



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

HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONU
ÖNCESİ VE SONRASI
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hasan DİLAVEROĞLU

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2017



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

**HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONU
ÖNCESİ VE SONRASI
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hasan DİLAVEROĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şafak ŞAHİN

TOKAT

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve birikimleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Faruk Kutlutürk'e olmak üzere, Doç. Dr. Türker Taşlıyurt'a, Doç. Dr. Özge Gümüşay'a, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kevser Demir'e, Yrd. Doç.Dr. Süheyla Kaya'ya, Doç. Dr. Abdullah Özgür Yeniova'ya, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kefeli'ye teşekkür ederim. Birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan Doç. Dr. Banu Öztürk'e, Yrd. Doç. Dr. Samed Rahatlı'ya, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Salih Akın'a ve Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken'e teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Şafak Şahin'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitiminde beraber çalıştığım başta asistan hekim arkadaşlarım olmak üzere, servis ve yoğun bakım hemşirelerimize teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en büyük katkı sahipleri, her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim. Hayatımın en zor anlarında yanımda olan, fedakarlık göstererek her koşulda beni destekleyen eşime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Dr. Hasan Dilaveroğlu

ÖZET

Helikobakter pilori (HP), insanlardaki en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyondur. Dünya nüfusunun yarısından fazlasını enfekte ettiği tahmin edilmektedir. Sık karşılaşılan bu enfeksiyon nedeniyle basit, kolay ulaşılabilen ve maliyeti ucuz tekniklerin tedavi başarısı ve takibinde kullanılması amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada HP eradikasyonu öncesi ve sonrası hematolojik parametreler karşılaştırıldı. Amacımız HP'nin eradikasyon tedavisi sonrası hematolojik parametrelerini inceleyerek, kolay ulaşılabilen, ucuz ve pratik bir yöntemle, tedavi başarısını gösterebilmektir. Özellikle NLR, PLR ve MPV gibi yeni gündeme gelen inflamasyon belirteçlerinin kullanılabilirliğini sorgulamaktır.

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine 2012-2017 yılları arasında başvuran, endoskopik biyopsi sonucu HP pozitif gelen hastalar retrospektif olarak tarandı. HP pozitif olan ve eradikasyon sonrası üre nefes testi (UNT) negatif olan 154 hasta alındı. Kontrol grubu olarak, aktif veya kronik hastalığı olmayan endoskopik biyopsi sonucu negatif 100 hasta alındı. Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreler değerlendirildi.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerden MPV anlamlı olarak artmış bulundu ($p < 0,001$). NLR, PLR gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p = 0,895$)($p = 0,603$). Hastaların gastrit şiddeti ile inflamasyon arasındaki ilişki incelendiğinde hematolojik parametreler istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sonuç olarak MPV, NLR ve PLR gibi belirteçlerin HP eradikasyonunun ve sistemik inflamasyonun gösterilmesinde kullanılabilmesi için daha temkinli olunmasını öneriyoruz. Bu konuda daha büyük hasta gruplarında prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pilori, MPV, NLR, PLR

ABSTRACT

Helicobacter pylori (HP) is the most common chronic bacterial infection in humans. It is estimated that infecting more than half of the world's population. Due to this common infection, a variety of studies are being carried out in order to use simple, easily accessible and inexpensive techniques for treatment success and follow-up.

Hematologic parameters before and after HP eradication were compared in this study. Our aim was to evaluate the hematological parameters of HP after eradication therapy and to demonstrate the success of treatment with an easily accessible, inexpensive and practical method. In particular, the question of the availability of new markers of inflammation, such as NLR, PLR and MPV.

Patients admitted to Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Health Research and Practice Hospital Internal Diseases clinic between 2012-2017, endoscopic biopsy result HP positive patients were retrospectively screened. 154 patients with HP positive and post eradication urea breath test (UNT) negative were included. As control group, 100 patients with endoscopic biopsy result negative or non-chronic disease were included. Hematological parameters before and after treatment were evaluated.

In our study, MPV was significantly increased before and after treatment ($p < 0.001$). NLR, PLR were not statistically significant between the groups ($p = 0,895$)($p = 0,603$). When the relationship between gastritis severity and inflammation was examined, hematological parameters were not statistically significant.

As a result, we recommend that markers such as MPV, NLR, and PLR be more cautious so that they can be used to demonstrate HP eradication and systemic inflammation. Prospective studies are needed in larger patient groups in this regard.

Keywords: *Helicobacter pylori*, MPV, NLR, PLR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET.....	IV
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLOLAR DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Helikobakter Piloni.....	3
2.1.1 Helikobakter Piloninin Özellikleri.....	3
2.1.2 Helikobakter Piloninin Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3 Patogenez	4
2.1.4 Helikobakter Piloni Virulans Faktörleri.....	5
2.1.4.1 Sitotoksin Aracılı Gen A (Cag A).....	6
2.1.4.2 Vakuolize Edici Sitotoksin A (VacA).....	6
2.1.4.3 DupA	7
2.1.5 Helikobakter Piloni Tanı Yöntemleri.....	7
2.1.5.1 Non-invaziv Testler	7
Serolojik Testler.....	7
Tükrük Ve İdrar Testleri	8
Üre Nefes Testi (UNT).....	8
13C-Kan Üre Testi.....	8

Gaita Antijen Testleri	9
Hızlı Gaita Antijen Testleri.....	9
2.1.5.2 İnvaziv Testler	9
Hızlı Üreaz Testi	10
Histoloji	10
Fırça Sitolojisi	11
Moleküler Testler	12
2.1.6. Helikobakter Piloni ve İlişkili Hastalıklar.....	12
2.1.6.1. Gastrit	12
2.1.6.2. Fonksiyonel Dispepsi.....	13
2.1.6.3 Peptik Ülser	13
2.1.6.4.Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)	14
2.1.6.5. Mide Kanseri.....	15
2.1.6.6. MALT Lenfoması	15
2.1.7. Helikobakter Piloni Tedavisi.....	16
2.1.7.1 Tedavide Kullanılan İlaçlar.....	18
Klaritromisin.....	18
Amoksisilin	18
Metronidazol.....	19
Tetrasiklin	19

Levofloksasin.....	19
Proton Pompa İnhibitörleri(PPI).....	20
Kolloidal Bizmut Bileşikleri.....	20
2.1.7.2. Tedavi Rejimleri	20
2.2 Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı ve MPV Klinik Kullanımı...23	
2.2.1 Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR).....	23
2.2.2. MPV (Mean Platelet Volüm) Klinik Kullanımı.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	35
KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

HP : Helikobakter Piloni

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PPI : Proton Pompa İnhibitörü

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PLR: Platelet/Lenfosit Oranı

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

UNT: Üre Nefes Testi

WBC: Beyaz Küre Sayısı

RDW: Kırmızı Küre Dağılım Genişliği

Vac A : Vakuol Yapıcı Sitotoksin A

Cag A : Sitotoksin İlişkili Gen A

ELIZA: Enzim İlişkili İmmunoassay Test

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

ÜGE: Üst Gastrointestinal Endoskopi

CO2 : Karbondioksit

MALT : Mukoza İle İlişkili Lenfoid Doku

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: Ribo Nükleik Asit

Peptik ülser : Gastrik ve/veya Duodenal Ülser

NSAIİ : Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç

GÖRH : Gastroözofageal Reflü Hastalığı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

ITP :İmmun Trombositopenik Purpura

SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assasment

APACHE 2: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation 2

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

CRP: C-Reaktif Protein

KAH: Koroner Arter Hastalığı

RA: Romatoid Artrit

AS: Ankilozan Spondilit

HSP: Henoch-Schönlein Purpurası

Bab-A: Blood group antigen binding adhezin A

DM: Diyabetes Mellitus

SLE: Sistemik lupus eritamatozus

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1: Yüksek Klaritromisin Direncinde Tedavi 22
- Şekil 2: MPV'nin kontrol grubu, tedavi öncesi ve sonrası grubun karşılaştırılması . 28
- Şekil 3: MCV'nin kontrol grubu, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması 29



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Dünya genelinde HP prevalansı	4
Tablo 2: HP eradikasyon endikasyonları (WGO-OMGE).....	17
Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	26
Tablo 4: Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	26
Tablo 5: Demografik Veriler	27
Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması	30
Tablo 7: Kontrol grubu ve hasta (tedavi öncesi) grubun karşılaştırılması.....	30
Tablo 8: Kontrol grubu ve hasta(tedavi sonrası) grubun karşılaştırılması.....	31
Tablo 9: Hastalarda inflamasyon şiddeti ile hematolojik parametrelerin ilişkisi	32
Tablo 10: Hastalarda aktivite şiddeti ile hematolojik parametrelerin ilişkisi	33
Tablo 11: Hastalarda atrofi ile hematolojik parametrelerin ilişkisi.....	33
Tablo 12: Hastalarda intestinal metaplazi ile hematolojik parametrelerin ilişkisi	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter pilori (HP); gram negatif, mikroaerofilik, spiral şekilli ve hareketli bir mikroorganizmadır. Dünya nüfusunun %50-90'ının bu mikroorganizma ile enfekte olduğu tahmin edilmekte ve çocukluk çağında karşılaşıldığı düşünülmektedir (1). Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda enfekte olma oranı yüksek olup, enfekte olanların tamamında gastrit oluşur. Düşük hijyenik ortamlarda yaşayan bireylerde HP enfeksiyonunun daha sık görülmesi fekal-oral yolla bulaş ihtimalini desteklemektedir. HP ile enfekte kişiler genellikle asemptomatik olup %10-20'sinde peptik ülser, asemptomatik kronik gastrit ve kronik dispepsi görülür. Enfekte kişilerin mide kanseri olma riski %0.1-1, mide lenfoması olma riski %0.01-0.1'dir (2).

HP tanısı için en değerli yöntem endoskopik biyopsi ve biyopsi kültürüdür (3). Endoskopik biyopsi örneklerinden yapılan kültür ve histopatolojik incelemelerle bakterinin gösterilmesi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve üreaz testleri gibi invaziv metotlarının yanında üre nefes testi ve serolojik testler gibi noninvaziv yöntemler de tanıda kullanılmaktadır(4, 5)

HP enfeksiyonu tedavisinde ilk Maastricht konferansında kabul gören üçlü tedavi proton pompa inhibitörü (PPI), klaritromisin ve amoksisilin/metronidazol tedavilerini içermektedir. Ancak yapılan son çalışmalar da bu kombinasyon tedavisi etkinliğini kaybettiği ve tedavi sonrası maksimum %70 kür sağladığı gösterilmiştir (6). Klaritromisin direnci düşük olan toplumlarda HP eradikasyonunda ilk basamak olarak klaritromisin içeren üçlü tedavi rejimi önerilirken, direncin %15 üzerinde olan toplumlarda bizmut'lu 4'lü tedavi rejimi önerilmektedir (7).

Eradikasyon tedavi başarısı değerlendirilirken non invaziv testlerden olan üre nefes testi (UNT) ve monoklonal gaita antijen testi önerilmektedir. UNT atrofik gastriti olan hastalarda yanlış pozitif olabilir. Antisekretuar tedavi, antibiyotik ve PPI alanlarda yanlış negatiflik görülebilir (8). Ayrıca UNT'nin gebelerde ve çocuklarda kullanımı ile ilgili kaygılar vardır (9). UNT ile HP eradikasyonunu

değerlendirmek için tedavi sonrası en az 4 hafta, monoklonal gaita antijen testinde ise 6 hafta beklemek gerekmektedir (6).

Tam kan sayımı ile elde edilebilen nörofillerin lenfositlere oranı (NLR) ve trombositlerin lenfositlere oranı (PLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) parametreleri sistemik inflamatuvar yanıtın belirteçleridir. MPV, trombosit sayısı ve aktivitesi hakkında bilgi vermekle birlikte, sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı durumlarda değişkenlik gösterir(10).

HP, açıklanamayan demir eksikliği anemisi (DEA) , idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) ve vitamin B12 eksikliği gibi gastrointestinal dışı hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (6). ITP'li hastalarda HP eradikasyon tedavisi verilmesinden sonra platelet sayılarının arttığı gösterilmiştir (11).

Bu çalışmamızda HP eradikasyonu yapılan hastalarda, tedavi öesi ve sonrası hematolojik parametreleri karşılaştırıldı. Amacımız sadece hemogram ile bakılabilen, pratik ve kolay ulaşılabilir olan bu parametrelerin, HP eradikasyonunu göstermede başarısını görmek ve kullanılabilirliğini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Helikobakter Piloni

2.1.1 Helikobakter Piloninin Özellikleri

HP, gram negatif, spiral şeklinde, çok sayıda flagellası olan, hareketli bir bakteridir. HP mikroaerofilik olup, üreaz, katalaz ve oksidaz enzimlerini içermektedir. Kanlı agarda spor oluşturmaz. Dokudan hazırlanan preparatlarda HP'nin tipik özellikleri gözlenirken, besiyerinden hazırlanan yaymalarda ince çomaklar halinde gözlenir. Bakteri çevresel ve fiziki olumsuzluklar, aynı zamanda antibiyotikler veya kimyasal dezenfektanlar karşısında kendini basilden kokoid forma dönüştürür. Bu formda bakteri canlı ve metabolik yönden aktiftir fakat kültür ortamlarında çoğaltılmaz. Bu formun bakterinin kendini koruyarak çevreye adaptasyonunu sağladığı gösterilmiştir (12, 13).

