

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

***HELICOBACTER PYLORI* ENFEKSİYONUNDA
SERUM PROLİDAZ ENZİM AKTİVİTESİ**

DR. OSMAN NURİ KOYUN

**İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ HÜSEYİN KÖSEOĞLU**

**ÇORUM
2019**

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Nihal AYDEMİR'e olmak üzere, Doç. Dr. Barış YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KÖSEOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim DOĞAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Barış ESER'e, Dr. Öğr. Üyesi Kaan HELVACI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan KARABULUT'a ve Dr. Öğr. Üyesi Fatih ESKİN'e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız sürede, bilgi ve tecrübeleriyle eğitime katkıda bulunan başta Uzm. Dr. Derya KÖSEOĞLU, Uzm. Dr. Nafiye HELVACI ve Uzm. Dr. Tolga DÜZENLİ olmak üzere tüm dahiliye ve yan dal uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken bana yol gösteren, desteğini ve bilgilerini esirgemeyen, tecrübelerini benimle paylaşan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KÖSEOĞLU'na, tekrar en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın laboratuvar ve istatistik aşamalarında bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan, yol gösteren Doç. Dr. Hüseyin KAYADİBİ'ne teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım, hem zevkli hem de yorucu zamanlar paylaşarak sağlam dostluklar edindiğim tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan, mutlu ve üzüntülü günlerimde yanımda olan manevi desteğini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime şükranlarımı sunarım.

Bana sunduğu huzurlu bir hayat ve kesintisiz manevi destek için eşim Büşra'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımıza sonradan girerek bizi çok mutlu bir o kadar da olgun iki insan haline getiren evimizin neşesi oğlum Asaf Kaan'a çok teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VIII
VI. TABLO LİSTESİ	X
VII. ŞEKİL LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Helicobacter Pylori</i> (HP).....	3
2.1.1. HP'nin Tarihçesi.....	3
2.1.2. HP'nin Genel Özellikleri.....	4
2.1.3. HP'nin Epidemiyolojisi.....	6
2.1.4. HP Enfeksiyonunun Bulaşma yolları.....	7
2.1.5. HP Enfeksiyonunun Patogenezi ve Virülans Faktörleri.....	7
2.1.6. HP ile İlişkili Hastalıklar	10
2.1.6.1. HP ve Gastrit.....	10
2.1.6.2. HP ve Peptik Ülser Hastalığı.....	11
2.1.6.3. HP ve Mide Kanseri.....	12
2.1.6.4. HP ve MALT Lenfoması.....	13
2.1.6.5. HP ve Non-ülser Dispepsi (Fonksiyonel Dispepsi).....	13
2.1.7. HP'nin Tanı Yöntemleri.....	14
2.1.7.1. HP'de invaziv Tanı Yöntemleri.....	16
2.1.7.1.1. Histopatoloji	16
2.1.7.1.2. Sitoloji.....	16
2.1.7.1.3. Kültür.....	17
2.1.7.1.4. Hızlı Üreaz Testi.....	17
2.1.7.1.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	18

2.1.7.2. <i>HP</i> 'de İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri.....	19
2.1.7.2.1. Üre Nefes Testi.....	19
2.1.7.2.2. Serolojik Yöntemler.....	20
2.1.7.2.3. Gaita Antijen Testi.....	20
2.1.8. <i>HP</i> 'nin Tedavisi.....	21
2.1.8.1. <i>HP</i> Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları	22
2.1.8.2. <i>HP</i> Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	23
2.1.8.2.1. Klaritromisin.....	23
2.1.8.2.2. Amoksisilin.....	24
2.1.8.2.3. Metronidazol.....	24
2.1.8.2.4. Tetrasiklin	25
2.1.8.2.5. Kinolonlar.....	25
2.1.8.2.6. Kolloidal Bizmut Bileşikleri.....	26
2.1.8.2.7. Proton Pompa İnhibitörleri (PPI).....	26
2.1.8.2.8. Tedavi Rejimleri.....	27
2.2. Prolidaz.....	31
2.2.1. Prolidazın Tanımı ve Özellikleri.....	31
2.2.2. Prolidazın Yapısı.....	31
2.2.3. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri	32
2.2.4. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi.....	33
2.2.5. Prolin ve Hidroksiprolin.....	34
2.2.6. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Kullanılan Gereçler.....	38
3.2. Yöntemler.....	39
3.3. İstatistiksel Analizler.....	40
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55

