

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hasan C. ÜMİT

**HELICOBACTER PYLORI İLE ENFEKTE
HASTALARDA ERADİKASYON TEDAVİSİ SONRASI
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ DEĞİŞİKLİKLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hatice Burcu DAĞ

EDİRNE-2017



TEŞEKKÜR

Desteğiyle uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecinde yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Hasan C. ÜMİT'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Gülbin ÜNSAL'a, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca her zaman yanımda olan canım aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HELICOBACTER PYLORI' NİN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ	3
BULAŞ YOLLARI	4
EPİDEMİYOLOJİ	4
VİRULANS ÖZELLİKLERİ	5
PATOFİZYOLOJİSİ	6
HELICOBACTER PYLORI İLE İLİŞKİLİ KLİNİK TABLOLAR	8
TANI YÖNTEMLERİ	15
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	22
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	40
ÖZET	41
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	45
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

Cag A	: Sitotoksin ilişkili gen A
DEA	: Demir eksikliği anemisi
fL	: Femtolitre
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
HpSA	: Helicobacter Pylori stool antigen
Hsp	: Isı şok proteini
H. pylori	: Helicobacter pylori
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
ITP	: İdiyopatik trombositopenik purpura
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
µm	: Mikrometre
mm³	: Milimetre küp
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar
PAF	: Platelet Activating Factor
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

- PPI** : Proton Pompa İnhibitörü
TNF : Tümör Nekroz Faktör
TURHEP : Türkiye Helicobacter Pylori Prevalans Araştırması
Vac A : Vakuol oluşturan sitotoksin A



GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) insan vücudunda gastrik mukozada kolonize olan gram negatif, mikroaerofilik bir bakteridir (1). Spiral şeklindedir, 0,5-1 mikrometre (μm) genişliğinde ve 2,5-4 μm boyundadır (2).

Yaşa ve ülkelere göre prevalansı değişiklik göstermektedir (3). Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde ise hijyenik önlemler, sosyoekonomik durum ve yaşam standartına bağlı olarak prevalansı daha düşüktür (4). Batı toplumlarının %20-50'sinde, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun %80'ine varan sıklıkta görülmektedir. Dünya genelinde çocukların %30'u, yetişkinlerin %60-70'i *H. pylori* ile enfektedir (5).

H. pylori gastrik mukozda kronik bir enfeksiyon ve immün stimülasyon vasıtasıyla gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasının patogenezinde rol oynamaktadır (1). *H. pylori*'nin gastrointestinal sistem dışında da hastalıklara yol açabileceğine dair sayısız çalışma yapılmıştır. Açıklanamayan demir eksikliği anemisi (DEA), idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), kardiyovasküler hastalıklar (iskemik kalp hastalığı), nörolojik hastalıklar (felç, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı), obezite ve bazı deri hastalıkları (acne rosacea, kronik idiyopatik ürtiker) *H. pylori* ile ilişkilendirilen hastalıklardan bazılarıdır. *H. pylori* ile ilişkili olabileceği düşünülen pek çok hastalıkta *H. pylori* tedavisi önerilmemekle birlikte özellikle nedeni ortaya konamayan demir eksikliği anemisi ve idiyopatik trombositopenik purpuralı hastalarda *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile olumlu sonuç alındığı bildirilmekte ve tedavi kılavuzlarında *H. pylori*'nin araştırılması ve enfeksiyon saptanırsa tedavi edilmesi önerilmektedir (1, 5).

ITP trombosit spesifik immünoglobulin G (IgG) otoantikörleri ile opsonize edilen trombositlerin retikuloendotelial sistemde yıkılması ile oluşan bir otoimmün hastalıktır. Spesifik etiyojisi ve patogenez tam olarak bilinmemekle birlikte otoreaktif B lenfositlerin, anormal antikör üretiminin ve hücrel immünitedeki bazı bozuklukların hastalığa neden olabilecekleri bildirilmektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların da etiopatogenezde rol alabilecekleri düşünülmektedir (6, 7). İlk kez 1988 yılında Gassabarini ve arkadaşlarının (8) *H. pylori* eradikasyonunun ITP'li hastalarda trombosit sayılarını artırdığını göstermelerinden sonra pek çok çalışma yapılmış, eradikasyon tedavisinin trombosit sayısı üzerine etkisi olup olmadığına dair farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılıkların *H. pylori*'nin farklı suşları ile enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

H. pylori enfeksiyonu ve ITP arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma olmasına rağmen *H. pylori* pozitif ve negatif bireylerde trombosit sayıları ve fonksiyonlarını araştıran çok az araştırma bulunmaktadır. Bu konuda retrospektif gerçekleştirilen tek çalışmada *H. pylori* ile enfekte bireylerde trombosit sayısının negatiflere göre daha düşük olduğu, ortalama trombosit hacminde (MPV) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Ortalama trombosit hacmi, trombositlerin üretim, dağılım ve yıkımını içeren tüm yaşam döngüsünü yansıtan önemli bir parametredir. Ortalama trombosit hacmi ile ifade edilen trombosit boyutu trombositopenik hastalarda spesifik etiyojileri göstermede rol alabilir. Trombositopenik bireylerde yüksek ortalama trombosit hacmi artmış destruksiyonu, normal ortalama trombosit hacmi ise azalmış üretimi gösterebilir (10, 11).

Çalışmamızda *H. pylori* enfeksiyonu ile ITP arasındaki kuvvetli ilişkiden yola çıkarak normal trombosit sayılı bireylerde eradikasyon tedavisi sonrası trombosit sayılarının ve artmış trombosit yıkımında bir göstergesi olabilen ortalama trombosit hacminin nasıl değiştiğini ortaya çıkarmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

***HELICOBACTER PYLORI*' NİN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

İlk olarak *Campylobacter pyloridis* olarak isimlendirilen bu bakteri, en sık olarak gastrik mukozayı kaplayan mukus tabaka ile gastrik epitel arasında bulunur (12). Gram negatif, mikroaerofilik, çubuk şeklinde 0,5-1 µm genişliğinde ve 2,5-4 µm boyunda bir bakteridir (2). Spiral şeklindedir ve 4-6 adet polar kılıflı flagellaya sahiptir. Flagellalar protein yapısında filamentlere sahip olup bakterinin helikal yapısının dönerek ilerlemesinde görev alırlar. Hücrenin dış membran yapısında üreaz ve ısı şok proteini (Hsp) B yer almaktadır(13). Üreaz enzimi, çevre pH'sının alkalizasyonunda gerekli bir basamak olan üreden amonyak üretimini gerçekleştirir. Bu enzim sayesinde bakteri etrafında alkalin bir pH sağlayarak mide asiditesinden kendini korur (12, 13). *H. pylori*' nin elektron mikroskopunda görünümü Resim 1'de gösterilmiştir.



Resim 1: *Helicobacter pylori* ' nin elektron mikroskobunda görünümü(14)

BULAŞ YOLLARI

H. pylori'nin primer rezervuarı insandır. Hijyenik koşulların kötü olduğu yerlerde ve bakım evleri, rehabilitasyon merkezleri gibi kalabalık yaşam koşullarında prevalansının yüksek olması fekal-oral yolla bulaştığını düşündürmektedir. Dental plaklardan ve tükürükten polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile genetik materyalin gösterilmesi oral-oral yolla da bulaşabildiğini düşündürmüştür.

İnsandan insana nadiren de olsa iyatrojenik yolla iyi temizlenememiş endoskoplarla da bulaşabilmektedir. Kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarda da enfeksiyon gelişebilmekle birlikte, bu hayvanları besleyen kişilerde *H. pylori* sıklığında artış gösterilmemiştir. Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonunun zoonotik bir enfeksiyon olmadığı kabul görmektedir (3, 15-18).

EPİDEMİYOLOJİ

Bugün dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H. pylori* ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. Yaş ve ülkelere göre prevalansı değişiklik göstermektedir. Bakterinin kolonizasyon oranlarının kadın ve erkeklerde benzer olduğu bildirilmiştir. Bazı ırk ve etnik gruplarda prevalansın daha fazla saptanması genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmüştür, ancak nedeni kesin olarak anlaşılamamıştır (3).

Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı daha yüksek olmaktadır. Ailelerin kalabalık oluşu, aynı odayı paylaşan çok sayıda kişinin olması, içme sularının temiz olmayışı, kötü hijyenik koşullar ve düşük gelir düzeyi enfeksiyon riskini artıran faktörlerdir. Gelişmiş ülkelerde hijyenik önlemler, sosyoekonomik durum ve gelişmiş yaşam standartlarına bağlı olarak prevalans daha düşük olmaktadır (4).

Gelişmiş toplumlarda *H. pylori* prevalansında görülen azalma ne yazık ki ülkemizde izlenememektedir (3, 15, 19, 20). Türkiye *Helicobacter Pylori* Prevalans Araştırması (TURHEP) çalışması ülkemizdeki en büyük *H. pylori* seroprevalans çalışması olup, bakterinin Türkiye'deki sıklığı %82,7 olarak bildirilmiştir (21).

VİRULANS ÖZELLİKLERİ

Helicobacter pylori genomu yaklaşık 1500 proteini kodlar. Bu çok sayıda protein arasında dış membran inflamatuvar proteini, üreaz ve vakuol oluşturan sitotoksin (Vac A) gibi patogenezin ve kolonizasyonun temel belirleyicileri olan faktörler vardır. *H. pylori* suşlarının büyük çoğunluğunda sitotoksin ilişkili gen (Cag A) kodlayan genom parçaları bulunur. Ek bakteriyel faktörler arasında katalaz, lipaz, adhezinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve pic B (sitotoksinleri indükler) vardır (12). *H. pylori*'nin virülans faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (22-24).

Tablo 1. *Helicobacter pylori*' nin virülans faktörleri

Spiral şekli ve flagella	Mukus tabakası içinde motiliteyi sağlar
Üreaz enzimi	Üreyi karbondioksit ve amonyağa hidrolize eder alkalen bir pH sağlayarak mide asiditesinden korur
Katalaz ve süperoksit dismutaz	Polimorfonükleer lökositlerce öldürülmeye karşı korur
Isı şok proteini (HspA ve HspB)	Üreaz ile birlikte salgılanarak üreaz aktivitesini artırır

Tablo 1. *Helicobacter pylori*' nin virulans faktörleri

Fosfolipaz	Mukusun epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı
Cag A	Hücre sel cevaba ve sitokin üretimine böylelikle de inflamasyona yol açar
Vac A	Gastrik epitelyal hücrelerinde stoplazmik vakuolizasyona neden olur
Thioredoxin(CD-59)	Mukus tabakasındaki musinleri ve konak tarafından sekrete edilen nonspesifik ve spesifik IgA, IgG ve IgM'leri denatüre eder
Lipopolisakkaritler	Gastrik mukus sekrete eden hücrelere selektif kolonizasyon sağlar
Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler(porinler)	Nötrofil ve mononükleer hücreleri kendine çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınması

PATOFİZYOLOJİSİ

H. pylori'nin insan organizmasında tek yaşayabildiği yer mide mukozasıdır. Normalde mide mukozası bakteri enfeksiyonlarına karşı çok iyi korunur. Yoğun asidik ortam bunda önemli bir rol oynamaktadır. Bakterinin en sevdiği yer midenin antrum mukozasıdır. Bunun nedeni, midenin korpus ve fundus bölümünde asidite daha yüksek iken, asiditenin düşük olduğu antrum bölgesine daha kolay yerleşebilmesidir (19, 20, 25-28).

H. pylori ile enfekte kişilerin tümünde gastrit gelişirken, neden sadece %20-30'unda peptik ülser, mide kanseri, MALT lenfoması gibi patolojilerin geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Kişiy e ait genetik, immünolojik özellikler, sigara, alkol gibi alışkanlıklar, tuzlu, tütülenmiş besinlerin alınması gibi diyet e ait faktörler, çinko, selenyum gibi element eksiklikleri, C, A ve E vitamin eksiklikleri, çevresel faktörlerin ve bakteriye ait patojenik

özelliklerin rol oynadığı kabul edilmektedir (29, 30). *H. pylori* enfeksiyonuna özgü sonuçlar bakteri ve konak faktörleri arasındaki kompleks etkileşimlerle belirlenir.

Bakteri ile İlişkili Faktörler

Enfeksiyonun ilk basamağında üreaz aktivitesi ve bakterinin motilitesi önemli yer tutar. Bakterinin spiral yapısı ve flagelları ile sağladığı uzaysal hareketleri mukus tabakası içine girmesine ve mukus içinde yüzmesine olanak sağlamaktadır (31, 32).

H.pylori mukus jelin glikoprotein lipid kompleksini parçalayan proteaz ve fosfolipazları yapar, böylece mukozal defansın ilk tabakasının etkinliğini azaltır. Ayrıca *H.pylori*, gastrik epitel hücrelere tutunmasını kolaylaştıran adhezinleri eksprese eder (12). Mide epiteline ulaşan bakteri PAF, sitokinler, IL (İnterlökin)-8, IL-6, IL-1, TNF (Tümör Nekroz Faktör) salgılar ve yüzey proteinleri ile mukozaya nötrofil ve monosit toplanmasını sağlar, inflamasyonu başlatır (33).

Midedeki esas hasarlanmadan sorumlu toksin Vac A ekzotoksindir. Bu ekzotoksinin hücrelerde vakuolizasyon yapması, apoptozu indüklemesinin dışında, asit sekresyonunu inhibe edici, pepsinojen salgısını artırıcı, hücre proliferasyonunu inhibe edici, parasellüler permeability artırıcı, mitekondriyal hasar yapıcı etkisi vardır. Ayrıca epitelin apikal plazma membranında porların oluşmasına yol açarak, çeşitli anyonların lümenine geçişine neden olmakta, böylece bakterinin besin sağlamasında önemli bir rol oynamaktadır (34). Genomik farklılıklardan dolayı şuşların hepsi fazla miktarda Vac A salgılayamaz. Vac A pozitif olan şuşların neredeyse tamamı Cag A toksini de salgılar. Cag A toksini ise konakçı hücrelerinde sinyal transdüksiyonunu etkilemektedir ve artmış inflamasyonla sonuçlanan proinflamatuvar sitokin yanıtını indüklemektedir. Peptik ülser veya gastrik adenokarsinom gelişen hastalarda Cag A pozitif şuşlarla kolonizasyon gelişmeyenlere göre daha fazladır (12, 35).

Konak ile İlişkili Faktörler

H. pylori enfeksiyonu güçlü sistemik ve mukozal bir hümoral yanıtı neden olur. Bu antikör yanıtı *H. pylori*'nin eradikasyonuna yol açmaz, fakat doku hasarına katkıda bulunabilir (36). *H. pylori*'ye inflamatuvar yanıt; nötrofiller, lenfositler (T ve B), makrofajlar ve plazma hücrelerinin toplanmasını içerir (12).