Mide mukozası enfeksiyonlara karşı oldukça iyi bir savunma mekanizmasına sahiptir. HP ürettiği proteazlarla mide mukozasını modifiye ederek mide asidinin etkisini azaltır. Üreaz enzimi ile amonyak oluşturarak hem mide asidini tamponlar hemde mukozanın bütünlüğünü bozarlar. Aside dirençte üreaz enzimi dışında hücre duvarındaki proteinlerin değişimleri de rol oynar. HP, mide asidinden kaçmasının yanı sıra, epitelyal hücrelere tutunarak immün sistemden kaçmakta ve mide mukus tabakasının içine yerleşerek kolonize olmaktadır (14).

2.1.2 Helikobakter Piloninin Epidemiyolojisi

HP, bilinen en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir (15). Birçok ülkede, yaşam standartlarının artmasına bağlı olarak HP enfeksiyon insidansı azalmaktadır. Buna rağmen dünyada 4.4 milyar kişinin HP ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Çoğu bölgede yayılımın ana mekanizması aile içi bulaştır. Gelişmekte olan ülkelerin

çoğunda bulaş yüksektir ve genellikle sosyoekonomik durum ve hijyen seviyeleri ile ilgilidir.

En yüksek prevalansa sahip bölgeler Afrika, Güney Amerika ve Batı Asya'dır. En düşük HP prevalansına sahip bölgeler ise Okyanusya, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'dır (16). Dünya genelindeki HP prevalansı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Dünya genelinde HP prevalansı

Nijerya	% 87.7
Brezilya	% 71.2
İran	% 59.0
Japonya	% 51.7
İsviçre	% 18.9
Kanada	% 38.0
Türkiye	% 77.2

2.1.3 Patogenez

Mide mukozası bakteriyel enfeksiyonlara karşı iyi korunmasına rağmen HP virulans faktörleri ile mukozada kolonize olur. Üreaz enzimi ile üreyi hidrolize ederek kendisine alkalen bir ortam oluşturur ve böylece kendisini gastrik asitten korur. Bakteriyel membran proteinleri ile epitelyal hücrelere tutunarak kendisini asitten korur (17). HP'nin mide epitel hücrelerine yapışmasını sağlayan adezin molekülleri tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanan Bab-A (blood group antigen binding adhezin A) proteinidir. Bakterinin ürettiği müsinaz enzimi ile mukus tabakasını eritir, doku hasarı neticesinde açığa çıkan fosfolipaz A2 de mukus tabakası altındaki fosfolipit yapıyı yıkarak bakterinin epitel ile temasını sağlar (18).

Bakterinin yapıştığı bölgelerde mikrovilluslar kaybolmakta, bakteriyel sitotoksik faktörler epitel yıkımına yol açmakta ve ortaya çıkan ürünler inflamasyonu başlatmaktadır (19). Üreaz ile oluşan amonyum asidik ortamı alkali ortama çevirmenin yanında epitel hücrelerinin solunum ve enerji metabolizmasını bozmaktadır. İnflamasyon bölgesine gelen nötrofillerin miyeloperoksidaz aktivitesi sonucunda açığa çıkan monoklaraminde epitel hücrelerine toksik etkilidir.

HP ile enfekte mide mukozası incelendiğinde nötrofiller, T ve B lenfositleri, plazma hücreleri ve makrofajlar görülür. İnterlökin-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , interferon- γ gibi sitokinlerin düzeyi artar. IL-8 nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi mevcuttur. Sitotoksin Aracılı Gen A (Cag A) pozitif suşlarda daha güçlü IL-8 yanıtı olur. Sonuç olarak hem bakterinin virulans faktörleri hem de epitelyal faktörler aracılığıyla mukozada lokal immünolojik yanıt ve inflamatuvar yanıt oluşur. Oluşan yanıtta rağmen mukus tabakası içindeki bakteriler eradike edilemez fakat ciddi doku hasarı oluşur. Oluşan doku hasarı ile hücre yenilenmesi ve apoptozis artmaktadır. Vakuolize Edici Sitotoksin A (VacA) ekzotoksini de mitokondrial membrana etki ederek apoptozizi indükler (20).

HP ile enfekte kişilerin tamamında gastrit oluşur. Bunların %15-20'sinde peptik ülser, %1-3'ünde mide kanseri, %0.1'inde mide lenfoması gelişir. Tüm enfekte kişilerde aynı patolojiler gelişmez. Burada kişiye ait genetik, immünolojik faktörler, beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol gibi alışkanlıklar, vitamin ve element eksiklikleri, çevresel faktörler ve bakteriye ait patojenik özelliklerin rolü olduğu düşünülmektedir (21).

2.1.4 Helikobakter Piloni Virulans Faktörleri

HP enfeksiyonu nedeniyle oluşan hastalıklar bakterinin virulans faktörlerine bağlanmıştır. Bu virülans faktörlerine sahip suşlar, daha ciddi klinik bulgulara sahip hastalardan daha sık izole edilmektedir. HP virülans faktörleri mukozal inflamasyon yoluyla gastroduodenal hastalıkların gelişiminde kaçınılmaz bir rol oynamaktadır (22). Tüm HP suşlarının, bakteri kolonizasyonunda kritik bir role sahip oldukları

için, flagella ve üreaz enzimi gibi birkaç virülans faktörüne sahip oldukları gösterilmiştir. Üreaz enzimi mide mukozasında primer bakteri kolonizasyonu oluşturmak için gereklidir. HP flagellası midede asidine maruz kalmayı önlemek için gastrik mukoza tabakasına hızlı bir şekilde nüfuz etme yeteneği sağlar (23). Buna ek olarak, babA2, iceA1 ve sabA gibi bazı adezyon faktörleri çoğunlukla HP suşlarında bulunur ve bu faktörler, bakterinin epitel hücrelerine düzgün şekilde tutturulmasına ve benzersiz bir virülans faktörü olarak görev yapmasına yardımcı olur (24).

2.1.4.1 Sitotoksin Aracılı Gen A (Cag A)

CagA, cag patojenite adasının (PAI) ucunda bulunur. Bu 39 kb'lik bölge bakterinin bilinmeyen bir bölgesinden yatay olarak aktarılmaktadır. "Patojenite adaları", aktin polimerizasyonu ve konak hücre proteini fosforilasyonu yoluyla hücre iskelet sisteminin yeniden düzenlenmesine neden olan sinyal iletim kaskadlarında katkıda bulunan cagA kodlayıcı proteinleri içerir. HP izolatları cagA negatif ve cagA pozitif olarak iki türe tanımlanır. CagA için bir virülans faktörünün sayılması, Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) motiflerinde polimorfizm üzerine kurulu bir başka sınıflandırmaya ihtiyaç duyar. CagA pozitif suşlarda, bir tirozin fosforilasyon bölgesi içeren EPIYA motifleri içeren bir bölge vardır(23). CagA pozitif suşlarda daha fazla IL-8 üretilimi olur ve buna bağlı olarak mukozada daha fazla epitel hasarı ve yoğun lökosit infiltrasyonu olur. Peptik ülser ve mide kanserine neden olan sitokinler CagA pozitif suşlarda daha yoğun olarak salgılanmaktadır(25).

2.1.4.2 Vakuolize Edici Sitotoksin A (VacA)

VacA, HP'nin en kapsamlı olarak araştırılan virülans faktörüdür. Hemen hemen tüm HP suşlarının, membranda kanal oluşturan protein VacA'yı kodlayan işlevsel bir VacA geni vardır (26). VacA mide epitel hücrelerinde delikler açarak, hücrenin geçirgenliğini artırır, üre ve anyonların hücreden salınmasını sağlar. VacA hücre sitozolüne girerek mitokondriyal membranı kendine hedef seçer ve sitokrom C ortaya çıkararak apoptozisi uyarır. Mide asit sekresyonunu azaltarak mide kanseri ihtimalini artırabilir (27).

2.1.4.3 DupA

İlk kez 2005 yılında HP genomunun plastisite bölgesinde tanımlanmıştır. Lu ve ark. bu bölgeyi incelemiş ve duodenum ülseri hastalıkları için bir risk faktörü olan ilk kez jhp0917 ve jhp0918 genlerini kapsayan sürekli bir gen bildirmiştir. Buna göre, onlar jhp 0917-jhp 0918 genini dupA geni olarak adlandırdılar (28). HP kolonize bireylerin gastrik mukozasında artmış IL-8 ve dupA ekspresyon seviyeleri arasında bir ilişki bulunduğu yaygın olarak bildirilmiştir. Birçok çalışmada gastrik mukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonunun, dupA-pozitif HP hastalarında dupA-negatif suşu olan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmektedir (29). DupA geni ile ilgili çalışmalar mide kanserinden ziyade artmış duodenal ülser riski ile birlikteliğini göstermektedir.

2.1.5 Helikobakter Piloni Tanı Yöntemleri

HP tanısı için kullanılan testler endoskopi gerektirip gerektirmemesine göre invaziv ve non invazif testler olarak ikiye ayrılır. Testin seçimi, aktif enfeksiyon testlerinin doğruluğunu kısıtlayan klinik ortam, lokal bulunabilirlik ve ilaçların maliyeti ve kullanımı (ör. PPI'lar, bizmut veya antibiyotikler) üzerine değişebilir.

2.1.5.1 Non-invaziv Testler

Serolojik Testler

HP enfeksiyonları güçlü bir humoral yanıt ile ilişkilidir. HP'ye karşı serum IgG antikorlarının varlığı mevcut veya geçirilmiş enfeksiyonun güvenilir bir göstergesidir. Bununla birlikte, antikorların varlığı enfeksiyondan sonra uzun süre kalabilir; Bu nedenle, bir hastada pozitif bir serolojik test, aktif bir enfeksiyon varlığını kesin olarak göstermez. En yaygın kullanılan serolojik test ELISA' dır (30). Ticari olarak IgG, IgM ve IgA testleri mevcut olmasına rağmen, diğerlerinin genellikle güvenilirliği zayıf olduğu için sadece IgG testleri önerilir (31).

Tükrük Ve İdrar Testleri

Tükrük ve idrar kullanarak yapılan antikör testleri özellikle çocuklardan kolaylıkla elde edilmesi nedeniyle geliştirilmiştir. Fakat yapılan çalışmalar, tükürüğün IgG analizlerinin histoloji veya serum testi kadar hassas olmadığını göstermektedir. Yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Bu nedenle sadece farklı bir testi pozitif olan çocuklar HP ile enfekte kabul edilmelidir (32).

Üre Nefes Testi (UNT)

Üre nefes testi HP tanısı için seçilen noninvaziv testtir. Test, üreyi amonyak ve karbondioksit olarak ayıran HP'nin üreaz aktivitesine dayanmaktadır. Test karbon 14C radyoaktif izotop ile etiketli üre veya radyoaktif olmayan doğal olarak oluşan kararlı izotop 13C ile gerçekleştirilebilir. Karbonla işaretlenmiş üre, gastrik boşalmayı geciktirmek ve mukoza ile temas süresini uzatmak için genellikle oral olarak verilir. Test katı yiyeceklerden en az 1 saat aç olan hastaya uygulanır. Çocuklar veya hamile kadınlarda testin kullanımı için kaygılar vardır (9). UNT, aktif HP enfeksiyonlarının saptanması için yüksek duyarlılıkla (%95) ve özgüllükle (%95 ile %100) güçlü bir testtir. Yalancı pozitiflik atrofik gastritin yaygın olduğu ve sitrik asit içermeyen test kullanılan durumlar dışında nadirdir. Yanlış negatif sonuçlar antisekretuar tedavi, bizmut veya antibiyotikler kullananlarda ve üst gastrointestinal kanaması olan hastalarda görülebilir. Yanlış negatif sonuçların azaltılması için hastanın en az dört hafta antibiyotik, en az iki hafta PPI kullanmamış olması gerekir (8).

13C-Kan Üre Testi

13C-üre testinin kan versiyonu, HP enfeksiyonunun teşhisi için noninvaziv bir araç olarak FDA tarafından onaylanmıştır. Bu test 13C-üre alımından sonra başlangıçta ve 60 dakika sonra 13C kan düzeylerini ölçerek yapılır. Test %92 ile

%100 arasında mükemmel bir duyarlılık ve %96 ile %97 özgüllüğü göstermesine rağmen, klinik uygulamada kullanılmamaktadır (33).

Gaita Antijen Testleri

Midedeki HP gaita ile atılır. Mevcut enzim immünoassay ticari kitleri, HP protein antijenlerini, dışkının her ml'si için nanogram konsantrasyonunda saptayabildikleri gösterilmiştir. Poliklonal dışkı antijen testinin monoklonal antikoları kullanan testlere göre daha az duyarlı ve spesifik olduğu kanıtlanmıştır ve artık önerilmemektedir (8). Monoklonal antikolara dayanan dışkı antijen testleri için bildirilen duyarlılık ve özgüllük, üre nefes testininkilere benzer ve böylece testler birbirinin yerine kullanılabilir. Her iki testte de, HP enfeksiyonunun başlangıç tanısında ve tedaviyi takiben eradikasyonun teyit edilmesinde aynı önlemler alınmak zorundadır (34). Gaita antijen testinden iki hafta önce PPI tedavisini kesemeyen hastalar için, pozitif test sonuçları gerçek pozitif kabul edilirken, negatif sonuçlar yanlış negatifleri temsil edebilir ve PPI tedavisini durdurduktan iki hafta sonra tekrar test ile teyit edilmelidir. Şiddetli semptomları olan hastalar için, test sonucu etkilemeyen antasitler veya histamin-2 reseptör antagonistlerine izin verilir (35). HP antijenlerinin uzun süre eksekresyonu nedeniyle tedavi bitiminden sonraki 6 hafta sonrasına kadar testin ertelenmesi önerilmiştir.

