 11.9	90.8 ± 8.2	0.000**
İnsülin (µU/mL)	12.3 ± 5.4	7.6 ± 3.6	0.000**
HOMA-IR	3.0 ± 1.38	1.73 ± 0.9	0.000**
Total Kolesterol (mg/dL)	207.0 ± 40.2	183.0 ± 34.6	0.000**
LDL (mg/dL)	127.3 ± 36.2	110.8 ± 32.1	0.001**
HDL (mg/dL)	44.8 ± 11.7	51.6 ± 12.0	0.000**
VLDL (mg/dL)	35.2 ± 25.3	22.2 ± 11.3	0.000**
Trigliserid (mg/dL)	175.9 ± 126.4	111.0 ± 56.4	0.000**

* p<0.05 ** p<0.01

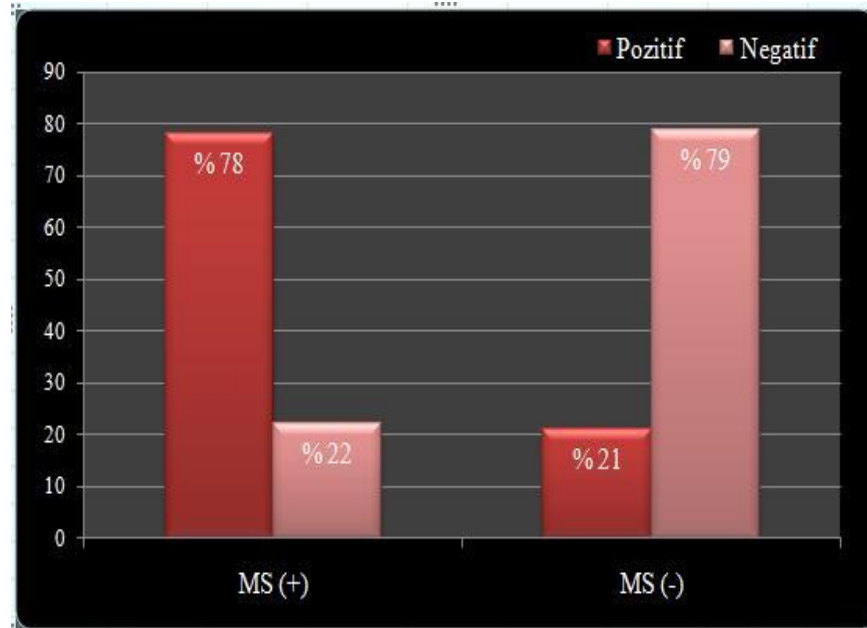
H.pylori ile ilgili olarak dispeptik yakınması olan 200 hastanın gastrik biyopsileri incelenmiş ve *H.pylori* prevalansı % 49.5 (99/200) bulunmuştur. *H.pylori*, MS(+) gruptaki 100 hastanın 78'inde (%78) pozitif, MS(-) grupta ise %21 oranında pozitif saptanmıştır (*Chi-square test*, p<0.01) (Tablo 9 ve Şekil 2).

Ayrıca lojistik regresyon analiz yöntemi ile *H.pylori* infeksiyonunun, metabolik sendrom olma riskini yaklaşık 13 kat arttırdığı gösterilmiştir (OR=13.338, %95 CI: 6.792-26.192, p=0.000).

Tablo 9. MS(+) ve MS(-) hastalarda *H.pylori* prevalansı

Helicobacter Pylori	MS (+) (n=100)	MS (-) (n=100)	p
Pozitif (n, %)	78 (78.0)	21 (21.0)	0.000**
Negatif (n, %)	22 (22.0)	79 (79.0)	

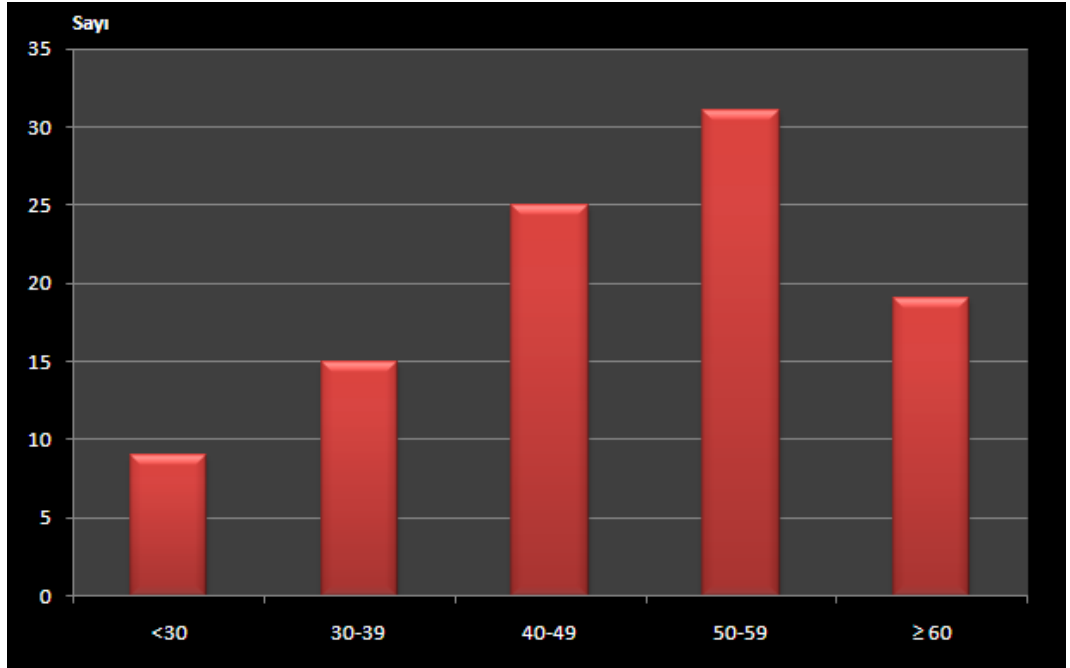
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ (OR=13.338, % 95 CI: 6.792-26.192, p=0.000)



Şekil 2. MS(+) ve MS(-) hastalarda *H.pylori* pozitifliği

H.pylori pozitif (HP(+)) ve *H.pylori* negatif (HP(-)) hastalar demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; HP(+) grupta yaş ortalaması 48.1 ± 12.4

yaş ve grubun %30.3'ü (n:30) erkek, %69.7'si (n:69) kadın hastadır. HP(-) grupta ise yaş ortalaması 46.8 ± 13.9 yaşdır ve hastaların % 32.7 (n:33) erkek, %67.3'ü (n:68) kadındır. Çalışmamızda 60 yaşa kadar *H.pylori* görülme sıklığının yaşa paralel şekilde artmış olduğu, 60 yaş sonrasında ise görülme sıklığının azaldığı saptanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. HP(+) hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

HP(+) gruptaki hastaların %29.3'ü sigara ve %4'ü alkol kullanmaktayken HP(-) grupta bu oranlar %35.6 ve %2'dir. Her iki grupta bulunan hastalar arasında yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı açısından fark bulunmamıştır (*Chi-square test*, $p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. HP (+) ve HP(-) hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	HP (+) (n=99)	HP (-) (n=101)	p
Yaş (yıl) ($\bar{X} \pm SS$)	48.1 \pm 12.4	46.8 \pm 13.9	0.490
Yaş grupları (n, %)			
< 30 (n:22)	9 (40.9)	13 (59.1)	0.424
30-39 (n:34)	15 (44.1)	19 (55.9)	
40-49 (n:54)	25 (46.3)	29 (53.7)	
50-59 (n:51)	31 (60.8)	20 (39.2)	
\geq 60 (n:39)	19 (48.7)	20 (51.3)	
Cinsiyet (n, %)			
Erkek	30 (30.3)	33 (32.7)	0.718
Kadın	69 (69.7)	68 (67.3)	
Sigara (n, %)			
Var	29 (29.3)	36 (35.6)	0.338
Yok	70 (70.7)	65 (64.4)	
Alkol (n, %)			
Var	4 (4.0)	2 (2.0)	0.442
Yok	95 (96.0)	99 (98.0)	

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

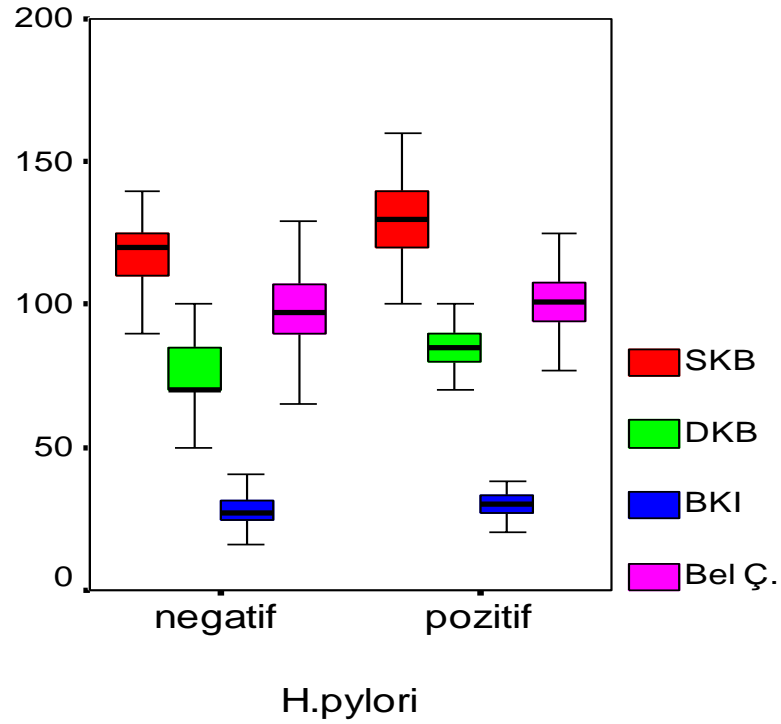
HP(+) 99 hastanın ve HP(-) 101 hastanın kan basınçları ve bel çevreleri ölçülüp, BKİ değerleri hesaplandığında; HP(+) grupta ortalama sistolik kan basıncı 130.6 \pm 17.7 mmHg ve diastolik kan basıncı 83.2 \pm 11.7 mmHg'dır. Bu gruptaki hastaların ortalama BKİ değeri 30.1 \pm 5.2 kg/m² ve ortalama bel çevresi 101.1 \pm 10.6 cm'dir. HP(-) grubun ortalama sistolik kan basıncı 117.2 \pm 15.6 mmHg ve diastolik kan basıncı 74.6 \pm 11.9 mmHg'dır. HP(-) gruptaki hastaların BKİ değeri 27.7 \pm 4.9 kg/m² ve ortalama bel çevresi 98.2 \pm 12.6 cm'dir. HP(+) ve HP(-) gruplar arasında ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı ile BKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (*Student t test*, $p < 0.01$),

ortalama bel çevresi değeriyle *H.pylori* pozitifliği arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (*Student t test*, $p>0.05$) (Tablo 11 ve Şekil 4).

