

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**CYP2C19 MUTASYONUNUN HELİCOBACTER PYLORİ
ERADİKASYON BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Muhammet Cabır ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selim AYDEMİR**

**ZONGULDAK
2015**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : CYP2C19 Mutasyonunun Helicobacter Pylori Eradikasyon Başarısı Üzerine Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Muhammet Cabir ÖZDEMİR

Tez Savunma Tarihi : 26/08/2015

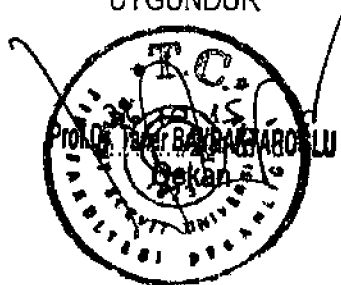
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Selim AYDEMİR

Prof.Dr. Selim AYDEMİR
Jüri Başkanı

Prof.Dr. İbrahim DOĞAN

Doç.Dr. Erkan ARPACI

UYGUNDUR



ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU olmak üzere tüm hocalarıma ve tez çalışmamın her aşamasında sonsuz katkılarıyla bana destek olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Selim AYDEMİR'e, her zaman benden yardımlarını esirgemeyen ve destek olan Yrd. Doç. Dr. Tarık AKAR'a ve Uzm. Dr. Gökhan DİNDAR ve Uzm. Dr. Dilek Malkoç'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma mutluluğuna eriştiğim tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber çalıştığımız tüm hemşire ve sağlık personeline özellikle gastroenteroloji endoskopi ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman değer ve destek veren, her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama, abime ve ablama teşekkür ederim.

Hayatımın her anında bana desteğini ve sevgisini devam ettiren, bir an olsun beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Tuğba ve canım oğlum Murat'a teşekkürler...

Dr. Muhammet Cabır ÖZDEMİR
ZONGULDAK, 2015

ÖZET

Özdemir M. CYP2C19 Mutasyonunun Helicobacter Pylori Eradikasyon Başarısı Üzerine Etkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2015.

Helicobacter pylori (H. pylori) gastroduodenal inflamasyona neden olan, mide ve duodenal ülser, atrofik gastrit, mide adenokarsinomu ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma gibi hastalıklar ile ilişkisi olan önemli bir patojendir. H. pylori eradikasyonunda proton pompa inhibitörlerinin (PPI) metabolizmasından sorumlu olan CYP2C19 gen mutasyonunun etkili olabileceği ileri sürülmektedir. Çalışmamızda CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyon başarısı üzerine etkisi retrospektif olarak araştırılmıştır. Ocak 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine dispeptik şikayetler ile başvuran, yapılan endoskopik biyopside H. pylori pozitifliği saptanan ve H. pylori eradikasyon tedavisi verilen, CYP2C19 gen mutasyonunu bakılmış, 106 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar eradikasyon tedavisi için 10 günlük pantoprazol, tetrasiklin, metronidazol ve bizmut subsitrat tedavisi almışlardı. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra H. pylori eradikasyonu C-14 üre solunum testi ile değerlendirilmişti. CYP2C19 gen mutasyonu olmayan 74 hastanın 59'unda (%79.7) H. pylori eradikasyonu sağlanırken, CYP2C19 gen mutasyonu olan 32 hastanın 25'inde (%78.1) H. pylori eradikasyonu sağlanmıştır. Sonuç olarak hastanemize dispeptik yakınmalarla başvurarak 10 günlük dördü tedavisi alan hastalarda CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyon başarısı üzerine etkisi bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori, proton pompa inhibitörü, CYP2C19 gen mutasyonu

ABSTRACT

Özdemir M. The Influence of CYP2C19 Mutation on Success Eradication of Helicobacter pylori. Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2015.

Helicobacter pylori (H. pylori) is an important pathogen that is causing gastroduodenal inflammation and relationship with gastric and duodenal ulcer, atrophic gastritis, gastric adenocarcinoma and such as mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. CYP2C19 gene mutation which is responsible for the metabolism of proton pump inhibitor (PPI) can be effective in eradication of H. pylori. In this study the effect of CYP2C19 gene mutations on the success of H. pylori eradication were investigated. H. pylori positive 106 cases suffering from dyspeptic complaints which taken gastric biopsy specimens during the upper gastrointestinal endoscopic examination between January 2014 and January 2015 were included in the study. For 106 patients pantoprazole, tetracycline, metronidazole bismuth subcitrate including eradication therapy was given for 10 days which is the one of our clinic routine treatment regimens. 4 weeks after the end of treatment for H. pylori eradication was assessed by C-14 urea breath test. Eradication rate of patients with mutation CYP2C19 was found %78 (25/32) and without mutation CYP2C19 was found %79.7 (59/74). However, this rate was not statistically significant.

Key words: Helicobacter pylori, proton pump inhibitor, CYP2C19 gene mutation

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLO DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Helicobacter Pylori Tarihçe.....	3
2.2. Mikrobiyoloji.....	3
2.3. Epidemiyolojik Özellikler	4
2.4. Virülans ve Patojenite Özellikleri:.....	6
2.4.1. İmmünoloji:.....	6
2.4.2. Konağa Ait Faktörler	7
2.5. Helicobacter Pylori'nin İlişkili Olduğu Hastalıklar:.....	8
2.6. Tanı	10
2.6.1. İnvaziv Testler:.....	10
2.6.2. Non-invaziv Testler	12
2.7. Tedavi.....	13
2.7.1. Tedavi Şemaları.....	15
2.8. Proton Pompa İnhibitörleri	16
2.9. Sitokrom P450 Enzim Sistemleri.....	17
2.9.1. Sitokrom P450 Enzim Sisteminin Çalışma Mekanizması.....	17
2.9.2. Sitokrom P450 Enzimlerinin Adlandırılması.....	17
2.9.3. Sitokrom P450 Genetik Polimorfizmi	18
2.9.4. CYP2C19 Genetik Polimorfizmlerinin Klinik Önemi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
6. KAYNAKLAR	37
7. EKLER	49

KISALTMALAR

Cag	: Cytotoxin associated gene
CLO	: Campylobacter Like Organism Test
GOR	: Gastroözofageal Reflü
HetEM	: Heterozigot Extensive Metabolizer
HomEM	: Homozigot Extensive Metabolizer
H. Pylori	: Helicobacter pylori
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IM	: İntestinal metaplazi
LPS	: Lipopolisakkarit
MALT	: Mucosa Associated Lymphoma Tissue
MHC-II	: Sınıf 2 major histokompatibilite kompleksi
NADPH	: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
O ₂	: Oksijen
pH	: Power of Hydrogen
PM	: Poor Metabolizer
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
TGF- α	: Transörme edici büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekrozis faktör
Vac A	: Vacuolating Cytotoxin
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1: Sydney sistemine göre gastritlerin histopatolojik skorlanması	24
2: Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri.....	28
3: Çalışmaya alınan olgularda CYP2C19 genotip sıklığı	28
4: Çalışmaya alınan olgularda Helicobacter pylori eradikasyon sıklığı.....	29
5: CYP2C19 genetik polimorfizmi ile Helicobacter pylori eradikasyon ilişkisi:.....	29
6: CYP2C19 gen mutasyonunun Helicobacter pylori eradikasyon başarısı üzerine etkisi	30
7: Cinsiyet ile Helicobacter pylori eradikasyon ilişkisi	30
8: Sigara ile Helicobacter pylori arasındaki eradikasyon ilişkisi.....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter Pylori (*H. pylori*) gastroduodenal inflamasyona neden olan, mide ve duodenal ülser ve atrofik gastrite yol açabilen bakteriyel bir patojendir[1]. Tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizma ile enfektedir [2]. Türkiye’de 1992 yılında yapılmış bir çalışmada 18–24 yaşları arasındaki asemptomatik bireylerde *H. pylori* sıklığı %76,8 bulunmuştur [3]. 2003 yılında kan donörlerinde yapılan bir başka çalışmada ise bu oran 20–29 yaş grubunda %85,9, 60–69 yaş grubunda ise %88,6 olarak bulunmuştur [4]. Ağız yoluyla alınan bakteri, mide mukozasına yerleşir; antibiyotiklerle eradike edilemez ya da total mide atrofisi gelişmezse ömür boyu midede kalır. Bakterinin mideye ilk yerleşmesiyle birlikte akut inflamasyon başlar, ilerleyen dönemlerde vakaların çok büyük kısmında kronik gastrit gelişir. *H. pylori* kronik gastritli kişilerin %20-30’unda yaşamı tehdit edebilen duodenal ülser, mide ülser, mide adenokarsinomu ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma gibi hastalıklar ortaya çıkar [5]. *H. pylori*’nin eradikasyonu ile peptik ülser nüksleri önlenemekte, düşük dereceli MALT lenfoma remisyona sokulabilmekte, mide adenokarsinomasına götüren değişiklikler döndürülemez safhada değilse adenokarsinoma gelişimi engellenebilmektedir [6, 7]. Tedavi için proton pompa inhibitörleriyle (PPI) beraber antibiyotik kombinasyonları kullanılmaktadır. Kullanılan antibiyotiklere olan direnç tedavi başarısını etkileyen en önemli etkenlerin başında gelmektedir [8]. Son yıllarda *H. Pylori* eradikasyonunda yaşanan başarısızlığın altında *H. pylori*’nin antibiyotiklere karşı direnç kazanımının yanı sıra olguların genotipik farklılıklarının da rolü olabileceği, hatta bu faktörün direnç gelişiminden de sorumlu olabileceği gündeme getirilmiştir[9]. PPI’lar karaciğerde CYP2C19 tarafından metabolize edilir. Bu enzimin homozigot extensive metabolizer (HomEM), heterozigot extensive metabolizer (HetEM) ve poor metabolizer (PM) olmak üzere üç genotipi vardır. HomEM olanlar hızlı metabolize edenler, HetEM olanlar orta derecede metabolize edenler, PM olanlar yavaş metabolize edenler olmak üzere fenotipik olarak adlandırılmaktadır [10]. HomEM genotipe sahip kimselerin serum PPI seviyeleri, mide pH’ları, *H. pylori* eradikasyon oranları diğer genotiplilerinkinden daha düşük olduğuna dair veriler bulunmaktadır. HomEM olanlarda, PPI ve antibiyotik dozlarının yüksek tutulmasının tedavi sonucunu olumlu etkilediği ileri sürülmüştür. CYP2C19

mutasyonuna bakılarak HomEM olan grupta yüksek doz PPI verilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır [11]. Ülkemizde ve bölgemizde H. pylori tedavi başarısının düşük olduğu görülmektedir. Bu çalışmada dispeptik şikayetlerle polikliniğimize başvuran H. Pylori pozitif hastalarda saptanan CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyon başarısı üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Helicobacter Pylori Tarihçe

Mide mukozasında spiral bakterilerin varlığı ilk kez 1874 yılında Bottcher ve Letulle tarafından gözlemlenmiştir. 1924 yılında Luch ve Seth, midede kaynağını bilmedikleri üreaz aktivitesi olduğunu göstermişlerdir. 1955 yılında ise Komberg ve Davies, bu enzimatik aktivitenin bakteriyel kaynaklı olabileceğini düşünmüşler ancak bakteriyi izole edememişlerdir. Marshall ve Warren ise 1983 yılında kültür ortamında yuvarlak, üzerleri düzgün, şeffaf koloniler oluşturan bakteriyel çoğalma saptadılar ve benzerliğinden dolayı Campylobacter pylori olarak adlandırmışlardır. 1989 yılında Goodwin ve Arkadaşları bakterinin Campylobacter genusuna sahip olmadığını göstererek helikal görüntüsü nedeni ile ve daha sık olarak midenin pilor bölgesinden izole edildiği için “Helicobacter pylori” olarak adlandırmışlardır [12, 13].

2.2. Mikrobiyoloji

H. pylori; unipolar, dört-altı adet kamçılı, gram negatif, spiral şekilli mikroorganizmadır. Mikroaerofilik olan bakteriler, 37⁰C’de %5 oksijen ve %5-10 karbondioksit içeren çok nemli ortamlarda ancak 5-7 günde ürerler. Oda sıcaklığında canlılığını devam ettiremezler, +4⁰C’de 2 gün , -70⁰C’de uzun süre canlılıklarını devam ettirirler. Besi yerinde düzgün, pigmentsiz, 0,5 mm çapında koloniler oluşturan, üreaz, katalaz ve oksidaz aktivitesi gösteren gram negatif bakteriler, H. pylori olarak tanımlanır. Bakterinin yaşamını devam ettirmesi için uygun pH aralığı oldukça geniştir ancak en iyi üreme pH 6.9-8.0 aralığında gerçekleşir (5.5-8.5).

Bakteri en çok antral mukozada kolonize olmaktadır. Bunun yanında ektopik mide mukozasının olduğu yerlerde de bulunabilir [14]. Bakterinin mukozada kolonize olması, salgıladığı üreaz ve mukolitik proteazlar gibi enzimler aracılığıyla olur [15]. Üreaz aktivitesi sonucu oluşan amonyak bakterinin asidik ortamdan korunmasını mide pH’sını yükselterek sağlamaktadır.