Hızlı Gaita Antijen Testleri

Yapılan çalışmalarda %93 ve %95 tanı duyarlılığı ve %89 ve %87 özgüllükle bu testler yüksek doğruluk göstermiştir. Eradikasyon sonrası, bildirilen duyarlılık %94 ve %100 ve özgüllük %97 ve %91'dir (36).

2.1.5.2 İnvaziv Testler

İnvaziv testler tipik olarak üst gastrointestinal endoskopi (ÜGE) gerektirir. ÜGE üst gastrointestinal mukozanın doğrudan incelenmesine ve biyopsi örnekleri

alma fırsatı verdiğiinden epigastrik semptomların altın standardıdır. Gelişmiş ülkelerde daha sık kullanılmakla birlikte pahalı ve zaman alıcıdır. Ayrıca riskleri mevcuttur. Üst endoskopi alarm semptomları olan hastalarda ve Amerikan Gastroenteroloji Birliği'ne göre 55 yaş üstü kişilerde endikedir (37).

Hızlı Üreaz Testi

HP'nin üreaz enzimini içerdiği gerçeğine dayanmaktadır ve bu nedenle, üre amonyak ve CO₂'ye hidroliz edildiğinde ph değişimine dayanan bir kolorimetrik test kullanılarak enfeksiyonun varlığı kolaylıkla tanımlanabilir (38). Ucuz ve güvenilir bir testtir. Hızlı üreaz testlerinin duyarlılığı %90 ile %95 ve özgüllüğü %95 ile %100'dür (39). Gastrointestinal kanama, PPI, antibiyotik, bizmut içeren bileşikler kullanımı, atrofik gastrit veya diffüz intestinal metaplazi varlığı yanlış negatif teste neden olabilir.

Pozitif bir hızlı üreaz testi gastrik biyopside bakteri yüküne dayandığından, antrumdan ve korpustan doku örnekleri alırken, büyük forseps veya çoklu numunelerin kullanılması testin duyarlılığını artırır.

Yalancı pozitiflik beklenen bir durum değildir; Bununla birlikte, ağız florası üreaz üretebilir ve numuneleri kirletebilir (40).

Histoloji

Gastrik biyopsiler, gastrit varlığı ve tipi ile bağırsak metaplazisi, displazi, atrofi, MALT lenfoma veya gastrik kanser ile komplike olup olmadığı hakkında bilgi verir. Hematoksilin ve Eozin boyası gastrik morfolojiyi göstermesi açısından mükemmeldir fakat HP tespiti için yetersiz kalır ve bunun içinde modifiye Giemsa (%2 seyreltilmiş) gibi özel bir boya tavsiye edilmektedir.

Helikobakter pilori midede özellikle antral bölgede bulunmaktadır. Biyopsi alınırken öncelikle antrumdan multipl biyopsi alınmalı sonrasında korpustan da

biyopsi alınmalıdır. Histolojik değerlendirme bakteriyi göstermesinin yanında malign ve premalign lezyonların gösterilmesinde de yardımcıdır (41).

Histopatolojik testin HP'yi göstermede duyarlılığı %93-99, özgünlüğü %95-99' dur (42). Histolojinin yüksek hassasiyetine rağmen, örnekleme, tutma ve doku numunelerinin işlenmesi ve patologlar arasındaki gözlemciler arası değişkenlik ile ilgili sorunlar sonuçları etkileyebilir (43).

Fırça Sitolojisi

Mukozal yüzey bir endoskopik ya da ağız yoluyla yutulan fırça kullanılarak örneklendirilir ve daha sonra organizmalar ve HP için boyanır. Fırça sitolojisinde sensitivite %95 ile %98 ve spesifitesi %96 bildirilmiştir (44).

Kültür

HP için kültür altın standarttır. Bununla birlikte, HP için rutin kültür yaygın değildir ve daha da önemlisi, mide örnekleri elde etmek için invaziv bir yöntem gerektirir.

HP, koloni morfolojisi, hücre morfolojisi, gram boyaması ve katalaz, üreaz ve oksidaz pozitif biyokimyasal reaksiyonlar temelinde tanımlanır. Deneyimli laboratuvarlar %90 ile %95 başarı elde etmektedir (45). Bakterinin üremesi optimal 37°C'de, %10 CO₂, %5 O₂ değerlerinde olmaktadır. Kültür tanıda altın standart olmasına rağmen işlemin teknik olarak zor ve pahalı olması nedeniyle kullanımı azdır (46).

Helikobakter pilorinin başarılı bir şekilde izole edilmesi için, biri antrumdan diğeri korpusdan olmak üzere en az iki örneğin alınması, uygun ortamın kullanılması ve yeterli tecrübeye sahip ekibe sahip olmayı gerektirir. Yüksek özgüllüğe rağmen, duyarlılık oranları %77-%100 arasında değişmektedir (41).

Moleküler Testler

HP'yi saptamak, antibiyotik duyarlılığını değerlendirmek veya varsayılan virülans faktörlerinin varlığını değerlendirmek için PCR, in situ hibridizasyon ve gerçek zamanlı PCR kullanılmıştır. HP enfeksiyonunun teşhisinde, biyotinlenmiş proplarla in situ hibridizasyon kullanılarak duyarlılık ve özgüllüğün %95 ile %100 olduğu bildirilmiştir (47). Amplifikasyon için hedefler, genomik DNA, 16S rRNA, üreA, üreB, üreC, fiaA, CagA, VacA ve ısı şok proteini'dir (48). PCR, tanı için rutin olarak kullanılmamaktadır çünkü özgüllük önemli bir sorun olarak kalmıştır ve yanlış pozitiflikler muhtemelen henüz kültürlenmemiş ağız florası ile ilişkilidir.

2.1.6. Helikobakter Piloni ve İlişkili Hastalıklar

HP kolonizasyonu her insanda mutlak gastrite neden olsada her bireyde semptomatik hastalık yapmayabilir. Burada hastalığın gelişme riski bakterinin virülansına, konağa ve çevresel faktörlere göre değişir. Enfekte kişilerde peptik ülser gelişme riski %10-20 iken, mide kanseri gelişme riski %1-2' dir (49).

HP, gastrit, peptik ülser, dispepsi, hipertrofik gastropati, MALT-lenfoma, gastrik karsinoma ilişkili olduğu hastalıklardır (50).

2.1.6.1. Gastrit

HP ile enfekte tüm kişilerde gastrit mevcuttur. Akut gastrit, bakterinin alınmasından sonra dispepsi, bulantı gibi semptomlarla ilişkilidir. Akut gastrit tüm mideyi etkiler ve asit salgılamında kayıp olur. Lamina propria ve epitel içine nötrofil infiltrasyonu olur. Nötrofillerin aktivasyonuna bağlı olarak reaktif oksijen radikalleri oluşur ve hasar meydana gelir. Nötrofillerin yerine lökositlerin geçmesiyle akut faz yerini kronik gastrite bırakır.

Kronik gastrit, antrum predominant, korpusa predominant veya yaygın(pangastrit veya multifokal gastrit) olabilir. Antrum gastritinde asit sekresyonu

genellikle bozulmadan kalır ve helikobakter pilori kolonizasyonu antruma sınırlıdır (51). Antral gastritte duodenal ülser gelişimi daha sık görülürken, korpus gastritinde gastrik ülser, metaplazi ve adenokarsinoma gelişmesi daha fazladır (52). Diffuz gastriti olan hastalarda bozulmuş asit sekresyonu vardır ve bu hastalarda helikobakter pilori korpusda kolonize olur. Antral gastriti olan hastalarda da proton pompa inhibitörlerinin kullanımına bağlı kronik asit sekresyonunun baskılanması pangastrite gidişe neden olabilir (51). Antrum baskın gastritte duodenal ülser gelişmesi, kanser riskini arttırmaktadır (53).

2.1.6.2. Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi, mide ve üst abdomene bağlı olarak oluşan ağrıdır. Dispepsi daha çok semptomların bir arada olduğu, yapısal bozukluk olmayan durumdur. Çabuk doyma, şişkinlik, geğirme hissi, epigastrik ağrı, huzursuzluk, bulantı ve kusma başlıca semptomlardır. HP ile dispepsinin ilişkisi net değildir. Gelişmiş ülkelerde fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda HP görülme sıklığı kontrollere göre daha fazladır. Fakat gelişmekte olan ülkelerde HP pozitiflik oranı %85'lere kadar çıktığından kontrollere göre fark kalmamaktadır. Etyopatogenezi net olarak açıklanamazsa bazı çalışmalar, fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda %20-25 oranında HP'nin neden olduğunu göstermektedir. Bu grup hastalarda eradikasyon tedavisinden yararlanılmaktadır (54).

2.1.6.3 Peptik Ülser

Gastrik ve duodenal ülserler genel olarak peptik ülser olarak tanımlanır. Peptik ülser, muskularis mukoza tabakasında en az 0.5 cm çapında mukozal defektler olarak tanımlanır. Gastrik ülserler çoğunlukla midenin küçük kurvaturu boyunca, özellikle de korpustan antral mukoza geçişinde görülmektedir (55). Duodenal ülser genellikle mide asidine en çok maruz kalan bölge olan bulbusda görülür. Özellikle duodenal ülserler 20 ile 50 yaş arasında görülürken, gastrik ülser ağırlıklı olarak 40 yaşın üzerindeki kişilerde görülür.

Hem gastrik hem de duodenal ülser, HP ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. HP'nin keşfinden sonra ilk on yıl içinde dünyanın her yerinden gelen ilk raporlarda, duodenal ülserlerin yaklaşık %95'i ve gastrik ülserlerin %85'i HP enfeksiyonu varlığında meydana geldi (56). Birkaç kohort araştırması, HP pozitif kişilerde yaşam boyu peptik ülser riskinin HP negatif kişilere göre 3 ile 10 kat fazla olduğunu göstermiştir (57). HP pozitif kişilerin uzun süreli takibinde %10-15'inde peptik ülser gelişmiştir (58). HP eradikasyon rejimlerinin uygulanması sonrasında tekrarlayan ülser riskinin azalması, HP ve peptik ülser arasında ilişkiyi göstermesi bakımından önemlidir (59). HP eradikasyon tedavisinden sonra ortaya çıkan nüks ülserler, direçli veya yenilenmiş HP enfeksiyonu, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAII)'ın kullanımı veya idiyopatik ülser hastalığından kaynaklanabilir.

HP varlığında ülser gelişimi, çeşitli konakçı ve bakteriyel faktörlerden etkilenir. Ülserler çoğunlukla mukozal inflamasyonun en şiddetli olduğu bölgelerde görülür. Asit üretiminde azalma olanlarda, genellikle gastrik ülser hastalığına yol açan korpus ve antrum arasındaki gastrik geçiş zonu olur. Asit üretimi artmış ise, inflamasyon genellikle distal midede ve proksimal duodenumda bulunur, buda pilorik ve duodenal ülsere neden olur (55).

2.1.6.4. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)

GÖRH'nın HP kolonizasyonundan bağımsız olarak, yani HP pozitif ve HP negatif deneklerde aynı sıklık ve şiddette ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu görüş, GÖRH hastalarında HP prevalansının kontrollerinkine benzer olduğunu düşündüren kesitsel gözlemlere dayanmaktadır (60). Bununla birlikte, ileri çalışmalar, HP'nin GÖRH gelişimine karşı koruma sağlayabileceğini ve bu nedenle konakçıların yararına olacağını önermektedir. Yeni ortaya çıkan bu kavram, GÖRH hastalarında HP prevalansının düşük olması, HP eradikasyonu sonrası GÖRH'nın artmış insidansı ve HP kaynaklı korpus gastritinin asit salınımının azalmış olmasından dolayı farkedilmiştir (61).

2.1.6.5. Mide Kanseri

Kronik HP enfeksiyonuna bağlı midede gastrik bezlerin zarar görmesiyle birlikte, gastrik mukozanın yapısı değişir ve bu bezlerin yerini fibröz doku ile intestinal tip epitel alır. Bu intestinal metaplazi ve atrofik gastrit sürecidir. Bu durum HP ile enfekte kişilerin yaklaşık yarısında görölmektedir (62). Asit üretiminin tutulduğu bölgelerde atrofik gastrite gidiş riski daha fazladır (63). Gastrik bezlerin kaybı ve intestinal metaplazi alanları zamanla multifokal olarak artar, atrofi derecesine ve ciddiyetine bağlı olarak mide kanseri 5 ile 90 kat arasında artar (64).

HP'nin atrofi ve metaplazi dizisi yoluyla gastrik kanser gelişimi riskini arttırdığına dair kanıtlar, HP pozitif kişilerin, enfekte olmayan kontrollerden daha sık geliştirdikleri çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (65). Bu bulgular neticesinde, HP kolonizasyonun mide kanseri riskini yaklaşık 10 kat arttırdığını ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından sınıf 1 kanserojen olarak tanımlamıştır (66). HP varlığında atrofi ve kanserin gelişme riski, kronik inflamatuvar cevabın ciddiyetini etkileyen konakçı ve bakteriyel faktörlerle ilişkilidir. Örneğin, cag-A pozitif suşlarla enfekte olanlarda genetik yatkınlığa bağlı artmış IL-1 üretimine bağlı kanser riski artmıştır (67). Batı ölkelerinde HP ile enfekte olanlarda %1-2 oranında gastrik kanser gelişebileceği beklenmektedir. Son 10 yılda batıda mide kanseri görölmesi azalmasına rağmen hala dünyada 4. sık görölen kanserdir. Bunun nedeni Doğu Asya ve Güney Amerika bölgelerinde artan oranlardır (68). Mide kanseri insidansı artmasına bağlı olarak birçok araştırma HP eradikasyonunun kanser önleyici etkisine odaklanmaktadır. Birçok plasebo kontrollü çalışma HP eradikasyonun prekanseröz lezyonların ilerlemesini durdurabileceğini ve hatta bir dereceye kadar atrofiyi gerilemesini başlattığını bildirmiştir (69-71).