Tablo 11. HP(+) ve HP(-) hastaların antropometrik değerleri

Antropometrik ölçümler	HP (+)	HP (-)	p
	(n=99)	(n=101)	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130.6 ± 17.7	117.2 ± 15.6	0.000**
Diastolik kan basıncı (mmHg)	83.2 ± 11.7	74.6 ± 11.9	0.000**
BKI (kg/m ²)	30.1 ± 5.2	27.7 ± 4.9	0.001**
Bel çevresi (cm)	101.1 ± 10.6	98.2 ± 12.6	0.081

* $p<0.05$ ** $p<0.01$



Şekil 4. HP(+) ve HP(-) hastaların antropometrik değerleri

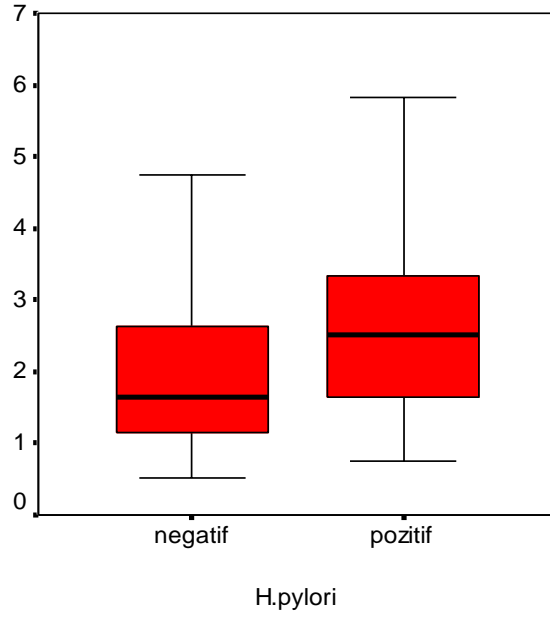
H.pylori pozitif hastalarla (n:99), *H.pylori* negatif (n:101) hastalar AKŞ, insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ve lipid paneli açısından *Student t testi* ve *Mann-Whitney U testi* kullanılarak karşılaştırıldığında; AKŞ (96.2±12.3'e karşı 92.9±9.0 mg/dL, p<0.05), insülin (11.3±5.4'e karşı 8.6±4.5 µU/mL, p<0.01), HOMA-IR (2.72±1.39'a karşı 2.02±1.17, p<0.01) (Şekil 5), VLDL (31.8±25.1'e karşı 25.6±14.3 mg/dL, p<0.05) ve TG (159±125'e karşı 128±71.4 mg/dL, p<0.05) düzeyleri HP(+) grupta anlamlı olarak yüksek ve HDL (46.4±12.1'e karşı 50.1±12.3 mg/dL, p<0.05) düşük bulunmuştur, fakat her iki grup arasında Total Kolesterol (196.2±37.2'ye karşı 193.9±41.4 mg/dL, p>0.05) ve LDL (118±35.8'e karşı 120±34.6 mg/dL, p>0.05) değerleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 12 ve Şekil 6).

Tablo 12. HP(+) ve HP(-) hastaların biyokimyasal değerleri

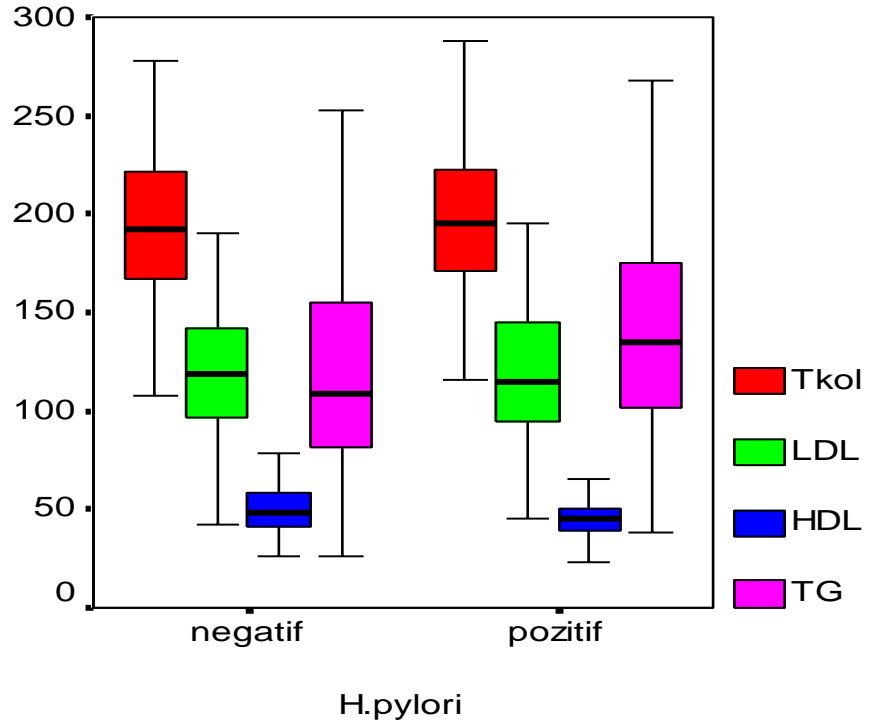
Biyokimyasal ölçümler	HP (+)	HP (-)	p
	(n=99)	(n=101)	
AKŞ (mg/dL)	96.2 ± 12.3	92.9 ± 9.0	0.031*
İnsülin (µU/mL)	11.3 ± 5.4	8.6 ± 4.5	0.000**
HOMA-IR	2.72 ± 1.39	2.02 ± 1.17	0.000**
Total Kolesterol (mg/dL)	196.2 ± 37.2	193.9 ± 41.4	0.682
LDL (mg/dL)	118 ± 35.8	120 ± 34.6	0.696
HDL (mg/dL)	46.4 ± 12.1	50.1 ± 12.3	0.034*
VLDL (mg/dL)	31.8 ± 25.1	25.6 ± 14.3	0.032*
Trigliserid (mg/dL)	159 ± 125	128 ± 71.4	0.032*

* p<0.05

** p<0.01



Şekil 5. HP(+) ve HP(-) hastalarda HOMA-IR düzeyi



Şekil 6. HP(+) ve HP(-) hastalarda serum lipid düzeyleri

5. TARTIŞMA

H.pylori, gastrik mukozada kolonize olan gram negatif, hareketli, mikroaerofilik bir bakteridir ^{2,30}. Dünya nüfusunun %50'sinden fazlasını infekte eden *H.pylori*, infekte kişilerin hemen hepsinde gastrit meydana getirirken, %1-10'unda duodenal veya gastrik ülser, %0.1-3'ünde gastrik kanser ve <%0.001'inde MALT lenfoma gelişimine neden olmaktadır ^{2,4,14,38}.

H.pylori'nin prevalansı, geçiş yolları ve risk faktörlerine ilişkin yapılmış birçok çalışma vardır. *H.pylori* prevalansı gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde %60-80 gibi yüksek oranlarda görülürken, gelişmiş ülkelerde %5-10 oranındadır ⁵. Özellikle batı toplumlarında sosyoekonomik gelişmeye bağlı olarak *H.pylori* görülme sıklığı giderek azalmıştır. *H.pylori* prevalansı birçok çalışmada yaş ile paralellik göstermekte ve hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde; *H.pylori* gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında kazanılmakta ve erişkin dönemde toplumun büyük bir kısmı infekte olmaktadır ^{9,10}. Batı ülkelerinde çocukların %0-5'i infekte iken erişkinlerde bu oran %30-50'dir, fakat ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sosyoekonomik koşulların yetersizliği ve sağlıklı yaşam koşullarının sağlanamaması nedeniyle özellikle yetişkinlerde prevalans oldukça yüksektir ¹¹⁻¹⁶. Tunger ve ark. ¹² 2008 yılında yapmış oldukları araştırmaya göre; ülkemizde 5-10 yaş arası çocukların %60-70'i infekte iken erişkinlerin %85-90'ı infekte durumdadır ^{11,12}.

Longo ve ark.¹¹³ 2007 yılında Kongo'da yaptıkları çalışmada, *H.pylori* %62.4 oranında seropozitif bulunmuş ve hastaların ortalama yaşı 53.4 ± 12.9 yaş hesaplanmıştır. 2008 yılında Eshraghian ve ark.⁹⁰ İran'da 71 hasta ile yapmış oldukları çalışmada ise *H.pylori* seropozitifliği %60.6 oranında ve *H.pylori* pozitif hastaların yaş ortalaması 32.2 ± 14.2 yaş bulmuşlardır.

Ülkemizde 2003 yılında Karaaslan ve ark.¹⁸ tarafından yapılan bir çalışmada 20-29 yaş grubunda *H.pylori* seroprevalansı %85,9 ve 60-69 yaş grubunda ise %88.6 bulunmuştur. 2004 yılında Abasıyanık ve ark.²³ araştırmasında asemptomatik kişilerde serolojik testler ile *H.pylori* seropozitifliği %70 oranında tespit edilmiş ve yaş dağılımına göre; 30-39 yaş aralığında %78, 40-49 yaş aralığında %79, 50-59 yaş aralığında %91, 60-69 yaş aralığında %100 ve 70 yaş üzerinde %80 bulunmuştur. Akin ve ark.¹³ sosyoekonomik koşulların düşük olduğu bir bölgede 25-64 yaş arası 1672 kişi ile yapmış oldukları çalışmada %77.5 *H.pylori* seropozitifliği tespit etmişlerdir. 2005 yılında Aydemir ve ark.⁹¹ histopatolojik yöntem ile *H.pylori* infeksiyon oranını %57.1 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada *H.pylori* pozitif hastaların yaş ortalaması 46.1 ± 10.1 yaş olmakla beraber *H.pylori* negatif hastaların ortalama yaşı ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır. 2006 yılında Aslan ve ark.⁹⁷ yapmış olduğu çalışmada histopatolojik yöntem kullanılarak *H.pylori* %53.4 oranında pozitif bulunmuş ve *H.pylori* pozitif hastaların ortalama yaşı 37 ± 12 yaş olarak hesaplanmıştır. 2009 yılında Küçükazman ve ark.¹²³ da histopatolojik yöntem ile %67 oranında *H.pylori* pozitifliği saptamışlar ve hastaların yaş ortalamasını

51±15 yaş bulmuşlardır. 2010 yılında Gen ve ark.⁹⁴ invaziv yöntemler ile dispeptik yakınması olan 159 hastanın %55.35'inde *H.pylori* infeksiyonu tespit etmişler ve hastaların ortalama yaşını 32.5±7.6 yaş saptamışlardır.