Bakterinin yerleşimi mide epiteli ile mukus tabakası arasındadır ancak mide hücre invazyonu bulunmamaktadır. Bakteri zamanla antrumdan midenin proksimaline

doğru yayılabilmektedir. H. pylori üreaz aktivitesinin yanında ayrıca katalaz, alkale fosfataz, sitokrom oksidaz, asit fosfataz, lösin arilamilaz, naftol-AB-B1-fosfataz, esteraz C4, esteraz C8 ve gama glutamil transpeptidaz enzim aktivitesine sahiptir [16, 17]. H. pylori kokoid forma dönüşebilme becerisi farklı koşullarda da yaşamasına imkan vermektedir.

H. pylori kendine özgü Lewis x ve y antijenleri eksprese eden Lipopolisakkarit (LPS) tabakasına sahiptir. Bu tabaka diğer gram negatif bakterilerdekine göre daha az toksik olduğu için enfeksiyonun klirensine yetecek ölçüde immün yanıt oluşumunu engeller. Bu faktörlerin patogeneze etkisi, mide epiteline adezyonu ve kolonizasyonu kolaylaştırması, konak inflamatuvar cevabını azaltması ile ilgili olarak çok yönlü olabilir [18].

2.3. Epidemiyolojik Özellikler

H. pylori enfeksiyonları genellikle çocukluk döneminde aile içi "anneden bebeğe" bulaş yoluyla kazanılmaktadır. Enfekte annelerin çocuklarında daha sık görülmüştür. Çocukluk döneminde birden fazla suş midede kolonize olabilir. Suşların çoğu spontan olarak eradike edilirken, mide mukozasına ve konağın immün sistemine uyum sağlayan bir genotip konakta kalıcı kolonizasyon gösterebilir [19].

H. pylori'nin tek konağı insandır. İnsandan-insana tükürük ve dışkı ile direkt temas ile bulaşabilmektedir. İyi dezenfekte edilememiş endoskoplar gibi medikal cihazlar diğer bulaşma yollarıdır. Diş taşlarındaki inatçı kolonizasyonlar endojen enfeksiyonların sebebi olabilir [20, 21].

Eşler arasında cinsel ilişki ile geçtiğine dair kesin bilgi yoktur [21]. Aile içi bulaşma özellikle çocuklar ile olmaktadır. H. pylori'nin sulara canlılığını koruyabilmesi suyun bulaşmadaki rolünü açıklamaktadır ancak etken sudan izole edilememiştir[12]. Enfekte erişkinlerin eşlerinde ve çocuklarında yapılan araştırmalarda kontrol gruplarına oranla riskin yaklaşık 7–10 kat arttığı tespit edilmiştir [22]. Sonuç olarak epidemiyolojik veriler bulaşta en önemli etkenlerin sosyoekonomik koşullar ve çocukluk çağında enfeksiyonun alınması üzerinde yoğunlaşmıştır.

H. pylori'nin gelişmiş ülkelerde prevalansı %10'larda iken, az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde %90'a ulaşmaktadır [17, 19, 22]. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı yaş grubunda H. pylori enfeksiyonu insidansı gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde yaşla beraber prevalans artışı olmaktadır. Yine de bu ülkelerde pik düzey %50'yi pek aşmamaktadır [23].

Türkiye'de H. pylori sıklığı gelişmekte olan ülkelere benzerdir. Ancak bölgesel çalışmalar varsa da Türkiye genelinde H. pylori sıklığı tam olarak bilinmemektedir ve yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Çalışma yöntemlerinin farklı, prevalansın bölgelere ve çalışmanın yapıldığı zamana göre değişiklik göstermesi bu duruma sebep olmuş olabilir. Daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ülkemizdeki en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan Türkiye Helicobacter Pylori Prevalans Araştırması (TURHEP) çalışmasıdır. Türkiye'nin genelini temsil eden 2504 hane halkı araştırma için örnekleme grubu olarak seçilmiş ve bunların %92'sine ulaşılmıştır. Bu hanelerde yaşayan 18 yaş üstü 5555 kişi çalışmaya uygun bulunmuş ve bunların %99,9'u (n=5549) çalışmayı tamamlamıştır. Bu çalışmada, 18 yaş üstü erişkinlerde, C13 üre nefes testi kullanılarak saptanan H. pylori prevalansı %82.5'tir. Prevalans erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak bulunmuştur. Prevalansın en yüksek olarak bulunduğu yaş grubu 30-39 (%86), en düşük bulunduğu yaş grubu ise 70 yaşın üzeri (%77) olmuştur. Bölgelere göre bakıldığında ise H. pylori prevalansı, Doğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda en yüksek (%88), Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda ise en düşük (%79) oranda görülmüştür. Karadeniz bölgesinde prevalans %82 olarak saptanmıştır. Ülkemizde asemptomatik erişkinlerde ELISA yöntemiyle serum anti-Hp IgG bakılan çalışmada H. pylori prevalansı %53-82 arasında değişmektedir. H. pylori varlığının seçilmiş hasta gruplarında invaziv yöntemlerle araştırıldığı çalışmada ise %41-96 arasında bildirilmektedir [4].

Özden ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ülkemizde; H. pylori pozitifliği; 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 saptanmıştır [3].

2.4. Virülans ve Patojenite Özellikleri:

Mide mukozası bakteriyel enfeksiyonlara karşı dirençli olmasına rağmen *H. pylori* bu mukusa girebilme, epitele tutunabilme, immün yanıtta kaçabilme ve kolonize olup çoğalabilme gibi özelliklere sahiptir. Bakteri vücuda alındıktan sonra mide lümenal içeriğinin bakterisidal aktivitesinden kaçmak için mukozal tabakaya üreaz enzimi ve motilitesi sayesinde girer. Üreaz enzimi üreyi hidrolize ederek karbondioksit ve amonyak oluşumuna neden olarak asidik bir ortamda canlılığını devam ettirir. Motilite kolonizasyon için gereklidir ve *H. pylori*'nin flagellaları mide nişlerine uyum sağlamıştır [24]. Virülans faktörleri tüm klinik izolatlarda ortaktır, fakat vakuolizasyon sitotoksini (VacA) ile sitotoksin ilişkili gen A proteini (CagA) sadece suşların %50-60'ı tarafından üretilir. VacA ve CagA eksprese eden *H. pylori* suşları Tip1 olarak adlandırılmakta, bunların artmış bir ülserojenik ve inflamatuvar potansiyele sahip oldukları da bilinmektedir. VacA ve CagA negatif olan suşlar, Tip2 olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda peptik ülserli hastaların %80-100'ünde, CagA pozitif *H. pylori* suşları bulunduğu gösterilmiştir. Bu oran normal kontrollerden ya da nonülser dispepsili bireylerden elde edilen oranlardan anlamlı olarak yüksektir [25, 26].

2.4.1. İmmünoloji:

Helicobacter Pylori'ye İmmün Cevap:

H. pylori enfekte bütün insanlarda sürekli mide inflamasyonuna neden olur. Konağın verdiği bu inflamatuvar yanıt bölgeye ilk önce nötrofillerin daha sonra da T ve B lenfositleri ile plazma hücresi ve makrofajların gelmesine yol açar. İnflamatuvar hücrelerin bu göçü ile birlikte epitelyal hasar başlar. *H. pylori*'nin mide epitel hücresine tutunmasıyla birlikte konakçı yanıtı başlar. Patojen ajan mide epitelyal hücre yüzeyindeki classII major histokompatibilite kompleks (MHC classII) molekülüne bağlanır ve mide epitelyum hücrelerinin apoptozisini indükler. Mide epitelyum hücresinde bu aşamadan sonra gelişecek değişiklikler CagA geninden kodlanan proteinlere ve mide epitelyum hücresindeki CagA'nın translokasyonuna bağlıdır. *H. pylori* üreazı ve porinleri nötrofillerin kemotaksisi ve ekstravazasyonuna katkıda bulunmaktadır [27, 28]. *H. pylori* ile enfekte kişilerde serumun yanı sıra tükürük, mide

sıvısı ve idrarda da *H. pylori*'ye spesifik antikorlar gösterilmiştir. Oluşan antikorlar IgG ve IgA sınıfındandır. Ancak *H. pylori* enfeksiyonunda antikor üretimi enfeksiyonun eradikasyonuna yol açmadığı gibi doku hasarını da tetikleyebilir. *H. pylori* gastritinde sitokin üretiminde genel bir yükselme söz konusudur. IL-1, 6, 8, tümör nekroz faktör (TNF)- α , interferon (INF)- γ ve PAF bu sitokinler arasında sayılabilir. En önemlisi IL-8'dir. Çünkü cevapta ana başlatıcı rolü oynar. IL-8'in artması daha önce de bahsedildiği üzere ortama nötrofilleri çeker ve hem nötrofillerin hem de mononükleer hücrelerin sitokinleri eksprese etmelerine neden olur. IL-8, growth related oncogene alfa (GRO- α) gibi kemokinler nötrofiller için spesifik kemotaktik aktivite sağlar. RANTES, MIP-1a gibi kemokinler ise monositler ve lenfositler üzerine etkilidir [29, 30, 31].

Helicobacter Pylori'nin Muhtemel İmmün Kaçış Mekanizmaları:

H. pylori, immün sistemi antikor üretimi için stimüle edebilirse de muhtemelen bir protein aracılığıyla immün cevaba karşı baskılayıcı bir etki oluşturduğu düşünülmektedir. *H. pylori*'nin amonyak oluşturması fagozomal membranda hasar oluşturur ve fagositlerce öldürülmeye karşı direnç sağlar. *H. pylori* yüzeyindeki Lewis antijenlerinin ekspresyonu bakterinin mide mukozal antijenler arasında kamufle olmasına yardım eder[31].

2.4.2. Konağa Ait Faktörler

H. pylori enfeksiyonlarının insidansı ve prognozunda olguya ait yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, genetik yatkınlık, eğitim düzeyi ve aile yapısı gibi faktörlerin etkisi epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir [32]. Son yıllarda *H. pylori* eradikasyonunda yaşanan başarısızlığın altında olguların genotipik farklılıklarının da rolü olabileceği, hatta bu faktörün direnç gelişiminden de sorumlu olabileceği gündeme getirilmiştir [10]. Karaciğer ilaç metabolizmasında merkezi yeri alır. Sitokrom P450-2C19 (CYP2C19) birçok önemli ilacın metabolizmasında önemli bir yer tutar. Bu ilaçlardan bazıları; PPI'lar antidepresanlar (Sitalopram, Amitriptilin, Klomipramin), Karisoprodol, Diazepam, Flunitrazepam, Proguanil, Fenitoin, Mefentoin'dir [33]. CYP2C19 geninde birçok genetik polimorfizm olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. CYP2C19 polimorfizmi nedeniyle karaciğerde enzim aktivitesi bireye özgüdür, yani genetik olarak belirlenmiştir. Bu nedenle PPI'ların metabolizmasında bireysel

farklılıklar mevcuttur. CYP2C19 genotipine bağı olarak PPI'ların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri de farklılıklar gösterir. Bu durumun H. pylori tedavisindeki başarı oranları üzerinde etkili olabileceğini söyleyen çalışmalar olduğu gibi etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır[34].

2.5. Helicobacter Pylori'nin İlişkili Olduğu Hastalıklar:

Gastrit:

Gastrit mide mukozasının diffüz inflamasyonudur. Ani olarak, bilinen bir etkenle ortaya çıkmış ve etkenin uzaklaştırılmasıyla düzeliyor ise akut gastritten bahsedilir ancak, H. pylori akut gastritlerde nadiren etken olarak saptanabilmektedir. Kronik tip B gastritlerin %95'inden H. pylori sorumludur [35]. Gastrit oluşabilmesi için gerekli kolonizasyon için en iyi ortam antrum mukozasıdır, buna karşın korpusta da görülebilir. Mukus tabakası içine yerleşme ve tutunma hemen daima bir inflamasyonla birliktedir. Kronik H. pylori gastriti bir süre sonra atrofik gastrite ilerleyebilir (Yıllık %1-3 artış ile). Oluşan atrofik gastrit; mide ülseri ve kanserlere zemin hazırlar [36]. Gastritli kişilerde %95-100 gibi yüksek oranlarda H. pylori varlığının bulunması, antimikrobiyal tedavi ile H. pylori'nin eradikasyonundan sonra kronik nonspesifik gastritin düzelmesi tip B gastrit ile H. pylori arasındaki ilişkiyi destekleyen delillerdir[37].

Peptik Ülser:

Duodenal Ülser:

Duodenal ülserlilerde H. pylori prevalansının %95'lere kadar ulaştığı bilinmektedir[35].