Patojen mide epitel hücrelerine klas-II major histokompatibilite molekülleri aracılığı ile bağlanır. Lamina propiadaki monositlerin aktivitelerinde artış ve TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin salgılanmasıyla ortama reaktif oksijen radikalleri salınır. Bu radikallerde mukozal hücreler arasındaki bağlantıları zayıflatır ve submukozal hasar meydana getirir (13).

HELICOBACTER PYLORI İLE İLİŞKİLİ KLİNİK TABLolar

Helicobacter pylori aynı toplumda bulunan kişilerde farklı hastalıklara neden olmaktadır. Bakteri türleri arasındaki farklar, konak immün yanıtındaki değişkenlikler, genetik yatkınlık enfeksiyonun kazanıldığı dönemde farklı klinik bulguların oluşmasında sorumlu tutulan sebeplerdendir (37, 38). *H. pylori*'nin oluşturduğu klinik tablolar gastrointestinal ve ekstraintestinal tablolar olarak 2 ana gruba ayrılabilir.

Gastrointestinal Hastalıklar

H. pylori kronik aktif gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser ve gastrik kanser gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (39, 40). Bakteri salgıladığı kemotaktik faktörler ile nötrofil ve mononükleer hücreleri toplamakta, mukozal inflamasyon ve hücre hasarına neden olmaktadır (41, 42). Gastrointestinal hastalıklarda *H. pylori* prevalansı tablo 2' de gösterilmiştir (23, 43).

Tablo 2. Gastrointestinal hastalıklarda *Helicobacter pylori* prevalansı

Gastrointestinal Hastalıklar	<i>H. pylori</i> Prevalansı (%)
Kronik aktif gastrit	70-90
Atrofik gastrit	44-97
Nonülser dispepsi	41-78
Duodenal ülser	78-100
Gastrik ülser	58-96

Tablo 2. Gastrointestinal hastalıklarda *Helicobacter pylori* prevalansı

MALT lenfoma	92
İntestinal metaplazi	59-93
Displazi	87-100

Akut Enfeksiyon:

Çoğunlukla akut dönem asemptomatiktir. Bazı hastalarda bulantı, kusma, üst karın bölgesinde ağrı, şişkinlik gibi semptomlarla karakterize üst gastrointestinal sistem hastalığı gelişebilir. Semptomlar 3-14 gündür. Genellikle bir haftadan az sürer. Besin zehirlenmesi tablosuna benzetilebilir (20, 44). Özellikle çocuklarda diyare de bulunabilir (45, 46).

Dispepsi:

Hastalar tarafından belirtilen bulantı, mide ekşimesi, asidite, ağrı ya da rahatsızlık, gaz hissi, şişkinlik hissi veya öğürme gibi üst abdominal semptomları ifade etmek için kullanılır (47). Yapılan incelemelerde etiyolojik faktör saptanırsa organik dispepsi, hiçbir şey saptanamazsa fonksiyonel dispepsi (nonülser dispepsi) söz konusudur (48).

Fonksiyonel dispepsisi olan hastaların bir kısmında *Helicobacter pylori* eradikasyonunun semptom skorlarında azalmaya neden olması nedeniyle birçok araştırmacı *H. pylori* ile fonksiyonel dispepsi arasında ilişki olduğunu savunmaktadır (49).

Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH):

Son yüzyılda *H. pylori* prevalansında azalma söz konusu olmakla birlikte, gastroözofageal reflü hastalığı, Barrett özofagusu, özofagus adenokarsinomu oranlarının artış eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Bu durum toplumdaki *H. pylori*'nin kayboluşu bu hastalıkların patogenezi bir şekilde kolaylaştırıyor mu sorusunu gündeme getirmiştir (20, 44, 50).

Maastricht III Konsensus Raporuna göre *H.pylori* prevalansı ile GÖRH arasında ters bir ilişki vardır. Bu ilişkinin nedeni ise hala belirsizdir (51). Maastricht V/Florence Konsensus Raporunda ise *H. pylori* ile enfekte olan GÖRH ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmadan bahsedilmiştir. Bu çalışmaya göre GÖRH'nın devamı niteliğindeki Barrett özofagusu, özaofagus adenokarsinomu gibi tabloların *H. pylori* ile enfekte olan bireylerde daha az geliştiği gözlenilmiştir (52).

Kronik Tekrarlayan Karın Ağrısı:

H. pylori enfeksiyonunun çocuklarda lokalize epigastrik ağrı ve ağrı nedeniyle gece uyanma semptomlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak kronik tekrarlayan karın ağrısı sürecinde *H. pylori* enfeksiyonunun yüksek insidansının bu enfeksiyon ile kronik tekrarlayan karın ağrısı arasındaki ilişkiyi kanıtlamayacağını savunan görüşler de vardır (53-55).

Gastrit:

Mide mukozasının yaygın inflamasyonudur (56). Akut gastrit, genellikle geçici bir iltihabi durumu yansıtır ve gastrik pit boyunca nötrofilik infiltrasyon vardır. Kronik gastritte ise akut gastrit üzerine hızla kronik inflamasyon eklenir. Nötrofil, eozinofil, makrofajlar, plazma hücresi ve mast hücresi mukozayı infiltre eder (57-61).

H. pylori ile enfekte kişilerin hepsinde gastrit gelişir. Gastritin olduğu bölgeye ve meydana gelen hasarın şiddetine göre duodenum ülseri, gastrik ülser, atrofik gastrit, mide kanseri, MALT lenfoması gibi patolojiler meydana gelir (19, 20, 50). *H. pylori* eradikasyonu ile gastrit iyileşir. Eradikasyon ile uzun dönemde hastalığın progrese ve komplike olması ve tekrarlanması önlenir (62).

Peptik Ülser:

Gastrik ve duodenal ülser genel olarak peptik ülser olarak adlandırılır. Karakteristik özelliği epigastrik ağrıdır. Çoğunlukla açlık ağrıları şeklindedir, uykudan uyandıran gece ağrıları da görülebilir. Bir şey yemek, içmekle, anti-asitlerle ağrı geçer. Sırt ağrısı genelde penetre olmuş posterior duodenal ülser varlığına işaret eder. Kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (47, 63, 64).

Gastrik ülserli hastalar duodenal ülserli hastalardan daha az oranda *H. pylori* ile kolonizedirler. Duodenal ülserin *H. pylori* ile ilişkisi daha fazladır. Duodenal ülserli hastaların %90'dan fazlası *H. pylori* ile kolonizedir (65).

Tipik peptik ülser semptomları olan, 55 yaşın altındaki bir hastada *H. pylori* pozitifliği var ise başka inceleme gerekmeden eradikasyon tedavisine başlanabilir. Daha yaşlı bir hastada ya da alarm semptomları olan tüm hastalarda ise endoskopi yapılmalıdır. Gastrik ülser saptanması durumunda ise mutlaka biyopsi alınmalıdır (47).

Mide Kanseri:

H. pylori ve gastrik kanser arasında kuvvetli bir ilişki vardır. *H. pylori* enfeksiyonu kronik gastrite ve doğal olarak atrofik gastrit ve premalign bir patolojik değişiklik olan intestinal metaplazite yol açar (47).

H. pylori 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (66). Seroepidemiolojik çalışmalar göstermiştir ki *H. pylori* enfeksiyonu olan bireylerde mide kanseri görülme sıklığı 2 ile 6 kat artmaktadır (30, 67). Özellikle son yıllarda antrum ve mide korpus kanseri oranlarında saptanan düşüş *H. pylori* prevalansındaki azalma ile paraleldir (68, 69).

Mukoza ilişkili Lenfoid Doku Lenfoması (MALT Lenfoma) :

MALT lenfomasının *H. pylori* ile ilişkisi mide kanserinden çok daha belirgindir. MALT lenfoması olan hastaların %72-98'inde *H. pylori* pozitifliği, ortalama % 70'inde ise Cag A pozitifliği saptanmıştır (70, 71). Patogeneizde *H. pylori*'nin yarattığı kronik antijenik stimulusun poliklonal bir lenfoid cevap oluşturduğu ve bu klonlardan bir tanesinin neoplastik transformasyona uğradığı düşünülmektedir (72).

Maastricht V/Florence Konsensus Raporu'nda *H. pylori* ile enfekte erken evre ve low grade MALT lenfomalı hastalarda *H. pylori* eradikasyonu ile %60-80 oranında vakada regresyon izlendiği belirtilmiş ve bu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak eradikasyon tedavisi önerilmiştir (52).

Ekstraintestinal Hastalıklar

Demir Eksikliği Anemisi (DEA) :

Demir eksikliği en sık görülen nutrisyonel eksiklik ve en sık görülen anemi nedenidir (73). DEA yetişkinlerde %2-5 oranında görülür ve en sık neden gastrointestinal traktan kanama yoluyla kayıptır (74). Klasik demir eksikliği hipokrom mikrositer anemiyle ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliği saptanan tüm erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda gastrointestinal kan kaybıyla ilişkili kaynaklar araştırılmalıdır (75).

Açıklanamayan demir eksikliği anemisi olgularında *H. pylori* eradikasyonundan sonra aneminin düzeldiğini gösteren önemli araştırma sonuçları vardır. *H. pylori* eradikasyonu ile birlikte verilen demir tedavisine yanıt, yalnız başına verilen demir tedavisine yanıtta daha iyidir (76).

H. pylori ile açıklanamayan demir eksikliği anemisi arasında kanıtlanmış bir ilişki mevcuttur (77). Son yapılan meta-analizler göstermiştir ki orta-ağır düzeydeki anemilerde *H. pylori* eradikasyonu ile düzelme ve hemoglobin düzeylerinde artış izlenmektedir (78, 79). Güncel birçok kılavuz tekrarlayan demir eksikliği anemisi olan, kolonoskopi ve endoskopisi normal olan hastalarda *H. pylori* eradikasyonu yapılmasını önermektedir (80).

İdiyopatik Trombositopenik Purpura (ITP):

Trombositopeni, periferik kanda trombosit sayısının kabul edilen normal sınırların altında olmasıdır. Genellikle milimetre küpte (mm³) 150.000'den daha düşük değerler trombositopeni olarak kabul edilir. Trombosit sayısının 100.000/mm³'ün altında olduğu durumlarda ciddi spontan kanama riski mevcuttur (81).

İdiyopatik trombositopenik purpura; dolaşımdaki trombositlerin aşırı yıkımıyla ortaya çıkan, geçici veya kalıcı olabilen düşük trombosit sayımı ve trombositopeninin derecesine bağlı olarak artmış kanama riski bulunan bir tablodur (6, 7).

Trombosit sayımı genellikle 100.000/mm³'ün altındadır. Trombositlerin boyut ve görünümünde anormallikler görülebilir. Trombositler sıklıkla normalden büyüktürler (3-4 µm çaplarında). Büyük trombositlerden dolayı ortalama trombosit hacmi değeri yükselmiştir. Yine trombosit dağılım genişliği artmıştır (82, 83). Yapılan sintigrafik çalışmalar normalde 9-

10 gün kadar olabilen trombositlerin ortalama ömürlerinin ITP'li hastalarda 1-4 saate kadar kısaldığını göstermiştir (84-87).

Bazı ITP vakaları öncesinde geçirilmiş viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilir. Birçok enfeksiyon ajanının (HIV, Hepatit C virüsü, *H. pylori*) ITP'ye yol açtığı bildirilmiştir. Mekanizma olarak ise enfeksiyon etkenlerine karşı gelişen antikorların trombosit glikoproteinleriyle çapraz reaksiyonu sorumlu tutulmuştur (7, 88, 89).

ITP trombosit membranındaki glikoprotein IIb/IIIa gibi glikoproteinlere karşı antikor oluşmasıyla gelişen otoimmün bir hastalıktır (7). Oluşan antikorlar ve immün kompleksler, nonspesifik olarak trombosit yüzeyine absorbe olmakta, opsonizasyona ve trombositlerin yıkımına neden olmaktadır. Etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır ancak, genetik yatkınlık ile birlikte kazanılmış faktörleri içerdiği düşünülmektedir (6, 90).

H. pylori enfeksiyonu ve ITP arasındaki ilişkiyi açıklamak için birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan bir tanesi; *H. pylori*'ye karşı özellikle Cag A proteinine karşı olan antikorların trombosit antijenleriyle çapraz reaksiyona girmesidir (91, 92). Bu hipotez ile farklı ülkelerin tedavi yanıtları arasındaki farklılıklar da açıklanabilir (93). Öne sürülen bir diğer hipotez ise kolonize olan *H. pylori*'nin otoreaktif B hücrelerinin ortaya çıkmasını tetiklemesi ve monositlerin fagositik kapasitesini arttırması böylece konağın immün sisteminin modülasyonudur (94, 95).

H. pylori suşları Cag A pozitif ve negatif suşlar olarak ikiye ayrılabilir. Son yıllarda Cag A pozitif *H. pylori* suşlarının ITP patogenezinde rolü olduğu öne sürülmüştür. Ortaya atılan hipoteze göre *H. pylori* suşlarındaki Cag A proteini ile trombosit glikoprotein antijenleri arasındaki moleküler benzerlik mevcuttur. Bu moleküler benzerlik nedeniyle anti-glikoprotein otoantikorları üretilmekte ve konak trombositleri ile bu otoantikorlar arasında çapraz reaksiyonlar oluşarak hastalığa yol açmaktadır (91). *H. pylori* virülan faktörleri ve genotipleri ile ITP patogenezi arasındaki ilişkiye odaklanan birçok çalışma mevcuttur. *H. pylori* ile ilişkili ITP vakalarında Cag A geni pozitif olan bakteri suşlarının daha sık izlendiği görülmüştür (96).

ITP'de trombosit hasarı otoantikoların trombosit yüzeyindeki birçok hedefe bağlanarak hasar vermesi sonucu oluşur. Trombosit yüzey membranındaki glikoprotein IIb/IIIa ve Ib en yaygın iki hedefdir. Cag A proteininin spesifik anti-glikoprotein otoantikolarına neden olması ile ilgili veriler yine de sınırlıdır (97).

ITP ile *H. pylori* enfeksiyonunun ilişkisi ilk olarak Gasbarrini ve arkadaşları (8) tarafından ortaya atılmıştır. Bu çalışmayı trombosit sayımındaki düzelme ve *H. pylori* eradikasyonu arasındaki ilişkiyi konu alan birçok farklı çalışma takip etmiştir (98-100). Son yıllarda *H. pylori* enfeksiyonu ve ITP arasındaki ilişki ile ilgili veriler özellikle artmaktadır. Kronik ITP hastalarının %60'ı *H. pylori* ile enfektedir (101). Son çalışmalar ile *H. pylori* eradikasyonu sonrasında ITP hastalarında trombosit sayımlarında artış izlenmesi nedeniyle *H. pylori* ile ITP'nin yakın ilişkili olduğu öne sürülmüştür (99, 102). Ancak *H.pylori* enfeksiyonunun genel popülasyondaki sıklığı ile ITP hastalarındaki sıklığının benzer olması nedeniyle ITP ile *H. pylori*'nin yakın ilişkili olmadığını savunan araştırmacılar da mevcuttur (103).

