T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİKOBAKTER PiLORİ ERADİKASYONUNDA KLASİK ÜÇLÜ TEDAVİ İLE KLASİK ÜÇLÜ+BİZMUT TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Umut (BATUK) SERT

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU

ŞANLIURFA

2015

T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HELİKOBAKTER PiLORİ ERADİKASYONUNDA KLASİK ÜÇLÜ TEDAVİ İLE KLASİK ÜÇLÜ+BİZMUT TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Umut (BATUK) SERT

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

Çalışmamda emeği bulunan Prof. Dr. M. Emin GÜLDÜR ve Patoloji A.D. personeline, Dr. Ahmet KARA ve Nükleer Tıp A.D. personeline, Dr. Mehmet KAHRAMAN ve Mikrobiyoloji A. D. Personeline

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. M. Ali EREN, Doç. Dr Fatih KURNAZ, Doç. Dr. Turgay ULAŞ, Yrd. Doç. Dr. Emel Karakaş, Uzm. Dr. Hüseyin KARAASLAN'a

Klinikte birlikte görev aldığım Dr. Çiğdem' e, asistan arkadaşlarıma, personelimize, asistanlığa başlarken bizi karşılayan ve her türlü idari işimize 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, hayatımı paylaştığım sevgili eşim Hüseyin' e ve varlığı ile hayatımıza hayat katan kızımız Elif Derin' e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Umut SERT

İÇİNDEKİLER **SAYFA NO**

TEŞEKKÜR I

İÇİNDEKİLER II

ŞEKİLLER DİZİN IV

TABLOLAR DİZİNİ V

KISALTMALAR VI

ÖZET VIII

ABSTRACT X

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Tarihçe 4

2.2. Mikrobiyoloji 5

2.3. Epidemiyoloji 9

2.4. Patogenez 11

2.4.1. Bakterinin Gastrik Epitele Tutunması 14

2.4.2. Bakterinin Virulansı 14

2.4.3. İnflamatuvar Yanıt 17

2.5. Helikobakter Pilori Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri 19

2.5.1. İnvaziv Testler 21

2.5.1.1. Histoloji 22

2.5.1.2. Hızlı Üreaz Testi 22

2.5.1.3. Kültür 23

2.5.1.4. PCR 23

2.5.2. Non-İnvaziv Testler 24

2.5.2.1. Üre Nefes Testi 24

2.5.2.2. Serolojik Testler 25

2.5.2.3. Gaita Antijen Testi 25

2.6. Helikobakter Pilori İle İlişkili Hastalıklar 26

2.6.1. Gastrit 26

2.6.2. Duodenal Ülser 27

2.6.3. Gastrik Ülser 28
2.6.4. Fonksiyonel Dispepsi 28
2.6.5. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH) 29
2.6.6. Gastrik Kanser 29
2.6.7. MALT Lenfoma 30
2.7. HP Tedavisi 30
2.7.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar 30
2.7.1.1. Klaritromisin 35
2.7.1.2. Amoksisilin 36
2.7.1.3. Metronidazol 37
2.7.1.4. Tetrasiklin 38
2.7.1.5. Levofloksasin 39
2.7.1.6. Proton Pompa İnhibitörleri 39
2.7.1.7. Kolloidal Bizmut Bileşikleri 40
2.7.2. Tedavi Kombinasyonları 40
3. MATERYAL ve METOD 43
3.1. İstatistiksel Analiz 44
4. BULGULAR 45
5. TARTIŞMA 53
KAYNAKLAR 58

ŞEKİLLER DİZİNİ **SAYFA NO**

Şekil-1: HP elektron mikroskopik görüntüsü 6

Şekil-2: HP' nin değişik formları 6

Şekil-3: HP Kolonilerinin Kültürde Görünümü 7

Şekil-4: HP virulans faktörleri 17

Şekil-5: Gastrik asit sekresyonu-HP enfeksiyonu arasındaki ilişki 28

TABLOLAR DİZİNİ **SAYFA NO**

Tablo-1: Dünya genelinde HP prevalansı 9

Tablo-2: HP enfeksiyonu için risk faktörleri 10

Tablo-3: HP patogenezinde rol alan başlıca virulans faktörleri 13

Tablo-4: HP tanı yöntemlerinin karşılaştırılması 21

Tablo-5: HP tedavi algoritması 41

Tablo-6: Demografik veriler 45

Tablo-7: Gastroskopi bulgularının dağılımı 46

Tablo-8: Ülser Lokalizasyonları 47

Tablo-9: Antrum Biyopsilerinde HP şiddeti 48

Tablo-10: Tedavi öncesi-sonrası gaitada HP antijeni saptanma sıklığı 49

Tablo-11: Tedavi öncesi- sonrası üre-nefes testinde HP saptanma sıklığı 50

Tablo-12: Grup 1 ve grup 2' deki tedavilerin HP eradikasyonu açısından karşılaştırılması 51

Tablo-13: HP eradikasyonu açısından gaitada HP antijeni ve üre-nefes testlerinin karşılaştırılması 52

KISALTMALAR ve SİMGELER

HP **:** Helikobakter Pilori

Peptik ülser **:** Gastrik ve/ ve ya Duodenal Ülser

MALT **:** Mukoza İle İlişkili Lenfoid Doku

DU **:** Duodenal ülser

NSAI **:** Non Steroid Antiinflamatuar

Fe **:** Demir

ITP **:**İmmun Trombositopenik Purpura

PCR **:**Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PPI **:** Proton Pompa İnhibitörü

C_4 **:**Butirat

C_8 **:**Kaprilat

NaCl **:** Sodyum Klorür

Vac A **:** Vakuol Yapıcı Sitotoksin

Cag A **:** Sitotoksin İlişkili Gen

Hsp **:** Isı Şok Proteini

PAI **:** Patojenisite Adası

MHC **:**Major Histokompatibilite Kompleks

PMNL **:** Polimorfonükleer Lökosit

LPS **:**Lipopolisakkarit

NF-kB **:**Nükleer Faktör kapa B

PAF **:**Platelet Aktive Edici Faktör

CLO **:** Campylobacter Like Organism

CO_2 **:** Karbondioksit

GÖRH **:** Gastroözofageal Reflü Hastalığı

ITT **:** Tanıdan tedavi analizi

PP **:** Protokole göre analiz

rdxA **:**Nitroredüktaz

frxA **:** Flavin Oksiredüktaz

CYP **:** Sitokrom

GİS **:** Gastrointestinal Sistem

ÖZET

HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNDA KLASİK ÜÇLÜ TEDAVİ İLE KLASİK ÜÇLÜ+BİZMUT TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Umut SERT
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Gastroskopilerinde peptik ülser (gastrik ülser ve/ veya duodenal ülser) saptanan Helikobakter Pilori (HP) pozitif hastalarda klasik üçlü tedavi verilen hastalarla klasik üçlü tedaviye bizmut eklenen hastalar arasındaki HP eradikasyon oranının karşılaştırılması amaçlandı.

Metod: Ocak 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında prospektif olarak, endoskopilerinde peptik ülser saptanan, histopatoloji, üre nefes testi veya gaitada antijen testlerinden en az birinde pozitiflik saptanan ve daha önce eradikasyon tedavisi almamış 60 hasta ardışık olarak iki gruba randomize edilerek çalışmaya alındı. Grup 1 hastalara (n=30) klasik üçlü tedavi (Amoksisilin 2x1000 mg, Klaritromisin 2x500 mg, Lansoprazol 2x30 mg) 14 gün verildi. Grup 2 hastalara (n=30) klasik üçlü tedaviye ilave olarak Bizmut sitrat 400 mg 2x2 tedavisi 14 gün verildi. Her iki grupta Lansoprazol 1x30 mg tedavisi 2 aya tamamlandı. 15 gün ilaçsız dönem sonrası üre nefes testi ve gaitada antijen testi ile eradikasyon kontrolü yapıldı.

Bulgular: Grup 1 hastaların 13' ü (% 43.3) kadın, yaş ortalaması 41.06 ± 10.97 yaş, Grup 2 hastaların 12' si (% 40) kadın, yaş ortalaması 39.30 ± 13.08 yaş idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi HP pozitiflik oranları Grup 1' de üre nefes testi ile % 83.3, Grup 2' de % 90; dışkıda antijen testi ile Grup 1' de % 23.3, Grup 2' de % 46.7 olarak saptandı. Tedavi sonrası

üre nefes testi ve gaitada antijen testi ile yapılan değerlendirmede Grup 1' de üre nefes testi 17 hastada negatif (eradikasyon oranı % 56.7), gaitada antijen testi 25 hastada negatif (eradikasyon oranı % 83.3); Grup 2' de üre nefes testi 16 hastada negatif (eradikasyon oranı % 53.3), gaitada antijen testi 22 hastada negatif (eradikasyon oranı % 73.3); Grup 1 + Grup 2' de üre nefes testi 33 hastada negatif (eradikasyon oranı % 55), gaitada antijen testi 47 hastada negatif (eradikasyon oranı % 78.3) olarak saptandı. Dışkı antijen testi ile daha yüksek eradikasyon oranları görülmesine rağmen eradikasyon oranlarının değerlendirilmesinde üre nefes testi dikkate alındı çünkü dışkı antijen testi sonuçları bu hastalarda HP saptanmasında yüksek oranda düşüktü. Üre nefes testine göre eradikasyon oranları değerlendirildiğinde her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Birinci basamak tedavide kullanılan klasik üçlü tedavi ile bizmut içeren dörtlü tedavi karşılaştırıldığında her iki grup arasında eradikasyon oranları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki grupta da eradikasyon oranları oldukça düşüktü. Daha yüksek eradikasyon oranları elde etmek için birinci basamak tedavide yeni tedavi protokollerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori, Klasik üçlü tedavi, Bizmut

ABSTRACT

COMPARISON OF CLASSICAL TRIPLE THERAPY AND CLASSICAL TRIPLE + BISMUTH THERAPY FOR ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI

Dr. Umut SERT

Specialty Thesis, Deparment of Internal Medicine

Objective: Comparison of HP eradication ratios was aimed among Helicobacter Pylori (HP) positive patients diagnosed to have peptic ulcer (gastric ulcer and / or duodenal ulcer) in gastroscopy who were given a classical triple therapy and those who were given a bismuth-containing triple therapy.

Method: Between January 2012 – January 2013 prospectively 60 patients who were detected to have peptic ulcer in endoscopy and have positivity at least in one of their histopathology, urea breath or stool antigen tests and who never had prior eradication therapy, were consecutively randomized into two groups and included in the study. Patients in group 1 (n=30) were given classical triple therapy (Amoxicillin 2x1000 mg, Clarithromycin 2x500 mg, Lansoprazole 2x30 mg) for 14 days. In Group 2 (n=30) Bismuth citrate treatment 400 mg 2x2 was given for the patients for 14 days in addition to classical triple therapy. In both groups Lansoprazole 1x30 mg therapy was completed in 2 months. After 15 days drug-free period, eradication was checked with urea breath and stool antigen tests.

Findings: In group 1, 13 patients (43.3 %) were female, the mean age was 41.06 ± 10.97 years; in group 2, 12 patients (40 %) were female and the mean age was 39.30 ± 13.08 years. No statistically significant difference has been observed between two groups related to age and sex distribution. Pre-treatment HP positivity rates were detected to be 83.3 % in group 1 and 90 % in group 2 in the urea breath test; 23.3 % in group 1 and 46.7 % in group 2 in the stool antigen test. In the evaluation made with post-treatment urea breath and stool antigen tests, it was detected that in Group 1, urea breath test resulted negative in 17 patients (eradication rate 56.7 %), stool antigen test

negative in 25 patients (eradication rate 83.3 %); in Group 2, urea breath test resulted negative in 16 patients (eradication rate 53.3 %), stool antigen test negative in 22 patients (eradication rate 73.3 %); in Group 1 + Group 2, urea breath test resulted negative in 33 patients (eradication rate 55 %), stool antigen test negative in 47 patients (eradication rate 78.3 %). Although it seemed the higher eradication rates with stool antigen test, ure breath test was taken in to considerate of the evaluation of eradication rates because stool antigen test results were considerably lower for the detection of HP in the patients. When the eradication rates were evaluated according to the urea breath test, no statistically significant difference has been observed between two groups.

Conclusion: When comparing the classical triple therapy with the bismuth-containing quadruple therapy, which were applied at the first-line treatment, no statistically significant difference was observed between two groups concerning the eradication rates. Eradication rates were rather low in both groups. New therapy protocols are needed in the first-line treatment to obtain higher eradication rates.

Key Words: Helicobacter pylori, Classical triple therapy, Bismuth

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Helikobakter pilori (HP); gastrit, tekrarlayan peptik ülser, duedonum ülseri ve gastrik kansere neden olduğu kanıtlanmış, gram negatif, mikroaerofilik, spiral şekilli ve hareketli bir mikroorganizmadır. Dünya populasyonunun %50-90' ının bu patojen mikroorganizma ile enfekte olduğu tahmin edilmekte ve mikroorganizmanın çocukluk yaş grubunda vücuda alındığı düşünülmektedir (1). Enfekte bireylerin çoğu asemptomatik olup %10-20' sinde peptik ülser, asemptomatik kronik gastrit ve kronik dispepsi gelişmektedir. Enfekte bireylerin 5/10000' inde adenokarsinom, düşük dereceli mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, non-Hodgkin gastrik lenfoma geliştiği tahmin edilmektedir (2). HP' nin bulaşma yolları kesin olarak bilinmemekle birlikte mikroorganizmanın vücuda girişi açısından kalabalık ortamlarda yaşama, kötü hijyen koşulları, düşük sosyoekonomik düzey, kötü beslenme, demir eksikliği anemisi, koroner kalp hastalığı, O kan grubunda olma, annenin eğitim düzeyinin düşük olması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (1-3). Özellikle kalabalık ortamlarda ve kötü hijyen koşullarında yaşayanlarda HP enfeksiyonunun daha sık görülmesi fekal-oral yolla bulaş ihtimalini desteklemektedir (2-4).

Peptik ülserli hastalarda başarılı 3' lü eradikasyondan 6 yıl sonra yapılan çalışmada HP rekürrensinin düşük olduğu, semptom ve anti-dispeptik ilaç kullanımının belirgin olarak daha az olduğu tesbit edilmiştir (5). Perfore duodenal ülser (DU)' li hastaların basit tamiri ve HP eradikasyonu sonrası rezidüel ülser ve ülser rekürrensinin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı peptik ülserde eradikasyonun yararı açıktır, kesin önerilmektedir (6). HP eradikasyonu HP ve fonksiyonel dispepsisi olan her 12 hastadan birinde uzun dönem dispepsiyi hafifletici etki gösterir, bu diğer tedavilerden daha iyidir. HP enfeksiyonu; non-steroid antiinflamatuar(NSAI) ve düşük doz aspirin kullanan hastalarda artmış unkomplike ve komplike gastroduodenal ülser riski ile ilişkilidir. Eradikasyon NSAI ya da düşük doz aspirin kullanımı ile ilişkili komplike ve unkomplike gastroduodenal ülser riskini azaltır. NSAI ilaç kullanımına başlamadan önce HP eradikasyonu faydalıdır. Bu peptik ülser öyküsü

olan hastalarda zorunludur (7). HP tedavisi özellikle yaşlı olgularda peptik ülser riskini anlamlı olarak azaltır (8).

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 (Fe) eksikliği anemisi, immun trombositopenik purpura (ITP) ve vitamin B12 eksikliği etyolojisini HP' ye bağlayan kanıtlar mevcuttur. Bu bozukluklar varlığında HP' nin araştırılması ve eradike edilmesi gerekir (8).

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 (9). 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 (10-12). 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 (8).

HP enfeksiyonu tedavisinde ilk Maastriht konferansında kabul gören üçlü tedavi proton pompa inhibitörü(PPI), klaritromisin ve amoksisilin/metronidazol tedavilerini içermekteydi. Ancak son veriler gösteriyor ki bu kombinasyon etkinliğini kaybetmiştir ve genellikle bulaşıcı bir hastalık için beklenen hedef % 80 iken bu tedavi sonrası maksimum % 70 kür sağlanmıştır (7). Ülkemizde yapılan bir meta-analizde 1997' de % 84 olan klasik üçlü tedavi eradikasyon başarısı 2004 yılında % 55 düzeyine kadar düşmüştür (13).