Yapmış olduğumuz çalışmada ise 200 dispeptik şikayeti olan gönüllünün gastrik biyopsileri incelenmiş ve *H.pylori* prevalansı %49.5 bulunmuştur. *H.pylori* pozitif grubun yaş ortalaması 48.1±12.4 yaş ve yaş gruplarına göre tüm hastaları incelediğimizde, 30 yaş altı %40.9, 30-39 yaş arası %44.1, 40-49 yaş arası %46.3, 50-59 yaş arası %60.8, 60 yaş ve üzerinde %48.7 oranında *H.pylori* pozitifliği saptanmıştır (Tablo 10 ve Şekil 3). Hastalarda 60 yaşa kadar prevalans ve yaş paralellik göstermiş, 60 yaşından sonra kolonizasyon oranı azalmıştır. Longo ve ark.¹¹³ yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde 60 yaşa kadar *H.pylori* seropozitifliği yaş ile birlikte artmış, 60 yaş sonrasında *H.pylori* seropozitifliği azalmıştır. GÖR'ün yaşa paralel olarak artışı *H.pylori* sıklığının ileri yaşlarda azalmasına neden olabilmektedir. Ayrıca hastaların başta diyabet olmak üzere mevcut hastalıkları, farklı infeksiyonlar nedeniyle antibiyotik kullanımları, artrit ya da diğer nedenlere bağlı NSAID tedavisi nedeniyle PPI kullanımının artmış olması, fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı çevresel bulaş riskinin azalması, yıllar içerisinde *H.pylori* eradikasyon tedavisinin başarılı olması ve sanitasyon şartlarının düzelmesi de *H.pylori* prevalansının geriatric popülasyonda daha az olmasını açıklayabilmektedir. Ayrıca, *H.pylori* pozitiflik oranında kadın ve erkeklerde istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Gelişmiş ülkelerde yapılmış pek çok çalışmada *H.pylori*, erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde her iki cinstede benzer oranlarda görülmektedir ^{13,90,113,131,146,147}.

Ülkemizde Aydemir ve ark., Aslan ve ark., 2009 yılında Küçükazman ve ark. ve de 2010 yılında Gen ve ark. yapmış olduğu dört çalışmada ^{91,94,97,123} *H.pylori* prevalans değerlerinde yaş ve cinsiyet farklılığı saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da, yaş ve cinsiyet ile *H.pylori* pozitifliği açısından fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10). Bu sonuç, gelişmekte olan bir ülke olduğumuzun bir yansıması olarak yorumlanabilmektedir.

H.pylori tanısında invaziv ve non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır ^{57,59,60}. Literatürdeki birçok epidemiyolojik çalışmada non-invaziv yöntemlerden serolojik testler kullanılmıştır ⁵⁹. Serolojik testler ile ilgili olarak, farklı ELISA kitleri ile farklı sensitivite ve spesifite oranları (%85-92 ve %79-100) bildirilmekte ve 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada, birçok araştırmanın metaanaliz sonuçları değerlendirilerek serolojik testlerde %75 sensitivite ve %79 spesifitesi bulunduğu açıklanmıştır ². Ayrıca çalışmalar, serolojik testlerin negatif prediktif değerinin yüksek, fakat pozitif prediktif değerinin düşük olduğunu göstermektedir ⁵⁵. Serolojik testlerin pozitif olması aktif infeksiyon olduğu anlamına gelmemelidir ⁵⁹. Antikor titresi yavaş düştüğü için tedavi sonrasında (6-12 ay) halen pozitiflik saptanabilmekte ve bu nedenle, tedavi konfirmasyonu için

önerilmemektedir. Ayrıca yaşlılarda zayıf antikor yanıtı olduğu için yalancı negatiflik söz konusu olabilmektedir.

İnvaziv yöntemlerden biri olan histopatolojik incelemede ise, midenin farklı bölgelerinden alınan doku örnekleri incelenerek hem *H.pylori* hem de inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi ve malignite hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. *H.pylori* tanısında histopatolojik tanı yöntemi “altın standart” kabul edilmiştir^{55,64,66}. Sensitivite ve spesifitesi %95’in üzerindedir. Az bakteri varlığında, gastritin yama tarzında olması veya biyopsinin yanlış yerden alınması durumunda yalancı negatiflik söz konusu olabilmektedir. Endoskopinin tecrübesi ve preparatların boyanma teknikleri de tanı açısından oldukça önemlidir⁵⁵.

Yapmış olduğumuz araştırmada altın standart olarak kabul edilen, endoskopik girişim esnasında alınan doku örneklerinin histopatolojik örnekleme tanı amaçlı kullanılmıştır.

H.pylori üreaz, katalaz, SOD, oksidaz, cagA ve vacA genleri ve hareketi sağlayan flagelları gibi daha birçok virülans faktörü ile konakta enfeksiyona neden olmaktadır^{12,30-32}. *H.pylori*'nin gastrik mukozada kolonizasyonu ile öncelikle nötrofil ve monosit infiltrasyonu, sonrasında da diğer lökositler üzerinden proinflamatuvar süreç başlamaktadır⁹¹. Artan sitokinler, uzayan inflamasyon ve bakteriyel faktörlerin direkt etkileri, kronik dönemde insülin direncine neden olmaktadır^{92,94}. Bunun dışında *H.pylori*, insülin salınımını arttıran gastrin

hormonunun düzeyini arttırmakta ve dolaylı yoldan insülin salınımını regüle eden somatostatin düzeyini azaltmaktadır^{90,94,96,97}. Hormonal etkilerin net sonucu olarak insülin düzeyinin arttığı ve periferik dokuda insülinin etkilerine direnç gelişerek insülinin normalden daha az biyolojik etki gösterdiği söylenebilmektedir^{90,91}. Son yıllarda grelin hormonunun *H.pylori* pozitif hastalarda negatif hastalara kıyasla daha düşük seviyede olduğunu ve ayrıca kilo ve iştah ile ilgili olan leptin hormonunun *H.pylori* pozitiflerde arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır^{90,94,98,99}. Literatürde *H.pylori*'nin hormonal etkilerini araştıran birçok çalışma olmasına karşın sitokinler ve inflamatuvar durum ile ilgili oldukça az sayıda araştırma mevcuttur.

İnsülin direnci; insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin veya insülinin hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak ifade edilebilmektedir. Bilindiği gibi İD; MS, diyabet, HT ve dislipidemi gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde yer almaktadır⁸⁹. İD en sık, açlık insülin ve açlık kan şekeri düzeyinin kullanıldığı HOMA formülü ile hesaplanmaktadır^{90,93}.

H.pylori'nin İD için risk faktörü olup olmadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Eshraghian ve ark.⁹⁰ *H.pylori* seropozitifliği ve HOMA-IR arasındaki ilişkiyi araştırılmışlar ve *H.pylori* pozitif hastaları, *H.pylori* negatif hastalar ile karşılaştırdıklarında serum insülin düzeylerini ve HOMA-IR değerlerini daha yüksek saptamışlardır. Gunji ve ark.⁹² 1107 gönüllü ile yapmış oldukları çalışmada, *H.pylori* seropozitifliğini İD olanlarda, İD olmayan gruba kıyasla daha

yüksek oranda bulmuşlardır. 1107 gönüllünün katıldığı bu çalışmada sensitivite ve spesifitesi yaklaşık %85 olan ELISA yönteminin kullanılmış olması (yalancı negatiflik ve/veya pozitifliğe neden olabilmesi nedeniyle) sonuçlarının doğruluğunun tartışılmasına neden olmuştur.

Ülkemizde 2005 yılında Aydemir ve ark.⁹¹ gastrik biyopsi ile *H.pylori* pozitifliğini gösterdikleri çalışmada *H.pylori* pozitif hastalarda, *H.pylori* negatif hastalara kıyasla HOMA-IR değerini daha yüksek bulmuşlardır. 2006 yılında Aslan ve ark.⁹⁷ insulin düzeyi ve HOMA-IR değerini *H.pylori* pozitif hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek saptamışlardır. 2010 yılında da Gen ve ark.⁹⁴ *H.pylori* pozitif hastalarda daha yüksek insulin, HOMA-IR değeri olduğunu ve eradikasyon tedavisi ile insulin ve HOMA-IR değerlerinin azaldığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda *H.pylori* pozitif 99 kişi ile *H.pylori* negatif 101 kişi karşılaştırılmıştır. Hastalarda İD değerlendirmek amaçlı HOMA formülü kullanılmış ve HOMA ≥ 2.5 olan hastalarda İD varlığı kabul edilmiştir. *H.pylori* pozitif grubun AKŞ, insulin düzeyi ve HOMA-IR değerleri, *H.pylori* negatif gruba kıyasla anlamlı düzeyde ($p < 0.001$) yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

H.pylori ve İD arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Gillum ve ark.¹⁴⁸ yapmış oldukları çalışmada *H.pylori* ve İD arasında ilişki olmadığını saptamışlardır. Benzer şekilde Park ve ark.¹⁰⁰ *H.pylori* eradikasyon

tedavisi ile insülin direncinde ve inflamatuvar parametrelerde gerileme olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışma sonuçlarının farklı olmasındaki en büyük etken, çalışma gruplarının az sayıda hasta ile yapılmış olması ve alkol, sigara kullanımı, diyet ve aktivite alışkanlıkları gibi bağımsız faktörlerin de İD'yi etkilemeleridir. Bu kadar fazla etkenin olduğu bir durumda İD'yi sadece *H.pylori* enfeksiyonu ile açıklamak oldukça zordur.