H. pylori eradikasyonundan ziyade bakterinin eradikasyonu için verilen ilaçların etkisiyle trombosit sayımının düzeldiğini öne süren hipotezler de ortaya atılmıştır (104). Bu hipotezlerden biri eradikasyon tedavisinde kullanılan makrolid grubu antibiyotiklerden klaritromisin anti-inflamatuvar etkisiyle (proinflamatuvar sitokinleri üretimini bloke etmek suretiyle) ITP'de artmış olan otoreaktiviteyi azaltıyor olduğudur.

Bir diğer hipotez ise *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antimikrobiyallerin trombosit otoantikorları ile çapraz reaksiyona giren diğer komensal bakterileri eradike ediyor olduğudur. Arnold DM ve arkadaşlarının (106) yaptığı bir çalışma da *H. pylori* negatif hastaları kontrol grubu olarak bu doğrultuya yönelmiştir. Çalışmalarıyla hastaların verilen eradikasyon tedavisinin kendisinden değil de bakterinin eradike edilmesinden fayda gördüğünü göstermişlerdir (106).

Sonuç olarak özellikle anti-Cag A antikor seviyesi yüksek olan *H. pylori* enfeksiyonu olgularında görülen kronik ITP'lerde eradikasyondan sonra trombosit sayısı artışı daha belirgindir (7). ITP tedavisi ile ilişkili yayınlanan kılavuzlarda yetişkin yaş grundaki ITP hastalarında *H. pylori* bakılması ve pozitif saptanması durumunda eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (105, 106).

Diğer Hastalıklar:

Helicobacter pylori enfeksiyonu birçok mide dışı durumla ilişkilidir (31). Koroner kalp hastalığı, pernisiyöz anemi, ürtiker, skleroderma, rozasea, gıda alerjisi, kısa boy,

Raynaud fenomeni, migren, diabetes mellitus, tiroidit *H. pylori* ile ilişkili olduğu ileri sürülen, ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamış hastalıklardır (20, 50, 63).

TANI YÖNTEMLERİ

H. pylori tanısında kullanılan testler invaziv ve non-invaziv testler olarak iki gruba ayrılır.

İnvaziv Testler

Bu testler endoskopik olarak alınmış materyaller ile yapılır. Bu grup testler içinde materyalin kültürü, histopatolojik incelemesi, PCR, üreaz testi yer almaktadır (107).

Histolojik İnceleme:

Endoskopik olarak alınmış mukoza örneğinin rutin histopatolojik yöntemlerden geçirilerek mikroskopta incelenmesi esasına dayanır. Doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi bakterinin varlığına ek olarak oluşan doku hasarının derecesi konusunda da önemli bilgiler verir. İnceleme için biyopsi sayısı 2 antrum ve 1 korpus olmak en az 3 adet olmalıdır (108, 109).

Bakteri sayısının az olması, gastritin yama tarzında olması veya biyopsinin yanlış bölgeden alınması durumlarında yalancı negatiflik olabilmesi ve zaman alıcı bir yöntem olması gibi dezavantajları vardır (20, 49, 107). Histopatolojik değerlendirmede patoloğun deneyimi ve tecrübesi de çok önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle en iyi sonuç histopatoloji ile birlikte diğer tanı yöntemlerinden birisinin birlikte uygulanması ile elde edilir (110).

Kültür:

“Altın standart” olarak kabul edilmektedir (20). Antibiyotik duyarlılık testinin yapılmasına ve bakterinin özelliklerinin belirlenmesine (tiplendirilmesine) olanak sağlar. Özellikle tedavi ile yanıt alınamamış vakalarda biyopsi örneklerinin kültürü ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir. Doku örneklerinde bakteri sayısının az olduğu

durumlarda üreme olmaması, izolasyon için birkaç gün gerektirmesi, zahmetli ve pahalı olması, duyarlılığının düşük, üremenin geç olması en önemli dezavantajlarıdır (19, 111).

Hızlı Üreaz Testi :

Bu test ile mide biyopsi örneklerindeki *H. pylori*'lerin üreaz enzim aktivitesi araştırılmaktadır. Biyopsi örneği üre içeren besiyerine alınarak 37°C'de inkübe edilir. Bakteri üreaz aktivitesi ile ortamdaki üreyi karbondioksit ve amonyağa dönüştürür. Besiyerinin pH'ı artar, pH indikatörü ile renk değişikliği (sarıdan kırmızıya doğru) araştırılır (20, 44, 107).

İnvaziv bir yöntem olmasına karşın hızlı, kolay, ucuz, her yerde yapılabilecek, %90'dan fazla duyarlılığı ve özgüllüğü olan ve yaygın kullanılan bir testtir (112, 113). Bu testin duyarlılığı bir saat içinde %60 iken, 24 saatte duyarlılık %90'dan fazladır.

En önemli dezavantajı yalancı pozitif sonuçlarla karşılaşılabilmesidir. Aşırı bakteri üremesinin olduğu uzun inkübasyon ve yaşlılık durumunda yalancı pozitiflik olabilir (20, 44, 107). Yakın zamanda antibiyotik, bizmut tuzları, proton pompa inhibitörleri ve sükralfat kullanımı veya safra reflüsü durumunda üreaz aktivitesi değişikliğe uğrayacağından yanlış sonuçlarla karşılaşılabilir (20, 44, 107).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR):

Bakteriye özgü 16S ribozomal RNA'nın amplifiye edilmesi prensibine dayanan bu yöntem yaygın şekilde kullanılmaktadır (113). Duyarlılığı % 85-96, özgüllüğü % 90-100 arasındadır. Kolay ve hızlı bir yöntemdir. Yapılacak teknik işlem ve transport için özel koşullar gerektirmez. Çok küçük matelyelde çok az sayıda bakterinin bile saptanmasına olanak sağlar (19, 114, 115). Tüm bunlara karşın PCR ile yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçların olabileceği unutulmamalıdır (113).

Noninvaziv Testler

Endoskopinin gerekli olmadığı durumlarda kullanılacak girişimsel olmayan testlerdir. Bu testlerin avantajlı yönleri; kolay sağlanabilmeleri, uygulamalarının kolay olması ve aktif enfeksiyon varlığında duyarlılık ve seçiciliklerinin % 90-95'e ulaşmasıdır (116, 117).

Üre Nefes Testi:

Bakterinin üreaz aktivitesi ile üreyi hidrolize edip oluşturduğu karbondioksitin solunum havasında ölçülmesi prensibine dayanır. Sensitivitesi çok yüksek, uygulanması kolay bir testtir (108, 113). Aç olarak gelen hastaya C13 veya C14 ile işaretli üre içeren standart bir kapsül verilir. Üreaz aktivitesi varlığında üre, amonyak ve karbondioksite ayrışır. Açığa çıkan karbondioksit kana absorbe edilir ve solunumla atılır. Nefesteki işaretli karbondioksit 10-20 dakika sonra spektrometrik veya radyoaktif olarak ölçülür (44, 107).

Oral kavitede bulunan bakterilerin üreaz aktivitesi olması yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceğinden test öncesi ağız bol suyla çalkalanmalıdır (118). Bu test, hem hastalığın başlangıçtaki tanısı hem de eradikasyon tedavisinin takibinde kullanılabilir. Eradikasyon tedavisinin takibinde, yanlış negatif sonuçları engellemek için dört hafta geçmeden uygulanmamalıdır (119). Bakteriyel eradikasyon olsun olmasın, üreaz enziminin oluşumunu baskılayan antibiyotikler, bizmut tuzları ve proton pompa inhibitörleri kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Gastrik rezeksiyon geçirenlerde substrat-bakteri kontakt zamanı kısa olduğu için testin sensitivitesi azalır (120).

Bu test, yüksek özgüllükte ve duyarlılıktadır. Biyopsiye dayalı yöntemlerin tersine, üre nefes testi, bakterilerin midedeki dağılımı dağınmık yamalar biçimindeyken bile *H. pylori* varlığını değerlendirebilir (121).

Serolojik testler:

H. pylori ile gastrik mukozanın enfeksiyonu lokal immün yanıt yanında sistemik yanıtla da sonuçlanır. Serumda spesifik IgG ve IgA; midede salgısal IgM ve IgA düzeyinin artışına neden olur (113). Özgül IgM antikorları kısa süreli olarak yükselir, IgG ve IgA enfeksiyon süresince artar ve tedavi edilmedikçe yüksek kalır. Tedaviyi izleyen aylarda eradikasyon sağlandıysa IgG ve IgA düzeyleri düşmeye başlar fakat IgG düzeyi hiçbir zaman tamamen negatifleşmez (19, 122).

Antikorlar enfeksiyona karşı koruyucu olmaktan çok tanı değeri taşımaktadır (113). Hastanın yakın zamanda kullandığı antibiyotik, proton pompa inhibitörleri, bizmut bileşikleri gibi ilaçlara bağlı olarak yalancı negatiflik olması söz konusu değildir. Ancak tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde yetersiz olabilirler (107, 123, 124).

Dışkıda Antijen Testi:

H. pylori stool antijen (HpSA), üre nefes testine en iyi alternatif olarak görülmektedir (121). Kullanımı kolay, ucuz ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir. Hem tarama testi olarak enfeksiyonun toplumda görülme sıklığı ve yayılımı konusundaki çalışmalarda hem de tedavi sonrasında kontrol amacıyla kullanılabilir (125).

Eradikasyonun doğrulanmasında kullanılacaksa tedavinin sonlandırılmasından 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır. Antibiyotik kullanımı, proton pompa inhibitörü ya da bizmut içerikli ilaçların kullanımında bu ilaçlar *H. pylori*'yi baskılayabileceğinden, yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (125).

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (Mean Platelet Volume, MPV)

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir (126). MPV trombosit histogramından hesaplanmakta ve femtolitre (fL) olarak verilmektedir. Normal bir kan sayımı histogramında 2-20 fL arasında trombositler bulunmaktadır (127). Normal MPV değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5 fL iken, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13 fL olarak ölçülmektedir (128). MPV değeri çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup cinsiyetler arası değişiklik göstermez (129).

MPV kemik iliğinde trombosit üretim hızının direk göstergesidir; trombosit aktivasyon ve fonksiyonunu değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır (127). Artmış bir MPV değeri hızlı bir trombopoez olduğunu trombosit destrüksiyonunun arttığının göstergesi niteliğindedir (10, 11). Yüksek MPV değeri olan trombositopenik hastalarda sepsis, preeklampsi ya da ITP gibi nedenlerle artmış trombosit yıkımı akla gelirken; azalmış MPV değeri, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret eder (130).

Artmış MPV, trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler. MPV periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (131). MPV değeri daha yüksek olan trombositler daha aktif ve agregasyona daha meyilli olduğu için inflamasyon göstergesi olabilecekleri düşünülmüştür (10, 11).

Rutinde tam kan sayımında antikoagülan olarak EDTA bulunan tüplere alınan numune kullanılmaktadır. EDTA hücre sayımı ve beyaz küre analizi için en uygun antikoagülandır. EDTA'nın kandaki kalsiyum iyonlarına bağlanarak koagülasyon kaskatını bloke etmesi sırasında, trombosit membranındaki glikoprotein IIB-IIIa reseptörleri geri dönüşümsüz olarak trombositlerden ayrılır (132). EDTA ile trombositlerin kanaliküler sistemi açılır, hacmi artar ve zamana bağlı tedrici olarak diskoid bir şekilden küresel bir şekle bir değişir (133).

Trombosit hacmini impedans ya da ışık dağıtım teknolojisi aletleri ile rutin olarak ölçülebilir. Referans değerler impedans açıklığına göre MPV 8.0-13.0 fL ve optik sisteme göre ise 7.4-11.2 fL olarak belirlenmiştir (134-136).

Tam kan sayım tüpü içerisinde EDTA ile karşılaşan trombositlerde zaman ile MPV değerinde artış gözlenmektedir. Araştırmacıların ekseriyeti MPV'deki değişikliğin ilk iki saat içerisinde önemli ölçüde tamamlandığını ifade etmiş olsa da, kan alımı sonrası 39. saate kadar uzanan MPV artışı da bildirilmiştir. EDTA ile temasta MPV genellikle ilk 5 dakikada %30'a kadar, sonraki iki saatte ise %10-15 daha artar (137). Lance ve arkadaşları (138) yaptıkları çalışmada EDTA kullanılarak yapılan tam kan sayımı ölçümlerinde en uygun MPV ölçüm zamanının kan alımı sonrası 120. dakika olduğunu bildirmişlerdir.