III. ÖZET

***Helicobacter pylori* Enfeksiyonunda Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi**

Amaç: *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, kolay uygulanabilen, ucuz, hemen sonuç veren ve minimal invaziv olan ideal bir yöntem hala yoktur. Bu nedenle *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu tahmin edebilecek invaziv olmayan yöntemler araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kollajen turnoverinin arttığı durumlarda prolidaz enzim aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Biz bu çalışmada invaziv olmayan yöntemle hastaların atrofi, metaplazi, kronik inflamasyon ve *Helicobacter pylori* ile prolidaz enzim aktivitesi arasında ilişki olup olmadığını ve *Helicobacter pylori* enfeksiyon tedavisi sonrasında değişiklik olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza dispeptik yakınmaları nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan, ülser saptanmayan ve antrum ve korpustan biyopsi alınmış 146 hasta alındı. Hastalar *Helicobacter pylori* negatif ve pozitif olarak iki gruba ayrıldı. Serum prolidaz enzim aktivitesi ile diğer laboratuvar tetkikleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca patolojide atrofi ve intestinal metaplazi saptanan hastaların prolidaz enzim aktivitesi, atrofi ve intestinal metaplazi saptanmayan hastalarla karşılaştırıldı. *Helicobacter pylori* pozitif saptanan hastaların bizmut içeren 4'lü tedavi ile *Helicobacter pylori* eradike edildikten sonra tekrar serum prolidaz enzim aktivitesi ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalardan 63'ünde *Helicobacter pylori* negatif, 83'ünde pozitif saptandı. Yaş, cinsiyet ve laboratuvar değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Serum prolidaz aktivitesi *Helicobacter pylori* pozitif grupta negatif gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ($P=0,002$) ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu şiddeti ile doğru orantılıydı ($P<0,01$). Prolidaz düzeyi eradikasyon tedavisi sonrası yükseldi ama istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Endoskopik biyopsi sonucunda histolojik incelemede atrofi saptanan hastalarda atrofi olmayanlara oranla serum prolidaz enzim aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($P < 0,05$).

Sonuç: *Helicobacter pylori* ile serum prolidaz enzim aktivitesi arasında ilişki olduğu bulundu. Prolidazın *Helicobacter pylori* patogenezinde yer alabileceği düşünülmüştür. Patogenezin net olarak ortaya konması ile tedavide yeni moleküller üzerinde çalışılabilir. Ayrıca, prolidaz enzim aktivitesinin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve komplikasyonlarını ön görmede invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabilmesi bulunmuş olup ileri çalışmalarda desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, Atrofi, Prolidaz, İnvaziv olmayan yöntem, İntestinal metaplazi

IV. ABSTRACT

Serum Prolidase Enzyme Activity in *Helicobacter pylori* Infection

Aim: There is still no ideal method in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection which has high sensitivity and specificity, easy to apply, is cheap, gives immediate results and is minimally invasive. Therefore, noninvasive methods predicting *Helicobacter pylori* infection are being investigated. Studies have shown that the activity of prolidase enzyme increases when collagen turnover increases. In this study, we aimed to investigate the correlation between atrophy, metaplasia, chronic inflammation, *Helicobacter pylori* and prolidase enzyme activity in patients with a non-invasive method and whether there was any change in prolidase activity after *Helicobacter pylori* infection treatment.

Materials and Methods: This study included 146 patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy for dyspeptic complaints, had no ulcers detected and biopsies were taken from the antrum and corpus. The patients were divided into two groups as *Helicobacter pylori* negative and positive. Serum prolidase enzyme activity and other laboratory tests were compared between the groups. Prolidase enzyme activity of the patients with atrophy and intestinal metaplasia were compared with those without atrophy and intestinal metaplasia. Serum prolidase enzyme activity was measured after *Helicobacter pylori* was eradicated with bismuth-containing treatment in patients who had *Helicobacter pylori* at the beginns of the study.