H. pylori'nin yol açtığı hipergastrinemi, duodenuma geçen asit yükünde artışa neden olur. Asidik ortamda midede metaplazi meydana gelir ve H. pylori'nin kolonize olabileceği uygun ortam oluşur. Sonrasında duodenit ve ülser oluşur. H. pylori'nin eradikasyonu ile duodenal ülserin düzeldiği gösterilmiştir [35, 36].

Mide Ülseri:

Mide ülseri patogenezinde, duodenal ülserle göre H. pylori dışındaki faktörlerin daha fazla rol oynadığı kabul edilir. Bununla birlikte mide ülserlerinin %58-94'ünde H.

pylori tespit edilmektedir. H. pylori'nin mide ülserindeki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla beraber H. pylori'nin yol açtığı mide atrofiksi ülserine zemin hazırlar. H. pylori, salgılattığı PAF aracılığıyla arteriyel tromboza yol açıp iskemik hasar oluşturmak suretiyle de ülserine yol açıyor olabilir. Başka bir nedenin bulunmadığı durumlarda H. pylori pozitif olan bir mide ülserinde H. pylori'nin eradikasyonu sonucunda mide ülseri rekürrensini büyük oranda azaldığının gösterilmesi, H. Pylori'nin etiolojide yeri olduğunu gösteren bir kanıt sayılabilir [36].

Non-Ülser Dispepsi:

Non-ülser dispepsi (NÜD), üst gastrointestinal sistem endoskopisinde semptomları izah edecek patolojik bulguları olmayan hastalarda dispeptik şikayetlerin olması durumudur. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda NÜD olan hastalarda %60'lara varan orandan bahsedilmektedir. İlişkisi tam olarak anlaşılmasa da bu hastaların tedavisinde mikroorganizmanın eradikasyonunu öneren görüşler bulunmaktadır [36].

Gastroözofageal Reflü Hastalığı:

Gastroözofageal reflü hastalığında(GÖRH) H. pylori'nin rolü oldukça kompleks olup tam anlaşılamamıştır. Epidemiyolojik veriler GÖR hastalarının H. pylori ile daha fazla enfekte olduklarını göstermemekle birlikte, teorik olarak enfeksiyonun bu multifaktöriyel hastalıktaki rolünü gösteren çok sayıda mekanizma vardır [38]. Hipotetik olarak H. pylori enfeksiyonunun birkaç değişik mekanizma ile GÖR hastalığında etkili olduğu söylenebilir. Bu hastalığın meydana gelmesinde bazal asit outputunun artarak kardiyada inflamatuvar değişiklikler meydana getirmesi, alt özofagus sfinkter relaksasyonunun artması, özofagus mukozasına zararlı sitokinlerin teması ve antral gastrit nedeniyle mide boşalmasında gecikmenin meydana gelmesi etkili olmaktadır [39].

Mide Kanseri:

Mide kanseri için risk faktörü olan intestinal metaplazi ve atrofik gastrit H. pylori ile kesin ilişkilidir. Bu durum H. pylori'nin mide kanseri etiolojisindeki yerini ve önemini açıklamaktadır. H. pylori enfeksiyonlarının antrum ve korpusla sınırlı olması sebebiyle

antrum ve korpusa ait mide adenokarsinomların etiolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Kardiya kanserleriyle ilişkisi yoktur. Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre H. pylori varlığında mide kanser riski 4-6 kat artmaktadır. 60'lı yaşlara gelindiğinde CagA geni ile mide kanseri birlikteliği %60'ları bulmaktadır. Bu nedenle H. pylori, Temmuz 1994'te toplanan İnternational Agency for Researchon Cancer Group of the World Health Organization tarafından Grup1(kesin) insan karsinojeni olarak tanımlanmıştır [40].

MALT Lenfoma:

Mide lenfomalarının çoğu B hücrelerinden köken alır ve mukozayla ilişkili lenfoit tümör (MALTo) ile H. pylori arasındaki ilişki kesinleşmiştir. Araştırmalardan elde edilen sonuçlar MALT lenfomaların %95'inin H. pylori ile ilişkili olduğunu göstermektedir. H. pylori'nin neden olduğu kronik antijenik uyarı poliklonal lenfoit yanıtı yol açmakta ve neoplastik transformasyon geçirerek aşırı çoğalan bir B lenfosit klonu MALTo ile sonuçlanmaktadır. Diğer ilişkili hastalıklarda olduğu gibi H. pylori'nin eradikasyonu ile tümör ilerlemesinin durduğu hatta gerilediği gösterilmiştir [35, 41]. Bunların dışında H.pylori; Raynaud fenomeni, skleroderma, migren, tiroidit, otoimmun trombositopenik purpura, demir eksikliği anemisi, koroner kalp hastalıkları, rozasea, Guillan-Barre sendromunun etiolojisinde de suçlanmaktadır [41].

2.6. Tanı

1983 yılında tesadüfen bulunan bir bakteri olan H. pylori, gastroenteroloji alanında dramatik değişikliklere yol açtı. Tanıda invaziv teknikler (histoloji, kültür ve hızlı üreaz testi için endoskopik biyopsi) ve non-invaziv teknikler (seroloji, üre nefes testi, dışkı antijen testi) kullanılmaktadır [42, 43].

2.6.1. İnvaziv Testler:

2.6.1.1. HİSTOPATOLOJİ

Endoskopi esnasında alınan antrum ve korpus doku örnekleri, formalinde fikse edilir. Haematoxyilin-Eosin, Giminer, Warthin-Starry veya Giemsa ile boyanır. Tecrübeli patologların elinde histopatoloji altın standarttır. H. pylori'yi göstermede sensitivite ve

spesifitesi %90'dan fazladır. Histopatoloji aynı zamanda gastrit şiddetini, metaplazi ve displaziyi de ortaya koyar [44]. Mortalitesi %0.008 ve morbiditesi %0.432'dir.

Avrupa Helicobacter Çalışma Grubu, 45 yaş altında alarm semptomları olmadan dispepsisi olanlara, gastroözofageal semptomları (yanma, regürjitasyon) olanlara, şikayetleri nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımına bağlı olmayanlara üre nefes testi veya gaita antijen testi gibi noninvaziv testlerin yapılmasını önermektedir. 45 yaş altı olup alarm semptomları olanlara ve alarm semptomu olup olmamasına bakılmaksızın 45 yaş üzerinde olanlara endoskopi önerilmektedir [45, 46].

2.6.1.2. Bakteri kültürü:

H. pylori mikroaerofilik bir bakteridir. H. pylori 37 °C'de, %10CO₂, %5O₂ varlığında optimal ürer. Kanlı zengin besiyerinde düzgün, pigmentsiz, 0,5 mm çapında koloniler oluşturur. Kültürde başarılı olmak için biyopsi materyalinin hemen kanlı zengin besiyerine ekilmesi gerekir. Şayet hemen ekim yapılamayacaksa Brucella broth, Nutrient broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi taşıma besiyerlerinden birinde biyopsi materyali tutulmalıdır. Transport ortamı olarak steril salin veya %10'luk glukoz da kullanılabilir. Böylece oda ısısında veya 5°C'de 5-6 saat saklanabilir. Brucella broth/glycerol vasatında 4°C'de bir hafta, -20°C'de dört hafta, -70°C'de sınırsız süre saklanabilir.

H. pylori için kullanılan birçok besiyeri vardır. Bunlar; Brucella agar, Mueller-Hinton ve Trypticase soya beyin-kalp infüzyon bazal besiyerine %7-20 taze kan ilave edilerek hazırlanan vasatlardır. Besiyerinde diğer bakterilerin üremesine mani olmak için besiyeri hazırlanırken vankomisin, trimetoprim, kolistin, polimiksin B ilave edilir. Mantar üremesini önlemek için de amfoterisin B eklenir. Besiyerinde 2-3 günde H. pylori görülmeye başlar, bazen 6-7 hatta 10 güne kadar görülmeyebilir. Koloniler genellikle küçüktür ayrıca saydam, grimsi renktedir. Kültürde üreyen H. pylori basil görünümünde ya da kıvrık sirküler şekildedir. Üretilen H. pylori üreaz, katalaz, oksidaz pozitifdir. Uzmanlaşmış laboratuvarlarda üretilebilme başarısı %90'ın üzerindedir. H.pylori üretilirse, kültür tanı için altın standarttır. H. pylori invivo ve invitro oldukça yavaş üreyen bir bakteridir [46, 47].

2.6.1.3. Hızlı üreaz testi

H. pylori çok fazla miktarda üreaz enzimi üreten bir bakteri olup, bakterinin bu özelliğinden yararlanılarak geliştirilen hızlı üreaz testi endoskopi ünitesinde uygulanabilen ve biyopsi materyalinde bakteri varlığı hakkında bilgi veren, tekrarlanabilir ve ucuz bir testtir. İnvaziv testler arasında en basit ve ucuz testlerden biri olup, sağladığı en önemli avantaj ise birkaç saat hatta dakika içinde sonuç verebilmesidir. Testin ilk bir saat içinde pozitif sonuç vermesi H. pylori için özgün olmakla beraber, testin 24 saat içinde pozitifleşmesi üreaz üreten diğer bakterilerin kontaminasyonuna sekonder olabileceğinden testin özgüllüğünü azaltmaktadır. En yaygın kullanılan CLO testte (hızlı üreaz testi) ürenin üreaz enzimi ile hidrolizi sonucu açığa çıkan amonyağın meydana getirdiği pH değişikliğinin belirlenmesinde fenol kırmızısı indikatör olarak kullanılmaktadır. Test kitinde üre agar jelin içinde fenol kırmızısından başka bakteriyostatik bir ajan kullanımı yanlış pozitif cevapları önlemeyi hedeflemektedir. Testin pozitif sonuç verebilmesi için kullanılan biyopsi materyalindeki bakteri sayısı önemli olduğundan, dokudaki bakteri sayısının az olduğu durumlarda yanlış negatif sonuç alınabilmektedir. Hızlı üreaz testinin duyarlılığı %80-95 arasında değişmekte olup, özgüllüğü %95'lere kadar varmaktadır [48].

2.6.1.4. Moleküler testler

Son yıllarda moleküler biyolojik tanı yöntemleri H. pylori biyolojisi, enfeksiyonlarının tanısı, spesifik virülans faktörlerinin tayini, konakta ortaya çıkan yanıtın genetik temeli, antibiyotik direncinin belirlenmesi, eradikasyon tedavisinden sonraki tekrarlayan enfeksiyonların tespit edilmesi ve kültürde üretilmeyen kokoid formların tanımlanması gibi amaçlar için yoğun olarak kullanılmıştır [49].

2.6.2. Non-invaziv Testler

2.6.2.1. Seroloji

H. pylori'ye karşı oluşan spesifik IgG antikorların saptanması esasına dayanır. Serolojik testler hastanın H. pylori ile karşılaştığını gösterir. Kalitatif testler tedavi sonrası da pozitif kaldıkları için, bakteri eradikasyonunu değerlendirmede kullanılmazlar. Seroloji başlıca toplum ve aile taramalarında kullanılır. ELISA kitlerinde HspA, HspB, CagA

antijen olarak kullanılmakta ve kullanılan antijene göre testin duyarlık ve özgüllüğü %80-100 arasında değişmektedir [50]. H. pylori tanısında kullanılan ilk serolojik test ELISA'dır. On altı farklı ticari ELISA kiti kullanılarak yapılmış 21 çalışmaya ait meta-analiz sonuçları; bu testlerin duyarlılığının %85, özgüllüğünün de %79 olduğunu göstermiştir. Testlerin doğruluk oranı da %78 (68-82) olarak bulunmuştur [51].

2.6.2.2. Üre-nefes testi

Nispeten pahalı bir yöntem olmakla birlikte gerek tanı gerekse tedavinin takibi amacıyla kullanılabilen yüksek duyarlılık (%95) ve özgüllük (%100) oranına sahip testlerdendir. Hastanın sitrik asit içerisinde 75 mg C-14 veya C-13 ile işaretli üreyi yutmasından 30 dakika sonra nefes örnekleri toplanır. C-13 üre nefes testi, radyoaktif madde içermemesi, gebelerde ve çocuklarda kullanım güvenliği gibi sebeplerle tercih edilmekte olup, noninvaziv testler içinde altın standarttır. Ancak bu test antibiyotik, PPI veya ranitidin kullanan hastalarda %40 oranında yalancı negatif sonuçlar vermektedir [51]. Mide rezeksiyonu geçirenlerde de bakteri-substrat temas süresi kısa olduğu için testin sensitivitesi azalır. Üre nefes testi aktif enfeksiyonu gösterir. Eradikasyon sonrası kontrol dört hafta sonra yapılmalıdır [52].

2.6.2.3. Helicobacter pylori dışkı antijeni

Gaitada H. pylori antijeninin varlığını göstermeye dayanır. Aktif enfeksiyonu göstermesi, sensitivite ve spesifitesinin %90'ın üzerinde bildirilmiş olması nedenleriyle günümüzde oldukça önemsenmektedir. Bu testin kokoid forma geçmiş H. pylori'nin varlığını bile ortaya koyması ayrıcalığıdır. H. pylori dışkı antijeni testi, tedaviden en az 8 hafta sonra bakılmak suretiyle enfeksiyonun takibi için de uygundur. Gaitada antijen testi, her yaştaki çocuklarda iyi performans göstermektedir ve bu grup hastalar için noninvaziv metod açısından seçenek olabilir [53].