Trombositler de immün sistemin bir komponenti olarak düşünüldüğünde trombositlerin ve özellikle de MPV değerinin farklı klinik durumlarda tanı ve tedavi takibinde kullanımı ile ilgili ve araştırma amaçlı yapılmış birçok çalışma vardır (10, 11, 139-142). MPV değerinin hangi optimal sıcaklıkta, hangi antikoagülanlar kullanılarak, kanın alınmasından ne kadar zaman sonra ve hangi teknikle ölçülmesi gerektiğine dair tüm detayların tanımlandığı standart bir tekniğe ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde birçok hastalıkla ilişkisi olduğuna dair araştırmalar yayınlanıyor olmasına karşın MPV ölçümü hala iyi bir şekilde standardize edilememesi ve klinik açıdan anlamlı kesin bir cut off değeri olmaması MPV değerini konu alan çalışmalardaki en önemli sorundur (143-145).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2011 ile 2016 yılları arasında endoskopi ve hızlı üreaz testi ile *Helicobacter pylori* pozitif saptanan ve tedavi verildikten sonra üre nefes testi ile de etkenin başarılı bir şekilde eradike edildiği gösterilen hastalar dahil edildi. Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı dosya taraması olarak dizayn edildi. Öncelikle hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden üre nefes testi yapılan hastalar veri tabanına kaydedildi. Üre nefes testi ile *H. pylori* eradikasyon kontrolü yapılan hastaların endoskopik bulguları, endoskopi yapıldığı sırada yapılmış biyokimyasal incelemeleri, kan sayımları, üre nefes testi yapıldıktan sonraki kan sayımları veri tabanına kaydedildi. Eradikasyon tedavisi sonrası *H. pylori*'nin eradike edildiği hastalar çalışmamıza dahil edildi. Eradikasyon tedavisi başarısız olan ve verilerine ulaşılabilen hasta sayısı değerlendirme için oldukça az olduğundan bu hastalar çalışmamıza alınmadı. Çalışma için 15.02.2017 tarih ve TUTF-BAEK 2017/53 protokol kodlu karar numaralı Trakya Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. Endoskopik incelemede üreaz testinin pozitif saptanması
2. 18 yaş üzerinde olunması
3. *H. pylori* için eradikasyon tedavisinin verilmiş olması
4. Üre nefes testi ile *H. pylori*'nin eradike edildiğinin ispatlanmış olması
5. Hastalara ait endoskopi öncesinde yada hemen sonrasında ve üre nefes testinin yapıldığı sırada hemogram tetkikinin bulunması

Çalışmadan dışlama kriterleri

1. 18 yaşın altında olunması
2. *H. pylori* pozitif olmasına karşın eradikasyon tedavisi verilmemesi
3. Eradikasyon tedavisi verilmesine karşın üre nefes testinin negatifleşmemesi
4. Verilerine tam olarak erişim sağlanamayan veya eksik verisi olan hastalar
5. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde malign lezyon saptanan hastalar
6. Son 3 ay içinde gastrointestinal sistem kanaması geçiren hastalar
7. Son 3 ay içinde kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar
8. Sistemik malignitesi olan hastalar
9. Trombosit sayısı yada fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastalar
10. Trombositopenisi olan hastalar

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 23.0 paket programı (The Statistical Packet For The Social Science) kullanıldı. Öncelikle verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde χ^2 testi kullanıldı. Eradikasyon öncesi ve sonrası trombosit sayılarının değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan verilerde eşleştirilmiş örneklem t testi, normal dağılıma uymayan verilerde ise parametrik olmayan eşleştirilmiş örneklem testi (Wilcoxon testi) kullanıldı. Trombosit sayısı ve ortalama eritrosit hacmi ile yaş gibi metrik verilerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm sonuçlarda $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dispeptik yakınmalarla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesine başvuran, araştırmamıza alınma ve dışlama kriterlerine uyan ve üre nefes testi ile *H. pylori* enfeksiyonunun eradike edildiğinin gösterildiği toplam 106 hasta çalışmaya alındı. Eradikasyon tedavisinin başarılı olmadığı yani *H. pylori* enfeksiyonunun araştırmanın sonlandırıldığı tarihte devam etmekte olduğu hasta sayısı istatistiksel değerlendirme yapacak sayıya ulaşmadığı için bu hastalar çalışmaya alınmadılar. Hastaların 61'i kadın (%57,5), 45'i erkek (%42,5) idi. Cinsiyete göre hasta dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 50,14±13,31 yıl idi. Hastaların yaşları 22-79 arasında değişmekteydi. Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların yaş ortalaması

Yaş ortalaması	Minimum yaş	Maksimum yaş	SD
50,14	22	79	31,31

SD: standart sapma.

Araştırmaya alınan hastalar dispeptik şikayetleri dışında kronik hastalıkları olmayan, trombosit sayıları normal, anemik olmayan ve endoskopi öncesi rutin tetkiklerinde ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayılarını etkileyebilecek biyokimyasal olarak anormal laboratuvar bulgusu olmayan hastalardı. Eradikasyon tedavisi sonrası hastaların bu laboratuvar parametrelerinin eradikasyon öncesine göre değişmediği gözlemlendi. Hastaların bu açıdan genel özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrasındaki laboratuvar parametreleri

	Eradikasyon öncesi değer (ortalama ± SD)	Eradikasyon sonrası değer (ortalama ± SD)	p
Hemoglobin (gr/dL)	13,12 ± 1,38	13,28 ± 1,6	0,07
MCV (fL)	86,186 ± 7,39	85,707 ± 6,10	0,29
Lökosit (adet/mm ³)	7.028 ± 1.800	6.766 ± 1.773	0,11
Alanine Aminotransferaz (ALT) (U/L)	22,4 ± 13,6	20,6 ± 12,3	0,10
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	24 ± 11,2	22,44 ± 12,3	0,11
Total Protein (gr/dL)	7,3 ± 0,5	7,4 ± 0,5	0,07
Total Bilirubin (mg/dL)	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,90
Protrombin Zamanı (sn)	13,6 ± 1,1	13,6 ± 1,1	0,59

p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Çalışmamıza dahil edilen 106 hastanın *H. pylori* eradikasyon tedavisi öncesi trombosit sayılarının ortalaması $256.730 \pm 66.380/\text{mm}^3$ idi. Hastaların trombosit sayıları 157.000 ile $453.000/\text{mm}^3$ arasında değişmekteydi. Kadınlarda ortalama trombosit sayısı $264.870 \pm 59.270/\text{mm}^3$ iken, erkeklerde $245.690 \pm 74.210/\text{mm}^3$ idi. Cinsiyetler arasında trombosit değerleri arasında anlamlı fark yoktu. ($p=0,142$)

Hastaların *H. pylori* eradikasyonu öncesi MPV değerlerinin ortalaması 9.35 ± 1.63 femtolitre (fL) idi. MPV değerleri 5,95 ile 13,2 fL arasında değişmekteydi. Kadın cinsiyette ortalama MPV değeri $9,4 \pm 1,65$ fL iken, erkek cinsiyette $9,28 \pm 1,62$ fL idi. Cinsiyetler arasında MPV değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. ($p=0,724$)

Çalışmamıza dahil edilen 106 hastanın *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilmesi sonrasında trombosit sayılarının ortalaması $283.970 \pm 70.000/\text{mm}^3$ idi. Hastaların trombosit sayıları 133.000 ile $475.000/\text{mm}^3$ arasında değişmekteydi. Kadın cinsiyette eradikasyon tedavisi sonrası ortalama trombosit sayısı $287.080 \pm 59.240/\text{mm}^3$ iken, erkek cinsiyette ortalama trombosit sayısı $279.760 \pm 83.110/\text{mm}^3$ idi. Cinsiyetler arasında eradikasyon sonrası trombosit değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,597$)

Hastaların *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrasında MPV değerlerinin ortalaması $8,61 \pm 1,48$ fL idi. MPV değerleri 5,94 ile 11,9 fL arasında değişmekteydi. Cinsiyete göre bakıldığında; kadınlarda $8,81 \pm 1,57$ fL iken, erkeklerde bu değer $8,35 \pm 1,33$ fL şeklindeydi. Cinsiyetler arasında eradikasyon sonrası MPV değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0,114$)

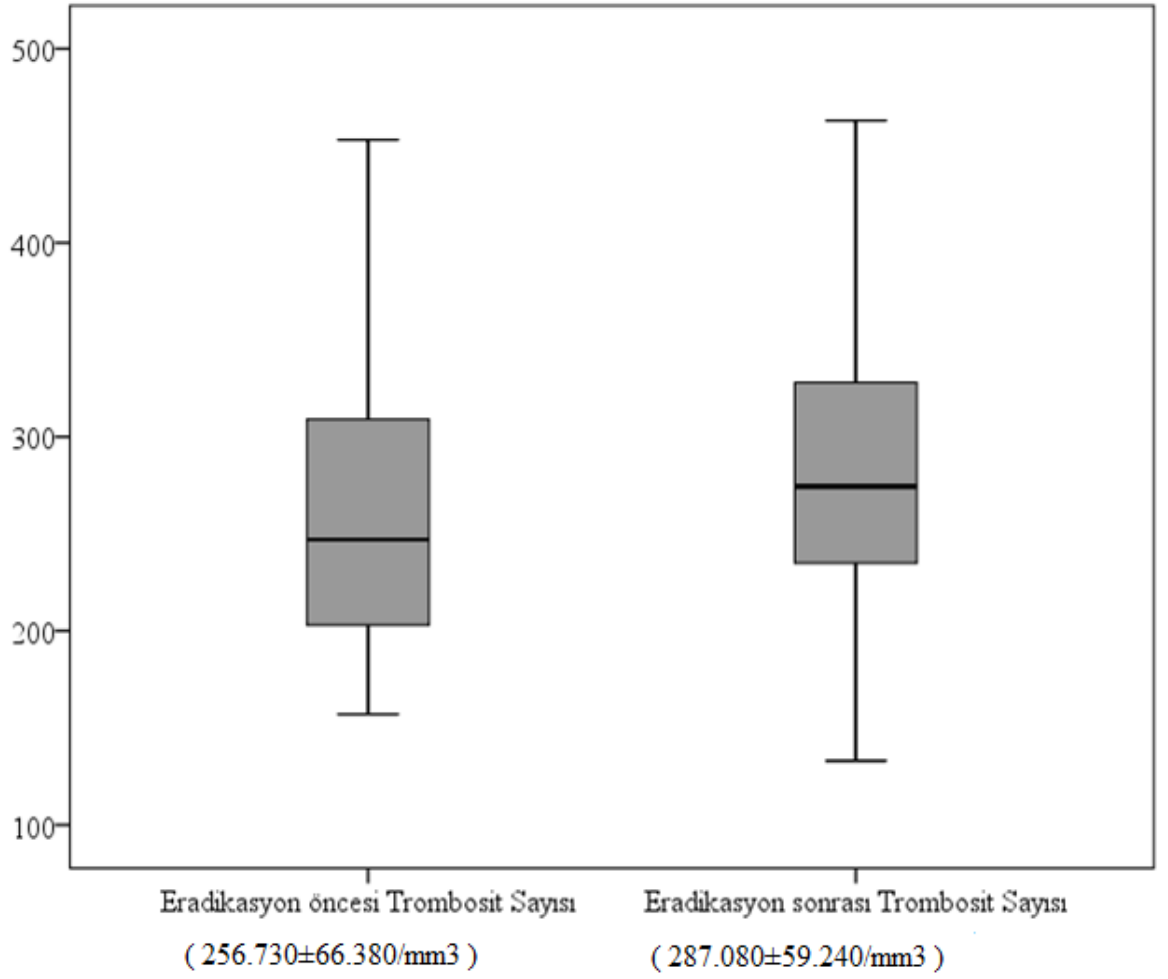
Çalışmaya alınan hastaların yaşları ile trombosit sayıları ve ortalama eritrosit hacimleri arasında korelasyon analizi yapıldığında yaş ile hem trombosit sayısı hem de ortalama trombosit hacmi arasında ilişki olmadığı görüldü. Hastaların yaş, eradikasyon öncesi ve sonrası trombosit sayıları ve MPV değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların yaş, öncesi ve sonrası değerlerinin ilişkisine yönelik korelasyon analizi bulguları

	Yaş		Tedavi Öncesi Trombosit		Tedavi Sonrası Trombosit		Tedavi Öncesi MPV		Tedavi Sonrası MPV	
	(r)	(p)	(r)	(p)	(r)	(p)	(r)	(p)	(r)	(p)
Yaş			-0,077	0,434	0,007	0,943	0,002	0,980	-0,053	0,590
Tedavi Öncesi Trombosit	-0,077	0,434			0,823	0,000	-0,330	0,001	-0,250	0,010
Tedavi Sonrası Trombosit	0,007	0,943	0,823	0,000			-0,217	0,026	-0,213	0,028
Tedavi Öncesi MPV	0,002	0,980	-0,330	0,001	-0,217	0,026			0,754	0,000
Tedavi Sonrası MPV	-0,053	0,590	-0,250	0,010	-0,213	0,028	0,754	0,000		

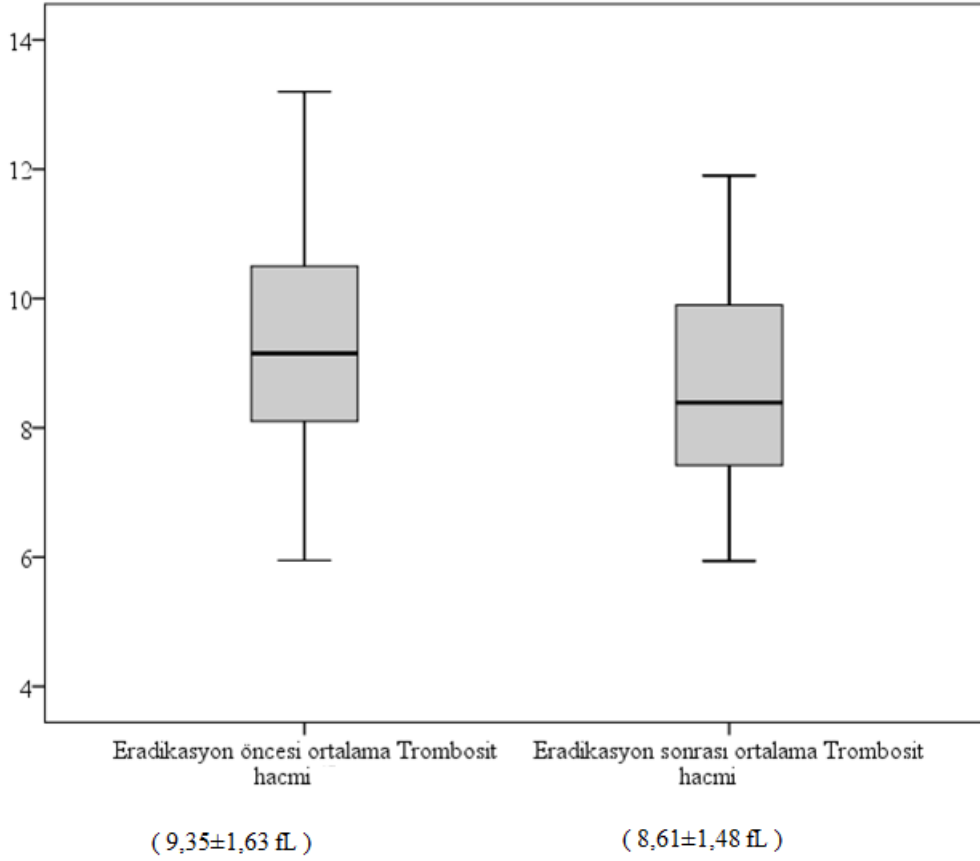
p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya alınmış olan *H. pylori* pozitif iken başarılı bir eradikasyon tedavisi ile *H. pylori* negatifleşmiş 106 hastanın değerleri incelendiğinde; eradikasyon tedavisi öncesinde hastaların trombosit değerleri ortalama $256.730 \pm 66.380/\text{mm}^3$ iken, *H. pylori*'nin eradike edilmesi sonrasında trombosit değerlerinin ortalama $287.080 \pm 59.240/\text{mm}^3$ olduğu görülmüştür. *H. pylori*'nin eradikasyonu ile trombosit değerlerinde anlamlı düzeyde yükselme olduğu görüldü. (p<0,001) Eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası trombosit değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hastaların *H. Pylori* eradikasyonu öncesi ve sonrası trombosit değerleri

Benzer şekilde hastaların MPV değerleri incelendiğinde eradikasyon öncesinde ortalama MPV değerleri $9,35 \pm 1,63$ fL iken, *H. pylori*'nin eradike edilmesi sonrasında bu değerlerin ortalama $8,61 \pm 1,48$ fL olduğu görülmüştür. *H. pylori*'nin eradike edilmesi ile MPV değerlerinde anlamlı düzeyde düşüş olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$) *H. pylori* eradikasyonu öncesi ve sonrası trombosit ve MPV değerleri Şekil 3'de, *H. pylori* eradikasyonu tedavisi öncesi ve sonrası trombosit ve MPV değerleri standart sapma (SD) değerleri ile birlikte Tablo 6'da gösterilmiştir.