Klaritromisin direncinin düşük olduğu bölgelerde klaritromisin içeren tedaviler ilk basamakta tercih edilir. Bizmut içeren dörtlü tedavi aynı zamanda bir alternatiftir. PPI-

klaritromisin içeren üçlü tedavinin süresinin 7 günden 10-14 güne uzatılması eradikasyon başarısını % 5 artttırır ve bu göz önüne alınmalıdır. Yüksek klaritromisin direncinin olduğu bölgelerde bizmut içeren dörtlü tedavinin ilk basamakta ampirik olarak başlanması önerilmektedir. Eğer bu tedavi işe yaramazsa ardışık tedavi ya da bizmut içermeyen dörtlü tedavi önerilmektedir (8).

Eradikasyon tedavisinin başarısına karar verirken üre nefes testi ve laboratuar 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 (7).

Bu çalışmamızda 2012-2013 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğimize başvuran ve gastroskopisinde peptik ülser saptanan ve patoloji, üre nefes testi, gaitada antijen testlerinden birinde HP pozitifliği saptanan hastalardan bir gruba (n=30) klasik Amoksisilin 2X1000 mg, Klaritromisin 2X500 mg, PPI 2X1(Lansoprazol) 14 gün verilen tedavi sonrası PPI (Lansoprazol) 1X1 iki aya tamamlandı. Diğer gruba(n=30) klasik tedaviye ek olarak Bizmut sitrat 400 mg 2X2 tedavisi 14 gün verildikten sonra proton pompa inhbitörü (Lansoprazol) 1X1 iki aya tamamlandı. Verilen tedavilerden sonra 15 gün ilaçsız takip sonrası hastalarda gaitada antijen bakılması ve üre nefes yöntemleriyle HP eradikasyonu olup olmadığı ve iki tedavi şekli arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

2. GENELBİLGİLER

2.1. Tarihçe

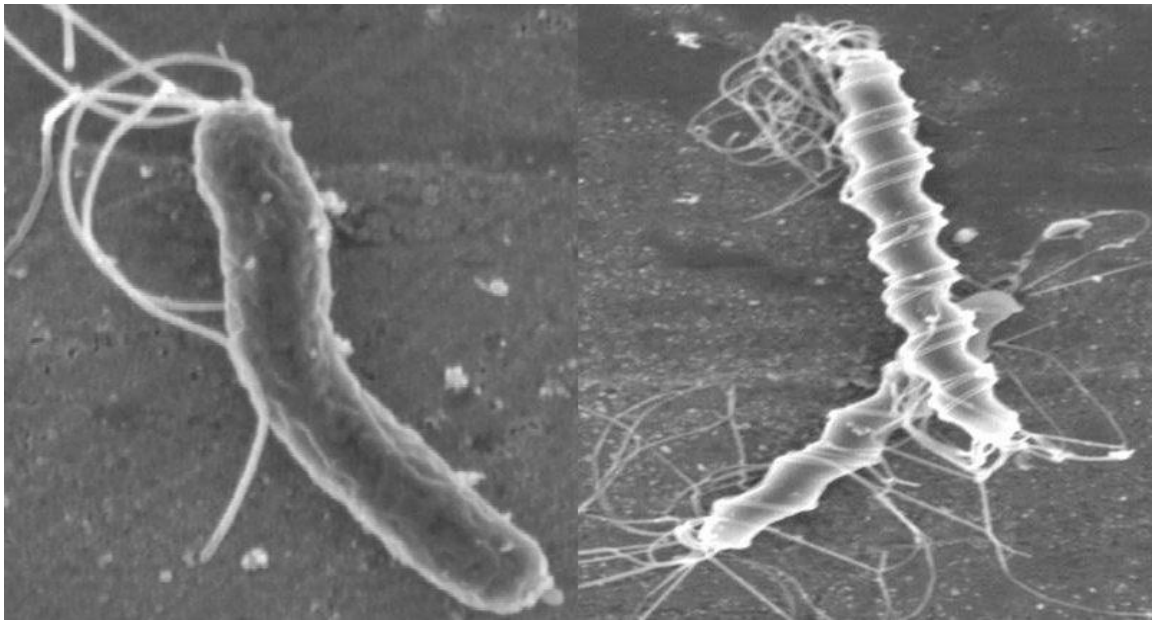
HP 20. yy. tıbbına damgasını vuran en önemli buluşlardandır. Dr. Blaser ve arkadaşları tarafından en az 11.000 yıldır insanların mide mukozasında kolonize olduğu gösterilen HP, 1983 yılında kendisini Tıp alemine tanıtan Avustralyalı Patolog Robin Warren ve Mikrobiyolog Barry Marshall' a Ekim 2005 tarihinde "Fizyoloji ve Tıp bilimleri alanında Nobel ödülü" kazandırmıştır. Hipokrat' ın "epigastrik yanma ve şişlik" olarak tanımladığı mide-duodenum patolojisinin etiyolojisi için tarih içerisinde birçok etken ilişkilendirilmiştir. İbn-i Sina "yemek-gastrik ağrı" ilişkisinden bahsetmiştir. Alman bakteriyolog G. Bottcher ve arkadaşı Fransız M. Letulla ilk kez ülser tabanında ve kenarındaki bakteri kolonilerini göstererek, kültür ortamında üretemedikleri bu bakterilerin ülsere neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (1875). Dr W.Jarowski (1889) insandan aldığı mide yıkama suyu sedimentlerini incelemiş, sıvı içerisinde çomak şeklindeki bakterilerin yanısıra spiral şekilli basillerin varlığını göstererek, bunlara "Vibrio regula" adını vermiştir. Bu araştırıcı tarihe "spiral bakteriler gastrit etkenidir" iddiasını ilk ileri süren araştırmacı olarak geçmiştir. Schwartz (1910) "No acid, no ulcer" aforizmasını ortaya atarak ülserle asit arasındaki ilişkiyi kurumsallaştırmıştır. H.W.Steer (1975) ve Colin Jones gastrik biyopsi örneklerinde epitele yakın konumda bakterilerin varlığını gösterirken Rollasan ve arkadaşları da (1981) gastrik spiral bakteriyi göstermişler ancak midenin yüksek asiditesi nedeniyle burada bir mikroorganizmanın yaşayabilmesine ve hastalık yapabilmesine ihtimal vermemişlerdir. Yapılan arastırmaların çoğunlukla postmortem çalışmalar olması, hastalık etkeni olabileceği bildirilen mikroorganizmaların genellikle bulaş kaynaklı olabileceği şüphesine yol açmıştır (14,15).

HP ile gastroduodenal hastalıkları arasındaki ilişki, bilimsel anlamda, Tıp dünyasına ilk olarak Marshall ve Warren'ın 1981 yılında başlayan ve sonuçlarını 1984 yılında 'Lancet' dergisinde yayınladıkları çalışmaları ile duyurulmuştur. Patolog R. Warren yıllardır gastritli

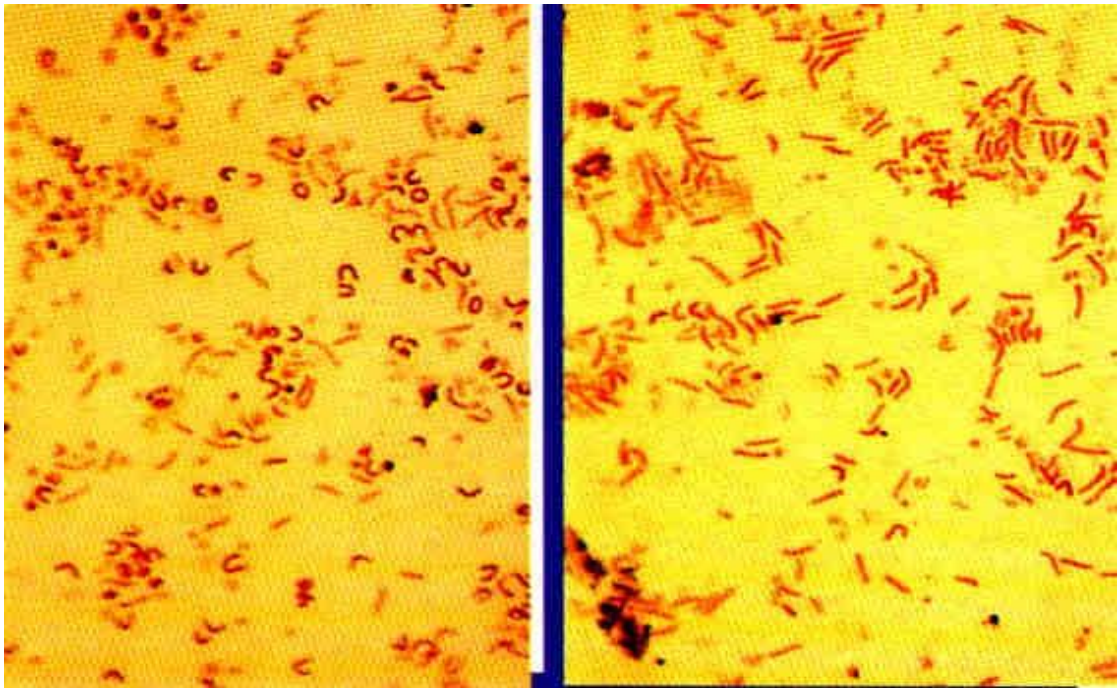
olgularda gözlemlediği bakteriyel yapıları gastroenteroloji asistanı B. Marshall ile birlikte değerlendirmeye başlayarak "gastrit-bakteri ilişkisi" konusundaki çalışmaların ilk adımını atmışlardır. Dr. Marshall bu bakteri ile gönüllü olarak kendisini infekte etmiş ve bir süre sonra kendisinde gastrit tablosunun geliştiğini görmüştür. Bu gözlemlere dayanan Dr. Marshall, bu bakterinin sadece mideyi infekte etmekle kalmayıp mide dokusunda inflamasyonu arttırdığını da deneysel olarak ispatlamıştır. Bu gelişmeleri takiben Marshall ve Warren 14 Nisan 1983 tarihinde, yüzyılın en önemli keşiflerinden biri olarak kabul edilen HP' yi kültürde izole etmişler ve ilk bulgular Marshall tarafından 1984 yılında 'Lancet' dergisinde yayınlanmıştır (16).

2.2. Mikrobiyoloji

HP gram-negatif, bir veya üç dönüşü olan S-şekilli veya kıvrımlı bir çubuktur (0.5–0.9 μm genisliğinde, 2–4 μm uzunluğunda). Şekil 1' de elektron mikroskopik olarak görüntüsü verilmiştir. İn vitro şartlarda kanlı agar kültürlerinde spor oluşturmaz. Tipik olarak altıya kadar kutupsal kamçı flamanlarına sahiptirler. HP' nin kamçıları gövde duvarının dış zar bileşenleri ile devamlı olan bir kılıf ile kaplıdır. Kamçıların her biri 12–15 nm uzunluğunda, bir filaman yaklaşık 30 nm çapındadır. Bazı kamçılar farklı terminal bulbuslara sahip olup, bu yapılar için hiçbir fonksiyon bildirilmemiştir. Elektron mikroskopi, 40 nm kalınlığında bir glikokaliks veya kapsül-benzeri polisakkaridden zengin bir tabakanın varlığını ortaya koymaktadır. Hareketlidirler ancak bazı kültürler asılı damla preparatlarında hareketsiz görünebilirler. Kültürde ve zaman zaman in vivo olarak yuvarlak, V-şekilli, U-şekilli ve düz formlar görülebilir (Şekil 2).

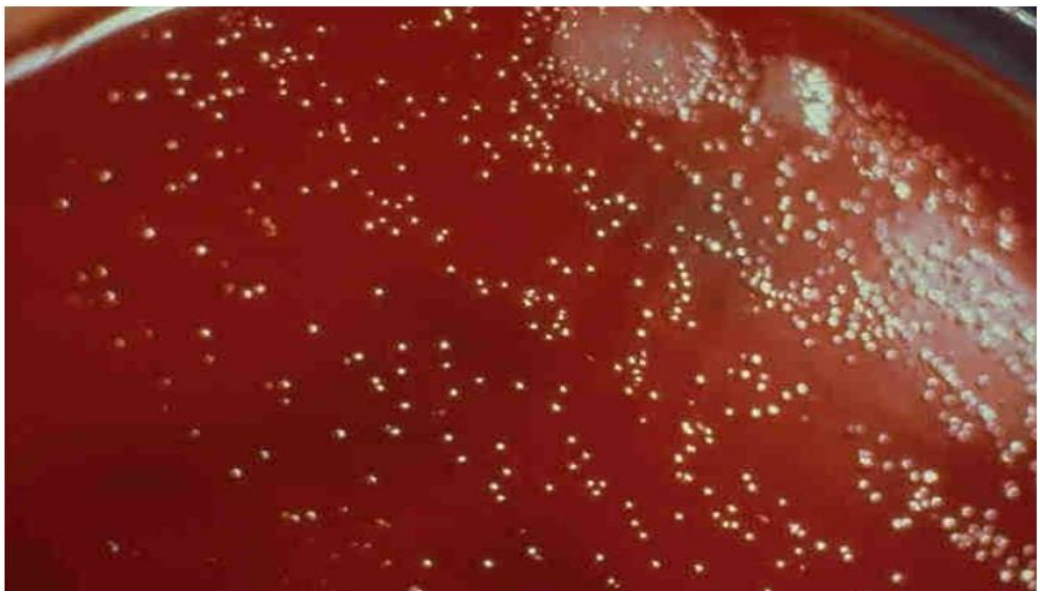


Şekil-1: HP elektron mikroskopik görüntüsü



Şekil-2: HP' nin değişik formları

Kanlı agarda 37 ºC' de, kolonilerin ortaya çıkması genellikle 3–5 gün sürer ve görünümleri dairesel (1–2 mm), dış bükey ve yarı şeffaftır. Renk bakımından grimsi olan kolonilerin etrafındaki kanlı agarda hafif hemoliz vardır (Şekil 3).



Şekil-3: HP Kolonilerinin Kültürde Görünümü

HP eski kültürlerden üretildiğinde, basilden kokoid forma morfolojik bir değişime uğrar. Kokoid formların uygun koşullar altında enfeksiyöz bir basiller forma dönüşebileceği varsayılmış, fakat açıkça kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, kokoid form alternatif olarak dejeneratif olabilir ve hiçbir enfeksiyon riski göstermeyebilir. En uygun kültür, biyopsi materyalinin hemen kanlı zengin besi yerine ekilmesi ile yapılır. Eğer hemen ekim olası değilse brucella broth, nutrient broth, beyin-kalp infuzyon broth gibi tasıma besi yerleri kullanılabilir. Bu tasıma besi yerlerinde materyal, oda ısısı veya +5 °C' de dört beş saat saklanabilir (17).

HP % 5–10 CO_2 ile % 5 oksijen bulunan bir atmosferde üreyen mikroaerofilik solunum tipine sahiptir. Oxoid beyin kalp infüzyon agarı (BHI) ve vitamin B12, L-glutamin, L-sistein ve çeşitli diğer büyümeyi destekleyen bileşikleri içeren kimyasal olarak tanımlanmış bir ek olan % 1 IsoVitaleX ile zenginleştirilmiş % 5 at kanlı agarı gibi kan içeren bir ortamda daha iyi ürerler.

Kültürler optimum şekilde 37 ºC' de 3–5 gün sonra gelişirler. Bütün suşlar 33–40 ºC' lik nispeten dar bir sıcaklık aralığında ürerlerken, bazıları 30 ºC ve 42 ºC' de zayıf şekilde ürer ve 25 ºC' de hiçbiri üreyemez. HP 6.9 ve 8.0 pH arasında iyi üreme gösterirler.