2.1.6.6. MALT Lenfoması

Mide mukozası normalde lenfoid doku bulunmamakla birlikte, HP ile kolonizasyon sonrası antijen uyarısına bağlı olarak ortaya çıkar. Nadir durumlarda, B hücrelerinin monoklonal bir popölasyonu bu dokudan ortaya çıkabilir ve çoğalarak

bir MALT lenfoması oluşturabilir. MALT lenfoma hastalarının büyük bir kısmında HP pozitifdir (72). Tüm HP pozitif hastalarda MALT lenfoma gelişmemektedir, bu oran %1'den azdır (73). Hastalığın tanısı hücrelerin histolojik olarak klonalitenin gösterilmesi ile koyulur.

MALT lenfomalar histolojik olarak düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki gruba ayrılır. Düşük dereceli olanlar mukoza ve submukozaya sınırlıdır. Tedavisiz yıllarca progresyon göstermeyebilir. HP antijeni ile MALT lenfomalarda progresyon gösterilmiştir fakat enfeksiyonun MALT lenfomaya geçişi tam olarak açıklanmış değildir (74). Mideye sınırlı evre 1E MALT lenfoma hastalarında HP eradikasyonu ile tam remisyon bildirilen çalışmalar mevcuttur (75). HP eradikasyonunun tedavisine yanıt için en önemli göstergelerden biri t(11;18) (q21;q21) translokasyonudur. Bu translokasyona sahip MALT lenfoma hastalarında eradikasyon tedavisine yanıt nadiren olmakla birlikte, genellikle hiç yoktur (76).

2.1.7. Helikobakter Piloni Tedavisi

HP tedavisindeki hedef organizmanın eradike edilmesidir. Günümüzde bakterinin ilaçlara karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları nedeniyle eradikasyon başarıları bölgelere göre değişmektedir.

HP tedavisi ve yönetimi ile son kılavuz 2016 yılında yayınlanan Maastricht V/Florence Konsensus raporudur. Bu kılavuza göre, HP gastriti, semptom ve komplikasyonlara bakılmaksızın bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. HP'nin bulaşıcı bir hastalık kabul edilmesinin nedeni, kronik gastrite neden olması ve eradikasyon ile gastritin iyileşmesidir. Yine HP prevalansının yüksek olduğu bölgelerde alarm semptomu olmayan, genç hastalarda dispepsinin tedavisinde 'test et ve tedavi et' yöntemini önermektedir. HP prevalansının düşük olduğu toplumlarda ise öncelikle endoskopi temelli tedavi stratejileri önerilmektedir. HP gastritinin tutulan bölgeye göre asit üretimini arttırabileceği veya azaltabileceği, eradikasyon tedavisi ile bunun tersine çevirebileceği belirtilmiştir. HP'ye bağlı gastritin dispepsiye neden olabileceği ve eradikasyon tedavisinin plasebo ve asit süpresyon

tedavilerine oranla %10 daha etkilidir. Fonksiyonel dispepsi tanımı için HP gastritinin dışlanması gerektiği bildirilmiştir. Aspirin ve NSAII'lar kullanımı, HP ile enfekte olan kişilerde ülser riskini artırmaktadır. Antikoagülanlar (aspirin, kumarinler, yeni oral antikoagülanlar) peptik ülserli hastalarda kanama riskini artırır. Bu nedenlerden dolayı bu hastalarda HP eradikasyonu önerilmektedir. Yine bu hastalarda eradikasyon sonrası aspirin ve NSAII kullanımı devam edecekse PPI kullanımı önerilmektedir. PPI ile uzun süreli tedavi, HP gastritinin topografyasını değiştirir. HP eradikasyonu, uzun vadeli PPI kullanımlarda gastriti iyileştirir. HP eradike edilirse uzun süre PPI kullanan olgularda atrofik gastrite ilerleyiş durdurulabilir, geriletebilir, kansere gidişin ise önlenebileceğini gösteren veri olmasa da riskin azalması beklenir. Açıklanamayan DEA, ITP ve vitamin B12 eksikliğinde HP aranmalı ve tespit edilirse eradike edilmelidir. Yine lokal evre MALT lenfomanın birinci basamak tedavisi HP eradikasyonudur (77).

Tablo 2: HP eradikasyon endikasyonları (WGO-OMGE)

1. Komplike olmuş ya da komplike olmayan geçirilmiş veya mevcut duodenal/gastrik ülser
2. Gastrik kanser rezeksiyonu sonrası
3. MALT lenfoma
4. Atrofik Gastrit
5. Dispepsi
6. Gastrik kanseri olanların birinci derece yakınları
7. Hasta tedavi istiyorsa

2.1.7.1 Tedavide Kullanılan İlaçlar

Klaritromisin

Bakteriyel ribozomların 50S altbirimine bağlanırlar ve bakteriyel protein inhibisyonuna neden olurlar. Klaritromisin, eritromisin gibi 14 üyeli lakton halkasına sahiptir; Tek fark, altıncı konumda bir metoksi grubu hidroksil grubunun yerini almasıdır. Makrolidler içinde aside en dayanıklı olandır (78).

HP eradikasyon protokollerinde klaritromisin ilk yıllarda tedavi başarısı %95 iken, ortaya çıkan direnç ile %40'lara kadar gerilemiştir (79). İsveç ve Tayvan'daki klaritromisin direnç oranları %15 iken, İtalya ve Japonya'da %30'a, Türkiye'de %40'a ve Çin'de % 50'ye ulaşmıştır (80).

Klaritromisin direnci, 23s rRNA genindeki A2142C, A2142G ve A2143G'deki üç nokta mutasyonundan kaynaklanmaktadır (81). Özellikle, A2143G mutasyonu çok düşük eradikasyon oranları ile ilişkilendirilmiştir (82).

Amoksisilin

Amoksisilin, ilk kez HP tedavisinde kullanılan bir beta-laktam antibiyotiktir (6). Klaritromisin ve metronidazolün aksine, amoksisilin direnç oranları dünya genelinde düşüktür. Avrupa'da %1'in altındadır (83).

HP in vitro olarak amoksisiline çok duyarlı olmasına rağmen in vivo koşullarda tek başına kullanıldığında etkisi çok zayıf kalmaktadır. Bunun nedeni alınan antibiyotikğin mide asidi ile kısmen inaktive edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu etkiyi kırmak için antisekretuar ilaçlarla birlikte verilmesi önerilir (84).

Metronidazol

5-nitroimidazol antimikrobiyal sınıfının üyesidir, özellikle bazı protozoonlarda ve anaerobiklerde etkilidir. Metronidazol, DNA zincirinin kırılmasına sebep olan toksik metabolitleriyle bakterisidal özellik gösterir (85).

Metronidazole karşı direnç mekanizması karmaşıktır. Nokta mutasyonları olduğu varsayılan *rdxA* genindeki değişiklikler birincil neden olarak düşünülmektedir (83). Metronidazol direnci, genel olarak klaritromisin direncinden daha az klinik olarak önemli olsa da, tedavi sonucunu etkileyebilir (86). Genel olarak, Doğu Asya bölgesi, güneydoğu Çin kıyılarında %95.4 ve Japonya'da %71.3 ile daha yüksek metronidazol direnç oranlarına sahiptir (87, 88). Metronidazol direnci dünyanın pek çok yerinde %50'den fazla olmasına karşın, Kuzey Avrupa'da metronidazol direncinin düştüğü bildirilmektedir (89). Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da metronidazol direnç oranının %40'ın altında olduğu bildirilmiştir (83).

Tetrasiklin

1948'de *Streptomyces aureofaciens*'in ekstraktlarından keşfedildiklerinden beri, geniş antibiyotik spektrumu, oral formunun olması ve düşük maliyet nedeniyle tetrasiklinler yaygın olarak kullanılmaktadır (90). Tetrasiklin, hücresel protein sentezini inhibe ederek bakteri gelişimini hızla inhibe edebilir. Tetrasiklinin HP suşlarında direnç oranı çok düşüktür (91).

Levofloksasin

Florokinolonlar, bakteriyel DNA sentezini doğrudan inhibe eden HP tedavisinde tek antibiyotik sınıftır. Florokinolonlara karşı direnç öncelikle topoizomeraz IV ve giraz genlerindeki mutasyon yoluyla oluşur (92). Levofloksasin, klaritromisin içeren birinci basamak tedavi başarısız olduğunda halen ikinci basamak HP tedavisi olarak önerilmektedir (77).

Proton Pompa İnhibitörleri(PPI)

PPI, mide asidine dayanıksız olmaları sebebiyle ince barsakta açılacak şekilde hazırlanan formda üretilir. İnce barsaklardan absorbe olan PPI'leri karaciğere ulaşır. İlk geçişte metabolize olmadan sistemik dolaşma geçebilen PPI'leri paryetal hücrenin kanaliküler lümenine sekrete edilir. Oradaki asit ortamdan H⁺ iyonu alan PPI'lar sulfonamid formuna dönüşerek aktif hale gelirler. Aktif hale gelen PPI'lar; H⁺/K⁺-ATPaz'ı inhibe ederler. Pompa inhibe edildiği için de asit sekresyonu bloke olur. PPI'lar H⁺/K⁺-ATPaz'ı irreversibl olarak inhibe ederler. Günümüzde kullanmakta olduğumuz PPI'lar, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazoldur. PPI'ların standart dozları mide ph'ını 3-4 üzerinde tutar. PPI'ların metabolizması karaciğerde bulunan sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edilir. Bu sistemden de yoğun olarak CYP2C19 enzimi ve CYP3A4 ile metabolize edilir (93).

Yüksek doz PPI'ların günde iki kez kullanılması, HP eradikasyonunda üçlü tedavinin etkinliğini arttırmaktadır (77).

Kolloidal Bizmut Bileşikleri

İlk kez 1785 yılında medikal ajan olarak kullanılmaya başlanılan bizmut, mide ve hastalıklarında kullanılmaya başlanmıştır. Bizmut tuzları topikal etkilidir ve HP'nin glikokaliks duvarını hasara uğratarak DNA hasarı oluşturur. Bizmut tuzları HP'nin ürettiği üreaz, katalaz, lipaz, fosfolipaz gibi enzimleri inhibe ederler. Mikroorganizmaya penetre olan bizmut tuzlarının bakteriye penetrasyonu büyük olasılıkla difüzyon ile gerçekleşmektedir (7).

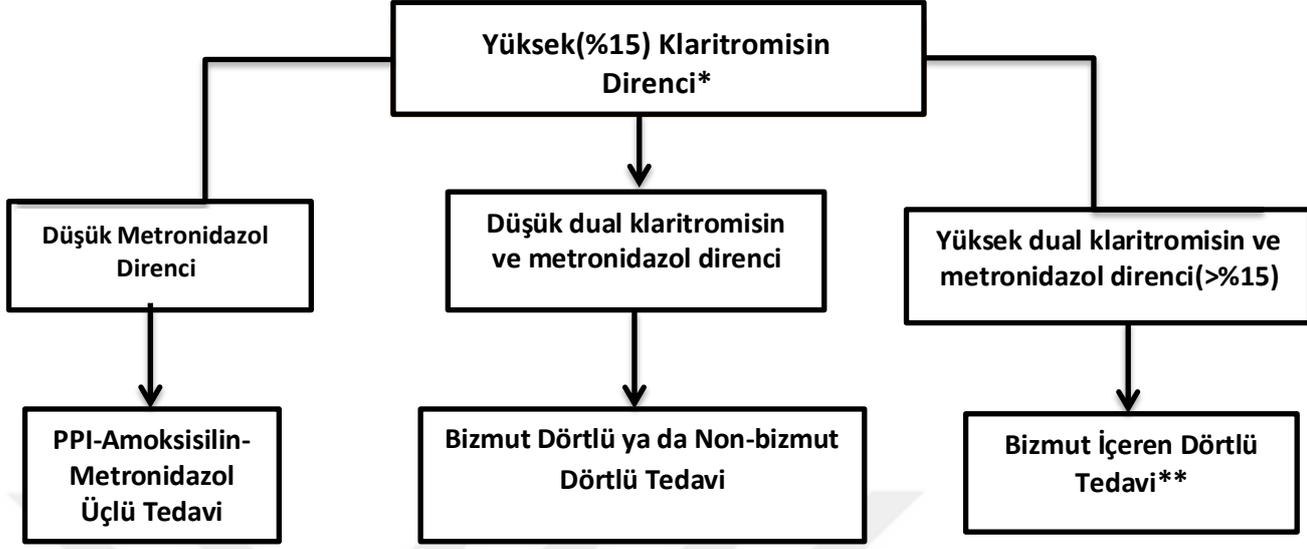
2.1.7.2. Tedavi Rejimleri

HP eradikasyonunda ilk olarak üçlü tedavi rejimi kullanılmıştır. 1990'lı yıllarda PPI+Amoksisilin+Klaritromisin içeren üçlü tedavinin 14 güne tamamlanarak verilmesi ile eradikasyon oranları %90'lara ulaşmış ve tüm dünyada kabul gören

tedavi yaklaşımı olmuştur. İlerleyen yıllarda klaritromisine karşı gelişen direnç neticesinde eradikasyon oranları %43'lere kadar gerilmesi ile birlikte ardışık tedavi (5 gün PPI+amoksisilin, devamındaki 5 günlük periodda PPI+klaritromisin+metronidazol) ve farklı antibiyotiklerin kullanıma girmesi gündeme gelmiştir. Rifabutin denenmiş fakat yan etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlı kalmıştır. Daha sonrada bizmut tuzu+PPI+tetrasiklin+metronidazolden oluşan bizmutlu dörtlü tedavi kullanılmaya başlanmıştır (7).