İD tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu haline gelen metabolik sendromun patogenezinde rol almaktadır ¹⁰¹. MS; abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi risk faktörlerin birarada bulunması ile karakterize bir tablodur ¹¹⁰. İlk kez 1923 yılında tarif edilen, daha sonra 1998 yılında WHO tarafından “*Metabolik Sendrom*” olarak isimlendirilen bu sendrom için farklı tanımlamalar yapılmaktadır ^{102,103}.

İdeal bir MS tanımlaması; kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gelişimi için risk oluşturan, benzer genetik ve çevresel etkenlerle ortaya çıkan faktörleri taşıyan bireyleri yeterince tanımlamalı ve hem günlük pratikte hem de klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda eşdeğer yeterlik ve işlevsellikte kullanılabilmelidir ¹⁴⁹. Klinik uygulamada bir tanı aracının basit, kolay uygulanabilir ve maliyet-etkin olması gerektiği göz önüne alındığında ATP III, IDF ve AHA/NHBI metabolik sendrom tanımlamaları bu tarife uygun gibi

görünmektedir, çünkü bu tanımlamalar klinik pratikte sık ve kolay değerlendirilebilen tanı kriterlerine dayanmakta ve birçok epidemiyolojik çalışmada gösterildiği üzere hem kardiyovasküler hastalığı hem de tip 2 diyabeti yeterince predikte edebilmektedir.

Tanımlamalardan biri olan ATP III kriterlerinde metabolik risk faktörlerinin gruplanması benimsenmiş ve tek bir faktör yerine üç ile beş faktörün varlığı temel alınmıştır. Bunlar abdominal obezite, yüksek TG, düşük HDL, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozudur. Kardiyometabolik riski öngörmede bel çevresi sınır değerleri, erkekler için >102cm ve kadınlar için >88cm olarak önerilmiş fakat bazı bireylerin ya da etnik grupların (örneğin Asyalılar) bu eşik değerlerin altında dahi MS gelişimine duyarlı oldukları ifade edilmiştir. Ayrıca ATP III, diyabet veya birden çok risk faktörü olan hastalarda ASKH gelişme riski yüksek bulunduğundan, insülin bağımlı olmayan diyabet varlığında MS tanısına izin vermiştir.

MS ile ilgili tanı için farklı kriterlerin kullanılması ve de epidemiyolojik çalışmaların düzeni, örneklem seçimi, yaş ve cinsiyet dağılımından kaynaklanan bazı farklılıklar nedeniyle genel bir prevalans değeri vermek mümkün olmamaktadır. Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve ATP III kriterlerinin kullanıldığı NHANES III, Amerika Birleşik Devletleri'nde MS prevalansını %23.7 olarak bildirmiş ve kadın ile erkeklerin prevalans değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğunu belirtmiştir¹⁰⁴. Avrupa'da yapılmış MS

sıklığını araştıran farklı kriterlerin ve tanımlamaların kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda prevalans değerleri ile ilgili genel bir değerlendirme yapmak gerekir ise, Avrupa nüfusunun yaklaşık 1/4'ünde MS olduğu söylenebilmektedir ¹⁵⁰.

Prevalans değerlerindeki değişkenliğe rağmen çalışmalardan benzer çıkan tek sonuç MS sıklığının yaşla birlikte artıyor olmasdır. Yaşla birlikte MS prevalansında görülen artışı yine yaşa bağlı olarak yükselen kan basıncı ve glukoz değerleri ile açıklamak mümkündür ¹⁵¹. Örneğin Fransa'da MS prevalansı 30-39 yaş grubunda <%5.6 iken 60-64 yaş grubunda %17.5'e çıkmaktadır ¹⁵². Benzer Şekilde Amerika'da NHANES III verilerine göre 20-29 yaş grubunda %7 olan MS prevalansı, 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır ¹⁰⁴. Gunji ve ark. ¹¹⁰, Nabipour ve ark. ¹⁰⁸ ve Longo ve ark. ¹¹³ yapmış oldukları çalışmalarda da MS prevalansının yaş ile arttığı gösterilmiştir.

Ülkemizde ise MS ile ilgili yapılmış iki büyük çalışma olan TEKHARF ¹⁰⁶ ve METSAR ¹⁰⁷ araştırmalarında Avrupa ve Amerika'daki verilerle benzer Şekilde MS sıklığının yaş ile birlikte arttığı grlmştir. Örneğin METSAR'a göre; MS prevalansı erkeklerde 20-29 yaş arasında %10.7 iken, 70 yaş üzerinde bu oran %49'a ulaşmaktadır. Kadınlarda ise 20-29 yaş arasında %9.6 oranında görülen MS, 60-69 yaş aralığında %74.6 gibi ciddi oranlara ulaşmaktadır. Ayrıca TEKHARF ve METSAR araştırmalarının sonuçlarında, kadın cinsiyette erkek cinsiyete kıyasla daha yüksek oranda MS geliştiği tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise ATP III kriterlerine göre 100 MS'li hasta ve 100 MS olmayan hasta incelendiğinde, hastaların büyük bir bölümü 40 yaş ve üzerindedir (Şekil 1). Toplam 200 hastayı yaş gruplarına göre sınıflandırdığımızda; 30 yaş altındaki hastaların %13.6'sında, 30-39 yaş aralığındaki hastaların %26.5'inde, 40-49 yaş aralığındaki hastaların %59.3'ünde, 50-59 yaş aralığındaki hastaların %62.7'sinde ve 60 yaş ve üzeri hastaların %61.5'inde metabolik sendrom mevcuttur. Ayrıca, MS olan hastaların ortalama yaşı (51.5 ± 10.4 yaş), MS olmayanlardan istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5). Cinsiyet açısından bakıldığında çalışmamızda kadın cinsiyet daha fazla (%68.5) orandadır. MS olan ve olmayan her iki grup, cinsiyet farklılığı açısından karşılaştırıldığında, MS olma açısından cinsiyet farklılığı saptanmamıştır (Tablo 5). Bu sonuç, son yıllarda erkek cinsiyette de giderek artan sedanter yaşam ve onun getirdiği obezite ile yaşlanmaya bağlı olabilir.

Ayrıca araştırmamızda MS olanlar, MS olmayan grup ile karşılaştırılmış; MS komponentlerinden sistolik-diastolik kan basıncı değerleri, BKİ ve bel çevresi ölçümleri MS olan grupta daha yüksek ($p < 0.001$) saptanmıştır (Tablo 7). Yapılmış olan diğer çalışmalara benzer şekilde metabolik sendromlu hastalarda AKŞ, insulin ve HOMA-IR ile, TC, LDL, VLDL ve TG istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ve HDL düşük ($p < 0.01$) bulunmuştur (Tablo 8).

MS, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, İD zemininde gelişen genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktörlerin neden olduğu heterojen bir

hastalıktır. MS'e neden olabilen infeksiyon ajanlarından biri de *H.pylori*'dir. *H.pylori* ile ilgili metabolik sendromlu hastalarla yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda *H.pylori*'nin neden olduğu insulin direncinin MS'e sebep olduğu bildirilmiştir.

H.pylori ve MS ilişkisi net olarak açıklanamazsa, *H.pylori* infeksiyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin ve CRP, anjiotensinojen, serbest yağ asitleri ve leptin hormonunun salınım dengesi bozulmakta, reaktif oksijen radikalleri birikmeye başlamaktadır. Bozulan sitokin dengesi ve uyarılan makrofajlar aracılığıyla subklinik kronik inflamasyon oluşmaktadır. Bu tablonun, periferik dokularda insuline karşı yanıtızsızlık ve sonrasında MS'e neden olduğu şeklinde açıklamalar yapılmaktadır^{90,92,94,110,111}.

Nabipour ve ark.¹⁰⁸ çalışmasında, ATP III kriterlerine göre MS kabul edilen hastalarda, MS olmayanlara göre *H.pylori* seropozitifliği daha fazla bulunmuştur. Gunji ve ark.¹¹⁰ Japon kriterlerine göre MS kabul edilen hastaları, MS olmayan grup ile karşılaştırmış ve MS pozitif grupta *H.pylori* seropozitiflik oranını, MS negatif gruba kıyasla ($p<0.001$) daha fazla bulmuşlardır. Ayrıca MS pozitif olanlarda, metabolik sendrom tanı kriterlerinden BKI, bel çevresi, ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları, laboratuvar parametrelerinden AKŞ, TG, LDL istatistiksel olarak daha yüksek ve HDL daha düşük bulunmuştur.

Longo ve ark.¹¹³ *H.pylori* seropozitiflerin, *H.pylori* seronegatiflere kıyasla daha yüksek sistolik ve diastolik kan basıncına, daha geniş bel çevresine, daha fazla TG, TC ve daha düşük HDL düzeyine sahip oldukları saptamışlardır. Ayrıca *H.Pylori* pozitif hastalarda eradikasyon tedavisi sonrasında kan basıncı, TC ve AKŞ değerlerinde tedavi öncesine göre gerileme bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, metabolik sendromlu hastalarda *H.pylori* pozitiflik oranı araştırılmıştır. 100 MS'li hasta, 100 MS olmayan hasta ile karşılaştırılmış ve MS olan grupta *H.pylori* prevalansı %78 oranında bulunmuştur (Tablo 9 ve Şekil 2). Ayrıca lojistik regresyon analiz yöntemi ile *H.pylori* infeksiyonunun, MS olma riskini yaklaşık 13 kat arttırdığı gösterilmiştir (OR=13.338, %95 CI: 6.792-26.192, p=0.000). Araştırmamızda *H.pylori* pozitif kişiler *H.pylori* negatif kişilerle karşılaştırılmış ve pozitif grupta MS komponentlerinden sistolik ve diastolik kan basıncı ve BKİ anlamlı düzeyde (p<0.05) daha yüksek saptanmıştır (Tablo 11). Bu verilere paralel şekilde *H.pylori* pozitif grupta, AKŞ ve insulin düzeyleri ile HOMA-IR değerleri daha yüksek (p<0.05) bulunmuştur (Tablo 12).