Results: Of the patients included in this study, 63 were negative and 83 were positive for *Helicobacter pylori*. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, sex and laboratory values. Serum prolidase activity was significantly higher in the *Helicobacter pylori* positive group than the negative group ($P=0,002$) and was correlated with the severity of *Helicobacter pylori* infection ($P<0,01$). Prolidase levels increased after *Helicobacter pylori* eradication treatment but there was no statistically significant difference. Endoscopic biopsy showed that serum prolidase

enzyme activity was significantly higher in patients with atrophy examination than those without atrophy ($P < 0,05$).

Conclusion: There was a relationship between *Helicobacter pylori* and serum prolidase enzyme activity. This relationship showed that prolidase could be involved in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. Prolidase could be a new target for *Helicobacter pylori* treatment, after proving its role in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infections. Furthermore, prolidase enzyme activity could be used as a noninvasive marker for predicting *Helicobacter pylori* infection and its complications. Our findings should be supported with further studies.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Atrophy, Prolidase, Non-invasive method, Intestinal metaplasia

V. KISALTMALAR

- ALT:** Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
ATPaz: Adenozin trifosfataz
BabA: Kan grubu antijeni bağlayan adezin A
C. jejuni: *Campylobacter jejuni*
CagA: Sitotoksinle ilişkili gen A
CLO: *Campylobakter* like organisms test
DEA: Demir eksikliği anemisi
DNA: Deoksiribonükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DÜ: Duedonal ülser
ELISA: Enzime bağlı immunosorbent tetkiki
GÖRH: Gastroözafageal reflü hastalığı
H₂O₂: Hidrojen peroksit
HB: Hemoglobin
HBV: Hepatit B virüsü
HE: Hemotoksilen-Eozin
HP: *Helicobacter pylori*
HTC: Hemotokrit
Ig: İmmunglobulin
IL: İnterlökin
ITP: İmmün Trompositopenik Purpura
kD: Kilo dalton
KHB: Kronik Hepatit B
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MCH: Ortalama eritrosit konsantrasyonu

MCV: Ortalama eritrosit hacmi
MIK: Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu
MMP: Matriks metalloproteinaz
Mn⁺²: Mangan
MPV: Ortalama platelet hacmi
NASH: Non-alkolik steatohepatit
NH₄: Amonyum
NIH: National Institute of Health
NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar
OMPs: Diğer mebran proteinleri
OSİ: Oksidatif stres indeksi
PBP: Penisilin bağlayan proteinler
PCT: Platelet yüzdesi
PLT: Platelet
PPI: Proton pompa inhibitörleri
PÜ: Peptik ülser
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA: Ribo nükleik asit
ROC: Receiver operating characteristic
ROS: Reaktif oksijen türleri
SOD: Süperoksit dismutaz
SPEA: Serum prolidaz enzim aktivitesi
t(11;18): Translokasyon (11;18)
TAOK: Total antioksidan kapasitesi
TNF: Tümör nekrozis faktör
TOS: Toplam oksidatif durum
ÜNT: Üre nefes testi
VacA: Vakuolleştiren sitotoksin A
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WBC: Beyaz küre

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: <i>HP</i> 'nin dünyadaki epidemiyolojisi	20
Tablo 2: <i>HP</i> 'nin virulans ve patojenite faktörleri.....	54
Tablo 3: <i>HP</i> tanı testlerinin avantaj ve dezavantajları.....	55
Tablo 4: <i>HP</i> eradikasyon endikasyonları.....	56
Tablo 5: <i>HP</i> eradikasyonu için kullanılan tedavi rejimleri	57
Tablo 6: Çalışmada yer alan hastaların demografik özellikleri.....	58
Tablo 7: Tüm hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı.....	59
Tablo 8: Gruplar arasında laboratuvar sonuçlarının dağılımı.....	59

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: <i>HP</i> 'nin mikroskopik görünümü.....	8
Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunda serum prolidaz aktivitesi seviyeleri.....	51
Şekil 3: Serum prolidaz aktivitesinin <i>HP</i> tanısındaki ROC eğrisi.....	54
Şekil 4: <i>HP</i> şiddeti ile prolidaz arasındaki ilişki.....	55
Şekil 5: Mide biyopsisinde atrofi olan ve olmayan hasta grubunda serum prolidaz aktivitesi seviyeleri.....	66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (HP) enfeksiyonu hem sebep olduğu ciddi hastalıklar hem de prevalansının yüksek olması nedeniyle tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. HP Gram negatif, non-invaziv, mikroaerofilik, sporlu ve spiral şeklinde bir mikroorganizma olup kronik aktif gastrit, peptik ülser, gastrik mukozal atrofi, mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi farklı hastalıklara neden olur (1).