2.7. Tedavi

H. pylori enfeksiyonunun eradikasyon endikasyonları ve bunun nasıl yapılacağı ile ilgili tartışmalar; özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde devam etmektedir. Bu karışıklıkları önlemek için, Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu (EHPSG) tarafından ilk kez 1997 yılında, sonuncusu 2010 yılında yapılan uzlaşma toplantılarıyla,

Maastrich IV 2010 konsensüs raporu adıyla yayınlanmıştır [54]. Maastricht IV konsensüs raporu, H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde düşük klaritromisin direnci olan bölgelerde, ilk seçenek olarak 7-14 gün PPI-klaritromisin-amoksisilin veya metronidazol tedavisini önermektedir. Duodenal ya da mide ülseri, MALT lenfoma, atrofik gastrit, vitamin B12 eksikliği anemisi, idiyopatik trombositopenik purpura, demir eksikliği anemisi, fonksiyonel dispepsi, uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı ve düşük doz aspirin kullanımı ve mide kanseri açısından yüksek riskli hastalara H. pylori eradikasyon tedavisi önerilmektedir [54].

H. pylori enfeksiyonu tedavisinde amaç mikroorganizmayı tamamen eradike etmektir. H. pylori birçok antibiyotiğe duyarlı olup kullanılan çoğu antibiyotik enfeksiyonu geçici olarak baskılıyorsa da henüz enfeksiyonu eradike eden bir antibakteriyel tanımlanamamıştır. Oysaki ideal tedavi ile en az %90 başarı sağlanmalıdır. Bu nedenle etkin bir tedavi için birbirlerinin etkinliğini artıran çeşitli antibiyotik kombinasyonları kullanılmaktadır. Antibiyotikler, lüminal asiditeden etkilenmemeleri için etkin bir asit inhibitörü ile birlikte verilmektedir. Günümüzde uluslararası konsensüs kararlarına göre 7-14 günlük PPI tedavisinin yanı sıra günlük 2 gr amoksisilin ve 1 gr klaritromisin tedavisi önerilmektedir. Ancak ideal olarak tanımlanan bu tedavi protokollerine rağmen hastaların %15-25'inde eradikasyon başarısız olmaktadır [54]. Birinci basamak bu tedavi rejimindeki eradikasyon oranlarının %75-90 arasında değiştiği bilinmektedir fakat ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda bu oranın %45-60'lara kadar gerilediği bulunmuştur[4]. Tedavi başarısızlığındaki ana neden antibiyotik direncidir. Direnç oranları bölgelere göre çok farklılık göstermektedir. Bugün için ABD'de H. pylori suşlarının %12'si klaritromisine dirençlidir. Bu Almanya'da %9.8, İtalya'da %26.7, ülkemizde %25-40'lar seviyesindedir. Gelişmiş Batı ülkelerinde metronidazole karşı H. pylori'deki mevcut direnç %10-50 sıklığındadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran %80-90'lara varmaktadır [55].

Eradikasyon oranlarının %80'in altına düştüğü bölgelerde alternatif tedavi yaklaşımları önerilmektedir [54].

Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde PPI, amoksisilin ve metronidazolden oluşan alternatif bir üçlü tedavi de önerilmektedir. Ancak bu tedavinin etkinliği metronidazol direncinin yüksek olduğu bölgelerde düşük bulunmuştur [56].

2.7.1. Tedavi Şemaları

H. pylori eradikasyon tedavisi başlanmadan önce hastanın daha önce H. pylori'ye yönelik aldığı tedaviler gözden geçirilmelidir. Mutlaka H. pylori eradikasyon tedavisi alması gerekmeyen hastalarda bir kez tedavi verilip başarı sağlanamadıysa ısrarcı olunmamalıdır ve aynı kombinasyonlar tekrar uygulanmamalıdır. Hastalar tedavi şeması ve olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli, hastanın tedaviye uyumunun yüksek olması sağlanmalıdır.

Ülkemizde H. pylori tedavisinde klasik üçlü tedavinin (PPI, klaritromisin ve amoksisilin) etkinliği günümüzde kabul edilemez düzeyde azalmıştır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, ülkemizde 1996-2005 yılları arasında yapılmış klasik üçlü eradikasyon tedavisi ile ilgili çalışmaların sonuçları derlenmiş ve bu tedavinin başarı oranının son yıllarda %60'lara kadar düştüğü görülmüştür[4].

Bizmutlu dördü tedavi; tetrasiklin (500 mg günde 4 kere, 14 gün), metronidazol (500 mg günde 2 kere, 14 gün), bizmut subsitrat (300 mg günde 4 kere, 14 gün), pantoprazol (40 mg günde 2 kere,14 gün) standart tedaviden daha iyidir, fakat uyum sorunu vardır. Bu konudaki bir çalışmada, ülser dışı dispepsili hastalarda H. pylori eradikasyonunda ilk sırada verilen bizmutlu dördü tedavinin başarısı, klasik üçlü tedaviye göre anlamlı olarak yüksek (ITT analizine göre %70, %57) bulunmuştur[57].

Ardışık tedavi şemalarıyla (14 gün PPI, ilk yedi gün amoksisilin, 8-14. günlerde metronidazol, tetrasiklin) %90'ın üstünde eradikasyon oranları gözlenmiştir. Klaritromisine dirençli hastalarda, İtalyan grubu ardışık tedavi ile %90'ın üstünde bir eradikasyon sağlamışlardır [58].

H. pylori tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin yanı sıra PPI'lar eradikasyon rejimi için çok önemlidir. Kullanılan antibiyotik ne olursa olsun PPI tedavinin vazgeçilmez parçasıdır ve bütün tedavi rejimlerinde mutlaka bulunmalıdır.

2.8. Proton Pompa İnhibitörleri

H⁺/K⁺/ATPase'in asit sekresyonunun son basamağı olarak tanınması, bu enzimin inhibisyonunu hedef alan PPI gelişmesini sağlamıştır [59]. 1973'te, piridilmetil benzimidazol sülfütleri aktif PPI olarak keşfedildi. 1979'da sülfoksit timoprazol, picoprazol ve omeprazol olarak modifiye edildi. Klinik olarak ilk kullanılan PPI olan omeprazol, bazı ülkelerde 3 dekattan uzun süredir kullanılmaktadır [60]. PPI ailesinden olan lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol daha sonra geliştirildi ve kullanıldı. Bunlar ince bağırsaktan emildikten sonra sistemik dolaşıma girer, mide paryetal hücrelere ulaşır, burada proton pompalarına (H⁺/K⁺/ATPase) bağlanır. Proton pompalarının fonksiyonlarını etkisiz hale getirir ve güçlü asit inhibisyonuna neden olurlar. Uzamış açlık sonrası paryetal hücredeki H⁺/K⁺/ATPase sunum miktarının maksimum olması nedeniyle, PPI günün ilk öğününden yarım saat önce alınmalıdır. Çoğu bireyde günde bir doz, istenen asit inhibisyon seviyesi için yeterlidir; ancak bazen gerekli olan ikinci doz akşam yemeğinden önce alınmalıdır [61]. Öğünler sırasında ne paryetal hücreler ne de proton pompaları aktiftir. PPI kanaliküler membranda sadece aktif enzimleri inhibe ettiğinden, ilk doz sonrası mide asit sekresyonundaki azalma muhtemelen suboptimal olacaktır. İnaktif enzimin tekrar çalışmasıyla, düşen seviyeye rağmen asit sekresyonu devam edecektir. Ertesi gün ikinci dozun verilmesiyle, daha çok H⁺/K⁺/ATPase hedeflenir ve bunlar da inhibe olur. Üçüncü dozdan sonra daha fazla hedef ve daha ileri asit inhibisyonu meydana gelir [61, 62].

PPI'ların en önemli ve yaygın kullanım alanları, asitle ilişkisi olan hastalıklardır. Örneğin; peptik ülser, GÖRH ve Zollinger Ellison Sendromu gibi. PPI aynı zamanda H. pylori eradikasyonunda antibiyotikler ile birlikte kullanılır. Birçok nedenden dolayı, H. pylori eradikasyonunda, PPI anahtar ilacı oluşturur. PPI yüksek olan mide pH seviyesini nötral düzeye düşürür. Böylece antibiyotiklerin bozulmadan stabil kalmasını ve biyo-uygunluk alanı sağlar. Mide pH'sının nötral düzeyde olması H. pylori'nin hızla büyüme fazına ulaşmasını sağlar ve böylece bakterinin dışarıdan en fazla madde aldığı fazda antibiyotik alınımı artar dolayısıyla antibiyotiğe karşı duyarlılık artar [63]. Ayrıca mide suyunun immunglobulinler üzerine olan proteolitik etkisini azaltarak lokal bağışıklık cevabını arttırırlar [64]. PPI ile asit salgılanmasının baskılanması antibiyotik konsantrasyonunu artırır. Bu sayede PPI anti-H. pylori etkisine sahiptir ve eradikasyon

tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahiptir[63]. PPI'ların hepatik metabolizmasında sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi görev alır. PPI'ların metabolizmasındaki en önemli enzim CYP2C19'dur. CYP2A4 ise metabolizmadaki diğer enzimdir. CYP2C19'daki polimorfizmler PPI farmakogenetiği ve farmakodinamiğinde etkilidir [64]. Literatürde CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyonu üzerine etkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır ancak CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyonu üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar vardır [65, 66, 67, 68].

2.9. Sitokrom P450 Enzim Sistemleri

Sitokrom P450 enzimleri ilaç metabolizmasından sorumlu olan en büyük enzim grubudur. Ayrıca steroidler, yağ asitleri, prostaglandinler ve diğer birçok doğal bileşiklerin olduğu kadar karsinojenlerin, ksenobiyotiklerin metabolize edilmesinden de sorumludur. Bu enzimler oksidasyon ve redüksiyon tepkimelerini gerçekleştirerek ilaçların vücuttan atılmalarını hızlandırarak suda eriyebilen metabolitlerin oluşmasını sağlarlar[69]. Sitokrom P450 enzimleri çoğunlukla karaciğer hepatositlerinde olmak üzere barsak, akciğer, beyin, böbrek, plasenta, cilt, santral sinir sistemi gibi birçok yerde de bulunurlar [69, 70].

2.9.1. Sitokrom P450 Enzim Sisteminin Çalışma Mekanizması

Sitokrom enzimi Fe⁺³ durumda iken substrat ile kompleks yapar. Daha sonra NADPH sitokrom P450 redüktaz enzimi aracılığıyla NADPH'dan çıkan bir elektron substrat sitokrom P450 enzim kompleksine transfer edilir. Böylece Fe⁺³, Fe⁺²'ye indirgenir. İndirgenmiş substrat sitokrom P450 enzim kompleksi O₂ ile birleşerek daha da indirgenir. Diğer O₂ atomu ise su oluşumuna katılır. Sonuç olarak enzim-substrat-O₂ kompleksimeydana gelir. Substratın kompleksten ayrılmasıyla enzim tekrar serbest hale geçer ve diğer reaksiyona hazır hale gelir [71].

2.9.2. Sitokrom P450 Enzimlerinin Adlandırılması

Sitokrom P450 enzimleri aminoasit dizilimine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada sitokrom P450 enziminin aynı aile içine dahil edilebilmesi için amino asit sekansında %40'tan fazla oranda benzerlik göstermesi gerekir. Bir alt aileye dahil edilebilmesi için %50'den fazla benzerlik göstermesi gerekir. İsimlendirmede CYP,

sitokrom P450'yi belirtmektedir. Daha sonra aileyi gösteren bir sayı (CYP1, CYP2, CYP3...), bunu izleyen harf ise alt aileyi gösterir (CYP2C gibi). Alt aile içindeki enzim ise bir sayı tarafından belirtilir (CYP2C19 gibi) [72].

2.9.3. Sitokrom P450 Genetik Polimorfizmi

Normal popülasyonda bir karakter için iki veya daha fazla varyantın her biri, %1'den daha fazla gözlenmesi durumuna genetik polimorfizm adı verilir [73]. CYP enzimleri ilaç metabolizmasından sorumlu olan en büyük enzim grubudur. Bu enzimleri kodlayan gen bölgesindeki varyasyon enzimlerin fonksiyonunu değiştirebilir. Böylece ilacın eliminasyonu ve etkileri değişebilir. Sonuçta ilaçlara verilen cevapta farklılıklara ve ilaç yan etkilerinin görülmesine neden olabilir[74]. CYP enzimlerini kodlayan genlerdeki polimorfizm sonrası protein ekspresyonunda azalma, artma veya kaybolma görülebilir. Protein ekspresyonunda oluşabilecek bu değişiklik enzim aktivitesini de etkileyecektir [75]. Her iki alleli de yabani tip (wild type) olup normal fonksiyonlu enzim kodlayan bireyler HomEM bireylerdir. İlaçların metabolizmasından sorumlu olan enzimin her iki allelinde de ekspresyonunun tamamen kaybına yol açan genetik farklılıkları taşıyan bireyler PM bireylerdir. Bu bireylerde ilaç eliminasyon hızı azalır. Bu durumda ilaç yüksek konsantrasyonda, uzun süre kalmakta ve etkinliğinin artmasını sağlayabilmektedir. Bunun yanı sıra toksik belirtiler görülebilir. Bir alleli yabani tip diğer alleli varyant olan bireyler HetEM olarak adlandırılmaktadır [73, 76, 77].