Günümüzde en güncel tedavi seçenekleri Maastricht V Floransa Bildirgesinde(Gut-2016) belirtilmiştir. Tedavi rejiminin klaritromisin direncine belirlenmesi önerilmiştir. Klaritromisin direncinin %15'den yüksek olan bölgelerde üçlü tedavi rejiminin terkedilerek, bizmut dörtlü veya bizmut dışı dörtlü (PPI, amoksisilin, klaritromisin ve bir nitroimidazol) tedaviler önerilmektedir. Klaritromisin direncinin %15'in altında olduğu bölgelerde de yine üçlü tedavinin kullanılabilceği, tedavi başarısız olursa bizmutlu dörtlü tedavinin ikinci tedavi olarak verilebileceği belirtilmiştir. Bizmutlu tedavi süresinde 10 günlük tedavinin bölgesel olarak yeterli olduğuna kanıt olmadıkça, 14 gün olarak verilmesi önerilmektedir (77).

Ülkemizde klaritromisin direnci %40'lara ulaşmıştır(7). Bu sebeple eradikasyon tedavisinde dörtlü tedavi kullanılması uygun olacaktır.



Şekil 1: Yüksek Klaritromisin Direncinde Tedavi

*Daha önce klaritromisin ve / veya metronidazol kullanan kişiler, ikili direnç açısından yüksek riskli hastalar olarak düşünülmelidir.

**Bizmut mevcut değilse , levofloksasin, rifabutin ve yüksek dozda ikili (PPI + amoksisilin) terapiler düşünülmelidir. Eğer tetrasiklin mevcut değilse, furazolidon-metronidazol veya amoksisilin-metronidazolü bizmut içeren dörtlü tedaviyi düşünebiliriz.

Bizmut içeren dörtlü tedavi başarısız olursa, bir fluorokinolon içeren üçlü ya da dörtlü tedavi önerilebilir. Yüksek kinolon direnci olanlarda, bizmut ile diğer antibiyotikler veya rifabutin kombinasyonu bir seçenek olabilir. PPI-klaritromisin-amoksisilin üçlü tedavinin başarısız olmasından sonra, bir bizmut içeren dörtlü tedavi veya florokinolon içeren bir üçlü veya dörtlü tedavi ikinci basamak tedavisi olarak önerilir. Bizmut olmayan bir dörtlü tedavinin başarısız olmasından sonra, bir bizmut dörtlü tedavi ya da bir florokinolon içeren üçlü ya da dörtlü tedavi önerilmektedir. İkinci basamak tedavisinin başarısız olmasından sonra, tedaviyi yönlendirmek için duyarlılık testi veya genotip direncinin moleküler tayini ile kültür önerilir. Birinci basamak tedavi (klaritromisin esaslı) ve ikinci basamak tedavi (bizmut içeren dörtlü rejim) başarısız olursa, florokinolon içeren rejimi kullanmanız önerilir. Bilinen

yüksek florokinolon direnci olan bölgelerde, bizmut ile farklı antibiyotikler veya bir rifabutin içeren kurtarma tedavisi kombinasyonu düşünülmelidir (77).

2.2 Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı ve MPV Klinik

Kullanımı

2.2.1 Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR)

NLR, nötrofil ve lökositlerin mutlak sayılarının birbirine oranlanması ile hesaplanan, kolay ulaşılabilen, pratik bir inflamatuvar belirteç olarak tanımlanmıştır (94). İnflamasyona bağlı olarak kandaki nötrofillerin sayısında değişiklikler olur. Nötrofil artarken, lenfositler azalır. Bu bilgiye dayanarak NLR kardiyak hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkta inflamasyon belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır (95). Artmış NLR'nın akut koroner sendrom, ateroskleroz gibi hastalıklarda sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılabilceği, aynı zamanda mortaliteyi arttırdığına dair yayınlar mevcuttur. NLR, SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) ve APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) gibi sepsis skorlarıyla birlikte kullanıldığında hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuştur (96, 97). NLR'nın over ve kolorektal kanserlerde beklenen yaşam süresi üzerine prognostik bir faktör olduğu belirtilmiştir (98).

PLR'da NLR gibi sistemik inflamasyonun gösteren, ucuz, pratik bir belirteç olarak tanımlanmıştır (99). PLR, kolorektal ve pankreas kanserlerinde düşük survey için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (100, 101). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda da sistemik inflamasyonu gösterme açısından PLR'nın NLR'na göre daha değerli olduğu gösterilmiştir (102).

2.2.2. MPV (Mean Platelet Volüm) Klinik Kullanımı

MPV, tam sayımında otomatik olarak ölçülebilen, ortalama trombosit hacmini gösteren bir parametredir (103). Sodyum sitrat kullanılarak, hematoloji laboratuvarlarında MPV ölçümü yapılır. Normal değeri 4.5-8.5 femtolitre arasındadır (104). MPV, trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar, trombosit üretimi azaldığı

zaman azalır. Genç trombositlerin MPV değeri daha büyüktür ve artmış strese bağlı olarak MPV değeri artma eğilimindedir. Büyük trombositler, stres trombositleri olarak adlandırılmaktadır (103, 105).

MPV değeri çeşitli klinik durumlarda değişir. Sistemik inflamasyona neden olan, Romatoid artrit (RA), Sistemik Lupus Eritamatosuz (SLE), Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) gibi romatolojik hastalıklarda ve inflamatuvar bağırsak hastalığında MPV değeri düşük olarak saptanmıştır. Miyokard infarktüsü gibi akut stres durumlarında ise MPV değeri artmış olarak saptanmıştır (10). Dekompanse kalp yetmezliğinde yine artmış MPV değerleri saptanmıştır (106). Yine benzer şekilde Diyabetes Mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi ve obezitede artmış MPV saptanmıştır (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine 2012-2017 yılları arasında başvuran, endoskopik biyopsi sonucu HP pozitif gelen 1230 hasta çalışmaya uygunluk açısından retrospektif olarak tarandı. Akut enfeksiyon geçirenler, eşlik eden kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, malignitesi olanlar ve dosyalarında verilerine tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. HP pozitif olup eradikasyon tedavisi alan, tedavi sonrası üre nefes testi negatif olan ve dosya verilerine tam olarak ulaşabilen 154 hasta çalışmamıza dahil edildi. Kontrol grubu olarak da aktif veya kronik hastalığı olmayan dispeptik yakınmalarla Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi polikliniklerine başvuran, gastroskopi yapılan, histopatolojik olarak HP negatif olan, 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük, 100 kişi çalışmaya dahil edildi.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık hikayesi saptandı. Eradikasyon öncesi ve sonrası hastaların kanları 1 saat içinde sysmex xn 1000 (Japonya) hemogram cihazında çalışıldı. Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, MPV, RDW, hemoglobin (Hgb), MCV değerleri tespit edildi. Tam kan sayımından tedavi öncesi ve sonrası, nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden NLR ve trombosit değerinin lenfosit değerine bölümünden PLR hesaplandı.

Çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı (Sayı 17-KAEK-090) alınmıştır.

Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

I. Mide endoskopisi yapılan hastalar,
II. Histopatolojik olarak HP pozitifliği gösterilen hastalar,
III. 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük hastalar,
IV. HP pozitifliği olup eradikasyon tedavisi alan hastalar,
V. Tedavi sonrası üre nefes testi negatif olan hastalar

Tablo 4: Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

I. Akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar,
II. Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar,
III. 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olanlar,
IV. Malignite tanısı olan hastalar

3.1. İstatistiksel Analiz

Veri ortalama, standart sapma yada sayı, yüzde ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığı iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile arandı. Öncesi sonrası sonrası ölçümler için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Hastalık üzerinde değişkenlerin etkisini belirlemek için çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değerleri 0.05'den küçük olarak hesaplandığında anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 2012-2017 yılları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve gastroskopisi yapılan, HP pozitifliği saptanan 154 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Kontrol grubu olarak da histopatolojik olarak HP negatif olan 100 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 154 hastanın, 80 tanesi kadın (%51,94), 74 tanesi erkek (%48,06)'di. Kontrol grubunda 52 kadın (%52), 48 erkek (%48) vardı. Hastaların yaş ortalaması kadınlarda $40,96 \pm 12,16$, erkeklerde $43,1 \pm 12,05$ idi.

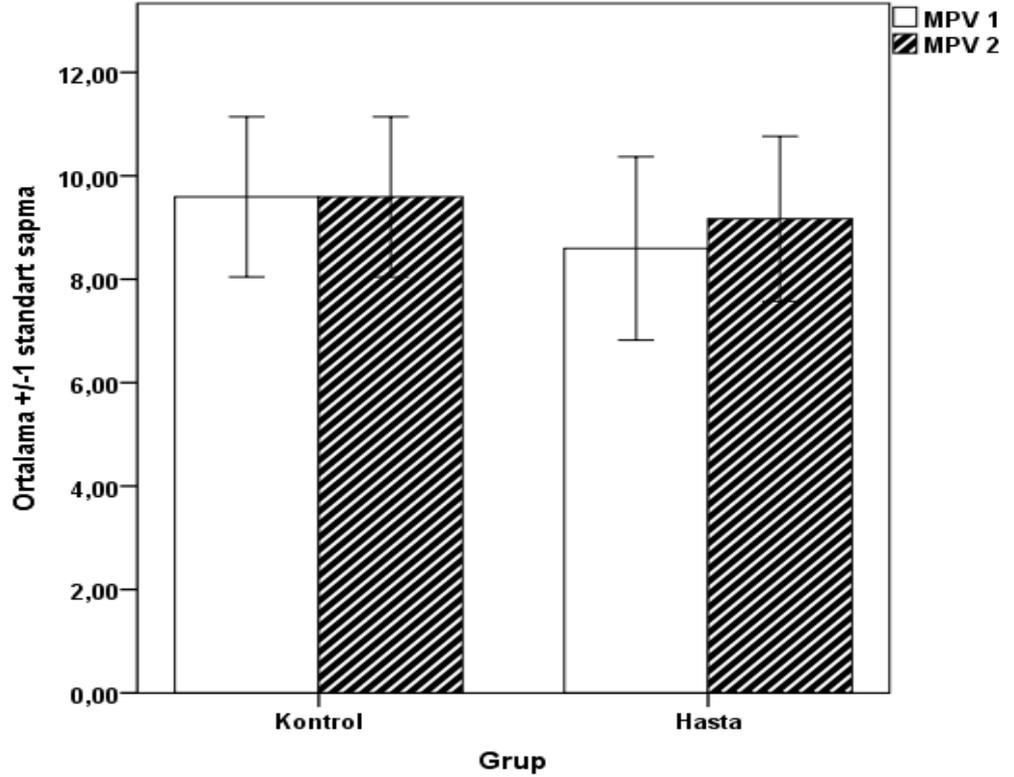
Tablo 5: Demografik Veriler

Grup	Hasta n=154	Kontrol n=100
Cinsiyet		
Erkek	74(%48)	48(%48)
Kadın	80(%52)	52(%52)
Yaş	$42,95 \pm 12,13$	$40,5 \pm 12,05$

Hastalara helikobakter pilori eradikasyon tedavisi verilip, tedavi öncesi ve sonrası wbc, nötrofil, lenfosit, Hgb, MCV, RDW, platelet, MPV değerleri karşılaştırıldı. NLR ve PLR oranları hesaplanıp bu değerlerinde karşılaştırılması yapıldı.

Tedavi öncesi WBC değerleri, tedavi sonrasına göre daha yüksek saptanırken, aradaki fark anlamlı olarak saptanmadı ($p=0,104$). Tedavi öncesi nötrofil değeri, tedavi sonrasına göre daha yüksek saptanırken aradaki fark anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$). Lenfosit değeri, tedavi sonrası tedavi öncesine göre daha yüksekti. Fakat bu fark anlamlı olarak saptanmadı ($p=0,903$). Tedavi öncesi ve sonrasında NLR ve

PLR karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,895$),($p=0,603$). Tedavi öncesi ve sonrasında platelet değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,603$). MPV değeri tedavi sonrası grupta, tedavi öncesine göre daha yüksekti ve bu değişim anlamlıydı ($p<0,001$).