Biyokimyasal testlerin çoğunda inaktiftir. Karbonhidratlar ne oksitlenir ne de fermente olur. Katalaz ve sitokrom oksidaz üretirler. Fakat en çok dikkati yüksek düzeyde üreaz ve alkalen fosfataz aktivitesi ile çeker. Aminopeptidaz ve diğer önceden şekillenmiş enzim aktiviteleri bakımından bazı küçük suş farklılıkları dışında, enzime ilişkin profili bakımından homojen bir türdür. Tipik suşlar alkalen fosfataz, asit fosfataz, lösin arilamidaz, naftol-AS-B1-fosfohidrolaz, butirat (C4) ve C8 kaprilat (C8) esterazlar ve gama glutamil transpeptidaz için pozitiftir. Suşlar genellikle hippürat hidrolizi, nitrat indirgenmesi, endol oluşumu, arilsülfataz aktivitesi, % 1 ve % 3.5 NaCl (sodyum klorür) varlığında üreme ve endoksilasetat hidrolizi bakımından negatiftir. Bazı HP' lerin katalaz ve üreaz üretimi için negatif oldukları bildirilmiştir. Genelde doğrudan klinik materyalden bu tür suşların izole edilmesi nadirdir. Suşlar arasındaki diğer bir önemli fark insan ve hayvan hücre dizilerinde vakuolleştiren bir sitotoksin üretebilmeleridir.

Tedavi sırasında direnç gelişebileceğinden, antibiyotik duyarlılıkları (in vitro) güvenilmez taksonomik özellikleridir, örneğin aynı suşun farklı izolatları metronidazol ve klaritromisine duyarlılıkları bakımından fark gösterebilirler. Çoğu HP dirençli olduğundan polimiksin B aktivitesi taksonomik bir belirteç olarak kullanılabilir ve Helikobakter ile Kampilobakter arasında ayırım yapmak için ek bir test olarak öne sürülmüştür (18).

Nalidiksik asit ve sefalotin Kampilobakter' in belirlenmesinde önemlidir ve çoğu nalidiksik aside dirençli ve sefalotine duyarlıdır. HP birkaç önemli makromoleküler kemotaksonomik belirteçlere göre homojen bir türdür (19).

2.3. Epidemiyoloji

HP, bilinen en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir (20). Dünyada HP ile enfekte olma sıklığı yaklaşık %50' dir. Ancak HP ile enfekte olanların %20' sinden azında peptik ülser hastalığı görülmektedir (21). Gelişmekte olan ülkelerde HP' ye daha erken yaşlarda maruz kalınmaktadır. Bu ülkelerde 20 yaş altındaki nüfusun % 80' e yakın kısmının HP ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise aynı yaş grubunda bu oran % 20' nin altındadır, ancak HP ile enfekte olma oranı yaşla artmaktadır. Batı ülkelerinde prevalansın artık düştüğüne dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Dünya genelinde HP prevelansı Tablo 1' de görülmektedir.

Tablo-1: Dünya genelinde HP prevalansı

Dünya Genelinde HP Enfeksiyonu	
Meksika, Orta – Guney Amerika	%70-90
Afrika	%70-90
Asya	%70-80
Doğu Avrupa	%70
Batı Avrupa	%30-50
Amerika Birlesik Devletleri – Kanada	%30
Avustralya	%20
Turkiye	%67-72

Sosyoekonomik düzey düşüklüğü de HP enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. Ülkemiz HP prevalansı açısından gelişmekte olan ülkelerle benzerlik göstermektedir (22). Fiedorek ve ark. ailenin sosyoekonomik durumu ile HP prevalansı arasında pozitif korelasyon

bulunduğunu ve siyahların beyazlara nazaran daha çok enfekte olduğunu saptamıştır(23). HP enfeksiyonu için risk faktörleri Tablo 2' de gösterilmektedir.

Tablo-2: HP enfeksiyonu için risk faktörleri

HP Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri
Gelişmekte olan ülkelerde doğma ve büyüme
Düşük sosyoekonomik durum
Siyah ırk
Kalabalık aileler
Sağlıksız yaşama koşulları
Temiz olmayan yiyecek ve içecekler
Enfekte kişilerin mide içeriklerine maruz kalma
Erkek cinsiyet?
Helikobakter pilori pozitif ebeveyn veya kardeş
Bakımevinde kalma

İnsan HP için ana rezervuardır, bulaşma şekli tartışılmaktadır, ancak güncel kanıtlar doğrudan kişiden kişiye temas ile olduğunu düşündürmektedir. Kişiden kişiye fekal oral ve oral-oral yollar aracılığıyla da geçiş olur. Enfeksiyon genelde çocuklukta alınır. Sanayileşmiş ülkelerdeki çalışmalar HP geçişinde annelerin ve kardeşlerin önemini göstermiştir (24,25).

HP yayılımında çevresel faktörlerin yanında konağa ait genetik faktörlerin de etkili rolü olduğu bilinmektedir. Boren ve ark. gastrik mukozaya HP invazyonunda Lewis kan grubu antijeninin etkisi olduğunu göstermişlerdir (26). İnsan doku antijenlerinden HLA–DQA1 geninin HP' ye karşı konak cevabında etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (27).

Enfeksiyon oranları, kohort etkisine bağlı olarak yaş ile anlamlı derecede artar. Yaşlı bireyler arasındaki daha yüksek prevalans enfeksiyonun edinilmesi için bu bireylerin çocukken sahip olduklarından daha büyük riski göstermektedir. Edinme yaşı enfeksiyonun klinik sonucunu belirlemede önemli olabilir. Enfekte bireylerin çoğunluğu klinik olarak belirgin hastalık geliştirmezler. Ancak enfeksiyonların % 6–20' sinin peptik ülserasyon ile sonuçlandığına ve daha küçük bir kısmının (% 1' den az) mide kanseri ile ilişkili olduğuna dair kesin kanıtlar bulunmaktadır. Enfeksiyon ya artmış asit çıkışı ile ilişkili peptik ülserle ya da hipo veya aklorhidri ile ilişkili olan kronik atrofik gastrit-karsinomla sonuçlanır. HP enfeksiyonu bugün, en dramatiğinin MALT lenfomanın da olduğu, birkaç başka önemli hastalıkla da ilişkilendirilmektedir. Düşük dereceli MALT lenfomaların % 72–98' inde HP bulunur ve çoğu olguda eradikasyonu takiben lenfoma geriler. Bu gözlem lenfoproliferatif hastalığın HP antijenleri tarafından uyarıldığı görüşünü desteklemektedir (27).

2.4. Patogenez

HP; akut gastrit, kronik gastrit, DU, gastrik MALT lenfoma, gastrik adenokanser etyolojisinde rol oynadığı kanıtlanmış bir mikroorganizmadır.

Gastrik epitele çok iyi bir adaptasyon sağlamış ve değişik faktörler sayesinde canlılığını ve virulansını koruyabilmektedir. Bakteri tarafından oluşturulan doku hasarı bakterinin gastrik epitele yapışması, ardından bakteri tarafından salgılanan enzimler ve diğer virulans faktörler tarafından kolaylaşmaktadır. Konakçıya ait immunolojik özellikler ve bakterinin patojenik özellikleri taşıyıcılık ve hastalık arasındaki klinik sonucu belirlemektedir. Patogenezinde konak savunmasında korunma faktörlerinin bozulması, gastrik kolonizasyon ve hasara neden olan bakteriye ait faktörler rol oynar (28).

Midede akut nötrofilik gastrite yol açar. Başlangıç evresinde geçici hiperasidite gelişirse de birinci haftadan sonra asit salınımı belirgin olarak inhibe olur (29). Bu hipoklorhidri dönemi birkaç ay sürebilir. Bu dönemde HP' nin dışkıyla atılımının maksimum olması beklenir. Çünkü bu hipoasidite döneminde araya giren viral ve benzeri ajanlarla ortaya çıkan diyare tablosu bakterinin yayılımını kolaylaştırır. Böylece konakçılar infekte olur. Bu arada inflamatuvar yanıt yerleşir ve akut nötrofilik gastrit evresinden kronik aktif süperfisiyel gastrit (nötrofil, lenfomonositer hücre infiltrasyonu ile karakterize) evresine geçer. Yaklaşık iki ay sonra mide normal asit salgılamaya başlar. İntragastrik ph=1,5-2' ye yaklaşır. HP ile infekte olan kişilerin % 100' ünde kronik gastrit varken, % 15-20' sinde peptik ülser, % 1-3' ünde mide kanseri, % 0.1' inde mide lenfoması gelişme riski vardır. Görüldüğü gibi HP ile infekte olan kişilerin hepsinde söz konusu patolojiler gelişmemektedir. Burada kişiye ait genetik yapının, herediter faktörlerin, beslenmenin, alışkanlıkların (alkol, sigara vs.), vitamin ve antioksidan yetersizliğinin rolü yanısıra bakteriye ait özelliklerin rolü üzerinde durulmaktadır (30). HP patogenezinde rol alan başlıca virulans faktörleri tablo-3' te verilmiştir.

Tablo-3: HP patogenezinde rol alan başlıca virulans faktörleri

Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar
Flagella	Mukus içinde etkin hareket sağlar.
Katalaz ve superoksid dismutaz	Gastrik ortamda ve fagositik vakuolde yaşamı sürdürebilme (H_2O_2' den korunarak)
Üreaz	Mide asit nötralizasyonu, nitrojen kaynağı, mukozal toksisite yoluyla gastrik ortamda yaşam sürdürebilmesini sağlar.
Proteaz ve lipaz	Gastrik mukus ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus tabakasının koruyucu etkisini azaltır.
Lipopolisakkaridler	Gastrik mukus sekrete eden hücrelerde kolonizasyona yol açar.
Fosfotidiletanolamin	Gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyon. GM3 gangliosid ve Lewis B antijenlerine spesifik bağlanır
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücresine zarar verir.
Sitotoksin ilişkili gen (CagA)	Sitotoksin oluşturur ve gastrik inflamasyonla ilişkilidir.
Düşük molekül ağırlıklı kemoaktif maddeler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri kendisine çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınmasına yol açar.
Isı şok proteinler (Hsp A ve B)	Otoimmünitede rol oynar.
Nix A	Üreaz için Nikel geri alınımını sağlar.
NAP	Nötrofil aktivasyonunu sağlar.
Lewis X ,Y	Moleküler benzerlik gösterir.
Bab A	Lewis B antijeninin adezinidir.
Porinler	Nötrofilleri kendine çekerek interlökin ve reaktif oksijen bileşiklerin salınımını sağlar.

Gastrik mukoza bakteriyel infeksiyonlara karşı iyi korunabilmektedir. HP' nin mukusa girebilme, mukusta serbest hareket edebilme, epitel hücrelerine tutunabilme, immun yanıttan kaçabilme gibi özellikleri ile kolonize olup çoğalabilmesi gastrik mukozaya oldukça iyi bir uyum sağladığının kanıtıdır. Gastrik epitel üzerindeki mukus tabakası HP' nin en önemli yerleşim yeridir. Midede bu mikroorganizmanın en önemli yerleşim bölgesi antrum

bölgesidir. Bunun yanında duodenum, özofagus, rektum ve Meckel divertikülü gibi gastrik epitelin bulunabileceği diğer bölgelere de yerleşebildiği bilinmektedir (31). Bakteri vücuda alındıktan sonra gastrik içeriğin bakterisidal etkisinden korunmak için mukozal tabakaya girer. Üreaz enzimi üreyi hidrolize edip karbondioksit ve amonyak açığa çıkmasına yol açarak ortam pH' sını artırır. Böylece bakterinin asidik ortamda canlı kalabilmesi mümkün olur. Üreaz enzim aktivitesi pH bağımlı üre kanalı ile kontrol edilir. Bu kanal düşük pH' da açılıp yüksek pH' da kapanarak ortam pH' sını stabil tutmaya çalışır. Bakterinin kolonizasyonu ve canlılığı için motilite mutlaka gereklidir. Motiliteyi sağlayan flagellalar gastrik nişlere uyum sağlamıştır (32).

2.4.1. Bakterinin Gastrik Epitele Tutunması

Bakterinin epitele tutunmasında adezyon molekülleri ve dış membran proteinleri rol oynar. 3 tip "Hop protein,, bakterinin patogenezinde önemli rol oynar: Bab A (HopS), Oip A (HopH), Sab A (HopP) (33). Bu adezyon moleküllerinden en iyi bilineni 78 kD' lik bir dış membran proteini olan ve Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanan BabA proteinidir (34). Oip A adezyonda rol almasının yanında IL-8 ekspresyonunu artırarak inflamasyonda da rol oynar (35). Sab A sialik asit içeren glukokonjugata bağlanmada görev alır (36).

2.4.2. Bakterinin Virulansı

HP 'nin farklı suşları farklı virulans özelliğine sahiptir. Patojenisite adasında (PAI) Cag A geni tarafından 128-140 kD' luk Cag A virulans faktörü kodlanır (37). Konak epitel hücresine girdikten sonra Cag A fosforile olup, SHP-2 tirozin fosfataza bağlanarak hücresel cevaba ve sitokin üretimine sebep olur (38). Cag A pozitif suşlarla maruziyet gastrik epitel hücrelerden IL-8 sekresyonunu artırır. DU' li olguların % 85-100' ünde Cag A pozitiftir (36). Cag A pozitif olanlarda tedavi öncesi gastrin aktivitesi, yüzey epitel hasarı, intestinal

metaplazi ve atrofi daha belirgindir ve pozitif suşlar ile infeksiyon prekanseröz lezyonlar ile gastrik kanser sıklığında artış ile ilişkilidir (39-41). Bu malignite riskinin Cag A proteinindeki spesifik amino asid sekansıyla (EPIYA) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (42).

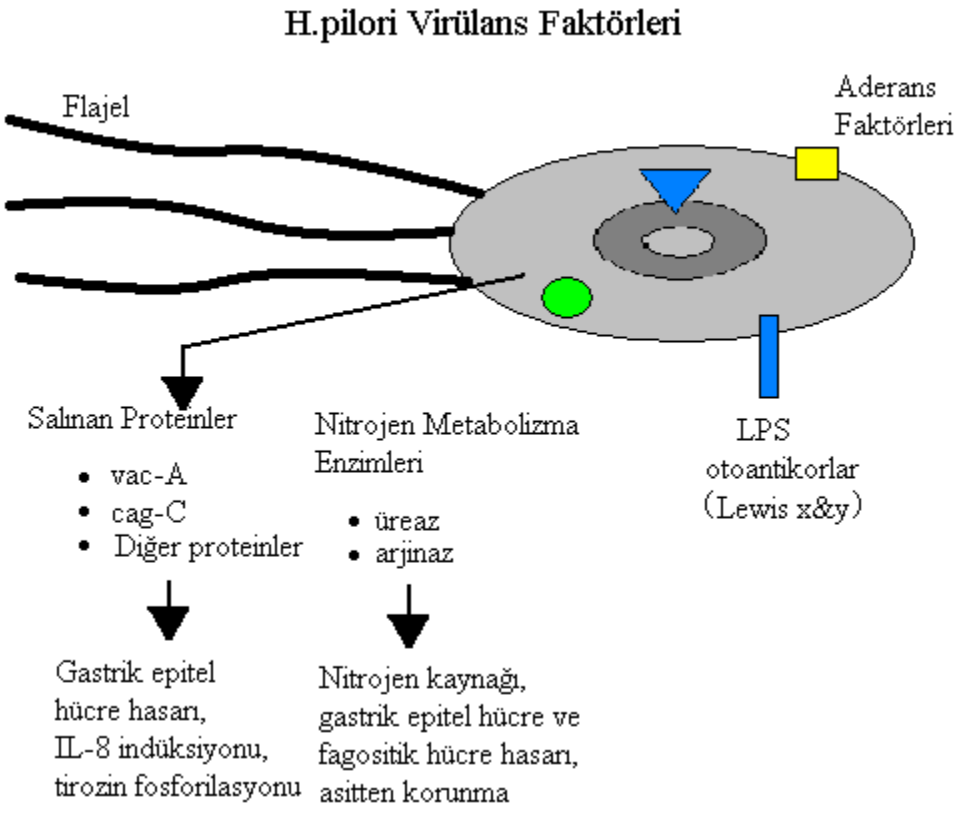
Vac A Vac A geni tarafından kodlanan 94 kD ağırlığındaki bu protein hücrelerde vakuolleşmeye yol açarak virulansta rol oynar. Bakteri suşlarının % 60' ında Vac A aktivitesi vardır (31). Vac A, mide epitelinin üreye karşı geçirgenliğini artırarak pasif üre transportu gibi davranıp; HP için uygun ortam oluşturmaya çalışır (43). Vac A virulansı, mide epitel hücrelerindeki tirozin fosfataz reseptör fonksiyonuna bağlıdır (44). Vac A mitokondrial membranı da kendine hedef olarak seçer, sitokrom C ortaya çıkmasına sebep olarak apoptozisi uyarabilir (45). Cag A ve Vac A üreten suşlar sitokin salınımına sebep olup daha ciddi inflamasyona yol açarlar (46).

HP mide epitel hücre yüzeyindeki Klas II majör histokompatibilite kompleks(MHC Klas II) molekülüne bağlanarak apoptozisi indükleyebilir (47). Üreaz enzimi, bakterinin total protein ağırlığının % 5' i kadardır (48). Nikel içeren bu enzim hem virulans hem de kolonizasyon faktörü özelliği taşır. Ürenin bu enzim tarafından parçalanması sonucu ortaya çıkan amonyum klorid ve monokloramin doğrudan epitel hücresinde hasara sebep olabilir. Üreaz enziminin kendisi antijenik özellik göstererek konakçıda immun yanıt oluşturarak indirekt olarak da hücre hasarına yol açar (49). Bakteriyel fosfolipaz mide mukozasının fosfolipid yapısının yüzey gerilimini, hidrofobisitesini ve geçirgenliğini değiştirerek mukozal bariyerde hasara sebep olabilir. Fosfolipaz A2 tarafından lesitinin daha toksik bir molekül olan lisolesitine dönüştürülmesi de hücresel hasara yol açar (50,51). HP diğer bakterilere göre daha fazla katalaz enzimi üretir. Katalaz enzimi nötrofiller tarafından oluşturulan toksik oksijen radikallerine karşı bakteriyi koruyarak antioksidan özellik gösterir (50). Aynı zamanda katalaz ve süperoksid dismutaz enzimleri bakterinin polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından fagosite edilmesini önlediği, özellikle süperoksit dismutaz enzim eksikliği olan bakterinin hayatta kalma şansı azaldığı bilinmektedir (52).

Gram negatif bakterilerin en önemli virülans faktörlerinden biri lipopolisakkarid yapısındaki endotoksindir. HP' nin hücre duvarında yer alan lipopolisakkaritlerin (LPS) çok sayıda tekrarlayan özellikte yan zincirleri vardır. Hücre duvarının LPS' i grup antijenlerini, yan zincirleri ise tipe özgü antijenleri taşır. Bu LPS yapı gastrik mukozal reseptörler ve müsin arasındaki ilişkiyi etkileyip gastrik mukoza örtüsünü bozar. Aynı zamanda hücre membranındaki LPS' in proinflamatuar özelliğe sahip olması sayesinde LPS' in Lipid A tabakası CD-14' e bağlanabilir (53).

HP' nin nötrofilleri uyarma ve toplama özellikleri bakımından suşları arasında farklılık olduğu, özellikle DU' lu olgularda izole edilen suşların nötrofilleri daha hızlı aktive ettiği gösterilmiştir (31,54). Bakterinin mukozaya tutunduğunda indüklenen Ice A geni peptik ülserli olgularda izole edilmiştir. Ice A1 ve Ice A2 olmak üzere iki alt grubu olan genin özellikle Ice A1 geninin peptik ülserle ilişkisi olduğu saptanmıştır (55). Bab A2 "kan grubu antijeni bağlayıcı proteini,, proteininin ise DU ve gastrik kanser ile ilişkili olduğu saptanmıştır (56).

Bilindiği gibi IL-8 güçlü bir kemotaktik faktör özelliği gösterir. Nötrofilleri aktive ederek mukozada akut inflamatuar hücrelerin toplanmasına katkıda bulunur. HP' nin nükleer faktör kapa B (NF-kB) transkripsiyon faktörünü aktive ederek IL-8 üretimini artırdığı gösterilmiş (57). Cag A ve Vac A ekpresyonu gösteren bakteri suşları daha fazla IL-8 artışına sebep olur. Bununla beraber IL-8 üretiminden sorumlu esas gen picB (diğer adıyla CagE) , Cag A geni üzerinde yer almaktadır (57). HP' nin virulans faktörleri şekil-4' te verilmiştir.



Şekil-4: HP virulans faktörleri

HP gastritinde ülserojenik ajan olarak arttığı gösterilen "Platelet Aktive Edici Faktör„ (PAF), fosfolipid mediatörüdür. Bu molekül parietal hücreler vasıtasıyla asit sekresyonunu artırır. HP' nin non-ülserojenik özelliği olan lizozomal PAF' ı, PAF' a dönüştürmesi mukozal hasara sebep olur. Yapılan çalışmalar sonucunda HP' nin farklı suşlarının epitelde IL-8 üretimini indüklediğini ortaya koymuştur (58).

2.4.3. İnflamatuvar Yanıt

HP, invaziv olmayan bir bakteri olmasına rağmen çok fazla inflamatuvar ve immün yanıt oluşumuna yol açar. Bakteri epitel üzerinde mukus içinde yaşar. Bakteriyel

kolonizasyon, virulans, konağın doğal ve kazanılmış immün yanıtı bakteri ile ilgili hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar (59). Bakteriye karşı hem humoral hem hücresel düzeyde immün yanıt gelişir. Bakteriye karşı oluşturulan inflamatuvar yanıtta önce bölgeye nötrofiller, ardından T, B lenfositleri, plazma hücreleri, makrofajlar gelir. Bakteri tarafından üretilen ısı şok proteini, üreaz, LPS gibi antijenik özellik gösteren birçok faktör lamina propria makrofajları tarafından alınıp T hücre aktivasyonuna yol açarlar (60). T hücre aktivasyonu ile IL1, IL-6, TNF-alfa, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlar (61). İnflamatuvar sitokinler içinde en önemlisi IL-8 'dir. Aynı zamanda gastrik mukoza epitel yüzeyinde Klas II MHC ekpresyonu gerçekleşir. CD 4, CD 8 T lenfosit sayısında artış gözlenir (62). Bu sayede epitelyal hasar başlamış olur. HP' ye karşı oluşan B hücre yanıtı (IgG, IgA antikoru üretilerek) gastroduodenal mukozada lokal veya sistemik olarak oluşabilir (63). Oluşan antikorlar tükrük, serum, idrarda saptanabilir. HP infeksiyonunda oluşan antikorlar infeksiyonun eradikasyonuna yol açmazken, doku hasarını da tetikleyebilir. Genellikle IgG daha sensitiftir. Ancak IgA, HP eradikasyonundan sonra daha hızlı düşer.

Farklı Th hücre tipleri farklı sitokin salınımı yaparak inflamasyonu başlatır. Th1 hücreler TNF-alfa ve IFN gama salınımı yaparak immun yanıt oluşturur. Th2 hücreler IL-4, IL-10, TGF-beta salınımı ile etkisini gösterir. HP infeksiyonu sırasında T hücre yanıtının Th1 yönünde daha fazla ilerlediği gösterilmiştir (64). HP ile infekte olan olguların tümünde hastalığın ortaya çıkmamasının konağa ait genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. IL-1 beta polimorfizmi infeksiyona inflamatuvar yanıtı, gastrik kanser riski gibi infeksiyon sürecindeki farklı klinik tabloların çeşitliliğine sebep olur (65).

Aktif infeksiyonda infekte dokuda mukus kaybı, hatta mukozal hücrelerde atrofi söz konusudur. HP ile infekte DU' lu olgularda gastrin düzeyi artmıştır. Gastrin stimulasyon testine ise artmış asit cevabı gözlenir (66). Eradikasyon tedavisi ile asit salgısı azalmakta, hipergastrineminin parietal hücre kitlesinde artışa sebep olması nedeniyle asit salgısının normale dönmesi bir yıl sürebilmektedir (39). DU' lu infekte kişilerde gastrin salgısının artmasının yanında somatostatin azalması görülmektedir (67,68). HP ile infekte olanların, infekte olmayanlarla karşılaştırıldığında HLA DR ve HLA-DQA1*0301 ekspresyonunun

arttığını gösteren çalışmalar vardır (68). Bazı hastalarda gastrik parietal hücrelerin H/K ATP az enzimine karşı otoantikor gelişebilmektedir (69).

HP suşları 2 grup altında incelenebilir:

1. Tip 1 (Ülserojenik Suşlar): Vac A ve Cag A genini içerir. DU' lu olgularda daha fazla izole edilir.

2. Tip 2 (Ülserojenik Olmayan Suşlar): Cag A ve Vac A geni içermezler. Peptik ülser hastalığı oluşturmazlar.

2.5. Helikobakter Pilori Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

HP tanısında kullanılan testlerden hiçbiri tek başına %100 duyarlı ve ya özgül değildir (Tablo 4) (70,71). 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. HP enfeksiyonunun yönetimi şu şekilde olmalıdır:

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.

PPI ile tedavi edilen hastalarda:

1) Eğer mümkünse PPI 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 terapi 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 (7).

Tablo-4: 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

HP tanısında kullanılan testler endoskopi işlemi uygulanıp uygulanmamasına göre 2 grupta incelenebilir:

1. İnvaziv Testler

2.Non-İnvaziv Testler

2.5.1. İnvaziv Testler

İnvaziv test yapıldığında doğru tanı için işlemde kullanılan malzemelerin dezenfekte edilmiş olması ve hastanın işlem öncesi en az 5-7 gün önce antibiyotik ve PPI' ın kesilmiş olması gereklidir (72).

2.5.1.1. 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 (73).

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 güçlüklere sebep olur.

2.5.1.2. Hızlı Üreaz Testi

Endoskopi sırasında alınan biyopsi örneklerine uygulanabilen kolay, hızlı ve ucuz bir testtir. İlk geliştirilen test Campylobacter like organism (CLO) testidir ve hızlı üreaz testi için standard referans olarak gösterilmiştir (74). 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 (70,71,75). Yanlış negatif sonuç yakın zamanda PPI, antibiyotik kullanımı veya biyopsi materyalinin yetersizliğinden kaynaklanabilir.

2.5.1.3. Kültür

HP tanısında kültür eğer üreme sağlanabilirse en özgül test olarak kabul edilmektedir. Kültür alındıktan sonra uygun taşıma ortamında laboratuvara iletilmeli ve en kısa sürede ekim yapılmalıdır. Ne kadar hızlı ekim yapılırsa üreme şansı o kadar artar. Alınan örnekler +4 ºC' de bekletilmelidir. Eğer ekimi hemen yapılamayacaksa –70 ºC' de saklanabilir ancak bu üreme ihtimalini % 40 oranında azaltır. HP mikroaerofilik bir bakteridir. Optimal üremesi 37 ºC' de, %10 $C0_2$, %5 O_2 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 (70). 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 (76). Besiyerinde 2-3 günde bakteri üremesi görülmeye başlar. Bu süre 10 güne kadar uzayabilir. Üreyen bakterilerde üreaz, katalaz, oksidaz pozitifliği tanı koydurucudur (72). HP kültüründe yalancı negatif sonuç alma oranı yaklaşık olarak % 5-10 civarındadır. Kültürün özgüllüğü % 100, duyarlılığı ise % 77-95' tir (71,73,74). Kültürün en önemli kullanım alanı tedaviye dirençli olgularda antibiyotik duyarlılığını ortaya koymaktır (77). Ayrıca tedavi sonrası korpus ve antrumdan alınan biyopsi örneklerinin kültürü yapılarak eradikasyon açısından takip yapılabilir (78).

2.5.1.4. 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 üretilemeyen suşların gösterilmesinde kullanılmaktadır (79). Pahalı bir test olması nedeniyle

daha çok araştırma amaçlı kullanlmaktadır. Biyopsi materyali kontaminasyonundan etkilenmekte ve yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir.

2.5.2. Non-İnvaziv Testler

2.5.2.1. Üre Nefes Testi

Üre nefes testinde ürenin bakterinin üreaz enzimi tarafından hidrolize edilip karbondioksit (CO_2) ve amonyak 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 (70,71,80). 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 (78).

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 (81). Yalancı negatif sonucun ekartasyonu açısından testin yapılmasından en az 4 hafta önce antibiyotik kullanımının ve en az 5 gün önce PPI kullanımının kesilmesi önerilmektedir (82).

2.5.2.2. 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 (70,71,83). Serumda IgG ve IgA düzeyleri infeksiyon süresince yüksek kalır. Takiplerde antikor titrelerinde düşme gözlense de IgG düzeyi hiçbir zaman negatifleşmez. Bu nedenle serolojik testler, tanıdan ziyade tarama testi olarak tercih edilir (84). Hastanın bakteri ile karşılaşmış olduğunu gösterir. Eradikasyonun değerlendirmesinde kullanılmazlar. Klinik uygulamada en çok kullanılan ELISA yöntemiyle IgG bakılmasıdır. Klavuzlar sadece IgG bakılmasını önermektedir (7,82).

Yapılmış birçok çalışmada serum IgA düzeyi bakılmasının IgG ile kıyaslandığında duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğunu göstermiştir (85). 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.

2.5.2.3. Gaita Antijen Testi

Gaita örneğinde HP antijeninin ELISA metodu ile saptanması esasına dayanan kolay, ucuz bir testtir. Monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılabilir. Monoklonal antikorların kullanıldığı ELISA testi en güvenilir olanıdır. Aktif infeksiyonu gösteren bu testlerin duyarlılığı 90-94 ve özgüllüğü % 98-99’ tür (70,71,86).

Eradikasyon tedavisinden sonra testin yapılması için PPI kesildikten sonra 4 hafta beklenilmelidir (29).

2.6. Helikobakter Pilori İle İlişkili Hastalıklar

2.6.1. Gastrit

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 infeksiyona sebep olabileceği kanıtlanmıştır (87).

Akut infeksiyonun semptomsuz veya hafif semptomlarla seyretmesi nedeniyle ileri tetkik yapılmaması akut infeksiyonun yakalanma şansını azaltmaktadır. Endoskopik görünümü oldukça değişkenlik göstermektedir. Ciddi vakalarda lenfoma veya kanser görünümünü taklit edebilmektedir. Akut infeksiyonun erken döneminde antral bölge tutulur. Histolojik olarak nötrofilik infiltrasyonla karakterizedir. Hastalık ilerlerse küçük abseler, müsin 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 (88).

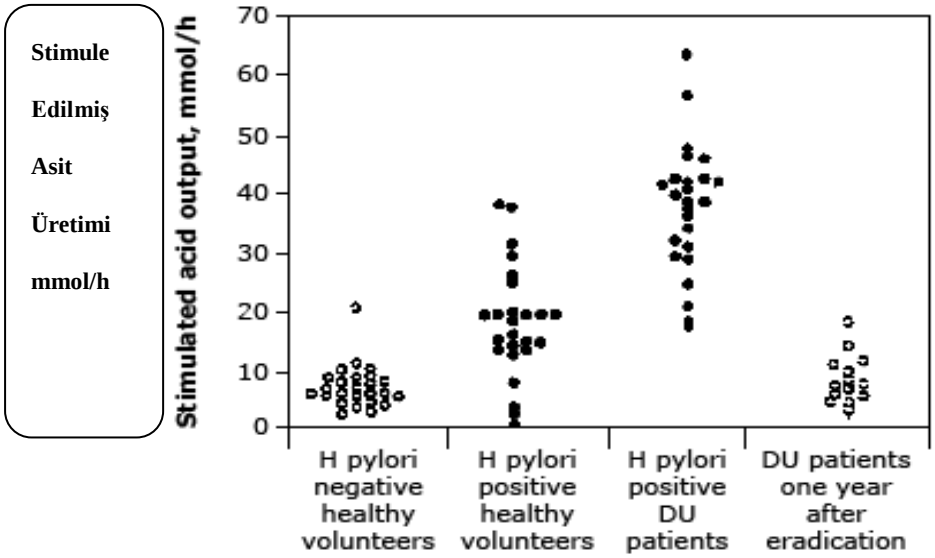
Önce gastrin salınımında artış ve somatostatin salınımında baskılanmaya sebep olup asit salımının ciddi şekilde artmasına yol açar. İnflamasyonun devamında gastrin üreten G hücreleri ve asit üreten paryetal hücrelerde azalma gözlenir. Bu durumun neticesinde asit salınımındaki düşmeyi intestinal metaplazinin eşlik ettiği atrofi izler (89). Bu değişiklikler

bakterinin midenin daha proksimal bölgesine ilerlemesine yardım ederek korpusa yerleşmesine sebep olur. DU' lerin, asit sekresyonunun azalmadığı, atrofinin eşlik etmediği daha çok antral yerleşimli HP infeksiyonuna sekonder gelişmesine karşın; gastrik ülser ve gastrik kanser diffüz gastrit, yaygın intestinal metaplazi ve hipoklorhidri zemininde meydana gelmektedir (90).