Bu enzimlerin öne çıkan alt grupları CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP1A2'dir. Özellikle CYP2C9 ve CYP2C19'a ait genetik polimorfizmler klinikte ters ilaç etkilerine, toksisitesine ve tedavi etkinliğinde değişikliklere yol açabilir [78, 79].

2.9.3.1. Sitokrom P450 2C19 Polimorfizmi

Şu ana kadar tanımlanmış 28 genetik varyant allel mevcuttur. İlk defa 1994 yılında Morais ve arkadaşları tarafından *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*3* polimorfizmleri tanımlanmıştır [80, 81]. CYP2C19 ile ilgili tanımlanmış pek çok varyant alleller enzim aktivitesinde ya kaybolmaya (*CYP2C19*2- *8*) veya azalmasına (*CYP2C19*9, *10, *11, *13, ...*) neden olmaktadır. Bu varyant allelleri taşıyan bireyler fenotipik olarak yavaş metabolizördürler [82].

*CYP2C19*1* genotipini taşıyan bireyler yabancı tip olarak adlandırılır ve her iki allelinde normal olduğu durumdur. Bu genotipe sahip kişiler normal enzim aktivitesine sahip bireylerdir.

*CYP2C19*2*; ekzon 5 üzerinde 681 numaralı baz çiftinde tek bir baz (G-A) değişimi sonucu oluşur. Tek nükleotid değişmesi sonrası enzim aktivitesi kaybolur [81].

*CYP2C19*3*; ekzon 4 üzerinde 636 numaralı baz çiftindeki (G-A) değişimi sonucu prematür stop kodonu oluşur ve protein sentezi normal şekilde gerçekleştirilemeden sonlanır. Sonuçta *3 varyant allelin olması enzim aktivitesinde kaybolmaya neden olacaktır [83].

*CYP2C19*2* ve *CYP2C19*3* varyant alleller tanımlandıktan sonraki yıllarda farklı etnik gruplardaki dağılımı ve fonksiyonel önemi üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. *CYP2C19* yavaş metabolizörlerin oranı etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. *CYP2C19*2* ve *CYP2C19*3* varyant alleller Doğu toplumlarında gözlenen yavaş metabolizörlerin tamamından sorumlu iken beyaz ırkta %85'inden sorumludur. Beyaz ırkta farklı varyant allellerin olduğuna dair sonuçlara ulaşılmıştır. Ayrıca yavaş metabolizör frekansı Doğu toplumlarında %13-23 arasında iken beyaz ırkta %2-5 arasındadır [84].

Türk toplumunda da *CYP2C19* genetik polimorfizmi ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. 1994 yılında 106 sağlıklı gönüllüde yapılmış bir çalışmada yavaş metabolizör sıklığı %0.94 bulunmuştur [85]. 1999 yılında Aynacıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da genotipik olarak PM sıklığını ~%1 bulmuşlardır. Bu çalışmada PM genotipten sorumlu mutasyonun *CYP2C19*2* olduğunu ve çalışmaya katılan bireylerin hiçbirinde *CYP2C19*3* homozigot mutant bireylerin bulunmadığını bildirmişlerdir [86]. 2012'de Gümüş ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da *CYP2C19*2* frekansının %1.2 olduğunu *CYP2C19*3* ise bulunmadığını rapor etmişlerdir [87]. *CYP2C19* gen polimorfizmi ile ilgili günümüze kadar pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan (*CYP2C19 *4 - *8*) varyant alleli taşıyan bireylerin enzim aktivitesinin kaybolduğu gözlenirken diğer varyant allelleri (*CYP2C19*9, *10, *11, *13, ...*) taşıyan bireylerde ise enzim aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir [83, 88, 89].

*CYP2C19*17*, Sim ve arkadaşları tarafından ilk defa 2005 yılında tanımlanan bu varyant allel 5'-kontrol bölgesindeki -806C>T ve -3402C>T nükleotid değişmesi sonucu meydana gelir. Bu değişim sonrası genin ekspresyonunda artışa yol açarak enzim aktivitesinin artmasına dolayısıyla da metabolik kapasitenin artışına neden olmaktadır. Bu varyant alleli taşıyan bireyler fenotipik olarak çok hızlı metabolizördürler [90, 91]. *CYP2C19*17* varyant allel sıklığı beyaz ırkta daha fazla gözlenir [92]. Gümüş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da *CYP2C19*17* frekansının %24.4 olduğunu bildirmişlerdir.

2.9.4. CYP2C19 Genetik Polimorfizmlerinin Klinik Önemi

CYP2C19 enzimi, PPI'lar, benzodiazepinler, barbitüratlar, bazı antiepileptikler, proguanil, nelfinavir, vorikonazol gibi klinikte yaygın olarak kullanılan birçok ilacın metabolizmasında rol almaktadır. PPI'ların sıklıkla kullanıldığı peptik ülser, GÖR gibi hastalıklarının tedavi yanıtında CYP2C19 genotipinin önemli olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır [93].

2.9.4.1. CYP2C19 Gen Mutasyonunun Helicobacter Pylori Eradikasyonu Üzerine Etkisi

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada *H. pylori* eradikasyonunda yaşanan başarısızlığın altında *H. pylori*'nin antibiyotiklere karşı direnç kazanımının yanı sıra olguların genotipik farklılıklarının da rolü olabileceği, hatta bu faktörün tedaviye direnç gelişiminden de sorumlu olduğu gündeme getirilmiştir [94, 95].

PPI metabolizması üzerine CYP2C19 gen mutasyonunun etkinliğini inceleyen birçok çalışma vardır [11, 96]. Eradikasyon oranlarının PPI'ya bağımlı olduğu ve PPI seviyesinin CYP2C19 polimorfizmine bağlı olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır [54]. PM olanlarda PPI içeren tedavilerde *H. pylori* eradikasyon tedavilerindeki başarı oranlarının HomEM olanlara göre daha yüksek olduğunu belirten yayınlar vardır. PPI kullananlarda PM olanlarda 24 saatlik intragastrik pH izleniminde pH'nın 4'ün üzerinde olduğu süre daha uzundur. PPI'ların metabolizmasından esas sorumlu enzimin CYP2C19 olduğu düşünülürse PM olanlarda hem *H. pylori* eradikasyonu hem de GÖRH tedavisinde başarı oranının yüksek olması beklenebilir.

CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyonu üzerine olan etkisinin incelendiği Türkiye’de Özdiil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada H. pylori eradikasyon oranları HomEM %70 HetEM %92 ve PM %80 olarak saptanmıştır (p<0.05). HomEM ile karşılaştırıldığında HetEM grubunda H. pylori eradikasyon oranları anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur. Buna ek olarak HomEM grubu ile karşılaştırıldığında PM grupta eradikasyon oranlarında 1.64 kat artış saptanmıştır. HetEM ve PM grup kombinasyonunda HomEM gruba göre artmış eradikasyon oranları saptanmıştır [34].

CYP2C19 genotip farklılığına göre eradikasyon oranlarının değişiklik göstermesi düşünüldüğünden dolayı bu yolağı kullanmayan ilaçlardaki tedavi başarı oranı gündeme getirilmiştir. Kore’de yapılmış bir çalışmada rabeprazol tedavisi verilenlerde eradikasyon oranları arasında farklılık bulunmamıştır. Yapılan çalışmada bu ilacın metabolizmasının CYP2C19 mutasyonundan etkilenmediği söylenmiştir [97].

Japonya’da 35 merkezi içeren çok merkezli bir çalışmada rabeprazol tedavisi içeren üçlü tedavi verilen hastalarda eradikasyon oranları PM grupta %88 (332/379) ve EM grupta %96 (77/80) olarak saptanmıştır. Dahası 7 günlük rabeprazol temelli üçlü tedavi alanlarda klaritromisin dirençli hastalarda neredeyse %50’ye yakın eradikasyon sağlanmıştır [98]. Bu çalışma rabeprazol temelli üçlü tedavi verilmesinin H.pylori eradikasyonunda CYP2C19 etkisini azalttığı yönünde görüş bildirmektedir [99].

Kang ve arkadaşları tarafından Kore’de yapılan çalışmada 327 hastayaesomeprazol ya da pantoprazol, amoksisilin ve klaritromisin ile birlikte 7 gün süreyle verilmiştir. PM grupta eradikasyon oranı %97.4 ve EM gruptaki oranla %83.3 (HomEM ya da HetEM) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış olduğu belirtilmiştir (P<0.016). Pantoprazol, amoksisilin, klaritromisin rejimi alanlarda eradikasyon oranları HomEM %82.3, HetEM %,79.5 ve PM grupta %95.7;esomeprazol, amoksisilin, klaritromisin rejimini alanlarda ise HomEM %89.3, HetEM %84.6 ve PM %100 olarak saptanmıştır. Hastalar aldıkları tedaviye göre gruplandıklarında ise her iki tedavi rejiminde de PM grupta eradikasyon oranı EM gruba göre daha yüksek olarak bulunmuş, ancak bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (p=0.137 ve p=0.216, sırasıyla). Sonuç olarak pantoprazol veya

esomeprazol temelli üçlü tedavi alanlarda CYP2C19 genotipinin eradikasyon başarısında rol oynadığı sonucuna varılmıştır[100].

Lee ve arkadaşları tarafından Güney Kore’de yapılan bir başka çalışmada 2202 hastaya PPI, amoksisilin ve klaritromisin verilmiştir. PM grupla %86.8 EM grup%78.2 karşılaştırıldığında yüksek eradikasyon oranı saptanmıştır (P=0.035) [101].

Yang ve arkadaşları tarafından Tayvan’da yapılan çalışmada rabepazol klirensi PM grupta EM gruba göre belirgin olarak daha düşük olarak saptanmış ve plazma rabepazol seviyeleri PM grupta daha yüksek olarak bulunmuştur [102].

Buna karşılık CYP2C19 genotipik farklılıklarının PPI tedavisinin antisekretuar etkisi üzerine çok etkili olmadığını ve bu mutasyonun H. pylori eradikasyonu üzerine etkisinin olmadığını bildiren sonuçlar da bildirilmiştir.

Furuto ve arkadaşlarının Japonya’da yaptığı çalışmada 23 H. pylori negatif sağlıklı gönüllüye 20 mg/gün omeprazol ve 10 mg/gün rabepazol verilmiştir. Sonuç olarak sunulan çalışma göstermiştir ki yüksek PM insidansına sahip olan Japon bireylerde omeprazol verilenlerde rabepazol verilenlere göre başlangıçta antisekretuar etkinlik daha hızlıdır. Buna karşılık başlangıcın 7. gününde CYP2C19 genotipe bakılmaksızın antisekretuar etkinlikte herhangi bir farklılık saptanmamıştır [67].

Lee ve arkadaşlarının Kore’de yaptığı bir çalışmada 492 hastaya lansoprazol veya rabeprazolle birlikte klaritromisin ve amoksisilin günde 2 defa 1 hafta boyunca verilmiştir. H. pylori için üçlü tedavide lansoprazol ya da rabepazol kullanımının CYP2C19 genotiplemesinden etkilenmediği çalışmanın sonunda saptanmıştır.[103]

Mısır’da yapılan bir çalışmada üçlü eradikasyon tedavisi verilen çocuklarda CYP2C19 gen mutasyonunun eradikasyon üzerine olan etkisi incelenmiştir. 100 hasta çalışmaya alınmış ve 2 hafta boyunca verilen lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin tedavisi sonucunda kür oranları HomEM grupta %69.2, HetEM grupta %84.6 ve PM grupta %77.8 olarak; HetEM ve PM genotipleri beraber alınırsa kür oranları %82.9 olarak saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [104].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi (BEÜ) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Araştırma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan etik kurul onayı alınmıştır.

Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine dispeptik şikayetleri nedeniyle başvuran, endoskopik biyopside *H. pylori* pozitifliği saptanan ve *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilen, CYP2C19 gen mutasyonunu bakılmış 106 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Daha önceden *H. pylori* tedavisi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Olguların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy gibi demografik verileri, kronik hastalık varlığı ve sigara kullanım öyküleri kaydedildi.

Hastalar 10 günlük pantoprazol, tetrasiklin, metronidazol ve bizmut subsitrat tedavisi almışlardı. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra *H. pylori* eradikasyonu üre solunum testi ile değerlendirilmiştir.