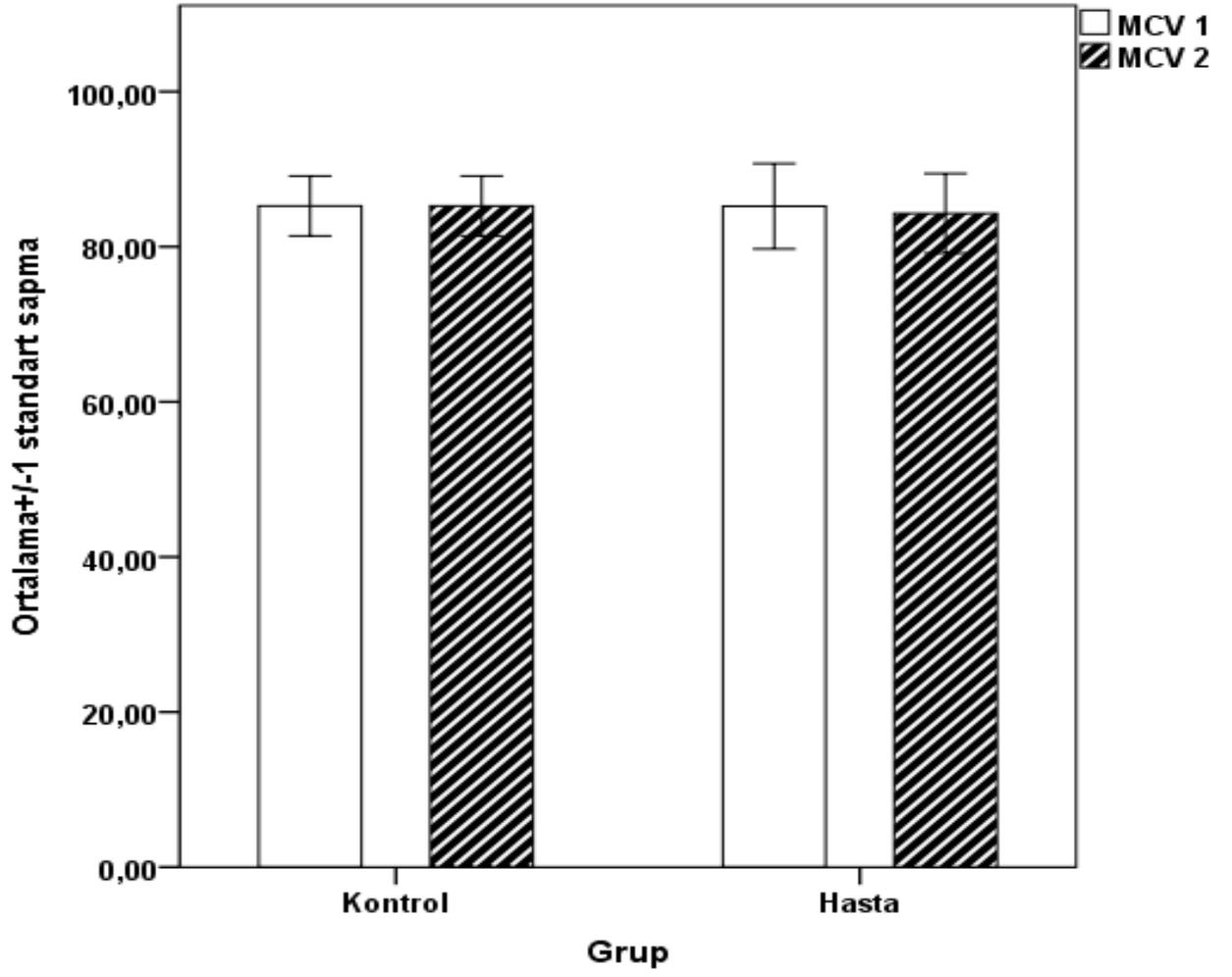
Şekil 2: MPV'nin kontrol grubu, tedavi öncesi ve sonrası grubun karşılaştırılması

MPV1: Tedavi öncesi

MPV2: Tedavi sonrası

RDW değerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,225$).

MCV değeri tedavi sonrası grupta, tedavi öncesine göre daha düşüktü ve bu değişim anlamlıydı ($p=0,003$).



MCV1:Tedavi öncesi
MCV2:Tedavi sonrası

Şekil 3: MCV'nin kontrol grubu, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması

Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
WBC	7419,99±1800,36	7210,39±1609,78	0,104
Nötrofil	4332,11±1413,07	4102,99±1256,87	0,041
Lenfosit	2341,04±616,1	2346,1±695,54	0,903
Hemoglobin	14,07±1,51	14,18±1,49	0,220
MCV	85,22±5,5	84,29±5,14	0,003
RDW	13,82±2,1	13,58±2,2	0,225
PLT	253974,03±56648,23	250316,88±55651,06	0,275
MPV	8,6±1,77	9,17±1,6	<0,001
NLR	1,94±0,76	1,95±1,13	0,895
PLR	115,91±39,01	117,78±52,93	0,603

Tablo 7: Kontrol grubu ve hasta (tedavi öncesi) grubun karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol	Hasta, Tedavi Öncesi	p
	(n=100)	(n=154)	
WBC	7260±1499,51	7419,99±1800,36	0,444
Nötrofil	4182,1±1146,98	4332,11±1413,07	0,354
Lenfosit	2382,8±646,43	2341,04±616,1	0,605
Hemoglobin	14,31±1,46	14,07±1,51	0,224
MCV	85,26±3,88	85,22±5,5	0,947
RDW	13,41±1,64	13,82±2,1	0,087
PLT	245004±55607,97	253974,03±56648,23	0,215
MPV	9,59±1,55	8,6±1,77	<0,001
NLR	1,87±0,7	1,94±0,76	0,427
PLR	108,91±34,96	115,91±39,01	0,147

Tablo 8: Kontrol grubu ve hasta(tedavi sonrası) grubun karşılaştırılması

Değişkenler	Kontrol	Hasta, Tedavi Sonrası	P
	(n=100)	(n=154)	
WBC	7260±1499,51	7210,39±1609,78	0,444
Nötrofil	4182,1±1146,98	4102,99±1256,87	0,202
Lenfosit	2382,8±646,43	2346,1±695,54	0,673
Hemoglobin	14,31±1,46	14,18±1,49	0,500
MCV	85,26±3,88	84,29±5,14	0,090
RDW	13,41±1,64	13,58±2,2	0,518
PLT	245004±55607,97	250316,88±55651,06	0,458
MPV	9,59±1,55	9,17±1,6	0,038
NLR	1,87±0,7	1,95±1,13	0,492
PLR	108,91±34,96	117,78±52,93	0,140

Hastaların endoskopik biyopsi sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; inflamasyon hastaların 6'sında (%3,89) hafif, 101'inde (%65,58) orta, 47'sinde (%30,51) şiddetliydi. Aktivasyon hastaların 14'ünde (%9,09) yok, 43'ünde (%27,9) hafif, 79'unda (%51,29) orta, 18'inde (%11,68) şiddetliydi. Atrofi hastaların 38'inde (%24,67) vardı, 116'sında (%75,32) yoktu. İntestinal metaplazi hastaların 7'sinde (%4,55) vardı, 147'sinde (%95,45) yoktu.

Tablo 9: Hastalarda inflamasyon şiddeti ile hematolojik parametrelerin ilişkisi

İNFLAMASYON				
	Hafif (n=6)	Orta (n=101)	Şiddetli (n=47)	p
WBC	8275(5440-10400)	7030(3440-12760)	7040(4480-11850)	0,581
Nötrofil	4545(3130-7940)	4200(1340-9010)	4060(1900-9110)	0,747
Lenfosit	1970(1800-3600)	2270(1150-4410)	2250(1280-3970)	0,840
Hgb	14,5(11,3-16,1)	14,1(8,64-17,6)	14,1(11,75-17,2)	0,858
MCV	88,35(78-94)	85,8(60,86-93,39)	84,5(69,8-98)	0,526
RDW	13,9(11,02-16)	13,29(10-19,9)	14,05(10,3-18,2)	0,602
PLT	256000(175000-370000)	254200(144000-487000)	245000(125000-350000)	0,946
MPV	7,75(6,86-8,78)	8,4(5,37-17,7)	8,15(6,5-11,5)	0,205
NLR	1,985(0,922-4,246)	1,765(0,74-4,87)	1,765(0,826-7,117)	0,772
PLR	112,625(68,611-198,925)	108,156(56,164-242,742)	113,537(50-181,852)	0,861

Hastaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde inflamasyon şiddeti ile hematolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.005$).

Tablo 10: Hastalarda aktivite şiddeti ile hematolojik parametrelerin ilişkisi

AKTİVİTE					
	Yok(n=14)	Hafif(n=43)	Orta(n=79)	Şiddetli(n=18)	p
WBC	6935,71±1945,63	7194,42±1663,13	7565,16±1821,55	7698,33±1928,06	0,455
Nötrofil	4037,86±1598,81	4153,95±1431,9	4440,57±1425,09	4572,22±1384,41	0,535
Lenfosit	2187,14±495,63	2344,65±606,52	2368,48±628,2	2263,89±737,72	0,741
Hgb	13,62±1,88	14,03±1,57	14,05±1,51	14,33±1,83	0,666
MCV	86,27±8,49	84,01±5,05	85,03±5,07	88,11±4,78	0,052
RDW	13,95±2,01	13,88±2,02	13,79±2,16	13,7±2,25	0,984
PLT	248071,43±65489,24	247246,51±53518,49	261034,18±56502,01	243650±58220,82	0,464
MPV	8,69±1,78	8,64±1,52	8,79±1,96	7,55±1,06	0,061
NLR	1,88±0,81	1,89±0,89	1,97±0,86	2,2±0,9	0,615
PLR	115,95±31,32	111,12±34,83	117,8±39,52	119±51,97	0,818

Tablo 11: Hastalarda atrofi ile hematolojik parametrelerin ilişkisi

ATROFİ			
	Var (n=38)	Yok (n=116)	p
WBC	7569,21±1846,61	7371,1±1790,37	0,558
Nötrofil	4422,63±1285,92	4312,03±1484,23	0,681
Lenfosit	2339,21±689,81	2331,12±601,15	0,945
Hgb	13,73±1,98	14,14±1,44	0,241
MCV	83,88±6,48	85,65±5,1	0,086
RDW	13,12±2,01	14,05±2,09	0,018
PLT	263718,42±54043,71	250781,9±57341,34	0,223
MPV	8,56±1,53	8,61±1,85	0,887
NLR	2,02±0,79	1,95±0,89	0,660
PLR	122,51±44,09	113,74±37,15	0,230

Hastalarda aktivite şiddeti, atrofi ve intestinal metaplazi ile hematolojik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.005$).

Tablo 12: Hastalarda intestinal metaplazi ile hematolojik parametrelerin ilişkisi

İNTESTİNAL METAPLAZİ			
	Var (n=7)	Yok (n=147)	p
WBC	6140(5010-9940)	7110(3440-12760)	0,558
Nötrofil	3330(2200-5720)	4160(1340-9110)	0,681
Lenfosit	2050(1510-3070)	2260(1150-4410)	0,945
Hgb	14,4(12,1-17,6)	14,1(8,64-17,2)	0,241
MCV	86,6(85,8-93,2)	85,5(60,86-98)	0,086
RDW	12,7(11,59-15,4)	13,9(10-19,9)	0,018
PLT	238000(218000-297000)	254000(125000-487000)	0,223
MPV	9,6(6,54-10,4)	8,3(5,37-17,7)	0,887
NLR	1,802(1,068-2,781)	1,765(0,74-7,117)	0,660
PLR	124,268(89,902-167,55)	108,156(50-242,742)	0,230

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda oldukça yüksek oranda olan HP'nin eradikasyon tedavisi sonrası hematolojik parametrelerini inceleyerek, kolay ulaşılabilen, ucuz ve pratik bir yöntemle, tedavi başarısını gösterebilmektir. Özellikle NLR, PLR ve MPV gibi yeni gündeme gelen inflamasyon belirteçlerinin kullanılabilirliğini sorgulamaktı.

HP, insanlardaki en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyondur (15). Dünya nüfusunun %50'sinden fazlasının bu enfeksiyondan etkilendiği bilinmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon daha sık ve daha erken yaşta görülmektedir (107). Enfeksiyonun bulaş şekli bilinmemekle birlikte fekal/oral veya oral/oral yolla olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyon kazanıldıktan sonra her bireyde gastroduodenal hastalık üretmeyebilir (15). HP tanısı için testler endoskopi ihtiyacı olup olmadığına göre invaziv ve non-invazif testler olarak ayrılır (108). HP için kültür altın standarttır. Fakat rutin kullanımı zor ve zahmetli olduğundan yaygın değildir (43). Tanıda en sık kullanılan testler UNT ve histolojik incelemelerdir. Histolojik değerlendirme HP tanısının yanında malign ve premalign lezyonları göstermeye yardımcı olur (41). UNT ise hem non-invaziv bir test olması hem de yüksek duyarlılıkla (%95) ve özgüllükle (%95-%100) bir test olması nedeniyle kullanımı yaygındır. Özellikle HP eradikasyonu sonrası en sık kullanılan testlerden biridir (8).

HP'nin, özellikle mideye bulaşmasına rağmen, birçok nongastrointestinal hastalıkların gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Birçok araştırma, HP'nin sistemik inflamasyona neden olduğunu ve besin maddelerinin emilimini azalttığını ve böylece çeşitli hastalık riskini artırdığını ileri sürmüştür. HP enfeksiyonu ile ilişkili bazı durumlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, inme, anemi, glokom, Alzheimer hastalığı, egzama, rozasea, diyabet, tiroid hastalığı ve idiyopatik trombositopenik purpura sayılabilir (109).