Şekil 3. Hastaların *H. Pylori* eradikasyonu öncesi ve sonrası MPV değerleri

Tablo 6. Hastaların *H.pylori* eradikasyonu tedavisi öncesi ve sonrası trombosit ve MPV değerleri

	Tedavi Öncesi Trombosit Sayımı (adet/mm ³)	Tedavi Sonrası Trombosit Sayımı (adet/mm ³)	Tedavi Öncesi MPV Değeri (fL)	Tedavi Sonrası MPV Değeri (fL)
Minimum	157.000	133.000	5,95	5,94
Maksimum	453.000	475.000	13,2	11,9
Ortalama	256.730	283.970	9,35	8,61
SD	66.380	70.090	1,63	1,48

SD: standart sapma.

Hastalar yaşları itibari ile 45 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldığında her iki grupta da eradikasyon sonrasında trombosit sayısında artış ve ortalama trombosit hacminde azalma

gözlendi. Eradikasyonun olumlu etkisi her iki yaş grubunda da mevcuttu. Bu gruplar arasındaki eradikasyon öncesi ve sonrası değerler Tablo 7 ve Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların yaşa göre eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası trombosit sayıları

	n	Eradikasyon öncesi trombosit sayısı	Eradikasyon sonrası trombosit sayısı	p
45 yaş altındaki hastalar	37	259.220±60.532	280.270±55.393	<0,001
45 yaş üzerindeki hastalar	69	255.390±69.711	285.960±77.147	<0,001

p<0.05 anlamlı kabul edildi.

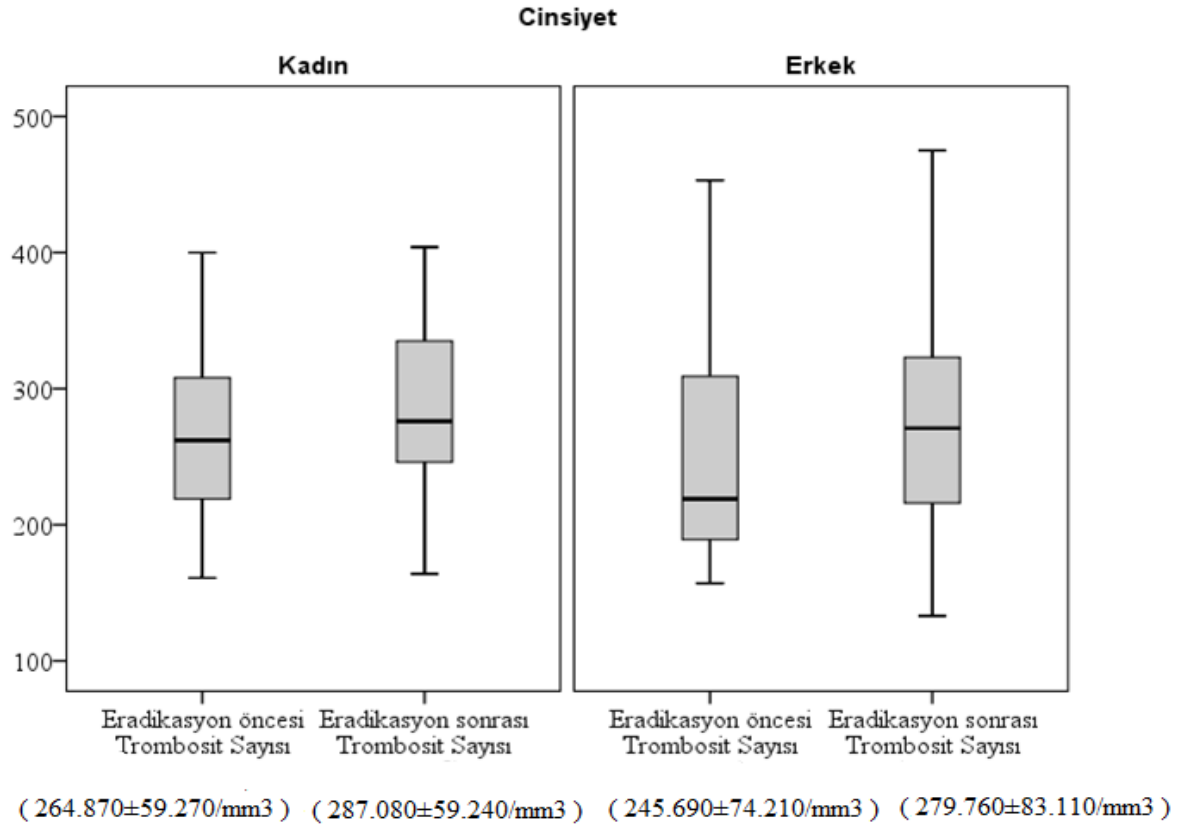
Tablo 8. Hastaların yaşa göre eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası ortalama trombosit hacmi değerleri

	n	Eradikasyon öncesi ortalama trombosit hacmi	Eradikasyon sonrası ortalama trombosit hacmi	p
45 yaş altındaki hastalar	37	9,33±1,77	8,77±1,65	<0,001
45 yaş üzerindeki hastalar	69	9,36±1,56	8,53±1,39	0,015

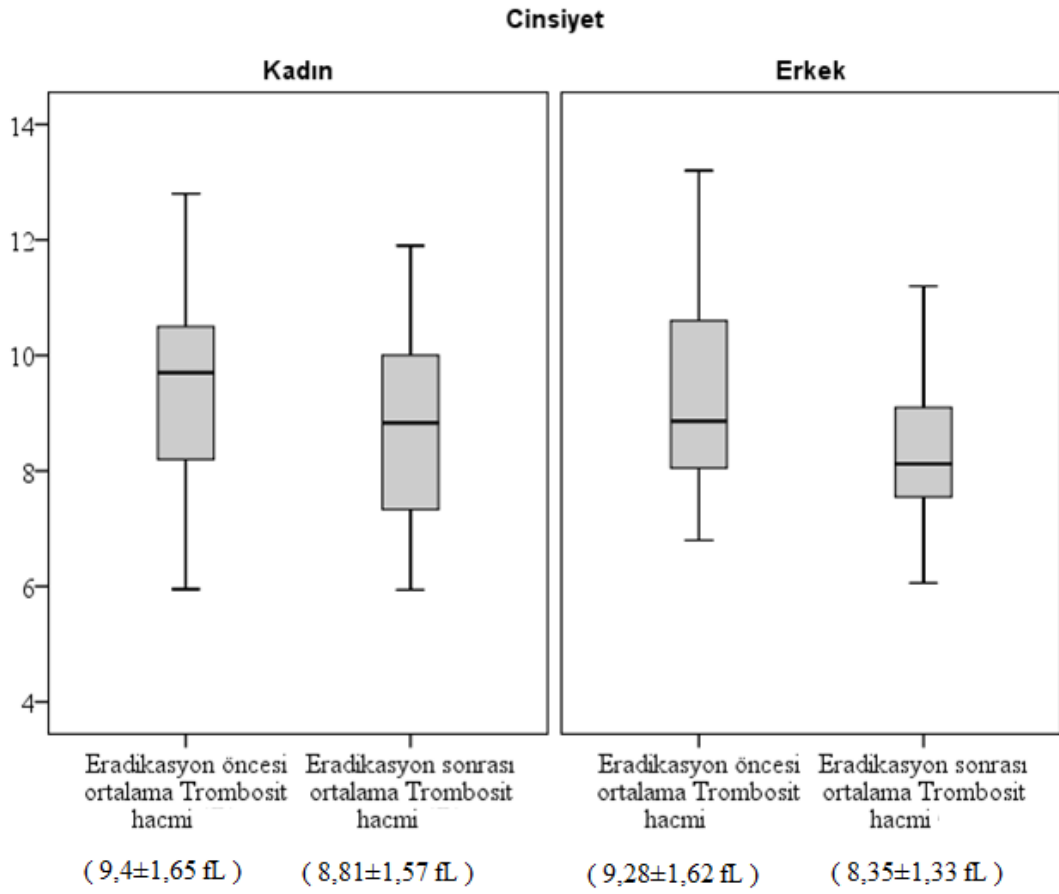
p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Erkek cinsiyette *H. pylori* pozitif iken ortalama trombosit düzeyi 245.690±74.210/mm³, ortalama MPV değeri 9,28±1,62 fL idi. *H. pylori* negatifleşmesi sonrası hastaların ortalama trombosit düzeyi 279.760±83.110/mm³’e yükselirken, ortalama MPV değeri 8,35±1,33 fL düzeyine gerilemiştir. (p<0,001)

Kadın cinsiyette *H. pylori* pozitif iken ortalama trombosit düzeyi 264.870±59.270/mm³, ortalama MPV değeri 9,4±1,65 fL idi. *H. pylori* negatifleşmesi sonrasında ortalama trombosit düzeyi 287.080±59.240/mm³’e yükselirken, ortalama MPV değeri 8,81±1,57 fL düzeyine gerilemiştir. (p<0,001) Her iki cinsteki tedavi öncesi ve sonrası trombosit ve MPV değerleri Şekil 4 ve 5’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Cinsiyetlere göre *H. pylori* eradikasyonu öncesi ve sonrası trombosit değerleri



Şekil 5. Cinsiyetlere göre *H. pylori* eradikasyonu öncesi ve sonrası MPV

Değerleri

Çalışmamıza dahil edilen 106 hastanın yaş, cinsiyet, eradikasyon öncesi ve sonrasındaki trombosit ve MPV değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların *H.pylori* eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası trombosit ve MPV değerleri ile yaş ve cinsiyet dağılımları

HASTA NO	YAŞ	CİNS	TEDAVİ ÖNCESİ TROMBOSİT (adet/mm ³)	TEDAVİ SONRASI TROMBOSİT (adet/mm ³)	TEDAVİ ÖNCESİ MPV (fL)	TEDAVİ SONRASI MPV (fL)
505***	51	E	207.000	207.000	10	9,1
338***	64	E	176.000	315.000	10,6	7,1

Tablo 9. Hastaların *H.pylori* eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası trombosit ve MPV değerleri ile yaş ve cinsiyet dağılımları

4***	70	E	178.000	200.000	9,1	8,97
11***	65	E	188.000	245.000	8,8	8,2
217***	39	E	159.000	172.000	7,2	7,6
599***	40	E	258.000	292.000	7,42	6,99
343***	56	E	357.000	308.000	7,7	6,54
173***	34	E	215.000	215.000	10,7	9,88
306***	65	E	168.000	242.000	11,5	10,4
586***	35	E	182.000	261.000	8,63	6,19
612***	39	K	247.000	266.000	8,57	11,5
463***	49	K	215.000	219.000	10,4	6,84
156***	62	K	330.000	264.000	7,3	7,1
277***	64	K	295.000	394.000	8,2	9,6
498***	51	K	367.000	338.000	6,17	5,94
275***	37	K	233.000	262.000	11,5	10,6
320***	27	K	316.000	343.000	11,3	7,81
173***	62	E	204.000	210.000	8,22	7,42
609***	52	E	453.000	463.000	8,93	8,77
20***	64	E	189.000	289.000	11,4	8,9
527***	31	K	371.000	355.000	10,4	10,3
575***	67	E	214.000	292.000	7,04	6,7
496***	63	K	269.000	277.000	8,2	7,56
616***	53	K	262.000	309.000	10,3	8,83
468***	33	E	246.000	223.000	6,8	6,56
579***	26	E	191.000	216.000	8,77	10,1
545***	46	K	290.000	296.000	10,5	10
444***	35	E	201.000	246.000	13,2	10,1
248***	40	E	317.000	271.000	7,8	7,55
408***	51	K	161.000	164.000	11,6	9,91
134***	44	K	233.000	248.000	8,22	8,06
374***	65	K	282.000	292.000	9,1	6,39
10***	55	K	310.000	335.000	10,1	10,4
152***	52	K	258.000	275.000	10,2	9,9
625***	24	K	188.000	235.000	11,4	11,4
24***	51	K	198.000	206.000	8,6	6,8
580***	43	K	270.000	276.000	6,99	10,2
289***	60	K	207.000	212.000	10,7	9,4
308***	66	K	276.000	313.000	11	10,5
491***	48	E	332.000	376.000	8,4	7,7
317***	61	E	219.000	423.000	8,73	7,8
669***	59	E	279.000	302.000	9,5	9,1
293***	50	E	271.000	231.000	11	8,6
596***	42	K	222.000	210.000	9,43	9,92
298***	42	E	227.000	290.000	8,86	8,3

Tablo 9. Hastaların *H.pylori* eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası trombosit ve MPV değerleri ile yaş ve cinsiyet dağılımları

665***	46	E	170.000	198.000	12,7	11,8
48***	50	E	157.000	176.000	11,8	9,7
273***	60	E	164.000	185.000	8,59	8,12
575***	35	K	294.000	328.000	7,19	6,72
16***	58	E	318.000	324.000	9,6	9,29
355***	27	E	204.000	276.000	7,9	8,3
156***	35	K	247.000	267.000	7,87	7,08
338***	52	K	164.000	179.000	7,1	6,79
640***	66	K	353.000	404.000	10,9	9,8
368***	70	K	293.000	356.000	8,3	8
477***	24	E	217.000	300.000	7,8	7
635***	57	K	337.000	358.000	9,7	9,2
356***	56	K	256.000	266.000	8,7	8,18
416***	39	K	309.000	316.000	10,5	8,48
9***	45	E	314.000	323.000	8,1	7,4
13***	55	K	354.000	396.000	7,51	6,7
55***	57	K	220.000	213.000	11,4	10,8
46***	61	K	285.000	259.000	10,2	10,3
4***	42	E	309.000	334.000	7,3	8,06
29***	56	K	250.000	265.000	10,3	10
466***	43	E	317.000	366.000	11,6	11,2
31***	53	K	209.000	245.000	10,5	10,3
311***	46	K	258.000	280.000	7,5	8,53
192***	40	K	354.000	367.000	10,3	9,2
251***	60	E	98.500	133.000	9,38	8,02
517***	71	E	439.000	475.000	7,5	6,06
578***	65	K	193.000	205.000	8,27	8,85
2***	26	K	219.000	246.000	10	9,9
592***	50	E	339.000	323.000	8,12	7,79
496***	73	K	179.000	194.000	12,7	11,6
651***	39	K	237.000	259.000	12,8	11,9
637***	51	K	166.000	246.000	11,7	10,7
78***	47	E	272.000	396.000	11,3	9,56
580***	45	K	210.000	237.000	10,5	8,49
299**	47	E	244.000	274.000	8,05	7,87
422***	39	E	222.000	248.000	10,1	8
484***	27	K	319.000	363.000	11	10,5
41***	66	K	203.000	309.000	10,1	8,23
466***	61	K	272.000	347.000	7,4	7,16
593***	78	K	176.000	236.000	10,3	9,8
274***	57	K	264.000	325.000	9,97	7,8
565***	47	K	328.000	345.000	7,74	6,96
56***	55	K	308.000	335.000	7,6	7,25