MS komponentlerinden biri olan dislipidemi, İD'nin iyi bir yansımasıdır. *H.pylori*'nin neden olduğu kronik inflamasyona bağlı gelişen İD ve İD nedeniyle ortaya çıkan dislipidemiye araştırılan birçok çalışma vardır. Küçükazman ve ark.¹²³ *H.pylori* pozitiflerde TC ve LDL değerlerini, *H.pylori* negatif hastalara kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca hastaların biyopsi materyalleri Sydney Skorumuna sistemine göre incelenmiş ve gastrit derecesi ile LDL düzeyi arasında

pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada TG ve HDL-C arasında farklılık bulunmamıştır. Sung ve ark.¹²⁵ *H.pylori* IgG pozitif olan hastalarda daha yüksek TC, LDL, TG ve daha düşük HDL düzeyleri rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Gen ve ark.⁹⁴ histolojik yöntem ile *H.pylori* pozitifliği saptadıkları hastalarda TC, LDL ve TG değerlerini, *H.pylori* negatif hastalara kıyasla daha yüksek ve HDL değerini daha düşük bulmuşlardır.

Son yıllarda özellikle *H.pylori* seropozitifliğinin düşük HDL düzeyi ile ilişkili olduğunu ve eradikasyon tedavisi ile HDL düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. 2001 yılında Hoffmeister ve ark.¹²¹, 2002 yılında Takashima ve ark.¹²⁷ ve 2007 yılında Longo ve ark.¹¹³ *H.pylori*'nin düşük HDL düzeyine neden olduğunu gösterirken, 2002 yılında Elizalde ve ark.¹⁴⁷, 2006 yılında Ando ve ark.¹²⁸, 2007 yılında Longo ve ark.¹¹³, ülkemizde 2005 yılında Kanbay ve ark.¹²⁶ ve 2010 yılında Gen ve ark.⁹⁴ başarılı şekilde yapılmış olan *H.pylori* eradikasyon tedavisinden sonra hastaların HDL düzeylerinde artış saptamışlardır.

Yapmış olduğumuz araştırmada ise *H.pylori* pozitif hastalar, negatif olan hastalarla karşılaştırıldığında, *H.pylori* pozitiflerde TG ve VLDL daha yüksek, HDL daha düşük iken, TC ve LDL açısından fark bulunmamıştır (Tablo 12).

Metabolik sendromun komponentlerinden biri olan obezite tüm dünyada hızla ciddi bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Ülkemizdeki yüksek obezite

prevalansı, dünyadaki diğer örneklere benzer şekilde MS epidemisiyle paralel seyretmektedir. Ülkemizde 2008 verilerine göre obezite prevalansı %30.4'tür¹⁵³.

Obezlerde *H.pylori* infeksiyonunu ve prevalansını araştıran birçok çalışma vardır. Longo ve ark.¹¹³ *H.pylori* seropozitif kişilerde, *H.pylori* seronegatif kişilere kıyasla daha yüksek BKI değeri ve bel çevresi ölçümü saptamışlardır. Arslan ve ark.¹¹¹ obez ve non-obez gönüllüler ile yapmış olduğu çalışmada, obez grupta *H.pylori* prevalansını daha yüksek bulmuşlardır. Perdichizzi ve ark.¹⁵⁴ da benzer sonuçları içeren bir çalışma yayınlamışlardır. 2001 yılında Renshaw ve ark.¹⁵⁵ morbid obezite nedeniyle Roux-en-Y gastrik bypass cerrahisi uygulanan hastaları kontrol grubu ile karşılaştırmış ve gastrik bypass cerrahisi yapılan hastalarda *H.pylori* pozitifliğinin daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Kyriazanos ve ark.¹⁵⁶ 2002 yılında yapmış oldukları araştırmada, *H.pylori* ve obezite arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir, fakat bu çalışmada BKI >25 kg/m² olan hastalar “obez” kabul edildiği için çalışma sonucunun doğruluğu tartışmalı bulunmuştur. Ioannou ve ark.¹¹⁸, Aslan ve ark.⁹⁷, Eshraghian ve ark.⁹⁰ ve Gen ve ark.⁹⁴ *H.pylori* seropozitifliği ile BKI arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalarını yayınlamışlardır.

Bizim araştırmamızda ise, genel hasta popülasyonun obezite prevalansı %45 (n:90)'dir. *H.pylori* pozitif hastaların ortalama BKI 30.1±5.2 kg/m² iken, *H.pylori* negatif hastaların ortalama BKI 27.7±4.9 kg/m² dir ve bu fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 11). *H.pylori* pozitif hastaların %56.6'sı (n:56) obez iken, *H.pylori* negatif hastaların %33.7'si (n:34) obez saptanmıştır ($p<0.05$). Araştırmamızda bel çevresi ölçümleri ile *H.pylori* pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır, fakat ATP III kriterlerine göre kadın ve erkeklerin bel çevresi ölçümlerini değerlendirdiğimizde; *H.pylori* pozitif hastaların %81'i ve *H.pylori* negatif hastaların %63.4'ü kriterlerin üzerinde ölçümlere sahip bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuç olarak gruplar arasında bel çevresi açısından *oransal olarak* fark saptanmıştır.

ATP III kriterlerine göre, MS komponentlerinden biri olan diyabet ve *H.pylori* ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır ¹²². Diyabetiklerde *H.pylori* prevalansının daha fazla olduğunu gösteren araştırmalar olduğu gibi prevalans artışı olmadığını belirten araştırmalar da mevcuttur.

Araştırma sonuçlarındaki bu farklılık, hasta gruplarının homojen olmaması, çalışmalarda kullanılan tanı yöntemlerinin farklı olması, hastalık süresinin değişken olması, çalışmalarda farklı dışlama kriterlerinin kullanılması gibi birçok nedene bağlanabilir. Örneğin İtalya'da yapılmış olan bir çalışmaya göre ¹⁵⁷ diyabet süresi uzadıkça *H.pylori* enfeksiyon sıklığı artmakta, fakat İspanya'da yapılmış olan bir çalışmaya göre de diyabet süresi uzadıkça *H.pylori* sıklığı azalmaktadır ¹²⁹.

Diyabetiklerde hastalık ile ilişkili gastrik motilitede azalma, gastroparezi nedeniyle mide boşalmasında uzama, buna bağlı bakteriyel aşırı çoğalma ve diyabete bağlı olarak hücrel ve humoral immunitede meydana gelen değişiklikler nedeniyle *H.pylori*'nin daha sık görüldüğü belirtilmektedir ^{122,129-135}. Fakat diyabete bağlı mikroanjiopati nedeniyle gastrik mukozanın kanlanması ve beslenmesinde oluşan bozulma, aklorhidri ve azalan hipoklorik asid nedeniyle *H.pylori*'nin diyabetiklerde daha az oranda görüldüğünü de belirten birçok araştırma vardır ^{122,158}. Ayrıca, özellikle Tip 1 diyabetiklerde otoimmün endokrin hastalıkların daha sık görülmesine bağlı olarak pernisiyöz anemi, kronik atrofik gastrit sıklığının artmış olduğu ve bu sebeple oluşan hipoklorhidrinin etkisiye *H.pylori* prevalansının azaldığı bildirilmiştir ^{122,124,129,130,136-140}.

Son 15 yılda İtalya'da bu konu ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. 1996 yılında Perdichizzi ve ark. ¹⁵⁴ çalışmasında *H.pylori*, diyabetik hastalarda daha sık görülmüştür. 1998 yılında Gasbarrini ve ark. ¹⁵⁷ ve 2000 yılında Dore ve ark. ¹³⁰ yapmış olduğu çalışmalarda da, *H.pylori* seropozitiflik oranı diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 2007 yılında Bener ve ark. ¹³⁴ ve 2010 yılında Devrajani ve ark. ¹³¹ daha önce yapılmış olan çalışmalara benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Demir ve ark. ¹²⁹ ve Xia ve ark. ¹³⁹ dispeptik yakınmaları olan diyabetik hastaları nondiyabetik hastalar ile karşılaştırmışlar ve her iki grup arasında *H.pylori* pozitifliği açısından anlamlı farklılık (p:0.57) saptamamışlardır.

Anastasios ve ark.¹³⁶ histolojik olarak *H.pylori* prevalansı araştırdıkları çalışmalarında diyabetik ve non-diyabetik hastalarda *H.pylori* pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Genel olarak incelendiğinde diyabetik hastalarda, *serolojik yöntem* ile *H.pylori* pozitifliği ve diyabet arasındaki ilişkiyi araştırılan alışmalarda^{130,131,134} yüksek oranlarda ilişki gösterilmiş, fakat *histopatolojik tanı yönteminin* kullanıldığı alışmalarda^{129,136} tam tersi sonuçlar elde edilmiřtir¹³⁶⁻¹³⁹. Bu farklılık, kullanılan tanı yönteminin spesifitesi ve sensitivitesi ile ilgili olduğu kadar gastrik biyopsinin midenin hangi bölgesinden ve kaç kez alındığı, diyabet süresi, diyabete bağlı komplikasyon gelişip gelişmediği ve kişilerin kullanmakta olduğu ilaçlarla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda bu ve benzeri problemler öngörülerek histopatolojik tanı yöntemi kullanılmış ve bilinen diyabet tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda bozulmuş açlık glukozu olan ve bu nedenle OGTT yapılmış hastalardan 6 tanesi tip 2 diyabet tanısı almış ve yaşam tarzı değişikliliği ile birlikte medikal tedavileri planlanmıştır.

6. SONUÇLAR

H.pylori tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de ciddi bir sağlık sorundur. *H.pylori*, dünya nüfusunun %50'sinden fazlasını etkilemekte ve prevalansı, gelişmişlik düzeyleri ve yaşa göre ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizde 2003 yılında yapılmış çalışmalarda *H.pylori* prevalansı yaklaşık olarak %70 iken, 2010 yılında yapılmış olan bir çalışmada *H.pylori* prevalansı %55.3 bulunmuştur. Yıllar içerisinde *H.pylori* prevalansının azalması; sanitasyon şartlarının düzelmesi, tedavi başarısı, sosyoekonomik koşulların düzelmesi ve eğitim düzeyinin artması ile açıklanabilir.

Tanı amaçlı kullanılan invaziv ve non-invaziv birçok yöntem olsada, tüm yöntemler içerisinde, altın standart tanı yöntemi *histopatolojik inceleme* kabul edilmiştir. Fekal-oral ve oral-oral yollar ile bulaşan *H.pylori*'nin eradikasyon tedavisi için en az iki antibiyotik içeren çoklu tedavi rejimleri uygulanmaktadır, fakat *H.pylori* kullanılan birçok antibiyotiğe direnç geliştirebilmektedir.