Histopatolojik inceleme: Formol içinde patoloji laboratuvarına gönderilen mide biyopsi materyalleri %10'luk formaldehit fiksasyonu sonrası 3 saat akan suda yıkandı. Alkol serilerinden geçirilen dokular parafin bloklarda 3-5 µm kesilerek Hematoksilen Eosin (H.E) ile boyandı. Kesitler aynı zamanda toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskobu altında *H. pylori* arandı. Her bir kesit aynı zamanda histolojik aktivite, inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi varlığı bakımından değerlendirildi. Sydney klasifikasyonunda yer alan *H. pylori* yoğunluğu sıfırdan dört pozitif kadar derecelendirildi. Sydney klasifikasyonuna göre *H. pylori* görülmemesi: *H. pylori* yoğunluğu = '0'; tek tek organizmaların bulunması veya mukozal yüzeyin üçte birinden daha azını kaplayan küçük grupların bulunması: *H. pylori* yoğunluğu='1'; mukozal yüzeyde büyük organizma gruplarının bulunması, mukozal yüzeylerin 2/3'ünden daha fazla alanda tespit edilmesi: *H. pylori* yoğunluğu='3'; 1-3 arası bulgular *H. pylori* yoğunluğu='2' olarak değerlendirildi. Aktivasyon; polimorf nüveli lökosit (PMNL) durumuna göre=0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3(şiddetli) olarak değerlendirildi.

İnflamasyon; mononükleer lökosit (MNL) durumuna göre=0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (şiddetli) olarak değerlendirildi. İntestinal metaplazi (İMT)=0(yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (şiddetli) ve atrofi 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (şiddetli) olarak değerlendirildi. (Şekil 1) [105].

Tablo 1. Sydney sistemine göre gastritlerin histopatolojik skorlanması

	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli
İnflamasyon	0	1	2	3
Aktivite	0	1	2	3
Atrofi	0	1	2	3
İntestinal metaplazi	0	1	2	3
HP	0	1	2	3

CYP2C19 gen mutasyonunu belirlemek için alınan venöz kan 18-24 derece sıcaklığında uygun ortamda 24 saat içerisinde çalışıldığı merkeze ulaştırıldı.

Genotipleme:

*CYP2C19**2 ve *3 polimorfizmlerinin saptanması için Sullivan-Klose ve arkadaşları tarafından tanımlanan (1996) polimeraz zincir reaksiyonu ve enzim ile restriksiyon (PCR-RFLP) metodu kullanıldı. Standart protokolle genomik DNA periferel kandan izole edildi.

PCR reaksiyon tüpündeki son hacimde (25 µL) PCR bileşenlerinin miktarları ve konsantrasyonları şöyledir: 100 ng DNA, 0.2 mmol/L deoksiribonükleotit karışımı, 2 mmol/l MgCl, her bir primerden 0,25 µM, 1X PCR tampon çözeltisi (10X) ve 1 ünite Taq polimeraz (5 U/µl) (MBI Fermentas).

PCR amplifikasyonu T100 (BioRad) “thermal cycler” cihazı kullanılarak yapıldı. Başlangıç denaturasyon adımı 4 dakika için 94 °C, bu adımın sonrasında 30

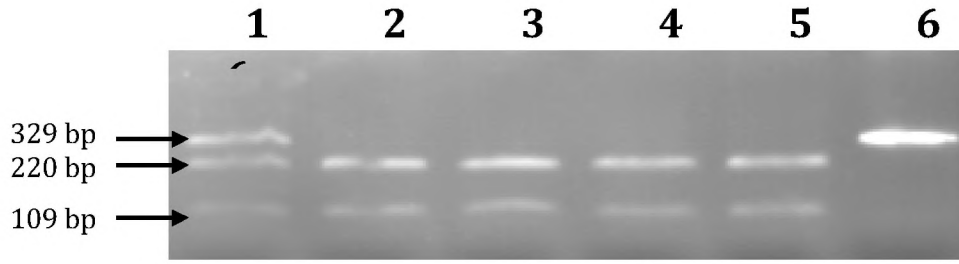
saniye için 94 °C'de 33 siklus, 55 °C'de 30 saniye, 72 °C'de 45 saniye ve son uzama adımı 72 °C'de 8 dakika olarak çalışıldı.

*CYP2C19*2* (c.681G>A, rs4244285) genotipleme, polimorfizm gösteren AATTACAACCAGAGCTTGGC -3' (sense) ve 5'-GTAAACACAAAAGTCAATG-3' (antisense) bölgelerinin amplifiye edilmesi ile belirlendi. Elde edilen 321 bp (*CYP2C19*2* için) için Smal restriksiyon enzimi kullanıldı (MBI Fermentas). *CYP2C19*1* alleli için 329 bp sindirimi sonucunda 220 ve 109 bp oluşurken *CYP2C19*2* alleli için sindirilmeyen kaldı. *CYP2C19*3* (c.636G>A, rs4986893) alleli RFLP analiziyle PCR yöntemiyle primerler 5'-AAATTGTTCCAATCATTAGCT-3' (sense) ve 5'-ACTTCAGGGCTTGGTCAATA-3'(antisense) kullanılarak belirlendi. 271 bp *BamHI* enzimi kullanılarak sindirildi (MBI Fermentas). *CYP2C19*3* (271 bp) alleli sindirilmeyen kaldı oysa ki *CYP2C19*1* alleli 175 bp ve 96 bp fragmanlarına sindirildi.

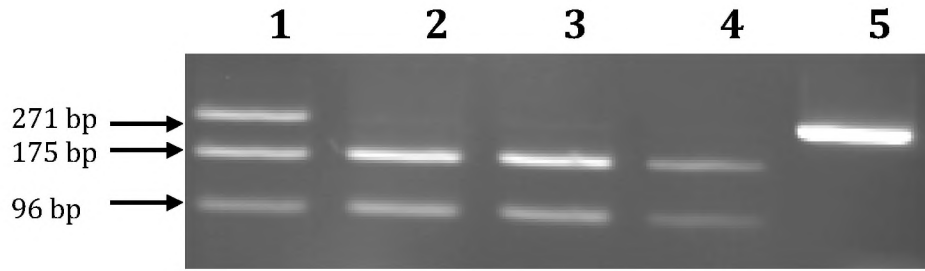
EDTA'lı tüp içine alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu, kandaki beyaz küre hücrelerinden QIAmp DNA Mini Kit kullanılarak yapıldı. Yapılan işlemde 0,2 ml tam kan örneği proteinaz K ile 56°C'de 10 dakika inkübe edilerek proteinlerden arındırıldı. Örnekler özel bir filtre bulduran tüpler içinde arka arkaya çeşitli kimyasal tampon çözeltileri eklenerek santrifüj işlemlerinden geçirilerek saflaştırıldı. Elde edilen DNA örnekleri, genotipleme yapılana kadar -20°C'de saklandı.

PCR ürününden toplam 5 µl, %2 agaroz çözeltisiyle herhangi bir nonspesifik bant için çalışıldı. PCR ürününden 15 µl ürün 3U spesifik enzimiyle (MBI Fermentas) çalışıldı ve arka arkaya çeşitli kimyasal tampon çözeltileri eklenerek santrifüj işlemlerinden geçirilerek saflaştırıldı. Karışım 37°C'de 3 saat inkübe edildi. Sindirilmiş ürünler %2 agaroz jelle 100 Volt ile 30 dakika elektroforez yapıldı. UV altında etidyum bromürle görüntülendi.

CYP2C19 genotipleme temsili bir PCR-RFLP analizi, Şekil 2 'de gösterilmiştir



(a)



(b)

Şekil 1: CYP2C19*2 (a) ve CYP2C19*3 (b) allelerinin PCR-RFLP ile analiz edilerek saptanması (A) Lane 1: CYP2C19*1/*2, lane 2-5: CYP2C9*1/*1, lane 6: kesilmemiş PCR ürünü. (B) Lane 1: CYP2C19*1/*3, lane 2-4: CYP2C19*1/*1, lane 5: kesilmemiş PCR ürünü

Üre nefes testi: Tüm hastalara C-14 üre nefes testi, en az altı saatlik açlık sonrası 37kBq (1µCi) C-14 üre/sitrik asit içeren kapsül 25 ml'lik su ile içirilerek yapıldı. Hasta kapsülü içtikten 10 dakika sonra, Heliprobe kartuşlarına pH indikatörü turuncudan sarıya dönüşene kadar üfletildi. Kartuşlardaki C-14 aktivitesi Heliprobe analizörle 250 saniye ölçüldü. Pozitif ve negatif sonuçlar Hegedus ve arkadaşlarının önerdikleri değerler esas alınarak değerlendirildi ve 50 cpm: pozitif olarak kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade

edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Kikare testi ile incelendi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza *H. pylori* pozitif ve eradikasyon tedavisi alan 106 olgu dahil edilmiştir. 73 (%68.9) olgu kadın, 33 (%31.1) olgu ise erkekti. Olguların yaşları 18-86 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 47.2 ± 13.55 idi. Çalışmamıza alınan olguların 10'u (%9.4) sigara içmekte olup, 96 olgu (%90.6) sigara içmemektedir.

Tablo 2: Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri

		Olgu Sayısı (n=106)	
Yaş		47.2±13.55 (18-86)	
		n	%
Cinsiyet	Kadın	73	68.9
	Erkek	33	31.1
Sigara	İçen	10	9.4
	İçmeyen	96	90.6

Çalışmaya alınan olgularda *CYP2C19* genotiplendirilmesi yapılmıştır. *CYP2C19*1*1(HomEM)* genotipi olan olgu sayısı 74 (%69.8), *CYP2C19*1*2(HetEM)* genotipi olan olgu sayısı 27 (%25.5) ve *CYP2C19*2*2 (PM)* genotipi olan olgu sayısı 5 (%4.7) olarak saptanmıştır.

Tablo 3: Çalışmaya alınan olgularda *CYP2C19* genotip sıklığı

	n	%
<i>CYP2C19*1*1</i>	74	69.8
<i>CYP2C19*1*2</i>	27	25.5
<i>CYP2C19*2*2</i>	5	4.7

Hastaların CYP2C19 genotiplerine bakılmaksızın H. pylori eradikasyon oranları incelendiğinde; 84 (%79.2) hastada eradikasyon başarılı olurken 22 (%20.8) hastada eradikasyon başarısız olmuştur.

Tablo 4: Çalışmaya alınan olgularda Helicobacter pylori eradikasyon sıklığı

	n	%
Eradikasyon olan	84	79.2
Eradikasyon olmayan	22	20.8

CYP2C19 gen mutasyonun H. pylori eradikasyonu üzerine etkisi incelendiğinde *CYP2C19*1*1 (HomEM)* olan 74 hastanın 55 tanesinde (%79.7) H. pylori eradikasyonu gerçekleşti. *CYP2C19*1*2 (HetEM)* genotipi olan 27 hastanın 22 tanesinde (%81.5) eradikasyon gerçekleştiği görüldü. *CYP2C19*2*2 (PM)* olan 5 hastanın 3 tanesinde (%60) eradikasyon gerçekleşmiştir. Çalışmamızda CYP2C19 mutasyonu varlığı ile tedavi başarısı oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0.515).

Tablo 5: CYP2C19 genetik polimorfizmi ile Helicobacter pylori eradikasyon ilişkisi:

	Eradikasyon Olan		Eradikasyon Olmayan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<i>CYP2C19*1*1</i>	59	79.7	15	20.3	74	69.8
<i>CYP2C19*1*2</i>	22	81.5	5	18.5	27	25.5
<i>CYP2C19*2*2</i>	3	60.0	2	40.0	5	4.7

PM grubundaki hasta sayısı az olması nedeniyle CYP2C19 gen mutasyonu olan hastalar (HetEM ve PM) birlikte, mutasyon olmayan hastalar (HomEM) ile karşılaştırıldı ve mutasyonun H. pylori eradikasyon başarısı üzerine olan etkisi incelendi. Mutasyon olmayan 74 hastanın 59 tanesinde(%79.7) H. pylori eradikasyonu gerçekleşti buna karşılık mutasyon olan 32 hastanın ise 25 tanesinde (%78.1) eradikasyon gerçekleşti. Mutasyon olmayan grupta mutasyon olan gruba göre eradikasyon oranındaki fazlalık çok az olarak saptandı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0.852).

Tablo 6: CYP2C19 gen mutasyonunun Helicobacter pylori eradikasyon başarısı üzerine etkisi

	Eradikasyon Olan		Eradikasyon Olmayan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Mutasyon olan	25	78,1	7	21.9	32	31.2
Mutasyon olmayan	59	79.7	15	20.3	74	69.8

Çalışmadaki erkek ve kadınlar arasındaki eradikasyon oranları arasındaki farklılığa bakıldığında erkeklerde 33 hastanın 25'inde (%75.8), kadınlarda 73 hastanın 59'unda (%80.8) eradikasyonun gerçekleştiği görüldü. Kadınlarda eradikasyon oranları erkeklere göre daha fazlaydı ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0.552).

