

**T. C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNDA  
STANDART TEDAVİYE EKLENEN N-ASETİL  
SİSTEİN VE TOKOFEROLÜN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET AVCI**

**AFYONKARAHİSAR 2007**

**T. C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNDA  
STANDART TEDAVİYE EKLENEN N-ASETİL  
SİSTEİN VE TOKOFEROLÜN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET AVCI**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. YUSUF AKCAN**

**AFYONKARAHİSAR 2007**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Helikobakter Piloni Eradikasyonunda Standart Tedaviye Eklenen N-Asetil Sistein ve Tokoferolün etkileri  
**Tezi Hazırlayan** : Dr. Mehmet AVCI  
**Tez Savunma Tarihi** : 28.05.2007  
**Tez Kabul Tarihi** : 28.05.2007  
**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Yusuf AKCAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**  
Doç. Dr. Serap DEMİR

ÜYE  
Doç. Dr. Yusuf AKCAN

ÜYE  
Yrd. Doç. Dr. Özcan KARAMAN

ÜYE  
Yrd. Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

ÜYE  
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇÖLBAY

**DEKAN**  
Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve çalıőmamın planlanması ile yürütülmesinde değerli destek ve yardımlarını esirgemeyen başta değerli tez yöneticim, Doç. Dr. Yusuf AKCAN ve Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Serap DEMİR'e, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK, Yrd. Doç. Dr. M. İhsan USLAN, Yrd. Doç. Dr. Özcan KARAMAN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇÖLBAY ve tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı alıőanlarına, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Önder ŐAHİN ve Arő. Gör. Dr. Özlem EKİCİ'ye, ayrıca anlayıőları ve destekleri için sevgili eőim ve çocuklarıma teőekkür ederim.

Dr. Mehmet AVCI  
AFYONKARAHİSAR 2007

## İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. BULAŞMA YOLLARI	5
2.4. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER	5
2.5. PATOGENEZ	6
2.6. TANI	9
2.6.1. İNVAZİV TESTLER	9
2.6.1.1. HİSTOPATOLOJİ	9
2.6.1.2. HIZLI ÜREAZ TESTİ	11
2.6.1.3. BAKTERİ KÜLTÜRÜ	11
2.6.1.4. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU	11
2.6.2. NON-İNVAZİV TESTLER	12
2.6.2.1. SEROLOJİ	12
2.6.2.2. ÜRE NEFES TESTİ	12
2.6.2.3. GAİTADA ANTİJEN TESTİ	12
2.7. HELİKOBAKTER PİLORİ İLEİLİŞKİLİ HASTALIKLAR	13
2.7.1. HELİKOBAKTER PİLORİ VE GASTRİT	13
2.7.2. HELİKOBAKTER PİLORİ VE DUODENAL ÜLSER	14
2.7.3. HELİKOBAKTER PİLORİ VE NON-ÜLSER DİSPEPSİ	15
2.7.4. HELİKOBAKTER PİLORİ VE GASTRİK KANSER	16
2.7.5. HELİKOBAKTER PİLORİ VE MALT LENFOMA	16
2.8. TEDAVİ	17
III-GEREÇ VE YÖNTEM	21
IV-BULGULAR	24

V- TARTIŞMA	32
VI- SONUÇ	37
VII- ÖZET	38
VIII- SUMMARY	40
IX- KAYNAKLAR	42

## TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo – I.....	6
Helikobakter pilori'nin mikrobiyolojik özellikleri	
Tablo – II.....	24
Grupların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı	
Tablo - III.....	25
Akut inflamasyon düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımları	
Tablo - IV.....	26
Kronik inflamasyon düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımları	
Tablo - V.....	26
Atrofi varlığı ve düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı	
Tablo - VI.....	27
İntestinal metaplazi varlığı ve düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı	
Tablo - VII.....	27
Helikobakter pilori yoğunluğunun gruplar arasındaki dağılımı	
Tablo - VIII.....	28
Tedavi sonrası bakılan HpSA(Helikobakter stool antijen)'nin gruplara göre dağılımı	
Tablo - IX.....	29
Eradikasyon başarısının kronik inflamasyon düzeylerine göre dağılımı	

Tablo - X.....	29
Eradikasyon başarısının akut inflamasyon düzeylerine göre dağılımı	
Tablo - XI.....	30
Eradikasyon başarısının atrofi varlığı ve düzeyine göre karşılaştırılması	
Tablo - XII.....	31
Histopatolojik incelemelerdeki Helikobakter pilori (Hp) yoğunluklarına göre belirlenen gruplar arasındaki Hp başarı oranlarının dağılımı	



## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil - 1.....	28
Çalışma gruplarında tedavi sonrası eradikasyon oranları	



## I-GİRİŞ

Helikobakter pilori (H. pilori) yüzyılın başından beri mide salgılarında görülmesine karşın, peptik ülser, kronik aktif gastrit ve mide adenokarsinomu ile ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır. 1983 yılında Marshall ve Warren'in Avustralya'da Camphylobacter benzeri spiral mikroorganizmaların insan midesinde kolonize olduklarının gösterilmesi ile ortaya çıkmıştır. Midenin pilor bölgesinden izole edildiği ve helikal yapısı olduğu için Helikobakter pilori adını almıştır (1).

H. pilori üst gastrointestinal sistemin pek çok patolojisinden sorumlu tutulmasının yanında; koroner kalp hastalığı, demir eksikliği anemisi ve migren ile ilişkili olduğu hakkında çalışmalar devam etmektedir (2). H. pilori enfeksiyonuna dünyanın her yerinde rastlanmakla birlikte; enfeksiyon sıklığı gelişmekte olan ülkelerde % 70-90, gelişmiş ülkelerde %40-50 civarındadır. Enfeksiyonun tanısında invazif ve non-invazif testler kullanılmaktadır. İnvazif testler endoskopik biyopsi, bakteri kültürü, biyopsi üreaz testi, sitoloji ve biyopsi materyelinde Hp PCR (Helikobakter pilori polimeraz zincir reaksiyonu) testidir. Non-invazif testler; üre nefes testi, seroloji ve gaitada antijen testidir. Non-invazif testlerden gaitada antijen testi kokoid formdaki Helikobakter pilori'nin varlığını da göstermesi açısından anlamlıdır (3).

Tedavi edilmeyen H. pilori enfeksiyonu kronik atrofik gastrite neden olduğu gibi, peptik ülser, mide adenokarsinomu ve primer gastrik B-cell lenfoma (MALT) ile birlikteliğini destekleyen veriler mevcuttur (4). Bu nedenle eradikasyon önem kazanmaktadır.

H. pilori peptik ülser, gastrik kanser ve MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfoma etyolojisinde önemli bir ajan olarak kabul edilmektedir. H. pilori eradikasyon tedavisi, duodenal ülserli hastalarda rutin uygulanmaktadır. Son yıllarda eradikasyon başarısının düşmesi yeni

tedavi seçeneklerine yönelmektedir. Mukolitik ve antioksidan özellikleri olan N- asetil sisteinin ve bir antioksidan olan tokoferolün gastrik mukozal hasar ve kanser önleyici etkisi hakkında çalışmalar mevcuttur. Ancak tokoferolün H. pilori eradikasyonuna etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmadı ve N- asetil sistein ile ilgili ise sadece bir çalışma bulunabildi. Yapılan bu çalışmada mukolitik ve antioksidan özellikleri olan N- asetil sisteinin (NAC) eradikasyon tedavisine ilavesi ile H. pilori eradikasyonu anlamlı olarak artmıştır. Bu çalışmada N- asetil sisteinin mukolitik etkisi öne çıkarılmıştır (5). H. pilori epitelyal hücrelerde ve T lenfositlerde apoptozisi indüklemektedir. Mevcut etki oksidatif reaksiyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle bir antioksidan olan tokoferolün T lenfositler üzerine olan apoptozisi önleyip, H. pilori eradikasyon başarısını arttırabileceği düşünülebilir (6).

Bizim çalışmamızda duodenal ülser veya erozyonu olan ve H. pilori eradikasyonu gereken hastalarda NAC ve bir antioksidan olan tokoferolün standart tedaviye eklenerek, H. pilori eradikasyonu üzerine etkilerinin karşılaştırması amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları ile NAC'ın H. pilori eradikasyonundaki etkisi araştırılmış olacak, NAC'ın mukolitik etkisi dışında bir antioksidan olarak etkisinin olup olmadığı, tokoferol ile kıyaslama sayesinde görülecek, ayrıca eradikasyonda hiç çalışılmayan tokoferolün tek başına etkileri de görülmüş olacaktır.

## II-GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE:

H. pilori yüzyılın başından beri insan mide salgılarında görülmesine rağmen, peptik ülser, kronik aktif gastrit ve mide adenokarsinoması ile olan ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır (1). Spiral mikroorganizmaların hayvan midesinde varlığı ilk defa 1893 de Bizzozero ve daha sonra Salomon tarafından 1896 yılında bulunmuştur (7).

Avustralya'da 1980'li yıllarda Warren aktif gastritli 135 hastanın mide mukozasında Campylobacter benzeri kıvrımlı spiral basili göstermiştir (8). Bu mikroorganizma antral mukozada sıklıkla bulunduğu için Campylobacter pilori olarak adlandırılmıştır (9). 1989'da Goodwin ve arkadaşları mikroorganizmaya; helikal yapısı ve daha çok midenin pilor bölgesinden izole ettikleri için Helikobakter pilori adını vermişlerdir (10). 1994 yılında ABD'de Ulusal Sağlık Enstitüsü, H. pilori'nin peptik ülser hastalığının başlıca nedeni olduğunu ve infekte olan bireylerin, organizmanın eradikasyonu için tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (11). 1991 yılında H. pilori ile gastrik kanser ilişkisi yönünde çalışmalar yayınlanmış ve 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün bir dalı olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, H. pilori'nin insanlarda karsinogen olduğunu bildirmiştir (12).

Kronik H. pilori infeksiyonunun gastrik non-Hodgkin lenfoma ve gastrik mukozada gelişen lenfoid doku lenfomasının (MALToma) gelişiminde rol aldığı saptanmış ve MALToma'lı hastalarda, H. pilori eradikasyonu ile tümörün gerilediği gösterilmiştir (13). Özet olarak, H. pilori'nin gastritten, ülser ve malignansiye kadar pek çok hastalıkta rolü olduğu bilinmektedir.

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ:

Helikobakter pilori dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Duodenal ülserli hastaların %95'inde, mide ülserli hastaların %70'inde saptanmıştır. Mide kanserli ve mide lenfomalı hastaların ise %90'nında Helikobakter bulunmuştur (14). Helikobakter pilori pozitifliği yaş ilerledikçe artmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda rastlanma oranı daha fazla bulunmuştur (15). Gelişmekte olan ülkelerde görülme oranı %80'lere ulaşmaktadır (16). İnfeksiyon çocukluk çağında kazanılıp, toplumun büyük çoğunluğu enfekte olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise çocuk ve gençlerde infeksiyon oranı düşük, erişkinlerde yüksektir. Bu yüksekliğin nedeni; yetişkinlerin çocukluk devresinde aldıkları H. pilori'yi halen taşımalarıdır. Batı ülkelerinde bile infeksiyon oranı etnik köken ve ırka göre değişkenlik gösterir. Örneğin Houston'un metropol alanında siyahlar ve Hispaniklerin (ırktan bağımsız etnik grup) H. pilori prevalansı beyaz popülasyonun iki katıdır. İrkin belirleyici bir faktör olduğu gösterilememiştir. Çünkü beyazlar ve siyahların enfeksiyon oranları farklı olmasına rağmen, Hispanik'lerin enfeksiyon oranı siyahlara eşit bulunmuştur (17). Genetik faktörler ise bakteri-konak etkileşimi ve infeksiyonun sonlanımını belirlemede önemlidir (18). Yapılan çalışmalarda birbirlerinden ayrı yetiştirilen monozigot ikizlerin H. pilori infeksiyonu oranlarının, ayrı yetişen dizigot ikizlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak, sosyoekonomik durumun H. pilori infeksiyonu edinilmesinde güçlü bir etkisi olduğu bilindiği için, genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olduğu vurgulanmıştır (19).

Ülkemizde de H. pilori infeksiyonuna sık rastlanmakta olup, Özden ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; 7-12 yaş grubu %79, 13-18 yaş grubunda %83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda %96, 30-34 yaş grubunda %91, 35-39 yaş grubunda %83, 40-65 yaş grubunda ise %94 oranında H. pilori pozitifliği saptanmıştır (20). Yine son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda infeksiyon prevalansının azalması tam bilinmemekle birlikte, sosyoekonomik koşulların iyileşmesi, antibiyotik kullanımı ve hijyene bağlı olabileceği düşünülmektedir (21).