Tablo 9. Hastaların *H.pylori* eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası trombosit ve MPV değerleri ile yaş ve cinsiyet dağılımları

284***	57	K	198.000	256.000	9	7,33
87***	60	K	199.000	221.000	9,6	9,3
316***	34	E	377.000	406.000	7,75	6,38
582***	56	K	273.000	306.000	10,2	9
452***	57	K	264.000	296.000	8,51	7,9
362***	27	K	400.000	359.000	8,1	7,72
15***	72	E	230.000	253.000	9,62	8,59
7***	58	E	201.000	233.000	9,2	7,8
640***	51	E	335.000	470.000	11,3	9,2
11***	79	E	175.000	178.000	11,3	10,5
569***	57	K	351.000	373.000	7,01	6,64
24***	52	K	376.000	398.000	5,95	7,97
541***	22	E	184.000	202.000	10,2	8,82
606***	23	E	239.000	227.000	8,43	7,75
649***	35	K	244.000	260.000	12,3	11,4
24***	60	K	261.000	254.000	8,3	7,68
78***	44	K	299.000	305.000	8,3	7,22
396***	61	K	235.000	249.000	8	7,2

TARTIŞMA

H. pylori insan vücudunda gastrik mukozada kolonize olan gram negatif, mikroaerofilik bir bakteridir (1, 2). Prevalansı yaşa ve ülkelere göre değişiklik göstermektedir (3). Gelişmiş ülkelerde hijyenik önlemler, sosyoekonomik durum ve yaşam standardına bağlı olarak prevalansı daha düşük olmaktadır (4). Batı toplumlarında prevalansı %20-50 iken gelişmekte olan ülkelere bu oran %80'dir (5). TURHEP çalışması ülkemizdeki en büyük *H. pylori* seroprevalans çalışması olup, bakterinin ülkemizdeki sıklığı %82,7 olarak bildirilmiştir (21).

Çalışmamızda *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrası üre nefes testi ile eradikasyonun başarılı olduğu hastalarda trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi değişiklikleri değerlendirilmiştir. Eradikasyon tedavisi öncesi *H. pylori* enfeksiyonu varlığı endoskopik hızlı üreaz testi ile ortaya konmuştur. Hızlı üreaz testi *H. pylori* enfeksiyonunu ortaya koymakta duyarlılığı %80-100 özgüllüğü %97-99 olan oldukça güvenilir bir yöntemdir (146). Eradikasyonun başarılı olup olmadığının kontrolünde genellikle endoskopi gerektirmeyen non invaziv testler kullanılmaktadır (117). Araştırmamızda bu amaçla üre nefes testi eradikasyon kontrolünde kullanılmıştır.

Üre nefes testi aktif *H. pylori* enfeksiyonunu gösteren oldukça duyarlı bir yöntemdir. Karbon atomları radyoaktif olmayan ^{13}C ya da radyoaktif izotop ^{14}C ile işaretli ürenin alımından sonra ekspirasyon havasındaki işaretli CO_2 'in ölçümü prensibine dayanmaktadır. Her iki izotopun kullanıldığı test performansları benzerdir ve duyarlılık ve özgüllükleri %95'in üzerindedir (119). Ancak *H. pylori* yoğunluğunu azaltan antibiyotikler, proton pompa

inhibitörleri, bizmut bileşikleri gibi ilaçların kullanımı durumunda yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (114). Bir çok laboratuvarında olduğu gibi bizim laboratuvarımızda da test öncesi en az 1 ay öncesinde antibiyotikler ve bizmut bileşiklerinin, 7-14 gün öncesinde proton pompa inhibitörlerinin, 24-48 saat önce H₂ reseptör blokerlerinin kullanılmadığı konfirme edilmektedir. Bu nedenle eradikasyon tedavisi için antibiyotik, bizmut bileşikleri ve proton pompa inhibitörleri kullanan hastaların bu ilaçları üre nefes testi öncesi en az 1 ay süre ile kullanmadıklarını kabul ediyoruz. Bu durumda üre nefes testi sonrası yapılan kan sayımlarındaki trombosit sayıları ve ortalama eritrosit hacimlerinin, trombosit ömrünün yaklaşık 10 gün olduğu da düşünülürse eradikasyon tedavisi sonrası üretilen yeni trombositler olduğu çıkarımı doğru olacaktır. Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmini etkileyebilecek diğer faktörleri araştırmanın dışlama kriterleri ile elimine ettiğimiz düşünülürse trombosit sayısındaki artış ve ortalama trombosit hacmindeki azalma enfeksiyonun ortadan kalkmasına bağlanabilir. Yinede bu konuda kontrollü prospektif çalışmaların planlanması kaydedilmeyen etkenlerin ortadan kaldırılması açısından oldukça önemli olacaktır.

Helicobacter pylori ve ITP ilişkisi oldukça net bilinen, hem ITP tedavi kılavuzlarında hem de *H. pylori* tedavi kılavuzlarında yer alan bir konudur. ITP ile *H. pylori* enfeksiyonunun ilişkili olduğu fikri ilk olarak Gasbarrini tarafından ortaya atılmıştır. Gasbarrini ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada incelenmiş olan hastaların 8'inde *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrasında trombosit sayımlarında düzelme gözlenmiş ve bu 8 hastanın 6'sında ise anti-trombosit otoantikörlerinin kaybolduğu saptanmıştır.

Keiko Ando ve arkadaşlarının (147) yaptığı 61 hastalık bir çalışmada ITP hastalarında *H. pylori* sıklığı ve bakterinin eradike edilmesinin etkileri incelenmiştir. Çalışmada *H. pylori* pozitif hastalarda eradikasyon öncesi trombosit sayımları ile eradikasyon tedavisi sonrasındaki 1. ay ve 6. ay trombosit sayımları kıyaslanmış ayrıca *H. pylori* pozitif hastalardan eradikasyon verilmiş ve verilmemiş grup da birbiri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan 61 hastanın 50'sinde (%83'ünde) *H. pylori* enfeksiyonu saptanmıştır. Japonya'daki sağlıklı gönüllülerde *H. pylori* oranı %60 olup çalışmaya alınan hastalarda *H. pylori* pozitiflik oranı sağlıklı gönüllülerden yüksek bulunmuştur. Benzer çalışmalarda ITP hastalarındaki *H. pylori* sıklığı %43-71 oranında bulunmuş olup yine bu çalışmadaki oran daha yüksek bulunmuştur. *H. pylori* pozitif olan hastalarının yaş ortalaması 58 yıl iken, *H. pylori* negatif hastaların yaş ortalaması ise 40,5 yıl olarak bulunmuştur. *H. pylori* pozitif ITP

hastalarının yaş ortalamasının *H. pylori* negatif gruba göre anlamlı olarak daha ileri olduğu gösterilmiş ve *H. pylori* enfeksiyonunun hastalığı özellikle ileri yaştaki hastalarda indüklediği düşünülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda ITP hastalarında *H. pylori* varlığının araştırılması ve enfeksiyonun saptanması halinde eradikasyonu önerilmiştir. Özellikle Japon ve ileri yaş ITP vakalarında bu yaklaşımın iyi bir tedavi stratejisi olabileceği belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda hastaları yaşları itibari ile 45 yaş altı ve üstü olarak gruplandırdığımızda her iki grupta da eradikasyon sonrasında trombosit sayısında artış ve ortalama trombosit hacminde azalma gözlemlendi. Eradikasyonun olumlu etkisi her iki yaş grubunda benzerdi.

Atsuko Asahi ve arkadaşlarının (95) yaptığı bir çalışmada 37 ITP hastası ele alınmış. Hastalara üre nefes testi ve ek olarak serumda *H. pylori* antikorları veya dışkıda *H. pylori* antijeni bakılmış. Üç test de negatif gelen 11 hasta *H. pylori* negatif kabul edilmiştir. Hastalara 7 gün bakteri eradikasyon tedavisi verilmiş olup tüm *H. pylori* pozitif hastalarda başarılı bir eradikasyon yapılmıştır. *H. pylori* pozitif olan 16 hastanın tümünde tedavi sonrası trombosit sayımlarında yanıt alınmış iken, *H. pylori* negatif hiçbir hastada yanıt alınmamıştır. (p=0,0006)

2009 yılında Stasi ve arkadaşları (98) tarafından yapılan bir meta-analizde *H. pylori* eradikasyonu yapılan yetişkin ITP hastalarının kabaca %50'sinde olumlu trombosit yanıtları görülmüş. Daha hafif ITP vakalarındaki trombosit yanıtları daha anlamlı bulunmuş. *H. pylori* eradikasyon tedavisine yanıt veren ITP hastalarında trombosit otoantikor yanıtları tamamen düzelmiş ve takipte 7 yıl relaps izlenmemiştir. Ancak *H. pylori* eradikasyonu ile olan trombosit yanıtlarının coğrafik konum ile değişmekte olduğu; Japonya ve İtalya'da yapılan çalışmalarda yanıt oranı %28-100 iken, Amerika ve diğer Avrupa ülkelerinde yanıt oranlarının %13'ün altında olduğu sonucuna varılmıştır (148).

H. pylori ve ITP ilişkisi klinik olarak bu kadar net ortaya konulmasına rağmen patogenez tam olarak bilinmemektedir. Patogenetik mekanizmalardan birinin moleküler benzerlik olabileceği düşünülmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun indüklediği antikorların trombosit glikoproteinleri ile çarpaz reaksiyona girebilecekleri belirtilmektedir. Cag A pozitif suşların patogenetik bir faktör olabileceğide düşünülmektedir. Bir başka mekanizmanın ise *H. pylori*'nin zaten var olan trombosit antikorlarını ve trombosit fagositozunu artırması olabileceği bildirilmiştir. Konağa ait genetik faktörlerinde *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı trombosit destrüksiyonunu artırabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (91, 92).

ITP trombositlerin aşırı yıkımıyla ortaya çıkan, geçici veya kalıcı olabilen düşük trombosit sayımı ve trombositopeninin derecesine bağlı olarak artmış kanama riski bulunan bir tablodur (6, 7). Trombosit sayımı genellikle 100.000/mm³'ün altındadır. Öte yandan trombosit sayımlarına ek olarak MPV değerinin yükselmiş olması da ITP hastalarındaki bir diğer sorundur (10, 11).

Normal bir kan sayımı histogramında 2-20 fL arasında trombositler bulunmaktadır. Ortalama trombosit hacmitrombosit histogramından hesaplanmakta ve fL olarak verilmektedir. MPV kemik iliğinde trombosit üretim hızının direk göstergesidir; trombosit aktivasyon ve fonksiyonunu değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır (127). Artmış bir MPV değeri hızlı bir trombopoez olduğunu trombosit destrüksiyonunun arttığının göstergesi niteliğindedir (10, 11). Yüksek MPV değeri olan trombositopenik hastalarda sepsis, preeklampsi ya da ITP gibi nedenlerle artmış trombosit yıkımı akla gelmelidir (130).

H. pylori ve ITP ilişkisi çok kez incelense de MPV ile ilişkili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmalar *H. pylori* enfeksiyonunun trombosit sayımı ve MPV değeri üzerine etkisine yönelmemiştir. Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar genellikle MPV değeri ile *H. pylori* enfeksiyonunun derecesini tahmin etmeye yönelik olmuş ve aralarında da korelasyon bulunamamıştır (10, 11).

Trombositler de immün sistemin bir komponenti olarak düşünüldüğünde trombositlerin ve özellikle de MPV değerinin farklı klinik durumlarda tanı ve tedavi takibinde kullanımı ile ilgili ve araştırma amaçlı yapılmış birçok çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu genellikle retrospektiftir. Ancak çalışmaların birçoğunda kullanılan cihaz, ölçüme kadar geçen süre ve kullanılan antikoagülan sıklıkla bildirilmemiştir (10, 11, 139-142).

MPV değeri daha yüksek olan olan trombositler daha aktif ve agregasyona daha meyilli olduğu için inflamasyon göstergesi olabilecekleri düşünülmüştür (10, 11). MPV için klinik açıdan anlamlı kesin bir cut off değeri olmaması çalışmalardaki en önemli sorun olmuştur. MPV değeri ve trombosit aktivasyonu arasında doğru orantılı bir ilişki yoktur. Fakat bazı inflamatuvar hastalıklar için bazı değerlerin prediktif faktör olarak kullanılabilceğini belirten çalışmalar vardır. Bir çalışmada pertükan koroner müdahale gerektiren majör kardiyak olaylar için 9.25 fL cut off değeri olarak önerilmiştir. Bir diğer çalışma 9.7 fL üzeri değerlerin unstabil angina pektorisli olan hastalarda klopogrelinin etkisiz olacağını gösterir cut off değeri olduğunu belirtmiştir (143, 144). Günümüzde birçok hastalıkla ilişkisi olduğuna dair araştırmalar yayınlanıyor olmasına karşın MPV ölçümü hala

iyi bir şekilde standardize edilememiştir. Tanımlanmasına ihtiyaç duyulan standart teknik MPV'nin hangi optimal sıcaklıkta, hangi antikoagülanlar kullanılarak, kanın alınmasından ne kadar zaman sonra ve hangi teknikle ölçülmesi gerektiğine dair tüm detayları içermelidir (145).