2.6.2. Duodenal Ülser

DU etyolojisinde birçok faktör rol oynar. Bunlar; asit sekresyonunda artma, mukozal direncin azalması, mide boşalmasında hızlılık, genetik, çevresel faktörler (stres, sigara, NSAİİ, HP vs.) ve birlikte bulunan kronik hastalıklar olarak sayılabilir. DU' lu olguların % 95' inde HP saptanmıştır (91). HP' ye bağlı ülser oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik HP infeksiyonu özellikle DU etyolojisinde, gastrin salınımını artırarak bazal ve uyarılmış asit salgısını artırır (Şekil-5). Eradikasyon tedavisinin ardından bir ay sonra asit salınımı % 50 azalır ve yaklaşık bir yıl sonra da normale döner (92).

Duodenal mukozanın aşırı miktarda asite maruz kalması nedeniyle ilk kısmında meydana gelen gastrik metaplazi sonucu HP kolonizasyonu için uygun bir ortam oluşması duodenit, duodenit de ülser gelişmesini kolaylaştırır. Ayrıca duodenal bikarbonat sekresyonunu da azaltarak artmış asite karşı mukozal korumanın yetersiz kalmasına sebep olur. HP invaziv olmayan bir bakteri olmasına rağmen DU gelişmesine sebep olabilecek IL-1, IL-6, IL-8, TNF- alfa gibi birçok inflamatuvar sitokin salınımına sebep olur (92). Şekil 5' de gastrik asit sekresyonu ile HP enfeksiyonu arasındaki ilişki verilmiştir.



Şekil-5: Gastrik asit sekresyonu-HP enfeksiyonu arasındaki ilişki

2.6.3.Gastrik Ülser

Gastrik ülser patogenezinde, DU' e göre HP dışındaki faktörlerin daha fazla rol oynadığı kabul edilir. Bununla birlikte gastrik ülserlerin %58-94' ünde HP tespit edilmektedir. HP' nin gastrik ülsere nasıl neden olduğunun mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. HP' nin yol açtığı gastrik atrofi ülsere zemin hazırlar. HP, salgılattığı PAF aracılığıyla arteryel tromboza yol açıp iskemik hasar oluşturmak suretiyle de ülsere yol açıyor olabilir. Başka bir nedenin bulunamadığı durumlarda HP pozitif olan bir gastrik ülserin HP' nin eradikasyonu sonucunda rekürrensinin büyük oranda azaldığının gösterilmesi, HP' nin gastrik ülser etyolojisinde yeri olduğunu gösteren bir kanıt sayılabilir (93).

2.6.4.Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi; epigastrik ağrı, şişkinlik, erken doyma gibi dispeptik semptomlarla beraber endoskopide ülser, malignite olmaması durumudur. Patogenezi tam

olarak bilinmemektedir. Etyolojide suçlanan faktörlerden biri de HP infeksiyonu olmasına rağmen fonksiyonel dispepsi ile HP infeksiyonu arasındaki ilişki halen tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda eradikasyon tedavisinin yararları gösterilmiştir (94-96). Ancak birçok çalışmada da faydası gösterilememiştir (97-100).

2.6.5.Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)

Batı toplumlarında yapılmış epidemiyolojik çalışmalara göre HP prevalansı azaldıkça GÖRH ve özofagus adenokanser oranında artış olduğu gözlenmiştir (101). Birçok çalışmada HP pozitif olanlarda GÖRH daha az görüldüğü, görüldüğünde de HP negatiflerle kıyaslandığında özofajitin daha hafif seyrettiği saptanmıştır (102-103). Ayrıca Labenz ve Maltfertheiner tarafından hazırlanan bir derlemede, HP' nin GÖRH' e karşı koruduğu ileri sürülmüştür (104). Bu iddia epidemiyolojik verilere, fizyopatolojik düşüncelere ve duodenum ülseri bulunan hastalarda HP eradikasyonundan sonra GÖRH artış gösterdiği şeklindeki gözlemlere dayandırılmaktadır (105).

2.6.6. Gastrik Kanser

Gastrik kanser için risk faktörü olan intestinal metaplazi ve atrofik gastrit HP ile kesin ilişkilidir. Bu durum HP 'nin gastrik kanser etyolojisindeki yerini ve önemini açıklamaktadır. HP infeksiyonunun antrum ve korpusla sınırlı olması sebebiyle antral korpusa ait gastrik adenokarsinomların etyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Kardiya kanserleriyle ilişkisi yoktur. Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre HP varlığında gastrik kanser riski 4-6 kat artmaktadır. 60' lı yaşlara gelindiğinde CagA geni ile gastrik kanser birlikteliği % 60' ları bulmaktadır. Bu nedenle HP, Temmuz 1994' te toplanan "International Agency for Research on Cancer Group of the World Health Organization,, tarafından Grup 1(kesin) insan karsinojeni olarak tanımlanmıştır (106).

2.6.7. MALT Lenfoma

MALT lenfoma ve HP arasındaki ilişki ilk defa 1988 yılında gösterilmiştir. Normalde mide mukozasında lenfoid doku bulunmaz. Midedeki lenfoid doku oluşumuna kronik HP infeksiyonunun sebep olduğu sürekli antijen stimulasyonunun neden olduğu düşünülmektedir (107). Zaman içinde bu hücrelerde oluşan genetik hasar sonucu mide lenfoması gelişebilmektedir. Gastrik MALT lenfoması tipik olarak düşük dereceli B hücreli lenfomadır. Düşük dereceli MALT lenfomalar genellikle iyi seyirlidir. Ancak yüksek dereceli transformasyona ilerleyebilir. Her HP gastriti olanda lenfoma gelişmez. Bundan dolayı lenfoma gelişmesinde çevresel, genetik ve mikrobiyal faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. HP 'nin bazı suşları Cag A proteini eksprese eder. Bu proteini salan suşların agresif olduğu, intestinal metaplazi ve atrofiyi uyardıkları gösterilmiştir. MALT lenfomalı hastalarda anti Cag A antikorları bulunması, bu antikorların gastrik maltoma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (108). Fakat diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiş ve Cag A' nın rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (109).

HP negatif mide lenfomalarına nadiren rastlanmakta olup, bunlarda patogenezde tanımlanan diğer bir ajan Helikobakter heilmannii'dir. Yapılan bir çalışmada mevcut ajanla infekte beş vakada yapılan eradikasyon ile histolojik tam remisyon elde edilmiş, iki yıllık takipte reinfeksiyon ve lenfomaya rastlanmamıştır (110).

Mide MALT lenfomalarında tedavi; HP eradikasyonu, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedavileri içermektedir.

2.7. Helikobakter Pilori Tedavisi

Bugün hala % 100 başarılı olabilen bir tedavi rejimi henüz oluşturulamamıştır. HP tedavisinde tek başına antibiyotik veya asit azaltıcı ilaçların etkisi yeterli değildir. Bu nedenle

tedavi asit azaltıcı ilaç ve antibiyotik kombinasyonu şeklinde yapılır (111). *İn vitro* çalışmalarda bakterinin pek çok antibiyotiğe hassas olmasına karşın *in vivo* olarak sadece birkaçı kullanılabilir (112).

Bakterinin mukus tabakasının altında kolonize olması antibiyotiğin direkt etkisini azaltmaktadır. Bakteri mukozaya invaze olmadığı için de antibiyotiğin kan yolu ile bakteriye ulaşması güç olmaktadır. Yine mide asidinin antibiyotik etkisini azaltması, bakterinin kolayca antibiyotiklere direnç oluşturması in vivo direncin nedenleri arasında sayılabilir (112,113).

Tek antibiyotikle yapılan monoterapiler başarısızdır ve bu yüzden çok çeşitli kombinasyonlar denenmiştir. Genelde başarılı olan kombinasyonlar 1 veya 2 antiyotikle birlikte Bizmut tuzları veya proton pompa inhibitörlerinin verilmesi şeklinde olmuştur. Bazı kombinasyonlarda alınacak ilaç miktarı çok olduğu için hasta uyumu zor olmuş bu tedavinin başarısını etkilemiştir. Metronidazol içeren nisbeten başarılı kombinasyonlarda bu ilaca ait yan etkiler nedeni ile bir kısım hasta tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır; ayrıca metronidazole direnç de önemli bir sorundur.

Başlangıçtan itibaren amoksisilin, son yıllarda da klaritromisin tüm kombinasyonlara eklenen tedavinin başarısını yükselten ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Yan etkisi az, başarı oranı yüksek olan 1 veya 2 hafta süre ile uygulanan PPI 2x1 + klaritromisin 2x500 mg + amoksisilin 2x1000 mg kombinasyonu ile hasta sayısı yüksek 3 çalışmanın sonuçlarına göre eradikasyon oranları 1 haftalık tedavide % 79, % 85, iki haftalık tedavide ise % 90 olarak bildirilmektedir. 1 ve 2 haftalık tedaviler karşılaşlaştırıldığında, 2. ve 3. çalışma arasındaki % 5'lik fark, kullanım kolaylığı, maliyeti açısından 1 haftalık tedaviyi gündeme getirse de, 1. ve 3. çalışma arasındaki % 11' lik fark 2 haftalık kullanımı ön plana çıkarmaktadır ve tercih edilmelidir (113).

HP eradikasyon oranı, tedavi verilen tüm olgulara (*ITT: Tanıdan tedaviye analiz*) ve sadece kontrole gelmiş olan olgulara (*PP:Protokole göre analiz*) göre ayrı ayrı belirlenmektedir. HP tedavisinde başarı göstergesi olarak, altın standart, % 90' ın üzerinde ITT kür oranı kabul edilmektedir. 1990' larda % 90' ın altında ITT kür oranlarına sahip tedavi protokolleri HP eradikasyonu için önerilmezken, 1997 yılında Maastricht'te yapılan bir konferansta eradikasyon oranı % 80' in üzerinde olan rejimler kabul edilebilir tedaviler olarak gösterilmiştir (112).

2010 yılında yapılan Maastricht IV Konferansına göre tedavi yapılırken dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

PPI-klaritromisin içeren üçlü terapi klaritromisin direncinin %15-20' nin üzerinde olduğu bölgelerde duyarlılık testi yapılmaksızın terk edilir.

Klaritromisin direncinin düşük olduğu bölgelerde klaritromisin içeren tedaviler ilk basamakta tercih edilir.

Bizmut içeren dörtlü tedavi aynı zamanda bir alternatiftir.

Yüksek doz PPI kullanımı (günde 2 kez) üçlü terapinin etkisini arttırır.

PPI-klaritromisin içeren üçlü tedavinin süresinin 7 günden 10-14 güne uzatılması eradikasyon başarısını %5 artttırır ve bu göz önüne alınmalıdır.

PPI-klaritromisin-metronidazol ve PPI-klaritromisin-amoksisilin rejimleri denktir.

PPI-klaritromisin içeren tedavilerin doz ayarları dışında hasta faktörlerinin adapte edilmesi gerekmez.

PPI-klaritromisin içeren tedavideki başarısızlıktan sonra bizmut içeren dörtlü terapi ya da levofloksasin içeren tedavi önerilmektedir.

Levofloksasine artan direnç oranları göz önüne alınmalıdır.

İkinci basamak tedavisindeki başarısızlık sonrası eğer mümkünse antimikrobiyal duyarlılık testi önderliğinde tedavi düzenlenmelidir.

Yüksek klaritromisin direncinin olduğu bölgelerde bizmut içeren dörtlü tedavinin ilk basamakta ampirik olarak başlanması önerilmektedir. Eğer bu tedavi işe yaramazsa ardışık tedavi ya da bizmut içermeyen dörtlü tedavi önerilmektedir.

Yüksek klaritromisin direncinin olduğu bölgelerde bizmut içeren dörtlü tedavide başarısızlık sonrası levofloksasin içeren üçlü tedavi önerilmektedir. İkinci basamak tedavide başarısızlık sonrası eğer mümkünse antimikrobiyal duyarlılık testi önderliğinde tedavi düzenlenmelidir (7).

HP tedavi endikasyonları 2010 yılında yapılan Maastricht IV konferansında yeniden düzenlenmiştir.Bu endikasyonlar şunlardır:

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

2) Ortalama olarak 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; NSAI ve düşük doz aspirin kullanan hastalarda artmış unkomplike ve komplike gastoduoenal ülser riski ile ilişkilidir. Eradikasyon NSAI ya da düşük doz aspirin kullanımı ile ilişkili komplike ve unkomplike gastroduodenal ülser riskini azaltır. NSAI ilaç 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) MALT lenfomada ilk basamak tedavi HP eradikasyonudur.

6) Sebebi açıklanamayan Fe eksk anemisi, ITP ve vit B12 eks. etyolojisini HP’ ye bağlayan kanııtlar mevcuttur. Bu bozukluklar varlığında HP araştırılması ve eradike edilmesi gerekir (7).

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. PPİ kullanımı etkisini artırır(111). Etki, spektrum 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 ağzında 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, bu mutasyonlarında adenin rezidülerinin guanin veya sitozinle yer değiştirdiği ve en sık karşılaşılan değişimin A2142C, A2142G veya A2143G şeklinde olduğu gösterilmiştir. Bu 2 noktadaki 3 mutasyona bağlı olarak gelişen klaritromisin direnci, PCR-RFLP yöntemi ile hedef dizinin amplifikasyonu sonucu elde edilen 1402 bp uzunluğundaki BsaAI veya MboII enzimleri ile kesilmesi sonucu elde edilen fragment fraksiyonlarının ölçümü ile belirlenebilmektedir. Agar Dilüsyon, Disk Difüsyon ve E-testi gibi klasik yöntemlerle de direnç tespiti yapılabilmektedir. PCR-RFLP sonuçları ile AD testi sonuçlarının kıyaslandığı çesitli çalışmalarda A2142G' deki nokta mutasyonuna bağlı direncin yüksek MIC değeri ile yani yüksek düzeyli dirençle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, dirençli suşların yaklaşık olarak % 4-6' sında bu 3 nokta mutasyonu olmadan da direnç geliştiği bildirilmiştir. Klinik izolatlarda gösterilen direnç, metranidazolden farklı olarak, kesin olarak tedavi başarısızlığı

ile uyumlu bulunmuş bu nedenle, klaritromisin direnci çoklu ilaç direnci için prediktif bir bulgu olarak kabul edilmiştir (114).

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 (115).

2.7.1.2. Amoksisilin

Aside dayanıklı semisentetik bir penisilindir. Bakterisid etkilidir. Amoksisilinin antibakteriyel aktivitesi pH arttıkça artmaktadır. PPİ kullanımı etkinliğini arttırır. Amoksisiline karşı direnç gelişimi nadir bir durumdur (111). Beta laktam grubu bir aminopenisilin olan amoksisilin, bakterilerde hücre duvarı sentezinde görev alan ve kısaca PBP' ler (Penisilin Baglayan 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 (114).

HP suşları *in vitro* şartlarda amoksisiline son derece duyarlıdır. Ancak, tek başına kullanıldığında *in vivo* şartlarda etkinlik çok düşüktür. Bu paradoks, oral yolla kullanılan

antibiyotiğin midenin asidik pH'sında kısmen inaktive edilmesinden kaynaklanmaktadır. Amoksisilin antisekretuvar ilaçlarla birlikte verildiğinde daha iyi sonuçlar alınmaktadır. HP suşlarında yaygın olmamakla birlikte giderek artan sayıda dirençli izolat bildirimleri başlamıştır. Duyarlı suşlarda amoksisislin 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 (116).

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 (111).

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 (114).

HP metronidazole duyarlıdır. Oral yol ile alınan metronidazol ve diğer nitroimidazol türevleri duodenumda emildikten sonra tekrar tükrük ve mide sekresyonlarına karışırlar. Bu yolla bakteri ile temas eden ön ilaç pasif difüzyonla su içerisinde bakteri sitozolüne ulaşır. İlacın bakteri hücresine girişi ve etkinliği pH' dan etkilenmez. HP suşlarındaki metronidazol 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 şiftlere 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 metronidazol direnci için duyarlılık testinin yapılmasında gerekli olmasına rağmen anaerop inkübasyon önerilmez. Metronidazol 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. Metronidazole karşı gelişen direnç AD, DD, E-testi ve redüktaz genlerindeki draft ve şiftlerin gösterilmesini amaçlayan PCR-RFLP gibi moleküler yöntemlerlede tespit edilebilir (114).

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 (116).

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 karsı *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. Bir çalışmada tetrasiklin dirençli 181 suşun 16S rRNA' daki 926–928 kodonundaki 3 baz çiftinin (AGA-TTC) değişimine bağlı mutasyonun meydana geldiği PCR-RFLP yöntemi ile gösterilmiştir (111). Tetrasiklin, bizmut tuzları ve metronidazol ile birlikte uygulandığında oldukça etkilidir (114).

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 (117).

2.7.1.6. Proton Pompa İnhibitörleri

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, gastro-özofageal reflü hastalıkları 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. Proton pompa inhibitörlerinin 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, proton pompa inhibitörleri anahtar ilacı oluşturur. Proton pompa inhibitörleri 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 (118). Ayrıca mide suyunun immunglobulinler üzerine olan proteolitik etkisini azaltarak lokal bağışıklık cevabını arttırırlar (111).

PPI ile asit salgılanmasının baskılanması antibiyotik konsantrasyonunu artırır. Bu sayede proton pompa inhibitörleri anti-HP etkisine sahiptir ve eradikasyon tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahiptir (118).

2.7.1.7. Kolloidal Bizmut Bileşikleri

Topikal etkili, bakteri duvarını yıkan antibiyotiklerdir. Direnç gelişimi yoktur. Ranitidin bizmut sitrat, ranitidinin katyonik tuzu ile anyonik bizmut sitratın moleküler düzeyde birleşmesinden oluşan ve suda erime özelliği oldukça yüksek olan bir ilaçtır. Bu ilacın, ranitidinin mide asidini bloke edici etkisinin yanı sıra, bizmut sitratın anti HP ve mukozal sitoprotektif etkilerine de sahip olması avantajlarıdır (111).

2.7.2.Tedavi Kombinasyonları

1. Üçlü Tedavi: PPI, klaritromisin ve amoksisilin/metronidazol

2. Non-Bizmut Dörtlü Tedavi: Üç antibiyotik ve PPI

3. Bizmut İçeren Dörtlü Tedavi: PPI, Bizmut Sitrat ve iki antibiyotik

4.Ardışık Tedavi: 5 gün PPI+amoksisilin, devamındaki 5 günlük periodda PPI+klaritromisin+metronidazol (7)

Maastricht IV' e göre HP tedavi algoritması tablo-5' te verilmiştir:

Tablo-5: HP tedavi algoritması

DÜŞÜK KLARİTROMİSİN DİRENCİNİN OLDUĞU BÖLGELERDE:
1.BASAMAK: Klaritromisin içeren tedaviler ya da Bizmut içeren dörtlü tedavi
2.BASAMAK: Bizmut içeren dörtlü tedavi ya da Levofloksasin içeren tedaviler
3.BASAMAK:Eğer mümkünse antimikrobiyal duyarlılık testi ile tedavi
YÜKSEK KLARİTROMİSİN DİRENCİNİN OLDUĞU BÖLGELERDE:
1.BASAMAK: Bizmut içeren dörtlü tedavi ya da Ardışık tedavi ya da Bizmut içermeyen dörtlü tedavi
2.BASAMAK: Levofloksasin içeren üçlü tedavi
3.BASAMAK: Eğer mümkünse antimikrobiyal duyarlılık testi ile tedavi

Penisilin alerjisi olan hastalarda, düşük klaritromisin direnci olan bölgelerde,ilk basamak tedavide PPI-klaritromisin-metronidazol kombinasyonu reçete edilmeli ve yüksek klaritromisin direnci olan bölgelerde bizmut içeren dörtlü tedaviler öncelikle tercih

edilmelidir. Kurtarıcı bir rejim olarak düşük folorokinolon direnci olan bölgelerde levofloksasin içeren rejim(PPI ve klaritromisin ile birlikte) penisilin alerjisinde ikinci basamakta alternatif bir seçenektir (8).

Eradikasyon tedavisinin başarısına karar verirken üre nefes testi ve laboratuar 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 (8).

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 veya 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 (111).

3.MATERYAL VE METOD

Ocak 2012-Ocak 2013 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve gastroskopisinde duodenal ve/veya gastrik ülser saptanan ve patoloji, üre nefes testi, gaitada antijen testlerinden birinde HP pozitifliği saptanan ardışık 60 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalardan bir gruba (n:30) klasik amoksisilin 2x1000 mg, klaritromisin 2x500 mg, PPI 2x1 (Lansoprazol) 14 gün verilen tedavi sonrası proton pompa inhibitörü (Lansoprazol) 1x1 iki aya tamamlandı. Diğer gruba (n:30) klasik tedaviye ilave olarak bizmut sitrat 400 mg 2x2 tedavisi 14 gün verildikten sonra PPI 1x1 (Lansoprazol) iki aya tamamlandı. Verilen tedavilerden sonra 15 gün ilaçsız takip sonrası hastalarda gaitada antijen (Laboquick Hp antigen test kit kullanılarak) ve üre nefes testi yöntemleriyle HP eradikasyonu olup olmadığı araştırıldı. Elde edilen veriler SPSS istatistik programına aktarılarak iki tedavi arasında HP eradikasyonu açısından fark olup olmadığı değerlendirildi.

Son iki hafta içerisinde antibiyotik kullanımı olan, proton pompa inhibitorü, H2 reseptor blokeri ve/veya bizmut içeren antiasit kullanan hastalar, ileri evre demans, SVO, ciddi solunum yetmezliği gibi nedenlerle üre nefes testini yapamayan hastalar ve endoskopinin kontrendike olduğu hastalar çalısmaya alınmadı. 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. 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 Laboratuarına gönderildi. Antrum biyopsileri tecrübeli patologlar tarafından güncellenmiş Sydney klasifikasyonuna göre HP, inflamasyon aktivitesi, atrofi ve intestinal metaplazi açısından ayrı ayrı değerlendirildi (73).

Tüm hastalara C_{14} üre nefes testi, en az altı saatlik açlık sonrası 37kBq(1μCi) C_{14} üre/sitrik asit içeren kapsül 25 ml'lik su ile içirilerek yapıldı. Hasta kapsülü içtikten 10 dakika sonra, Heliprobe kartuşlarına pH indikatöru turuncudan sarıya dönüşene kadar üfletildi. Kartuşlardaki C_{14} aktivitesi Heliprobe analizörle 250 saniye ölçüldü. Pozitif ve negatif sonuçlar Hegedus ve ark. onerdikleri değerler esas alınarak değerlendirildi ve <25 cpm: negatif, 25-50 cpm: şüpheli, >50 cpm: pozitif olarak kaydedildi (82).

Tedaviyi tamamlayan hastalara tedavi bitiminden bir ay sonra dışkıda antijen ve üre nefes testi yapılarak eradikasyon açısından iki grup karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel 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 gozlem sayısı ve % şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık Testi ile karşılaştırıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ocak 2012-Ocak 2013 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve gastroskopisinde duodenal ve/veya gastrik ülser saptanan ve patoloji, üre nefes testi, gaitada antijen testlerinden birinde HP pozitifliği saptanan ardışık 60 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastaların 30' una klasik 3' lü tedavi, 30' una da klasik 3' lü tedavi + bizmut sitrat verildi.

Çalışmaya alınan hastalarda grup 1' de yaş ortalaması 41.06 ± 10.97, grup 2' de 39.3 ± 13.08 idi. Grup 1' de hastaların 13' ü kadın, 17' si erkek, grup 2' de 12' si kadın 18' i erkek idi. Hastaların demografik verileri tablo 6' da verilmiştir.

Tablo-6: Demografik veriler

	Yaş	**Cinsiyet Kadın/Erkek**	**Hasta sayısı**
Grup 1	41.06 ± 10.97	13/17	30
Grup 2	39.30 ± 13.08	12/18	30
Ortalama	40.18 ± 12	25/35	60

Grup 1 hastalarda gastroskopik tanı olarak, özafagusta: 5 kardiya gevşekliği, 6 hiatal herni, 6 özofajit grade A, 2 özofajit grade B vardı. Midede: 11 mide ülseri, 15 eroziv gastrit, 4 antral gastrit vardı. Duedonumda: 2 duodenit, 4 eroziv duodenit, 23 DU vardı.

Grup 2 hastalarda gastroskopik tanı olarak, özafagusta: 8 özofajit grade A, 1 özofajit grade B, 2 özofajit grade C-D, 1 Barrett özofagusu vardı. Midede: 13 mide ülseri, 11 eroziv gastrit, 6 antral gastrit vardı. Duedonumda: 4 duodenit, 2 eroziv duodenit, 20 DU vardı.

Gastroskopi bulgularının dağılımı tablo 7' de verilmiştir.

Tablo-7: Gastroskopi bulgularının dağılımı

	Özofagus		**Mide**		**Duodenum**	
Grup 1	Patoloji	Sayı (%)	Patoloji	Sayı (%)	Patoloji	Sayı (%)
	Kardiya gevşekliği	5 (16.7)	Antral gastrit	4 (13.3)	Duodenit	2 (6.7)
	Hiatal herni	6 (20)	Eroziv gastrit	15 (50)	Eroziv duodenit	4 (13.3)
	Özofajit grade A	6 (20)	Mide ülseri	11 (36.7)	Duodenal ülser	23 (76.7)
	Özofajit grade B	2 (6.7)			Normal	1 (3.3)
Grup2	Normal	11 (36.7)				
	Özofajit grade A	8 (26.7)	Antral gastrit	6 (20)	Duodenit	4 (13.3)
	Özofajit grade B	1 (3.3)	Eroziv gastrit	11 (36.7)	Eroziv duodenit	2 (6.7)
	Özofajit grade C-D	2 (6.7)	Mide ülseri	13 (43.3)	Duodenal ülser	20 (66.7)
	Barrett özofagusu	1 (3.3)			Normal	4 (13.3)
	Normal	18 (60)				

Grup 1 hastalarda gastroskopik olarak saptanan ülser lokalizasyonları korpusta 5, antrumda 3, bulbus ön yüzde 13, bulbus arka yüzde 5, antrum+bulbus ön yüzde 3, antrum+ bulbus arka yüzde 1 idi.

Grup 2 hastalarda gastroskopik olarak saptanan ülser lokalizasyonları korpusta 4, antrumda 6, bulbus ön yüzde 9, bulbus arka yüzde 7, antrum+bulbus ön yüzde 1, antrum+ bulbus arka yüzde 3 idi.

Ülser lokalizasyonları tablo 8' de verilmiştir.

Tablo-8: Ülser Lokalizasyonları

	Ülser Lokalizasyonu	Sayı (%)
Grup 1	Korpus	5 (16.7)
	Antrum	3 (10)
	Bulbus önyüz	13 (43.3)
	Bulbus arka yüz	5 (16.7)
	Antrum+bulbus ön yüz	3 (10)
	Antrum+arka yüz	1 (3.3)
Grup 2	Korpus	4 (13.3)
	Antrum	6 (20)
	Bulbus önyüz	9 (30)
	Bulbus arka yüz	7 (23.3)
	Antrum+bulbus ön yüz	1 (3.3)
	Antrum+arka yüz	3 (10)

Endoskopik olarak antrumdan alınan biyopsilerde HP şiddeti Grup 1' de hastaların 7' sinde hafif, 17' sinde orta, 3' ünde şiddetliydi. Grup 2' de hastaların 6' sında hafif, 14' ünde orta, 7' sinde şiddetli idi.

Antrum biyopsilerindeki HP şiddeti tablo 9' da verilmiştir.

Tablo-9: Antrum Biyopsilerinde HP şiddeti

	HP Şiddeti	Sayı (%)
Grup1	Yok	3 (10)
	Hafif	7 (23.3)
	Orta	17 (56.7)
	Şiddetli	3 (10)
Total		30
Grup 2	Yok	3 (10)
	Hafif	6 (20)
	Orta	14 (46.7)
	Şiddetli	7 (23.3)
Total		30

Tedavi öncesi bakılan gaitada antijen grup 1' de hastaların 7' sinde pozitif, 23' ünde negatif idi. Grup 2' de hastaların 14' ünde pozitif 16' sında negatif idi.

Tedavi sonrası bakılan gaitada antijen grup 1'de hastaların 5' inde pozitif, 25' inde negatif idi. Grup 2' de hastaların 8' inde pozitif, 22' sinda negatif idi.

Tedavi öncesi-sonrası gaitada antijen saptanma sıklığı tablo 10' da verilmiştir.

Tablo-10: Tedavi öncesi-sonrası gaitada antijen saptanma sıklığı

	Tedavi Öncesi		**Tedavi Sonrası**	
		Sayı (%)		Sayı (%)
Grup 1	Negatif	23 (76.7)	Negatif	25 (83.3)
	Pozitif	7 (23.3)	Pozitif	5 (16.7)
Total		30		30
Grup 2	Negatif	16 (53.3)	Negatif	22 (73.3)
	Pozitif	14 (46.7)	Pozitif	8 (22.7)
Total		30		30

Tedavi öncesi yapılan üre-nefes testinde grup 1' de hastaların 25' inde pozitif, 5' inde negatif idi. Grup 2' de hastaların 27' sinde pozitif, 3' ünde negatif idi.

Tedavi sonrası yapılan üre-nefes testinde grup 1' de hastaların 13' ünde pozitif, 17' sinde negatif idi. Grup 2' de hastaların 14' ünde pozitif, 16' sında negatif idi.

Tedavi öncesi-sonrası üre-nefes testinde HP saptanma sıklığı tablo 11' de verilmiştir.

Tablo-11: Tedavi öncesi- sonrası üre-nefes testinde HP saptanma sıklığı

	Tedavi Öncesi		**Tedavi Sonrası**	
		Sayı (%)		Sayı (%)
Grup 1	Negatif	5 (16.7)	Negatif	17 (56.7)
	Pozitif	25 (83.3)	Pozitif	13 (43.3)
Total		30		30
Grup 2	Negatif	3 (10)	Negatif	16 (53.3)
	Pozitif	27 (90)	Pozitif	14 (46.7)
Total		30		30

Tedavi sonrası gaitada antijen saptanarak yapılan değerlendirmede grup 1' de 25 hastada negatif, 5 hastada pozitif saptandı. Grup 2' de ise gaitada antijen saptanarak yapılan incelemede 22 hastada negatif, 8 hastada pozitif saptandı. Dışkıda antijen saptanması ile grup 1' de % 83.3, grup 2' de % 73.3 eradikasyon olduğu belirlendi. Dışkıda antijen saptanması ile yapılan değerlendirmede her iki grup arasında tedavi etkinliği açısından herhangi bir fark saptanmadı (p=0.532).

Tedavi sonrası üre nefes testi ile yapılan değerlendirmede grup 1' de 17 hastada negatif, 13 hastada pozitif saptandı. Grup 2' de 16 hastada negatif, 14 hastada pozitif saptandı. Üre nefes testi ile grup 1' de % 56.7, grup 2' de % 53.3 eradikasyon olduğu belirlendi. Üre

nefes testi ile yapılan değerlendirmede her iki grup arasında tedavi etkinliği açısından herhangi bir fark saptanmadı (p=0.795).

Grup 1 ve grup 2' deki tedavilerin eradikasyon açısından karşılaştırılması tablo-12' de verilmiştir.