Bir çalışmada, HP'nin eradikasyon tedavisinin, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeyini artırdığı, ateroskleroz ve KVH (kardiyovasküler hastalık) riski ile ilişkili inflamatuvar belirteçler C-reaktif protein (CRP) ve

fibrinojeni azalttığı tespit edildi (110). Araştırmalar, HP antikorlarının koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (111). Başka bir çalışmada da HP enfeksiyonunun artmış arteriyel sertlik ve diyabetik kişilerde artmış sistolik kan basıncıyla ilişkili olduğu gösterildi (112).

Önceki çalışmalar WBC, lökosit subtiplerinin ve NLR'nin sistemik inflamasyonun birer göstergesi olduğunu göstermişlerdir (113). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, HP ile enfekte olanlarda WBC ve nötrofil sayısının artmış olduğu göstermiştir. Nötrofil sayısındaki artış anlamlı iken, WBC sayısındaki artış anlamlı saptanmamıştır. Yine lenfosit sayısının tedavi sonrası yükselmesi bizim çalışmamızda da saptanmış fakat aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Olt ve ark.nın yaptığı çalışmada, yetişkin hastalarda bruselloz ile Hgb ve NLR arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (114). Prediyabet ve diyabetli hastalarda NLR kullanımı açısından çalışma yapılmış ve NLR diyabet tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (115). Yine yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler hastalık, yüksek WBC, NLR ile hastalık şiddeti ve prognozu körele bulunmuştur (116). Henoch-Schönlein purpurası (HSP) hastalarında yapılan bir çalışmada, NLR'nin gastrointestinal kanama ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışma daha yüksek bir NLR'nin HSP'nda gastrointestinal kanamayı öngörebileceğini önermektedir (117).

Farah ve ark. yaptığı çalışmada HP'ye bağlı gastritin varlığı ve şiddetini, NLR oranı ile ilişkisi inceleyen çalışma, bu konu ile ilgili ilk çalışmalardandır. Toplam 50 HP pozitif gastrit hastası ve benzer yaş ve cinsiyette 50 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir. HP pozitif hastalarda WBC, nötrofil ve lenfosit sayılarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PLT ve Hgb değerleri kontrol grubuyla benzer olarak bulunmuş. NLR'nin HP enfeksiyonu varlığı ve şiddeti ile korelasyon gösterdiği ve başarılı tedaviden sonra hastaların takibinde yararlı olduğu bulunmuştur. Yine HP'ye bağlı gastrit varlığı ve şiddetinin NLR ile ilişkisi değerlendirilmiş, NLR'nin HP pozitif kişilerde asemptomatik ve semptomatik olarak ayırt edebileceğini bulmuştur. Bunun da hangi hastalara tedavi

verilebileceğine karar vermemizde yardımcı olacağını savunmuştur. Literatürde HP ile nötrofil sayısının arttığı ve lenfosit sayısına göre daha fazla artma olması nedeniyle de NLR'nin inflamasyon ile daha korele olduğunu gösterilmiştir (118).

Bizim çalışmamızda ise NLR eradikasyon sonrası bakılan değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların endoskopik biyopsi sonuçları izlendiğinde gastrit şiddeti ve NLR arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda hastalarında sadece %24.6 sında atrofik gastrit bulunurken, Farah ve ark. yaptığı çalışmada atrofik gastritli hastaların oranı %80 olarak verilmiştir. Onların çalışmasında daha şiddetli gastriti olan vakaların seçilmesi nedeniyle NLR anlamlı bulunmuş olabilir. Başka bir çalışmada da eroziv özofajit ile NLR ilişkisi araştırılmış ve arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(119).

PLR'nin, hepatit C enfeksiyonu vakalarında ve son evre karaciğer hastalığı olanlarda kronik enfeksiyonları tahmin etmede NLR'den daha üstün olduğu öne sürülmüştür (120). Yine diyabetli hastalarda yapılan çalışmada PLR'nin, prediyabet ve diyabetli hastalarda önemli inflamasyon belirteci olduğunu göstermiştir (115). Brucella artritli çocuklarda yapılan çalışmada PLR inflamasyon belirteci olarak bulunmuştur (121). Ankilozan spondilit (AS) olan hastalarda yapılan bir çalışmada PLR, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede farklıydı ve yazarlar PLR'nin hastalığın progresyonunu izlemek için bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve AS'li hastalarda subklinik inflamasyonun gösterilebileceğini önermiştir (122). RA'lı hastalarında yapılan başka bir çalışmada, NLR ve PLR'nin daha yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile korele olduğunu gösterilmiştir (123). Zengin ve ark. yaptığı çalışmada anti-TNF tedavisi gören RA hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için inflamasyon belirteci olarak PLR önerilirken, erken RA teşhisi için uygun olmadığı belirtilmiştir (124).

HP ve PLR arasındaki ilişkiyi incelen en güncel çalışma Farah ve ark. yapmış olduğu çalışmadır. HP tanısı almış 200 hasta ve kontrol grubu olarak da benzer yaş ve cinsiyette 180 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hipertansiyon, kontrolsüz diyabet, karaciğer ve kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, enfeksiyonu, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar ve lökosit sayısını etkileyen ilaç kullanan hastalar çalışma dışında

bırakılmış. UNT ile tanı alan hastalara ek olarak gastrik biyopsi yapılmış ve asemptomatik ve semptomatik olarak 2 gruba ayrılmış. HP pozitif hastalarda WBC, trombosit ve nötrofil sayısı daha yüksek, lenfosit sayısı daha düşük bulunmuş. HP hastalarda, HP bulunmayanlara göre PLR belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca HP semptomatik grupta, semptomlar arttıkça PLR daha yüksek bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (125).

Literatürde PLR'nı inflamasyon belirteci olarak anlamlı kabul eden çalışmalar olmasına rağmen, bizim çalışmamızda hem kontrol grubuna göre, hem de tedavi öncesi ve sonrasında bakılan değerlerde anlamlı farklılık saptanmadı. PLR'nın çocukluk çağı bruselloz tanısında kullanılabilirliğini araştıran çalışmada anlamlı fark bulunamamıştır (126). Bizim çalışmamıza benzer olan çalışmada PLR anlamlı olarak bulunsada ve inflamasyon belirteci olarak kullanabileceği belirtilmesine rağmen, inflamasyon belirteci olarak çelişkili çalışmalar olmasından dolayı kullanımı kısıtlı gibi durmaktadır.

MPV, klinik hematolojik testlerle saptanabilen ve inflamasyondan etkilenen trombosit fonksiyonunu ve aktivasyonunu gösteren basit bir işaretidir. Artmış MPV seviyeleri, miyokard enfarktüsü, akut iskemik inme ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda saptanmaktadır (127). Yapılan bir çalışmada, RA ve ankilozan spondilit ile azalmış MPV düzeyleri bildirilmiştir (128). Benzer şekilde, birçok çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalıklarında MPV düzeylerinde azalma görülmüştür (129). Çocukluk çağında brucelloz tanısına katkıda bulunan belirteçlerin araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada MPV, PLR ve NLR değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna göre brucelloz tanısı alan çocuklarda MPV anlamlı farklılık göstermiştir. Buna ithafen de MPV'nin brucelloz tanısı alan çocuklarda inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir olduğunu belirtmişlerdir (126). Crohn hastalarında yapılan çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla MPV'de artış olduğu gösterilmiştir (130).

Topal ve ark. yaptığı çalışmada MPV'nin HP pozitif hastalarda inflamasyon şiddetini göstermede kullanılabilirliği araştırılmıştır. Dispepsi şikayeti ile başvuran 114 hasta ile yapılan çalışmada güncellenmiş Sydney sistemi kullanılarak, MPV değerleri karşılaştırılmıştır. HP negatif olan hastalarda MPV değeri 8.55 ± 0.94 fL,

hafif HP yoğunluğu olanlarda 8.90 ± 1.50 fL, orta HP yoğunluğu olanlarda 8.93 ± 1.76 fL ve şiddetli olanlarda 8.75 ± 1.36 fL olarak saptanmıştır. MPV değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı gibi, hastalık şiddeti ile de korele bulunmamıştır. Bunun da nedeni olarak HP enfeksiyonunun kronik bir enfeksiyon olmasına rağmen, RA ve ankilozan spondilit gibi sistemik olmayıp daha lokal enfeksiyon yapmasına bağlanmıştır (131).

Bizim çalışmamızda MPV değeri tedavi öncesi, tedavi sonrası gruba göre daha yüksekti ve bu yükseklik anlamlı olarak bulundu ($p < 0,001$). Literatüre göre, MPV değerinin azalması RA, AS gibi sistemik inflamasyonla giden hastalıklarda görülmüştür. Çalışmamızda tedavi öncesi MPV değeri düşükken, eradikasyon tedavisi sonrası MPV'de artış görülmüştür. MPV değerinin stres durumlarında artması beklenirken, bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak tedavi sonrası MPV artmıştır. Çalışmaya dahil olan HP pozitif hastaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde gastrit şiddeti ile MPV arasında korelasyon saptanmamıştır. MPV'nin hastalık şiddeti ile korelasyon göstermediği daha önceki çalışmalarla benzerdir, fakat RA, AS gibi hastalıklarda azalmış MPV bulunurken yine sistemik bir hastalık olan Crohn'da sağlıklı gruba göre artmış MPV bulunmuştur. Bu durum MPV'nin tedavi takibinde kullanmak için uygun olmayabileceğini göstermektedir (125).

HP, açıklanamayan DEA, ITP ve vitamin B12 eksikliği gibi gastrointestinal dışı hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (6). ITP'li hastalarda HP eradikasyon tedavisi verilmesinden sonra platelet sayılarının arttığı gösterilmiştir (11). Japonya'da ITP'li 207 HP pozitif hastayı kapsayan geniş çaplı bir çalışma, eradikasyon tedavisi sonrası trombosit sayılarının %63'ünde arttığını bildirmiştir (132). Ancak bazı çalışmalarda HP eradikasyon tedavisine rağmen bazı vakalarda herhangi bir platelet artışı saptamamıştır (133). Son olarak Kore'de yapılan çalışmada ise HP eradikasyonun ITP'li vakalarda platelet artışını etkilediğini göstermiştir (134). Bizim çalışmamızda ise PLT değerlerinde hem tedavi öncesi ve sonrası değerlerde ($p > 0.05$) hem de kontrol grubunda ($p > 0.05$) anlamlı farklılık saptanmadı.

HP pozitif olan hastaların endoskopik biyopsi patoloji sonuçlarından aktivite, inflamasyon, intestinal metaplazi ve atrofinin hematolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi. Hastalarda enfeksiyonun oluşturduğu gastrit ve hematolojik parametreler arasında korelasyon izlenmedi ($p>0.005$).

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması, seçilen hastaların daha önce tedavi alıp almadığının bilinmemesi ve hasta sayımızın nispeten az olması en önemli dezavantajlarıydı.

Sonuç olarak, HP eradikasyonu öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması amacıyla yapılan çalışmamızda NLR, PLR, MPV'nin inflamasyon belirteci olarak kullanılmasını öneren çalışmalar olmasının yanında, bazı çalışmalar da karşıtlık göstermektedir. Ayrıca tüm çalışmalarda alınan kan örneklerinin cihaza verilme süreleri de test sonuçlarını etkilediğinden çelişkili sonuçların çıkmış olması muhtemeldir. Biz kendi çalışmamız rehberliğinde bu parametrelerin inflamasyon belirteci olarak kullanılmayacağını düşünüyoruz. Bu belirteçlerin kullanımı açısından, daha büyük hasta gruplarında, prospektif yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yucel T, Aygin D, Sen S, Yucel O. The prevalence of *Helicobacter pylori* and related factors among university students in Turkey. *Japanese journal of infectious diseases*. 2008;61(3):179.
2. Malfërtheiner P, Megraud F, O'Morain C. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection business briefing. *Eur Gastroenterol Rev*. 2005:59-60.
3. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, et al. *Textbook of Diagnostic Microbiology*. Mycology, sixth ed Lippincott Williams & Wilkins. 2006:1151-243.
4. Ataseven H, Demir A, Keçeci M. Peptik ülserle bağlı üst gastrointestinal kanamalı olgularda *Helicobacter pylori* eradikasyonunun fekal antijen testi ile tespiti. *FÜ Tıp Fak Derg*. 2004;18(2):199-204.
5. Bulut M, Armağan E, Kıyıcı M, Balcı V, Atar N, Gürel S. Acil servise epigastrik ağrı yakınmasıyla başvuran hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve tanıda kalitatif serum IgG testinin yeri. *Uludağ Üni Tıp Fak Derg*. 2004;30(1):7-10.
6. Malfërtheiner 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(5):646-64.
7. Özden A. Bizmut Tuzları, *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Birinci Seçenek Olarak Yeniden Gündemde.
8. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2621-6.
9. Shiotani A, Dore MP, Graham DY. Urea breath test and rapid urease test. *Helicobacter pylori*: Springer; 2016. p. 143-55.
10. Yuri Gasparyan A, Ayzvazyan L, P Mikhailidis D, D Kitis G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*. 2011;17(1):47-58.
11. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1998;352(9131):878.

12. Brooks G, Butel J, Morse S. Vibrios, Campylobacters, Helicobacter, & associated bacteria. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology*. 2007;24.
13. Azevedo N, Almeida C, Cerqueira L, Dias S, Keevil C, Vieira M. Coccoid form of *Helicobacter pylori* as a morphological manifestation of cell adaptation to the environment. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(10):3423-7.
14. Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, Teramoto T, Fujita I, Okuda T, et al. Detection of serum IgG antibody against *Helicobacter pylori* from childhood in a Japanese population. *Journal of gastroenterology*. 1994;29(4):403-5.
15. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *The American journal of medicine*. 1996;100:12S-8S.
16. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017.
17. Achtman M, Suerbaum S. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology*: Horizon Scientific Press; 2001.
18. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007;12(s1):1-3.
19. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, de Boer W, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1998;115(1):58-66.
20. Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology*. 1992;102(2):720-7.
21. Özden A. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tedavisinde alternatif tıp. *Güncel Gastroloji*. 2014;18:219-25.
22. Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori oipA* in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*. 2002;123(2):414-24.
23. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010;7(11):629-41.
24. Ishijima N, Suzuki M, Ashida H, Ichikawa Y, Kanegae Y, Saito I, et al. BabA-mediated adherence is a potentiator of the *Helicobacter pylori* type IV secretion system activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(28):25256-64.
25. Oliveira AG, Santos A, Guerra JB, Rocha GA, Rocha AMC, Oliveira CA, et al. babA2-and cagA-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with duodenal

ulcer and gastric carcinoma in Brazil. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(8):3964-6.

26. Figura N, Valassina M, Moretti E, Vindigni C, Collodel G, Iacoponi F, et al. Histological variety of gastric carcinoma and *Helicobacter pylori* cagA and vacA polymorphism. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(9):1017-21.

27. Kobayashi H, Kamiya S, Suzuki T, Kohda K, Muramatsu S, Kurumada T, et al. The Effect of *Helicobacter pylori* on Gastric Acid Secretion by Isolated Parietal Cells from a Guinea Pig Association with Production of Vacuolating Toxin by *H. pylori*. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31(5):428-33.

28. Lu H, Hsu P-I, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2005;128(4):833-48.

29. Takahashi A, Shiota S, Matsunari O, Watada M, Suzuki R, Nakachi S, et al. Intact Long-Type dupA as a Marker for Gastroduodenal Diseases in Okinawan Subpopulation, Japan. *Helicobacter*. 2013;18(1):66-72.

30. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91(6).

31. Vecchio TJ. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *New England Journal of Medicine*. 1966;274(21):1171-3.

32. Simor AE, Lin E, Saibil F, Cohen L, Louie M, Pearen S, et al. Evaluation of enzyme immunoassay for detection of salivary antibody to *Helicobacter pylori*. *Journal of clinical Microbiology*. 1996;34(3):550-3.

33. Ahmed F, Murthy U, Chey W, Toskes P, Wagner D. Evaluation of the Ez-HBT *Helicobacter* blood test to establish *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(9):875-80.

34. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(9):2380-3.

35. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(5):823-9.

36. Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, Rautelin H. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World journal of gastroenterology*. 2005;11(46):7340.

37. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756-80.
38. Laine L, Lewin D, Naritoku W, Estrada R, Cohen H. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal endoscopy*. 1996;44(5):523-6.
39. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1808-25.
40. Osaki T, Mabe K, Hanawa T, Kamiya S. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of medical microbiology*. 2008;57(7):814-9.
41. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2005;10(s1):5-13.
42. Trevisani L, Sartori S, Ruina M, Caselli M, Abbasciano V, Grandi E, et al. Touch Cytology (A Reliable and Cost-Effective Method for Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection). *Digestive diseases and sciences*. 1997;42(11):2299-303.
43. Ota H, Genta R. Morphological characterization of the gastric mucosa during infection with *H. pylori*. *The Immunobiology of H pylori from Pathogenesis to Prevention*. 1997:15-28.
44. Mostaghni AA, Afarid M, Eghbali S, Kumar P. Evaluation of brushing cytology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis. *Acta cytologica*. 2008;52(5):597-601.
45. Dore MP, Osato MS, Malaty HM, Graham DY. Characterization of a culture method to recover *Helicobacter pylori* from the feces of infected patients. *Helicobacter*. 2000;5(3):165-8.
46. Yılmaz YA. *Helicobacter pylori*: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:182-6.
47. Liu H, Rahman A, Semino-Mora C, Doi SQ, Dubois A. Specific and sensitive detection of *H. pylori* in biological specimens by real-time RT-PCR and in situ hybridization. *PloS one*. 2008;3(7):e2689.
48. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori* *iceA*, *cagA*, and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries. *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(7):2274-9.

49. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annual Reviews in Microbiology*. 2000;54(1):615-40.
50. Atherton J. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1997;11(S1):11-20.
51. McColl K, El-Omar E, Gillen D. Interactions between *H. pylori* infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. *British medical bulletin*. 1998;54(1):121-38.
52. Amoud H, Kuipers E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-90.
53. Konturek P, Konturek S, Brzozowski T. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(3):3-21.
54. Talley N. *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31(sup220):19-22.
55. van Zanten SJV, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and *helicobacter* ecology. *Gastroenterology*. 1999;116(5):1217-29.
56. Kuipers E, Thijs J, Festen H. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1995;9:59-69.
57. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Annals of internal medicine*. 1994;120(12):977-81.
58. Sipponen P, Varis K, Fräki O, Korri U-M, Seppälä K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis: a clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1990;25(10):966-73.
59. Rauws E, Tytgat G. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1990;335(8700):1233-5.
60. Werdmuller B, Loffeld R. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Digestive diseases and sciences*. 1997;42(1):103-5.
61. Labenz J, Blum A, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1442-7.

62. Kuipers E, Pena A, Festen H, Meuwissen S, Uytterlinde A, Roosendaal R, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *The Lancet*. 1995;345(8964):1525-8.
63. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(16):1018-22.
64. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: Statistical calculations of cross-sectional data. *International journal of cancer*. 1985;35(2):173-7.
65. Kuipers E. Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1998;12(s1):25-36.
66. Cancer IAFRo. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Vol. 61. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1994. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
67. El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402.
68. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *The lancet oncology*. 2001;2(9):533-43.
69. Kuipers E, Nelis G, Klinkenberg-Knol E, Snel P, Goldfain D, Kolkman J, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2004;53(1):12-20.
70. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 2005;54(11):1536-40.
71. Leung W, Lin S, Ching J, To K, Ng E, Chan F, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2004;53(9):1244-9.
72. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of Clinical Pathology*. 1994;47(5):436-9.
73. Parsonnet J, Isaacson PG. Bacterial infection and MALT lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2004;350:213-5.
74. Wotherspoon AC, Diss T, Pan L, Isaacson P, Doglioni C, Moschini A, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated

lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1993;342(8871):575-7.

75. De Mascarel A, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne-Slove A, Megraud F, Dubus P, Merlio J-P. Clinical, histological and molecular follow-up of 60 patients with gastric marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Virchows Archiv*. 2005;446(3):219-24.

76. Inagaki H, Nakamura T, Li C, Sugiyama T, Asaka M, Kodaira J, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(12):1560-7.

77. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.

78. Sturgill MG, Rapp RP. Clarithromycin: review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles. *Annals of Pharmacotherapy*. 1992;26(9):1099-108.

79. Polat M, Köksoy S. Gastrointestinal Sistemde Tip 1 Kanserojen Bir Bakteri; *Helicobacter pylori*. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2015;3(2):84-96.

80. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park J, Crowe S, et al. the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(4):514-33.

81. Oleastro M, Ménard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthélémy P, et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(1):397-402.

82. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O, et al. Clarithromycin-Resistant Genotypes and Eradication of *Helicobacter pylori* Clarithromycin-Resistant Genotypes and *H. pylori*. *Annals of internal medicine*. 2006;144(2):94-100.

83. Ierardi E, Giorgio F, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. How antibiotic resistances could change *Helicobacter pylori* treatment: A matter of geography? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(45):8168.

84. Sharara AI, Chedid M, Araj GF, Barada KA, Mourad FH. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin and tetracycline in Lebanon. *International journal of antimicrobial agents*. 2002;19(2):155-8.

85. Turgut EH, Özyazici M. Bioavailability file: metronidazole. *FABAD J Pharm Sci.* 2004;29(1):39-49.
86. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Past, present and future. *World journal of gastrointestinal pathophysiology.* 2014;5(4):392.
87. Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter.* 2013;18(4):274-9.
88. Murakami K, Furuta T, Ando T, Nakajima T, Inui Y, Oshima T, et al. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *Journal of gastroenterology.* 2013;48(10):1128-35.
89. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014;20(36):12781.
90. Walsh C. Antibiotics: actions, origins, resistance: American Society for Microbiology (ASM); 2003.
91. Tözün N, ğimĖek H: Klinik gastroenteroloji ve hepatoloji 1. baskı. MN Medical&Nobel tıp kitabevi. 2007:101-6.
92. Rispo A, Capone P, Castiglione F, Pasquale L, Rea M, Caporaso N. Fluoroquinolone-based protocols for eradication of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014;20(27):8947.
93. Özden A. Proton pompa inhibitörleri ve kullanım güvenirligi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi.* 2013;17:179-204.
94. Shah N, Parikh V, Patel N, Patel N, Badheka A, Deshmukh A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *International journal of cardiology.* 2014;171(3):390-7.
95. Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, Özdemir M, Özkan İ, Aladağ N. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio May Predict Subclinical Atherosclerosis in Patients with Psoriasis. *Echocardiography.* 2014;31(9):1095-104.
96. Tousoulis D, Antoniades C, Koumallos N, Stefanadis C. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine & growth factor reviews.* 2006;17(4):225-33.
97. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in

patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*. 2008;102(6):653-7.

98. Çavuş Uy, Yildirim S, Sönmez E, Ertan Ç, Özeke Ö. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(1):50-5.

99. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2015;44(4):340-3.

100. Kwon H-C, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi H-J, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216-22.

101. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *The American Journal of Surgery*. 2009;197(4):466-72.

102. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*. 2013;17(4):670-.

103. Dow R. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci*. 1994;15:12-5.

104. Jagroop I, Mikhailidis D. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Platelets*. 2001;12(3):171-.

105. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Annals of medicine*. 2012;44(8):805-16.

106. Chung I, Choudhury A, Lip GY. Platelet activation in acute, decompensated congestive heart failure. *Thrombosis research*. 2007;120(5):709-13.

107. Pounder R, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1995;9:33-9.

108. Yamada T, Searle JG, Ahnen D, Aipers DH, Greenberg HB, Gray M, et al. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Jama*. 1994;272(1):65-9.

109. Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *Journal of the European Academy of dermatology and Venereology*. 2002;16(4):328-33.

110. Pellicano R, Oliaro E, Fagoonee S, Astegiano M, Berrutti M, Saracco G, et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication. *International Angiology*. 2009;28(6):469.
111. Jha HC, Prasad J, Mittal A. High immunoglobulin A seropositivity for combined *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* infection, and high-sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease patients in India can serve as atherosclerotic marker. *Heart and vessels*. 2008;23(6):390-6.
112. Ohnishi M, Fukui M, Ishikawa T, Ohnishi N, Ishigami N, Yoshioka K, et al. *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57(12):1760-4.
113. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica chimica acta*. 2008;395(1):27-31.
114. Olt S, Ergenç H, Açıkgöz SB. Predictive contribution of neutrophil/lymphocyte ratio in diagnosis of brucellosis. *BioMed research international*. 2015;2015.
115. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016.
116. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1638-43.
117. Makay B, Gücenmez ÖA, Duman M, Ünsal E. The relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with gastrointestinal bleeding in Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatology international*. 2014;34(9):1323-7.
118. Farah R, Khamisy-Farah R. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence and severity of gastritis due to *Helicobacter pylori* infection. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2014;28(3):219-23.
119. Fehmi A, Yaraş S, Sarıtaş B, Altıntaş E, Sezgin O, Oreki G. Kan nötrofil/lenfosit oranının eroziv özofajitle ilişkisi. *Endoskopi Dergisi*. 2011;19(3).
120. Meng X, Wei G, Chang Q, Peng R, Shi G, Zheng P, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;45:72-7.
121. Aktar F, Tekin R, Bektaş MS, Güneş A, Köşker M, Ertuğrul S, et al. Diagnostic role of inflammatory markers in pediatric *Brucella* arthritis. *Italian journal of pediatrics*. 2016;42(1):3.

122. Boyraz İ, Koç B, Boyacı A, Tutoğlu A, Sarman H, Özkan H. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(9):2912.
123. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(7):731-5.
124. Zengin O, Onder M, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler I, Ozturk Z, et al. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2016:1-7.
125. Farah R, Hamza H, Khamisy-farah R. A link between platelet to lymphocyte ratio and *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2017.
126. Bozdemir ŞE, Altıntop YA, Uytun S, Aslaner H, Torun YA. Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis. *The Korean journal of internal medicine*. 2016.
127. Bath P, Butterworth R, editors. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis*; 1996: LWW.
128. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):291-4.
129. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(3):776-81.
130. Gao S-Q, Huang L-D, Dai R-J, Chen D-D, Hu W-J, Shan Y-F. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(11):14779.
131. Topal F, Karaman K, Akbulut S, Dincer N, Dolek Y, Cosgun Y, et al. The relationship between mean platelet volume levels and the inflammation in *Helicobacter pylori* gastritis. *Journal of the National Medical Association*. 2010;102(8):726-30.
132. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *International journal of hematology*. 2005;81(2):162-8.

133. Michel M, Cooper N, Jean C, Frissora C, Bussel JB. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*. 2004;103(3):890-6.

134. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gut and liver*. 2016;10(3):356.