Tablo 7: Cinsiyet ile Helicobacter pylori eradikasyon ilişkisi

	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Eradikasyon olan	59	80.8	25	75.8	84	79.2
Eradikasyon olmayan	14	19.2	8	24.2	22	20.8

Çalışmadaki olgularda sigaranın eradikasyon üzerine olan etkisini de bakıldı. Sigara içen 10 tane olgunun 7 tanesinde (%70.0) eradikasyon gerçekleşti. Sigara içmeyenlerde bu oranlara baktığımızda 96 olgunun 79 tanesinde (%80.2) eradikasyonun gerçekleştiği görüldü. Sigara içmeyenlerde H. pylori eradikasyon oranları daha yüksekti. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0.430).

Tablo 8: Sigara ile Helicobacter pylori arasındaki eradikasyon ilişkisi

	Sigara İçen		Sigara İçmeyen		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Eradikasyon olan	7	70	79	80.2	86	79.2
Eradikasyon olmayan	3	30	17	19.8	20	20.8

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

H. pylori gastroduodenal inflamasyona neden olan, mide ve duodenal ülser, atrofik gastrit, mide adenokarsinomu ve MALT lenfoma gibi hastalıklar ile ilişkisi olan önemli bir patojendir [1]. H. pylori eradikasyonunda PPI'ların metabolizmasından sorumlu olan CYP2C19 gen mutasyonunun etkili olabileceği ileri sürülmektedir [6, 7]. Çalışmamızda CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyon başarısı üzerine etkisi retrospektif olarak araştırılmış, 10 günlük dördü tedavi alan hastalarda CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyon başarısı üzerine etkisi bulunmamıştır.

Ülkemizde ve bölgemizde H. pylori tedavi başarısının düşük olduğu görülmektedir. 1996-2005 yılları arasında yapılmış klasik üçlü eradikasyon tedavisi ile ilgili çalışmaların sonuçları derlenmiş ve bu tedavinin başarı oranının son yıllarda %60'lara kadar düştüğü görülmüştür [4]. H. pylori enfeksiyonu tedavisindeki başarısızlıkta pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bunların en önemlileri antibiyotik direnci, hastanın tedavi uyumunun kötü olması ve kısa tedavi süresidir [106]. Tedavi süresinin uzatılması ve dördü rejimler ile tedavi başarısının arttırılabileceği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine dispeptik şikayetleri nedeniyle başvuran, endoskopik biyopside H. pylori pozitifliği saptanan ve H. pylori eradikasyon tedavisi verilen 106 olgu çalışmaya alınmıştır. Hastalar 10 günlük pantoprazol, tetrasiklin, metronidazol ve bizmut subsitrat tedavisi almışlardı. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra H. pylori eradikasyonu C-14 üre solunum testi ile değerlendirilmişti. CYP2C19 gen mutasyonundan bağımsız olarak 106 hastanın 84'ünde (%79.2) H. pylori eradikasyonu sağlanmıştır. Bu oran ülkemizdeki H. pylori eradikasyon başarısızlığı göz önüne alındığında üçlü tedavi rejimine göre bizim uyguladığımız daha uzun süreli dördü tedavinin başarı oranını arttırdığını göstermektedir.

PPI'lar proton pompalarına bağlanarak fonksiyonlarını etkisiz hale getirirler ve bu şekilde güçlü asit inhibisyonuna neden olurlar. Bu özellikleriyle eradikasyon tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahiptirler [63]. PPI'ların metabolizmasındaki en önemli enzim CYP2C19'dur. Bu enzimi kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu; HomEM olanlar PPI'ları hızlı metabolize ederken, HetEM ve PM olanlar yavaş

metabolize etmektedirler [10].Bu genotipik farklılıkların PPI metabolizmasını değiştirerek *H. pylori* eradikasyonuna etkili olabileceğini öne süren çalışmalar bulunmakla birlikte bu konuda karşıt görüşler bildiren çalışmalar da vardır [11].

Farklı etnik topluluklarda CYP2C19 polimorfizm sıklığı oldukça değişkendir. Çalışmamıza alınan hastalardaki CYP2C19 genotiplerine bakıldığında; 106 hastanın 74'ünde (%69.8) *CYP2C19*1*1 (HomEM)* genotipi saptanırken 27'sinde (%25.5) *CYP2C19*1*2 (HetEM)* genotipi, 5'inde (%4.7) ise *CYP2C19*2*2 (PM)* genotipi saptanmıştır.

CYP2C19 mutasyon oranları Doğu ve Batı toplumlarında belirgin farklılıklar göstermektedir [107]. Yapılan çalışmalarda PM oranları; Avrupalılarda %2-5, Kafkaslarda %2-4, Afrika Amerikanlarda %1-4, Çinlilerde %13-15, Korelilerde %12-15, Japonlarda %21-24 olarak saptanmıştır [85, 98]. HomEM oranları ise Avrupalılarda %70-75, Kafkaslarda %70-75 ve Asyalılarda %30-40 olarak saptanmıştır [98].

Ülkemizde CYP2C19 polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışma Çelebi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 100 hasta çalışmaya alınmış, hastalarda HomEM oranı %85 saptanırken, HetEM oranı %14, PM oranı ise %1 oranında saptanmıştır [108].Türkiye'de Özdil ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada dispeptik yakınmaları olan hastalarda CYP2C19 polimorfizm prevalansına bakılmıştır. 105 hasta çalışmaya alınmıştır. HomEM oranı %72 saptanırken HetEM oranı %23, PM oranı ise % 5 oranında saptanmıştır [34].

Doğu ve Batı dünyası arasında köprü özelliği gösteren ülkemizde CYP2C19 genotip oranları Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla benzer bulunurken PM oranları Asya toplumuna göre daha düşük, Avrupalılara göre ise benzer oranlarda bulunmuştur.

CYP2C19 mutasyonunun *H. pylori* eradikasyon başarısı üzerine etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır [11, 96]. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda 10 günlük pantoprazol, tetrasiklin, metronidazol ve bizmut subsitrat ile *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilen hastalarda; *CYP2C19*1*1 (HomEM)* olan 74 hastanın 55'inde (%79.7), *CYP2C19*1*2 (HetEM)* olan 27 hastanın 22'sinde (%81.5) ve *CYP2C19*2*2 (PM)* olan 5 hastanın 3'ünde (%60) eradikasyon

gerçekleşmiştir. PM grubundaki hasta sayısı az olması nedeniyle CYP2C19 gen mutasyonu olan (HetEM ve PM) ile mutasyonu olmayan hastalar (HomEM) karşılaştırıldığında mutasyon olmayan 74 hastanın 55'inde (%79.7) H. pylori eradikasyonu gerçekleşirken mutasyon olan 32 hastanın 25'inde (%78.1) eradikasyon gerçekleştiği görüldü. Mutasyon olan ve olmayan hasta grupları arasında CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Türkiye'de CYP2C19 mutasyonunun H. pylori eradikasyon başarısı üzerine etkinliğini araştıran tek bir çalışma bulunmaktadır. Özdil ve arkadaşlarının 105 hastada yaptıkları çalışmada hastalara 14 günlük klasik üçlü tedavi verilmiştir. H. pylori eradikasyon oranları HomEM %70, HetEM %92 ve PM %80 olarak bulunmuştur ($p<0.05$). HomEM ile karşılaştırıldığında HetEM grubunda H. pylori eradikasyon oranları anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur. Ancak PM gruptaki hasta sayısı çok az olmakla birlikte HetEM grubuna göre tedavi başarısı daha düşük bulunmuştur [34].

Kore'de Kang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 327 hastaya 7 gün amoksisilin ve klaritromisin ile birlikte esomeprazol veya pantoprazol verilmiştir. Pantoprazol, amoksisilin, klaritromisin rejimi alanlarda eradikasyon oranları HomEM %82.3, HetEM %79.5 ve PM %95.7 bulunurken esomeprazol, amoksisilin, klaritromisin rejimini alan grupta HomEM %89.3, HetEM %84.6 ve PM %100 olarak bulunmuştur. Pantoprazol veya esomeprazol temelli üçlü tedavi alanlarda CYP2C19 genotipinin eradikasyon başarısında rol oynadığı sonucuna varılmıştır [100].

Lee ve arkadaşları tarafından Güney Kore'de yapılan diğer bir çalışmada 2202 hastaya 7 gün PPI, amoksisilin ve klaritromisin verilmiştir. PM olanlar ile (%86.8) EM olanlar (%78.2) karşılaştırıldığında PM olanlarda yüksek eradikasyon oranı saptanmıştır ($P=0.035$)[101].

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı 20 çalışmayı içeren meta analizde standart doz ve süre omeprazol ve lansoprazol bazlı üçlü tedavi alanlarda; PM olanlarda H. pylori eradikasyon oranı HomEM ve HetEM olanlarda göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [109].

Hastaların genotipik farklılıklarının H pylori eradikasyon başarısı üzerine etkisinin olmadığını söyleyen birçok çalışma da bulunmaktadır.

Lee ve arkadaşlarının Kore’de yaptıkları çalışmada 492 hastaya klaritromisin ve amoksisilin ile birlikte lansoprazol veya rabeprazol 7 gün süre ile verilmiştir. H. pylori için üçlü tedavide lansoprazol ya da rabeprazol kullanımının CYP2C19 gen mutasyonundan etkilenmediği saptanmıştır [103].

Mısır’da yapılan diğer bir çalışmada üçlü eradikasyon tedavisi verilen çocuklarda CYP2C19 mutasyonunun eradikasyon üzerine olan etkisi incelenmiştir. 100 hasta çalışmaya alınmış ve 2 hafta boyunca verilen lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin tedavisi sonucunda kür oranları HomEM %69.2, HetEM %84.6 ve PM %77.8 olarak saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada istatistiksel anlamsızlıktan vaka sayılarının az olması sorumlu olabilir [104].

Pan ve arkadaşlarının 184 hastada yaptıkları çalışmada hastalara levofloksasin ve amoksisilin ile birlikte esomeprazol veya rabeprazol verilmiştir. Hem esomeprazol hem de rabeprazol grubunda H pylori eradikasyon oranlarının CYP2C19 gen mutasyonundan etkilenmediği saptanmıştır [110].

Prasertpetmanee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada standart üçlü tedavide yüksek doz PPI verildiğinde H pylori eradikasyon oranlarının CYP2C19 gen mutasyonundan etkilenmediği gösterilmiştir [111].

Furuta ve arkadaşlarının yaptıkları güzel bir çalışmada H. pylori negatif sağlıklı gönüllülerden oluşan iki ayrı gruba omeprazol 20 mg/gün veya rabeprazol 10 mg/gün verilmiştir. Bu çalışmada PM genotipine sahip olgularda omeprazol verilenlerde rabeprazol verilenlere göre başlangıçta mide asit sekresyonu daha fazla baskılanmasına rağmen tedavinin 7. gününde CYP2C19 genotipinden bağımsız olarak iki grup arasında mide asit sekresyonunda herhangi bir farklılık saptanmamıştır [67].

Sonuç olarak hastanemize dispeptik yakınmalarla başvuran ve 10 günlük dördümlü tedavi verilen hastalarda CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyonu üzerine etkisinin olmadığı saptandı. Literatürde CYP2C19 mutasyonunun H. pylori

eradikasyonu üzerine etkinliği genellikle standart üçlü tedavi alanlarda araştırılmıştır. Günümüzde antibiyotik direncindeki hızlı artış nedeniyle standart tedavilerde kullanılan antibiyotiklerin etkinliği giderek azalmaktadır. Ayrıca tedavi süresinin kısa tutulması da H. pylori eradikasyon tedavi başarısının azalmasındaki önemli faktörlerden biridir. Belki de H. pylori eradikasyonunda etkinliği az, kısa süreli tedavilerin verilmesi PPI'ların metabolizmasında etkili olan CYP2C19 mutasyonunun tedavideki rolünü daha önemli hale getirmektedir. Çalışmamızda standart 7 günlük üçlü tedavi yerine 10 günlük dörtlü tedavi verilmesinin CYP2C19 gen mutasyonunun H. pylori eradikasyonu üzerine olan rolünü azalttığını düşünmekteyiz. Antibiyotik direnci fazla ve tedavi başarısı düşük olan ülkemizde H. pylori tedavisinde ilk tedavi olarak standart üçlü tedavi yerine dörtlü tedavilerin verilmesini önermekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Shiotani A, Nurgalieva ZZ, Yamaoka Y, Graham DY. Helicobacter pylori. Med Clin North Am 2000;84:1125-36, viii.
2. Makola D, Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. J Clin Gastroenterol 2007;41:548-58.
3. Ozden A, Bozdayi G, Ozkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori infection over the last 10 years. Turk J Gastroenterol 2004;15:156-8.
4. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. Clin Ther 2006;28:1960-6.
5. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Perri F, Morini S. Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue-lymphoma: Helicobacter pylori and beyond. World J Gastrointest Oncol 2010;2:181-6.
6. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, *et al.* Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. J Gastroenterol 2007;42 Suppl 17:21-7.
7. Tomita T, Fukuda Y, Tamura K, Tanaka J, Hida N, Kosaka T, *et al.* Successful eradication of Helicobacter pylori prevents relapse of peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16 Suppl 2:204-9.
8. Kuo CH, Kuo FC, Hu HM, Liu CJ, Wang SS, Chen YH, *et al.* The Optimal First-Line Therapy of Helicobacter pylori Infection in Year 2012. Gastroenterol Res Pract 2012;2012:168361.
9. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, *et al.* CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. World J Gastroenterol 2014;20:16029-36.