Prolidaz (iminopeptidaz, prolin dipeptidaz), hidrolazlar sınıfında yer alan aktivasyonu için mangana (Mn^{+2}) ihtiyaç duyan sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir (2, 3). Prolidaz I ve II olarak adlandırılan substrat spesifitesi ile bazı farklılıklar gösteren iki farklı izoenzim olan bu enzim ilk kez 1937 yılında keşfedilmiştir (3-6). Prolidaz enzim aktivitesindeki artışın kollajen turnover hızında ki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hepatit B, tüberküloz ve brusella gibi kronik enfeksiyonlarda prolidaz enzim aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Ailesel akdeniz ateşi, Behçet hastalığı gibi durumlarda da prolidaz enzim aktivitesinin arttığı saptanmıştır.

Helicobacter pylori enfeksiyonunda, gastroduodenal mukozal inflamasyonun patogeneğinde oksidatif strese neden olan reaktif oksijen türleri (ROS) olduğu bildirilmiştir (7). HP kaynaklı gastrik inflamasyonun atrofiye neden olabileceği bilinmektedir. Gastrik atrofi mide mukozal bezlerinin yerini kollajen lifler alması ile karakterizedir. HP'nin neden olduğu mukozal inflamasyon ve atrofi durumunda kollajen turnover artacağı için serum prolidaz aktivitesi ile HP arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. Bu fikir üzerinden yapılan bir çalışmada HP enfeksiyonunda serum prolidaz aktivitesinin artmış olduğu saptanmıştır (8). Ancak bu çalışmada prolidaz aktivitesi ile intestinal metaplazi ve atrofi arasındaki ilişki ve HP eradikasyon tedavisinin prolidaz aktivitesi üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Biz bu çalışmada HP enfeksiyonu ile serum prolidaz aktivitesi arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık. Ayrıca HP'nin neden olduğu intestinal metaplazi ve

atrofiyle ploidaz aktivitesi arasında ilişkili olup olmadığını ve *HP* eradikasyon tedavisi ile ploidaz aktivitesinin değişip değişmediğini literatürde ilk kez araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Helicobacter pylori*

2.1.1. *HP*'nin Tarihçesi

Helicobacter pylori ve diğer gastrointestinal helicobacterlerin ilk canlı organizmalar kadar eski oldukları, ilk primatların gastrointestinal sistemlerine yerleştikleri tahmin edilmektedir. Ancak bu mikroorganizmaların in vitro şartlardaki üretilme güçlüğünden dolayı biyolojik özelliklerinin tanınması ve hastalıklarla olan ilişkisinin tespiti 20. yüzyıl sonlarına kadar gecikmiştir (9, 10).

Gastrik ülser saptanan mide mukozasında gram-negatif bakteri varlığını ilk kez Bottcher ve Letture 1875 yılında keşfetmiş ve bakterinin ülseri neden olduğu hipotezini öne sürmüştür (11). İnsan midesinde ilk spiral bakteri 1906'da gösterilmiş ve 9 yıl sonra bu bakteri ile duodenal ülser (DÜ) ve gastrit arasında ilişki rapor edilmiştir (12). Marshall ve Warren 1982'de kronik gastritli bir hastanın gastrik mukoza örneğinden kültürde mikroorganizmayı üretmeyi başarmış, böylece bakteri ve peptik ülser ilişkisini açığa çıkardıkları için 2005 yılında Nobel ödülü almışlardır (13, 14).

Bu mikroorganizma mikroaerobik, Gram negatif, oluşunun yanı sıra Deoksiribonükleik asit (DNA) içeriğiyle de diğer *Campylobacter*'lere benzerlik gösterdiği için başlarda mikroorganizmaya *Campylobacter pyloridis* (*C. pylori*) denilmiştir (14). Goodwin 1989 yılında bu mikroorganizmayı *Campylobacter* ailesinden tamamen ayırmıştır. *C. pylori*'nin *Campylobacter* ailesine ait olmadığı anlaşılması üzerine yeni bir isim önerilmiştir (15). *Helicobacter* ismi organizmanın in vivo şartlarda helikal in vitro şartlarda ise basil benzeri iki farklı morfolojik özellik göstermesi üzerine kabul edilmiştir.