Tablo-12: Grup 1 ve grup 2' deki tedavilerin HP eradikasyonu açısından karşılaştırılması

Tedavi Sonrası							
	Grup 1			**Grup 2**			**P değeri**
Gaitada antijen	Negatif Sayı (%)	Pozitif Sayı (%)	Toplam	Negatif Sayı (%)	Pozitif Sayı (%)	Toplam	0.532
	25 (83.3)	5 (16.7)	30	22 (73.3)	8 (26.7)	30	
Üre-nefes testi	Negatif Sayı (%)	Pozitif Sayı (%)		Negatif Sayı (%)	Pozitif Sayı (%)		0.795
	17 (56.7)	13 (43.3)	30	16 (53.3)	14 (46.7)	30	

Tedavi alan 60 hastanın tamamı değerlendirildiğinde dışkıda antijen saptanması 47 hastada negatif, 13 hastada pozitif gelirken üre nefes testinde 33 hastada negatif, 27 hastada pozitif olarak geldi. Tüm tedavi alanlarda dışkıda antijen testi ile eradike olma oranı üre nefes testine göre daha fazla görüldü, istatiksel olarak anlamlı idi (p=0.011).

Tüm tedavi alanlarda gaitada antijen saptanması ve üre-nefes testine göre eradikasyon oranları tablo-13' de verilmiştir.

Tablo-13: HP eradikasyonu açısından gaitada HP antijeni ve üre-nefes testlerinin karşılaştırılması

Tedavi Sonrası				
	Negatif	**Pozitif**	**Toplam**	**P değeri**
Gaitada antijen	47	13	60	0.011
Üre-nefes testi	33	27	60	

5. TARTIŞMA

HP enfeksiyonu ve komplikasyonları Türkiye' de hala sık karşılaşılan bir durumdur. TURHEP (Türkiye HP Prevalans Çalışması 2003) çalışmasına göre 18 yaş üstü insanlarda HP enfeksiyonu görülme sıklığı % 82.5 bulunmuştur (119). Başka bir çalışmada 9239 hastaya gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapılmış, CLO testi ile HP pozitifliği % 41.44 bulunmuştur (120). Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endoskopi için müracaat eden hastalarda Şanlıurfa yöresinde antrumdan biyopsi örneklerinden alınan örneklerde HP sıklığı yaklaşık % 50 bulunmuş olup bu oran Türkiye' deki % 82.5' lik orana göre düşük saptanmıştır (121). Çalışmaya alınan hastalar peptik ülseri olan ve HP' si histoloji, üre nefes testi ve gaita antijen testlerinden en az birinde pozitif olan hastalardı, başlangıçta HP negatif olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Türkiye' de yapılan bir çalışmada gastroskopi bulgularının sıklığı özofagusta: % 22 kardiya gevşekliği, % 7 özofajit grade A, % 2 özofajit grade B; midede: % 51 antral /eritematöz gastrit, % 41 eroziv gastrit, % 7 ülser; duodenumda: % 14 duodenit, % 6 eritematöz duodenit, % 15 ülser saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi bakılan endoskopide grup 1' de özofagusta: % 16.7 kardiya gevşekliği, % 20 hiatal herni, %20 özofajit grade A, % 6.7 özofajit grade B; midede: % 13.3 antral gastrit, %50 eroziv gastrit, % 36.7 mide ülseri; duodenumda: % 6.7 duodenit, % 13.3 eroziv duodenit, % 76.3 ülser saptandı. Grup 2' de ise özofagusta: % 26.7 özofajit grade A, % 3.3 özofajit grade B, % 6.7 özofajit grade C-D, % 3.3 Barrett; midede: % 20 antral gastrit, % 36.7 eroziv gastrit, % 43.3 mide ülseri; duodenumda: % 13.3 duodenit, % 6.7 eroziv duodenit, % 66.7 duodenal ülser saptandı. Endoskopide ülser saptanan hastalar çalışmaya alındığından mide ve duodenum ülseri bizim çalışmamızda daha yüksek oranda bulunmuştur.

HP insan mide mukozasına kolonize olan ve peptik ülser, düşük dereceli MALT lenfoma ve mide kanseri hastalığında önemli bir rol oynayan bir gram negatif bakteridir. Bu

klinik durumlarda HP eradikasyonu önerilmektedir (123). Çalışmaya peptik ülserli, HP pozitif hastalar alındı. Hastalara klasik üçlü tedavi ve bizmut içeren dörtlü tedavi verilerek eradikasyon oranlarının karşılaştırılması planlandı.

Avrupa kılavuzlarına göre laboratuar bazlı monoklonal test kullanıldığında dışkıda antijen testi ile üre nefes testinin tanısal değeri eşittir. Tedavi verilmesi planlanan hastalarda dışkıda antijen testinin kullanılması önerilir. Eradikasyon sonrası kontrolde dışkıda antijen bakılması ya da üre nefes testinin her ikisi de önerilmektedir (7). 16 ülkenin katıldığı çok merkezli bir meta-analizde HP enfeksiyonunda kullanılan non-invaziv yöntemlerden biri olan üre nefes testinin sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek bulunmuştur (124). Çalışmaya alınan hastalarda üre-nefes testi tedavi öncesi grup 1' de % 83.3 oranında, grup 2' de % 90 pozitif saptandı. Diğer yandan dışkıda antijen tedavi öncesi grup 1' de % 76.7, grup 2' de % 53.3 oranında negatif saptandı. Eradikasyonun değerlendirilmesi için yapılan non-invaziv testler karşılaştırıldığında tüm tedavi alanlarda dışkıda HP antijeni testi ile eradike olma oranı üre nefes testine göre daha fazla görüldü, istatiksel olarak anlamlı idi (p=0.011). Ancak üre-nefes testi ve histoloji pozitif olduğu halde başlangıçta hastalardan yarısından fazlasında zaten dışkıda antijen testi negatifti. Bu testin birçok faktörden etkilenmesi, laboratuar onaylı monoklonal antijen kullanılmaması ve kullanılan kitlerin heterojenitesi nedeniyle bu kadar yüksek oranda yalancı negatiflik olabilir. Bu nedenle bizim çalışmamızda üre nefes testinin eradikasyon oranını değerlendirmede daha objektif olduğunu düşünüyoruz. Tanı ve tedavi sonrası eradikasyonu değerlendirmede hem non-invaziv olması hem de daha objektif sonuçlar ortaya koyması nedeniyle üre nefes testinin kullanılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

HP eradikasyonunda önemli bir sorun çok farklı tedavi rejimlerinin olmasıdır. Tek antibiyotik ajanla tedavide, amoksisilin ile % 23, klaritromisin ile % 54 eradikasyon oranları bildirilmiştir. Düşük eradikasyon oranı ve rezistans gelişimine zemin hazırladığı için tek antibiyotikli rejimler uygun bir seçenek değildir (125). Kombine tedavilerle % 85-95 eradikasyon oranları bildirilmekle birlikte yan etkiler, hastaların tedaviye uyumu ve ilaçlara dirençte artışı önemli sorunlardır (126). 1990' larda Bazzoli ve arkadaşları 7-14 günlük klasik üçlü tedaviyi kullanmayı önermiş, % 80' in üzerinde eradikasyon başarısı ile daha sonra

standart tedavide altın standart olmuştur. 2000' lerde ise klaritromisin direncinin başlaması ile eradikasyon oranları düşmüş ve tedavi seçenekleri tekrar gözden geçirilmiştir (127). HP eradikasyon tedavisi son olarak güncellenen Maastricht IV kılavuzuna göre klaritromisin direnci olmayan ve olan bölgeler olarak ikiye ayrılmış olup bölgelere göre basamak tedavilerinde farklılıklar vardır. Klaritromisin direncinin düşük olduğu bölgelerde klasik üçlü tedavi ve bizmut içeren dörtlü tedavi ilk basamak tedavide kullanılmaktadır. Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde ise bizmut içeren dörtlü tedavi, bizmut içermeyen dörtlü tedavi ya da ardışık tedaviler birinci basamakta kullanılmaktadır (7). Bölgemizde klaritromisin direnci olup olmadığını tam olarak bilmediğimizden hastalarımıza birinci basamak tedavide klasik üçlü ve bizmut içeren dörtlü tedavi vererek eradikasyon oranlarını ve klaritromisin direnci olup olmadığını öngörmeyi amaçladık.

Yapılan meta-analizlerle 14 günlük tedavinin 7 günlük tedaviye göre eradikasyon oranını % 5 arttırdığı bilinmektedir (128). Biz de hastalarımıza 14 günlük tedavi vererek eradikasyon oranlarını arttırmayı amaçladık.

Bazı Avrupa ülkelerinde standart üçlü tedavi rejimleri ile düşük eradikasyon oranları (yaklaşık % 65) rapor edilmiştir (129). Kore çalışmasında ilk basamak eradikasyon tedavisinde klasik 3' lü tedavi ile % 63 eradikasyon saptanmıştır (130). Ülkemizde de standart tedavi ile düşük eradikasyon oranları saptandığına dair çalışmalar vardır. Kadayıfçı ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada 1996' dan 2005' e kadar olan 10 yıllık periodda standart tedavi ile eradikasyon oranları her yıl için sırasıyla % 79.4, % 83.7, % 81.8, % 81.8, % 75.1, % 61.3, % 65.6, % 65.1, % 55.3 ve % 61.1; toplamda eradikasyon oranı % 68.8 idi (13). Daha önce yapılmış 2 büyük çalışmada standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranları % 77 bulunmuş (131,132) Bu durum 53.000 den fazla hasta ile yapılmış 2 meta-analiz ile doğrulanmıştır (133). Özden ve ark.' nın yaptığı 10 yıllık bir değerlendirme çalışmasında 14 günlük standart üçlü tedavide eradikasyon oranı % 74 olarak bulunmuştur (133). Altıntaş ve arkadaşlarının Mersin bölgesinde yaptığı çalışmada standart üçlü tedavide eradikasyon oranı % 45 bulunmuştur (134). Bizim çalışmamızda ise eradikasyon oranı yaklaşık % 53 olup Altıntaş ve arkadaşlarından daha yüksek, Kadayıfçı ve

arkadaşlarından daha düşük bir oran elde ettik. Bunun nedeninin de bölgelere göre direnç gelişimlerinin farklılığından kaynaklandığını düşündük. Bu yüzden direnç gelişimlerini saptamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Güney Kore' de yapılan retrospektif bir çalışmada ikinci basamakta bizmut içeren dörtlü tedavi ile HP eradikasyon oranı % 69.1 bulunmuş (135). Venerito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada birinci basamak tedavide standart üçlü tedavi ile bizmut içeren dörtlü tedavi karşılaştırıldığında klasik üçlü tedavi ile eradikasyon oranı % 68.9 iken bizmut içeren dörtlü tedavi ile bu oran % 77.6 bulunmuştur (136). Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ranitidin bizmut sitrat ve klaritromisinli ikili kombinasyon tedavisi verilerek eradikasyonda 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 kullanılabilecek iyi bir alternatif olabileceği söylenmiştir (137). Çalışmamızda bu orana bakıldığında klasik üçlü tedavi ile % 56.7, bizmut içeren dörtlü tedavi ile % 53.3 elde edilmiş olup klasik üçlü tedaviye bizmut eklendiğinde beklenen yüksek eradikasyon oranlarını elde edemedik. Bu farklılıkta toplumlar arası HP' nin ilaca karşı direnci söz konusu olabilir.

Birinci basamakta tedavi başarısız olduğunda ikinci basamak tedavi de zor olmaktadır (138). Ayrıca eradikasyon sonrası relaps da Türkiye' de önemli bir problemdir (139). Bu yüzden HP eradikasyonu için farklı tedavi protokolleri denenmektedir. Dünya çapında eradikasyon oranlarının dramatik olarak düştüğü, HP enfeksiyon tedavisinin değiştiği, ardışık, 4' lü yeni rejimler ümit verici sonuçlar vermesine rağmen, lokal direnç oranları hakkında bilgilerin etkili tedavinin anahtarı olduğu bildirilmiştir (140). Klaritromisinli rejimlerden Türkiye'de yüksek direnç nedeniyle kaçınılması gerektiği ileri sürülmüştür (141). Nitekim bizim çalışmamızda da düşük eradikasyon oranları saptanmış olup klaritromisinli kombinasyonlardan uzaklaşmayı destekleyici nitelikte sonuçlar çıktı.

Eradikasyon başarısızlığının en önemli nedeni antibiyotik direnci olmakla birlikte diğer nedenler; tedaviye uyumsuzluk, kısa süreli tedavi, ilaca bağlı yan etkiler, bakteri yükü, sigara, ve altta yatan yandaş hastalıklardır (142,143). Klaritromisin ve metronidazol'e karşı gelişen primer direnç, eradikasyon tedavisinin etkinliğini önemli ölçüde etkiler (144). Çalışmaya katılan hasta gruplarımızda ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandıran olmadı, tedaviye uyumsuzluğu ortadan kaldırmak için hastalarla sık sık iletişime geçildi.

Hayat standartlarının iyileştirilmesi, sosyo-ekonomik ilerlemeler, sanitasyon, HP taşıyıcılığı ve enfeksiyonunun önlenmesinde önemlidir (145). Gelecekte HP aşısı ve bakterinin cagA zincirine spesifik tedavinin en etkili eradikasyon yöntemleri olacağı düşünülmektedir (146). Ancak o zamana kadar farklı tedavi rejimleri denenmeye devam edecektir.

Sonuç olarak çalışmamızda birinci basamak tedavide kullanılan klasik üçlü tedavi ile bizmut içeren dörtlü tedavi eradikasyon oranları karşılaştırdığında, bizmut içeren dörtlü tedavinin klasik üçlü tedaviye üstünlüğünün olmadığı, her iki rejimin hastaların ancak yarısında eradikasyon sağladığı saptanmıştır. Eradikasyon kontrolünde üre-nefes testinin kullanılmasının gaitada antijen testine göre daha doğru sonuç verdiği saptanmıştır. Yapılacak olan yeni çalışmalar birinci basamak eradikasyon tedavisi hakkında yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yücel T, Aygin D, Şen S, Yücel O. The prevalence of Helico¬bacter pylori and related factors among university students in Turkey. Jpn J Infect Dis 2008; 61(1): 179-83.
2. Özkan TB. Çocuklarda H.pylori enfeksiyonunda seroloji, tanı ve tedavi. Uludağ Üni Tıp Fak Derg 2007; 33(1): 81-5.
3. Tünger Ö. Helicobacter pylori infeksiyonları. İnfeksiyon Dergisi 2008; 22(1): 107-15.
4. Açık Y, Gülbayrak C, Dönder E, Yalnız M. Fırat Tıp merkezine dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda Helicobacter pylori sıklığı ve etkileyen faktörler. OMÜ Tıp Fak Derg 2003; 20(1): 82-8.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Micro¬biology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2006: 403-408.
10. 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.

11. 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.

12. Ataseven H, Demir A, Keçeci M. Peptik ülsere bağlı üst gastrointestinal kanamalı olgularda Helicobacter pylori eradikasyonunun fekal antijen testi ile tespiti. FÜ Tıp Fak Derg 2004; 18(2): 199-204.

13. Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Cemil Savas M, et al. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: an epide¬miologic analysis of trends in Turkey over 10 years. Clin Ther. 2006; 28(11): 1960-6.

14. Dunn BE, Cohen B, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 720–41.

15. Akhter Y, Ahmed I, Devi SM and Ahmed N. The co-evolved H.Pylori and gastric cancer: trinity of bacterial virulence, host susceptibility and lifestyle. Infectious agents and cancer 2007; 2: 1-5.

16. Marshall BJ and Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis, peptic ulceration. Lancet i 1984; 21:1311–5.

17. Xia HX, Keane CT, et al. Transpotation of Helicobacter pylori culture by optimal systems. J Clin Microbiol. 1994;32: 3075-7.

18. R J Owen. Helicobacter species classification and identification. British Medical Bulletin. 1998;54:17-30.

19. Hazell SL, Andrews RH, Mitchell HM, Daskalopoulous G. Genetic relationship among isolates of Helicobacter Pylori: evidence for the exitence of Helicobacter pylori species-complex. FEMS Microbiol Lett. 1997;150:27-32.

20. Cave DR. Transmission and epidemiyology of Helicobacter pylori. Am J Med. 1996;100 (Suppl 5A): 12-7.

21. Pounder RE, Ng D. The prevalance of Helicobacter plori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(Suppl 2): 33-9.

22. Dooley CP. Background and Historical Considerations of Helicobacter Pylori. Gastro Clin North Am.1993; 22: 1-3.

23. Bujanover Y, Reif S, Yahav J. Helicobacter Pylori and Peptic Disease in the Pediatric Patients. Pediatr. Clin. North. Am. 1996; 43:213-29.

24. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Raminez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa OG. Helicobacter plori infection in J Epidemiol. 1996;144: 290-9.

25. Malaty HM, Kumagal T, Tanaka E, Ota H, Kiyosawa K, Graham DY. Evidence from a nine-year birh cohort study in Japan of transmission pathways of Helicobacter Pylori Đnfection. J Clin. Microbiol.2000;38:1971-3.

26. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of Helicabacter Pylori to Human Gastric Epithelium Mediated by Blood Antigenes. Science. 1993; 262: 1892-5.

27. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y. Contribution of HLA DQA Gene to Host's Response Against Helicobacter Pylori. Lancet. 1994; 343: 542-3.

28. Köksal F. Helicobacter Pylori Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler. Ulusal Moleküler ve Tanısla Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Bildiri Özet Kitabı. Ankara 2004; 99-101.

29. Peterson WL, Graham DY. Helicobacter Pylori. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). Sleisenger &Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathopyysiology, Diagnosis, Manegement. 6th. Ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1998: 604-17.

30. Özden A. Helicobacter pylori Enfeksiyonu. In: Ali Özden, editör Mikrop ve Mide Hastalıkları. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2004: 263-79.

31. Karasu Z, Akarca US. Helicobacter Pylori ve gastrik kanser patogenezindeki rolü. Güncel Gastroenteroloji 2000; 4:8-18.

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

33. Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter Pylori infection. Clin Microbiol Rev. 2006 ;19(3):449-90.

34. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Borén T. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. Science. 1998;279(5349):373-7.

35. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter Pylori. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(13):7533-8.

36. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, Angstrom J, Larsson T, Teneberg S, Karlsson KA, Altraja S, Wadström T, Kersulyte D, Berg DE, Dubois A, Petersson C, Magnusson KE, Norberg T, Lindh F, Lundskog BB, Arnqvist A, Hammarström L, Borén T. Helicobacter Pylori SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. Science. 2002;297(5581):573-8.

37. Blaser MJ. Role of vacA and the cagA locus of Helicobacter pylori in human disease. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10 Suppl 1:73-7.

38. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori Cag A protein. Science 2002;295:683-6.

39. Dore MP, Malaty HM, Bilotta M. Prevalence of Helicobacter Pylori infection in children: Comparison between industrial and rural areas in Italy. Clin Infec Dis 2002; 35:240-5.

40. Graham DY, Rakel RE, Fendrik AM, Go MF, Marshall BJ, Peura DA et al. Scope and consequences of peptic ulcer disease. Postgrad Med. 1999;105: 100-13.

41. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology. 2003;125(6):1636-44.

42. Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, Schiavon S, Guariso G, Ceroti M, Nitti D, Rugge M, Plebani M, Atherton JC. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. Gastroenterology. 2008; 135(1):91-9.

43. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E. The Helicobacter pylori VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. J Clin Invest. 2001; 108(6):929-37.

44. Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, Ota H, Yahiro K, Fukada M, Shintani T, Wada A, Aoyama N, Hirayama T, Fukamachi H, Noda M. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of Helicobacter pylori. Nat Genet. 2003; 33(3):375-81.

45. Galmiche A, Rassow J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, de ThillotV, Just I, Ricci V, Solcia E, Van Obberghen E, Boquet P. The N-terminal 34 kDa

fragment of Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. EMBO J 2000;19:6361-70.

46. Figura N. Helicobacter pylori exotoxins and gastroduodenal diseases associated with cytotoxic strain infection. Aliment Pharmacol Ther. 1996; 10 Suppl 1:79-96.

47. Fan X, Crowe SE, Behar S, Gunasena H, Ye G, Haeberle H, Van Houten N, Gourley WK, Ernst PB, Reyes VE. The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of Helicobacter pylori and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T helper cell type 1-mediated damage. J Exp Med. 1998;187(10):1659-69.

48. Hu LT, Mobley HL. Purification and N-terminal analysis of urease from Helicobacter pylori. Infect Immun. 1990;58(4):992-8.

49. Mobley HL. The role of Helicobacter pylori urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. Aliment Pharmacol Ther. 1996;10 Suppl 1:57-64.

50. Nilius M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori enzymes. Aliment Pharmacol Ther. 1996; 10 Suppl 1:65-71.

51. Slomiany BL, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic activity of Campylobacter pylori: effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). Am J Gastroenterol. 1989;84(10):1273-7.

52. Fennertry MB. Helicobacter pylori. Review Article Arch. Item Med1994; 153: 721-727.

53. Covacci A, Falkow S, Berg DE, Rappuoli R. Did the inheritance of a pathogenicity island modify the virulence of Helicobacter pylori Trends Microbiol, 1997;5: 205-8.

54. Blaser MJ. Helicobacter pylori phenotypes associated with peptic ulceration. Scand J. Gastroenterol. 1994; 29: 1-5.

55. Van Doorn Lj, Sanna R, Figueiredo C et al. Clinical relevence of the Cag A, Vac A and Ice A status of H.pylori. Gastroenterology 1998;115: 58-66.

56. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W, Miehlke S, Classen M, Prinz C. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96(22):12778-83.

57. Keates S, Hitti YS, Upton M, Kelly CP. Helicobacter pylori infection activates NF-kappa B in gastric epithelial cells. Gastroenterology. 1997;113(4):1099-109.

58. Tummuru MK, Sharma SA, Blaser MJ. Helicobacter pylori picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. Mol Microbiol. 1995;18(5):867-76.

59. Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to Helicobacter pylori colonization: mechanisms and clinical outcomes. Clin Sci (Lond). 2006;110(3):305-14.

60. Di Tommaso A, Xiang Z, Bugnoli M, Pileri P, Figura N, Bayeli PF, Rappuoli R, Abrignani S, De Magistris MT. Helicobacter pylori-specific CD4+ T-cell clones from peripheral blood and gastric biopsies. Infect Immun. 1995; 63(3):1102-6.

61. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 1996; 10 Suppl 1:29-37.

62. Malfitano MA, Cahill R, Mitchell P, Frankel G, Dougan G, Bifulco M,Lombardi G, Lechler IR and Bamford KB. Helicobacter pylori has stimulatory effects onnaive T cells, Helicobacter; 2006;11: 21-30.

63. Eaton KA, Krakowka S. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori, Infect Immun; 1994;62(9): 3604-7.

64. Elliott SN, Ernst PB, Kelly CP. The year in Helicobacter pylori 2001: Molecular inflammation. Curr Opin Gastroenterol Suppl. 2001;17: 12-3.

65. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000; 404(6776):398-402.

66. McColl KEL, El-Omar E, Gillen D. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29:687-703.

67. Soykan İ. Peptik ülser patogenezinde Helicobacter pylori infeksiyonun rolü Sivri B(Editör). Modern Tıp Seminerler'inde 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999;2:9-13.

68. Nguyen TN, Barkun AN, Fallone CA. Host determinants of helicobacter pylori infection and its clinical outcome. Helicobacter 1999; 4:185-197.

69. Negrini R, Savio A, Appelmelk BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in Helicobacter pylori infection. Helicobacter 1997;2:Suppl 1:13-6.

70. Akyön Y. Helicobacter pylori mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35; 182-6.

71. Erdem B, Ustaçelebi S. Campylobacter ve Helicobacter In. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Ankara: Günes Kitapevi, 1999: 535-40.

72. Altındiş M, Özdemir M. Helicobacter pylori and Diagnosis. The Medical Journal of Kocatepe. 2003; 2:1-12.

73. Krogfelt KA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter, 2005, 10 Suppl 1: 5-13.

74. Puetz T, Vakil N, Phadnis S et al. The Pyloritek test and the CLO test: Accuracy and incremental cost analysis. Am J Gastroenterol 1997; 92:254-7.

75. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: urease test. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:871-9.

76. Altınyıldız, M. Özdemir, M. Helicobacter Pylori ve Tanısı (2003). Kocatepe Tıp Dergisi; 2:1-2.

77. Suerbaum S, Michetti. Helicobacter pylori infection. New Engl J Med 2002; 347:1175-86.

78. Goodwin SC, Mendall M, Northfield TC. Helicobacter pylori Infection, Lancet, 1997;349:265-9.

79. Goh KL, Cheah PL, Navaratnam P, Chin SC, Xiao SD. HUITAI rapid urease test: A new ultra-rapid biyopsy urease test for the diagnosis of helicobacter pylori infection. Journal of digestive Disease, 2007;8:139-42.

80. 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(12):2330-8.

81. Epple HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Fromn M, Riecken EO, Schulzke JD. 13C urea breasth test in Helicobacter pylori diagnosis and eradication. Scand J Gastroenterol 1997;32: 308-14.

82. 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.

83. Versolovic J, Fox JG. Helicobacter. In: Murrar PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (Eds). Manuel of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington: American Society for microbiology, 1999:727-38.

84. Fidan I, Türet S. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Patogenez ve Tanı. Enfeksiyon Dergisi. 1999; 13: 455-60.

85. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado-Garza HJ, Pérez-Pérez GI. Comparision of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of Helicobacter pylori. Can J Gastroenterol. 2003;17(2) :101-6.

86. 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;3710-4.

87. Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. Med J Aust. 1985;142(8) :436-9.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H et al. Infection with H.pylori strains Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. Cancer Res 1995; 55: 2111-2115.

92. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology. 1995; 109(3):681-7.

93. Feldman M. and Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. West J Med, 1993;159: 555-9.

94. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1869–74.

95. McNamara D, Buckley M, Gilvarry J, et al. Does Helicobacter pylori eradication affect symptoms in nonulcer dyspepsia: A 5-year follow-up study. Helicobacter 2002;7: 317–21.

96. Malfertheiner P, Mossner J, Fischbach W, et al. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2003;18: 615–25.

97. Blum AL, Talley NJ, O'Mor´ain C, et al. Lack of effectof treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1875–81.

98. Koskenpato J, F¨arkkil¨a M, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2866–72.

99. Froehlich F, Gonvers JJ,Wietlisbach V, et al. Helicobacter pylori eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia.AmJ Gastroenterol 2001;96:2329–36.

100. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, et al. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication

101. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. Gut. 1998;43 (3):327-32.

102. Hackelsberger A, Schultze V, Gunther T, et al. Helicobacter pylori prevalence in reflux esophagitis: A case control study. Gastroenterology. 1997;112:137-9.

103. 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.

104. Labenz J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? Gut, 1997;41: 277-80.

105. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology, 1997;112: 1442-7.

106. Konturek JW. Discovery by Jaworski of Helicobacter pylori and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. J Physiol Pharmacol, 2003;54 Suppl 3: 23-41.

107. Sorrentino D, Ferraccioli GF. B-cell clonality and infection with Helicobacter pylori: implications for development of gastric lymphoma. Gut. 1996;83:837-40.

108. Eck M, Schmausser B, Haas R. MALT type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the Cag A proteine. Gastroenterology 1997;112:1482-6.

109. De Jong B, Wander Hulst RW, Pals G. Gastric non-Hodgkin lymphomas of mucosa- associated lymphoid tissue are not associated with more agressive Helicobacter pylori strains as identified by Cag A. Am J Clin Pathol 1996;106:670-5.

110. Morgner A, Lehn N, Andersen LP. Helicobacter heilmannii – associated primer gastric low grade MALT lymphoma: complet remission after curing the infection. Gastroenterology 2000;118:821-8.

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

112. Gerrits MM, Arnoud HM, Kuipers EJ, Kusters JG. Helicobacter pylori and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. Lancet Infect Dis 2006; 6:699–709.

113. Uzunismail H. Helicobacter Pylori ve Eradikasyon. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu Ocak 2001, İstanbul; 19–26.

114. 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.

115. 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.

116. 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; 19:155–58.

117. Lee CC, Lee VWY, Chan FKL, Ling TKW. Levofloxacin-Resistant Helicobacter Pylori in Hong Kong. Microbiology Chemotherapy 2008; 54:50–3.

118. Emir F, Özden A. Genetik Polimorfizm ve Polimorfizm Çalışmaları. Ankara. Güncel Gastroenteroloji Mart 2006:24–7.

119. Ozaydin ANG, Cali S, Turkyilmaz AS, et al. Turkey Helicobacter pylori Prevalence Survey 2003 [in Turkish]. Marmara Saglik ve Egitim Arastirma Vakfi, Istanbul. 2007;42-3.

120. Sari YS, Sander E, Erkan E, Tunali V. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of Helicobacter pylori in Istanbul, Turkey. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 1706-11.

121. Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, Nar H et all. Şanlıurfa Yöresinde Gastroskopi Yapılan Hastalarda Helicobacter Pylori Sıklığı. 30. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, The Turkish Journal of Gastroenterology 2013, 24(suppl.1): 115. 11-15 Eylül 2013, A ntalya, Türkiye, P-136.

122. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi Doğu Anadolu bölgesinde halen etkilidir. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2012; 11 (1): 24-28.

123. 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.

124. Ferwana M, Abdulmajeed I, et all. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: Meta-analysis. World Journal of Gastroenterology 2015, 21(4): 1305-1314.

125. Chiba N, Rao B, Rademaker JW, Hunt RH. Meta analysis of antibiotic terapy ineradicating HP. Am Gastroenterol 1992; 87:1716-27.

126. Ong SP, Duggan A. Eradication of Helicobacter pylori in clinical situations. Clin Exp Med 2004; 4: 30-8.

127. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of Helicobacter pylori infection: Past, present and future. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 392-399

128. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol 2014; 20: 1438-1449

129. Lamouliatte H, Cayla R, Me´graud F. Treatment of Helicobacter pylori infection. Rev Prat 2000;50:1442-55.

130. 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.

131. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. "Seven-day therapy for Helicobacter pyloriin the United States" Alimentary Pharmacology and Therapeutics, vol. 20, no.1, 2004; 99–107.

132. Janssen MJR, Van Oijen AHAM, Verbeek ALM, Jansen JBMJ, and De Boer WA. "A systematic comparison oftriple 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, vol. 15, no.5, 2001; 613–24.

133. 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.

134. Altıntaş E, Sezgin O, Ulu O, Aydın O,Cam deviren H. Maastricht II türetmen scheme and efficasy of different proton pump inhibitors in eradicating Helicobacter pylori World j Gastroenterology 2004 june 1;10(11):1656-8.

135. Hwang JJ, Lee DH, et all. Fourteen - vs seven- day bismuth based quadruple therapy for second-line Helicobacter pylori eradication. World Journal of Gastroenterology 2015; 21(26): 8132-8139.

136. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. Digestion 2013; 88: 33-45 [PMID: 23880479 DOI: 10.1159/000350719].

137. Uyanıkoğlu A, Davutoğlu C, Toğan M, Gültepe İ. Ranitidin Bizmut Sitrat ve Klaritromisinli ikili kombinasyonla alternatif helikobakter pylori tedavisi. İst. Tıp. Fak. Derg. 2008; 71:61-4.

138. 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.

139.Gürel S, Beşişk F, Demir K, et al. After the eradication of Helicobacter pylori infection, relaps is a serious problem in Turkey. J Clin Gastroenterol 1999 ; 28: 241-4.

140. Selgrad M, Malfertheiner P. Treatment of Helicobacter pylori. Curr Opin Gastroenterol 2011;27:565-70.

141. Toros AB, Ince AT, Kesici B, et al. A new modified concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in Turkey. Helicobacter 2011;16:225-8.

142. Queiroz DM, Dani R, Silva LD, Santos A, Moreira LS, Rocha GA, Corrêa PR, Reis LF, Nogueira AM, Alvares Cabral MM, Esteves AM, Tanure J. Factors associated with treatment failure of Helicobacter pylori infection in a developing country. J Clin Gastroenterol 2002; 35: 315-20.

143. Houben MH, van de Beek D, Hensen EF, de Craen AJ, Rauws EA, Tytgat GN. A systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy-the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. Aliment Phar-macol Ther 1999; 13: 1047-55.

144. Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. “Esomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials”American Journal of Gastroenterology, 2000; 95(12): 3393–8.

145. Solcia E, Villani L, Fiocca R, Boldorini R, Trespi E, Perego M,Alvisi C, Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Effect of eradication of HP on gastritis in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol 1994; 201: 28-34.

146. Zeng M, MAo Xu-Hu, Li Jing-Xin et al. Efficacy, safety and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in china: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015; 386(10002): 1424-5.