10. Yang JC, Lin CJ. CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:29-41.
11. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Hanai H, Sugimura H, *et al.* Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:158-68.
12. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-41.
13. Hopkins RJ, Morris JG. *Helicobacter pylori*: the missing link in perspective. *Am J Med* 1994;97:265-77.
14. Erdem, B. *Campylobacter ve Helicobacter*. In: Ustaçelebi Ş. Mutlu G İT, Cengiz A., T TE, Mete Ö, Editors. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara: Güneş, style="font-size:12.0pt k-s, line-height:150%, font-family:"Times New Roman" sEB.
15. Stathopoulos P, Zundt B, Spelsberg FW, Kolligs L, Diebold J, Goke B, *et al.* Relation of gallbladder function and *Helicobacter pylori* infection to gastric mucosa inflammation in patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Digestion* 2006;73:69-74.
16. Valle JD. Peptic Ulcer Disease and related disorders. In: Braunwald E, Fauci SA, Kasper LD, Hauser LS, Longo DD, Jameson JL (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2005. p.1746-52.
17. Karasu Z, Akarca US. *Helicobacter pylori* ve mide kanser patogenezindeki rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 2000;4:8-18.
18. Aydın Y, Ceran F, Ateş Y, Yıldız M. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu. *Progres* 2003;4:123-27.
19. Aspinall GO, Monteiro MA, Shaver RT, Kurjanczyk LA, Penner JL. Lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* serogroups O:3 and O:6--structures of a

class of lipopolysaccharides with reference to the location of oligomeric units of D-glycero-alpha-D-manno-heptose residues. *Eur J Biochem* 1997;248:592-601.

20 Alarcón T, Martínez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML, Madruga D, Sebastian M, *et al.* Prevalence of CagA and VacA antibodies in children with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:842-4.

21 Goosen C, Theron J, Ntsala M, Maree FF, Olckers A, Botha SJ, *et al.* Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque. *J Clin Microbiol* 2002;40:205-9.

22 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;39:3778-80.

23 Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-63.

24 Permin H, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter* infection. *Helicobacter* 2005;10 Suppl 1:21-5.

25 Figura N. Identifiable *Helicobacter pylori* strains or factors important in the development of duodenal ulcer disease. *Helicobacter* 1997;2 Suppl 1:S3-12.

26 Ching CK, Wong BC, Kwok E, Ong L, Covacci A, Lam SK. Prevalence of CagA-bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-CagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. *Am J Gastroenterol* 1996;91:949-53.

27 Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.

28 Calam J. Pathogenic mechanisms. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:487-506.

- 29 Eaton KA, Krakowka S. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1994;62:3604-7.
- 30 Malfitano AM, Cahill R, Mitchell P, Frankel G, Dougan G, Bifulco M, *et al.* *Helicobacter pylori* has stimulatory effects on naive T cells. *Helicobacter* 2006;11:21-30.
- 31 Dubreuil JD, Giudice GD, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* interactions with host serum and extracellular matrix proteins: potential role in the infectious process. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002;66:617-29, table of contents.
- 32 Mégraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:85-91.
- 33 Bishop JR, Najjar F, Rubin LH, Guter SJ, Owley T, Mosconi MW, *et al.* Escitalopram pharmacogenetics: CYP2C19 relationships with dosing and clinical outcomes in autism spectrum disorder. *Pharmacogenet Genomics* 2015.
- 34 Ozdil B, Akkiz H, Bayram S, Bekar A, Akgöllü E, Sandikçi M. Influence of CYP2C19 functional polymorphism on *Helicobacter pylori* eradication. *Turk J Gastroenterol* 2010;21:23-8.
- 35 Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Ruffalo SM, Laine L. *Helicobacter pylori*-related disease: guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:1285-91.
- 36 Feldman M, Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *West J Med* 1993;159:555-9.
- 37 Marshall BJ. *Campylobacter pylori*: its link to gastritis and peptic ulcer disease. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 1:S87-93.
- 38 Vakil N. Rationale for a *Helicobacter pylori* Test and Treatment Strategy in Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:661-6.

- 39 Tan J, Wang Y, Sun X, Cui W, Ge J, Lin L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the development of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2015;349:364-71.
- 40 Konturek JW. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol* 2003;54 Suppl 3:23-41.
- 41 Borén T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993;262:1892-5.
- 42 Koehler CI, Mues MB, Dienes HP, Kriegsmann J, Schirmacher P, Odenthal M. *Helicobacter pylori* genotyping in gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma by multiplex PCR analyses of paraffin wax embedded tissues. *Mol Pathol* 2003;56:36-42.
- 43 Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:287-9.
- 44 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, *et al.* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- 45 Genta RM. The immunobiology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Semin Gastrointest Dis* 1997;8:2-11.
- 46 Kiesslich R, Goetz M, Vieth M, Galle PR, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:715-31.
- 47 Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamada T, Imanaka K, *et al.* A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006;38:819-24.
- 48 Hachem CY, Clarridge JE, Evans DG, Graham DY. Comparison of agar based media for primary isolation of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995;48:714-6.

49 Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:299-313.

50 Huijsdens XW, Linskens RK, Koppes J, Tang YL, Meuwissen SG, Vandenbroucke-Grauls CM, *et al.* Detection of *Helicobacter* species DNA by quantitative PCR in the gastrointestinal tract of healthy individuals and of patients with inflammatory bowel disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;41:79-84.

51 Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:853-62.

52 Zúñiga-Noriega JR, Bosques-Padilla FJ, Pérez-Pérez GI, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado Garza HJ, *et al.* Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in different clinical presentations. *Arch Med Res* 2006;37:123-8.

53 Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:325-34.

54 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.

55 O'Connor A, O'Moráin C. *Helicobacter pylori* infection in Europe: current perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:541-8.

56 Cavallaro LG, Egan B, O'Morain C, Di Mario F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11 Suppl 1:36-9.

57 Uygun A, Kadayifci A, Safali M, Ilgan S, Bagci S. The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis* 2007;8:211-5.

58 Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Safali M, Ilgan S, Karaeren N. Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-

day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* 2008;30:528-34.

59 Aihara T, Nakamura E, Amagase K, Tomita K, Fujishita T, Furutani K, *et al.* Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacol Ther* 2003;98:109-27.

60 Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:132-9.

61 Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000;118:S9-31.

62 Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997;17:22-37.

63 Emir F, Özden A. Genetik Polimorfizm ve Polimorfizm Çalışmaları. Ankara. *Güncel Gastroenteroloji Mart* 2006:24–27.

64 Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. 2007: 81–90.

65 Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 2007;8:1199-210.

66 Furuta T, Shirai N, Watanabe F, Honda S, Takeuchi K, Iida T, *et al.* Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:453-60.

67 Furuta K, Adachi K, Ohara S, Morita T, Tanimura T, Koshino K, *et al.* Relationship between the acid-inhibitory effects of two proton pump inhibitors and CYP2C19 genotype in Japanese subjects: a randomized two-way crossover study. *J Int Med Res* 2010;38:1473-83.

- 68 Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol* 2014;20:6400-11.
- 69 Belpaire FM ve Bogaert MG. (1996) Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions, *Acta Clin Belg.* 51(4), 254-60.
- 70 Bhupinder SK. (2007) Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update, *Indian Journal of Medical Sciences.* 61(2), 102-116.
- 71 Lewis DF, Pratt JM. The P450 catalytic cycle and oxygenation mechanism. *Drug Metab Rev* 1998;30:739-86.
- 72 Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, *et al.* P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1-42.
- 73 Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006;58:521-90.
- 74 Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta* 2007;1770:489-94.
- 75 Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:269-96.
- 76 Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:689-723.
- 77 Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:271-9.
- 78 Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:349-55.
- 79 Ablin J, Cabili S, Eldor A, Lagziel A, Peretz H. Warfarin therapy is feasible in CYP2C9*3 homozygous patients. *Eur J Intern Med* 2004;15:22-7.

80 De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994;46:594-8.

81 de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994;269:15419-22.

82 Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* 2000;61:174-83.

83 Ferguson RJ, De Morais SM, Benhamou S, Bouchardy C, Blaisdell J, Ibeanu G, *et al.* A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:356-61.

84 Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM, *et al.* Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 1997;7:59-64.

85 Basci NE, Bozkurt A, Kortunay S, Isimer A, Sayal A, Kayaalp SO. Proguanil metabolism in relation to S-mephenytoin oxidation in a Turkish population. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:771-3.

86 Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schröder T, *et al.* Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:185-92.

87 Gumus E, Karaca O, Babaoglu MO, Baysoy G, Balamtekin N, Demir H, *et al.* Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype-phenotype correlation in childhood. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:629-36.

88 Blaisdell J, Mohrenweiser H, Jackson J, Ferguson S, Coulter S, Chanas B, *et al.* Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19. *Pharmacogenetics* 2002;12:703-11.

89 Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, Blaisdell J, Wang W, Jiang CH, *et al.* Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:604-9.

90 Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, Refsum H, Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:322-7.

91 Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, *et al.* A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103-13.

92 Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93-109.

93 Saitoh T, Otsuka H, Kawasaki T, Endo H, Iga D, Tomimatsu M, *et al.* Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology* 2009;56:703-6.

94 Kawabata H, Habu Y, Tomioka H, Kutsumi H, Kobayashi M, Oyasu K, *et al.* Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:259-64.

95 Furuta T, Sagehashi Y, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Kodaira M, *et al.* Influence of CYP2C19 polymorphism and *Helicobacter pylori* genotype determined from gastric tissue samples on response to triple therapy for H pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:564-73.

96 Serrano D, Torrado S, Torrado-Santiago S, Gisbert JP. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/- pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing *Helicobacter pylori* treatments. *Curr Drug Metab* 2012;13:1303-12.

- 97 Lee SB, Park SJ, Ryu JK, Lee JK, Kim HJ, Bae JS, *et al.* Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:468-75.
- 98 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;56:772-81.
- 99 Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013;8:e62162.
- 100 Kang JM, Kim N, Lee DH, Park YS, Kim JS, Chang IJ, *et al.* Effect of the CYP2C19 polymorphism on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by 7-day triple therapy with regular proton pump inhibitor dosage. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1287-91.
- 101 Lee JY, Kim N, Kim MS, Choi YJ, Lee JW, Yoon H, *et al.* Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. *Dig Dis Sci* 2014;59:1235-43.
- 102 Yang JC, Yang YF, Uang YS, Lin CJ, Wang TH. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the role of CYP2C19 genotypes in short-term rabeprazole-based triple therapy against *Helicobacter pylori*. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:503-10.
- 103 Lee JH, Jung HY, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH. The Influence of CYP2C19 Polymorphism on Eradication of *Helicobacter pylori*: A Prospective Randomized Study of Lansoprazole and Rabeprazole. *Gut Liver* 2010;4:201-6.
- 104 Settin A, Abdalla AF, Al-Hussaini AS, El-Baz R, Galal A. Cure rate of *Helicobacter pylori* infection in Egyptian children related to CYP2C19 gene polymorphism. *Indian J Gastroenterol* 2014;33:330-5.

- 105 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
- 106 Aydemir S, Üstundağ Y, Bayraktaroğlu T, Ve Ark. Helicobacter Pylori İçin Tedavi Almış Dispeptik Şikayetleri Olan Hastalarda Helicobacter Pylori Prevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2004; 3 (1): 20-23.
- 107 Dickson EJ, Stuart RC. Genetics of response to proton pump inhibitor therapy: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics* 2003;3:303-15.
- 108 Çelebi A. The prevalence of CYP2C19 mutations in Turkish patients with dyspepsia and influence on H. pylori eradication therapy. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:805-6.
- 109 Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, *et al.* Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:532-41.
- 110 Pan X, Li Y, Qiu Y, Tang Q, Qian B, Yao L, *et al.* Efficacy and tolerability of first-line triple therapy with levofloxacin and amoxicillin plus esomeprazole or rabeprazole for the eradication of Helicobacter pylori infection and the effect of CYP2C19 genotype: a 1-week, randomized, open-label study in Chinese adults. *Clin Ther* 2010;32:2003-11.
- 111 Prasertpetmanee S, Mahachai V, Vilaichone RK. Improved efficacy of proton pump inhibitor - amoxicillin - clarithromycin triple therapy for Helicobacter pylori eradication in low clarithromycin resistance areas or for tailored therapy. *Helicobacter* 2013;18:270-3.

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 20/05/2015
TOPLANTI NO : 2015/02

KARARLAR :

- 8- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2014-169-04/11 Protokol no'lu "CYP2C19 Mutasyonunun *Helicobacter pylori* Eradikasyon Başarısı Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı