

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNDA ARDIŞIK
5+5(10) GÜNLÜK VE ARDIŞIK 7+7(14) GÜNLÜK
TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Çiğdem CİNDÖĞLU

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU

ŞANLIURFA
2015

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNDA ARDIŞIK
5+5(10) GÜNLÜK VE ARDIŞIK 7+7(14) GÜNLÜK
TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Çiğdem CİNDÖĞLU

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
..... Tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2015

TEŞEKKÜR

Sonuna yaklaştığım uzmanlık eğitimimin bir parçası olan tezimin bu ilk sayfasında eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim. Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim saygı değer hocam Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU'na

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE, Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Doç. Dr. Fatih KURNAZ, Doç. Dr. Turgay ULAŞ, Doç. Dr. Mehmet Ali EREN ve Yrd. Doç. Dr. Emel KARAKAŞ'a

Klinikte birlikte görev aldığım değerli asistan arkadaşlarıma özellikle Dr. Umut SERT, Dr. Abdullah URTEKİN, Dr. Hüseyin DURSUN ve Dr. Burcu KARA'ya, personelimize, asistanlığa başlarken bizi karşılayan ve her türlü idari işlerimize koşturan başta Sayın Murat ALKAN ve Sayın Tevrat ZERAY olmak üzere tüm Dekanlık personeline,

Hayatım boyunca bana hep destek veren, yanımda olan, her zaman güven ve huzur içinde olmamı sağlayan aileme, benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili ablam Ayşegül CİNDÖĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Çiğdem CİNDÖĞLU

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Mikrobiyoloji	4
2.2.1. Enfeksiyonun Bulaşması	6
2.3. Epidemiyoloji	7
2.4. PatogeneZ	8
2.5. Hp ve Gastrointestinal Sistemle İlişkili Hastalıklar	13
2.5.1. Gastrit	13
2.5.1.1. Akut Gastrit	14
2.5.2. Peptik Ülser	15
2.5.3. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)	17
2.5.4. Mide Kanseri	18
2.5.5. Malt Lenfoma	19
2.5.6. Non-Ülser Dispepsi (Fonksiyonel Dispepsi-FD)	20
2.6. Helikobakter Piloni (HP) Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri	20
2.6.1. İnvaziv Testler	24
2.6.1.1. Histoloji	24
2.6.1.2. Hızlı Üreaz Testi	25
2.6.1.3. Kültür	25
2.6.1.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	25
2.6.2. Non-İnvaziv Testler	27

2.6.2.1. Üre Nefes Testi	27
2.6.2.2. Serolojik Testler	28
2.6.2.3. Gaitada Antijen Testi	29
2.7. HP Enfeksiyonunda Tedavi	30
2.7.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar	33
2.7.1.1. Klaritromisin	33
2.7.1.2. Amoksisilin	34
2.7.1.3. Metronidazol	35
2.7.1.4. Tetrasiklin	36
2.7.1.5. Levofloksasin	37
2.7.1.6. Proton Pompa İnhibitörleri	37
2.7.1.7. Kolloidal Bizmut Bileşikleri	38
3. METOD VE YÖNTEM	42
3.1. Dahil Etme Koşulları	43
3.2. Dışlama Koşulları	43
3.3. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	51
KAYNAKLAR	56

TABLolar DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo-1: HP' nin virölans faktörleri	9
Tablo-2: HP' nin virölans ve patojenite faktörleri ve özellikleri	10
Tablo-3: Kanser gelişiminde HP' nin indüklediği inflamatuvar faktörler	12
Tablo-4: HP tanısında kullanılan testler	21
Tablo-5: HP tanı yöntemlerinin karşılaştırılması	21
Tablo-6: HP tanı testleri avantaj-dezavantajları	23
Tablo-7: Tanı testlerinin duyarlılık özgüllük ve yorumlanması	30
Tablo-8: HP tedavi endikasyonları	33
Tablo-9: HP tedavisinde önerilen eradikasyon rejimleri	40
Tablo-10: Hastaların sosyo-demografik özellikleri	44
Tablo-11: Hastaların alışkanlıkları	45
Tablo-12: Endoskopi bulguları	46
Tablo-13: Mide ve duodenum ülseri	46
Tablo-14: Hastaların patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi	47
Tablo-15: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası gaitada HP antijen testi	48
Tablo-16: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası üre-nefes testi	49
Tablo-17: Tedavi gruplarının eradikasyon oranlarının karşılaştırılması	50

- Şekil-1:** HP'nin Türkiye'de görülme sıklığı(Birinci basamak hekimine başvuran dispeptik olgularda) 8
- Şekil-2:** Dünya genelinde eradikasyon rejimlerinde kullanılan ilaçların direnç dağılımı 38

KISALTMALAR

HP	: Helikobakter pilori
HpSA	: HP stool antigen
MAL T	: Mucosa Associated Lenfoid Tissue
İM	: İntestinal Metaplazi
EHPSG	: European Helicobacter Pylori Study Group
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
NSAIİ	: Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
ITP	: İdiyopatik Trombositopenik Anemi
ITT	: İntention-To-Treat
PP	: Per-Protocol
H₂O₂	: Hidrojen Peroksid
SOD	: Süperoksid Dismutaz
PNL	: Poliformonüveli Lökosit
CLO	: Camlyobacter Like Organism
HÜT	: Hızlı Üreaz Test
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ÜNT	: Üre Nefes Testi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
NH₃	: Amonyak
Cag A	: Cytotoxin-Associated Gene A
Vac A	: Vacuolating Cytotoxin A
BabA	: The Blood Group Antigen-Binding Adhesin
ADH	: Alkol Dehidrogenaz
Cag PAI	: Cag Pathogenity Island
ORF	: Open Reading Frame
LG	: Low Grade
HG	: High Grade

İTP	:İdiopatik Trombositopenik Purpura
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
COX-2	: Siklooksijenaz-2
PMNL	: Polimorf Nükleer Lökosit
VEGF	: Vasküler Endotelial Growth Factor
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
FD	: Fonksiyonel Dispepsi
RNA	: Ribonükleik Asit
CO₂	: Karbondioksit
HE	: Hemotoksilen –Eosin
NIH	: National Institutes of Health
EHPSG	: European Helicobacter Pylori Study Group
RdxA	: Nitroredüktaz
FrxA	: Flavin Oksidoredüktaz
BMI	: Body Mass Index
H₂RA	: H ₂ Reseptör Antagonisti
SVO	: Serebro Vasküler Olay
LA	: Los Angeles

ÖZET

HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNDA ARDIŞIK 5+5 (10) GÜNLÜK VE ARDIŞIK 7+7 (14) GÜNLÜK TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Çiğdem CİNDÖĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: 1.basamak helikobakter pilori (HP) tedavisinde klasik 3'lü tedavi (amoksisilin+klaritromisin+proton pompa inhibitörü) ile eradikasyon oranları %50'lerin altına düşmüştür. Bu çalışmada gastroskopisinde peptik ülser (gastrik ülser ve/veya duodenal ülser) saptanan, histopatolojik olarak HP pozitif olan hastalarda 5+5 (10) günlük ve 7+7 (14) günlük ardışık tedavi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Mart 2014- Ağustos 2015 tarihleri arasında daha önce eradikasyon tedavisi almamış 66 hasta ardışık olarak 2 gruba randomize edilerek bu prospektif çalışmaya alındı. Ayrıca, bu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası HP için üre nefes testi ve gaitada antijen testi bakıldı. Grup 1 hastalara (n:33) 5 gün amoksisilin 1 gr 2x1 + esomeprazol 40 mg 2x1 ardından 5 gün klaritromisin 500 mg 2x1 + metronidazol 500 mg 2x1 + esomeprazol 40 mg 2x1 tedavileri verildi. Grup 2 hastalara (n:33) 7 gün amoksisilin 1 gr 2x1 + esomeprazol 40 mg 2x1 ardından 7 gün klaritromisin 500 mg 2x1 + metronidazol 500 mg 2x1 + esomeprazol 40 mg 2x1 tedavileri verildi. Daha sonra her iki grupta sadece esomeprazol 40 mg günde 1 kez 12 hafta süresince kullanıldı. 15 gün ilaçsız dönem sonrası üre nefes testi ve gaitada antijen testi ile HP eradikasyon kontrolü yapıldı.

Bulgular: Grup 1' deki hastaların 10'u (%30,3) kadın, yaş ortalaması $38,0 \pm 13,1$; Grup 2' deki hastaların 12' si kadın (%34,4), yaş ortalaması $39,0 \pm 15,6$ idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Tedavi öncesinde HP pozitiflik oranları her iki grupta benzerdi (üre nefes testi ile Grup 1'de %90, Grup 2' de %95,7). Tedavi sonrası değerlendirme Grup1' de 23 hastada üre nefes testinin negatif (eradikasyon oranı %71,9), Grup 2' de 23 hastada üre nefes testinin negatif

(eradikasyon oranı %69,7) olduğunu gösterdi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Ardışık 5+5 (10) günlük ve 7+7 (14) günlük tedaviler sonrasında üre nefes testi ile yaklaşık %70 eradikasyon oranları elde edildi. İdeal olmamakla birlikte elde edilen eradikasyon oranı 5+5 (10) günlük ardışık tedavinin 1. basamak için alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: helikobakter pilori, peptik ülser, ardışık tedaviler

ABSTRACT

COMPARISON OF 5+5 (10) AND 7+7 (14) DAYS SEQUENTIAL THERAPY FOR ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI

Dr. ıgdem CİNDÖĞLU

Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

Objective: The percentage of eradication with standart triple therapy (amoxicillin + clarithromycin + proton pump inhibitor) for helicobacter pylori (HP) in first line therapy has fallen below 50%. In this study we aimed to compare the 5+5 (10) day and 7+7 (14) day sequential treatments' results in patients with peptic ulcer (gastric ulcer and/or duodenal ulcer) detected with gastroscopy and HP detected with histopathology.

Material And Method: Between March 2014-August 2015, 66 patients who didn't receive eradication therapy before, randomly were divided into two groups and enrolled this prospective study. Furthermore, urea breath test and stool antigen test for HP were studied in this patients before and after the treatment. First 5 days amoxicillin 1 gr bid + esomeprazole 40 mg bid, following 5 days clarithromycin 500 mg bid + metronidazole 500 mg bid + esomeprazole 40 mg bid treatments were given to the Group 1 (n:33) patients. First 7 days amoxicillin 1 gr bid + esomeprazole 40 mg bid, following 7 days clarithromycin 500 mg bid + metronidazole 500 mg bid + esomeprazole 40 mg bid treatments were given to the Group 2 (n:33) patients. Thereafter, only esomeprazole 40 mg qid was used for 12 weeks in both groups. After drug-free 15 days, eradication control for HP was done with urea breath test and stool antigen test.

Results: Ten patients of Group 1 (30,3%) were female, mean age was $38,0 \pm 13,1$. Twelve patients of Group 2 (34,4%) were female, mean age was $39,0 \pm 15,6$. There was no significant difference for age and sex disturbances between the groups. Before treatment, HP positivity rates were similar in both groups (90% in Group 1, 95,7 % in Group 2 with urea

breath test). The evaluation made after treatment showed that 23 patients' urea breath test were negative (eradication rate 71,9%), in Group 1; 23 patients' urea breath test were negative (eradication rate 69,7) in Group 2. There was no significant difference between the groups.

Conclusion: At the end of consecutive 5+5 (10) days and 7+7 (14) days treatments, nearly 70% of the patients were achieved eradication rates according to urea breath test. Although not ideal, these eradication rates suggest that 5+5 (10) days consecutive treatment will be an alternative first line therapy.

Key Words: Helicobacter pylori, peptic ulcer, sequential treatments

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan mide mukozasında gram-negatif bakteri varlığı 19. yüzyılın sonlarında tespit edilmiştir. Helikobakter pilori (HP), kanserojen olduğu saptanan ilk bakteri olup dünya nüfusunun yarısından fazlasında midede kolonize olan bir patojendir. Gastrik ülser, gastrit, duodenal ülser, gastrik kanser, primer gastrik B-hücreli lenfoma (MALT lenfoma) gibi gastritle ilişkili hastalıkların en önemli nedenidir. HP enfeksiyonu insanlarda sık görülen kronik bakteriyel bir enfeksiyondur (1, 2). HP ile aterosklerotik kalp hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, hematolojik hastalıklar, insülin direnci ve nonalkolik hepatosteatoz arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (3, 4).

Düşük sosyo-ekonomik durum, sağlık koşullarının yetersizliği, toplu yaşama koşulları ve su kaynaklarının yetersizliği enfeksiyon riskini arttırmaktadır. İlk kez 1982'de iki patolog Marshall ve Warren kronik gastritli bir hastanın gastrik mukozasından spiral bir mikroorganizmayı başarılı bir şekilde kültürde üretmeyi başardı, böylece bakteri ve peptik ülser ilişkisini gün ışığına çıkardılar (5).

Enfekte bireylerin çoğu asemptomatik olup %10-20'sinde peptik ülser, asemptomatik kronik gastrit ve kronik dispepsi gelişmektedir. Enfekte bireylerin 5/10,000'inde adenokarsinom, MALT lenfoma, Non-Hodgkin gastrik lenfoma geliştiği tahmin edilmektedir (6).

HP'nin bulaşma yolları kesin olarak bilinmemekle birlikte mikroorganizmanın vücuda girişi açısından kalabalık ortamlarda yaşama, kötü hijyen koşulları, düşük sosyo-ekonomik düzey, kötü beslenme, demir eksikliği anemisi, koroner kalp hastalığı, 0 kan grubunda olma, annenin eğitim düzeyinin düşük olması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (6-8).

Peptik ülserli hastalarda başarılı 3'lü eradikasyondan 6 yıl sonra yapılan çalışmada HP rekürrensini düşük olduğu, semptom ve anti-dispeptik ilaç kullanımının belirgin olarak daha az olduğu tespit edilmiştir (9).

Perfore duodenal ülserli hastaların basit tamiri ve HP eradikasyonu sonrası rezidüel ülser ve ülser rekürrensini azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı peptik ülserde eradikasyonun yararı açıktır, kesin önerilmektedir (10).

HP eradikasyonu HP ve fonksiyonel dispepsisi olan her 12 hastadan birinde uzun dönem dispepsiyi hafifletici etki gösterir, bu diğer tedavilerden daha iyidir. HP enfeksiyonu; NSAİİ ve düşük doz aspirin kullanan hastalarda artmış unkomplike ve komplike gastroduodenal ülser riski ile ilişkilidir. Eradikasyon NSAİİ ya da düşük doz aspirin kullanımı ile ilişkili komplike ve unkomplike gastroduodenal ülser riskini azaltır. NSAİİ kullanımına başlamadan önce HP eradikasyonu faydalıdır. Bu peptik ülser öyküsü olan hastalarda zorunludur (11). HP tedavisi özellikle yaşlı olgularda peptik ülser riskini anlamlı olarak azaltır. Düşük grade MALT lenfoma gastrointestinal Non Hodgkin Lenfoma vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturur, çoğu HP enfeksiyonu ile ilişkilidir ve erken evredeki düşük grade MALT lenfoma olgularının %60-80'inde HP eradikasyonu kür sağlar. Sebebi açıklanamayan demir eksikliği anemisi, ITP ve vit B12 eksikliği etyolojisini HP'ye bağlayan kanıtlar mevcuttur. Bu bozukluklar varlığında HP'nin araştırılması ve eradike edilmesi gerekir (12). Tanı için en değerli yöntem biyopsi-histoloji ve biyopsi kültürüdür. Çeşitli boyama teknikleri arasında hem Hemotoksilen Eosin, hem de modifiye Giemsa hassas ve kolay olduğu için tercih edilmektedir (13).

Tanıda endoskopik biyopsi ile alınan örneklerden yapılan kültür ve histopatolojik incelemelerle bakterinin gösterilmesi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve üreaz testleri gibi invaziv metotların yanı sıra üre nefes testi ve serolojik testler gibi non-invaziv yöntemler de kullanılmaktadır (14-16). Tanı ve tedavi stratejisinde kullanılan esas non-invaziv testler üre nefes testi ve monoklonal gaita antijen testleridir. Onaylanmış monoklonal test kullanıldığında dışkıda antijen testi ile üre nefes testi eşit doğruluktadır (12).

Gelişmekte olan ülkelerde enfekte insanların oranı % 90'ları bulmakla birlikte, dünya nüfusunun %60'ının bu bakteri ile kolonize olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından grade I kanserojen olarak kabul edilen HP'nin eradikasyon kriterleri Maastricht III ve Maastricht IV Kılavuzları'nda belirtilmiştir. Esas sorun; kimi tedavi edelinden ziyade "nasıl tedavi edelim" üzerinde odaklanmış gibi gözükmektedir. HP

tedavisinde pek çok tedavi rejimi önerilmekle birlikte halen optimal tedavi rejimi tanımlanamamıştır (17).

HP tedavisi son 25 yılda kapsamlı araştırmalara rağmen zorlu bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi ve düşen eradikasyon oranları antibiyotiklerin yaygın ve gereksiz kullanımını sonucudur. HP'ye karşı gelişen antimikrobiyal direncin yükselen prevalansı sonucunda standart üçlü tedavi ile eradikasyon başarısı son zamanlarda kabul edilemez seviyelere düşmüştür (%80 ve altı). Üçüncü Maastricht Konsensus Raporunda HP enfeksiyonunda etkili bir tedavi elde edilmesi için eradikasyon oranının İntention-To-Treat (ITT) %80'in üzerinde olması gerektiği bildirilmiştir (18). HP tedavisinde iki antibiyotik ile beraber proton pompa inhibitörü(PPI) veya Bizmut içeren ilaçların 7-14 gün kullanılması en fazla önerilen ve en etkili tedavi rejimleridir (19, 20). Ülkemizde özellikle son dönemde yapılan bazı çalışmalarda HP eradikasyon oranları (%45-60) oldukça düşük bulunmuştur (21-23).

Geleneksel üçlü tedavinin başarısındaki bu azalmadan sonra yeni eradikasyon rejimleri geliştirilmeye çalışıldı. Bu rejimlerde ardışık tedavi, dördü tedavi, hibrid tedavi, bizmut bazlı dördü tedavi ve rifabutin, rifaksimin, N-asetilsistein içeren tedavi rejimleri kullanılmıştır (24, 25). Eradikasyon tedavisinin başarısına karar verirken üre nefes testi ve laboratuvar tabanlı onaylanmış monoklonal gaita antijen testi tavsiye edilen non invaziv testlerdir. HP eradikasyonunda tedavinin başarısını değerlendirmek için tedaviden sonra en az 4 hafta beklemek gerekir (11).

Mart 2014- Ağustos 2015 tarihleri arasında daha önce eradikasyon tedavisi almamış 66 hasta ardışık olarak 2 gruba randomize edilerek bu prospektif çalışmaya alındı. Ayrıca, bu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası HP için üre nefes testi ve gaitada antijen testi bakıldı. Grup 1 hastalara (n:33) 5 gün amoksisilin 1 gr 2x1 + esomeprazol 40 mg 2x1 ardından 5 gün klaritromisin 500 mg 2x1 + metronidazol 500 mg 2x1 + esomeprazol 40 mg 2x1 tedavileri verildi. Grup 2 hastalara (n:33) 7 gün amoksisilin 1 gr 2x1 + esomeprazol 40 mg 2x1 ardından 7 gün klaritromisin 500 mg 2x1 + metronidazol 500 mg 2x1 + esomeprazol 40 mg 2x1 tedavileri verildi. Daha sonra her iki grupta sadece esomeprazol 40 mg günde 1 kez 12 hafta süresince kullanıldı. 15 gün ilaçsız dönem sonrası üre nefes testi ve gaitada HP antijen testi (Laboquick Hp antijen test kit kullanılarak) ile eradikasyon kontrolü yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

HP ilk kez Dr. Barry Marshall ve Dr. Robin Warren tarafından 1982 yılında gastrit ve mide ülseri olan hastaların midelerinde tespit edildi (5). 1954 yılında yayınlanan Amerika'dan bir çalışmada 1.180 adet hastaya ait mide biyopsilerinde bakteri gözlemlemek için başarısız olunca, bakteriye olan ilgi azaldı (26). 1970'lerde gastrik ülser hastalarının midesinde bakterilerin görüntülenmesi ile mide hastalıklarında bakterilerin rolüne olan ilgi tekrar canlandı (27). HP ilk olarak Avustralyalı patolog Robin Warren tarafından 1979 yılında gözlenmiş ve mikroorganizma in-vitro şartlarda ilk defa Berry Marshall tarafından 1982 yılında üretilmiştir (28).

Morfolojik olarak *Campylobacter*'e benzediğinden *Camlyobacter like organism* (CLO) adı verilmiş olsa da, kimyasal ve yapısal olarak *Campylobacter* grubundan tamamen farklı bulunmuştur. 1984'de Marshall tarafından *C. pyloridis* olarak adlandırılmıştır (29). 1989'da Goodwin ve ark. mikroorganizmayı helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için "*Helicobacter pylori*" olarak adlandırmışlardır. Marshall ve Warren, HP enfeksiyonunun gastrik ve duodenal ülserle ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (1).

1987 yılında Avustralya'dan gastroenterolog Thomas Borody duodenum ülseri tedavisinde ilk üçlü tedaviyi kullanmıştır (29). 1991 yılında HP enfeksiyonu ile gastrik kanser ilişkisi olduğu yönünde çalışmalar yayınlanmıştır. 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, HP'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu ve ülserli hastaların bu mikroorganizma için eradikasyon tedavisi almaları gerektiği kabul edilmiştir. Aynı yıl DSÖ International Agency for Cancer Research'in mevcut verileri ışığında HP'yi insanlarda kanserojen olarak kabul etmiştir (30). Kronik HP enfeksiyonunun gastrik Non-Hodgkin lenfomaların ve gastrik mukozada gelişen lenfoid doku lenfomasının (MALToma) gelişiminde rol aldığı saptanmış ve MALT lenfomalı hastalarda HP eradikasyonu ile tümörün gerilediği bildirilmiştir (31, 32). Dünya üzerindeki tüm toplumlarda halen en çok iş gücü ve maddi kayıplara neden olan hastalıkların başında gelen peptik ülserin tarihçesi ise çok eskilere

dayanmaktadır. Nitekim Mısır firavunlarının mumyalarında yapılan araştırmalarda ölüm nedeni olduğu tahmin edilen ülser bulguları saptanmıştır. İlk 1586'da İtalyan Marcellus Donatus mide ülseri ve 1688'de Johannes Von Murault duodenal ülseri tarif ederken, 1799'da Matthew Baillie ilk olarak ülser hastalığı ve kliniğini açıklamıştır. Mide salgısını 1797 yılında ilk inceleyen Jacob Anton Helm kimya bilgisi olmadığı için asit varlığını ortaya koyamazken 1822'de ateşli silah yaralanması sonrası midesi cilde fistülide olan bir askerin mide salgısını ve motor aktiviteyi izleyen William Beaumont mide suyundaki hidroklorik asit varlığını ortaya koymuştur. 1823'te Dr. William Prout memeli hayvanların midesindeki hidroklorik asitin dispeptik semptomlara neden olduğunu açıklamıştır. 1885'te Prof. Dr. Ewald ve Boos midedeki asidin laktik asit olduğunu ve yemek sonrası hidroklorik asite dönüştüğünü tanımlamıştır. 1915'te Dr. Bertram Sippy diyet tedavisi olarak küçük aralıklarla süt, püre ve yumurta yemeyi önermiştir. Daha sonraki dönemlerde cerrahi tedavi modaliteleri geliştirilmiş ve ilk zamanlarda hep gastrektomi yapılmıştır. 1922'de Raymond Laterjet ilk vagotomiyi uygulamış, 1927'de Pieri vagotomi ve gastroenterostomi, 1929'da Hartzell supradiafragmatik ve 1951'de Lester Dragsted de supra ve subdiafragmatik vagotomi ameliyatlarını gerçekleştirmişlerdir (33).

2.2.Mikrobiyoloji

HP, virgül veya spiral şeklinde görülebilen, 2,5-5,0 µm uzunluğunda, 0,5-1,0 µm genişliğinde, bir uçta bulunan 4-7 adet arasında değişen sayıdaki kılıflı flagellaları ile son derece hareketli, sporsuz ve kapsülsüz, mikroaerofilik, gram negatif bir omaktır (34). HP sahip olduğu güçlü üreaz ve katalaz enzimleri ile Campylobacter ailesinden ayrılmaktadır (35, 36). HP'nin karakteristik morfolojik özellikleri dokudan hazırlanmış preparatlarda daha açık gözlenirken, besiyerinden hazırlanmış yayma preparatlarda, kıvrımları nispeten kaybolmuş, ince çomaklar şeklindeki görünüm dominanttır. Ayrıca, mikroorganizmanın antibiyotikler veya dezenfektanlar gibi kimyasal, oksijen veya ısı farkı gibi fiziksel olumsuzluklarla karşılaşması halinde, tedavi başarısızlıklarından sonraki reaktivasyonlardan sorumlu olan, canlı ve metabolik yönden aktif oldukları halde kültür ortamlarında üretilemeyen, hücre duvarları defektli "dormant form" olarak adlandırılan kokoid formu da mevcuttur (37).

HP'nin konağa bulaşma mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak HP'nin kokoid şeklinin besin ve su kaynaklarından enfeksiyonu taşıyan bir araç gibi olduğu bildirilmiştir (38).

HP'nin kokoid forma dönüşümünün bakterinin çevreye karşı adaptasyonu ve korunma mekanizması görevi olan aktif bir süreç olarak gösterilmiştir (39). Üreaz aktivitesi, HP suşlarının mide asidine rağmen hayatta kalma ve üreyebilmeleri için gerekli olan en önemli özellikleridir. Üreaz aktivitesi sadece midede kolonizasyon ve çoğalma için değil, aynı zamanda patogenezi için de son derece önemli bir virulans faktörüdür. Üreaz aktivitesi sonucu açığa çıkan Amonyak (NH_3) mide mukoza bütünlüğünün bozulmasına sebep olur. HP suşlarında aside toleransta, üreaz enzimi dışında hücre duvarı protein profilindeki adaptif değişimler de önemli rol oynar. Üreaz geni delesyona uğratılmış mutant suşlarda, asit ile temasa bağlı olarak, toleransı sağlamak üzere hücre duvarı ile ilişkili en az 11 gende ekspresyonel değişimler olduğu gözlenmiştir (36, 40).

2.2.1. Enfeksiyonun Bulaşması

HP insanlar arasında sıklıkla fekal-oral ya da oral-oral maruziyet sonrası bulaşır (41). HP bulaşmasının en yaygın olarak gerçekleştiği yol fekal-oral geçiştir ve bu kontamine sularla ilişkilendirilmiştir (42). HP enfeksiyonlarında düşük sosyo-ekonomik şartlar, kalabalık aile ortamı, sanitasyon yetersizliği, anne-babanın bu bakteri ile enfekte olması gibi ailesel faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir. HP'nin insan dışında doğal kaynağı veya taşıyıcısı bulunmamaktadır (43, 44). İnsanlar arasında bulaşmada kontamine endoskopların kullanımı da önemlidir. HP'nin cinsel yolla bulaşmasını gösteren herhangi veri yoktur (44, 45).

HP enfeksiyonu çoğunlukla çocukluk çağında kazanılır ve çocuklar, yetişkinler arasındaki enfeksiyon için taşıyıcı olarak da rol oynayabilir. Çocuklar arasındaki enfeksiyon sıklığı, diğer aile bireyleri de enfekteyse, daha da yükselir. HP enfeksiyonu enfekte annelerin çocuklarında, enfekte olmayanlara göre beş kat daha fazla görülmüştür (46, 47).

HP'nin insanlar arasında oral-oral yolla geçebildiği, öpüşmenin bir geçiş yolu olabileceği gibi ağızda kolonize olan suşlarla mideye bakteri geçişinin sürekli olabileceği de ileri sürülmüştür (43, 48).

2.3. Epidemiyoloji

HP prevalansı farklı coğrafik bölgelerde ve etnik gruplarda farklılık göstermektedir (49). Ülkemizde Doğu Anadolu Bölgesi HP sıklığı %71 dir (50). HP enfeksiyonu insanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyon olarak kalmaya devam etmektedir. Dünya nüfusunun %50'den fazlası HP ile enfektedir. HP dünya çapında her yaşta görülmesine rağmen gelişmekte olan ülkelerde, daha erken yaşlarda rastlanır (51, 52). Gelişmekte olan ülkelerde çocukların çoğu 10 yaşından önce enfekte olur ve erişkinlerdeki pik yaşının 50 yaşından önce olma oranı %80'den fazladır (2, 53). Sosyo-ekonomik düzey düşüklüğü de HP enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. Ülkemiz HP prevalansı açısından gelişmekte olan ülkelerle benzerlik göstermektedir (54). ABD gibi gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında pek gözlenmez, daha çok adulösan dönemde gözlenir (55).

EUROGAST çalışma grubunun 3194 kişi üzerinde yaptığı çalışmada; 25-34 yaşlarında asemptomatik beyazlarda HP pozitifliği sıklığı Mineapolis-St. Paul Minesota'da %15, Japonya'da %62 ve Polonya'nın bazı bölgelerinde %70 olarak bildirilmiştir (56). Özardalı ve arkadaşları, 1998 yılında Şanlıurfa yöresini kapsayan çalışmasında değişik endoskopik tanıli olguların %89,8'inde HP pozitifliği bildirmiştir (57).

Konakçı ve arkadaşları 2010 yılında dispepsi şikayetleriyle başvuran, endoskopik mide biyopsisi yapılan 218 hastanın 110'unda (%50,5), HP'yi pozitif saptamışlardır (58). 1995 yılında Joos ve arkadaşları Budapeşte'de 2937 mide biyopsisini incelemişler ve bu hastalarda HP sıklığını %78 olarak saptamışlardır (59).

Bu çalışmalar HP sıklığının yıllara ve bölgelere göre değişiklik gösterdiği, batı toplumlarında ve Türkiye'nin batısında nisbeten daha düşük olduğunu göstermektedir. Türkiye'de HP sıklığı, gelişmekte olan ülkelerle benzer oranlardadır. HP'nin erişkinlerdeki

prevalansını araştıran en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan TURHEP alışmasıdır. Bu alışmada Türkiye genelinde 18 yaş üstü 5555 kişi çalışmaya uygun bulunmuş ve bunların %99.9'u (n= 5549) alışmayı tamamlamıştır. Çalışmada C13 re nefes testi kullanılarak saptanan HP prevalansı %82,5 olarak rapor edilmiştir. Prevalans erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak bulunmuştur. Prevalansın en yüksek olarak bulunduğu yaş grubu 30-39 (%86), en düşük bulunduğu yaş grubu ise 70 yaşın üzeri (%77) olmuştur.

Bölgelere göre bakıldığında ise HP prevalansı, Doğu Anadolu bölgesinde %88, Güneydoğu Anadolu bölgesinde ise en düşük %79 oranda bildirilmiştir.

şekil-1: HP'nin Türkiye'de görülme sıklığı (Birinci basamak hekimine başvuran dispeptik olgularda) (45).



2.4. Patogenez

HP aside duyarlı bir bakteridir. Midede asiditenin düşük olduğu antrum bölgesinde daha kolay yerleşir (60). Enzim aktivitesi pH bağımlı bir üre kanalı ile kontrol edilmektedir. Bu kanal düşük pH'da açılırken yüksek pH'da kapanarak ortam pH'nı stabil tutmaya çalışır. Motilite kolonizasyon için gereklidir ve HP'nin flagellaları gastrik pililere uyum sağlamıştır (61). HP'nin invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakası içinde barınması ve mide bezlerinin lümeni içine saklanabilmesi, konakçının savunma sisteminden korunmasına imkan

sağlamaktadır. HP'nin ürettiği üreaz, fosfolipaz ve proteolitik enzimler, mukus ve mide epiteli için toksik etkilidir. ADH'nın meydana getirdiği asetaldehit, mukozal hücrelere toksiktir. Fosfolipaz, izolesitin meydana gelmesine neden olur, bu da mide epitelinde hasara yol açar (62).

Tablo-1: HP' nin virülans faktörleri (63).

A.Yerleşimi arttıranlar	B. Doku hasarını arttıranlar
1. Motilite	1. Lipopolisakkarit
2. Üreaz	2. Lökosit toplanma ve aktivasyon etkenleri
3. Hipoklorhidri	3. Cag A ve Vac A proteinleri
4. Adherens (etkenin mide mukozasına yapışması)	4. Sıcak şok proteinleri
5. P tipi ATP'ase	

Tablo-2: HP' nin virulans ve patojenite faktörleri ve özellikleri (60,64).

Özellik	Etki
Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar
Flajel	Hareketin etkin oluşunu sağlar
Lipopolisakkaritler (BabA)	GM3 gangliozid ve Lewis B antijenlerine bağlanarak gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyonu sağlar
Üreaz A ve B	Gastrik ortamda yaşam sürdürme
Katalaz	Gastrik ortamda ve muhtemelen fagositik vakuollerde H ₂ O ₂ 'den korunarak yaşama
Fosfolipaz A ve B	Mukusun ve epitel hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitel hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı.
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücrelerinin hasarı
Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler (porinler)	Nötrofil ve mononükleer hücreleri HP'ye çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınması
Sitotoksin ile ilişkili gen (Cag A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor
Isı şok proteinleri (HspA ve B)	Otoimmünitede rol oynar

HP'nin iki temel tipi vardır.

Tip1 (ülserojenik tip) CagA ve VacA toksinlerini içerir, akut ve kronik gastrit, ülser ve kansere neden olabilmektedir.

Tip2 (non-ülserojenik tip) bu sitotoksinleri içermez ve daha az virulandır.

HP'nin kendini savunmak amacıyla geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz üretmesidir. Bu iki enzim, nötrofillerin fagositik vakuolünde HP'nin yok edilmesini önlemektedir. SOD, süperoksiti hidrojen peroksit (H₂O₂) dönüştürür, katalaz da H₂O₂'yi, oksijen ve suya parçalar. SOD aktivitesinden yoksun mutant HP hayatta kalmaz. HP oksidaz aktivitesine de sahiptir (65).

En çok araştırılan toksinler Cag Pathogenity Island (cag PAI) olarak adlandırılan bir DNA parçasından köken almaktadırlar. Cag (cytotoxin associated gene) patojenik ada (cagPI) genleri: 40 kb büyüklüğünde ve 27'den fazla genden oluşan open reading frame (ORF) bölgesidir. Bu gen adası diğer bakterilerde olduğu gibi virülans ve ortama adaptasyonla ilgili proteinleri ve özellikle de Tip IV sekresyon sisteminde rol alan agresif proteinleri kodlar. HP'deki cag PAI insanlardaki gastritin patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle cag PAI'yi taşıyan HP'nin, gastrik mukozal örneklerde artmış kemokin salınımı ve daha güçlü enflamasyonun olduğu gösterilmiştir (66).

HP'nin vacA geni tarafından sentezlenen vacA proteini de patojenitesinde rol alan diğer bir üründür. VacA epitelyal hücrelerde enflamasyon öncüsü sitokin salınımından daha ziyade hücre hasarı yapmaktadır. VacA PTP zeta/beta reseptörlerine bağlanarak, mide epitelinde anormal sinyal oluşumu ve ayrılmaya yol açmaktadır. Hücreler arası geçirgenliğin artışı ile organizmanın ihtiyaçlarına daha rahat ulaşabilmesine neden olmaktadır (67). VacA epitelyal hücrelerde in-vitro koşullarda vakualizasyona neden olabilen, gözenek oluşturan bir proteindir. Retrospektif analizler sonucunda mide kanseri hastalarının örnekleri incelendiğinde CagA+/VagA+ pozitif genotip ile ilişki olduğu saptanmıştır (68). VacA'nın virülansı gastrik epitelyal hücrelerdeki tirozin fosfataz reseptör fonksiyonuna bağlı görünmektedir (69). HP patogenezinde rol alan başlıca virülans faktörleri Tablo 1 ve 2'te verilmiştir.

HP ile enfekte bireylerin gastrik epitel hücrelerinde yüksek düzeyde interlökin-1 β , interlökin-2, interlökin-6, interlökin-8 ve TNF- α bulunmaktadır (70, 71). HP'nin mide mukozasına kolonizasyonu ile konakçının doğal savunma sistemi aktive olmakta ve sonrasında enflamasyon öncüsü ve antibakteriyel faktörlerin salınımı artmaktadır. Bunlardan; TNF- α , IL-6 gibi sitokinler NF κ B ve STAT3 aktivasyonunu uyarırlar ve hücre proliferasyonunu uyarıcı, apoptozisi inhibe edici etkilerini ortaya çıkarırlar.

Mide epitelyal apoptozisi mukozada programlı bir fizyolojik olaydır ve hücre proliferasyonu ile bir denge içerisinde hücre döngüsünü düzenler. Apoptozisde azalma veya hücre proliferasyonundaki artma gibi nedenlerle bu dengenin bozulması mide karsinogenezinde önemli bir rol oynar (72).

Tablo-3: Kanser gelişiminde HP' nin indüklediği inflamatuvar faktörler (73).

Faktör	İnflamatuvar etki	Kanser gelişimindeki rolü
IL-8	Lenfosit ve nötrofilleri tanıma.	Gastrin salınımını uyararak epitelial hücrelerde proliferasyona neden olur. NF-Kb aktivasyonu ve COX-2 ekspresyonu, pro-angiogenic aktivite.
IL-1 β	Makrofaj ve aktivasyonu. IL-6 salınımını uyarma, COX-2 ekspresyonu	Hipergastrinemi ve epitelial hücre proliferasyonunu uyarır. Pro angiogenic aktivite. Matrix metalloproteinaz sekresyonunu uyarır ve aktive eder.
IL-6	Makrofaj aktivasyonu ve farklılaşması. Nötrofil fagositik aktivitesinde artış. Endotelial hücrelerde ICAM-I ekspresyonunda artma, B hücre farklılaşması	VEGF ekspresyonu ile angiogenezisde artma
TNF α	Makrofaj aktivasyonu ve farklılaşması. Epitelial hücrelerde apoptozis ve epitelial bariyerde bozulma. Mikrovasküler epitelial hücre proliferasyonu ve yara iyileşme inhibisyonu	Hipergastrinemi ve epitelial hücrelerde proliferasyon. NF- κ B aktivasyonu ve COX-2 ekspresyonu.
COX-2	Damar geçirgenliğini arttıran prostaglandinlerin yapımını katalize eder. İnflame olan dokuya hücre migrasyonunu sağlar. Yara iyileşmesi.	Anti-apoptotik aktivite. İmmünte ve tümör immunolojik savunmasını IL-10 ile yapar
Reaktif oksijen ürünleri	DNA hasarı ve bakterinin öldürülmesi	DNA hasarı. Mutasyon. Konakçı sinyal yollarının aktivasyonu ve angiogenezis.
Nitrikoksid	DNA hasarı ve bakterinin öldürülmesi	Doku DNA hasarı, mutasyon, DNA tamir mekanizmalarının inhibisyonu, apoptozis inhibisyonu, Angiogenik aktivite.

2.5. Hp ve Gastrointestinal Sistemle İlişkili Hastalıklar

2.5.1. Gastrit

Gastrit en iyi gastrik mukozanın kronik inflamasyonu olarak tanımlanır. Bu yüzden histolojik bir teşhistir. İnflamasyonun eşlik ettiği mide mukoza hasarı gastrit olarak tanımlanmaktadır. HP akut ve kronik gastrit etyolojisinde rol oynamaktadır. Sağlıklı gönüllüler tarafından ağız yoluyla alınmasının ardından epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi semptomların gelişmesi ve yapılan mide biyopsisinde de akut inflamatuvar değişikliklerin gözlenmesi sonucu bakterinin akut enfeksiyona sebep olabileceği kanıtlanmıştır (74).

Akut enfeksiyonun semptomsuz veya hafif semptomlarla seyretmesi nedeniyle ileri tetkik yapılmaması akut enfeksiyonun yakalanma şansını azaltmaktadır. Endoskopik görünümü oldukça değişkenlik göstermektedir. Ciddi vakalarda lenfoma ve ya kanser görünümünü taklit edebilmektedir. Akut enfeksiyonun erken döneminde antral bölge tutulur. Histolojik olarak nötrofilik infiltrasyonla karakterizedir. Hastalık ilerlerse küçük abseler, münin kaybı, foveolar hücre desküamasyonu gözlenir. Hem nötrofiller hem de bakterinin kendisi epitelin hasarlanmasında rol oynamaktadır. Tedavi edilmediği sürece kronik gastrite ilerlemektedir. Kronik HP gastriti dünya nüfusunun üçte ikisinde görülmektedir. Kronik HP gastriti ile ilgili en önemli kaygı, peptik ülser gelişimi ve daha az sıklıkla rastlanılan MALT lenfoma ve mide kanseridir. Hem antrum hem de korpus tutulumu gözlenebilir. Yapılan çalışmalarda kronik HP gastritinde %80 korpus ve antrum tutulumu, %8'inde sadece antrum ve %10'unda sadece korpus tutulumu saptanmıştır (75).

Önce gastrin salınımında artış ve somatostatin salınımında baskılanmaya sebep olup asit salımının ciddi şekilde artmasına yol açar. İnflamasyonun devamında gastrin üreten G hücreleri ve asit üreten paryetal hücrelerde azalma gözlenir. Bu durumun neticesinde asit salınımındaki düşmeyi intestinal metaplazinin eşlik ettiği atrofi izler (76). Bu değişiklikler bakterinin midenin daha proksimal bölgesine ilerlemesine yardım ederek korpusa yerleşmesine sebep olur. Doudenal ülserlerin, asit sekresyonunun azalmadığı, atrofinin eşlik etmediği daha çok antral yerleşimli HP enfeksiyonuna sekonder gelişmesine karşın; gastrik

ülser ve gastrik kanser diffüz gastrit, yaygın intestinal metaplazi ve hipoklorhidri zemininde meydana gelmektedir (77).

2.5.1.1. Akut Gastrit

Bazı zararlı etkenlere bağı olarak (NSAİİ, alkol, safra vs.) gastrik mukozanın hasarı sonucu oluşur ve histolojik olarak hafiftir. HP'nin akut enfeksiyonunda histolojik olarak belirgin bir enflamasyon vardır (78). HP enfeksiyonuna bağı oluşan mikrovasküler ve parankimal hücre disfonksiyonu, nötrofillerin aktive olarak interstisyuma göçüne bağıdır (73). Hem HP'nin kendisi hem de inflamasyon alanındaki nötrofiller aracılığıyla reaktif oksijen radikallerinin üretimi artar (79).

Normalde oksidatif hasara neden olan H₂O₂ selüler katalaz ve glutatyon peroksidaz yardımıyla metabolize olur (80). Reaktif oksijen ürünü olan H₂O₂, nötrofiller üzerindeki adezyon molekülü CD11/ CD18'in yüzey ekspresyonunu arttırarak, nötrofillerin endotelial hücrelere yapışmasına sebep olur (81). Enfeksiyonun oluştuğı bölgede nötrofil infiltrasyonunda bariz artış olduğı ve buna bağı olarak mide mukozasında lipid peroksidasyonu ve hemorajik erozyonların meydana geldiğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada nötrofillerle insan mide epitelyal hücrelerinin inkübasyonunun, DNA zincirine timidin inkorporasyonunu inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Bu yüzden nötrofillerin, HP tarafından indüklenen mide mukoza hasarında rol oynadığı belirtilmiştir (82).

Antrumda lokalize olan HP'nin uyarıcı etkisi ile G hücrelerinden gastrin sekresyonu artmakta ve hipergastrinemi oluşmaktadır. Pepsin midenin fundus bölümü ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan güçlü bir sindirim enzimidir. Seruma da geçebilir ve kanda Pepsinojen 1 ve Pepsinojen 2 olarak bulunur. HP enfeksiyonu ve duodenal ülseri olan hastalarda Pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri artmaktadır. HP'nin başarılı eradikasyonundan sonra Pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri azalmakta fakat Pepsinojen 1/ Pepsinojen 2 oranı artmaktadır (83). Akut gastritte belirtiler genellikle 3–14 gün sürer. Hastaların çoğı karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ishal gibi semptomların varlığı nedeniyle besin zehirlenmesi olarak değerlendirilir. Özellikle çocuklarda diyare de bulunabilir (84).

2.5.1.2. Kronik Gastrit

Kronik aktif gastrit HP ile enfekte bireylerde hayat boyu devam eden ve genellikle asemptomatik seyreden kronik yüzeysel aktif bir inflamasyon durumudur. Ancak bu kişilerin yaklaşık %20'sinde klinik bir hastalık gelişmektedir. Kronik gastrit, mide kanserinin gelişiminde en iyi bilinen risk faktörüdür. Antral gastritte, duodenum ülseri gelişimi daha sık görülürken, korpus gastritinde mide ülseri, mukozal atrofi ve intestinal metaplazi gelişme ihtimali daha yüksektir (85). Neden hemen her zaman HP enfeksiyonudur ve enfeksiyon tedavisi ile kaybolur (78).

HP gastriti öncelikle midenin antrum bölümünde yerleşir. Zamanla proksimale doğru korpus bölümüne ilerler ve pangastrit yapar. HP ile ilişkili kronik gastritin temel histopatolojik özellikleri; yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi, plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan enflamatuvar hücre infiltrasyonudur (86). HP'ye çeşitli sitotoksinler ve üreaz gibi enzimlerle direkt olarak veya otoimmün cevabı başlatarak indirekt yollarla gastrik mukozada hasara yol açmaktadır (87).

2.5.2. Peptik Ülser

Peptik ülser, mide ya da duodenum mukoza bütünlüğünün, muskularis mukoza katmanını da içine alacak şekilde bozulmasıdır. Üst gastrointestinal sistemde görülen ülserlere asit ve pepsin ile olan ilişkileri nedeniyle peptik ülser denir ve bu terim duodenal ülser ile gastrik ülseri kapsar. Gastroduodenal erozyon ise muskularis mukoza ile sınırlı kalmış yüzeysel doku kaybı olarak tarif edilir. Duodenum ülserleri hemen her zaman duodenumun bulbus bölgesinde, bunların yarısından çoğu da ön duvarda oluşur. Mide ülserleri midenin herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilirse de, çoğunlukla antrum mukozasında ve genellikle korpus-antrum bileşkesinin yakınında yer alır. Erozyonların görülme yerleri peptik ülser ile paralellik gösterir (88).

Histopatolojik olarak, sadece mukozayı tutan çapı 5 mm'den küçük, derinliği 1 mm'den yüzeysel defektler erozyon olarak tanımlanmakta, defektin muskularis mukozayı aşarak submukoza veya muskularis propria tabakasını da içerecek şekilde ilerlemesiyle ülser oluşmaktadır. Ülser yüzeysel fibrin ve eksuda, fibrinoid nekroz, granülasyon dokusu ve fibrozis olmak üzere dört ayrı bileşeni içermektedir. Aspirine bağlı veya stres ülserlerinde olduğu gibi sıklıkla akut gelişen ülserlerde inflamasyon ve fibrozis minimal düzeyde veya yoktur. Peptik ülser tanımı ise, peptik sıvıya maruz kalmış (asit-pepsin) bölgelerde oluşan ülserleri tanımlamaktadır. Tarihsel veriler semptomatik ülserlerin toplumun yaşam boyu %10'unu etkilediğini göstermiştir (89).

Ülser oluşumunda temel patogenez, gastroduodenal mukozanın bütünlüğünün, agresif ve koruyucu/onarıcı faktörler arasındaki dengenin değişmesine bağlı olarak bozulmasıdır. En önemli agresif faktörler olan asit ve pepsin, gastroduodenal mukozanın koruyucu/ onarıcı mekanizmalarını; genetik, çevresel ve enfeksiyöz kökenli agresif faktörlerin yardımıyla bozmakta ve sonuçta ülser oluşmaktadır. Mide ülserinin oluşmasında koruyucu faktörlerin azalması, duodenal ülser oluşumunda ise agresif faktörlerin artması daha önemlidir. HP ve NSAİİ gibi yaygın faktörlerin işlevi, diğer agresif faktörlerin (asit-pepsin) arttırmaktan çok, koruyucu ve onarıcı mekanizmaları bozmak yoluyla olmaktadır. Schwartz'ın daha 1910'larda öne sürdüğü 'no acid, no peptic ulcer' aforizması uzun süre peptik ülser hastalığı için ağırlıklı sebep olarak düşünüldü. Yapılan çalışmalarda peptik ülserlerin %89-95'inin HP ve NSAİİ kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup diğer etkenlerin peptik ülser oluşumunda çok az rolü olduğu belirtilmiştir (90).

Peptik ülser en sık duodenum ve midede görülmektedir. Ayrıca özofagus alt ucu, jejunum, mide cerrahisi sonrası anastomoz yerinde veya nadiren heterotropik mide mukozası içeren herhangi bir yerde de (ileumda bulunan Meckel divertikülünde olduğu gibi) görülebilir (91).

Peptik ülsere ömür boyunca yakalanma riski erkeklerde %11-14, kadınlarda ise %8-11'dir. Aktif ülser sıklığı ise ortalama %1 civarındadır. Duodenum ülseri mide ülserine göre 3-4 kat daha sıktır. Genel olarak yaş ilerledikçe peptik ülser insidansı artmaktadır. Ülkemizde duodenal ülser en sık 20-50 yaş, gastrik ülser ise 30-60 yaş grubunda görülmektedir. Önceki

yıllarda duodenal ülserde erkek/kadın oranı 5/1 iken, son yıllarda bu oran 1.3/1'e kadar düşmüştür. Gastrik ülser ise erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir (92).

HP, aspirin ve NSAİİ kullanımı ülser oluşumunda etkindir. Başarılı HP eradikasyonu yapılan olgularda peptik ülserde kür sağlanmakta, nüks oranı %1'in altına inmektedir. Geçen yüzyıl boyunca peptik ülser ve ya komplikasyonları için çok yaygın kullanılmış cerrahi tedaviler, bugün artık tedaviye dirençli, kanama, perforasyon ve kronik obstrüksiyon gibi komplikasyonlara sınırlı hale gelmiştir (93). HP ile ilişkisi en güçlü şekilde gösterilmiş olan hastalık peptik ülserdir (94, 95). HP duodenal ülser etyolojisinde %95, mide ülserinde %70-85 etkindir. Duodenal ülser hastalarının, duodenal bulbusta asemptomatik şahıslardan daha yüksek HP dansitesine sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Duodenal ülser varlığında mide kanseri gelişme riskinin azaldığı rapor edilmiştir (96).

Pek çok kohort çalışma göstermiştir ki, HP pozitif bir kişinin, HP negatif bir kişiye oranla, yaşam boyu peptik ülser geliştirme riski 3-10 kat daha fazladır (84). HP sadece mide epitelinde yaşayabilmektedir. Ancak duodenum epitelinde yaşayabilmesi için önce burada gastrik metaplazi olması gerekmektedir. HP duodenumda aktif duodenit sonucu oluşan gastrik metaplazi alanlarında kolonize olabilir. Bu da ülserasyonun öncül lezyonudur (97, 98). HP ile peptik ülser arasındaki ilişkiye ait en güçlü kanıt eradikasyon tedavisi sonrası tekrar eden enfeksiyon oranlarındaki anlamlı düşüştür. Yüksek asit yüküne sahip hastalarda diffüz antral gastrit ve duodenal ülser gelişme sıklığı artmıştır. Düşük asit yüküne sahip hastalarda ise korpus gastriti ve multifokal atrofi ve bunların yatkinlik oluşturduğu gastrik ülser gelişmesi daha sık olmaktadır. Duodenal mukoza ve muskularis mukozayı içine alan lokalize doku kaybı olan ülser sık nüks görülen kronik bir hastalıktır. Gastrik ülser tekrarı incelendiğinde, HP pozitif olan grupta %46-71 olarak saptanırken HP'nin başarı ile eradike edildiği grupta bu oran \leq %10 olarak saptanmıştır (99).

2.5.3. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)

Batı toplumlarında yapılmış epidemiyolojik çalışmalara göre HP prevalansı azaldıkça GÖRH ve özofagus adenokanser oranında artış olduğu gözlenmiştir (100). Birçok çalışmada

HP pozitif olanlarda GÖRH daha az görüldüğü, görüldüğünde de HP negatiflerle kıyaslandığında özofajitin daha hafif seyrettiği saptanmıştır (101, 102). Ayrıca Labenz ve Maltfertheiner tarafından hazırlanan bir derlemede, HP'nin gastroözofageal reflü hastalığına karşı koruduğu ileri sürülmüştür (103). Bu iddia epidemiyolojik verilere, fizyopatolojik düşüncelere ve duodenum ülseri bulunan hastalarda HP eradikasyonundan sonra GÖR hastalığının artış gösterdiği şeklindeki gözlemlere dayandırılmaktadır (104).

2.5.4. Mide Kanseri

Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde 2. sırada bulunmaktadır. Mide kanseri dünya çapında her yıl 700.000'den fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır (105). Gastrik adenokarsinomun yüksek oranda gözlemlendiği bölgelerde HP insidansının yüksek olduğu gözlenmiştir. Birkaç araştırmacı özellikle çocuklukta kazanılmış enfeksiyona sekonder gelişen uzun süreli gastrik inflamasyonun gastrik mukozayı çevresel karsinojenlerin etkilerine açık hale getirdiği fikrini savunmuşlardır (106).

Kronik HP enfeksiyonu midede asit salgılayan bölgeleri etkileyerek hipo ve ya aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur. Mukozal koruyucu faktörlerin kaybına bağlı olarak gastrik ülserasyon gelişir. Uzun süreli gastrik atrofi midede intestinal metaplazi ve mide kanserine yol açabilir (78). HP enfeksiyonunun arttırdığı doku yanıtı "kronik gastrit" olarak adlandırılır. Kronik gastritin mide kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca HP enfeksiyonunda görülen intestinal metaplazi ve atrofik gastrit de mide kanseri gelişimine sebep olur. HP ile enfekte olan bireylerde gastrik kanser gelişme riski yaklaşık olarak altı kat daha fazladır (107).

HP enfeksiyonunun prevalansının yüksek olduğu ülkelerde mide kanseri oranı da yüksektir. Bu ilişki mide antrum, korpus adenokarsinomlarının intestinal ve diffüz tiplerinin her ikisinde de görülür. Adenokarsinom gelişim mekanizmasında kabul edilen görüş; HP'nin indüklediği doku yanıtının kronikleşmesi ile atrofik ve metaplastik histolojiye değişimdir. Konağa ve bakteriye ait faktörler de kanser gelişiminde önemli rol oynar (108).

2.5.5. MALT Lenfoma

Primer gastrik lenfoma nadir görülen bir hastalık olup mide malignitelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. MALT lenfoma, MALT “mucosa associated lenfoid tissue” adı verilen mukozaya özgün lenfoid dokudan gelişen lenfoma türüdür. Gastrik MALT lenfomalar, primer gastrik lenfomaların yaklaşık %20-40'ını oluşturur. İnsidansı HP enfeksiyonu insidansına uygun olacak şekilde değişir. HP çok yüksek olduğu Kuzeydoğu İtalya'da, insidans İngiltere'den 13 kat fazladır. Ortalama görülme yaşı 60-65 olup, daha erken yaşlarda da görülebilir. Gastrik MALT lenfomalı vakaların, histolojik incelemede yaklaşık %90, serolojik çalışmada ise %98'inin HP ile enfekte olduğu görülür. Vaka kontrol çalışmaları önce HP enfeksiyonu ve takiben lenfoma gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (109).

Normal gastrik mukozada enflamatuvar hücreler yoktur. HP enfeksiyonu, mukozada polimorfonükleer (aktif enflamasyon) ve mononükleer (kronik enflamasyon) iltihap hücreleri infiltrasyona yol açar, bu histopatolojik bulgu aktif kronik gastrittir. Zamanla mide mukozasında lenfoid infiltrasyon hakim duruma geçebilir. HP tüm mide mukozasında saptanabilirse de, korpusta genellikle enflamasyon hafif, süperfisiyel, hatta bazen yoktur. HP enfeksiyonunun doğal seyirinde enflamasyon, antrumdan korpusa ilerleme yolundadır ve sonuçta asit sekresyonunda azalma, pariyetal hücre kaybı ve atrofi gelişir. MALT lenfoma (maltoma) en sık midede görülmekle birlikte Tükrük bezleri, tirod, timus, konjunktiva, gözyaşı bezleri, orbita, akciğer, meme, böbrek, cilt, karaciğer ve prostatta da rastlanır (110).

Histolojik olarak MALT lenfomalar low grade (LG) ve high grade (HG) olarak sınıflandırılır. LG MALT lenfoma uzun süre lokalize kalmaya eğilimlidir, tedavisiz yıllarca progresyon göstermeyebilir. Sistemik yayılım ve kemik iliği tutulumu sık değildir. HG mide lenfomaları ise mide karsinomalarına benzer. Ağrı, kilo kaybı, anemi sık görülür. Endoskopide genelde tümör, kitle lezyon şeklinde görülür. HP'nin antijenik stimülasyonu da tümör progresyonu gösterilmiştir. Hücre kültüründe HP varlığında HP spesifik T hücre ve ilgili sitokinlerle lenfoma B hücre proliferasyonunun uyarılabileceği ortaya konmuştur (111). Ancak HP enfeksiyonun'dan MALT lenfomaya geçiş halen tam olarak açıklanamamıştır.

HP pozitif mide MALT lenfoması'nda antibiyotiklerle yapılan eradikasyon tedavisi sonucunda %35-100 oranında tam remisyon sağlanmaktadır. Hastalığı mide duvarında sınırlı, t (11;18) bulunmayan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda eradikasyon ile tedavi şansı oldukça yüksektir (112).

2.5.6. Non-Ülser Dispepsi (Fonksiyonel Dispepsi)

Fonksiyonel dispepsi (nonülser dispepsi), endoskopide yapısal bir neden olmadığı gibi biyokimyasal testler de normaldir. Üç hafta ya da daha uzun süre ile dispeptik semptomlar olmasına rağmen endoskopik, radyolojik ve biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Fonksiyonel dispepside tipik olarak gündüzleri görülen ve üst abdomende sınırlı çeşitli rahatsızlıklardan (abdominal ağrı ve rahatsızlık, postprandiyal dolgunluk, gaz, geğirti, erken doyumluk, bulantı, kusma, retrosternal yanma, regürjitasyon) bir veya birkaçı birlikte görülebilir. Batı toplumlarında fonksiyonel dispepsi olgularında HP görülme sıklığı (%30-60), kontrollerden (%20-40) yüksektir.

Gelişmekte olan ülkelerde normal yetişkinlerde görülme sıklığı %85-95'lere kadar çıktığından farklılık saptanamamaktadır. Fonksiyonel dispepsili olguların %20-25'inde semptomlardan HP'nin sorumlu olabileceğini ortaya koyan araştırmalar vardır. Bu grup olgular eradikasyon tedavisinden yararlanmaktadır (113). Fonksiyonel dispepsili vakalarda HP sıklığı HP'nin etken olduğu bilinen hastalıklardan daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Birçok klinikte FD'li gruplara doğrudan HP pozitif hastalar gözüyle bakılmaktadır (114).

2.6. Helikobakter Piloni Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

HP tanısında kullanılan testler invaziv ve non-invaziv olarak iki gruba ayrılırlar. İnvaziv testler doku örneği alınarak gerçekleştirilir, dolayısıyla endoskopik biyopsi gerektirir.

Non invaziv testler ise üre nefes testi, serolojik testler ve HP stool antigen (HpSA) testlerini içermektedir.

Tablo-4: HP tanısında kullanılan testler

İnvaziv Testler	Non-invaziv Testler
1. Biyopsi-Üreaz testi (Hızlı üreaz testi, HÜT)	1. Seroloji
2. Histoloji	2. C 13 ve C 14 üre nefes testi
3. Kültür	3. Gaitada HP antijeni
4. PCR	4. Gaita kültürü

Hangi testin kullanılacağı maliyet, uygulanabilirlik, klinik durum, popülasyonda infeksiyon prevalansı, pretest infeksiyon olasılığı gibi faktörler göz önünde bulundurularak belirlenir. 2010 yılında Avrupa Helikobakter Çalışma Grubu HP enfeksiyonunun yönetimi açısından Maastricht IV/Floransa Konsensus Raporunu revize etti. Onaylanmış monoklonal test kullanıldığında dışkıda antijen testi ile üre nefes testi eşit doğruluktadır. Serolojik testlerin hepsi eşit değildir. Kullanılan serolojik testlerin doğruluğu değişken olduğundan serolojik test olarak sadece IgG kullanımı onaylanmıştır. IgG serolojisi yeni antimikrobiyal ve antisekretuar ilaç kullanımının düzenlenmesinde ya da ülser kanaması, atrofi ve gastrik malignitelerde kullanılır. HP tanısında kullanılan testlerden hiçbiri tek başına %100 duyarlı ve ya özgül değildir (115, 116).

Tablo-5: HP tanı yöntemlerinin karşılaştırılması

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Histopatoloji	93-98	95-98
Kültür	77-95	100
PCR	85-96	90-100
Hızlı Üreaz Testi	89-98	93-98
Üre Nefes Testi	90-95	90-95
Seroloji	88-95	86-95
Dışkı Antijen Testleri	90-94	98-99

PPİ ile tedavi edilen hastalarda HP enfeksiyonunun yönetimi şu şekilde olmalıdır:

1) Eğer mümkünse PPİ kültür, histoloji, hızlı üreaz testi, üre nefes testi ya da gaita testi yapılmadan 2 hafta önce kesilmelidir.

2) Eğer mümkün değilse onaylanmış IgG serolojisi uygulanmalıdır.

HP antikorları supresyondan ve hatta eradikasyondan sonra aylarca kalacağından seroloji etkilenmeyen tek test olacaktır. İlk basamak tedavisinde klaritromisin içeren standart üçlü tedavi başlamadan önce klaritromisin direnci olan bir populasyon/bölge için kültür yapmak ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin dikkate alınması önemlidir.

Ayrıca, başka bir sebeple endoskopi uygulanacaksa ve 2. basamak tedavi başarısızsa tüm bölgelerde kültür ve standart duyarlılık testleri yapılmalıdır. Eğer standart duyarlılık testi mümkün değilse gastrik biyopside HP ve klaritromisin/florokinolon direncini direkt saptayacak moleküler testler kullanılmalıdır. Eğer gastrik biyopsi spesmeninde kültürde HP üretilecekse antibiyotik duyarlılık testi metronidazol içermelidir. Eğer klaritromisin için duyarlılık moleküler testlerle belirlenmişse ek olarak kültürde metronidazol direncinin belirlenmesi doğrulanmıştır. Temel mantık standart metronidazol duyarlılık testinin tekrarlanabilirliği yoktur ve herhangi bir moleküler alternatif yoktur (11).

Tablo-6: Helikobakter pilori tanı testleri avantaj-dezavantajları (86).

İnvaziv testler (Endoskopik test)	Avantaj	Dezavantaj
1..Histoloji	Mükemmel özgüllük ve hassasiyet	Pahalı ve eğitilmiş personel ve altyapı gerektirir
2.Hızlı üreaz testi	Ucuz ve hızlı sonuçlar sağlar. Doğru seçilmiş hastada mükemmel özgüllük ve çok iyi hassasiyet	Tedavi sonrası dönemde hassasiyeti önemli ölçüde azalır
3.kültür	Mükemmel özgüllük. antibiyotik duyarlılıkları belirlenmesini Sağlar	Pahalı, uygulanması ve geniş çapta kullanımı sınırlı. Yüksek hassasiyet
4.PCR (Polymerase chain reaction)	Mükemmel duyarlılık ve özgüllük. Antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesini sağlar	Metodoloji laboratuvarlar arasında standart değildir ve yaygın olarak mevcut değil
Non invaziv testler (Endoskopi dışı)		
1.Antikor testi (nicel ve nitel)	Ucuz, yaygın olarak kullanılabilir,	HP prevalansı ile HP tedavisi sonrası tavsiye edilmez
2.Üre nefes testi (C ¹³ ,C ¹⁴)	Aktif HP enfeksiyonu tanımlar. HP prevalansı Ne olursa olsun mükemmel HP tedavisi öncesi ve sonrasında kullanışlı	Ulaşılabilir , güvenilir
3.Gaitada antijen testi	Aktif HP enfeksiyonu tanımlar. HP prevalansı ne olursa olsun mükemmel bir pozitif ve negatif prediktif değerleri. HP tedavisi öncesi ve sonrası faydalı	Tedavi sonrası Poliklonal test Üre nefes testine göre doğruluğu daha düşük, Monoklonal test antibiyoterapi öncesi ve sonrası daha güvenilir.Dışkı toplama ile ilişkili rahatsızlık

2.6.1. İnvaziv Testler

Test yaparken dikkat edilmesi gereken durumlar:

Alınan biyopsi sayısı; 2 antrum, 1 korpus, 1 insisura angularis olmak üzere minimum 4 olmalıdır (PCR, kültür, hızlı üreaz test ve histoloji dahil). Seroloji hariç, tüm testler için son 1-2 hafta içinde PPI ve son 3-4 hafta içinde bizmut veya antibiyotik almamış olmalıdır, çünkü yalancı (-)' liği arttırır (117).

2.6.1.1. Histoloji

HP daha az asit içermesinden dolayı midede özellikle antral bölgeye düzensiz yerleşme eğilimindedir. Bu yüzden biyopsi örneklerinin antrumdan alınması ve birden fazla sayıda olmasına dikkat edilmelidir. Antrumdan sonra korpusa yerleşim gösterebileceğinden dolayı korpus biyopsisi de alınmalıdır. Bakteri mukus içinde yüzey epiteline tutunmuş bir şekilde kriptin derinliklerinde yer alır. Biyopsi örnekleri formalin içine konmalıdır. Alınan biyopsi örneği Hematoksilen-Eosin, Warthin Starry gümüşleme, akridin oranj veya modifiye giemsa ile boyanarak histopatolojik incelemesi yapılabilir. Histolojik değerlendirme gastrit dışında intestinal metaplazi veya MALT lenfoma gibi malign veya premalign lezyon varlığı açısından da fikir verebilmektedir (118).

HP'yi göstermede duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek (%90'dan fazla) bir tanı testi olarak kabul edilir. Biopsi materyeli HP'nin gösterilmesi için çeşitli boyalarla boyanır. Histolojik incelemenin önemli bir avantajı HP'nin yol açtığı patolojik değişiklik konusunda da bilgi vermesidir. Histopatolojik olarak aktif gastrit bulgusu olan ya da ciddi intestinal metaplazi saptanan hastalarda HP saptanmaması durumunda yalancı negatiflik gözönüne alınmalıdır. Bu durumda klinisyen üre nefes testi gibi aktif bir test ile HP durumunu araştırmalıdır (119).

Deneyimli patologlar tarafından değerlendirildiği takdirde histopatolojik tanı altın standart test olabilmektedir. İşlem öncesi PPI veya antibiyotik kullanım öyküsü, yetersiz sayıda ve uygun olmayan bölgeden biyopsinin alınması tanıda güçlükler sebepleri olur.

2.6.1.2. Hızlı Üreaz Testi

Endoskopi sırasında alınan biyopsi örneklerine uygulanabilen kolay, hızlı ve ucuz bir testtir. İlk geliştirilen test CLO testidir ve hızlı üreaz testi için standard referans olarak gösterilmiştir (120-122). Mide biyopsi örneklerinden HP'nin dolaylı olarak saptanmasında bakterinin fazla miktarda üreaz salgılamaya yeteneğinden yararlanır. Bu test invaziv (endoskopi ve mide biyopsisi ile) bir yöntem olmasına karşın, duyarlı ve özgündür (85). Testte alınan biyopsi örneği fenol kırmızısı ve üre içeren agar jel içine konur. Üreaz enzimi üreden amonyak ve bikarbonat oluşumuna sebep olur. Ortamdaki pH yükseldiği için renk değişikliği gözlenir. Biyopsi materyalindeki renk sarı-kahverengiden pembeye dönüşür. Pozitif sonuçların %90'ı ilk yarım saatte ortaya çıkar. Kalan kısmı ise 24 saat içinde değerlendirilir. Testin sensitivitesi %89-98, spesifisitesi %93-98 civarındadır. Yanlış negatif sonuç yakın zamanda PPI, antibiyotik kullanımı veya biyopsi materyalinin yetersizliğinden kaynaklanabilir (115, 116, 121).

2.6.1.3. Kültür

HP mikroaerofilik bir bakteridir. HP 37° C'de, %10 CO₂, %5 O₂ varlığında optimal ürer. Kanlı zengin besiyeri'nde düzgün, pigmentsiz, 0,5 mm çapında koloniler oluşturur. Kültürde başarılı olmak için biyopsi materyalinin hemen kanlı zengin besi yerine ekilmesi gerekir. Üretilen HP üreaz, katalaz, oksidaz pozitifdir. Uzmanlaşmış laboratuvarlarda üretilme başarısı %90'nın üzerindedir. HP üretilirse, kültür tanı için altın standarttır. HP invivo ve invitro oldukça yavaş üreyen bir bakteridir (123, 124).

HP tanısında kültür eğer üreme sağlanabilirse en özgül test olarak kabul edilmektedir. Kültür alındıktan sonra uygun taşıma ortamında laboratuvara iletmeli ve en kısa sürede ekim yapılmalıdır. Ne kadar hızlı ekim yapılırsa üreme şansı o kadar artar. Alınan örnekler +4 °C’de bekletilmelidir. Eğer ekimi hemen yapılamayacaksa –70 ° C’de saklanabilir ancak bu üreme ihtimalini %40 oranında azaltır. HP mikroaerofilik bir bakteridir. Optimal üremesi 37° C’de, %10 CO₂, %5 O₂ varlığında olur. Kanlı zengin besiyerinde düzgün, pigmentsiz, 0,5 mm çapında koloniler oluşturur. HP in vivo ve in vitro oldukça yavaş üreyen bir bakteridir. Kültür altın standart yöntem olarak görülmesine rağmen bakterinin kültürde üretilmesinin zor olması ve pahalı olması nedeniyle daha az pozitif sonuç verir (115).

Brusella agar, Mueller-Hinton gibi besiyerlerine %7-20 gibi taze kan eklenerek üremesi sağlanabilir. Vankomisin, polimiksin B, trimetoprim eklenmesi ile besiyerinde diğer mikroorganizmaların üremesi önlenmiş olur. Sikloheksimid, amfoterisin B eklenmesi ile de besiyerinde mantar üremesi engellenmiş olur (124). Besiyerinde 2-3 günde bakteri üremesi görülmeye başlar. Bu süre 10 güne kadar uzayabilir. Üreyen bakterilerde üreaz, katalaz, oksidaz pozitifliği tanı koydurucudur (112, 125).

HP kültüründe yalancı negatif sonuç alma oranı yaklaşık olarak %5-10 civarındadır. Kültürün özgülüğü %100, duyarlılığı ise %77-95’tir (115, 116, 118). Kültürün en önemli kullanım alanı tedaviye dirençli olgularda antibiyotik duyarlılığını ortaya koymaktır (98). Ayrıca tedavi sonrası korpus ve antrumdan alınan biyopsi örneklerinin kültürü yapılarak eradikasyon açısından takip yapılabilir (126).

2.6.1.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

HP’nin tükrük, diş plağı, dışkı, mide sıvısı gibi farklı örneklerde varlığını göstermede, farklı suşlarının belirlenmesinde, spesifik virulans faktörlerinin belirlenmesinde, antibiyotik duyarlılığını saptamada, tedavi sonrası tekrarlayan infeksiyonların belirlenmesinde, kültürde üretilmeyen suşların gösterilmesinde kullanılmaktadır (127).

Pahalı bir test olması nedeniyle daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Biyopsi materyali kontaminasyonundan etkilenmekte ve yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Bakteriye özgü 16S ribozoma rRNA'nın amplifiye edilmesine dayanan polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi, yaygın şekilde kullanılmaktadır. PCR, HP'nin tanısında çok duyarlı ve özgül bir test olarak büyük ümitler sunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, gastrik biyopsi örneklerine 16S rRNA, ureA ve cagA primerleri kullanılarak PCR yöntemi uygulanmış, 16S rRNA primerinin araştırılmasının daha duyarlı olduğu saptanmıştır. cagA primerinin ise HP identifikasyonunda yararlı olduğu belirtilmiştir (128). Yapılan diğer bir çalışmada 85 klinik biyopsi örneği kantitatif Real-Time PCR kültür ve histopatolojik incelemeye tabi tutulmuştur.

HP varlığı açısından, Real-Time PCR sonuçları ile kültür ve histopatoloji kıyaslandığında Real-Time PCR lehine anlamlı bir fark bulunmuştur. HP tanısı için Real-Time PCR'in diğer yöntemlerden çok daha duyarlı ve hızlı olduğu gösterilmiştir (129). PCR aynı zamanda antimikrobiyal rezistansla olan mutasyonları da saptar. Suşların çokluğu, pahalı olması ve her yerde olmaması dezavantajlarıdır.

2.6.2. Non-İnvaziv Testler

2.6.2.1. Üre Nefes Testi

Üre nefes testinde ürenin bakterinin üreaz enzimi tarafından hidrolize edilip CO₂ ve NH₃ açığa çıkarması esasına dayanır. Hem aktif infeksiyonun tanısında hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilen ucuz, kolay uygulanabilen, hızlı sonuç veren bir yöntemdir. Duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %90-95 olarak kabul edilmektedir (112, 115, 116).

Bu testte iki tip karbon izotopu kullanılabilir. C13 veya C14 (radyoaktif karbon izotopu) içeren üre solüsyonu içirildikten 30 dakika sonra nefes örnekleri alınır. Eğer midede üreaz enzimi varsa üre parçalanır, amonyak ve bikarbonata dönüştürülür. Bikarbonat ise solunumla karbondioksit olarak solunum atılır. Toplanan nefes örnekleri ölçülür (130).

Kullanılan madde C14 ise sintilasyon sayacı ile, C13 ise kütle spektrometresi ile ölçüm yapılır. Bu test eradikasyon tedavisi sonrası uygulanabilecek en uygun test olarak kabul edilmektedir. C14 radyoaktif izotop olduğundan çocuklarda ve gebelerde kullanılmamasına dikkat edilmelidir (131).

Yalancı negatif sonucun ekartasyonu açısından testin yapılmasından en az 4 hafta önce antibiyotik kullanımının ve en az 5 gün önce PPI kullanımının kesilmesi önerilmektedir. 1996 ve 1997 yıllarında HP tanısı için US Food and Drug Administration C13 üre (meretek diagnostics) ve C14 üre (PY test) nefes testlerini geliştirmiştir. Üre nefes testleri non-invaziv testler içerisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Tedavi almamış hastalarda aktif infeksiyonun başlangıç tanısı için ve tedaviden 6 hafta sonra tedavi takibi için kullanılır. Serolojik ve fekal antijen testlerinden daha pahalı fakat invaziv testlerden ucuzdur (132). Üre nefes testi non-invaziv testler arasında en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Yalancı pozitif sonuçları ekarte etmek için üre nefes testi eradikasyon tedavisinin bitiminden en erken 4-6 hafta sonra yapılmalıdır. Gastrik cerrahi, aklorhidriye sekonder non-HP bakterilerin çoğalması, üremi, H2 reseptör blokörlerinin kullanılması yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Mide boşalmasının hızlandığı, test kapsülünün mideden hızla geçtiği durumlarda, antibiyotik tedavisi sırasında 1-4. haftalarda, PPI kullanan hastalarda yalancı negatif sonuçlar görülebilmektedir (133).

2.6.2.2. Serolojik Testler

HP kronik bir infeksiyondur. Hem lokal hem de sistemik immün yanıt oluşmasına sebep olur. Serolojik olarak en yaygın kullanılan yöntem ELISA ile antikor saptanmasıdır. Aglütinasyon, kompleman fiksasyon, Western Blot, immünfloresan gibi daha az kullanılan yöntemler de mevcuttur. Duyarlılığı %88-95 ve özgüllüğü %86-95'tir (115, 116, 128).

Serumda IgG ve IgA düzeyleri infeksiyon süresince yüksek kalır. Takiplerde antikor titrelerinde düşme gözlenirse de IgG düzeyi hiçbir zaman negatifleşmez. Bu nedenle serolojik testler, tanıdan ziyade tarama testi olarak tercih edilir (134). Hastanın bakteri ile karşılaşmış

olduğunu gösterir. Eradikasyonun değerlendirmesinde kullanılmazlar. Klinik uygulamada en çok kullanılan ELISA yöntemiyle IgG bakılmasıdır. Klavuzlar sadece IgG bakılmasını önermektedir (11, 131). Yapılmış birçok çalışmada serum IgA düzeyi bakılmasının IgG ile kıyaslandığında duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğunu göstermiştir (135). Serum IgM düzeyinin aktif hastalıkta kısa süreli yükselebilir ancak klinik kullanımda tercih edilmemektedir. Yaşlılarda, çocuklarda ve immünsüpresif kişilerde yeterli immün yanıt oluşamayacağından yanlış negatif sonuç alınabilir.

2.6.2.3. Gaitada Antijen Testi

Gaita örneğinde HP antijeninin ELISA metodu ile saptanması esasına dayanan kolay ve ucuz bir testtir. Bu testin kokoid forma geçmiş HP'nin varlığını bile ortaya koyması ayrıcalığıdır. Gaitada antijen testi, her yaştaki çocuklarda iyi performans göstermektedir ve bu grup hastalar için de non-invaziv metod açısından seçenek olabilir Monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılır. Monoklonal antikorların kullanıldığı ELISA testi en güvenilir olanıdır. Aktif infeksiyonu gösteren bu testlerin duyarlılığı %90-94 ve özgüllüğü %98-99'dur (115, 116, 135, 136). Eradikasyon tedavisinden sonra testin yapılması için PPI kesildikten sonra 4 hafta beklenilmelidir (63).

Tablo-7: Tanı testleri ve özellikleri

Metod	Örnek	Duyarlılık	Özgüllük	Yorum
Hızlı serolojik	Serum	95	85	Var yada yok şeklinde 10 dk. da sonuç verir.
Laboratuarda yapılan serolojik testler (ELISA)	Serum Midesıvısı Dışkı	95 95 95	95 100 95	Antikor titrasyonunu gösterir, tedavi sonrası antikor yanıtları gecikebilir (12-18 ay) ve bu devam eden enfeksiyon göstergesi de olabilir.
Üre nefes testi	Nefes	95-98	95-98	C13'de radyasyon yok ama pahalı. C14 daha ucuz ve daha basit.
Biyopside üreaz testi (CLOtest)	Mide	90-95	98	20 dk.da sonuç alınabilir ancak invaziv bir testtir.
Histoloji (Giemsa, HE)	Mide mukozası	98	98	Basit ve oldukça kesin, tekrarlanabilir.
Kültür (biyopsi)	Mide mukozası	90-95	100	Uzun sürer, pahalı.
Kültür (dışkı)	Dışkı	30-50	100	Antibiyotik duyarlılık testleri için araştırma amaçlı yapılıyor.
PCR	Dışkı, mide bx örneği, mide suyu, diş taşları.	95	95	Araştırma amaçlıdır, Yalancı pozitiflikler göz önüne alınmalı.
Gaitada HP Antijen	Dışkı	97	99	Dışkıda HP antijenini saptayan ELISA testidir.

2.7. HP Enfeksiyonunda Tedavi

Robin Warren ve Barry Marshall ın HP'yi 1983'te keşfetmesinden bu yana 30 yıl geçti (1). HP ile ilgili bilgiler hızla artmaya devam etti ve 1994'te National Institutes of Health (NIH) tarafından HP enfeksiyonunun tedavisi için ilk rehber yayımlandı (137).

Tedavi protokollerindeki ülkeler arasındaki tutarsızlık ve ulusal bir rehber eksikliği nedeniyle HP ile ilgili rehberlerinin hazırlanması amacıyla Hollanda Maastricht'te 1996'da Avrupa HP çalışma grubu (EHPSG) toplantısı gerçekleştirildi (138).

PPI + iki antibiyotikten oluşan (klaritromisin+ amoksisilin) 7 günlük standart tedavinin önceki klasik bizmutlu üçlü (bizmut+ tetrasiklin+ metronidazol) tedaviye göre etkinliğinin daha yüksek olduğu, yan etkilerinin daha az olduğu ve hasta uyumunun daha iyi olduğu gösterildi. Amaca yönelik tedavi temelindeki %80'lik eradikasyon oranı oldukça tatmin edici bulundu. Sonraki 4 yılda, HP ilişkili hastalıklarla ilgili yeni gelişmelerin kaydedilmesi ikinci bir European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG) toplantısını gerektirdi. Bu uzmanlar toplantısı 2000 yılında yine Maastricht'te gerçekleşti (20).

Maastricht 1 raporundaki bir değişiklik de ranitidin-bizmut+ klaritromisin+ amoksisilin veya metronidazol kombinasyonu standart üçlü tedavi ilk seçenек tedavi olarak sunuldu. 7 günlük standart üçlü tedavi tavsiye edildi. PPI, bizmut, metronidazol ve tetrasiklin'i içeren dörtlü tedavi ikinci basamak tedavi olarak sunuldu. Eradikasyonun doğrulanması için tedaviyi izleyen 4. haftada non-invaziv testlerin yapılması tavsiye edildi. Eradikasyonu belirlemede serolojinin uygun olmayan bir metod olduğu kararına varıldı. 3. Maastricht Konsensus Konferansı 2005'te rehberlerin güncellenmesi amacıyla yapıldı (20).

Standart üçlü tedavi süresi 14 güne uzatıldı. Bazı yerel çalışmalarda 7 günlük tedavinin daha etkili olduğu gösterilmediği sürece 14 günlük tedavinin daha üstün olduğu kabul edildi (139). Düşük metronidazol direnci olan yerlerde (%40'tan az), PPI-klaritromisin-metronidazol kombinasyonu klaritromisin duyarlılığından bağımsız olarak PPI-klaritromisin-amoksisiline göre daha üstün bulundu.

En güncel 4. Konferans 2010 yılında Floransa da gerçekleşti ancak HP tedavi rehberi güncellenmesinde Maastricht metodolojisi kullanıldı. Bu yüzden Maastricht/Florensa Konsensus raporu olarak isimlendirildi (11). Yüksek klaritromisin direnci olan (%15'ten fazla) yerlerde bizmutlu dörtlü tedavi tavsiye edilmektedir. Bizmut temelli tedaviye ulaşılamıyorsa non-bizmut dörtlü tedavi ve ya ardışık tedavi endikedir (140, 141). En son gelinen noktada eradikasyon endikasyonları aşağıdaki şekilde güncellenmiştir. HP eradikasyonu gerektiren endikasyonlar ESHG tarafından yayınlanan Maastricht III-IV Kılavuzları'nda yayınlanmıştır.

Bu endikasyonlar şunlardır:

1) HP eradikasyonu HP ve fonksiyonel dispepsisi olan her 12 hastadan birinde uzun dönem dispepsiyi hafifletici etki gösterir ve bu diğer tedavilerden daha iyidir.

2) HP'nin olup olmamasının GÖRH'nın semptomunun şiddeti, rekürrensi ve tedavi etkinliği üzerine hiçbir etkisi yoktur. Epidemiyolojik çalışmalar HP prevalansı ile GÖRH şiddeti ve özofageal adenokarsinom insidansı arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteriyor.

3) HP enfeksiyonu; NSAİİ ve düşük doz aspirin kullanan hastalarda artmış unkomplike ve komplike gastroduodenal ülser riski ile ilişkilidir. Eradikasyon NSAİİ ya da düşük doz aspirin kullanımı ile ilişkili komplike ve unkomplike gastroduodenal ülser riskini azaltır. NSAİİ kullanımına başlamadan önce HP eradikasyonu faydalıdır. Bu peptik ülser öyküsü olan hastalarda zorunludur. Gastroduodenal ülser hikayesi olan aspirin kullananlarda HP test edilmelidir. Eradikasyon alan hastalarda gastroprotektif tedavi yokluğunda bile uzun dönemde peptik ülser kanama insidansı düşüktür.

4) Uzun süre PPI tedavisi alan hastalarda HP eradikasyonu gastriti düzeltir ve atrofik gastrite progresyonu engeller. Ancak bunun gastrik kanser riskini azalttığına dair herhangi bir kanıt yoktur.

5) Düşük grade gastrik marjinal zone (MALT) lenfomada ilk basamak tedavi HP eradikasyonudur.

6) Sebebi açıklanamayan Fe eksikliği anemisi, ITP ve vit B12 eksikliği etyolojisini HP'ye bağlayan kanıtlar mevcuttur. Bu bozukluklar varlığında HP'nin araştırılması ve eradike edilmesi gerekir.

Tablo-8: HP tedavi endikasyonları (5,109).

	KD	ÖD
Non-ülser dispepsi "Test ve tedavi"	1a	A
Peptik ülser hastalığı	1a	A
Gastrik MALT	1c	A
Atrofik gastritis	2a	B
Post rezeksiyon gastrik kanser	3b	B
Mide kanseri hastalarının birinci derece akrabalarında	3b	B
Açıklanamayan demir eksikliği anemisi	1a	A
İdiopatik trombositopenik purpura	1b	A
Uzun süreli NSAID gerektiren hastalar	1b	A
Vitamin B 12 eksikliği (Maastricht IV)	3b	B

KD: Kanıt düzeyi, **ÖD:** Öneri derecesi

2.7.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar

2.7.1.1. Klaritromisin

Bakterinin ribozomlarına bağlanarak protein sentezini bloke eden makrolid grubu bir antibiyotiktir. Makrolidlerin içinde asite en dayanıklı olanıdır. PPI kullanımı etkisini artırır (142).

Etki spektrumu ve mekanizması eritromisine benzer. Ancak, farmakokinetik özellikleri farklı olup biyoyararlanımı yüksektir. Eşit miktarda yağ ve protein bağlanma yeteneğine sahip olduğu için bakteri hücresi içerisine pasif difüzyonla kolaylıkla girer. Hücre sitozolünde ribozomlara yönelir ve protein sentezini durdurarak bakteriyostatik bir etki ile

üremeyi durdurur. HP suşlarında klaritromisin, ribozomda 50 S rRNA'nın 23 S alt ünitesinde yer alan peptidiltransferaz gen bölgesine bağlanarak proteinlerin transkripsiyonunu engeller.

Klaritromisinin yer aldığı tedavi protokollerinde klinik cevap ilk yıllarda %95'in üzerinde iken, son yıllarda bütün dünyada bu antibiyotiğe karşı 10–12 kat kadar artmış MIC'a ulaşan direnç gelişimi nedeni ile cevap %40'lara kadar düşmüştür. Direnç gelişiminin ilacın hastaların ağızında yarattığı metalik tat nedeni ile kullanımında yaşanan uyumsuzluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Direncin moleküler temelini tespit amacı ile yapılan moleküler düzeydeki çalışmalarda peptidiltransferaz geninde nokta mutasyonları görüldüğü tespit edilmiştir. Agar Dilüsyon, Disk Difüzyon ve E-testi gibi klasik yöntemlerle de direnç tespiti yapılabilmektedir. Klinik izolatlarda gösterilen direnç, metranidazolden farklı şekilde, kesin olarak tedavi başarısızlığı ile uyumlu bulunmuş. Bu nedenle klaritromisin direnci çoklu ilaç direnci için prediktif bir bulgu olarak kabul edilmiştir (143).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na dispeptik yakınmalarla gelen HP pozitif hastalarda, klaritromisine direnç sıklığı AD ve ETest yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan 77 hastanın agar dilüsyon yöntemi ile 43'ünde (%55,8), E-Test yöntemi ile de 42'sinde (%54,5) klaritromisine direnç saptanmıştır. E-Test yöntemi ile yapılan MIC değerleri ile agar dilüsyon yöntemi ile yapılan MIC değerleri arasındaki uyumluluk istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,864$, $p<0,01$). Sonuçlar, ülkemizde HP'nin klaritromisine direncinin arttığını göstermiştir. Ayrıca aynı HP suşlarına uygulanan 2 farklı yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı uyumluluk görülmüştür. HP'nin klaritromisin direncinin tedavi öncesi belirlenmesi, direnç oranının yükselmesinin engellenmesi açısından önemlidir (144).

2.7.1.2.Amoksisilin

Aside dayanıklı semisentetik bir penisilindir. Bakterisid etkilidir. Amoksisilinin antibakteriyel aktivitesi pH arttıkça artmaktadır. PPI kullanımı etkinliğini artırır. Amoksisiline karşı direnç gelişimi nadir bir durumdur (142).

Beta-laktam grubu bir aminopenisilin olan amoksisilin, bakterilerde hücre duvarı sentezinde görev alan ve kısaca PBP'ler (Penisilin Bağlayan Proteinler) olarak tanımlanan, transpeptidaz, transglikosilaz, endopeptidaz ve karboksipeptidazları inhibe ederek bakteriyositik etki gösterir. Diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi HP suşlarının da hücre duvarında, sayıları farklı literatürlerde 4 ila 8 arasında bildirilen, molekül ağırlıkları da 28 ila 72 kDa arasında değişen PBP'ler bulunduğu gösterilmiştir (143).

HP suşları in vitro şartlarda amoksisiline son derece duyarlıdır. Ancak, tek başına kullanıldığında in vivo şartlarda etkinlik çok düşüktür. Bu paradoks, oral yolla ile kullanılan antibiyotiğin midenin asidik pH'sında kısmen inaktive edilmesinden kaynaklanmaktadır. Amoksisilin antisekretuar ilaçlarla birlikte verildiğinde daha iyi sonuçlar alınmaktadır. HP suşlarında yaygın olmamakla birlikte giderek artan sayıda dirençli izolat bildirimleri başlamıştır. Duyarlı suşlarda amoksisilin MIC değeri 0,03 ila 0,06 mcg/ml iken, dirençli suşlarda MIC değeri 133 kat artarak 4–8 mcg/ml'ye çıkmaktadır. Son derece stabil olan bu direnç, diğer bütün beta-laktam antibiyotiklere karşı da çapraz direnci yaratmaktadır. Direnç gelişiminde beta-laktamaz enzimlerinin rolü tartışmalıdır. İn vitro şartlarda amoksisilin direnci AD, DD ve E-test'i ile PCR bazlı moleküler yöntemlerle tayin edilebilmektedir (145).

2.7.1.3.Metronidazol

Bir nitroimidazol türevi olup, mikroaerofilik mikroorganizmalara karşı selektif toksisite gösterir. İndirgenmiş formu sitotoksiktir ve HP'yi parçalar. Metronidazole karşı primer ve sekonder direnç oranları yüksektir. Gelişmiş ülkelerde primer direnç %20–50, gelişmekte olan ülkelerde ise %70 civarındadır. İlaç dozunun arttırılması ile direnç yenilebilir (142).

Metronidazol bakteri hücresi sitozolünde, bakteri redüktaz enzimleri ile aktive edilerek bakterisidal etki gösteren bir ön ilaçtır. Bakterilerdeki nitroredüktaz (rdxA) ve flavin oksidoredüktaz (frxA) genleri tarafından kodlanan oksijen bağımsız nitroredüktaz enzimleri sitozol içerisine inaktif ön ilaç olarak alınan metranidazolü redükte ederek aktif ürün haline getirir (143).

HP metranidazole duyarlıdır. Oral yol ile alınan metranidazol ve diğer nitroimidazol türevleri duodenumda emildikten sonra tekrar tükürük ve mide sekresyonlarına karışırlar. Bu yolla bakteri ile temas eden ön ilaç pasif difüzyonla su içerisinde bakteri sitozolüne ulaşır. İlacın bakteri hücrelerine girişi ve etkinliği pH'dan etkilenmez. HP suşlarındaki metranidazol direncinin mekanizması ve in vitro şartlarda gösterilen direncin önemi kesin olarak anlaşılamamıştır. Ancak, mikroorganizmanın rdxA ve frxA genlerindeki biriken nokta mutasyonları sonucu ortaya çıkan genetik şiftilere bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Direnç tayini için redüksiyon potansiyelinin düşürüldüğü ve buna karşılık HP'nin de üremesinin optimize edildiği bir atmosfer yaratılamaz. Bu nedenle, HP'de metranidazol direnci için duyarlılık testinin yapılmasında gerekli olmasına rağmen anaerob inkübasyon önerilmez. Metranidazol kullanımı metalik tat, ishal oluşumu ve bulantı nedeni ile zordur. Hastada ilaç uyumsuzluğu nedeni ile uygunsuz kullanım tedavide cevabın gecikmesine ve direnç gelişimine yol açar. Metranidazole karşı gelişen direnç AD, DD, E-testi ve redüktaz genlerindeki draft ve şiftilerin gösterilmesini amaçlayan PCR-RFLP gibi moleküler yöntemlerle tespit edilebilir (143).

Metronidazole karşı özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere bütün dünyada artan direnç bildirilmiştir. Bu oranlar %25–100 arasında değişmektedir. Ancak direnç testleri ile elde edilen sonuçların klinik cevapla örtüşmediği birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (145).

2.7.1.4.Tetrasiklin

Ucuz, pH'a bağımlı olmayan, HP'ye karşı etkili bir antibiyotiktir. Direnç gelişimi nadirdir. Tetrasiklinler bakterilerde ribozomların 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etkisini gösterirler. Tetrasiklin, HP'ye karşı in vitro şartlarda son derece etkili bulunmuştur. İn vivo şartlarda mide asidinden etkilenmemesi bu antibiyotiği iyi bir seçenek haline getirmektedir. Tetrasiklin grubu ilaçların dar bir kullanım endikasyonuna sahip olmaları, bu ilaca karşı primer direnç ihtimalini en aza indirmektedir. Bu nedenle de HP suşlarında direnç varlığı çok nadir olarak bildirilmiştir. Direnç gelişiminde 16S rRNA'daki

mutasyonların önemli olduğu bildirilmektedir (142). Tetrasiklin, bizmut tuzları ve metronidazol ile birlikte uygulandığında oldukça etkilidir (143).

2.7.1.5. Levofloksasin

Kinolon dirençli HP ilk kez 1995'de tespit edildi. Bu direnç *gyrA* genindeki nokta mutasyonundan kaynaklanmıştır. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada levofloksasin dirençli HP prevalansı %11,5 olarak saptanmıştır. Bunların %31,8'inde klaritromisin ve %45,5'inde metronidazol direnci de tespit edilmiştir. %77,3 oranında *gyrA* genindeki 87, 91 ve 130. aminoasitlerde nokta mutasyonu saptanmıştır. Levofloksasin dirençli HP'de amoksisilin, telitromisin ve tetrasiklin kullanılabilir (146).

2.7.1.6. Proton Pompa İnhibitörleri

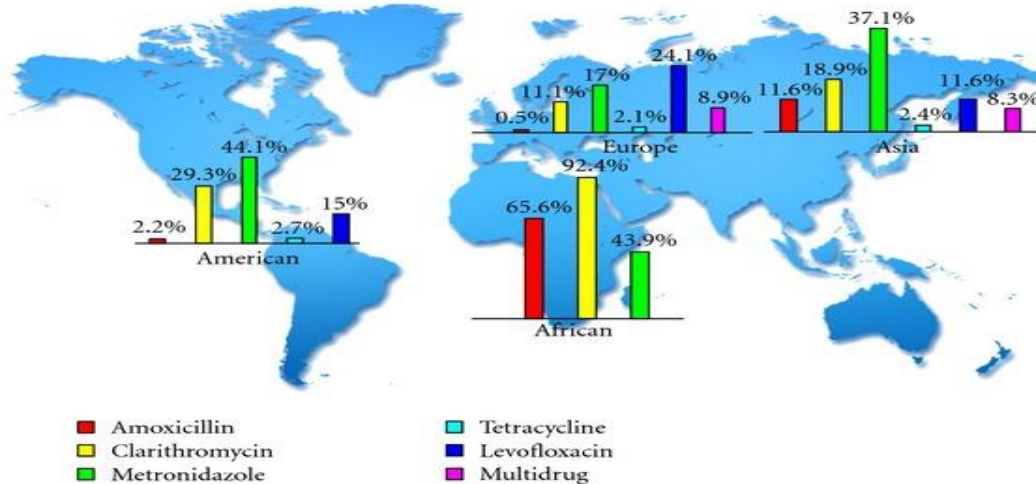
Proton pompa inhibitörleri (PPI); omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol ve pantoprazol etken maddeli asit inhibitör ilaçlardır. Bunlar ince barsaktan emildikten sonra sistemik döngüye girer, gastrik parietal hücrelere ulaşır, burada proton pompalarına (H^+/K^+ -ATPaz) bağlanır. Proton pompalarının fonksiyonlarını etkisiz hale getirir ve güçlü asit inhibisyonuna neden olurlar. Proton pompa inhibitörlerinin en önemli ve yaygın kullanım alanları asitle ilişkisi olan hastalıklardır. Örneğin; peptik ülser, GÖRH ve Zollinger Ellison sendromu gibi. PPI'leri aynı zamanda HP eradikasyonunda antibiyotikler ile birlikte kullanılır. Proton pompa inhibitörlerinin hepatik metabolizmasında sitokrom P450 (CYP) sistemi görev alır. PPI'nin metabolizmasındaki en önemli enzim CYP2C19'dur. CYP2A4 ise metabolizmadaki diğer enzimdir. CYP2C19'deki polimorfizmler proton pompa inhibitörlerinin farmakogenetiği ve farmakodinamiğinde etkilidir. Birçok nedenden dolayı, HP eradikasyonunda, PPI anahtar ilacı oluşturur. PPI yüksek olan mide pH seviyesini nötral düzeye düşürür. Böylece antibiyotiklerin bozulmadan stabil kalmasını ve biyouygunluk alanı sağlar. Mide pH'sının nötral düzeyde olması HP'nin hızla büyüme fazına ulaşmasını sağlar ve

böylece bakterinin dışardan en fazla madde aldığı fazda antibiyotik alınımı artar dolayısıyla antibiyotiğe karşı duyarlılık artar (147). Ayrıca mide suyunun immunglobulinler üzerine olan proteolitik etkisini azaltarak lokal bağışıklık cevabını artırırlar (142). PPI ile asit salgılanmasının baskılanması antibiyotik konsantrasyonunu artırır. Bu sayede PPI anti- HP etkisine sahiptir ve eradikasyon tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahiptir (147).

2.7.1.7. Kolloidal Bizmut Bileşikleri

Topikal etkili, bakteri duvarını yıkan antibiyotiklerdir. Direnç gelişimi yoktur. Ranitidin bizmut sitrat, ranitidin kationik tuzu ile anyonik bizmut sitratın moleküler düzeyde birleşmesinden oluşan ve suda erime özelliği oldukça yüksek olan bir ilaçtır. Bu ilacın, ranitidin mide asidini bloke edici etkisinin yanı sıra, bizmut sitratın anti HP ve mukozal sitoprotektif etkilerine de sahip olması avantajlarıdır (142).

HP enfeksiyonu, tedavisinde son yıllarda bir sorun haline gelmiştir. Bunun nedenleri çoktur, ama HP için artan antibiyotik direnci en önemli faktördü (148). HP direnç mekanizmalarının yanı sıra, çeşitli nedenlerle PPI'lerin etkinliğinin azalması da eradikasyon oranlarının azalmasını açıklayabilir.



Şekil-2: Dünya genelinde eradikasyon rejimlerinde kullanılan ilaçların direnç dağılımı (149).

Tedavi etkinliğini olumsuz etkileyen durumlar artan BMI ve sigara içimidir (150). Bununla birlikte tedavi başarısızlığındaki en önemli sorun artan antibiyotik direncidir. Klaritromisin direnci ile eradikasyon başarısızlığı arasında güçlü bir bağlantı vardır. Birinci basamak tedavide klaritromisin direnci sınırı yaklaşık %15-20 dir ve bu sınırın aşılması tedaviyi olumsuz etkiler (151). Klaritromisin direnci; Avrupa (%11,1), Asya (%18,9) ve Amerika'da (%29,3) dolayındadır (152).

Ülkemizde bu oran %40-50 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Sezgin ve arkadaşları klaritromisin direncini %40,5 olarak oldukça yüksek ve eradikasyon oranlarındaki düşüklüğü doğrulayan şekilde buldular (22). Bazı ülkelerde antibiyotik duyarlılık testleri yapılmadan standart üçlü tedavide klaritromisinin sık sık kullanılması bu oranın %15-20'nin çok üstüne çıkarır (18).

Metronidazol direnci yıllar boyunca belli bir seviyede kalmıştır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde oran çok yüksektir. Dünya çapında metronidazol direnci %8-80 arasında değişir (24). Amoksisilin, rifampisin, tetrasiklin rezistans problemlerinden etkilenmemiş gibi gözükmektedir. Bazı çalışmalarda olağanüstü bir şekilde karşı direnç sıfır olarak tespit edilmiştir (153). Ancak Florokinolonlara karşı artan bir direnç gelişiminin olduğu bildirilmiştir (153, 154).

Tablo-9. Helikobakter pilori tedavisinde önerilen eradikasyon rejimleri

Tedavi	Rejim
1.basamak tedavi	
Standart üçlü tedavi ¹	PPİ (standart doz, b.i.d.) + K (500 mg, b.i.d.) + A (1 g, b.i.d.) 7-14 g
Ardışık tedavi	5 g ikili tedavi PPİ (standart doz, b.i.d.) + A (1 g, b.i.d.) sonraki 5 g PPİ (standart doz, b.i.d.) + K (500 mg, b.i.d.) + M (500 mg, b.i.d.) ile üçlü tedavi
Eş zamanlı tedavi	PPİ (standart doz, b.i.d.) + K (500 mg, b.i.d) + A (1 g, b.i.d) + M (500 mg, b.i.d) 7-10 g
Hibrid tedavi	PPİ (standart doz, bid.) + A (1g, bid) ile 7 g ikili tedavi ve takip eden 7 g PPİ (standart doz, b.i.d.) + A (1 g, b.i.d.) + K (500 mg, b.i.d.) + M (500 mg, b.i.d.) ile dördütlü tedavi
Bizmut içeren dördütlü tedavi	PPİ (standart doz, b.i.d.) + B (standart doz, q.i.d.) + T (500 mg, q.i.d.) + M (250 mg, q.i.d.) 10-14
2. basamak tedavi	
Bizmut içeren dördütlü tedavi	PPİ (standart doz, b.i.d.) + B (standart doz, q.i.d.) + T (500 mg, q.i.d.) + M (250 mg, q.i.d.) 10-14 g
Levofloksasin tabanlı üçlü tedavi ²	PPİ (standart doz, b.i.d.) + L (500 mg, q.d.) + A (1 g, b.i.d.) 10 g
3. basamak tedavi	
Kültür-güdümlü tedavi	PPİ (standart doz, b.i.d.) + B (standart doz, q.i.d.) ve antimikrobiyal duyarlılık testleri ile seçilmiş iki antibiyotik
Levofloksasin tabanlı dördütlü tedavi	PPİ (standart doz, b.i.d.) + B (standart doz, q.i.d.) + L (500 mg, q.d.) + A (500 mg, q.i.d.) 10 g
Rifabutın tabanlı üçlü tedavi	PPİ (standart doz, b.i.d.) + rifabutın (150 mg b.i.d.) + A (1 g b.i.d.) 14 g
Furazolidon tabanlı dördütlü tedavi	PPİ (standart doz, b.i.d.) + tripotassium dicitratobismuthate (240 mg, b.i.d.) + furazolidone (200 mg, b.i.d.) + T (1 g, b.i.d.)

¹klaritromisin direnci <% 10 olan yerlerde İstihdam ve klaritromisin direnci ≥ % 20 olan yerlerde terk edilmiş.

²Standart üçlü tedavi, ardışık tedavi, eşlik eden tedavi ve ya hibrid tedavi ile HP'yi ortadan kaldırmak için başarısız hastalarda kullanılmaktadır.

Eradikasyon tedavisinin başarısına karar verirken üre nefes testi ve laboratuvar tabanlı onaylanmış monoklonal gaita testi tavsiye edilen non invaziv testlerdir. Serolojinin herhangi bir rolü yoktur. HP eradikasyonunda tedavinin başarısını değerlendirmek için tedaviden sonra en az 4 hafta beklemek gerekir (156). HP'ye yönelik bir tedavi bittikten 4-6 hafta sonra yapılan tetkiklerde bakteri varlığı gösterilemez ise buna "eradikasyon" denir. HP eradikasyonu sonrası rekürrens genellikle ilk yılda olmaktadır (<5%). İlk yıldaki rekürrenslere rekrüdens (nüks ve ya ekzaserbasyon) adı verilmekte ve aslında mutlak eradikasyon sağlanamamış, tedavi ile baskılanıp kokoid forma geçmiş bakterilerin tekrar çoğalması ile gelişmektedir. Sonraki dönemde ise reinfeksiyona (yeni bir HP şuşu ile enfeksiyona) bağlıdır. Reinfeksiyon yetişkinlerde çok nadir bir durum olarak kabul edilmektedir (157).

3. METODLAR ve YÖNTEM

Mart 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında prospektif olarak gastrokopik tetkikinde peptik ülser saptanan, histopatoloji, üre-nefes testi veya gaitada HP antijeni sonuçlarından en az ikisinde pozitiflik saptanan ve daha önce eradikasyon tedavisi almamış 66 hasta alındı. Ardışık olarak 2 gruba randomize edildi. Grup 1 hastalara (n:33) 5 gün (amoksisilin 1 gr +esomeprazol 40 mg 2x1) ardından 5 gün (klaritromisin 500 mg +metronidazol 500 mg +esomeprazol 40 mg 2x1) verildi. Grup 2 hastalara (n:33) 7 gün (amoksisilin 1 gr +esomeprazol 40 mg 2x1) ardından 7 gün (klaritromisin 500 mg +metronidazol 500 mg +esomeprazol 40 mg 2x1) verildi. Heriki grupta esomeprazol 40 mg (1x1) 12 haftaya tamamlandı. 15 gün ilaçsız dönem sonrası üre-nefes testi ve gaitada HP antijen testi (Laboquick HP antigen test kit kullanılarak) ile eradikasyon kontrolü yapıldı.

Elde edilen veriler SPSS istatistik programına aktarılarak iki tedavi arasında HP eradikasyonu açısından fark olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden işlem öncesinde aydınlatılmış onam formu alındı.

Endoskopi öncesi hastalar en az 12 saat aç bırakıldı. Endoskopilerin tamamı deneyimli gastroenterologlar tarafından yapıldı. Hastalar 10 saatlik katı ve 5 saatlik sıvı kısıtlamalarını takiben işleme alındı. İşlemler sedasyonsuz yapıldı. Endoskopik inceleme sırasında tedavi öncesi antrumdan 2 adet, korpustan 2 adet biyopsi örneği alındı. Örnekler 0,5 cc Holland solüsyonu (formalin, asetik asit, pikrik asit, bakır asetat, distile su) içeren flakonlarda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Antrum biyopsileri tecrübeli patologlar tarafından güncellenmiş Sydney klasifikasyonuna göre HP, inflamasyon aktivitesi, atrofi ve intestinal metaplazi açısından ayrı ayrı değerlendirildi (118).

Tüm hastalara C14 üre nefes testi, en az altı saatlik açlık sonrası 37 kBq (1µCi) C14 üre/sitrik asit içeren kapsül 25 ml'lik su ile içirilerek yapıldı. Hasta kapsülü içtikten 10 dakika sonra, Heliprobe kartuşlarına pH indikatörü turuncudan sarıya dönüşene kadar üfletildi. Kartuşlardaki C14 aktivitesi Heliprobe analizörle 250 saniye ölçüldü. Pozitif ve negatif sonuçlar Hegedus ve ark. önerdikleri değerler esas alınarak değerlendirildi ve <25 cpm: negatif, 25-50 cpm: şüpheli, >50 cpm: pozitif olarak kaydedildi (131). Tedaviyi tamamlayan

hastalara tedavi bitiminden 15 gün sonra dışkıda HP Antijeni ve üre nefes testi yapılarak eradikasyon açısından iki grup karşılaştırıldı.

3.1. Dahil Etme Koşulları

Çalışmaya 18-70 yaşları arasında klinik, laboratuvar ve histopatolojik tanı ile HP pozitif peptik ülser nedeniyle Maastrich III konsensüs raporu doğrultusunda HP eradikasyon tedavisi verilen hastalar alındı.

3.2. Dışlama Koşulları

Son iki hafta içerisinde antibiyotik kullanımı olan, PPI, H₂ reseptör blokeri ve/ve ya bizmut içeren antiasit kullanan hastalar, ileri evre demans, SVO, ciddi solunum yetmezliği gibi nedenlerle üre nefes testini yapamayan hastalar ve endoskopinin kontrendike olduğu hastalar çalışmaya alınmadı.

18 yaş altı ve 70 yaş üstü, pilor darlığı olan, gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi girişim öyküsü olan, daha önceden peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı tanısı alıp tedavi görmüş hastalar, daha önce eradikasyon tedavisi almış olan hastalar gebe ya da emziren anneler, malignite, karaciğer, böbrek yetmezlik öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 13 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama standart sapma olarak, nominal değişkenler içinse gözlem sayısı ve % şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık Testi ile, parametrik değişkenler student t testi karşılaştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Mart 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve gastroskopisinde duodenal ve/ve ya gastrik ülser saptanan ve endoskopik biyopsi sonucu HP pozitifliği saptanan 66 hasta alındı. Hastalara tedavi öncesinde üre nefes testi ve gaitada antijen testi yapıldı. Hastalar iki gruba randomize edildi.

Çalışmaya katılan hastaların bazı sosyo-demografik özellikleri Tablo 10'da gösterilmekte olup, yaş ortalaması 40,5 14,3, grup 1'de 39,7 13,1, grup 2'de 41,315,6 idi. Hastaların %31,8'i 18-30 yaş arası, %43,9'u 31-49 yaş arası %24,2'si 50 yaş ve üzeri idi. Hastaların 22'si (%33,3) kadın, 44'ü (%66,7) erkek idi. Grup 1'de hastaların %30,3'ü kadın, %59,7'si erkek; Grup 2'de hastaların %36,4'ü kadın, %53,6'sı erkekti. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tüm hastaların %89,4'ü şehirde, %10,6'sı kırsalda; Grup 1'de hastaların %90,9'u şehirde %9,1'i kırsalda; Grup 2'de hastaların %87,9'u şehirde, %12,1'i kırsalda yaşamaktaydı. Hastaların gastroskopi öncesi semptomların görülme süresi ortalama 20,225,6 aydı.

Tablo-10: Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde(%)
Yaş		
18-30 yaş arası	21	31,8
31-49 yaş arası	29	43,9
50 yaş ve üzeri	16	24,2
Cinsiyet		
Kadın	22	33,3
Erkek	44	66,7
Yaşadığı yer		
Şehir	59	89,4
Kırsal	7	10,6

Çalışmaya katılan hastaların %30,3'ünde eşlik eden hastalık mevcuttu. Grup 1'deki 11 (%33,0) hastada, Grup 2'deki 9 (%27,3) hastada eşlik eden hastalık mevcuttu. Grup 1'de hastaların %39,4'ü, Grup 2'de hastaların %51,5'i gastroskopyden 2 ay önce PPI kullanım öyküsü vardı (ortalama %45,5).

Tablo 11'de görüldüğü gibi tüm hastaların 28'i (%42,4) sigara kullanmaktayken, Grup 1'de hastaların 13'ü (%39,4), Grup 2'de hastaların 15'i (%45,5) sigara kullanmaktaydı. Hastaların hiçbirinde alkol kullanımı yoktu. NSAİİ kullanımı tüm hastalar için %59,1; Grup 1'deki hastalarda %60,6, Grup 2'deki hastalarda %57,6 idi. ASA kullanımı tüm hastalar için %19,7; Grup 1'deki hastalarda %18,2, Grup 2'deki hastalarda %21,2 idi.

Tablo-11: Hastaların Alışkanlıkları

Değişkenler	Grup 1		Grup 2		Ortalama	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)
Sigara						
Var	13	39,4	15	45,5	28	42,4
Yok	20	60,6	18	54,5	38	57,6
Alkol						
Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Yok	33	100,0	33	100,0	66	100,0
NSAİİ kullanımı						
Var	20	60,6	19	57,6	39	59,1
Yok	13	39,4	14	42,4	27	40,9
ASA kullanımı						
Var	6	18,2	7	21,2	13	19,7
Yok	27	81,8	26	78,8	53	80,3

Biyopsi alınan hastalarda gastroskopik tanı olarak: özofagusta %17,1 kardiya gevşekliği, %26,2 özofajit (grade A), %9,1 özofajit (grade B), %3,0 özofajit (grade C); midede %12,1 antral gastrit, %57,5 eroziv gastrit, %7,5 eritemli gastrit, %40,9 mide ülseri; duodenumda %16,6 eroziv duodenit, %68,1 duodenal ülser tespit edilmiştir. Endoskopik biyopsi bulguların gruplara göre dağılımı Tablo 12'de görülmektedir.

Tüm hastaların 27'sinde (%40,9) mide ülseri, 45'inde (%68,1) duodenum ülseri, 7'sinde (%10,6) mide ve duodenum ülseri birlikte gözlemlendi (Tablo-13).

Tablo-12: Endoskopi bulguları

Değişkenler	Grup 1		Grup 2		Ortalama	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)
Özofagus						
Kardiya gevşekliği	4	12,1	7	18,1	11	17,1
Özofajit(gradeA)	7	21,2	10	30,2	17	26,2
Özofajit(gradeB)	2	6,1	4	12,1	6	9,1
Özofajit(gradeC)	-	-	1	3,0	1	3,0
Normal	21	63,3	17	51,5	38	57,5
Mide						
Antral gastrit	4	12,2	4	12,1	8	12,1
Eroziv gastrit	21	63,6	17	54,4	38	57,5
Eritimli gastrit	-	-	5	15,2	5	7,5
Mide ülseri	15	45,4	12	39,7	27	40,9
Duodenum						
Eroziv duodenit	5	15,0	6	18,2	11	16,6
Duodenal ülser	21	63,4	24	72,7	45	68,1
Normal	11	33,3	7	21,2	18	27,3

Tablo-13: Mide ve Duodenum Ülseri

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde(%)
Mide ülseri	27	40,9
Duodenum ülseri	45	68,1
Mide+ duodenum ülseri	7	10,6

Endoskopik olarak alınan biyopsilerde; inflamasyon hastaların 17'sinde (%25,8) hafif, 37'sinde (%56,1) orta, 12'sinde (%18,2) şiddetliydi Aktivasyon hastaların 2'sinde (%3,0) yok, 21'inde (%31,8) hafif, 39'unda (%59,1) orta, 4'ünde (%6,1) şiddetliydi. HP şiddeti

hastaların 29'unda (%43,9) hafif, 32'sinde (%48,5) orta, 5'inde (%7,6) şiddetliydi, metaplazi hastaların 48'inde (%72,7) yok, 12'sinde (%18,2) hafif, 6'sında (%9,1) şiddetliydi. Atrofi hastaların 65'inde (%98,5) yok, 1'inde (%1,5) vardı (Tablo 14).

Tablo-14: Hastaların Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Değişkenler	Grup 1		Grup 2		Ortalama	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)
İnflamasyon						
Hafif	9	27,3	8	24,2	17	25,8
Orta	16	48,5	21	63,6	37	56,1
Şiddetli	8	24,2	4	12,1	12	18,2
Aktivasyon						
Yok	1	3,0	1	3,0	2	3,0
Hafif	11	33,3	10	30,3	21	31,8
Orta	18	54,5	21	63,6	39	59,1
Şiddetli	3	9,1	1	3,0	4	6,1
HP						
Hafif	14	42,4	15	45,5	29	43,9
Orta	15	45,5	17	51,5	32	48,5
Şiddetli	4	12,1	1	3,0	5	7,6
Metaplazi						
Yok	26	78,8	22	66,7	48	72,7
Hafif	4	12,1	8	24,2	12	18,2
Şiddetli	3	9,1	3	9,1	6	9,1
Atrofi						
Yok	33	100,0	32	97,0	65	98,5
Var	0	0,0	1	3,0	1	1,5

Gastroskopiye peptik ülser (mide ülseri+duodenal ülser) saptanan ve biyopsi sonucunda histopatolojik olarak HP pozitif olan hastaların tedavi öncesi bakılan gaitada HP antijen testi Grup 1'de 12 (%41,4) hastada HP pozitif, 17 (%58,6) hastada HP negatif, Grup 2'de 12 (%38,7) hastada HP pozitif, 19 (%61,3) hastada HP negatif idi. Gaitada antijen testi

tüm hastaların 24'ünde (%40,0) HP pozitif, 36'sında (%60,0) HP negatifti. Tedavi sonrası bakılan gaita antijen testi sonuçları Grup 1'de 7 (%22,6) hastada HP pozitif, 24 (%47,1) hastada HP negatif, Grup 2'de 6 (%18,2) hastada HP pozitif, 27 (%81,8) hastada HP negatif olarak saptandı. Tedavi sonrası tüm hastalar için gaitada antijen sonuçları ise 13 (%20,3) hastada HP pozitif, 51 (%79,7) hastada HP negatifti (Tablo 15).

Tablo-15: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası gaitada HP antijen testi

Değişkenler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)
Grup 1				
Pozitif	12	41,4	7	22,6
Negatif	17	58,6	24	47,1
Grup 2				
Pozitif	12	38,7	6	18,2
Negatif	19	61,3	27	81,8
Ortalama				
Pozitif	24	40,0	13	20,3
Negatif	36	60,0	51	79,7

Tedavi öncesi bakılan üre nefes testi sonuçları ise Grup 1'de 18 (%90,0) hastada HP pozitif, 2 (%10,0) hastada HP negatif, Grup 2'de 22 (%95,7) hastada HP pozitif, 1 (%4,3) hastada HP negatif olarak tespit edildi. Sonuçlar tüm hastalar için değerlendirildiğinde ise üre nefes testi 40 (%93,0) hastada HP pozitif, 3 (%7,0) HP negatif idi. Tedavi sonrası üre nefes testi Grup 1'de 9 (%28,1) hastada HP pozitif, 23 (% 71,9) hastada HP negatif, Grup 2'de 10 (%30,0) hastada HP negatif 23 (%69,7) hastada HP negatif; tüm hastalar değerlendirildiğinde ise 19 (%29,2) hastada HP pozitif, 46 (%70,8) hastada HP negatifti (Tablo 16).

Tablo-16: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası üre nefes testi

Değişkenler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)
Grup 1				
Pozitif	18	90,0	9	28,1
Negatif	2	10,0	23	71,9
Grup 2				
Pozitif	22	95,7	10	30,3
Negatif	1	4,3	23	69,7
Ortalama				
Pozitif	40	93,0	19	29,2
Negatif	3	7,0	46	70,8

Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede Grup 1’de üre nefes testi 23 hastada negatif (eradikasyon oranı %71,9), Grup 2’de üre nefes testi 23 hastada negatif (eradikasyon oranı %69,7), Grup1+ Grup 2’de üre nefes testi 47 hastada negatif (eradikasyon oranı %71,2) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Tedavi sonrası gaitada antijen testi ise Grup 1’de 24 hastada negatif, Grup 2’de 27 hastada negatif, Grup 1+Grup 2’de 52 hastada negatif olarak saptandı (Tablo 17).

Tedavi sonrası hastaların %40,9’unda (27 kişi) yan etki görüldü. Yan etki görülenlerin %62,9’unda metalik tat, %37,0’ında bulantı, %11,1’inde gaitada renk değişikliği, %7,4’ünde kusma, %33,3’ünde diğer yan etkiler görüldü (birden fazla yan etki görülen hasta mevcuttu).

Tablo-17: Tedavi gruplarının eradikasyon oranlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi sonrası			
	Pozitif		Negatif	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)
Gaitada anj. HP				
Grup 1	7	22,6	24	77,4
Grup 2	6	18,2	27	81,8
	X²:0,191	P:0,6		
Üre nefes testi				
Grup 1	9	28,1	23	71,9
Grup 2	10	30,3	23	69,7
	X²:0,037	P:0,8		

5. TARTIŞMA

Çok çeşitli eradikasyon stratejileri denenmesine rağmen HP enfeksiyonu dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülmekte ve eradikasyon tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır. Birçok çalışmada eradikasyon tedavisinde 1. basamak klasik 3'lü tedavi başarı oranları düşük bulunmuştur. Eradikasyon tedavilerinde kullanılan ilaçlar kadar tedavi sürelerinin de etkili olduğu bir gerçektir (158). Bu nedenle biz de çalışmamızda klasik tedaviye alternatif olarak 10 günlük ve 14 günlük ardışık tedavi ile eradikasyon oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

HP insan mide mukozasına kolonize olan, peptik ülser, düşük dereceli MALT lenfoma ve mide kanseri hastalığında önemli bir rol oynayan gram-negatif bir bakteridir(159). Midede gastrit, gastroduodenal ülser, MALT lenfoma ve adenokanserin esas nedenidir. Türkiye'de erişkin popülasyonunda sıklığı %67,6 - %81,3 arasındadır (160-162). Türkiye'de yapılan bir çalışmada vakaların dörtte üçünde peptik ülserin en sık nedeni olarak HP saptanmıştır (163). Peptik ülserin en sık sebeplerinden biri de HP'dir, bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastalar gastroskopiye peptik ülseri olup histolojik olarak HP (+) olan hastalardan seçildi.

2012'de HP sıklığını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada 14- 30 yaş grubunda en yüksek ve 46-60 yaş grubunda en düşük oranda HP saptanmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. 14-30 yaş grubunda HP sıklığının fazla olması daha az eradikasyon tedavisi verilmesine bağlanırken, 46-60 yaş grubunda daha düşük olması da bu gruba daha fazla eradikasyon tedavisi verilmiş olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmüş (50). Bir diğer çalışmada 50 yaş altında olan hastalarda HP pozitifliği 50 yaş ve üzeri olan hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (164). Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 40,514,3 olup; çalışmaya alınan hastaların %75' i 50 yaş altında idi. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

HP enfeksiyonu; NSAİİ ve düşük doz aspirin kullanan hastalarda artmış gastroduodenal ülser riski ile ilişkilidir. HP ve NSAİİ'lerden ayrı olarak sigara, alkol kullanımı, yaş ve erkek cinsiyet gibi risk faktörlerinin peptik ülser gelişimine katkıda bulunduğu raporlanmıştır (165, 166). Çalışmamızda NSAİİ kullanımı tüm hastalar için

%59,1, ASA kullanımı %19,7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte ikisinde NSAİİ ve aspirin kullanım öyküsü olması peptik ülser gelişmesinde HP'nin yanısıra en önemli etkenin NSAİİ ve aspirin kullanımını olduğunu teyit etmiştir.

Yapılan diğer bir çalışmada da hastaların %58' i erkek, %44' ü sigara içicisi ve %18' inin alkol kullandığı saptanmıştır (50). Bizim çalışmamızda ise hastaların %66,7' si erkek, %28' i sigara içicisiydi. Farklı olarak hastalarımızın hiçbiri alkol kullanmamaktaydı. Hasta popülasyonumuzda erkek cinsiyeti biraz daha fazla idi. Hastalarımızın yaklaşık üçte birinde sigara kullanım öyküsü olması peptik ülser etyolojisinde diğer bir önemli etkenin sigara olduğunu göstermiştir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada gastroskopi bulgularının sıklığı; özofagusta: 23 kardiya gevşekliği, 8 özofajit Los Angeles (LA) gradeA, 2 özofajit LA grade B, midede: 53 antral-eritemli gastrit, 43 eroziv gastrit, 8 mide ülseri, duodenumda: 15 duodenit, 6 eroziv duodenit, 16 duodenal ülser şekilde raporlanmıştır (167). Bir diğer çalışmada ise özofagusta: %25 kardiya gevşekliği, %18 özofajit, %3,5 hiatal herni, %2 özofagus kanseri, midede: %52 antral eritemli gastrit, %32 eroziv gastrit, %5,9 mide ülseri, %5,4 mide kanseri, duodenumda: %12 duodenit, %5 eroziv duodenit, %5 duodenal ülser rapor edilmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi bakılan gastroskopi bulgularında özofagusta %17,1 kardiya gevşekliği, %26,2 özofajit (grade A), %9,1 özofajit (grade B), %3,0 özofajit (grade C); midede %12,1 antral gastrit, %57,5 eroziv gastrit, %7,5 eritemli gastrit, %40,9 mide ülseri; duodenumda %16,6 eroziv duodenit, %68,1 duodenal ülser, %10,6 hastada duodenum ve mide ülseri birlikte tespit edilmiştir. Çalışma grubu olarak sadece peptik ülserli hastaları aldığımız için her iki seriye göre gastrik ve duodenal ülserli hasta sayımız fazla idi, diğer bulgular arasında anlamlı fark yoktu.

HP tanısında kullanılan yöntemler; mide kültürü, hızlı üreaz testi, üre nefes testi, histolojik çalışmalar ve gaitada antijen testidir (168). Uyanıkoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Doğu Anadolu Bölgesi' nde HP eradikasyonunda, PPI bazlı klasik 3' lü tedaviyle %97 eradikasyon sağlanmış olup, hala birinci basamak tedavide kullanılabileceğini öngörmüşlerdir. Ancak bu çalışmada tedaviyi tamamlayan hastalarda eradikasyon kontrolü için sadece gaitada HP antijeni bakılmış, negatif gelen hastalarda eradikasyon başarılı kabul

edilmiş (167). Biz hastalara hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası eradikasyon kontrolü için üre nefes testi ve gaitada antijen testi kullandık. Tedavi öncesi gaitada antijen testi hastaların %60' ında negatif, tedavi sonrası ise %79,7' si negatif idi. Üre nefes testi ise tedavi öncesi hastaların %7' sinde, tedavi sonrası ise %70,9' unda negatif idi. Çalışmamızda eradikasyon öncesi histoloji ve/veya üre nefes testi pozitif olduğu halde gaitada antijen testinin tedavi öncesi hastaların yarısından fazlasında zaten negatif olması Uyanıkoğlu ve ark.' nın bulduğu yüksek eradikasyon oranının nedeninin yalancı negatiflik olduğunu ve eradikasyon kontrolünde bu testin kullanılmaması gerektiğini düşündürmüştür. Üre nefes testi ve histoloji test sonuçlarının korele olması bu testin eradikasyon kontrolü için daha uygun olduğunu göstermiştir.

PPİ, amoksisilin ve klaritromisin / metronidazol içeren üçlü tedavi, genellikle ilk basamak tedavi olarak kabul edilir (11). Önde gelen tedavi kılavuzlarının çoğunda, standart üçlü tedavi 1. basamakta önerilmektedir, ancak son yıllarda yayınlanan çalışmaların çoğunda standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranlarının %80' in altında olduğu rapor edilmiştir. 2 büyük çalışmada standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranları %77 bulunmuş. Bu durum 53.000'den fazla hasta ile yapılmış 2 meta-analiz ile doğrulanmıştır. Özden ve ark.'nın yaptığı 10 yıllık bir değerlendirme çalışmasında 14 günlük standart üçlü tedavide eradikasyon oranı %74 ve Kadayıfçı ve ark.'nın yaptığı yaklaşık 10 yıllık standart tedavi rejimlerinin değerlendirildiği ve 3637 hastanın dahil edildiği 94 çalışma analizinde eradikasyon oranı toplamda %68,8 olarak bulunmuştur. Altıntaş ve arkadaşlarının Mersin Bölgesi'nde yaptığı çalışmada standart üçlü tedavide eradikasyon oranı %45 bulunmuştur. Antibiyotik ve PPİ ile HP enfeksiyon tedavisinde zayıf bağlılık, hasta ile ilgili nedenler, ilaç direnci ve yeterli tedavilerin olmamasını içeren çeşitli sınırlamalar mevcuttur (169-175).

Klasik 3/lü tedavi başarısızlığı nedeniyle farklı kombinasyonlar denenmiştir. Yapılan bir çalışmada ise ranitidin bizmut sitrat ve klaritromisinli ikili kombinasyon tedavisi verilerek yapılan eradikasyon tedavisinde yaklaşık %85' lik başarı oranı elde edilmiş olup, yeni bir kombinasyon olduğu için muhtemelen direncin düşük olduğu ve 3' lü rejime göre daha pratik kullanımının sağlayacağı iyi hasta uyumu nedeni ile eradikasyonda kullanılabilir iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (158). Klasik tedavinin, özellikle klaritromisin direnci geliştiğinden etkisiz olduğuna dair birçok yayın mevcuttur. Klasik tedavi yerine alternatif antibiyotik kombinasyonları, 10-14 günlük ardışık tedaviler, konkominant tedaviler, 4'lü

rejimler, hibrid tedavi, levofloksasin bazlı tedaviler, tedaviye C ve E vitamini, probiyotik eklenmesi gibi çok farklı tedavi önerileri denenmiştir. Antibiyotik ve PPI ile HP enfeksiyon tedavisinde zayıf bağıllık, hasta ile ilgili nedenler, ilaç direnci ve yeterli tedavilerin olmamasını içeren çeşitli sınırlamalar mevcuttur (176-178). Çalışmalardaki klasik 3'lü tedavi başarısızlığı, diğer alternatif rejimler ve eradikasyon oranları dikkate alınarak 10 ve 14 günlük ardışık tedavinin etkinliğini çalıştık.

Tedavi stratejilerinden biri ardışık tedavidir. Pek çok çalışmada ardışık tedavinin standart üçlü tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir. Ardışık tedavide eradikasyon oranları coğrafik bölgelere göre değişmekle birlikte genellikle %76 ile %82 arasında değişmektedir (179). Sarıkaya ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ardışık tedavi ile eradikasyon oranı %79,4 olarak tespit edilmiş ve bu sonuç literatür ile uyumlu bulunmuştur (180). Kore çalışmasında ilk basamak eradikasyon tedavisinde 10 günlük ardışık tedavi ile %79,3, PPI-tabanlı 3'lü tedavi ile %63 eradikasyon sağlanmıştır (181). Francesco ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada ki, bakteriyel eradikasyon kontrolünde üre nefes testi kullanılmış, ardışık tedavi ITT analizde daha yüksek eradikasyon oranı tespit edilmiş. Ancak 10 günlük ardışık tedavi ve 14 günlük hibrid tedavi arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiş ve benzer yüksek eradikasyon oranları saptanmıştır (182). Biz de çalışmamızda 10 günlük ardışık tedavi ile 14 günlük ardışık tedavi eradikasyon oranları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit etmedik. Bu da yan etkiler, hasta uyumu, maliyet vs. gibi avantajları olabileceği için 10 günlük tedaviyi ön plana çıkarmaktadır.

Çalışmamızda üre nefes testi ile yapılan değerlendirmede 5+5 (10) günlük ardışık tedavi sonrası üre nefes testi 23 hastada negatif (%71,9); 7+7 (14) günlük ardışık tedavi sonrası üre nefes testi 23 hastada negatif (%69,7), her iki grup değerlendirildiğinde ise üre nefes testi 47 hastada negatif (%71,2) olarak saptandı. Bu eradikasyon oranları literatüre göre biraz düşük ancak klasik 3'lü tedaviye göre ise yüksekti.

İlk basamak tedavide klaritromisin içeren standart üçlü tedavilerin genel olarak başarısız olduğu kabul edilmektedir. Bölgelere göre tedavi stratejilerinin belirlenmesi faydalı olabilir. Çalışmamızda özellikle bölgemiz açısından da değerlendirildiğinde, ardışık tedavi eradikasyon oranlarının klasik tedavi eradikasyon oranlarına göre daha yüksek olduğu

görülmüştür. 10 günlük ve 14 günlük tedavi süreleri arasında eradikasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışma ilk basamak tedavide ardışık tedavinin klasik tedaviye alternatif olabileceğini, 10 günlük ardışık tedavinin hasta uyumu açısından yeterli ve avantajlı olabileceğini, eradikasyon kontrolü için gaitada HP antijeni değil üre nefes testinin kullanılması gerektiğini göstermiştir. Bölgemiz için ilk basamak tedavide önerilecek daha etkin rejimler için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100: 12-7.
2. Açık Y, Glbayrak C, Dnder E, Yalnız M. Fırat Tıp merkezine dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve etkileyen faktörler. *OM Tıp Fak Derg* 2003; 20(1): 82-8.
3. Vizzardı E, Bonadei I, Piovanelli B, et al. *Helicobacter pylori* and ischemic heart disease. *Panminerva Med* 2011; 53: 193-202.
4. Sato K, Ozawa K. The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological diseases - a review. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 358-61.
5. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-3.
6. zkan TB. Çocuklarda *H.pylori* enfeksiyonunda seroloji, tanı ve tedavi. *Uludağ ni Tıp Fak Derg* 2007; 33(1): 81-5.
7. Ycel T, Aygin D, Ően S, Ycel O. The prevalence of *Helico-bacter pylori* and related factors among university students in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61(1): 179-83.
8. Tnger . *Helicobacter pylori* enfeksiyonları. *İnfeksiyon Dergisi* 2008; 22(1): 107-15.
9. Van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, Kleibeuker JH. Sixyear follow-up after successful triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1235-9.
10. Kate V, Ananthakrishnan N, Badrinath S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the ulcer recurrence rate after simple closure of perforated duodenal ulcer: retrospective and prospective randomized controlled studies. *Br J Surg* 2001; 88: 1054-8.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Dec 4];61(5):646-64.
12. Coşkun M, Dobrucalı A. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve *Helicobacter pylori* [Non-steroid anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori*]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 26-8.

13. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2006; 403-8.
14. Muhsen KH, Athamna A, Athamna M, Spungin-Bialik A, Cohen D. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori infection among healthy 3- to 5-year old Israeli Arab children. Epidemiol Infect 2006; 134(8): 990-6.
15. 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.
16. Ataseven H, Demir A, Keçeci M. Peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal kanamalı olgularda Helicobacter pylori eradikasyonunun fekal antijen testi ile tespiti. FÜ Tıp Fak Derg 2004; 18(2): 199-204.
17. Bazzoli F, Bianchi-Porro G, Bianchi MG, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection. Indications and regimens: an update. Dig Liver Dis 2002; 34: 70-83.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection Report. Gut 2007; 56: 772-81.
19. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, Helicobacter pylori eradication therapies. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 569-75.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-80.
21. Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Koruk M, et al. Türkiye'de H. pylori eradikasyonunda PPI, amoksisilin ve klaritromisin tedavisinin etkinliği: meta-analiz. Turk J Gastroenterol 2004; 15 (Suppl 1): 5-6.
22. Orhan Sezgin, Gönül Aslan, Engin Altıntaş ve ark. Detection of point mutations on 23S rRNA of Helicobacter pylori and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey. Turk J Gastroenterol 2008; 19 (3): 163-7.
23. Önder GF, Aydın A, Doğanavşargil B, et al. Helicobacter pylori infeksiyonunda pantoprazol, amoksisilin, klaritromisin (PAK) kombinasyonu ile 1 ve 2 haftalık tedavilerin etkinliği. Turk J Gastroenterol 2003; 14 (Suppl 1): 157-8.

24. Pilotto A, Franceschi M, Rassa M. In vitro activity of rifabutin against strains of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole and clarithromycin. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 833–4.
25. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity: a review. *Chemotherapy*. 2005; 51(Suppl 1): 67–72.
26. Palmer ED. "Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human". *Gastroenterology* August 1954; 27 (2): 218–20.
27. Steer HW "Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria"(PDF). *J. Clin. Pathol*. August 1975; 28 (8): 639–46.
28. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet* 1983; 1273-4.
29. Borody TJ, Cole P, Noonan S, et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Source Centre for Digestive Diseases, Med J Aust*. 1989 Oct 16; 151(8): 431-5.
30. Anonymous. Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori* *Monogr Eval Carcinog Risks Hum*1994; 61:1-241.
31. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori*-re-infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
32. Bayerdoffer E, Ritter MM, Hatz R, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet*1995; 345:1591-4.
33. Memik F. Her Yönüyle Peptik Ülser, Nobel & Güneş Tıp kitabevi. İstanbul 2003; 1: 1-115.
34. Versalovic J, Fox JG. *Helicobacter* In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edition, USA, ASM press, 2003; 915-28.
35. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993; 22(1):15-9.
36. Matsukura N, Onda M, Tokunaga A et al. Detection of serum Ig G antibody against *H.pylori* from childhood in Japanese population. *J Gastroenterol*, 1994; 29: 403-5.
37. J G Kusters, M M Gerrits, J A Van Strijp, et al. Coccoid Forms of *Helicobacter pylori* Are the Morphologic Manifestation of Cell Death. *Infection and Immunity*, Sept. 1997; 3672–9.

38. Azevedo NF, Pacheco AP, Keevil CW, et al. Nutrient shock and incubation atmosphere influence recovery of culturable *Helicobacter pylori* from water. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70(1): 490-3.
39. Azevedo NF, Almeida C, Cerqueira L, et al. Coccoid form of *Helicobacter pylori* as a morphological manifestation of cell adaptation to the environment. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73(10): 3423-7.
40. Dunn BE, Cohen B, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*, 1997; 10(4):720-41.
41. Megraud, F. Transmission of *Helicobacter pylori*: Fecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2): 85-6.
42. Hulten, K, Han, SW, Enroth, H, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110: 1031-2.
43. Goodman KJ. Transmission of *Helicobacter pylori* among sibling. *Lancet*, 2000; 355: 358-62.
44. Gomes BC and Martinis ECP. The significance of *Helicobacter pylori* in water, food and environmental samples *Food Control*, Volume, 2004; 15: 397-403.
45. Özden A. Midenizdeki Yabancı. *Türk Gastroenteroloji Vakfı yayınları*, 2003; 1-160.
46. Kato S, Fujimura S, Udagawa H et al. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains in Japanese Children. *J Clin Microbiol*, 2002; 40: 649-53.
47. Malaty HM, Kumagai T, Tanaka E et al. Evidence from a Nine-Year Birth Cohort Study in Japan of Transmission Pathways of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Microbiol*, 2000; 38: 1971-3.
48. Rowland M, Daly L, Vaughan M et al. Age-Specific Incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2006; 130(1): 65-72.
49. Ermis F, Akyuz F, Uyanikoglu A, et al. Second-line levofloxacin-based triple therapy's efficiency for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. *South Med J* 2011;104: 579-83.
50. Uyanikoğlu A, Coşkun M, Binici DN. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi Doğu Anadolu bölgesinde halen etkilidir. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2012; 11 (1): 24-28.
51. Kivi M, Tindberg Y: *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: A family affair? *Scand. J Infect Dis* 2006; 38: 407-17.