Gastrointestinal sistemde en sık gastrite neden olan *H.pylori* ayrıca gastrik ve duodenal ülser, gastrik kanser ve gastrik MALT lenfoma gibi ciddi hastalıklara da neden olmaktadır. Son yıllarda *H.pylori*'nin vücutta çeşitli hastalıklarla da ilgili olduğu bildirilmiştir. *H.pylori* ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıkların başında metabolik sendrom, insulin direnci, diyabetes mellitus, DEA, ITP, migren ve tirodit gelmektedir. Bu hastalıklardan biri olan metabolik sendrom insulin

direnci zemininde gelişen genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktörlerin neden olduğu heterojen bir hastalıktır. MS’de abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyometabolik risk faktörleri bir arada bulunmaktadır. MS prevalansı tüm dünyada hızla artmakta ve MS ciddi bir sorun haline gelmektedir.

İki önemli toplum sorunu olan *H.pylori* ve metabolik sendrom ile ilgili non-invaziv tanı yöntemleri kullanılarak yapılmış çalışmaların ortak sonucu metabolik sendromlu hastalarda *H.pylori* prevalansının daha yüksek olmasıdır. Ayrıca MS etyopatogenezinin sorumlu tutulan insülin direnci ile *H.pylori* arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma vardır. İnvaziv yöntemlerin de kullanıldığı bu araştırmaların çoğundan benzer çıkan tek sonuç, *H.pylori* pozitif hastalarda insülin direncinin daha fazla olmasıdır.

Yapmış olduğumuz çalışmada metabolik sendromlu hastalarda *H.pylori* prevalansını araştırdık ve bu çalışmada altın standart tanı yöntemi kabul edilen histopatolojik incelemeyi kullanarak yalancı negatiflik ve/veya pozitiflik ihtimalini en aza indirdik. Çalışmamızın sonuçlarına göre;

MS prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır. MS pozitifliği cinsiyet ve sigara-alkol kullanımından etkilenmemektedir. MS olan grupta, ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları, BKİ ve bel çevresi ölçümleri MS olmayanlara kıyasla

daha yüksektir ($p<0.001$). Ayrıca MS'li grupta AKŞ, insulin ve HOMA-IR değerleri ile TC, LDL, VLDL ve TG daha yüksek ve HDL daha düşüktür.

MS olan ve olmayan toplam 200 hastaya endoskopi yapılmış ve *H.pylori* pozitifliği araştırılmıştır. Çalışmadaki hasta popülasyonunda *H.pylori* pozitifliği %49.5'tir. MS olan grupta *H.pylori* %78 oranında pozitif iken, MS olmayan grupta bu oran %21'dir ($p<0.001$). Ayrıca *H.pylori* enfeksiyonu, MS olma riskini yaklaşık 13 kat arttırmaktadır.

H.pylori prevalansı 60 yaşa kadar artmakta, 60 yaş sonrası azalmaktadır. Yaş, cinsiyet ve sigara-alkol alışkanlığı *H.pylori* pozitifliğini etkilememektedir. *H.pylori* pozitif hastaların ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları ile BKİ değerleri, *H.pylori* negatif hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bel çevresi ölçümü ile *H.pylori* pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır, fakat hastaları ATP III kriterlerine göre değerlendirdiğimizde *H.pylori* pozitif hastaların oransal olarak bel çevresi ölçümleri daha yüksek bulunmuştur. Laboratuvar değerleri incelendiğinde; *H.pylori* pozitif hastalarda AKŞ, insulin, HOMA-IR ve TG, VLDL değerleri daha yüksek ve HDL değeri daha düşüktür, fakat *H.pylori* pozitifliği ile TC ve LDL düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Günümüzde diyabet, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, obezite gibi kronik hastalıklara sahip birçok hasta ile karşılaşmaktayız. Farklı nedenler ile hekime başvuran hastaların büyük bir kısmı metabolik sendrom kriterlerine göre

değerlendirildiğinde, MS prevalansının azımsanmayacak kadar fazla olduğunu görmekteyiz.

Toplumda oldukça yüksek oranlarda görülen *H.pylori* ve metabolik sendrom, birbiriyle son derece ilişkili olan, kronik seyirli, mortalite ve morbidite riski taşıyan iki hastalıktır. Bu iki hastalığın tanısı oldukça kolay, fakat tedavileri zor ve multidisiplinerdir.

Bilindiği gibi üst gastrointestinal sistem şikayetleri ile başvuran, 45 yaş altında, alarm semptomları olmayan hastalarda “test ve tedavi” protokolü uygulanmaktadır. Fakat *çalışmamızın sonuçlarına göre*; üst gastrointestinal sistem şikayetleri ile başvuran özellikle 40 yaş üzerindeki hastaların, metabolik sendrom yönünden de değerlendirilmesi önemlidir. Bu hastaların üst gastrointestinal sistem şikayetlerinin *H.pylori* ile ilişkisinin tespiti ve *H.pylori* pozitif hastalarda eradikasyon tedavisi, *H.pylori* ile ilgili üst gastrointestinal sistem hastalıkları ve metabolik sendrom yönünden (dual) yararlı sonuçlar ortaya koyabilir. Metabolik sendromlu hastalarda daha fazla oranda *H.pylori* pozitifliği olduğunun bilinmesi, özellikle tanı, tedavi ve takip aşamalarında hastaya yaklaşım açısından yönlendirici olabilir.

Literatürde *H.pylori* ve insulin direnci ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda serolojik testler, ve histopatolojik tanı yöntemi kullanılmıştır. Fakat, *H.pylori* ve MS ilişkisini araştıran çalışmalarda sadece

serolojik yöntemler kullanılmıştır. Bizim çalışmamız, metabolik sendromlu hastalarda histopatolojik tanı yöntemi ile *H.pylori* pozitifliğinin belirlendiği ve MS ile *H.pylori* ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Ancak *H.pylori* ve MS arasındaki ilişkinin ortaya konması ve araştırılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.
2. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1597-604.
3. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Oct;10(4):720-41.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Feb;16(2):167-80.
5. Goodman KJ. Transmission of *Helicobacter pylori* among sibling *Lancet* 2000;355:358-362.
6. Dzierzanowska-Fangrat K, Rozynek E, Celinska-Cedro D, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Sep;26(3):230-4.
7. Al-Qurashi AR, El-Morsy F, Al-Quorain AA. Evolution of metronidazole and tetracycline susceptibility pattern in *Helicobacter pylori* at a hospital in Saudi Arabia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Mar;17(3):233-6.
8. Toracchio S, Marzio L. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in central Italy during the years 1998-2002. *Dig Liver Dis*. 2003 Aug;35(8):541-5.

9. Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Apr;54(4):259-61.
10. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):205-14.
11. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007 Oct;12 Suppl 1:1-3.
12. Tunger O. *Helicobacter pylori* infections. *Turkish Journal of Infection*. 2008;22(2):107-15.
13. Akin L, Tezcan S, Hascelik G, Cakir B. Seroprevalence and some correlates of *Helicobacter pylori* at adult ages in Gulveren Health District, Ankara, Turkey. *Epidemiol Infect*. 2004 Oct;132(5):847-56.
14. Salih BA. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: the burden for how long? *Saudi J Gastroenterol*. 2009 Jul-Sep;15(3):201-7.
15. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter*. 2009 Sep;14 Suppl 1:1-7.
16. Sen C. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Turkish population living in Germany. *Turk J Gastroenterol* 1996;7:61-64.
17. Ozden A, Dumlu Ş, Dönderici Ö, ve ark. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji*. 1992;4:665-8.

18. Karaaslan H, Bektaş M, Soykan I, Bozkaya H. Türkiye’de gönüllü kan donörlerinde Helikobakter pylori seroprevalansı. Turk J Gastroenterol 2003;14 Suppl 1:SB03/1.
19. Gomes B, Martinis E. The significance of Helicobacter pylori in water, food and environmental samples. Food Control. 2004; 15:397-403.
20. Kato S, Fujimura S, Udagawa H, et al. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains in Japanese children. J Clin Microbiol. 2002 Feb;40(2):649-53.
21. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen NL. Are genetic influences on peptic ulcer dependent or independent of genetic influences for Helicobacter pylori infection? Arch Intern Med. 2000 Jan 10;160(1):105-9.
22. Yilmaz E, Dogan Y, Gurgoze MK, Unal S. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection among children and their parents in eastern Turkey. J Paediatr Child Health. 2002 Apr;38(2):183-6.
23. Abasiyanik MF, Tunc M, Salih BA. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of Helicobacter pylori infection in Turkish asymptomatic subjects. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Nov;50(3):173-7.
24. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am. 1993 Mar;22(1):5-19.

25. Wirth HP, Yang M, Peek RM, Tham KT, Blaser MJ. Helicobacter pylori Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology*. 1997 Oct;113(4):1091-8.
26. Thoreson AC, Hamlet A, Celik J, et al. Differences in surface-exposed antigen expression between Helicobacter pylori strains isolated from duodenal ulcer patients and from asymptomatic subjects. *J Clin Microbiol*. 2000 Sep;38(9):3436-41.
27. Sheu BS, Yang HB, Yeh YC, Wu JJ. Helicobacter pylori colonization of the human gastric epithelium: a bug's first step is a novel target for us. *J Gastroenterol Hepatol*. Jan;25(1):26-32.
28. Alm RA, Ling LS, Moir DT, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen Helicobacter pylori. *Nature*. 1999 Jan 14;397(6715):176-80.
29. Köksal F. Helicobacter pylori. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002.
30. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.
31. Hocker M, Hohenberger P. Helicobacter pylori virulence factors--one part of a big picture. *Lancet*. 2003 Oct 11;362(9391):1231-3.
32. Dunn B. Pathogenesis mechanisms of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):43-57.

33. Kostrzynska M, Betts JD, Austin JW, Trust TJ. Identification, characterization, and spatial localization of two flagellin species in *Helicobacter pylori* flagella. *J Bacteriol.* 1991 Feb;173(3):937-46.
34. Rieder G, Merchant JL, Haas R. *Helicobacter pylori* cag-type IV secretion system facilitates corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian gerbils. *Gastroenterology.* 2005 May;128(5):1229-42.
35. Ribeiro ML, Godoy AP, Benvengo YH, Mendonca S, Pedrazzoli J. Clinical relevance of the cagA, vacA and iceA genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian clinical isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003 May 25;36(3):181-5.
36. Hatakeyama M, Brzozowski T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2006 Oct;11 Suppl 1:14-20.
37. Sozzi M, Tomasini ML, Vindigni C, et al. Heterogeneity of cag genotypes and clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *J Lab Clin Med.* 2005 Nov;146(5):262-70.
38. Correa P, Piazuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis.* 2008 Jul;40(7):490-6.
39. Saribasak H, Salih BA, Yamaoka Y, Sander E. Analysis of *Helicobacter pylori* genotypes and correlation with clinical outcome in Turkey. *J Clin Microbiol.* 2004 Apr;42(4):1648-51.
40. Safak B, Ciftci IH, Dilek FH, et al. Prevalence of cagA and vacA genotypes of *Helicobacter pylori* isolated from Turkish patients with

- active or non-active chronic gastritis. *Scand J Infect Dis*. 2010 Jul;42(6-7):435-8.
41. Nagiyev T, Yula E, Abayli B, Koksal F. Prevalence and genotypes of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens from patients with gastroduodenal pathologies in the Cukurova Region of Turkey. *J Clin Microbiol*. 2009 Dec;47(12):4150-3.
 42. Furuta T, Delchier JC. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter*. 2009 Sep;14 Suppl 1:29-35.
 43. Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatino B, et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol*. 2000 Jun;182(11):3210-8.
 44. Costa AC, Figueiredo C, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2009 Sep;14 Suppl 1:15-20.
 45. Mario MDE, Leif PA. Inflammation, Immunity, and Vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2009;14 Suppl 1:21-28.
 46. Scholte GH, van Doorn LJ, Cats A, et al. Genotyping of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded gastric biopsy specimens: relation to histological parameters and effects on therapy. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jul;97(7):1687-95.
 47. Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, et al. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol*. 2001 Feb;158(2):647-54.

48. Cover TL. The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol*. 1996 Apr;20(2):241-6.
49. Cover TL, Cao P, Lind CD, Tham KT, Blaser MJ. Correlation between vacuolating cytotoxin production by *Helicobacter pylori* isolates in vitro and in vivo. *Infect Immun*. 1993 Dec;61(12):5008-12.
50. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori vacA*. *J Clin Microbiol*. 1998 Sep;36(9):2597-603.
51. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori iceA*, *cagA*, and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol*. 1999 Jul;37(7):2274-9.
52. Yamazaki S, Yamakawa A, Okuda T, et al. Distinct diversity of *vacA*, *cagA*, and *cagE* genes of *Helicobacter pylori* associated with peptic ulcer in Japan. *J Clin Microbiol*. 2005 Aug;43(8):3906-16.
53. Zhou W, Yamazaki S, Yamakawa A, et al. The diversity of *vacA* and *cagA* genes of *Helicobacter pylori* in East Asia. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004 Jan 15;40(1):81-7.
54. Yılmaz Y. *Helicobacter pylori* Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:182-186.
55. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1808-25.

56. 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 Jun;56(6):772-81.
57. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Mar;16 Suppl 1:16-23.
58. Benan K, Cansel T. *Helicobacter pylori*'de Tedavi ve Direnç. *Güncel Gastroenteroloji* 2008;12/3:141-145.
59. Yaşar N, Esen A. Günümüzde Helikobakter pilori Enfeksiyonu Teşhisinde Kullanılan Testlerin Üstünlükleri ve Zaafları. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi*. 2010;1(2):37-40.
60. Monteiro L, Oleastro M, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2009 Sep;14 Suppl 1:8-14.
61. Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis*. 2001;19(2):116-22.
62. Ozdemir E, Karabacak NI, Degertekin B, et al. Could the simplified (14)C urea breath test be a new standard in noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection? *Ann Nucl Med*. 2008 Aug;22(7):611-6.
63. Gomollon F, Ducons JA, Santolaria S, et al. Breath test is very reliable for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in real clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2003 Sep;35(9):612-8.
64. Emel Ö. Diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008;50:60-64.

65. Buyukbaba-Boral O, Kucuker-Ang M, Aktas G, Issever H, Ang O. HpSA fecoprevalence in patients suspected to have *Helicobacter pylori* infection in Istanbul, Turkey. *Int J Infect Dis.* 2005 Jan;9(1):21-6.
66. el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000 Dec;29(4):863-9.
67. Zuniga-Noriega JR, Bosques-Padilla FJ, Perez-Perez GI, et al. Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in different clinical presentations. *Arch Med Res.* 2006 Jan;37(1):123-8.
68. Lu JJ, Perng CL, Shyu RY, et al. Comparison of five PCR methods for detection of *Helicobacter pylori* DNA in gastric tissues. *J Clin Microbiol.* 1999 Mar;37(3):772-4.
69. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet.* 1994 Jan 29;343(8892):258-60.
70. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med.* 1991 Apr 11;324(15):1043-8.
71. Buckley JM, Deltenre M. Therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 1997;13:56-62.
72. Unge P, Berstad A. Pooled analysis of anti-*Helicobacter pylori* treatment regimens. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 220:27-40.
73. Olcay Ö, Yakut AY. *Helikobakter Pylori*'de antibiyotik direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:75-79.

74. O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2009 Sep;14 Suppl 1:46-51.
75. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med*. 2008 Jun 17;148(12):923-31.
76. Kato M, Yamaoka Y, Kim JJ, et al. Regional differences in metronidazole resistance and increasing clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* isolates from Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Aug;44(8):2214-6.
77. Sharara AI, Chedid M, Araj GF, Barada KA, Mourad FH. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin and tetracycline in Lebanon. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Feb;19(2):155-8.
78. Lee JH, Shin JH, Roe IH, et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Apr;49(4):1600-3.
79. Baglan PH, Bozdayi G, Ozkan M, Ahmed K, Bozdayi AM, Ozden A. Clarithromycin resistance prevalence and *IcaA* gene status in *Helicobacter Pylori* clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *J Microbiol*. 2006 Aug;44(4):409-16.
80. Alarcon T, Domingo D, Prieto N, Lopez-Brea M. Clarithromycin resistance stability in *Helicobacter pylori*: influence of the MIC and type

of mutation in the 23S rRNA. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Oct;46(4):613-6.

81. Gerrits MM, Berning M, Van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. Effects of 16S rRNA gene mutations on tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Sep;47(9):2984-6.
82. Pilotto A, Rassa M, Leandro G, Franceschi M, Di Mario F. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Northeast Italy: a multicentre study. *GISU. Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer. Dig Liver Dis.* 2000 Dec;32(9):763-8.
83. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006;12:2991-9.
84. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet.* 1991 Nov 9;338(8776):1175-6.
85. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 1994 May 5;330(18):1267-71.
86. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Sep 17;89(18):1350-5.
87. Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Jul;41(6):548-58.

88. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Dec 24;339(26):1875-81.
89. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev.* 1998 Aug;19(4):477-90.
90. Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi A, et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci.* 2009 Sep;54(9):1966-70.
91. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci.* 2005 Nov;50(11):2090-3.
92. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter.* 2009 Oct;14(5):144-50.
93. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000 Jan;23(1):57-63.
94. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J.* 2010 Mar;103(3):190-6.

95. Caruso R, Fina D, Paoluzi OA, et al. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Eur J Immunol*. 2008 Feb;38(2):470-8.
96. Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones. *J Gastroenterol*. 2002;37(2):77-86.
97. Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, et al. Insulin resistance in *H pylori* infection and its association with oxidative stress. *World J Gastroenterol*. 2006 Nov 14;12(42):6865-8.
98. Shiotani A, Miyanishi T, Uedo N, Iishi H. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced circulating ghrelin levels independent of body mass index. *Helicobacter*. 2005 Oct;10(5):373-8.
99. Isomoto H, Ueno H, Nishi Y, Wen CY, Nakazato M, Kohno S. Impact of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. *World J Gastroenterol*. 2005 Mar 21;11(11):1644-8.
100. Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters. *J Natl Med Assoc*. 2005 Apr;97(4):508-13.
101. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295-300.
102. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.

103. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53.
104. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002 Jan 16;287(3):356-9.
105. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002 Nov;28(5):364-76.
106. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyolojisi Dergisi* 2002;30:8-15.
107. Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Apr;61(4):548-53.
108. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Pazoki R, Sanjdideh Z. 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;5:25-30.
109. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Jun;20(6):1595-9.

110. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, et al. Helicobacter pylori infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol*. 2008 Dec;103(12):3005-10.
111. Arslan E, Atilgan H, Yavasoglu I. The prevalence of Helicobacter pylori in obese subjects. *Eur J Intern Med*. 2009 Nov;20(7):695-7.
112. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. Helicobacters and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2009 Sep;14 Suppl 1:58-68.
113. Longo-Mbenza B, Nkondi Nsenga J, Vangu Ngoma D. 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.
114. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J*. Mar;103(3):190-6.
115. World Health Organization Obesity: Prevention and Managing the Global Epidemic WHO Obesity Technical Reports Series 894 Geneva, Switzerland. 2000.
116. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes*. 2002 Jun;51(6):1876-83.

117. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2442-50.
118. Ioannou GN, Weiss NS, Kearney DJ. Is *Helicobacter pylori* seropositivity related to body mass index in the United States? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 15;21(6):765-72.
119. Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease. The epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol*. 1989 Feb;129(2):249-59.
120. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002 Dec;8(20 Suppl):635-53.
121. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, et al. Current infection with *Helicobacter pylori*, but not seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Mar;21(3):427-32.
122. Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 14;15(22):2701-7.
123. Kucukazman M, Yavuz B, Sacikara M, et al. The relationship between updated Sydney System score and LDL cholesterol levels in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 2009 Mar;54(3):604-7.

124. Zelenkova J, Souckova A, Kvapil M, Soucek A, Vejvalka J, Segethova J. Helicobacter pylori and diabetes mellitus. *Cas Lek Cesk.* 2002 Sep 13;141(18):575-7.
125. Sung KC, Rhee EJ, Ryu SH, Beck SH. Prevalence of Helicobacter pylori infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults. *Int J Cardiol.* 2005 Jul 20;102(3):411-7.
126. Kanbay M, Gur G, Yucel M, Yilmaz U, Boyacioglu S. Does eradication of Helicobacter pylori infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig Dis Sci.* 2005 Jul;50(7):1228-31.
127. Takashima T, Adachi K, Kawamura A, et al. Cardiovascular risk factors in subjects with Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2002 Apr;7(2):86-90.
128. Ando T, Minami M, Ishiguro K, al. E. Changes in biochemical parameters related to atherosclerosis after Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;4:58-64.
129. Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, Kulaksizoglu M, Serin E, Yilmaz U. Helicobacter pylori prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications. *Dig Dis Sci.* 2008 Oct;53(10):2646-9.
130. Dore MP, Bilotta M, Malaty HM, et al. Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. *Nutrition.* 2000 Jun;16(6):407-10.