### 2.3. BULAŞMA YOLLARI:

H. pilori'nin bulaşma yolunun ne olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bulaşmada olası yollar oral-oral ve fekal-oral yoldur (22,23). H. pilori ağza mide içeriği reflüsü ile ulaşmakta ve diş plağında saptanabilmektedir (24). Ancak diş hekimlerinde yüksek prevalans bulunmamıştır. Mide sekresyonları ile çalışan gastroenterologlar ve endoskopi hemşirelerinde yapılan çalışmalarda kontrollerle karşılaştırıldığında, seropozitifliğin daha yüksek olduğu bulunmuştur (25). Eşler arasında cinsel ilişki ile geçtiğine dair kanıt yoktur (26). Aile içi bulaşma özellikle çocuklar ile olmaktadır. H. pilori'nin sularda canlılığını koruyabilmesi ve kanalizasyon atıklarında özgül nükleik asitlerinin saptanması suyun bulaşmadaki rolünü kanıtlamaktadır (27). Fakat etken sudan izole edilememiştir. Sonuç olarak epidemiyolojik veriler en önemli faktörün sosyoekonomik koşullar ve çocukluk çağında infeksiyonun alınması üzerinde yoğunlaşmıştır.

### 2.4. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER:

H. pilori; Gram (-), hareketli, unipolar 3-6 adet kamçısı olan, 0.5-3 mikrometre boyutlarında spiral veya kıvrımlı, mikroaerofilik bir bakteridir. Bakteri kamçıları ile, mide suyunda ve mukus tabakası içinde rahatça hareket eder. Dış membranda bulunan proteinlerden en çok bilinen H. pilori adezin olup, mutasyondan sorumludur. Dış yüzünde kalın bir glikokaliks tabakası bulunur (10). Üremesi için bulunduğu ortamda %3-8 oksijene ihtiyaç vardır. Bakteri oksidaz, üreaz ve katalaz (+)'dir. Bakteri; hücre çeperinin düzgün olması, 4-6 adet flagella bulunması, visköz ortamda hareketli olması, üreaz ve katalaz üretmesi ile Campylobacter ailesinden ayrılır.

Helikobakter pilori dokuda spiral şekilde mukus altında, epitelyum hücre yüzeyinde görülür. Kültürde ise sirküler, basil yapıdadır. Doku kesitlerinde görüntülemek için Warthin-Starry gümüş boyası, Gram, Hematoksilen-eozin ve Giemsa kullanılabilir (28). Bakteri kültürü zor elde

edilmekte olup, zengin besi yeri olarak; Mueller-Hinton, Brucella-agar gibi besi yerlerine % 7-20 taze kan eklenerek oluşturulan besi yerleri kullanılır. Besiyerine diğer mikroorganizmaların ve mantarların üremesini engellemek için trimetoprim, vankomisin, amfoterisin B veya nistatin eklenebilir. İnkübasyon mikroaerofilik, 37 derece ve nemli ortamda gerçekleştirilir. Kültür için ideal olanı, biyopsi materyalinin hemen kanlı besiyerine ekilmesidir. Kanlı besiyerinde pigmentsiz koloniler şeklinde ürer (29). Helikobakter pilori aside duyarlı bir bakteri olduğu için, alımından sonra mide epiteli ile mide yüzeyini örten mukus tabakası arasında yerleşir. Salgılamış olduğu üreaz ile üreyi parçalar ve ortaya çıkan amonyum ve bikarbonat ortamı bakterinin yaşaması için uygun bir hale getirir. H. pilori genomu ise mutasyonlardan sorumludur ve enfeksiyonun kronik seyirli olmasına yol açar (30).

**Tablo - I: Helikobakter pilori'nin mikrobiyolojik özellikleri**

Özellikler	Etki
Flagella	Hareketi sağlar
Spiral şekil	Mukus içinde motilite
Fosfolipaz A ve B	Mukus ve epitelyal hücre metabolizmasını bozar, mukus ıslaklığında artış olur.
Üreaz A ve B	Gastrik ortamda yaşam sürdürme
Lipopolisakkaritler	Gastrik mukus sekrete eden hücrelere kolonizasyon
Katalaz	Fagositik vakuollerde ve gastrik ortamda yaşama
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitelyum hücresi zararlanması
Cag A	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili
Proteaz	Mukus ve epitelyal hücre membranı sindirimi
Porinler	Nötrofilleri kendine çekerek interlökin ve reaktif oksijen bileşik salınımı
Isı şok proteinleri(Hsp A ve B )	Otoimmunitede rol oynar

## 2.5. PATOGENEZ:

Helikobakter pilori, salgılamış olduğu antijenik maddeler ve enzimler sayesinde varlığını sürdürebilmekte ve doku hasarına neden olmaktadır.



Ayrıca invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması, mide bezleri lümeninde saklanabilmesi, konakçının savunma sisteminden etkilenmemesine olanak sağlamaktadır. H. pilori'nin farklı fenotiplere ait alt grupları mevcut olup, suşlar farklı patojenik özelliği taşımaktadır. Konakçıya ait immunolojik özellikler ve bakterinin patojenik özellikleri taşıyıcılık ve hastalık arasındaki klinik sonucu belirlemektedir (31). H. pilori'nin savunma amacıyla geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi katalaz ve süperoksit dismutaz üretmesidir. Bu enzimler bakterinin nötrofiller tarafından fagosite edilmesini önlemektedir. Süperoksit dismutaz'dan yoksun bakteri hayatta kalamamaktadır (32,27). H. pilori'nin hangi mekanizmalarla mide epitelyumunda hasara yol açtığı tam anlaşılamamıştır. Bakteri üreaz, lipaz, fosfolipaz A, hemolizin, sitotoksin gibi birçok enzim ve toksin salgılamaktadır (33,34). Antrum ağırlıklı kolonize olan bakteri, zamanla korpusa da yerleşmekte ve pangastrite neden olmaktadır. Gastrik metaplazi gelişince de, bulbusa göç ederek bulbite neden olur. Elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalarda, bakterinin gastrik hücreler arasına penetre olduğu gösterilmiştir (35). Organizmanın aynı zamanda mûsin eritici bir proteaz ve epitel hücrelerinde vakuolizasyona neden olan bir sitotoksin olan Vac A salgıladığı bilinmektedir. Mevcut sitotoksin H. pilori vakalarının %60'ında tesbit edilebilmektedir. Vac A (vakuol yapıcı sitotoksin) ile birlikte eksprese edilen ve bu isimle anılan diğer bir protein Cag A (sitotoksin ilişkili antijen)'dir. Cag A genini taşıyan suşlar daha virülandır. Cag A geni, sadece sitotoksik Vac A varlığında gözlenmektedir. Aktif gastritli ve duodenal ülserli hastaların bir çoğunda bu toksine karşı mukozal IgA saptanmış, ancak klinik önemi gösterilememiştir (36). Cag A bakterinin mide mukozasına yapışmasında katkısı olan bir proteindir. Cag A(+) H. pilori infeksiyonunda duodenum ülseri ve adenokanser riski artmaktadır. Serolojik testler ve PCR ile Cag A(+) suşların saptanması önem taşımaktadır (37).

H. pilori flagellesi sayesinde hareketlidir. Flagellar kılıf yapısında lipopolisakkarit ve proteinler bulunur. Mevcut kılıf flagellar filamentleri gastrik asiditeye karşı korur. Flagellar filamentler ise F1A ve F1B olmak üzere iki farklı flagellin protein içerir (38,39). Bakteri spiral şekli ve hareketliliği sayesinde mukoza tabakasını delip altına geçer. En çok virülan suşların hareketli olduğu gösterilmiştir. Bakterinin gastrik epitel hücrelerine yapışması ise birtakım kompleks mekanizmaları içerir (34). H. pilori mide epitel hücrelerine tutunabilmek için 5 farklı adezin kullanmaktadır. Bunlardan HpaA ve HspA proteini daha önce belirlenmiştir. Mukus tabakasına penetrasyonu takiben burada bulunan gangliozid GM3, fosfatidiletanolamin ve O kan grubu taşıyanlarda bulunan Lewis X antijeni gibi özel fosfolipidlere bağlanarak, kolonize olurlar. Bunun dışında dış membranda bulunan 19 yeni lipoprotein çok azının fonksiyonu belirlenebilmiştir. Bunların bakterinin aderens özelliğine katkısı olduğu gösterilmiştir (26). H. pilori HspA ve HspB olmak üzere iki ısı şoku proteini sentezler. Bu proteinler bakterinin immunolojisinde ve patogenezinde rol oynarlar. Bu proteinler ATP'ye bağlı proteaz ailesini oluşturmaktadır. Yine bakteri fosfolipaz ve lipazlar enzimleri ile mukoza lipidlerini parçalayarak mukus tabakasının sindirimini ve çözünürlüğünü artırmaktadır (34). Katalaz enzimi sayesinde nötrofillerdeki reaktif oksijen metabolitlerinin toksik etkilerinden korunabilmektedir. Bakteride bulunan Ice A; gastrik mukozaya adere olduğunda indüklenen, peptik ülserli hastalarda izole edilen suşlarda bulunan bir gendir. Ice A1 ve Ice A2 olmak üzere iki varyantı olup, Ice A1 peptik ülserle ilişkilidir (40). Patogenezinde rol oynayan üreaz enzimi, mikroorganizmayı lümeninden geçiş sırasında çok duyarlı olduğu mide asiditesinden koruduğu ve kolonizasyonun ilk basamaklarında gerekli olduğu önemli bir virülans etmenidir. Ayrıca bakterinin metabolizması için gerekli azot kaynağını da sağladığı bilinmektedir. Üreaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan amonyak, bazik bir ortam oluşturarak, bakteriyi koruduğu gibi, antrumda bulunan G hücrelerinden gastrin salınımının artışı ile asit sekresyonunu artırmakta ve gastrit oluşumuna neden olmaktadır. Yine ortaya çıkan amonyak,

mitokondrial ve hücre solunumunu bozarak, hücre harabiyeti yanı sıra mukozal hasara neden olur. Ayrıca amonyak bakteriyel adezyonu artırıp, komplemanı inaktif hale getirir (38,41). Son zamanlarda birçok Vac A geni çeşidi bulunması infeksiyonun klinik sonlanımı ile ilişkili bulunmuş, üreaz ve hemoliz genlerinde de böyle bir durum olabileceği öne sürülmüştür. Boren ve arkadaşları H. pilori'nin mide mukozasına tutunmasının kan grubu antijenleri tarafından yönetildiğini ve buna uyan adezinlerin bakterinin hücre yüzeyinde bulunması gerektiğini göstermişlerdir (42). H. pilori lipopolisakkaridi üzerinde karmaşık karbonhidrat yapıları gözlenmiş ve bunlar Lewis X antijenleri olarak adlandırılmıştır. Bunlar insan kan grubu antijenlerine benzer yapıdadır. Mevcut antijenin varlığı konakta otoimmünite gelişmesi ve bakteri tutunmasında önemli rol oynuyor olabilir. Bu otoimmün mekanizma hücre zedelenmesi ve zamanla gastrit gelişmesine yol açabilir (27,43).

## 2.6. TANI:

Helicobacter pilori tanısında kullanılan sensivite ve spesifitesi yüksek testler mevcuttur. Testler başlıca iki grupta ele alınabilir;

1. İnvaziv testler
2. Non-invaziv testler

### 2.6.1. İnvaziv testler:

2.6.1.1. Histopatoloji: Endoskopik olarak antrum ve korpus'tan alınan materyal formalin içinde patoloji laboratuvarına gönderilir. Alınan materyal hematoksilen-eosin boyası ile incelenir. Ayrıca Giemsa ve Warthin-Stany gibi özel boya teknikleri de kullanılabilir. Tecrübeli patologlarla histopatoloji altın standart olup, testin sensivite ve spesifitesi %95'den fazladır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) ve antibiyotiklerin yetersiz ve düzensiz kullanımı ile antral mukozada bakteri azlığı ile birlikte, histolojik görünümü kısmen düzelttiği için, bu hastalarda korpus biyopsisi de önerilmektedir (44,45). Histopatoloji aynı zamanda gastritin şiddeti, displazi ve metaplaziyi de gösterir. Alınan biyopsi materyalleri Sidney

sistemine göre histolojik evreleme yapılır. H. pilori yoğunluğu, kronik inflamasyon, akut inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi olarak 5 farklı skorlama subgrubu 0-1-2-3 olarak değerlendirilir. Aşağıda bu skorlama gösterilmiştir.

### **H.pylori**

Yok → 0

Hafif (1-3 bakteri) → 1

Orta (Bakteri tabakası) → 2

Şiddetli (Bakteri kümeleri) →3

### **Kronik İnflamasyon**

Normal → 0 (2-5 lenfosit, plazma ve makrofaj)

Hafif (40 x 10 hücreden fazla) →1

Orta (40 x 11-20 hücre) → 2

Şiddetli (21 hücreden fazla) →3

### **Akut İnflamasyon**

Yok → 0

Hafif (5'ten az PMN) → 1

Orta (5-10) → 2

Belirgin (11'den fazla ) →3

### **Atrofi**

Yok → 0

Hafif → 1

Orta → 2

Şiddetli → 3

### **İntestinal metaplazi**

Hafif → < %30

Orta → %30-60 arası

Şiddetli → > %60

2.6.1.2. Hızlı üreaz testi: Biyopsi ile alınan doku örneği, içinde Ph indikatörü (fenol kırmızısı) bulunan üre sıvı besiyeri veya agar jeli içine konur. Üreaz enzimi ile üreden amonyak oluşur ve bakteri çevresinde bazik bir ortam oluşur. Sonuçta biyopsi materyalinde renk sarı-kahverengiden pembeye dönüşür. Testin duyarlılığı %90-98, özgüllüğü %97-100 olarak bildirenler mevcuttur (46). Yanlış negatif sonuç yakın zamanda proton pompa inhibitörü (PPI) ve antibiyotik kullanımı, biyopsi materyalinin yetersizliğinden kaynaklanabilir. Yanlış pozitiflik nadir olup, midede üreaz aktivitesi olan bakteri (stafilokok, streptokok vs) varlığında görülür.

2.6.1.3. Bakteri kültürü: Helikobakter pilori kanlı besi yerinde düzgün, pigmentsiz, 0,5 mm çapında koloniler oluşturarak ürer. Üremesi için en uygun ortam nemli, ılık, mikroaerofilik bir ortamdır. Kültürden sonuç alabilmek için ekimin hemen yapılması gereklidir. Kültür zor ve pahalı bir yöntemdir. Doku örneğinde bakteri az ise üreme olmayabilir. Besi yeri olarak antibiyotik ilaveli (Vankomisin, Amfoterisin B, Trimetoprim vs) Brucella agar, Columbia agar, Beyin-Kalp infüzyon agar gibi besiyerleri kullanılır. Üreme için optimal 7 gün beklenmelidir. Besiyerinden hazırlanan preparatlarda üreaz, oksidaz ve katalaz pozitifliğine bakılır (47). Optimal şartlarda sensitivite %60-95, spesifite %100'dür (48). Testten iki hafta önce PPI ve antibiyotik kullanımı yanlış negatifliğe yol açabilir.

2.6.1.4. Polimeraz zincir reaksiyonu (Hp PCR): Biyopsi materyali, mide sıvısı ve dışkı örneklerinde bakılabilir. Maliyeti yüksek olması ve kullanım koşulları nedeniyle daha çok araştırmaya yönelik çalışmalarda kullanılmaktadır. Biyopsi materyali kontaminasyonundan etkilenmekte ve yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Özellikle farklı suşların aynı zamanda enfekte olduğunu saptamada ve tedavide kullanılan ilaçlara bakterinin rezistan olup olmadığını saptamada yararlıdır (49).

## 2.6.2. Non-invaziv testler:

2.6.2.1. Seroloji: Helikobakter pilori'ye karşı oluşan spesifik Ig G antikorların saptanması esasına dayanır. Serolojik testler hastanın H. pilori ile karşılaştığını gösterir. Kalitatif testler tedavi sonrası da pozitif kaldıkları için, bakteri eradikasyonunu değerlendirmede kullanılmazlar. Seroloji başlıca toplum ve aile taramalarında kullanılır. ELİSA kitlerinde Hsp A, Hsp B, Cag A antijen olarak kullanılmakta ve kullanılan antijene göre testin duyarlık ve özgüllüğü %80-100 arasında değişmektedir (50). Kantitatif ölçme imkanı veren ELİSA testleri, tedaviden 4-6 ay sonra antikor düzeylerinde azalmayı göstererek, eradikasyon tanısında kullanılabilir. Ancak tedavi öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri aynı anda değerlendirilmelidir (51,52). Serolojik testlerde yanlış negatif sonuçlar; yaşlılar, çocuklar ve immun yetmezliği olanlarda immunolojik yanıt yetersiz olduğu için görülür.

2.6.2.2. Üre-Nefes testi: Hastaya ağız yolundan radyoaktif işaretli üre verildikten sonra Helikobakter pilori varlığında, üreaz enzimi ile ürenin parçalanmasından açığa çıkan ve dolaşıma geçen karbondioksit gazının, solunumla atılması sırasında ölçümüne dayanır. Üre nefes testi %90-95 duyarlık ve özgüllüğü olduğu için takip ve taramada kullanılabilir (53). Bu testte de öncesinde PPI ve antibiyotik kullanımı ile yanlış negatif sonuç çıkabilir. Mide rezeksiyonu geçirenlerde de bakteri-substrat temas süresi kısa olduğu için testin sensitivitesi azalır (51). Üre nefes testi aktif infeksiyonu gösterir. Eradikasyon sonrası kontrol dört hafta sonra yapılmalıdır.

2.6.2.3. Gaitada antijen testi: Bu test insan dışkısında Helikobakter pilori antijenlerinin ELİSA yöntemiyle aranmasına dayanır. Kullanımı kolay ve ucuz bir yöntemdir. Taze veya dondurulmuş dışkı örneği kullanılabilir. Eradikasyon tedavisi sonrası dört hafta sonra testin yapılması önerilmektedir (54). Hamilelerde ve çocuklarda rahatlıkla uygulanabilir.

Aktif enfeksiyonu göstermesi yanı sıra duyarlık ve özgülüğü %90'nın üzerindedir (55).

## 2.7. HELİKOBAKTER PİLORİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR:

2.7.1. H. pilori ve Gastrit: Helikobakter pilori'nin iki gönüllü tarafından ağız yolundan alındığında akut inflamatuvar gastrit gelişmesi ve tedavi sonucu iyileşme gözlenmesi, H. pilori'nin gastrite yol açtığını destekleyen bulgulardandır (56). H. pilori direk ve indirekt yollarla gastrik mukozal hasara yol açar. İnfeksiyon sonucu mide epitel hücrelerinden çok sayıda inflamatuvar mediatörler açığa çıkmaktadır. Bakterinin salgıladığı kemotaktik proteinlerle nötrofil ve lenfositler enfekte alana toplanırlar. Mononükleer hücrelerin etkisi ile, TNF- $\alpha$  (tümör nekroz faktör-alfa), interlökinler ve serbest oksijen radikalleri salınımı olur (57). H. pilori korpusda da yerleşmesine karşın antral gastrit daha belirgindir. Genellikle yamalı tarzda dağılım gösterir. Gastrik metaplazili alanlar varsa düodenuma da yayılır. Genellikle intestinal metaplazili alanlarda bulunmaz. Biyopsi örneklerinde hücrelerin düzensiz dizildiği, mukozal hücrelerde yapının bozulduğu, lamina proprianın kronik inflamatuvar hücrelerle infiltre olduğu gözlenir. Elektron mikroskopisi incelemelerinde mukus hücreleri arasındaki bağlantının kaybolduğu, mikrovillusların yapısının bozulduğu saptanmıştır (58). Akut gastritte başlangıçta bulgular siliik olup, hipoklorhidri vardır. Korpusda inflamasyon yaklaşık 1 ayda geriler ve antrumda yerini kronik inflamasyona bırakır. Hastaların az bir kısmında mide normale döner. Diğerlerinde ise hastalık progressifdir ve diffüz antral gastrit şeklinde kendini gösterir. H. pilori eradikasyonu ile gastrit bulgularında düzelme olur. Yapılan bir çalışmada eradikasyon yapılan hastalar 1 yıl boyunca izlenmiş ve nötrofil infiltrasyonunun 6 haftada, mononükleer hücre infiltrasyonunun ise 6 ay içinde kaybolduğu gözlemlenmiştir. Tedaviye cevap veren hastaların, 1 yıl sonra yapılan korpus biyopsisinin normal olduğu, antral biyopsilerin ise yarısının normal, kalan yarısında hafif derecede gastritin devam ettiği saptanmıştır (58). Gastrik atrofinin gelişiminde H. pilori dışında bazı faktörlerin rolü

mevcuttur. Bunlar diyet, sigara, ilaçlar, alkol, duodenogastrik reflü, intraluminal aşırı bakteri üremesi ve genetik sebeplerdir.

2.7.2. H. pilori ve Duodenal Ülser: Duodenal ülser gelişiminde birçok etyopatogenik faktörler mevcuttur. Bunlar asit sekresyonunda artma, mukozal direncin azalması, mide boşalmasında hızlilik, genetik, çevresel faktörler (stres, sigara, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, H. pilori vs) ve birlikte bulunan kronik hastalıklar gibi sebeplerdir. Duodenal ülserli hastaların %95'inde H. pilori saptanmıştır (59). H. pilori'ye bağlı ülser oluşum mekanizması tam bilinmemektedir. H. pilori mukus bariyerine penetre olmanın yanı sıra mukus sekresyonuna da zarar verir. H. pilori pozitif olan bireylerde gastrin salınması ve asit salgılanma oranı daha fazla bulunmuştur. Eradikasyon sonrası gastrin yanıtı normalleşmesine rağmen, asit yanıtının 1 yıl sonra da normale dönmediği saptanmıştır (60). Asit salınması duodenal ülser gelişmesine zemin hazırlamakla birlikte, H. pilori(+) hastaların %15-20'sinde ülser gelişmektedir. Burada asit salgısına duodenum direncinde azalma olması da etkilidir. Antrumda mast hücrelerinden salınan histamin, D hücrelerinden somatostatin salınmasını inhibe eder ve gastrin salınımı artar. Bunun yanında IL-1 (interlökin-1) ve TNF- $\alpha$  gibi bazı mediatörlerin de gastrin salınımını artırdığı öne sürülmüştür (61). Fazla asit salgısı ve kronik inflamasyonun varlığı ile kırılan mukozal direnç sonrası eroziv duodenit ve ardından duodenal ülser gelişmektedir. Açlık gastrini normal olmasına karşın, postprandial gastrin sekresyonundaki artışın, H. pilori enfeksiyonu nedeniyle fizyolojik mekanizmaların bozulduğunu düşündürmektedir. Gastrin salınımındaki bu değişikliğin H. pilori eradikasyonu ile normale döndüğü bilinmektedir. Eradikasyon sonrası antral somatostatin düzeyi ve D hücre yoğunluğu önemli derecede artar, fakat asit sekresyonu daha yavaş azalır (62). H. pilori'nin ülser oluşmasına yol açmasında bakteri virülansı, bireysel hassasiyet ve çevresel faktörler dahil birçok sebep rol oynar. H. pilori'nin farklı suşlarının ülser oluşumuna neden olduğu ve vakuolizasyona neden olan bir sitotoksinin bağlantısı gösterilmiştir (42,61). Duodenal ülserli



hastaların %90'ında gastrik metaplazi mevcuttur. Buna sebep artan asit salgısının düodenunumun bulbus bölgesini etkilemesi sonucudur. Non-ülser dispepsili hastalarda ise %20 civarında gastrik metaplazi görülür. Duodenumdaki gastrik metaplazi H. pilori ilişkili antral gastrit ile duodenit arasında bir bağlantı oluşturmaktadır. Gastrik metaplazi küçük çocuklarda nadiren ortaya çıkmaktadır. H. pilori infeksiyonuna rağmen küçük çocuklarda duodenal ülserin nadir görülmesinin nedeni bu olabilir. Mide asit salgısında artmanın, duodenal bulbusta gastrik metaplazi yapması için belli bir süreye ihtiyaç vardır. Daha sonraki süreçte, mevcut metaplazi H. pilori tarafından enfekte edilerek ülser oluşması gerçekleşir (58). H. pilori daha çok duodenal ülserle ilişkili olmasına rağmen, mide ülseri olanların %70'inde bulunmuş olup, eradikasyon ile ülser nüksünün azaldığı görülmüştür.

2.7.3. H. pilori ve Non-Ülser Dispepsi: Non-ülser dispepsi epigastrik ağrı, şişkinlik, erken doyma, iştahsızlık, geğirti ve reflü semptomları ile kendini gösterir. Semptomların nedeni bilinmemesine rağmen; gastrik asit salgısı artması, H. pilori enfeksiyonu, psikosomatik faktörler ve gastrointestinal aşırı duyarlılık gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (59). Non-ülser dispepsi ve H. pilori ilişkisini gösteren çalışmalar azdır. Buna rağmen H. pilori prevalansı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (55). Dispeptik semptomların mekanizması tam açıklanamamakla birlikte; H. pilori enfeksiyonu sonucu mukus bariyerinin bozulması ile, nörotransmitter stimülasyon sonucu olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar eradikasyon tedavisi ile dispeptik semptomların ortadan kalktığını göstermesine karşın, bazı çalışmalarda semptomların devam ettiği görülmüştür. Non-ülser dispepsili hastalarda gastrik motilitede azalma gösterilmesine karşın, H. pilori pozitif hastalarda motilite azlığına sık rastlanmamıştır (57). Non-ülser dispepsili hastalarda eradikasyon tedavisi tartışmalıdır. Yine de diğer tedavilere cevap vermeyen hastalarda H. pilori eradikasyonu yapılabileceği bildirilmektedir (55).

2.7.4. H. pilori ve Gastrik Kanser: Bazı çalışmalarda H. pilori'ye bağlı intestinal metaplazi ve atrofide normal mukozaya oranla epitel proliferasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu süreçte epitel zararı, proliferasyonda artma, hcesel diferansiyasyon ve atrofik değişiklik ile metaplastik gastrite dönüşüm söz konusudur. Yapılan bazı çalışmalarda karsinoma kadar uzanan süreç 20 yılı geçmektedir. Kanser tipik olarak multifaktöryeldir. Artmış hücre döngüsü ve serbest oksijen radikallerinin hasar verici rolleri araştırılmaktadır. İntestinal metaplazi önemli bir gösterge gibi görünmektedir (62). Yaşamın erken döneminde infeksiyon, riski artırmaktadır. Alman mide çalışma grubu (Eurogast), H. pilori pozitif olanlarda mide kanseri gelişme riskinin, negatif olanlara göre altı kat fazla olduğunu bildirmiştir (63). Kronik atrofik gastrit ve gastrik asit sekresyonunda bozukluk sonucu, diyetle bulunan nitratlardan karsinojenik maddelerin oluşumuna yol açan organizmaların midede kolonizasyonuna yol açar. Yine H. pilori infeksiyonunun midede askorbik asit salgısını azalttığı, serbest C vitamininin inaktif halde bulunduğu gösterilmiştir. Gastrik atrofisinin neden olduğu epitel hücre proliferasyonunun bunlara eklenmesi sonucu karsinogenez için gerekli zemin oluşmaktadır (64). zet olarak bakterilerin mukozada kolonizasyonu, oluşan reaktif oksijen metabolitleri ve askorbik asit düzeyi azalması gibi nedenler patogeneizde rol oynamaktadır.

2.7.5. H. pilori ve MALT Lenfoma: MALT lenfoma ve H. pilori arasındaki ilişki ilk defa 1988 yılında gösterilmiştir. Normalde mide mukozasında lenfoid doku bulunmaz. MALT mukoza ilişkili lenfoid dokunun kısaltmasıdır. Midedeki lenfoid doku oluşumuna kronik H. pilori infeksiyonunun sebep olduğu sürekli antijen stimlasyonunun neden olduğu dşnlmektedir (65). Zaman içinde bu hücrelerde genetik hasar sonucu mide lenfoması gelişebilmektedir. Gastrik MALT lenfoması tipik olarak düşük dereceli T hücre bağımlı B hücreli lenfomadır. Düşük dereceli MALT lenfomalar genellikle iyi seyirlidir. Ancak yüksek dereceli transformasyona ilerleyebilir. Her H. pilori gastriti olanda lenfoma

gelişmez. Bundan dolayı lenfoma gelişmesinde çevresel, genetik ve mikrobiyal faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. H. pilori'nin bazı suşları Cag A proteini eksprese eder. Bu proteini salan suşların agresif olduğu, intestinal metaplazi ve atrofiyi uyardıkları gösterilmiştir. MALT lenfomalı hastalarda anti Cag A antikorları bulunması, gastrik maltoma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (66). Fakat bazı diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiş ve Cag A'nın rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (67). Bir çalışmada maltomalı hastaların tümünde H. pilori suşlarında flavadoksin proteini bulunmuş. Flavadoksine karşı gelişen antikorların hastalığın serolojik göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Bu antikor maltomalı 17 hastanın %70'inde bulunurken, 42 kontrol hastanın %16'sında bulunmuştur (68). H. pilori negatif mide lenfomalarına nadiren rastlanmakta olup, bunlarda patogeneze tanımlanan diğer bir ajan Helikobakter heilmannii'dir. Yapılan bir çalışmada mevcut ajanla enfekte beş vakada yapılan eradikasyon ile histolojik tam remisyona elde edilmiş, iki yıllık takipte reinfeksiyon ve lenfomaya rastlanmamıştır (69). Mide MALT lenfomalarında tedavi; H. pilori eradikasyonu, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedavileri içermektedir.

## 2.8. TEDAVİ:

Helikobakter pilori'ye karşı invitro ortamda pek çok antibiyotik etkili olmasına rağmen, invivo şartlarda tek başına kullanılmaları eradikasyonda yeterli olmamaktadır. Burada bakterinin mide mukozasındaki yerleşim şeklinin etkili olduğu düşünülmektedir (70). İlaç kullanımında zorluklar, maliyet, yan etkiler, ilaçlara direnç gibi sebepler yüzünden, eradikasyonun iyi olduğu tedavi rejimi halen tartışmalıdır. İdeal tedavide kullanılan ajanların mukus penetrasyonu iyi olmalı, lokal ve sistemik yan etkileri minimal olmalı ve Helikobakter pilori'ye aktivitesi iyi olmalıdır. Gastrit ve non-ülser dispepsili olgularda Helikobakter pilori tedavisi tartışmalı iken, duodenal ve mide ülserli olguların mutlaka tedavi edilmesi konusunda fikir birliği mevcuttu. Ancak Maastrich III. Konsensus'unda; H. pilori testi pozitif olan tüm hastaların, tedavi edilmeleri gerektiği konusunda görüş birliğine

varılmıştır (71). Ülser hastalarında eradikasyon sonrası, ülsere bağlı kanamaların azaldığı gözlemlenmiştir. Onun için tekrarlayan ülselerde eradikasyon tedavisi yapılmalıdır (72). H. pilori bakteriyel bir infeksiyon ajanı olduğu için tedavinin temel taşı antibiyotikler oluşturmaktadır. Enfeksiyon intraluminal olduğu için topikal antibiyotik (Bizmut) tedavide yerini almıştır. Ancak tedavilerdeki etkinliğin ne kadarının topikal, ne kadarının sistemik etkili antibiyotiklere bağlı olduğu bilinmemektedir. Bizmut H. pilori'ye karşı doğrudan bakterisidaldir ve bakteri lizisine yol açar. Bizmut alımından 2 saat içinde, mikroorganizmanın etrafında çökelerek, bakteri hücre duvarı altında birikir ve mukozadan ayırarak bakteri lizisine yol açmaktadır (73). Monoterapide Bizmut subsitrat %30-40, Bizmut subsalisilat %5-10 eradikasyon sağlar. Bizmut sitrat kolloid süspansiyonu ayrıca ülser yüzeyini örter ve iyileşmesini hızlandırır. Bizmut subsalisilatta ise örtücü etki yoktur (74). Tek başına antibiyotik kullanımı direnç oluşumuna neden olmaktadır. Tek başına kullanımda en yüksek eradikasyon sağlayan antibiyotik klaritromisin'dir (%40-60). Klaritromisin bakteriyel ribozomlara bağlanan ve protein sentezini bozup bakteri hücresinin ölümüne yol açan makrolid grubu bir antibiyotiktir. Makrolidler içinde aside en dayanıklısıdır. PPI ile birlikte kullanımı sonucu antral mukozada ve mukus tabakasında yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Klaritromisin iyi tolere edilebilmekle birlikte, ağızda metalik tat, bulantı-kusma ve baş ağrısı yapabilir. Antihistaminiklerle (Terfanadin vs) etkileşip kardiyak aritmilere neden olabilir. Amoksisilin aside dayanıklı yarı sentetik bir penisilin olup, in vivo olarak H. pilori'ye bakterisidal etkilidir. Antral mukozada konsantrasyonu fazla olup, korpus mukozası ve mukus tabakada konsantrasyonu daha azdır. Amoksisiline direnç gelişimi nadirdir. Metronidazol, klaritromisin, tinidazol ve siprofloksasine direnç sık olmakta ve ikinci kez kullanımı önerilmemektedir. Amoksisilin, tetrasiklin ve bizmut bileşiklerine ise direnç oluşmadığı ve ikinci kez kullanılabileceği bildirilmektedir (72,75). İdeal olan kültür yapıp, antibiotik direncini saptadıktan sonra tedavi başlamaktır. Ancak H. pilori kültürü zaman alıcı, pahalı, özel laboratuvarlarda gerçekleşen ve sensitivitesi %100 olmayan bir

yöntemdir. Antibiyotik duyarlılığı tesbit edildiğinde bile sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Örneğin bir çalışmada kültür sonucuna göre verilen 14 günlük tedavide %50 eradikasyon sağlanabilmiştir (76). Kültür genellikle ikinci basamak tedaviye yanıt alınmayan olgularda önerilmektedir.

H. pilori tedavisinde monoterapiden sonra ikili tedaviler denenmiştir ve eradikasyon oranı %48'lerde bulunmuştur. İkili tedavilerde bizmut+amoksisilin, bizmut+metranidazol, amoksisilin+metranidazol gibi farklı kombinasyonlar denenmiştir (75). Günümüzde ikili tedavi önerilmemektedir. Tüm dünyada en sık kullanılan üçlü tedavi FDA onaylı PPI + klaritromisin + amoksisilin'dir. Omeprazol'un iki antibiyotikle kombinasyonundan başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada omeprazol yerine lansoprazol kullanıldığında %80-96 arasında eradikasyon oranı bildirilmiştir (77). Yan etkiler daha çok üçlü tedavilerde olup, ağızda metalik tat (%50-55) en sık görülen belirtilerdendir. Yan etkilere bağlı %5'in altında vakada tedaviyi kesmek gerekebilir. Gelişmekte olan ülkelerde ise paraziter enfeksiyon nedeniyle metranidazol'un fazla kullanılması nedeniyle, bu antibiyotiğe %80'lere varan oranlarda direnç söz konusudur (78). Üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamazsa bizmut+PPI+ tetrasiklin+ metranidazol ile dördümlü tedavi önerilmektedir (79).

Mevcut tedaviler dışında H. pilori enfeksiyonunda çok sayıda başka ilaç araştırılmaktadır. Buna sebep olarak son yıllarda, muhtemelen antibiyotiklere direnç gelişmesine sekonder, eradikasyon başarı oranlarının düşmesidir. Bunlardan sentetik bir nitrofuran olan furazolidon'un üçlü ilaç tedavisinin bir parçası olarak kullanıldığında etkin olduğu kanıtlanmıştır (80). Rebamipid Japonya'da incelenmekte olan gastroprotektif bir ajandır. Bu ilacın hiçbir anti-H. pilori etkisi yoktur. Etki olarak serbest radikalleri temizlediği, H. pilori'nin mide hücrelerine tutunmasını inhibe ettiği ve konağın inflamatuvar yanıtını azalttığı düşünülmektedir. Rebamipid'in omeprazol ve amoksisilin ile yapılan

tedaviye eklenmesi ile %60'lardan %80'lere varan oranlarda eradikasyon başarısı elde edilmiştir (81). Geleneksel antibiyotiklerin etkinliğinin artırılması için pronaz ve n-asetil sistein gibi mukoza bariyerini azaltan ilaçlarla ilgili deneyim sınırlıdır. N-asetil sistein (NAC) bir thiol molekül olup, L-sistein ve indirgenmiş glutatyon (GSH) prekürsörüdür. N-asetil sistein hücrelerde OH<sup>-</sup> (hidroksil) gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek, serbest radikalleri etkin şekilde temizlemektedir. Mevcut antioksidan etkisi yanında mukolitik etkisi de mevcuttur. Klinikte parasetamol zehirlenmesi, kontrast nefropati önlenmesinde ve mukolitik olarak kullanılmaktadır.

H. pilori oksidatif mekanizmaları indükleyerek, T lenfositlerde apoptozis oluşmasına yol açmaktadır. Buradan yola çıkarak, bizim çalışmamızda; daha önce H. pilori eradikasyon tedavisinde kullanılmayan ve bir antioksidan olan alfa-tokoferolün tedaviye eklenerek, eradikasyon başarısı üzerine olan etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Yine çalışmamızda mukolitik ve antioksidan olan NAC'ın da eradikasyon başarısı üzerine etkileri gözlemlenmiş olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Afyon Kocatepe Üniversitesi tıbbi etik kurulu onayı alınarak gerçekleştirildi. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği (World Medical Association) HELSİNKİ Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kurallarına uyuldu.

**Olgu Seçimi:** Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi ünitesinde Mayıs 2006 ile Ekim 2006 tarihleri arasında değişik nedenlerle üst GİS (gastrointestinal) endoskopisi yapılan kişilerden mide ülseri, duodenal ülser veya duodenit saptanan 100 hasta ile görüşüldü. Bu hastalardan birinin endoskopik biyopsisinde H. pilori negatif gelmesi üzerine çalışmaya alınmadı. Kalan 99 hastanın endoskopik biyopsilerinde ise H. pilori pozitif idi ve tümü çalışmaya katılmayı kabul ettiler. "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verilerek imzaları alındı.

### **Çalışma Protokolü:**

1. Endoskopi ünitesinde Mayıs 2006 ile Ekim 2006 tarihleri arasında değişik nedenlerle üst GİS endoskopisi yapılacak tüm hastalarla, işlem öncesi çalışma için görüşüldü. Endoskopilerinde mide ülseri, duodenal ülser veya duodenit saptandığı takdirde rutin olarak H. pilori araştırılması için 2 adet antral biyopsi alınacağı ve biyopside H. pilori saptandığı takdirde çalışmaya alınabilecekleri konusunda ayrıntılı bilgiler verildi.
2. Endoskopisinde mide ülseri, duodenal ülser veya duodenit saptanmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.
3. Mide ülseri, duodenal ülser veya duodenit saptandığı için görüşülen 100 hastanın tümü çalışmaya katılmayı kabul ettiler. İmzaları alınarak ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" nun bir nüshası kendisine verildi.

4. Başlangıçta görüşülmesine rağmen gastrik biyopsilerinde H. pilori negatif saptanan 1 hasta bu noktadan itibaren çalışma dışı bırakıldı.
5. Gastrik biyopsilerinde H. pilori pozitif saptanan 99 hastanın Sidney sınıflamasına göre histolojik değerlendirilmeleri ve sosyodemografik özellikleri kaydedilip, hastalar sıra ile her biri bir gruba dahil edilmek üzere 4 grup oluşturuldu.
6. Birinci gruba sadece lansoprazol 30 mg 2x1 p.o.(per oral), klaritromisin 500 mg 2x1 p.o. ve amoksisilin 1 gr 2x1 p.o başlandı.
7. İkinci gruba 1.gruptaki tedaviye ek olarak NAC(N-asetil sistein) 600 mg 2x1 p.o eklendi.
8. nc gruba 1.gruptaki tedaviye ek olarak tokoferol 200  2x1 p.o eklendi.
9. Dördüncü gruba ise 1.gruptaki tedaviye ek olarak NAC 600 mg 2x1 p.o ve tokoferol 200  2x1 p.o beraberce eklendi.
10. Bütün gruplarda tedaviler 14 güne tamamlandı.
11. Tedavi başarisını etkileyecek hasta uyumunu tüm grupta eşitlemek için tüm hastalar tedavinin 5. ve 10. günlerinde telefon ile aranıp, ilaç kullanımları sorgulandı.
12. İkinci gruptan 2 kişi, üçüncü gruptan 1 kişi ve dördüncü gruptan 1 kişi olmak üzere toplam 4 kişi, bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetleri nedeniyle ilaçları 14 güne tamamlamadıkları için çalışma dışı bırakıldı.
13. Tedavi başlangıcından gaitada HpSA (Helikobakter stool antijen)'nın görüleceği 8. haftaya kadar olan süreçte 2 kişi exitus olması nedeniyle çalışma dışı kaldı.
14. Geriye kalan 93 kişide tedavi başlangıcından itibaren 8. haftada HpSA bakıldı.
15. Gaitada HpSA negatif saptananlarda eradikasyon tedavisi başarılı olarak değerlendirildi.



### **Kaydedilen Sosyodemografik Özellikler ve Laboratuar Verileri**

- Yaş, cinsiyet
- Sigara ve alkol anamnezi
- Eşlik eden hastalıklar
- Endoskopik bulgular
- Sidney sınıflamasına göre gastrik biyopsi değerlendirme sonuçları
- Gaitada HPSA sonuçları

### **Çalışmadan dışlama kriterleri**

- Endoskopisinde mide ülseri, duodenal ülser veya duodeniti olmayanlar
- Ülserleri veya duodeniti olsa da gastrik biyopside H. pilori'si negatif olanlar
- Bir aydan daha yakın bir zamanda H. pilori eradikasyon tedavisi alanlar
- Değişik nedenlerle son bir ayda antibiyotik kullananlar
- Tedavi alırken 5. ve 10. günlerde yapılacak olan tedaviye uyum kontrollerinde tedaviyi aksattığı tespit edilenler

### **İstatistiksel Analiz Yöntemleri:**

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Tanımlayıcı istatistik yapılırken sürekli veriler ortalama  $\pm$  SS (standart sapma) olarak, kategorik veriler ise sayı ve yüzde oranları olarak bildirildi. Gruplar arasındaki eradikasyon başarısı ve diğer kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında ise tek yönlü ANOVA kullanıldı. HpSA negatifliğinin (tedavi başarısının) diğer parametrelerle ilişkisine Spearman korelasyonu ile bakıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 49 kadın (%52.7), 44 erkek (%47.3) toplam 93 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $46.3 \pm 14.7$  yıl olup, sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Helikobakter pilori eradikasyonu için verilen tedaviye göre hastalar; standart tedavi verilenler grup 1, standart tedaviye NAC ilave edilenler grup 2, standart tedaviye tokoferol eklenenler grup 3 ve standart tedaviye NAC ile tokoferol beraberce eklenenler grup 4 olarak gruplandırıldı. Yaş ortalamaları grup 1’de  $48.4 \pm 13.8$  yıl, grup 2’de  $46.6 \pm 15.6$  yıl, grup 3’te  $45.0 \pm 16.3$  ve grup 4’te ise  $44.7 \pm 14.0$  idi. Gruplardaki yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve endoskopik bulguların dağılımı da yine Tablo 1’de bildirilmiştir. Yaş, sigara alışkanlığı ve endoskopik bulgular açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında sadece cinsiyet açısından anlamlı bir fark mevcut olup ( $P=0.035$ ), grupların ikişerli karşılaştırmalarında; birinci gruptaki kadınların oranı üçüncü ve dördüncü gruptakilerden anlamlı olarak düşük idi ( $P=0.005$  ve  $P=0.040$ ).

Tüm hastalar arasında saptanan ve tedavi başlama nedeni olan en sık endoskopik bulgu %60.2 ile duodenit iken, hastaların %5.4’ünde mide ülseri ve duodenal ülser beraberce saptandı.

**Tablo - II: Grupların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı**

Değişkenler	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)	Toplam n (%)	p
Kadın/Erkek	9/19(32.1/67.9)	9/9(50.0/50.0)	17/7(70.8/29.2)	14/9(60.9/39.1)	49/44(52.7/47.3)	<b>0.035<sup>a</sup></b>
Sigara içen	6 (21.4)	4 (22.2)	6 (25.0)	4 (17.4)	20 (21.5)	0.938 <sup>a</sup>
Endoskopik Bulgular						
Mide ülseri	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (4.2)	3 (13.1)	7 (7.5)	
Duodenal ülser	10 (35.7)	4 (22.2)	6 (25.0)	5 (21.7)	25 (26.9)	
Duodenit	16 (57.2)	11 (61.1)	15 (62.5)	14 (60.9)	56 (60.2)	0.648 <sup>b</sup>
Mide ve duodenal ülser	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (4.3)	5 (5.4)	
Toplam	28	18	24	23	93	

<sup>a</sup> Ki-kare testi, <sup>b</sup> Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA)

Endoskopi istem nedeni dispeptik yakınmalar olan hastalar, eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; 56 (%60.2) kişide eşlik eden hastalık saptanmadı. Kalan 37 hastada ise eşlik eden hastalıklar; 10 kişide hipertansiyon, 5 kişide diyabet, 11 kişide kronik nonsteroid antiinflatuvar kullanımına neden olan lomber diskopati, osteoartroz ve romatoid artrit gibi hastalıklar, 3 kişide depresyon, 2 kişide hipotiroidi, birer kişide ise anemi, aritmi, benign prostat hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı, vitamin B12 eksikliği, karaciğer sirozu, kronik hepatit ve KOAH mevcut idi. Eşlik eden hastalıklar açısından da 4 grup arasında fark saptanmadı (P=0.322).

Endoskopik biyopsi materyalinde saptanan akut inflamasyon düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımları Tablo 2’de bildirildi. Buna göre akut inflamasyon düzeyleri açısından farklı eradikasyon tedavileri verilen gruplar arasında fark saptanmadı. Tüm hastalar içerisinde ise en sık rastlanan histopatolojik bulgu %38.7 ile şiddetli düzeydeki akut inflamasyon idi.

**Tablo – III: Akut inflamasyon düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı**

Akut İnflamasyon Düzeyleri	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)	Toplam n (%)	P *
Yok	2 (7.1)	0	1 (4.2)	0	3 (3.2)	0.159
Hafif	7 (25.0)	7 (38.9)	4 (16.7)	10 (43.5)	28 (30.1)	
Orta	7 (25.0)	3 (16.7)	12 (50.0)	4 (17.4)	26 (28.0)	
Şiddetli	12 (42.9)	8 (44.4)	7 (29.2)	9 (39.1)	36 (38.7)	
Toplam	28	18	24	23	93	

\* Ki-kare testi

Kronik inflamasyon düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımları ise Tablo 3’te bildirildi. Yine kronik inflamasyon düzeyleri açısından da gruplar arasında fark saptanmadı. Tüm hastalar içerisinde en sık rastlanan histopatolojik bulgu %51.6 ile şiddetli düzeydeki kronik inflamasyon idi.

**Tablo - IV: Kronik inflamasyon düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı**

Kronik inflamasyon Düzeyleri	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)	Toplam n (%)	P *
Hafif	6 (21.4)	2 (11.1)	1 (4.2)	2 (8.7)	11 (11.8)	
Orta	7 (25.0)	4 (22.2)	11 (45.8)	12 (52.2)	34 (36.6)	0.161
Şiddetli	15 (53.6)	12 (66.7)	12 (50.0)	9 (39.1)	48 (51.6)	
Toplam	28	18	24	23	93	

\* Ki-kare testi

Endoskopik biyopsi materyallerindeki atrofi varlığı ve düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımları Tablo 4'te bildirildi. Tüm hastalar içerisinde; 62'sinde (%66.7) atrofi yok iken, şiddetli atrofiye hiç rastlanılmayıp, orta düzeydeki atrofi sadece 8 (%8.6) kişide saptandı. Atrofi dağılımları açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

**Tablo - V: Atrofi varlığı ve düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı**

Atrofi Düzeyleri	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)	Toplam n (%)	P *
Yok	16 (57.1)	11 (61.1)	18 (75.0)	17 (73.9)	62 (66.7)	
Hafif	8 (28.6)	5 (27.8)	5 (20.8)	5 (21.7)	23 (24.7)	0.734
Orta	4 (14.3)	2 (11.1)	1 (4.2)	1 (4.3)	8 (8.6)	
Toplam	28	18	24	23	93	

\* Ki-kare testi

Endoskopik biyopsi materyallerindeki intestinal metaplazi varlığı ve düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımları ise Tablo 5'te bildirildi. Tüm hastaların 88'inde (%94.6) intestinal metaplazi yok iken, sadece 1 (%1.1) hastada şiddetli intestinal metaplazi saptandı. İntestinal metaplazi dağılımları açısından da gruplar arasında fark saptanmadı.

**Tablo - VI: İntestinal metaplazi varlığı ve düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımı**

İntestinal Metaplazi Varlığı ve Düzeyleri	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)	Toplam n (%)	P *
Yok	27 (96.4)	17 (94.4)	21 (87.5)	23 (100)	88 (94.6)	0.616
Hafif	1 (3.6)	0	1 (4.2)	0	2 (2.2)	
Orta	0	1 (5.6)	1 (4.2)	0	2 (2.2)	
Şiddetli	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.1)	
Toplam	28	18	24	23	93	

\* Ki-kare testi

Çalışma başlangıcında mide ülserli bir olgu endoskopik biyopsi materyalinde H. pilori negatif saptandığından çalışma dışı bırakılmıştı. Bunun dışındaki 93 hastanın biyopsilerinde değişik yoğunluklarda H. pilori izlenmişti. Endoskopik biyopsi materyallerinde izlenen H. pilori yoğunluklarının gruplar arasındaki dağılımları Tablo 6'da bildirildi. Her bir grupta ve tüm hastalar içerisinde benzer şekilde “şiddetli H. pilori yoğunluğu” yüksek oranlarda saptandı. Yine H. pilori yoğunlukları açısından da gruplar arasında fark saptanmadı.