52. Brown LM: Helicobacter pylori: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 283-97.
53. Pounder, RE, Ng, D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2): 33-4.
54. Dooley CP. Background and Historical Considerations of Helicobacter Pylori. *Gastro Clin North Am.*1993; 22: 1-3.
55. Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al: Age-specific incidence of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2006; 130: 65-72.
56. The Eurogast Study Group. Epidemioloji of and risk faktor for Helicobacter pylori infection among 3194 asemptomatic subject in populations. *GUT* 1993; 34(12): 1672-6.
57. Özardalı Hİ, Bitiren M, Nazlıgül Y, Yılmaz N. Şanlıurfa yöresinde nonerosiv gastritlerde Helicobacter pylori sıklığı. *Genel Tıp Derg* 1998; 8(1): 149-52.
58. Konakçı N, Gülten M, İbanoğlu MS, et al. Kronik aktif gastritli olgularda Helicobacter pylori sıklığı. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 36(1): 7-10.
59. Joos A, Nemzeth A, Zsolnay G, Kövari E, Papp J. Gastric biopsies and Helicobacter pylori. *ORV Hetil* 1995; 136(12): 1975-82.
60. Fennerty MB. H.pylori *Arch Intern Med.* 1995;154:721-7.
61. Josenhans C, Suerbaum S. Helicobacter motility and chemotaxis. In: Achtman M, Suerbaum S, eds. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology.* Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001:171-84.
62. Figura N. Are Helicobacter pylori differences important in the development of Helicobacter pylori-related diseases. *Ital J Gastroenterol Hepatol*1997;29: 367-74.
63. Peterson WL, Graham DG. Helicobacter pylori. *Gastrointestinal and Liver Disease.* 6th ed. Vol.1 In Sleisenger MH, Feldman M, Scharschmidt BF. Philadelphia, WB Saunders Company 1998; 606-8.
64. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G. Helicobacter pylori virulence and genetic geography. *Science*, 1999; 284: 1328-30.
65. Ernst PB, Pecquet S. Interaction between helicobacter pylori and the local mucosal immune system. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;187: 56-64.
66. Suzuki H, Mori M, Sakaguchi AA, et al. Enhanced level s of C-X-C chemokine, human GRO α , in H.pylori-associated gastric disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 516-20.

67. Lamarque D, Jr R M P. Pathogenesis of helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2003; 8: 21-30.
68. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to Helicobacter pylori in gastric cancer. *Gut* 1993; 34: 1339-43.
69. Fujikawa, A, Shirasaka, D, Yamamoto, S, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of Helicobacter pylori. *Nat Genet* 2003; 33: 375-6.
70. Crabtree JE, Wyatt JI, Trejdosiewicz LK, et al. Interleukin-8 expression in Helicobacter pylori infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994; 47: 61-6.
71. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. Helicobacter pylori cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996;110:1744-52.
72. Robinson K, Argent R H, Atherton J C. The inflammatory and immune response to helicobacter pylori infection. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2007; 21: 237-59.
73. Shimizu T, Kusugami K, Ina K, et al. Helicobacter pylori-associated gastric ulcer exhibits enhanced mucosal chemokine activity at the ulcer site. *Digestion* 2000; 62: 87-94.
74. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust.* 1985;142(8): 436-9.
75. Paull G, Yardley JH. Pathology of C pylori-associated gastric and esophageal lesions. In: *Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*, Blaser MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York 1989; 73-4.
76. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, Koskenpato J, Sotka M, Turunen M, Sandström R, Ristikankare M, Jussila A, Sipponen P. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(8): 885-6.
77. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52(24): 6735-6.

78. Metz CD, Walsh HJ: Gastroduodenal ulcer disease and gastritis. In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, eds.: Kelley's Textbook of Internal Medicine, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000; ch 107: 824-44.
79. Choi J, Yoon SH, Kim JE, et al. Genespecific oxidative DNA damage in Helicobacter pylori-infected human gastric mucosa. *Int J Cancer* 2002; 99: 485-90.
80. Bhattacharjee M, Bhattacharjee S, Gupta A, et al. Critical role of an endogenous gastric peroxidase in controlling oxidative damage in H. pylori-mediated and nonmediated gastric ulcer. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 731-43.
81. Yoshida N, Sugimoto N, Ochiai J, et al. Role of elastase and active oxygen species in gastric mucosal injury induced by aspirin administration in Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 2: 191-7.
82. Nakajima N, Kuwayama H, Ito Y, et al. Helicobacter pylori, neutrophils, interleukins, and gastric epithelial proliferation. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 198-202.
83. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: Current status and issues. *Gastroenterology*, 2000;118: 2-5.
84. Blaser MJ. Helicobacter pylori and related organisms. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition, New York: C. Livingstone; 2000; 2285-93.
85. Versalovic J, Fox JG. Helicobacter. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. Manual of Clinical Microbiology, 8th edition, USA, ASM press, 2003; 915-28.
86. Marshall B, Windsor H. The relation of Helicobacter pylori to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin North Am.* 2005 Mar; 89(2): 313-44.
87. Karin van Amsterdam, Arnoud HM van Vliet, Johannes G Kusters, et al. Determinants of Helicobacter pylori related Diseases. *Microbiol Rev* 2006; 30: 131–56.
88. Soll AH. Duodenal ulcer and drug therapy. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989; 814-79.
89. Scott L Freidman, Keneth R McQuaid. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. Güneş kitabevi, Gönen, 2007; 2: 323-25.
90. Schwartz K. Über penetrierende magenud jejunalgeschwure. *Beitr Klin Chirurgie* 1910; 96-7.

91. Spechler SJ. Peptic Ulcer Disease and Its Complications. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Ed by: Feldman M, Freidman LS, Sleisenger MH. 7th ed. Saunders Company, Philadelphia 2002;1:747-81.
92. Chan FKL, Leung WK. Peptic Ulcer disease. *Lancet* 2002; 360:933-41.
93. Shiotani A, Graham DY. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. *Med Clin N Am* 2002; 1447-66.
94. Marshall BJ, Mc Gechie DB, Rogers PA, et al. Pyloric Campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med JAust* 1985;142:439-44.
95. Suzuki H, Hibi T, Marshall BJ. Helicobacter pylori: present status and future prospects in Japan. *J Gastroenterol.* 2007 Jan; 42(1):1-15.
96. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiologic. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Jul; 13(7): 851-6.
97. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Helicobacter pylori infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994;120:977-81.
98. Suerbaum S and Michetti P, Helicobacter pylori infections. *New Engl. J. M* 2002; 347: 1175-86.
99. Axon AT, O'Morain CA, Bardhan KD, et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 1997; 314: 565-8.
100. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut.* 1998; 43(3): 327-32.
101. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, et al. Helicobacter pylori prevalence in reflux esophagitis: A case control study. *Gastroenterology.* 1997; 112: 137-9.
102. Chung SJ, Lim SH, Choi J, Kim D, Kim YS, Park MJ, Yim JY, Kim JS, Cho SH, Jung HC, Song IS. Helicobacter pylori Serology Inversely Correlated With the Risk and Severity of Reflux Esophagitis in Helicobacter pylori Endemic Area: A Matched Case-Control Study of 5,616 Health Check-Up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011; 17(3): 267-8.
103. Labenz J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut,* 1997; 41: 277-80.

- 104.** Labenz J, Blum A. L, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M. and Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 1997; 112: 1442-7.
- 105.** Herrera V, Parsonnet J, “*Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma”, *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009; 15: 971-6.
- 106.** Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM. *Greenfield’s Surgery: Gastric neoplasms, Scientific Principles and Practice*, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006; ch 48: 723-63.
- 107.** Wilson WR, Sande MA. *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*. International edition, USA, McGraw-Hill & Lange, 2001; 581-6.
- 108.** Heatley RV. *Helicobacter pylori* kitabı. İkinci Baskı, İstanbul, Blackwell Science, CSA, 1998; 1-35.
- 109.** Collins R. Gastrointestinal Lymphomas, including Immunoproliferative Small intestinal Disease. In Sleisenger and Fordtran’s gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management/Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger. 2002:453-9.
- 110.** Pier Luigi Zinzan: Non-gastrointestinal MALT lymphoma. *Haematologica* 1999; 84(10): 81-4.
- 111.** Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993; 342: 571-4.
- 112.** Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 2330–8.
- 113.** Taley NJ. *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 220: 19-22.
- 114.** Houben MHG, Koops HWS, Rauws EAJ. Efficacy of PPI-triple therapy in *H. pylori* (HP) positive patients with peptic ulcer versus patients with functional dyspepsia [abstract]. *Gastroenterology*, 1999; 116: 190-5.
- 115.** Akyön Y. *Helicobacter pylori*: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35; 182-6.

- 116.**Erdem B. Campylobacter ve Helicobacter. In: Ustaçelebi S. editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Ankara: Günes Kitapevi, 1999: 535-40.
- 117.**Dikilitaş M, Koçyiğit A. Canlılarda tek hücre jel elektroforez yöntemi ile DNA hasar analizi (teknik not): Comet Analiz Yöntemi. Journal of the Faculty of Agriculture of Harran University. 2010;14(2): 130-6.
- 118.**Krogfelt, K. A., Lehours, P., and Megraud, F. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter, 2005; 10 (Suppl 1): 5-13.
- 119.**Tuncer M, Hatemi Helicobacter Pylori Tanısında Kullanılan Testler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(51): 10-3.
- 120.**Puetz T, Vakıl N, Phadnis S et al.: The Pyloritek test and the CLO test: Accuracy and incremental cost analysis. Am J Gastroenterol 1997; 92: 254-7.
- 121.**Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: urease test. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29: 871-9.
- 122.**Choi YJ, Kim N, Lim J. Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori in patients with peptic ulcer bleeding. Helicobacter. 2012; 17: 77-85.
- 123.**Ota H, Genta RM. Morphological characterization of the gastric mucosa during infection with H pylori. in: ernst PB, Michetti P, Smith PD, eds. The Immunobiology of H pylori: From Pathogenesis to Prevention. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997; 15-28.
- 124.**Hachem CY, Clarridge JE, Evans DG, Graham DY. Comparison of agar based media for primary isolation of Helicobacter pylori. J Clin Pathol 1995; 48: 714-6.
- 125.**Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori and Diagnosis. The Medical Journal of Kocatepe. 2003; 2: 1-12.
- 126.**Goodwin S.C., Mendall, M., Northfield , T. C.: Helicobacter pylori Infection, Lancet, 1997; 349: 265-9.
- 127.**Goh KL, Cheah PL, Navaratnam P, Chin SC, Xiao SD: HUITAI rapid urease test: A new ultra-rapid biopsy urease test for the diagnosis of helicobacter pylori infection. Journal of digestive Disease, 2007; 8: 139-42.
- 128.**Fidan, I., Türet, S.: Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Patogenez ve Tanı, Enfeksiyon Dergisi, 1999; 13: 455-60.
- 129.**He Q, Wang JP, Osato M, Lachman LB. Real-time quantitative PCR for detection of Helicobacter pylori. J Clin Microbiol 2002; 40: 3720-1.

- 130.**Epplé HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Fromn M, Riecken EO, Schulzke JD. ¹³C urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 308-14.
- 131.**Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Prolonged effect of omeprazole on the ¹⁴C-urea breath test. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(1): 89-92.
- 132.**Graham DY, Doyle J, Evans J et al. *H. pylori* detected non-invasively by the C urea breath test. *Lanset* 1987; 1: 1174-7.
- 133.**Oderda G, Rapa A, Bona G. Diagnostic Tests for Childhood *Helicobacter Pylori* Infection: Invasive, Noninvasive or Both? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004; 39: 482-4.
- 134.**Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado-Garza HJ, Pérez-Pérez GI. Comparison of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol*. 2003; 17(2): 101-6.
- 135.**Makristathis A, Barousch W, Pasching E et al. Two enzyme immunoassay and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *American Society for Microbiology* 2000; 3710-14.
- 136.**Özdemir M, Baykan M. Dispeptik hastalarda *H. pylori* infeksiyonu tanısında *H. Pylori* gaita antijeninin tanı değeri incelenmesi. *Genel Tıp Derg*; 2005; 15(2): 65-70.
- 137.**“NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease,” *The Journal of the American Medical Association*, 1994; 272(1): 65–9.
- 138.**P. Malfertheiner, “Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report,” *Gut*, 1997; 41(1): 8–13.
- 139.**Ford A, Moayyedi P, “How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved?” *Canadian Journal of Gastroenterology*, supplement 2003; 17: 36–40.
- 140.**Vaira D, Zullo A, Vakil N. et al., “Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial,” *Annals of Internal Medicine*, 2007; 146(8): 556–63.

- 141.**Essa A. S, Kramer J. R, Graham D. Y. et al., “Metaanalysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication,” *Helicobacter*, 2009 ; 14(2): 109–18.
- 142.**Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. 2007: 81– 90.
- 143.**Yetgin M. Mide Duodenum Hastalıklarından İzole Edilen *Helicobacter* Suşlarında Amoksisilin, Klaritromisin, Tetrasiklin, Metranidazol Ve Rifampisin Direncinin AD Yöntemiyle Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 2006; 34-5.
- 144.**Bağlan PH, Bozdayı G, Özkan M, Özden A. Comparison of the E-Test and the Agar Dilution Method to detect clarithromycin resistant HP. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4(2): 83–7.
- 145.**Sharara A, Chedid M, Araj G F, Barada K A, Mourad H. Prevalence of *Helicobacter pylori* Resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxycillin and tetracycline in Lebanon. Short communication. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 19: 155–8.
- 146.**Lee CC, Lee VWY, Chan FKL, Ling TKW. Levofloxacin-Resistant *Helicobacter Pylori* in Hong Kong. *Microbiology Chemotherapy* 2008; 54: 50–3.
- 147.**Emir F, Özden A. Genetik Polimorfizm ve Polimorfizm Çalışmaları. Ankara. Güncel Gastroenteroloji. Mart 2006; 24–7.
- 148.**Rimbara E, Fischbach L. A, and Graham D. Y, “Optimaltherapy For *Helicobacter Pylori* Infections,” *Nature ReviewsGastroenterology and Hepatology*, 2011; 8(2) 79–88.
- 149.**Wu W, Yang Y, Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 723 : 183-6.
- 150.**McCull K. *Helicobacter Pylori* Infection, *N Engl J Med* 2010; 362: 1597-604.
- 151.**Egan BJ, O’Connor HJ, O’ Morain CA, What is new in the management of *Helicobacter pylori*? *Ir J Med Sci* 2008; 177: 185-8.
- 152.**De Francesco V, Giorgio F, Hassan C. et al., “Worldwide *H.pylori* antibiotic resistance: a systematic review,” *Journal ofGastrointestinal and Liver Diseases*, 2010; 19(4): 409–14.
- 153.**O’Connor A, Gisbert J, McNamara D, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010, *Helicobacter* 2010; 15 (Suppl 1): 46-52.

- 154.**Wu C, Chen X, Liu J et al, Moxifloxacin-containing triple therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for second-line treatment of helicobacter pylori infection: a meta-analysis, *Helicobacter*, 2011; 16: 131-8.
- 155.** Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure: the problem of "non-responders". 1999; 45(1): 140-4.
- 156.** Heard K, Dart R. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Treatment. Erişim zamanı: 1 Temmuz 2013. Erişim adresi: http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment?source=see_link.
- 157.** Soyly EM, Soyly S, Kurt S. Antimicrobial activities of the essential oils of various plants against tomato late blight disease agent *Phytophthora infestans*. *Mycopathologia*. 2006 Feb; 161(2): 119-28.
- 158.** Uyanıkoğlu A, Davutoğlu C, Toğan M, Ranitidin Bizmut Sitratve Klaritromisinli İkili Kombinasyonla Alternatif Helikobakter Pylori Tedavisi. *İst Tıp Fak Derg* 2008; 71: 61-4.
- 159.** Lind T, Mégraud F, Unge P, Bayerdörffer E, O'morain C, Spiller R, Veld-huyzen Van Zanten S, Bardhan KD, Hellblom M, Wrangstadh M, Zeijlon L, Cederberg C. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 116: 248-53.
- 160.** Alkim H, Iscan M, Oz F. Effectiveness of ranitidine bismuth citrate and proton pump inhibitor based triple therapies of *Helicobacter pylori* in Turkey. *Libyan J Med* 2011;6. doi: 10.3402/ljm.v6i0.8412. Epub 2011 Sep 8.
- 161.** Rathbone M, Rathbone B. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2011; 185: 83-97.
- 162.** Kuipers EJ. When Is Endoscopic Follow-up Appropriate After *Helicobacter pylori* Eradication Therapy?. *Gastroenreol Clin North Am*. 2015; 44(3): 597-608.
- 163.** Uyanıkoğlu A, Danalıoğlu A, et al. Etiological factors of duodenal and gastric ulcers. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23(2): 99-103.
- 164.** Emre E, Ahışhalı E, Dolapçıoğlu C. Peptik Ulser ve Gastrit Saptanan Hastalarda *Helicobacter Pylori* Sıklığı. *J Kartal TR* 2013; 24(2): 87-92.
- 165.** Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Remington PL. Smoking and the risk of peptic ulcer disease among women in the United States. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1437-41.

- 166.**Rosenstock SJ, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen LP. Does *Helicobacter pylori* infection explain all socio-economic differences in peptic ulcer incidence? Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 823-9.
- 167.**Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN. *Helikobakter pilori* eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi Doğu Anadolu bölgesinde halen etkilidir. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2012; 11 (1): 24-8.
- 168.**Allahverdiyev AM, Bagirova M, Caliskan R, et al. Isolation and diagnosis of *Helicobacter pylori* by a new method: microcapillary culture. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 2622–8.
- 169.**Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, et al. *Helicobacter pylori* Pantoprazole Eradication (HELPE) Study Group. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003; 8: 626-42 116: 248-53.
- 170.**Perri F, Villani MR, Festa V, Quitadamo M, Andriulli A, Predictors of fail-ure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard 'Maastricht tri-ple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1023-9.
- 171.**Vakil N, Lanza F, Schwartz H. and Barth J, "Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2004; (20): 99–107.
- 172.**Janssen M. J. R, Van Oijen A. H. A. M, Verbeek A. L. M, Jansen J. B.M. J, and De Boer W. A, "A systematic comparison of triple therapies for treatment of *Helicobacter pylori* infection with proton pump inhibitor/ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or a nitroimidazole," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2001; 15(5): 613–24.
- 173.**Ozden A, Seven G, Bektaş M, Effectiveness of different treatment regimens in *Helicobacter pylori* eradication: Ten-year experience of a single institution. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21 (3): 218-23.
- 174.**Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M ve ark. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther*. 2006 Nov; 28(11): 1960-6.

- 175.**Altıntaş E, Sezgin O, Ulu O, Aydın O, Cam deviren H. Maastricht II türetmen scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori* World j Gastroenterology 2004 june 1; 10(11): 1656-8.
- 176.**Yazbek PB, Trindade AB, Chin CM, Dos Santos JL.Challenges to the Treatment and New Perspectives for the Eradication of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Res Pract. 2015; 60(10): 2901-12.
- 177.**Demir M, Ataseven H. The effects of sequential treatment as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Turk J Med Sci 2011; 41: 427-33.
- 178.**Sezikli M, Cetinkaya ZA, Guzelbulut F, et al. Supplementing Vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. J Clin Pharm Ther, 2011 Jul 11. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01286.
- 179.**O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter* 2013;18 (1): 58-65.
- 180.**Sarıkaya M, Taşer N, Ergül B, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in patients with peptic ulcer or functional dyspepsia. Endoscopy Gastrointestinal 2013; 21: 61-3.
- 181.**Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton-pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective randomized study. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 504-9.
- 182.**FrancescoV, Hassan C, Ridola L, Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: prospective randomized study. May 2014; 63: 748-52.