Helicobacter pylori'nin gastrit ve ülser dışında mide kanserine de neden olduğunun gösterilmesi üzerine 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu insanlar için 1. derecede karsinojen ilan etmiştir. Aynı yıl *HP*'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu National Institute of Health (NIH) konsensusunda bildirilmiş ve ülserli hastalarda eradikasyonu için antibakteriyel tedavi rejimleri önerilmiştir. *HP*'nin genomunun 1997'de çözümlenmesiyle bilim adamlarının bakteriyi daha iyi tanınması ve bakteriyi savaşmak için daha etkili tedavi rejimleri oluşturması mümkün olmuştur (16).

2.1.2. *HP*'nin Genel Özellikleri

Helicobacter pylori, 2,5-5,0 µm boyunda, 0,5 µm genişliğinde gram negatif, sporsuz ve kapsülsüz bir çomaktır (17). *HP* mikroaerofilik olup, katalaz, oksidaz ve üreaz enzimlerini içermektedir. Tek ucunda bulunan bakterinin dış membranı ile örtülü flagellaları ile son derece hareketli bir mikroorganizmadır. Flagellalar ortalama 4-7 adet arasında değişen sayıda olup yaklaşık 30 µm uzunluğunda ve 2,5 nm kalınlığındadır (Şekil 1) (18, 19).



Şekil 1. *HP*'nin mikroskopik görünümü

Mikroorganizma bulunduğu ortama göre çeşitli şekillerde görülebilmektedir. Örneğin besi yerlerinde kısa tekli basiller şeklinde görülürken, mukus ve epitel yüzeyinden hazırlanarak incelendiğinde balık sürüleri gibi daha uzun ve kıvrımlı görünürler (20). Ayrıca, mikroorganizma antibiyotikler, dezenfektanlar veya ısı farkı gibi ideal olmayan ortam şartlarıyla karşılaştığında canlı olmasına rağmen kültür ortamlarında üretilmeyen, dormant form olarak adlandırılan kokoid forma da dönebilmektedir (21). Dormant form tedavi başarısızlıklarından sonraki reaktivasyonlardan sorumlu olduğu düşünülen formdur.

Üremesi için ideal ortamın 37 °C, %98 nemli ve %5–15 oksijenli ortam olsa da zorunlu mikroaerofilik bir mikroorganizma olduğu için %5-10'luk CO₂'li ortamlara gereksinim duyar. Uygun ortamlarda bile üremesi 4-7 gün sürer (22, 23). Besiyerine kan, hemin, serum, nişasta, kömür eklenmesi üremesini kolaylaştırır. Brucella, çikolata, Colombia ve Skirrow agarlar üremesi için uygun diğer besiyerleridir (24-27).

Hastadan alınan biyopsi materyalinden kültüre ekilecekse birden fazla bölgeden alınması gereklidir. Biyopsi materyalinin hasta başında ekilmesi üreme şansını artırır. Uygun besiyerlerine ekilen örnekler, uygun şartlarda inkübe edilerek, üremenin tespiti için 7 gün boyunca kontrol edilir. Kanlı besiyerlerinde düzgün, pigmentsiz, 0,5–2 mm çapında su damlasına benzer koloniler oluşturdukları görülür. Bir haftayı geçen inkübasyon sürelerinde besiyerlerinde kolonilerin çapı 2 mm'yi geçebilir. Şüpheli koloniler; gram yayma preparatlarındaki morfolojik özelliklerine göre ve üreaz, katalaz ve oksidaz enzim aktivitelerine göre tanı alırlar. *HP* in vitro ortamlardaki tekrarlayan pasajlardan sonra canlılığını kaybeder (28).

Helicobacter pylori'nin optimal üreme pH'sı 6,9-7,6 olup, bakterinin pH 5-8 aralığındaki ortamlarda üreyebildiği gösterilmiştir. Asidofilik bir bakteri olmamasına rağmen midenin asidik ortamında üreyebilmesi ürettiği proteazlarla ilgilidir. Bu proteazlar mide mukozasında değişikliğe neden olarak mide asidinin etkisini azaltır, ayrıca içerdiği üreaz enzimi ile amonyak açığa çıkararak hem mide asidini tamponlar hem de mukozanın bütünlüğünü bozar. Bunlar dışında aside dirençte hücre duvarındaki proteinlerin değişimleri gibi birçok mekanizma rol oynar. *HP*, mide asidinden kaçmasının yanı sıra, epitel hücrelerine tutunarak immün sistemden kaçıp mide mukus tabakasında kolonize olmaktadır (28, 29).

2.1.3. *HP*'nin Epidemiyolojisi

Helicobacter pylori enfeksiyonu hem sebep olduğu ciddi hastalıklar hem de sık görülmesi nedeniyle tüm dünyayı ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Enfeksiyon için en önemli risk faktörleri çocukluk dönemindeki kötü hijyenik koşullar, düşük sosyoekonomik düzey, uygunsuz su kaynaklarının kullanımı, kalabalık yaşam koşulları eşyaların ortak kullanımı gibi sebeplerdir (22). Bu yüzden *HP* prevalansı aynı ülkenin değişik bölgelerinde dahi farklılık gösterebilmektedir. *HP*'nin dünyadaki epidemiyolojik dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *HP*'nin dünyadaki epidemiyolojik dağılımı (30)

Nijerya	%87,6
Türkiye	%77,2
Brezilya	%71,2
İran	%59,0
Japonya	%51,7
Kanada	%38,0
Amerika	%35,6
Almanya	%35,3
Danimarka	%22,1
İsviçre	%18,9

Helicobacter pylori enfeksiyonunun spontan eradikasyonu geçirilen başka bir enfeksiyon için alınan antibiyotiklerle tesadüfen veya *HP* ye bağlı gelişen gastrik atrofi zemininde bakterinin yaşaması için uygun ortamı bulamaması gibi bazı istisna durumlar dışında mümkün değildir (31). Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde *HP* bulaşının çocukluk dönemlerinde olduğu ve kendiliğinden eradikasyonun pek mümkün olmadığı için yaşla birlikte prevalansın giderek arttığı gösterilmiştir (32).

Helicobacter pylori enfeksiyonunun en sık görüldüğü bölgeler Afrika ve Batı Asya'dır. *HP*'nin en az görüldüğü bölgeler ise Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'dır (30). Nijerya gibi sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde enfeksiyonun görülme sıklığı %87,7

ye kadar çıkarken İsviçre gibi gelişmiş ülkelerde bu oranın %18,9 a kadar düştüğü görülmektedir (30). Ülkemizde de çok sık görülen bu enfeksiyonun görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Çocukluk döneminde *HP* enfeksiyonu oranı %46 iken ileri yaşlarda bu oran %78'e kadar arttığı bildirilmiştir (33).

2.1.4. *HP* Enfeksiyonunun Bulaşma yolları

Helicobacter pylori'nin doğal kaynağı net bilinmemekle birlikte gösterilmiş bir zoonotik rezervuar bulunmamaktadır (34). Günümüzde *HP*'nin asıl rezervuarının insan olduğu tahmin edilmektedir. *HP*'nin tükürükten, dental plaktan ve dışkıdan izole edilmesi ön planda fekal–oral ve oral–oral yolla bulaştığını desteklemektedir (32). Aile içi temasla ve ortak eşya kullanımı ile bulaş olabilirken cinsel yolla geçiş gösterilmemiştir (22). *HP* ile enfekte hastalar ile aynı evde yaşayan kişilere bulaş riskinin yaklaşık 7–10 kat arttığı gösterilmiştir (35). Eşler arası *HP* prevalansının benzer bulunması bulaş için çevresel faktörlerin önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Üst gastrointestinal endoskopi ile %1-3 oranında geçiş olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tekrar bulaşı engellemek amacıyla tedavi sonrası eradikasyon değerlendirmesi için kontrol endoskopi yerine üre nefes testi (ÜNT) gibi girişimsel olmayan yöntemler önerilmektedir. Gastroenterologlar, endoskopi ünitesinde görevli personeller ve dış hekimleri gibi meslekler risk altındaki diğer gruplardır (36, 37).

2.1.5. *HP* Enfeksiyonunun Patogenezi ve Virülans Faktörleri

Helicobacter pylori'nin vücuda yerleşebilmesi için *HP* gastrik tip epitel hücrelerine ihtiyaç duyar. *HP* enfeksiyonun gastrit, peptik ülser (PÜ), mide kanseri ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi farklı hastalıklara neden olabilir. Hastalıkların farklılık göstermesinde kişiye ait genetik, immünolojik özellikler, kötü alışkanlıklar, beslenme farklılıkları ve bakteri suşuna ait patojenik özelliklerin farklı olmasının etkili olduğu düşünülmektedir (38, 39).

Goodwin'in teorisine göre *HP* enfeksiyonunun gastrointestinal sistemdeki hasar mekanizması koruyucu ve zarar verici faktörler arasındaki dengenin bozulmasına

dayalıdır. Sağlıklı mide submukozal dokusunu musin jel ve epitelyal hücreler (çatı) gastrik asitten korur. *HP*'nin açığa çıkardığı amonyum gastrik mukozanın iyon dengesini bozarak hidrojen iyonunun tersine difüzyonuna neden olarak submukozal hasar, inflamasyon ve ülser formasyonuna neden olur. Koruyucu elamanlarda meydana gelen hasar ise sızıntıya neden olur. Bu teoriye çatı sızıntısı adı verilmiştir (40).

Helicobacter pylori'nin salgıladığı üreaz enzimiyle üreyi yıkması sonucu karbondioksit ve amonyum açığa çıkar. Amonyum (NH_4) mide asidini tamponize ederek bakteriyi mide asidinden korur ve aynı zamanda mide epiteli için toksiktir. NH_4 hücrelerin birbirine tutunmasını azaltır, *HP*'nin sitotoksik etkisini güçlendirir ve nötrofillerin başlattığı mukozal hasarı artırır (22). *HP*'nin kendini savunmak amacıyla geliştirdiği diğer uyum mekanizması süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzimleri üretmesidir. SOD, nötrofillerin fagositoz için ürettikleri süperoksiti hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürür, katalaz da H_2O_2 'yi, oksijen ve suya dönüştürür. Böylece *HP*'yi nötrofillerin fagositik vakuollerinden korur (41).

Helicobacter pylori enfeksiyonuna bağlı hastalıklarla ilişkili çeşitli virülans faktörleri bulunmaktadır. Bu faktörlerin başında Sitotoksin Aracılı Gen A (CagA) geninin bir adası olan 39 kb'lik cag-PAI bölgesi gelir (42). Bu genler c-src ve Lyn kinazlar tarafından fosforillendikten sonra, mide epitel hücrelerinde 120 kDa'lık CagA proteinini üretirler. *HP* ile enfekte mide mukozasında İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, interferon- γ ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin düzeyi artar. Özellikle IL-8 artışı güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturmasının yanı sıra güçlü bir kemotaktik faktör ve polimorfonükleer lökositler ile makrofajları aktive eder. Cag-PAI pozitif koloniler bulunan hastalarda daha fazla IL-8 yanıtı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, CagA pozitif suşlar ile enfekte hastaların mide mukozasında daha ciddi epitel hasarı ve daha fazla polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu görülür. Peptik ülser hastalığı ve mide kanseri olanlarda CagA pozitif suşlar daha fazla saptanmıştır (43, 44).

Helicobacter pylori'nin bir diğer virülans faktörü olan vakuolize edici sitotoksin A (VacA) proteini ise VacA geni tarafından sentezlenmektedir. VacA geni, 3933 bp büyüklüğünde olup, ortalama 90 kDa ağırlığında olan VacA proteinini kodlar (45, 46). VacA'nın virülansı epitel hücrelerindeki tirozin fosfataz reseptör fonksiyonuna bağlıdır. VacA mide epitel hücrelerinde boşluklar oluşturup hücrenin geçirgenliğini arttırarak toksik maddelerin epitelin içine geçişini kolaylaştırır ve *HP*'nin yaşaması için gerekli

maddelerin mukus tabakasına difüzyonuna yardım eder. VacA hücre sitozolüne girdikten sonra mitokondriyal membran üzerinde etki ederek apoptozisi uyarır (47). VacA geni suşlar arasında farklılıklar gösterir. VacA sinyal dizilerine göre S_{1a}, S_{1b}, S_{1c} ve S₂ olmak üzere dört farklı sinyal dizisi, genin orta bölgesindeki yerleşim farkına göre de M₁ ve M₂ olmak üzere iki allel bulunmaktadır. Alleller toksin etkinliğinin önemli belirleyicisi iken sinyal diziler ise midedeki inflamasyon düzeyiyle ve peptik ülser prevalansı ile ilişkilidir. M₁ allel bulunan suşlar M₂ allel bulunan suşlara göre daha virülandır (48). Peptik ülser ve mide kanserine olan hastalarda S₁ sinyal dizisi içeren suşlar daha yaygın olarak gözlenir (49). S₁ suşu duodenum ülseri olan çocuklarda %85,0 oranında saptanırken ülseri olmayan çocuklarda bu oran %58,3 olarak saptanmıştır (50).