Rutinde tam kan sayımında antikoagülan olarak etilen diamin tetra asetik asit (EDTA, edetik asit) bulunan tüplere alınan numune kullanılmaktadır. EDTA hücre sayımı ve beyaz küre analizi için en uygun antikoagülandır. EDTA'nın kandaki kalsiyum iyonlarına bağlanarak koagülasyon kaskatını bloke etmesi sırasında, trombosit membranındaki glikoprotein IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) reseptörleri geri dönüşümsüz olarak trombositlerden ayrılır (132). EDTA ile trombositlerin kanaliküler sistemi açılır, hacmi artar ve zamana bağlı tedrici olarak diskoid bir şekilden küresel bir şekle bir değişir (133). Trombosit hacmini impedans ya da ışık dağıtım teknolojisi aletleri ile rutin olarak ölçülebilir (134-136). Referans değerler impedans açıklığına göre MPV 8.0-13.0 fl, PDW 9.0-14.0 fl ve optik sisteme göre ise MPV 7.4-11.2 fl, PDW: %44-56 olarak belirlenmiştir (134). Tam kan sayım tüpü içerisinde EDTA ile karşılaşan trombositlerde zaman ile MPV değerinde artış gözlenmektedir. Araştırmacıların ekseriyeti MPV'deki değişikliğin ilk iki saat içerisinde önemli ölçüde tamamlandığını ifade etmiş olsa da, kan alımı sonrası 39. saate kadar uzanan MPV artışı da bildirilmiştir. EDTA ile temasta MPV genellikle ilk 5 dakikada %30'a kadar, sonraki iki saatte %10-15 daha artar (137). Lance ve arkadaşları (138) EDTA kullanılarak yapılan tam kan sayımı ölçümlerinde en uygun MPV ölçüm zamanının kan alımı sonrası 120. dakika olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle MPV ölçümünün kan alımından ne kadar süre sonra gerçekleştirildiği bilinmemektedir. Çalışmamıza alınan hastaların kan sayımı için EDTA'lı tüpler kullanılmıştır.

İmeri ve arkadaşları (149) bekleme süresi ve depolama sıcaklığının kan sayımı sonuçlarına etkisini üç farklı hemogram cihazında (Advia 120, Bayer Diagnostics; XE 2100, Sysmex and LH 750, Beckman Coulter) araştırmıştır. Hematolojik parametrelerin depolama ısısı ve cihaz tipine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği sonucuna varmışlardır. Trombositler ile ilişkili tüm parametrelerin ölçümü otomatik tam kan sayım cihazlarının kullandığı teknolojiye özgü olup, farklı model ölçüm cihazlarının kullanıldığı çalışmalarda cihazlar arasında %40'lara kadar varan ölçüm farklılıkları bildirilmiştir (150). Sysmex and Beckman coulter LH 780 autoanalyzerler bizim çalışmamızda kullanılmıştır.

Bu çalışma *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu ile bireylerde MPV değerinde düşüş trombosit değerinde artış olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Bu doğrultuda yapılan bir diğer çalışma ise Ümit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada normal trombosit sayımı olan bireylerde *H. pylori* ile enfekte olan ve olmayanların MPV değerleri kıyaslanmıştır. Çalışmada *H. pylori* pozitif bireylerde ortalama trombosit sayımı $246.381 \pm 92.225/\text{mm}^3$ ortalama MPV değeri $8,9 \pm 1,3$ fL bulunmuştur. *H. pylori* negatif bireylerde ise ortalama trombosit sayımı $258.135 \pm 89.912/\text{mm}^3$ ortalama MPV değeri $8,23 \pm 0,94$ fL bulunmuş. Cinsiyetler arasında fark izlenmemiştir. ($p < 0,001$) Bu çalışma *H. pylori* pozitif bireylerde MPV artışı olduğunu gösteren ilk çalışmadır (9).

Bizim çalışmamızda *H. pylori* pozitif ve negatif iki ayrı grup hasta yerine aynı hasta grubunun *H. pylori* pozitif ve negatif iken olan değerleri kıyaslanmıştır. Hastalar *H. pylori* ile enfekte iken ortalama trombosit değerleri $256.730 \pm 66.380/\text{mm}^3$ MPV değeri $9,35 \pm 1,63$ fL iken, *H. pylori*'nin eradike edilmesi sonrasında ortalama trombosit değerleri $287.080 \pm 59.240/\text{mm}^3$ MPV değeri $8,61 \pm 1,48$ fL olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında fark izlenmemiştir. ($p < 0,001$) Bizim çalışmamız *H. pylori* pozitif bireylerde henüz ITP tablosu oluşmamış olsa da eradikasyon tedavisi ile trombosit sayımlarında artış, MPV değerlerinde düşüş izlenebileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Retrospektif çalışmalarda çalışmanın doğası gereği ek faktörler sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamız da tüm retrospektif çalışmalar gb tip 1 istatistiksel hata riski taşımaktadır. Sonuçları etkilememesi açısından detaylı hasta kaydı ile kafa karıştırabilecek ek faktörleri ekarte etmeye çalıştık. MPV ile ilgili çalışmalardaki muhtemel bir diğer sorun MPV ölçümü için standardizasyon olmaması ve otoanalizörlerinin MPV için spesifik olmamasıdır. Ayrıca kan alınması EDTA'lı tüpte beklemesi süreleri tetkik sonuçlarını etkileyebilir (151, 152). Normal MPV değerlerini değil de hastaların *H. pylori* eradikasyonu öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırdığımız için bizim çalışmamızda bunların etkisinin önemsiz olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; normal trombosit sayısı olan bireylerde kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun süregen kompanse bir trombosit destrüksiyonu ve üretimine neden olduğu bununda trombosit sayıları normalin altına inmesi de ortalama trombosit hacimlerini etkilediği düşünülebilir. *H. pylori* suşlarına yada enfekte konağa ait faktörlerin bu süreci hızlandırıp trombositopeniye yol açabileceği düşünülebilir. Bu mekanizmaları ortaya koymak için daha geniş çaplı, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda;

1. *Helicobacter pylori* eradikasyonu yapılması sonrasında trombosit sayımlarında artış olduğu bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.
2. *Helicobacter pylori* eradikasyonu yapılması sonrasında MPV değerlerinde düşüş olduğu görüldü. Bu düşüş istatistiksel anlamlı olarak bulundu.
3. Trombosit sayımı ve MPV değerlerindeki değişimin yaşa göre değişiklik göstermediği izlendi.
4. Trombosit sayımı ve MPV değerlerindeki değişimin cinsiyet ile değişiklik göstermediği izlendi.

ÖZET

H. pylori enfeksiyonu tüm dünyada görülen en sık kronik bakteriyel enfeksiyondur. Gastrik ve duodenal ülser gibi benîgn gastroduodenal hastalıklar dışında mide adenokanseri ve mukoza ile ilişkili lenfoma gibi maliĝn hastalıkların patogenezinde de rol alır. H. pylori'nin gastrointestinal sistem dışındaki hastalıklarda da rol alabileceği düşünölmektedir. Bu hastalıklardan H. pylori ile ilişkisi en belirgin olanlar nedeni belli olmayan demir eksikliği anemisi ve idiyopatik trombositopenik purpuradır. İdiyopatik trombositopenik purpuralı hastalarda H. pylori testlerinin yapılması ve pozitif bulunursa tedavi verilmesi kılavuzlarda önerilmektedir. Normal trombosit sayılı bireylerde ise H. pylori'nin trombosit sayısına etkisi araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada trombosit sayısı normal dispepsi dışında kronik hastalığı olmayan bireylerde H. pylori eradikasyonu sonrası trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi değişikliklerini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla hızlı üreaz testi pozitif saptanan sonrasında üre nefes testi ile de bakterinin eradike edildiğinin gösterildiği 106 hasta retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından eradikasyon öncesi ve sonrasına ait klinik ve laboratuvar verileri alınarak kaydedildi.

Hastaların %57,5'i kadın, %42,5'i erkek, yaş ortalaması 50,14±13,31 yılı. Eradikasyon tedavisi öncesinde hastaların trombosit değerleri ortalama 256.730±66.380/mm³ iken, H. pylori'nin eradike edilmesi sonrasında trombosit değerlerinin ortalama 287.080±59.240/mm³ olduğu göröldü. Hastaların MPV değerleri incelendiğinde eradikasyon

öncesinde ortalama MPV değerleri $9,35\pm 1,63$ fL iken, eradikasyon sonrasında bu değerlerin ortalama $8,61\pm 1,48$ fL düzeylerine gerilediği görüldü.

Sonuç olarak; bu çalışma ile *H. pylori* eradikasyonu

sonrası trombosit sayılarında artış, ortalama trombosit hacmi değerlerinde düşüş olduğu görüldü. *H. pylori* enfeksiyonu ile trombosit sayısı ve trombosit hacmi gibi trombosit fonksiyonlarının tam olarak ortaya konulması ve patogenezin açıklanabilmesi için kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, Ortalama trombosit hacmi, Trombosit, İdiyopatik trombositopenik purpura



VARIATIONS IN PLATELET INDICES IN PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION BEFORE AND AFTER ERADICATION

SUMMARY

H. pylori infection is the most common chronic bacterial infection worldwide. Apart from benign gastroduodenal diseases, such as gastric and duodenal ulcers, it also plays a role in the pathogenesis of malignant diseases such as gastric adenocancer and mucosal-associated lymphoma. H. pylori is also thought to be involved in extragastrointestinal diseases. The most prominent associations of these diseases with H. pylori are idiopathic thrombocytopenic purpura and unexplained iron deficiency anemia. As recommended in various guidelines, H. pylori infection should be investigated and treated if present in patients with immune thrombocytopenia. There are very few studies about the effects of H. pylori on the absolute platelet count in individuals who have platelet counts within normal ranges.

In this study, we have aimed to examine the platelet count and the mean platelet volume changes following H. pylori eradication in patients who have normal platelet counts and no chronic diseases except for dyspepsia. For this purpose, we evaluated the data of 106 patients with urease test positivity before the eradication of bacteria and urea breath test negative after the eradication, in a retrospective manner. Clinical and laboratory data before and after the eradication were also collected from the patient files.

57,5% of the patients were female and 42,5% were male, while their median age was 50,14±13,31 years. Before the eradication treatment, median platelet count was 256.730±66.380/mm³. After H. pylori was eradicated, it has been observed that the median platelet count increased to 287.080±59.240/mm³. When the MPV levels of the patients were analyzed, MPV levels were 9,35±1,63 fL, these values regressed to around 8,61±1,48 fL after eradication.

In conclusion, this study shows that there is an increase in absolute platelet counts and a decrease in MPV levels with the eradication of the H. pylori. There is a need for further controlled retrospective studies to prove that the pathogenesis of H. pylori infection is related to platelet functions, such as platelet count and platelet volume.

Key words: Helicobacter pylori, Mean Platelet Volume, Platelet, Immune thrombocytopenia

KAYNAKLAR

1. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):12781-808.
2. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *Journal of Infectious Diseases* 1990;161(4):626-33.
3. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiologic Reviews* 1990;13:42-59.
4. Logan RP, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *British Medical Journal* 2001;323(7318):920.
5. Tan HJ, Goh KL. Extragastrintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: facts or myth? A critical review. *Journal of Digestive Diseases* 2012;13(7):342-9.
6. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology* 2006;133(4):364-74.
7. Ohe M, Hashino S. Successful treatment with erythromycin for idiopathic thrombocytopenic purpura. *The Korean Journal of Hematology* 2011;46(2):139-42.
8. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352(9131):878.
9. Umit H, Umit E. *Helicobacter pylori* and mean platelet volume: a relation way before immune thrombocytopenia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(15):2818-23.
10. Yeniova AO, Kucukazman M, Ata N, Dal K, Kefeli A, Bulus H, et al. Investigation of the association between mean platelet volume and *Helicobacter pylori* gastritis. *African Journal of Microbiology Research* 2013;7(20):2179-83.
11. Topal F, Karaman K, Akbulut S, Dincer N, Dolek Y, Cosgun Y, et al. The relationship between mean platelet volume levels and the inflammation in *Helicobacter pylori* gastritis. *Journal of the National Medical Association* 2010;102(8):726-30.
12. RK. G. Peptik Ülser Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar. In: B K, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine 2*. İzmir: Nobel Tıp Kitabevi; 2013. p. 1855-8.

13. Shadomy S, Pfaller M, Balows A, Hausler Jr W, Herrmann K, Isenberg H, et al. Manual of clinical microbiology. 5th ed. Washington D.C. : American Society for Microbiology; 1991:492-8.
14. [cited 2013. Available from: <http://internet-general.info>.
15. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2007;12(s1):1-3.
16. De Schryver A, Van Winckel M, Cornelis K, Moens G, Devlies G, De Backer G. Helicobacter pylori Infection: Further Evidence for the Role of Feco- Oral Transmission. *Helicobacter* 2006;11(6):523-8.
17. Azevedo N, Guimaraes N, Figueiredo C, Keevil C, Vieira M. A new model for the transmission of Helicobacter pylori: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Critical Reviews in Microbiology* 2007;33(3):157-69.
18. Stray-Pedersen A, Gaustad P, Stray-Pedersen B, Rognum TO. Detection rate of Helicobacter pylori stool antigen in newborn infants and small children. *Journal of Perinatal Medicine* 2007;35(2):155-8.
19. Dunn B, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-41.
20. Blaser M. Helicobacter pylori and other gastric Helicobacter species. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005:2557-67.
21. Ozaydin A, Cali S, Türkyılmaz A. Turkey Helicobacter pylori prevalence survey 2003. *Marmara Saglik ve Egitim Arastirma Vakfi, Istanbul.* 2007;42.
22. Glass GBJ, Pitchumoni C. Atrophic gastritis: Structural and ultrastructural alterations, exfoliative cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes, and clinical associations and sequellae. *Human Pathology* 1975;6(2):219-50.
23. F K. Helicobacter pylori. In: A WT, G S, M D, editors. Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 1643-7.
24. Brooks G, Butel J, Ornston L. Medical Microbiology. Connecticut: Appleton & Lange. Simon & Schuster Company; 1995.
25. Nichols RL, Smith JW. Intra-gastric microbial colonization in common disease states of the stomach and duodenum. *Annals of Surgery* 1975;182(5):557.
26. O'Connor HJ. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease - clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117-27.
27. Koneman EW. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
28. Brooks G, Butel J, Morse S. Campylobacter. Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical microbiology. 21st ed. Stamford: Appleton and Lange; 1998:543-65.
29. Graham JR. Helicobacter pylori: human pathogen or simply an opportunist?. *Lancet* 1995;345(8957):1095-7.
30. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1991;325(16):1127-31.