**Tablo - VII: Helikobakter pilori yoğunluğunun gruplar arasındaki dağılımı**

Hp Yoğunluğu	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)	Toplam n (%)	P *
Yok	0	0	0	0	0	0.666
Hafif	8 (28.6)	4 (22.2)	3 (12.5)	7 (30.4)	22 (23.7)	
Orta	6 (21.4)	6 (33.3)	10 (41.7)	7 (30.4)	29 (31.2)	
Şiddetli	14 (50.3)	8 (44.4)	11 (45.8)	9 (39.1)	42 (45.2)	
Toplam	28	18	24	23	93	

\* Ki-kare testi

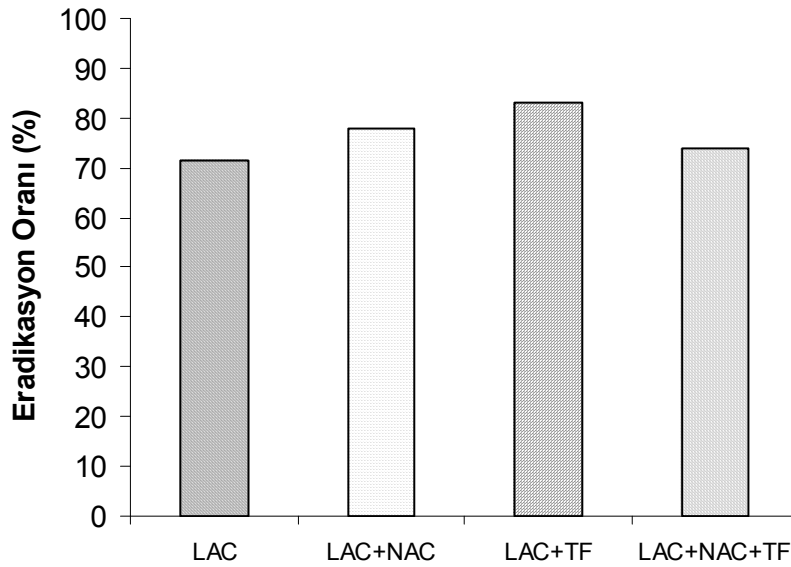
Başarılı eradikasyonu (HpSA negatifliği) belirlemek için tedavi başlangıcından itibaren 8. haftada bakılan gaitada HpSA sonuçlarının dağılımı Tablo 7'de bildirilmiştir. Gruplama yapılmadan bakıldığında

toplam 93 hasta içerisinde başarılı eradikasyon sağlananların oranı %76.3 idi. Gruplar arasında ise en yüksek eradikasyon %83.3 ile üçüncü grupta olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Şekil 1). Ancak gruptaki tedavi oranları aynı tutularak denek sayıları 10 kat artırıldığında; standart tedaviye tokoferol eklenen 3. grubun eradikasyon oranı, sadece standart tedavi verilen 1. grubun eradikasyon oranından anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (P=0.010).

**Tablo - VIII: Tedavi sonrası bakılan HpSA'nın gruplara göre dağılımı**

Gaytada HpSA	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)	Toplam n (%)	P *
Negatif (Başarılı Eradikasyon)	20 (71.4)	14 (77.8)	20 (83.3)	17 (73.9)	71 (76.3)	0.772
Pozitif (Başarısız Eradikasyon)	8 (27.6)	4 (22.2)	4 (16.7)	6 (26.1)	22 (23.7)	
Toplam	28	18	24	23	93	

\* Ki-kare testi



**Şekil 1** Çalışma gruplarında tedavi sonrası eradikasyon oranları  
LAC: Lansoprazol+Amoksisilin+Klaritromisin, NAC: N-Asetil Sistein, TF: Tokoferol  
p=0.772

Çalışmanın temel amacı olmamakla birlikte, endoskopik biyopsi materyalinin histopatolojik bulgularına göre eradikasyon başarısının dağılımlarına bakıldı. Endoskopik biyopsi materyallerinde saptanan kronik inflamasyonun düzeylerine göre hastalar; hafif, orta ve şiddetli düzeyde kronik inflamasyonu olanlar olarak gruplandırıldı ve gruplardaki HpSA dağılımlarına bakıldı (Tablo 8). Hafif düzeyde kronik inflamasyonu olanların tümünde eradikasyon tedavisi başarılı olurken, şiddetli inflamasyonu olanların %66.6'sında tedavi başarılı idi. Gruplar arasında tedavi başarı oranı açısından anlamlı bir fark mevcut idi (P=0.037). Yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde saptanan fark; hafif düzey ile şiddetli kronik inflamasyonu olanlar arasında idi (P=0.025).

**Tablo - IX: Eradikasyon başarısının kronik inflamasyon düzeylerine göre dağılımları**

Gaytada HpSA	Hafif Düzeyde Kronik İnflamasyon n (%)	Orta Düzeyde Kronik İnflamasyon n (%)	Şiddetli Kronik İnflamasyon n (%)	P *
Negatif (Başarılı Eradikasyon)	11 (100.0)	28 (82.4)	32 (66.6)	<b>0.037</b>
Pozitif (Başarısız Eradikasyon)	0 (0.0)	6 (17.6)	16 (33.3)	
Toplam	11	34	48	

\* Ki-kare testi

Histopatolojik incelemede saptanan akut inflamasyon düzeylerine göre yapılan gruplar arasında ise tedavi başarısı açısından fark saptanmadı (Tablo 10).

**Tablo - X: Eradikasyon başarısının akut inflamasyon düzeylerine göre dağılımları**

Gaytada HpSA	Akut inflamasyon(-) n (%)	Hafif Akut İnflamasyon (+) n (%)	Orta Düzeyde Akut İnflamasyon (+) n (%)	Şiddetli Akut İnflamasyon (+) n (%)	P *
Negatif (Başarılı Eradikasyon)	3 (100.0)	24 (85.7)	20 (76.9)	24 (66.7)	0.244
Pozitif (Başarısız Eradikasyon)	0 (0.0)	4 (14.3)	6 (23.1)	12 (33.3)	
Toplam	3	28	26	36	

\* Ki-kare testi

Histopatolojik incelemelerdeki intestinal metaplazi varlığı 93 hasta içerisinde; hafif düzeyde olan 2, orta düzeyde olan 2 ve şiddetli intestinal metaplazisi olan 1 olmak üzere toplam sadece 5 kişide saptandığından tedavi başarısı açısından karşılaştırma yapılmadı.

Atrofi açısından ise; atrofisi olmayanlar, hafif düzeyde atrofisi olanlar ve orta düzeyde atrofisi olanlar olmak üzere gruplandırıldı. Gruplar arasındaki eradikasyon tedavi yanıtları Tablo 11'de gösterildi. Tedavi başarısı açısından, atrofi varlığına göre yapılan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo - XI: Eradikasyon başarısının atrofi varlığı ve düzeyine göre karşılaştırılması**

Gaytada HpSA	Atrofi (-) n (%)	Hafif Düzeyde Atrofi (+) n (%)	Orta Düzeyde Atrofi (+) n (%)	P *
Negatif (Başarılı Eradikasyon)	49 (79.0)	17 (73.9)	5 (62.5)	0.556
Pozitif (Başarısız Eradikasyon)	13 (21.0)	6 (26.1)	3 (37.5)	
Toplam	62	23	8	

\* Ki-kare testi

Histopatolojik incelemede H. pilori yoğunluğuna göre yapılan; hafif, orta ve şiddetli H. pilori yoğunluğu olan gruplardaki H. pilori eradikasyon başarısına bakıldı (Tablo 12). Buna göre hafif ve orta düzeyde H. pilori yoğunluğu olanlar arasında fark saptanmaz iken, yüksek H. pilori yoğunluğu olanlarda eradikasyon başarı oranı %64.3 ile diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük idi (P=0.046).



**Tablo - XII: Histopatolojik incelemelerdeki Hp yoğunluklarına göre belirlenen gruplar arasındaki Hp başarı oranlarının dağılımı**

Gaytada HpSA	Hafif Düzeyde Hp Yoğunluğu n (%)	Orta Düzeyde Hp Yoğunluğu n (%)	Yüksek Düzeyde Hp Yoğunluğu n (%)	P *
Negatif (Başarılı Eradikasyon)	19 (86.4)	25 (86.2)	27 (64.3)	<b>0.046</b>
Pozitif (Başarısız Eradikasyon)	3 (13.6)	4 (13.8)	15 (35.7)	
Toplam	22	29	42	

\* Ki-kare testi

Tedavi protokollerine ve histopatolojik bulgulara göre yapılan gruplar arası karşılaştırmalardan sonra, tüm 93 hasta içerisinde eradikasyon oranı (HpSA negatifliği) ile diğer parametrelerin ilişkisine bakıldığında; sadece kronik inflamasyon ( $r^s=-0.260$ ,  $P=0.012$ ), akut inflamasyon ( $r^s=-0.208$ ,  $P=0.045$ ) ve H. pilori yoğunluğu ( $r^s=-0.239$ ,  $P=0.021$ ) ile ilişkili bulundu. Sonuç olarak kronik inflamasyon ve akut inflamasyon düzeyleri ile H. pilori yoğunluğu arttıkça eradikasyon başarısı azalmakta idi. Diğer parametreler olan; tedavi protokolleri (tedavi grupları), yaş, cinsiyet, atrofi ve intestinal metaplazi bulguları, sigara kullanımı ve başlangıçtaki endoskopik bulgular ile eradikasyon oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

## TARTIŞMA

Helikobakter pilori infeksiyonu insanlarda sık görülen kronik, bakteriyel bir enfeksiyondur (82,83). Dünya nüfusunun yaklaşık %60'ı bu bakteri ile enfekte olup, sıklığı ve sebep olduğu hastalıklar açısından bir halk sağlığı sorunudur (82,84). Bununla birlikte peptik ülser hastalığında H. pilori eradikasyonu güçlü bir şekilde önerilmekte iken, non-ülser dispepsili olgularda tedavi verilmesi tartışmalıydı. Ancak Maastrich-3 uzlaşma raporunda H. pilori testi pozitif tüm hastalara eradikasyon önerilmektedir (85). Biz de çalışma grubu olarak endoskopide ülser veya duodenit saptanan ve kılavuzlara göre H. pilori eradikasyonunun yapılması önerilen hastaları çalışmamıza aldık.

Maastrich-3 uzlaşma raporunda enfeksiyonda ilk tedavi olarak amoksisilin, klaritromisin, proton pompa inhibitörleri veya bizmut bileşiklerinin kombinasyonunu önermektedir (86). Belirtilen antibiyotiklerin önerilme nedenine gelindiğinde ise; mevcut tedavide kullanılan klaritromisin makrolid bir antibiyotik olup, bakteriyel RNA bağımlı protein sentezini inhibe eder. Klaritromisin ve onun aktif metaboliti olan 14-OH-klaritromisin, eritromisine benzer antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Ancak eritromisin'den daha iyi absorbe olup, asit ortamda daha stabildir. Hayvan çalışmalarında gastrik mukozada/serum konsantrasyonu (20/1) en yüksek antibiyotik olduğu gösterilmiştir (87). Bir PPI (proton pompa inhibitörü) ile birlikte kullanımı antral mukozada klaritromisinin 2 kat, mukus tabakasında ise 10 kat daha yüksek olmasına neden olur (88). Amoksisilin ise aside dayanıklı yarı sentetik bir penisilin olup, in vivo olarak H. pilori'ye bakterisidal etkilidir. Antral mukozada konsantrasyonu fazla olup, korpus mukozası ve mukus tabakada konsantrasyonu daha azdır. Amoksisiline direnç gelişimi nadirdir (89). Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda standart tedavi olarak önerilen PPI, klaritromisin ve amoksisilin kombinasyonu kullanılmıştır.

Mevcut tedavi rejiminin etkinliği ile ilgili çeşitli klinik çalışmalar mevcuttur. Duodenal lserli H. pilori pozitif 45 vakada yapılan bir çalışmada klaritromisin, amoksisilin ve lansoprazol'un bir haftalık kombine tedavisi sonucu eradikasyon oranı %95 olarak bulunmuştur (90). Hurenkamp ve arkadaşlarının yaptıkları randomize bir çalışmada klaritromisin, omeprazol ve metranidazol ile 4 günlük tedavinin başarısı %96 ile, 7-10 günlük tedavi rejimleri kadar etkili olduğu gösterilmiştir (91). Bhasin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise klaritromisin, amoksisilin ve PPI ile 14 günlük tedavi ile 7 günlük tedaviye göre daha yüksek (%96) başarı elde edilmiştir (92).

Günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri ile %90'lara varan oranlarda tedavi edilebildiği ne sürülmekle beraber (85,93) Türkiye'de yapılan çalışmalarda H. pilori eradikasyon başarısı farklı oranlarda bildirilmektedir. Son zamanlarda ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda, bir haftalık l tedavi ile H. pilori eradikasyon oranı %46 (94) , iki haftalık l tedavi ile eradikasyon oranı %56 (95) bulunmuştur. Bizim alışmamızda ise iki haftalık l standart tedavide eradikasyon oranı %71.4 olarak bulunmuştur. Eradikasyon başarısındaki farklı rakamların muhtemel sebepleri; H. pilori yoğunluğunun bölgesel değişikliği, antibiyotik direnci, hasta uyumu ve tedavi süresi ile ilgili olabilir.

Yapılan alışmalarda H. pilori yoğunluğu arttıka eradikasyon başarısının düştüğünü (96,97), bildiren yayınlar yanında, etkilemediğini de (98) bildiren yayınlar mevcuttur. Bizim alışmamızda ise H. pilori yoğunluğu hafif ve orta düzeyde olanlar arasında fark saptanmaz iken, yüksek Hp yoğunluğu olanlarda eradikasyon başarı oranı %64.3 ile diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda geçtiğimiz yıllarda antibiotik direnci oranları; metronidazol %38, klaritromisin %9.5, amoksisilin %0,9 iken son yıllarda klaritromisin direnci bazı çalışmalarda %16-48 (99), bazı

çalışmalarda ise %76'ya (100) kadar yükselmiştir. Ancak direnç oranları bölgesel farklılık gösterebilir. Bizim bölgemizde henüz antibiyotik direnci çalışılmamasına rağmen, eradikasyon başarısı nedeniyle direncin az olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda hasta uyumu açısından hastalar takip edilerek; karın ağrısı, bulantı, kusma nedeniyle ilacını düzenli alamayan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Böylece tedavi başarısı üzerine, hasta uyumsuzluğunun etkisi ortadan kaldırılmaya çalışıldı.