131. Devrajani BR, Shah SZ, Soomro AA, Devrajani T. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for Helicobacter pylori infection: A hospital based case-control study. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010 Jan;30(1):22-6.
132. Kimiaki N, Takahiro K, Hajime G, Kazuaki K, Tadatoshi K, Shigetoshi M. Effects of Helicobacter pylori on gastroduodenal disorders in diabetes mellitus. *J Nara Med Assoc*. 1999;386:24-28.
133. Marrollo M, Latella G, Melideo D, et al. Increased prevalence of Helicobacter pylori in patients with diabetes mellitus. *Dig Liver Dis*. 2001 Jan-Feb;33(1):21-9.
134. Bener A, Micallef R, Afifi M, Derbala M, Al-Mulla HM, Usmani MA. Association between type 2 diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. *Turk J Gastroenterol*. 2007 Dec;18(4):225-9.
135. Fernandini-Paredes GG, Mezones-Holguin E, Vargas-Gonzales R, Pozo-Briceno E, Rodriguez-Morales AJ. In patients with type 2 diabetes mellitus, are glycosylated hemoglobin levels higher for those with Helicobacter pylori infection than those without infection? *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 1;47(1):144-6.
136. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, Trigidou R, Garzonis P, Ferti A. Helicobacter pylori infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med*. 2002 Sep;13(6):376-9.
137. Woodward M, Morrison C, McColl K. An investigation into factors associated with Helicobacter pylori infection. *J Clin Epidemiol*. 2000 Feb;53(2):175-81.

138. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Andersen LP, Bonnevie O. Association of *Helicobacter pylori* infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults. *Scand J Public Health*. 2000 Mar;28(1):32-40.
139. Xia HH, Talley NJ, Kam EP, Young LJ, Hammer J, Horowitz M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1039-46.
140. Lutsey PL, Pankow JS, Bertoni AG, Szklo M, Folsom AR. Serological evidence of infections and Type 2 diabetes: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Diabet Med*. 2009 Feb;26(2):149-52.
141. Tamer GS, Tengiz I, Ercan E, Duman C, Alioglu E, Turk UO. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with acute coronary syndromes. *Dig Dis Sci*. 2009 Jun;54(6):1253-6.
142. Jackson SC, Beck P, Buret AG, et al. Long term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2008 Sep;88(2):212-8.
143. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian J Med Sci*. 2008 Apr;62(4):157-62.
144. Hellmig S, Troch K, Ott SJ, Schwarz T, Folsch UR. Role of *Helicobacter pylori* Infection in the treatment and outcome of chronic urticaria. *Helicobacter*. 2008 Oct;13(5):341-5.

145. Karaca S, Seyhan M, Senol M, Harputluoglu MM, Ozcan A. The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol*. 2008 Jun;47(6):615-7.
146. de Martel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci*. 2006 Dec;51(12):2292-301.
147. Elizalde JI, Pique JM, Moreno V, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection and eradication on blood lipids and fibrinogen. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Mar;16(3):577-86.
148. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Med Assoc*. 2004 Nov;96(11):1470-6.
149. Levesque J, Lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2008;1(3):100-8.
150. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Apr;28(4):629-36.
151. Alexander CM, Landsman PB, Grund SM. The Influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(3):246-50.
152. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Jul;61(1):29-37.

153. Oğuz A, Temizhan A, Abaci A, Kozan O, Erol C, Ongen Zea. Obesity and abdominal obesity; an alarming challenge for cardio-metabolic risk in Turkish adults. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008;8:401-6.
154. Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, Fera MT, Carbone M, Barresi G. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. *New Microbiol.* 1996 Apr;19(2):149-54.
155. Renshaw AA, Rabaza JR, Gonzalez AM, Verdeja JC. *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing gastric bypass surgery for morbid obesity. *Obes Surg.* 2001 Jun;11(3):281-3.
156. Kyriazanos ID, Sfiniadakis I, Gizaris V, et al. The incidence of *Helicobacter pylori* infection is not increased among obese young individuals in Greece. *J Clin Gastroenterol.* 2002 May-Jun;34(5):541-6.
157. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Jun;10(6):469-72.
158. Quadri R, Rossi C, Catalfamo E, et al. *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000 Oct;10(5):263-6.

8. ÖZET

Metabolik Sendromlu Hastalarda Helicobacter Pylori Prevalansı

H.pylori, dünya nüfusunun %50'sinden fazlasını infekte eden, gram negatif, hareketli, mikroaerofilik ve birçok virülans faktörüne sahip bir bakteridir. *H.pylori*'nin mukozal kolonizasyonu ile sitokinlerin ve adipokinlerin salınımı artarak subklinik kronik inflamasyon ve sonucunda periferik dokularda insülin direnci oluşmaktadır.

İnsülin direnci; MS, diyabet, HT ve dislipidemi gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde rol oynamaktadır. İD, açlık insülin ve kan şekeri düzeyinin kullanıldığı HOMA formülüyle hesaplanmakta ve $HOMA \geq 2.5$ ise direnç varlığından söz edilmektedir.

Metabolik sendrom, İD zemininde gelişen genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktörlerin neden olduğu heterojen bir hastalıktır. MS'e neden olabilen infeksiyon ajanlarından biri de *H.pylori*'dir. Etiopatogenezini henüz net olarak bilinmemesine birlikte, *H.pylori* infeksiyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artmakta ve bozulan sitokin dengesi subklinik kronik inflamasyona yol açarak, insülin direnci ve MS'a neden olmaktadır.

Çalışmamızda, metabolik sendromlu hastalarda histopatolojik tanı yöntemi kullanılarak *H.pylori* pozitiflik oranı araştırılmıştır. Araştırmaya Nisan.2010 – Ekim.2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine dispeptik şikayetlerle başvuran ve klinik değerlendirmeyle endoskopi endikasyonu alan 200 gönüllü hasta dahil edilmiştir Genel hasta popülasyonunda *H.pylori* prevalansı %49.5'dir. 100 MS'li hasta, 100 MS olmayan hasta ile karşılaştırılmış ve MS olan grupta *H.pylori* prevalansı %78 oranında bulunmuştur. *H.pylori* pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca lojistik regresyon analiz yöntemiyle *H.pylori* infeksiyonunun MS olma riskini yaklaşık 13 kat arttırdığı gösterilmiştir. MS kriterleri açısından *H.pylori* pozitif kişilerde, *H.pylori* negatif kişilere kıyasla ortalama sistolik-diastolik kan basıncı ve BKİ anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Beraberinde, *H.pylori* pozitif grupta AKŞ, insülin ve HOMA-IR, VLDL ve TG daha yüksek iken HDL daha düşük saptanmış, fakat TC ve LDL açısından fark bulunmamıştır.

Anahtar kelime: *H.pylori*, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci

9. SUMMARY

The Prevalence of Helicobacter Pylori in Patients with Metabolic Syndrome

H.pylori is a transferable, microaerophilic, and gram negative bacterium with multiple virulence factors and infects more than 50% of world population. With mucosal colonization of *H.pylori*, the expression rates of cytokines and adipokines increase, leading to subclinical chronic inflammation and associated insulin resistance in peripheral tissues.

Insulin resistance (IR) plays a role in the etiopathology of many diseases such as MS, diabetes mellitus, HT, and dyslipidemia. IR is calculated using HOMA formula where fasting glucose and blood insulin levels are used, and $\text{HOMA} \geq 2.5$ is considered to indicate resistance.

Metabolic syndrome, a heterogeneous disease that develops on the basis of IR, is caused by genetic, infectious, or environmental factors. *H.pylori* is one of the infection agents that cause MS. Although its etiopathology is not clearly known, *H.pylori* infection increases the expression of proinflammatory cytokines, which damages the cytokine balance that in turn results in chronic subclinical inflammation. This leads to insulin resistance and MS formation.

In our study, patients with metabolic syndrome were evaluated for *H.pylori* infection by histopathological diagnostic methods. Two hundred volunteer

who applied to the outpatient clinic of Gazi University, Gastroenterology Department with dyspeptic complaints and had indications for endoscopic evaluation between April and October 2010 volunteered to participate in the study. The prevalence of *H.pylori* in general patient population is 49.5%. One hundred MS patients were compared with 100 non-MS patients, and the prevalence of *H.pylori* in the MS group was found to be 78%. No gender or age differences were found between *H.pylori* positive and negative groups. Moreover, using logistic regression analysis, *H.pylori* infection was shown to increase the risk of MS development by 13 folds. Among the MS criteria, the mean systolic-diastolic blood pressure and BMI of *H.pylori* positive patients were statistically significantly higher than those in *H.pylori* negative patients. Likewise, in *H.pylori* positive group, fasting glucose level, insulin and HOMA-IR, and VLDL and TG were statistically significantly higher, while HDL. Were no differences for TC and LDL.

Key Words: H.pylori, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: EMEL

Soyadı: MİRZA

Doğum yeri ve tarihi: ANKARA 20/01/1981

Eğitimi: Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları ABD (2006-2011)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (1999-2005)

Çankaya Lisesi – Yabancı Dil Ağırlıklı Lise (1994-1998)

Yabancı Dil: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

- Yildirim B, Dumlu GS, Unal S, **Isiktas E**, Saritas H, Yasar M. The hernia of Morgagni presenting as acute renal failure and alkalosis: an unusual case. Clin Nephrol, 2008 Nov;70(5):449-50.
- M.Turkoglu, **E. Isiktas**, O. Guzel Tunccan, G.U.Erdem, M.Dizbay, G. Aygencel Bıkmaz, M. Yagci, G. Sucak. Risk Faktors and Outcome of Acinetobacter Baumannii Infection in Patients With Hematological Malignancies Admitted to Intensive Care Unit. 23rd ESICM Annual Congres – Barcelona, Spain – 9-13 October 2010.