31. Dore M, Graham K, Graham D. Contemporary Diagnosis and Management of H pylori-Associated Gastrointestinal Diseases. 2nd ed. Newtown: Handbooks in Health Care; 2002.
32. A. Ö. Midenizdeki yabancı: HP. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı; 2003: 26-9
33. Peura D, Hunt R, Cave D, Laine L, Freston J, Crowe S, et al. Helicobacter pylori and ulcerogenesis. Discussion. The American Journal of Medicine 1996;100(5A):5A. 19-5A. 26S.
34. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, de Boer W, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of Helicobacter pylori. Gastroenterology 1998;115(1):58-66.
35. Atherton JC BM. Helicobacter pylori Enfeksiyonları. In: B. K, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine 1. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. p. 946-9.
36. Hunt R. The role of Helicobacter pylori in pathogenesis: the spectrum of clinical outcomes. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1996;31(sup220):3-9.
37. Calam J. 4 Pathogenic mechanisms. Baillière's Clinical Gastroenterology 1995;9(3):487-506.
38. Shimoyama T, Crabtree J. Bacterial factors and immune pathogenesis in Helicobacter pylori infection. Gut 1998;43(Suppl 1):S2.
39. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of Helicobacter pylori and humans: implications for health and disease. Journal of Infectious Diseases 1999;179(6):1523-30.
40. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou P, et al. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. Cancer Research 1995;55(10):2111-5.
41. Mai U, Perez-Perez G, Allen J, Wahl S, Blaser M, Smith P. Surface proteins from Helicobacter pylori exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. Journal of Experimental Medicine 1992;175(2):517-25.
42. Ando T, Kusugami K, Ohsuga M, Ina K, Shinoda M, Konagaya T, et al. Differential Normalization of Mucosal Interleukin-8 and Interleukin-6 Activity after Helicobacter pylori Eradication. Infection and Immunity 1998;66(10):4742-7.
43. Özden A. İşte Helicobacter pylori gastrit peptik ülser. Ankara: Türk Gastroenteroloji Derneği; 1995:166.
44. M. S. Gastrit, peptik ülser ve H. pylori. In: A WT, G S, M D, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002:787-92.
45. Blaser MJ. Helicobacter pylori and related organisms. In: GL M, RG D, JE B, editors. Principles and practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: C.Livingstone: Elsevier Health Sciences; 2000:2285-90.
46. Kadanalı A, Özkurt Z. Helicobacter pylori enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları. Klimik Dergisi 2004;17(3):146-50.
47. Kumar P, Clark M. Clinical Medicine. 4th ed. London: Bailliere Tindall; 1998:342-56.

48. Boyle JT. Recurrent abdominal pain: an update. *Pediatrics in Review/American Academy of Pediatrics* 1997;18(9):310-20; quiz 21.
49. Kalach N, Mention K, Guimber D, Michaud L, Spycykerelle C, Gottrand F. *Helicobacter pylori* infection is not associated with specific symptoms in nonulcer-dyspeptic children. *Pediatrics* 2005;115(1):17-21.
50. Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2007;41(6):548-58.
51. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81.
52. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2016;66 (1):6-30.
53. Nakayama Y, Horiuchi A, Kumagai T, Kubota S, Taki Y, Oishi S, et al. Psychiatric, somatic, and gastrointestinal disorders, and *Helicobacter pylori* infection in children with recurrent abdominal pain. *Archives of Disease in Childhood* 2006;91(8):671-4.
54. Walker LS, Garber J, Greene JW. Psychosocial correlates of recurrent childhood pain: a comparison of pediatric patients with recurrent abdominal pain, organic illness, and psychiatric disorders. *Journal of Abnormal Psychology* 1993;102:248-58.
55. Garber J, Zeman J, Walker LS. Recurrent abdominal pain in children: psychiatric diagnoses and parental psychopathology. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1990;29(4):648-56.
56. Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, Evans Jr DJ, Evans DG, Klein PD, et al. The role of *Helicobacter pylori* in recurrent, functional abdominal pain in children. *American Journal of Gastroenterology* 1992;87(3).
57. Aydin O, Egilmez R, Karabacak T, Kanik A. Interobserver variation in histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *World Journal of Gastroenterology* 2003;9(10):2232-5.
58. El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Human Pathology* 1999;30(1):72-7.
59. Genta RM, Robason GO, Graham DY. Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: a new stain. *Human Pathology* 1994;25(3):221-6.
60. Piazuolo MB, Haque S, Delgado A, Du JX, Rodriguez F, Correa P. Phenotypic differences between esophageal and gastric intestinal metaplasia. *Modern Pathology* 2004;17(1):62-74.
61. Bogomoletz W. Sydney system: une conférence de consensus sur la gastrite: une nouvelle classification est-elle nécessaire? *Gastroentérologie clinique et biologique* 1991;15(12):925-8.
62. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64(9):1353-67.
63. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *New England Journal of Medicine* 1991;324(15):1043-8.

64. Tovey F, Yiu Y, Husband E, Baker L, Jayaraj A. Helicobacter pylori and peptic ulcer recurrence. *Gut* 1992;33(9):1293.
65. Forbes GM, Glaser ME, Cullen D, Collins B, Warren J, Christiansen K, et al. Duodenal ulcer treated with Helicobacter pylori eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994;343(8892):258-60.
66. Schistosomes I. Liver flukes and Helicobacter pylori IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC; 1994.
67. Forman D, Newell D, Fullerton F, Yarnell J, Stacey A, Wald N, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302(6788):1302-5.
68. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World Journal of Gastroenterology* 2006;12(19):2991.
69. Yang K-C, Chu A, Liao C-S, Lin Y-M, Wang G-M. Evaluation of the role of H pylori infection in pathogenesis of gastric cancer by immunoblot assay. *World Journal of Gastroenterology* 2006;12(43):7029.
70. Asaka M, Kato M, Takahashi Si, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15(1):1-20.
71. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1994;330(18):1267-71.
72. Sande M, Wilson W. *Current diagnosis & treatment in infectious diseases*. 1st ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2001.
73. Richard L, Foerster J, Lukens J. *Wintrobe's Clinical hematology*. Baltimore Philadelphia: Williams & Wilkins; 1998.
74. Monzón H, Forné M, Esteve M, Rosinach M, Loras C, Espinós JC, et al. Helicobacter pylori infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2013;19(26):4166-71.
75. Berliner N. Eritrositlerin Bozuklukları. In: Çavuşoğlu H, editor. *Cecil Essentials of Medicine*. 5th ed. : Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 421.
76. Tamer GS, Tengiz I, Ercan E, Duman C, Alioglu E, Turk UO. Helicobacter pylori seropositivity in patients with acute coronary syndromes. *Digestive Diseases and Sciences* 2009;54(6):1253.
77. Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AMC, et al. Iron status and Helicobacter pylori infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One* 2013;8(7):e68833.
78. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, Kehu Y, Lei J, Donghai W, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for Helicobacter pylori Infection?-Meta-analysis of randomized controlled trials. *Internal Medicine* 2010;49(12):1103-9.

79. Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, Zhu C-Y, Huang Y-L, Lu L-G, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16(7):886-96.
80. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-1316.
81. Lichtman MA, Beutler E KT, WJ. W. Essential Thrombocythemia and thrombocytosis. *Williams Manuel of Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2003:415-9.
82. Levine SP. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:1533-54.
83. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser J, Aledort L, Ballem P, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.
84. Ballem P, Segal G, Stratton J, Gernsheimer T, Adamson J, Slichter S. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *Journal of Clinical Investigation* 1987;80(1):33.
85. McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology* 2000; 37(3):239-48.
86. Schmidt KG, Rasmussen JW. Kinetics and distribution in vivo of ¹¹¹In- labelled autologous platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology* 1985;34(1):47-56.
87. Najean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In- labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *British journal of haematology*. 1997;97(3):547-50.
88. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Prak ETL. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113(26):6511-21.
89. Ustun C, Dainer P, Hendricks L, Bruker CT, Burgess R. Association of breast cancer and immune thrombocytopenic purpura. *Southern Medical Journal* 2002;95(11):1335-8.
90. Tfayli A, Vesely SK, George JN. Occurrence of immune thrombocytopenic purpura in patients with nonhematologic cancers: a systematic review of clinical evidence from case reports. *Community Oncology* 2008;5(5):260-3.
91. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori- associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology* 2004;124(1):91-6.
92. Franceschi F, Christodoulides N, Kroll MH, Genta RM. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine* 2004;140(9):766-7.

93. Pérez-Pérez GI, Bhat N, Gaensbauer J, Fraser A, Taylor DN, Kuipers EJ, et al. Country-specific constancy by age in *cagA*+ proportion of *Helicobacter pylori* infections. *International Journal of Cancer* 1997;72(3):453-6.
94. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, Shimizu M, Kamiya S, Nagata K, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infection and Immunity* 2006;74(1):248-56.
95. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fc γ receptor balance toward inhibitory Fc γ RIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *The Journal of Clinical Investigation* 2008;118(8):2939-49.
96. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, Morselli M, Potenza L, Forghieri F, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood* 2007;110(12):3833-41.
97. Beardsley DS, Ertem M. Platelet autoantibodies in immune thrombocytopenic purpura. *Transfusion Science* 1998;19(3):237-44.
98. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113(6):1231-40.
99. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *American Journal of Hematology* 2005;78(2):142-50.
100. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60(2):237-46.
101. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009;94(6):850-6.
102. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006;17(2):71-7.
103. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *International Journal of Hematology*. 2005;81(2):162-8.
104. Inaba T, Mizuno M, Take S, Suwaki K, Honda T, Kawai K, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *European Journal of Clinical Investigation* 2005;35(3):214-9.
105. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology* 1998;93(12):2330-8.

106. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-207.
107. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.
108. Mégraud F. How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? *Gastroenterology* 1997;113(6):S93-S8.
109. Goodwin CS, Mendall MM, Northfield TC. *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1997;349(9047):265-9.
110. Tünger Ö. *Helicobacter pylori* infeksiyonlari. *Infeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2008;22:107-15.
111. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004;9(s1):7-14.
112. Goodwin CS. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept. *Lancet* 1988;332(8626-8627):1467-9.
113. Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş kitabevi; 1999.
114. Fidan I, Türet S. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda patogenez ve tanı. *Enfeksiyon Dergisi* 1999;13:455-60.
115. Li C, Ha T, Ferguson DA, Chi DS, Zhao R, Patel NR, et al. A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. *Digestive Diseases and Sciences* 1996;41(11):2142-9.
116. Chattopadhyay S, Patra R, Ramamurthy T, Chowdhury A, Santra A, Dhali G, et al. Multiplex PCR assay for rapid detection and genotyping of *Helicobacter pylori* directly from biopsy specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;42(6):2821-4.
117. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109(1):136-41.
118. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*: the size of the problem. *Gut* 1998;43(Suppl 1):S6.
119. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005;10(s1):5-13.
120. Oderda G, Rapa A, Bona G. Diagnostic tests for childhood *Helicobacter pylori* infection: invasive, noninvasive or both?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(5):482-4.
121. Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *The American Journal of Medicine* 1996;100:35S-41S.
122. Köksal F. *Helicobacter Pylori Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler*, 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Bildiri Özet Kitabı. 2004:99-111.
123. Yılmaz YA. *Helicobacter pylori*: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:182-6.

124. Pérez-Pérez GI, Cutler AF, Blaser MJ. Value of serology as a noninvasive method for evaluating the efficacy of treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25(5):1038-43.
125. Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Dirican A, et al. Analysis of serum antibody profile against *H pylori* VacA and CagA antigens in Turkish patients with duodenal ulcer. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(42):6869-73.
126. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2004;18(3):173-6.
127. Kaya Z. Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. *Dicle Tıp Dergisi* 2013;40(3).
128. Özer O. Günlük Pratikte Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi [İnternet]. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/M148.ppt#270,14> (Erişim Tarihi:03.07.2017)
129. J. Bancroft EA, M. McLaren, JJF Belch, A. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000;11(7):379-87.
130. Nelson RB, Kehl D. Electronically Determined Platelet Indices in Thrombocytopenic Patients. *Cancer* 1981;48:954-6.
131. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, Koşar A, Yetkin E, Öztürk M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clinical Cardiology* 2001;24(5):405-8.
132. White JG. EDTA-induced changes in platelet structure and function: clot retraction. *Platelets* 2000;11(1):49-55.
133. Diaz-Ricart M, Brunso L, Pino M, Navalon F, Jou JM, Heras M, et al. Preanalytical treatment of EDTA-anticoagulated blood to ensure stabilization of the mean platelet volume and component measured with the ADVIA counters. *Thrombosis Research* 2010;126(1):e30-e5.
134. Dow R. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci* 1994;15:12-5.
135. Odell T, Murphy J, Jackson C. Stimulation of megakaryocytopoiesis by acute thrombocytopenia in rats. *Blood* 1976;48(5):765-75.
136. Bessman J, Gilmer P, Gardner F. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985;11(1):127-35.
137. Jackson S, Carter J. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993;7(2):104-13.
138. Lancé MD, van Oerle R, Henskens Y, Marcus M. Do we need time adjusted mean platelet volume measurements? *Laboratory hematology: official publication of the International Society for Laboratory Hematology* 2010;16(3):28-31.
139. Budak YU, Huysal K, Demirci H. Correlation between mean platelet volume and B-type natriuretic peptide concentration in emergency patients with heart failure. *Biochemia Medica* 2015;25(1):97-102.
140. Bilgiç İC, Gelecek S, Özmen MM, Kasapoglu B. The association of elevated mean platelet volume with the outcome of acute mesenteric ischemia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2015;26(7):727-30.

141. Aktar F, Tekin R, Bektaş MS, Güneş A, Köşker M, Ertuğrul S, et al. Diagnostic role of inflammatory markers in pediatric Brucella arthritis. *Italian Journal of Pediatrics* 2016;42(1):3.
142. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanıt F. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome?. *Saudi Medical Journal*. 2015;36(10):1186.
143. Seyyed-Mohammadzad MH, Eskandari R, Rezaei Y, Khademvatani K, Mehrpooya M, Rostamzadeh A, et al. Prognostic value of mean platelet volume in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2015;15(1):25-30.
144. Abdel-Rahman TM. Mean platelet volume and prognosis of unstable angina. *World Journal of Cardiovascular Diseases* 2015;5(02):32.
145. Lancé MD, Sloep M, Henskens YM, Marcus MA. Mean platelet volume as a diagnostic marker for cardiovascular disease: drawbacks of preanalytical conditions and measuring techniques. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012;18(6):561-8.
146. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: urease tests. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000;29(4):871-8.
147. Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, Ito Y, Kuriyama Y, Gotoh A, et al. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *International Journal of Hematology* 2003;77(3):239-44.
148. Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(3):714.
149. Imeri F, Herklotz R, Risch L, Arbetsleitner C, Zerlauth M, Risch GM, et al. Stability of hematological analytes depends on the hematology analyser used: a stability study with Bayer Advia 120, Beckman Coulter LH 750 and Sysmex XE 2100. *Clinica Chimica Acta* 2008;397(1):68-71.
150. George T. Automated hematology instrumentation. Up to Date. 2016.
151. Beyan C. Mean platelet volume for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 2013;163(3):412-3.
152. Hoffmann JJ. Reference range of mean platelet volume. *Thrombosis Research* 2012;129(4):534-5.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2017/53	
	PROTOKOL ADI	Helicobacter Pylori ile Enfekte Hastalarda Eradikasyon Tedavisi Sonrası Ortalama Trombosit Hacmi Değişiklikleri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Hasan ÜMİT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03/25		Tarih: 15.02.2017
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hasan ÜMİT'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen, Araş. Gör. Dr. Hatice Burcu DAĞ'ın , tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. BiyostatistikA.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİÖÇAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.