Son yıllarda eradikasyon başarısının düşmesinden, özellikle klaritromisin olmak üzere antibiyotik direnci sorumlu olabilir. Bu nedenle eradikasyon başarısı üzerine etkili olabilecek, pronaz ve n-asetil sistein gibi ilaçlarla yapılan çalışmalar vardır. N-asetil sistein bir thiol molekül olup, L-sistein ve indirgenmiş glutatyon (GSH) prekürsörüdür. N-asetil sistein hücrelerde OH<sup>-</sup> (hidroksil) gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek, serbest radikalleri etkin şekilde temizlemektedir. Mevcut antioksidan etkisi yanında mukolitik etkisi de mevcuttur. Ratlarda yapılan çalışmalarda gastrik mukoza yoğunluğunu azalttığı gözlemlenmiştir (101). N-asetil sistein'in H. pilori'ye karşı etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen; mide mukus bariyerini azaltıp, asid ortamla bakterinin maruz kalmasını sağlayarak, bakterinin antijenitesini azalttığı düşünölmektedir (102). Yine başka bir çalışmada H. pilori infeksiyonu seyrinde görölen inflamatuvar cevabı azalttığı ileri sürölmüştür (103). Türkiye'de yapılan bir çalışmada standart tedaviye eklenen NAC'ın eradikasyon başarısını artırdığı gözlemlenmiştir (5). Mevcut alışmada PPI ve klaritromisin kombinasyonu yanına n-asetil sistein eklenerek eradikasyon başarısının arttığı gözlemlenmiş. Bu çalışmada standart tedavideki ikili antibiyotik kullanılmamış olup, amoksisilin tedavi dışı bırakılmıştır. Bizim çalışmamıza ülserli ve duodenitli hastalar alındı ve n-asetil sistein'in standart tedaviye eklenmesinin eradikasyon başarısını arttırmadığı gözlemlendi. Ancak gruptaki tedavi protokolleri aynı tutularak, kişi sayıları 10 kat arttırıldığında tokoferol eklenmesinin eradikasyon başarısını arttırabileceği gözlemlendi. Aynı zamanda bu gruptaki

kadın oranının diğer gruplara göre yüksek olması da dikkat çekiciydi. Cinsiyetin H. pilori eradikasyonu üzerine olan etkileri araştırıldığında çoğunlukla cinsiyetin etkisi olmadığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (104-106). Bununla birlikte tokoferol ile en yüksek başarıya ulaşılan grupta kadın cinsiyet ağırlığının fazla olması, eradikasyon başarısı üzerine cinsiyetin etkilerinin olabileceğini düşündürdü. Tüm bu verilerle bu çalışmanın daha yüksek sayılarla ve tokoferole ağırlık verilecek şekilde kadın erkek cinsiyetlerinin etkisi de incelenecek biçimde ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Alfa-tokoferol antioksidan bir molekül olup, bazı dokuların hücre membranlarında, barsak ve midede de bulunmaktadır (107). Tokoferol serbest radikal zincir reaksiyonunu bloke ederek, serbest radikallere bağlı gelişen hasarı önler. Bazı çalışmalar E vitamini eksikliğinin peptik ülserle sonuçlandığını, vitamin E takviyesinin gastrik mukoza için koruyucu olduğunu göstermiştir (108). Ratlarda yapılan bir çalışmada H. pilori'ye bağlı oluşan gastrik hasarı önlemede, E vitamini takviyesi etkili bulunmuştur (109).

H. pilori oksidatif mekanizmaları indükleyerek, T lenfositlerde apoptozis oluşmasına yol açmaktadır (6). Buradan yola çıkarak, bizim çalışmamızda; daha önce H. pilori eradikasyon tedavisinde kullanılmayan ve bir antioksidan olan alfa-tokoferol standart tedaviye eklenerek eradikasyon başarısı üzerine etkileri gözlemlendi. Tüm gruplar arasında en yüksek eradikasyon %83.3 ile tokoferol eklenen grup olmasına karşın, istatistiksel olarak, diğer gruplar ile aradaki fark anlamlı değildi.

Çalışmanın temel amacı olmamakla birlikte, endoskopik biyopsi materyalinin histopatolojik bulgularına göre eradikasyon başarısının dağılımlarına bakıldığında, endoskopik biyopsi materyallerinde hafif düzeyde kronik inflamasyonu olanların tümünde, şiddetli inflamasyonu olanların ise %66.6'sında tedavi başarılı idi. Aradaki fark anlamlı idi. Kronik

gastrit şiddeti ile H. pilori eradikasyon başarısı arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların birinde; gastrik biyopsi sonrası bir haftalık standart tedavi ile eradikasyon başarısı %72 oranında saptanmış ve biyopside antral inflamasyon düzeyi fazla olanda tedavi oranı yüksek saptanmıştır (110). Bařka bir çalışmada ise, bizim bulgumuza paralel olarak, şiddetli kronik inflamasyonu olanlarda tedavi başarısı daha dūřük olarak bildirilmiştir (111). Çalışmamızda erken dönemde verilen tedavi ile eradikasyonun daha başarılı olacağı gösterilmiştir. Ancak bu konu ile ilgili az sayıda çalışma olup, bu konu ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Çalışmamızda standart H. pilori eradikasyon tedavisine NAC veya tokoferol eklenmesinin eradikasyon başarısına katkısı olmakla beraber bu katkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Gerek standart tedavi ile, gerekse NAC veya tokoferol eklenmesi ile elde edilen eradikasyon başarısı oranlar %70'in üzerinde idi.

H. pilori yoğunluğu ve kronik inflamasyon şiddeti arttıkça eradikasyon başarısı düşmektedir.

Çalışmamızda araştırdığımız tokoferol ve NAC'ın eradikasyon başarısını artırmaya ek bir katkısı bulunmamakla birlikte, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, en yüksek başarı tokoferolle elde edilmiştir. Tokoferol ile en yüksek başarıya ulaşılan grupta kadın cinsiyet ağırlığının fazla olması, cinsiyet faktörünün bu tip ek tedavilerde, erkeklerle karşılaştırılması fikrini desteklemektedir.

## ÖZET

H. pilori yüzyılın başından beri mide salgılarında görülmesine karşın, peptik ülser, kronik aktif gastrit ve mide adenokarsinomu ile ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır. Dünya nüfusunun %50'den fazlası H. pilori ile enfektedir. Çocukluk çağında enfekte olunur ve yaşam boyu bakteri mide mukus tabakasında yaşamını sürdürür. Sosyoekonomik olarak geri kalmış, sağlıklı beslenemeyen ve sanitasyon sorunları olan toplumlarda infeksiyon oranı çok yüksektir. Tedavi edilmeyen H. pilori infeksiyonu kronik atrofik gastrite neden olduğu gibi, peptik ülser, mide adenokarsinomu ve primer gastrik B-cell lenfoma (MALT) ile birlikteliğini destekleyen veriler mevcuttur. Bu nedenle eradikasyon önem kazanmaktadır. Son yıllarda eradikasyon başarısının düşmesi yeni tedavi seçeneklerine yöneltmektedir. Bizim çalışmamızda duodenal ülser veya erozyonu olan ve H. pilori eradikasyonu gereken hastalarda NAC ve bir antioksidan olan tokoferolün standart tedaviye eklenerek, H. pilori eradikasyonu üzerine etkilerinin karşılaştırması amaçlanmıştır.

Çalışmaya endoskopisinde mide ülseri, duodenal ülser veya duodeniti olan 100 hasta dahil edildi. Mevcut hasta grubundan, gastrik biyopsilerinde H. pilori pozitif saptanan 99 hastanın, Sidney sınıflamasına göre histolojik değerlendirmeleri ve sosyodemografik özellikleri kaydedilerek, hastalar sıra ile her biri bir gruba dahil edilmek üzere 4 grup oluşturuldu. Birinci gruba sadece lansoprazol 30 mg 2x1 p.o., klaritromisin 500 mg 2x1 p.o. ve amoksisilin 1 gr 2x1 p.o başlandı. İkinci gruba 1.gruptaki tedaviye ek olarak NAC(N-asetil sistein) 600 mg 2x1 p.o eklendi. Üçüncü gruba 1.gruptaki tedaviye ek olarak tokoferol 200 Ü 2x1 p.o eklendi. Dördüncü gruba ise 1.gruptaki tedaviye ek olarak NAC 600 mg 2x1 p.o ve tokoferol 200 Ü 2x1 p.o beraberce eklendi. Bütün gruplarda tedaviler 14 güne tamamlandı. İkinci gruptan 2 kişi, üçüncü gruptan 1 kişi ve dördüncü gruptan 1 kişi olmak üzere toplam 4 kişi, bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetleri nedeniyle ilaçları 14 güne tamamlamadıkları için



Çalışma dışı bırakıldı. Tedavi başlangıcından gaitada HpSA'nın görüleceği 8. haftaya kadar olan süreçte 2 kişi exitus olması nedeniyle çalışma dışı kaldı. Geriye kalan 93 kişide tedavi başlangıcından itibaren 8. haftada HpSA bakıldı. Gaitada HpSA negatif saptananlarda eradikasyon tedavisi başarılı olarak değerlendirildi. Standart tedaviye eklenen NAC ve tokoferol'n eradikasyon başarısını artırmadığı gözlemlendi. H. pilori yoğunluğu ve kronik inflamasyonun şiddeti arttıķa eradikasyon başarısının düştüğü görüldü. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da, tokoferol grubunda eradikasyon oranının fazla olduğu görüldü.

Sonuç olarak, H. pilori eradikasyonunda son yıllardaki antibiyotik direnci göz önüne alındığında, yeni ajanlarla yapılacak çalışmalar yanında, ayrıca tokoferol ile daha geniş hasta poplasyonunda yapılacak alışmalara ihtiyaç vardır.

## SUMMARY

Although *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) had been identified at the beginning of twentieth century, its association with peptic ulcer, chronic gastritis and gastric adenocarcinoma has been known only since 1983. More than 50 percent of the world's population has been infected with *H. pylori*. *H. pylori* is commonly acquired in childhood, lives in the mucous layer of stomach, and persists lifelong. The prevalence of *H. pylori* infection is higher in groups with low socioeconomic status, poor sanitation and nutritional deficiencies. Untreated *H. pylori* infection can cause chronic atrophic gastritis, peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma and primary gastric B-cell lymphoma (MALToma). For this reason, eradication of *H. pylori* has become an important issue. In recent years, failure of eradication therapy has directed studies towards new therapeutic alternatives. In our study, we aimed to investigate the effect of combining standard eradication therapy with N-acetylcysteine (NAC) or tocopherol on eradication rates in patients with peptic ulcer or erosion

A total of 100 consecutive patients with gastric ulcer, duodenal ulcer or duodenitis were enrolled into the study. The histological gastritis characteristics of 99 patients, in whom *H. pylori* was detected in gastric biopsies, were determined according to Sydney classification. All patients were divided into 4 groups consecutively. Group 1 accepted triple therapy with lansoprazole 30 mg, amoxicillin 1000 mg and clarithromycin 500 mg twice a day for 14 days. In group 2, NAC 600 mg twice a daily was added to the triple therapy, in group 3 tocopherol 200 Ü, and group 4 both NAC 600 mg and tocopherol 200 Ü. A total of 6 patients were excluded because of an incomplete therapy due to nausea, vomiting or abdominal pain, or death for any reason. In the remaining 93 patients, *H. pylori* stool antigen (HpSA) was tested at the eighth week after the triple therapy initiation. In HpSA negative patients, eradication therapy was accepted successful. We did not find any increase in success rate of eradication

treatment after adding NAC and/or tocopherol to the triple therapy, despite eradication rate was higher, but not significant, in tocopherol group. We found a higher eradication rates in patients with lower H. pylori density and severity of chronic inflammation.

In conclusion, further studies with new therapeutic agents as well as tocopherol in larger patient populations need to be conducted, especially when resistance to H pylori eradication therapy is taken into consideration.

## KAYNAKLAR

1. Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994;89:116-128.
2. Solnick JV, Franceschi F. Extragastic manifestations of Helicobacter pylori infection-other species. Helicobacter 2006;11:46-51.
3. Goodwin CS. Helicobacter pylori 10 th aniversary of its culture in April 1982. Gut 1993;34:293-294.
4. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma N Eng J Med 1991;325:1127-1131.
5. Gurbuz AK, Ozel AM, Ozturk Y. Effect of N-acetyl cysteine on Helicobacter pylori. South Med J 2005;98:1095-1097.
6. Ceponis PJ, Jones NL. Modilation of host cell signal transduction pathways by Helicobacter pylori infection. Can J Gastroenterol 2005;19:415-420.
7. Bingöl R. Helicobacter pylori mikrobiyolojisi 9.Türk İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 3-8 Ekim 1999:51-55.
8. Marshall BJ, Warren JR. Unidentitied curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-1315.
9. Marshall BJ, Goodwin CS. Original isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa. Microbios Lett 1984;24:83-88.
10. Goodwin CS, Worsley BY. Microbiology of Helicobacter pylori Gastroenterol Clin North Am 1993;22:5-19.
11. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994;272:65-69.
12. Anonymous. Shistosomas, liver flukes and Helicobacter pylori. Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.

13. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Eng J Med* 1994;330:1267-1271.
14. Forman D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:71-76.
15. Megraud F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:73-88.
16. Logan RPH, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2001;323:920-922.
17. Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr et al. Helicobacter pylori in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992;103:813-816.
18. Graham DY, Malaty HM, Go MF. Are there susceptible hosts to Helicobacter pylori infection? *Scand J Gastroenterol* 1994;205:6-10.
19. Go MF, Graham DY. Determinants of clinical outcome of Helicobacter pylori infection: duodenal ulcer. *Kluwer Academics Publishers* 1994; 421-428.
20. Özden A, Dumlu S, Soylu K ve ark. Helicobacter pylori infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992;3:664-668.
21. Parsonnet J, Perez GI. Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori in cohort epidemiologist. *Gastroenterol* 1992,102:41-46.
22. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. *Clinical Microbiology Reviews* 1997: 720-741.
23. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000:559-578.
24. Ferguson Jr DA, Mayberry WR. Isolation of Helicobacter pylori from saliva. *J Clin Microbiol* 1997;31:2802-2804.
25. Vilhoite SL, Ferguson DA Jr, Soike DR et al. Increased prevalence of Helicobacter pylori antibodies among nurses. *Arch Intern Med* 1993;153:708-712.
26. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori clinical microbiology reviews 1997:720-741.

27. Monteiro L, Gras N, Megraud F. Magnetic immuno-PCR assay with inhibitor removal for direct detection of *Helicobacter pylori* in human feces. *J Clin Microbiol* 2001;39:3778-3780.
28. Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:21-42.
29. Marshall BJ, Goodwin CS. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett* 1984;24:83-88.
30. Knigge KL. The role of *Helicobacter pylori* in gastrointestinal disease. *Posgrad Med* 2001;110:71-72.
31. Moran AD. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:22-31.
32. Fennertry MB. *Helicobacter pylori*. Review Article *Arch. Intern Med* 1994;153:721-727.
33. Blaster MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1-5.
34. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:43-57.
35. Hazell SL, Lee a, Brady L, Hennessy W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis associated with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;153:658.
36. Xia H, Keane CT, Chen J et al. Transportation of *Helicobacter pylori* culture by optimal systems. *J Clin Microbiol* 1994;32:3075-3077.
37. Fidan I, Türet S. *H.pilori* enfeksiyonunda patogenez ve tanı. *Enfeksiyon Dergisi*;13:455-460.
38. İsrail DA, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*- induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1271-1290.
39. Go MF, Crow SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:649-671.
40. Van Doorn Lj, Sanna R, Figueiredo C et al. Clinical relevance of the *Cag A*, *Vac A* and *Ice A* status of *H.pylori*. *Gastroenterology* 1998;115:58-66.

41. Winsdor HM, O'Rourke. Bacteriology and taxonomy of H.pylori. Gastroenterology Clin of North Am 2000;29:633-645.
42. Boren T, Falk P, Roth KA et al. Attachment of Helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. Science 1993;262:1892-1895.
43. Atherton JC, Cao P. Mosaicism in vaculating cytotoxin alleles of H.pylori. J Biol Chem 1995;270:17771-17777.
44. Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994;89:116-128.
45. Brea ML, Alarcon T. Diagnosis of Helicobacter pylori. Current opinion in Gastroenterology 1997;13:13-19.
46. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: urease test. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:871-879.
47. Winn WC, Allen SD. Curved Gram-Negative Bacilli and oxidase-positive Fermenters: Campylobacteraceae and Vibrinoceae. Konemen's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Sixth edition 2006:392-528.
48. Köksal F. H.pilori tanısında mikrobiyolojik yaklaşım. H.pilori sempozyumu Ankara 2005:28-48.
49. Megraud F. Advantages and disadvantages of current diagnostic test for detection of H.pylori. Scand J Gastroenterol 1996;31:57-62.
50. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of H.pylori. serologic testing. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:853-862.
51. Cutler AF. Testing for Helicobacter pylori in clinical practise. Am J Med 1996;100:35-41.
52. Weston AP, Campbell DR. Urine IgG serology to detect gastric H.pylori: Comparison to serum IgG and IgA serology and Giemsa stained gastric biopsies. Gastroenterology 1995;108:958.
53. Chey WD. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: 14C Urea Breath test. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:895-903.
54. Ishihara S, Kaji T, Kawamura A et al. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting Helicobacter

- pylori in stools after eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:611-614.
55. Makristathis A, Barousch W, Pasching E et al. Two enzyme immunoassay and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *American Society for Microbiology* 2000;3710-3714.
  56. Weinstein WM. Gastritis and gastropathies. *Gastrointestinal Disease, Sleisenger Mh. Fordtron II 5Th edition. WB Saunders company Philedelphia* 1993;1:545-571.
  57. Crabtree JE. Immune and inflamatory responses to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:3-10.
  58. Robert ME, Weinstein WM. *Helicobacter pylori* associated gastric pathology. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:59-72.
  59. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H et al. Infection with *H.pylori* strains Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Caner Res* 1995;55:2111-2115.
  60. Malfertheiner P, Bode G. *Helicobacter pylori* and pathogenesis of duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:1-8.
  61. Mc Cool KEL, El Omar E. *Helicobacter pylori* and disturbance of gastric function associated with duodenal ulcer disease and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1996;215:32-37.
  62. Lam SK, Hui WM, Ching CK. Peptic ulcer. *Bodrus Gastroenterology. 5th edition WB Saunders Company, Philadelphia* 1995; 700-748.
  63. The Eurogast study group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-1362.
  64. Lechago J, Correa P. Prolonged acflorhydria and gastric neoplasia: is there a causal relationship? *Gastroenterology* 1993;104:1554-1557.



65. Sorrentino D, Ferraccioli GF. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut* 1996;83:837-840.
66. Eck M, Schmausser B, Haas R. MALT type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the Cag A proteine. *Gastroenterology* 1997;112:1482-1486.
67. de Jong B, Wander Hulst RW, Pals G. Gastric non-Hodgkin lymphomas of mucosa- associated lymphoid tissue are not associated with more aggressive *Helicobacter pylori* strains as identified by Cag A. *Am J Clin Pathol* 1996;106:670-675.
68. Chang CS, Chen LT, Lin JT. Isolation of a *Helicobacter pylori* protein. Associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1999;117:82-88.
69. Morgner A, Lehn N, Andersen LP. *Helicobacter heilmannii* – associated primer gastric low grade MALT lymphoma: complet remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118:821-828.
70. Marshall JR. Treatment stratagies *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:183-198.
71. Consensus conferance. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease 1994;41: 5-7 Malfertheiner P, Megraud F et all. European *Helicobacter* study group. Current consepts in the management of *H.pylori* infection. Maastricht 3 2006 consensus report.
72. Labenz J, Gyenes E, Ruhl GH et al. Role of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology* 1993;104:126.
73. Blecker U,Gold BD. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review, *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:391-399.
74. Graham DY, Lew GM, Evans DG et al. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. A randomaized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;115:266-269.

75. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW et al. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1716-1727.
76. Gomollon F, Sicilia B, Ducons JA et al. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective , culture-guided study in peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1335-1338.
77. Lomoluiette HO. Adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: role of lansoprazol in clinical studies. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:28-31.
78. De boer WA, Tygat GNJ. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection. Should efficacy or side effect profile determine our choice? *Scand J Gastroenterol* 1995;30:401-407.
79. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996;100:12-17.
80. Segura AM, Gutierrez O, Otero W, et al. Furazolidone, amoxycilin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:529-532.
81. Terano A, Anekowa T, Sugiyama T et al. A pilot study to evaluate a new combination therapy for gastric ulcer: *Helicobacter pylori* eradication by gastroprotective treatment with rebamipide. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ;21:103-109.
82. Meyer JM, Silliman NP, Wang W et all. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States. *Ann Intern Med* 2002;136:13-24.
83. Pounder RE,Ng D. The prevelance of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:33-39.
84. Wyle FA. *Helicobacter pylori*:Current perspectives. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:114-124.
85. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C et all. European *Helicobacter* study group. Current consepts in the management of *H.pylori* infection. Maastricht 3 Florance Consensus Report 2005.

86. Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:89-104.
87. Axon ATR. The role of omeprazole and antibiotic combination in the eradication of Helicobacter pylori an update. Scand J Gastroenterol 1994;29:31-37.
88. Graham DY. Clarithromycine for treatment of Helicobacter pylori infections. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:55-58.
89. A Marshall JR. Treatment stratagies Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:183-198.
90. Schutze K, Hentschel E. Duodenal ulcer healing after 7 day treatment: a pilot study with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycine. Gastroenterol 1995;33:651-653.
91. Hurenkamp GJ, Van Der Ende A, Grunmeijer HG et al. Equally high efficacy of 4, 7 and 10 day triple thrapies to eradicate H.pylori infection in patients with ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1065-1070.
92. Bhasin DK, Sharma BC, Ray P et al. Comparison of seven and fourteen days lansoprozole, amoxicilline and chlarithromycin therapy for eradication of Helicobacter pylori: a report from India. Helicobacter 2000;5:84-87.
93. Graham DY. A reliable cure for Helicobacter pylori infection. Gut 1995;37:154-156.
94. Önder GF, Aydın A. Helikobakter pylori infeksiyonunda pantoprazol, amoksisilin, klaritromisin kombinasyonu ile 1 ve 2 haftalık tedavilerin etkinliği. Turk J Gastroenterol 2003;14:149-153.
95. Güliter S, Keleş H ve ark. Lansoprazol+klariritromisin+amoksisilin tedavi rejimlerinin ilk basamak Helikobakter pilori eradikasyonundaki yeri. Turk J Gastroenterol 2003;1:887-892.
96. Yang HB, Sheu BS, Su IJ et al. Clinical application of gastric histology to monitor treatment of dual therapy in H.pylori eradication. Dig Dis Sci 1997;42:1835-1840.

97. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004;10:668-671.
98. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S et al. Factors that may affect treatment outcome of triple *H.pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycine. *Dig Dis Sci* 2000; 45:63-67.
99. Önder GF, Aydın A ve ark. Ülkemizde *Helikobakter pilori*'nin klaritromisine direncinin real-time PCR yöntemi ile araştırılması. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:40.
100. Aydın A, Önder GF ve ark. Proton pompa inhibitörlü üçlü tedavinin başarısız olduğu olgularda ranitidin bizmut subsitrat, klaritromisin ve metronidazol kombinasyonunun *H.pylori* eradikasyonundaki etkinliği. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:57.
101. Sherwood PV, WibaWa JID. Impact of acid secretion, gastritis, and mucus thickness on gastric transfer of antibiotics in rats. *Gut* 2002;51:490-495.
102. Demirtürk L, Yazgan Y, Tarcin O et al. Does N-acetylcysteine affect the sensivity and specificity of *Helicobacter pylori* stool antigene test? *Helicobacter* 2003;8:120-123.
103. Matthews GM, Kritas S. N-acetylcysteine reduces mucosal glutathione and the inflammatory response in *Helicobacter pylori* infected mice. *Helicobacter* 2003;8:374.
104. Cheng H, Hu FL, Li J. Influence of resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics on the *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86:2679-2682.
105. Elviss NC, Owen RJ, Xerry J et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance patterns and genotypes in adult dyspeptic patients from a regional population in North Wales. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:435-440.

106. Lee SB, Park SJ, Ryu JK et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *Korean J Gastroenterol* 2003;42(6):468-475.
107. Rimbach G, Minihane E, Majewicz J et al. Regulation of cell signalling by vitamin E. *Proc. Nutr. Soc* 2002;61:415-425.
108. Jaarin K, Gapor M et al. Effect of various doses of palm vit E and tocopherol on aspirin-induced gastric lesions in rats. *Int. J Exp. Pathol* 2002;83:295-302.
109. Tae Young OH, Marie Yeo, Sang Uk Han et al. Synergism of *Helicobacter pylori* infection and stress on the augmentation of gastric mucosal damage and its prevention with alpha-tocopherol. *Free radical Biology&Medicine* 2005;38:1447-1457.
110. Kamada T, Haruma K, Komoto K, Mihara M, Chen X, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Tahara K, Kawamura Y. Effect of smoking and histological gastritis severity on the rate of *H. pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Helicobacter* 1999;4:204-210.
111. Yang HB, Sheu BS, Su IJ, Chien CH, Lin XZ. Effect of smoking and histological gastritis severity on the rate of *H. pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Helicobacter* 1999;4:204-210.