Helicobacter pylori'nin içerdiği diğer virülans faktörleri kan grubu antijeni bağlayan adezin A (BabA, HopS), OipA (HopH), ve SabA (HopP) dir. *HP* bu adezin proteinleri ile kan grubu antijenlerine, Lewis A ve Lewis B antijenlerine, laminine, vitronektine, kollajene ve siyalize proteinlere bağlanıp bu yapıların bütünlüğünü bozar (32,51). *HP*'nin virülans ve patojenite faktörlerinin özellikleri Tablo 2'de (52) özetlenmiştir.

Tablo 2. *HP*'nin virülans ve patojenite faktörleri (52).

Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar
Flajel	Hareketin etkin oluşunu sağlar
Üreaz A ve B	Gastrik ortamda yaşamı sürdürmeyi sağlar
Katalaz	Gastrik ortamda fagositik vakuollerde H ₂ O ₂ 'den korunmayı sağlar
Fosfolipaz A ve B	Mukusun ıslaklığını artırır ve epitelyal hücre membranının sindirimini sağlar
Proteaz	Mukusun eriyebilirliğini ve epitelyal hücre membranının sindirimini sağlar
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücrelerinde hasara neden olur
Sitotoksin ile ilişkili gen (Cag A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülser neden olduğu düşünülüyor
Lipopolisakaritler (BabA)	GM ₃ gangliozid ve Lewis B antijenlerine bağlanarak gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyonu sağlar
Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler (porinler)	Nötrofil ve mononükleer hücreleri <i>HP</i> 'ye çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınmasını sağlar
Isı şok proteinleri (HspA ve B)	Otoimmünitede rol oynar

2.1.6. *HP* ile İlişkili Hastalıklar

Helicobacter pylori kronik enfeksiyon etkenleri arasında en sık görülen mikroorganizma olmasına rağmen enfekte kişilerin çoğunda hiçbir semptom vermeyebilir. İnsanda kolonize olabilmek için mide tipi epitele ihtiyaç duyduğu için mide dışında, gastrik metaplazi gelişen yemek borusunda, duodenumda veya bir Meckel divertikülünde kolonize olabilir.

Birçok gastroduodenal hastalıkla kesin ilişkili olduğu gösterilmiş olup, gastrit, nonülser dispepsi, peptik ülser, gastrik karsinoma ve MALT lenfoma bunlardan bazılarıdır (53). Gastrointestinal sistem dışında da birçok hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup aralarındaki ilişki net olarak gösterilememiştir. Özellikle serebrovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı, Raynaud sendromu, skleroderma, idiopatik ürtiker, akne rosacea, tiroidit, migren ve Guillain-Barre sendromu gibi birçok hastalıkla olan ilişkisini destekleyen çalışmalar olsa da bu veriler yeterli değildir (54). İmmün trombositopenik purpura (ITP) ve demir eksikliği anemisi (DEA) ile *HP* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren daha fazla çalışma mevcut olup bu hastalıkların varlığında eradikasyon tedavisi önerilmektedir (55-57).

2.1.6.1. *HP* ve Gastrit

Gastrit, gastrik mukozanın kronik inflamasyonunun eşlik ettiği mide mukoza hasarı olarak tanımlanan histolojik bir teşhistir. Gastrit ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi semptomlarla giden klinik bir durumdur (37, 58). Mide mukozasında inflamasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun gösterilmesi ile histolojik olarak tanı konulabilir. *HP* öncelikle midenin antrumuna yerleşir ve burada antral gastrite neden olur, daha sonra zamanla ilerleyip pangastrit yapabilir (22). İmmün sistem hastaların çoğunda akut evrede *HP*'yi ortadan kaldıramadığı için gastrit kronikleşir. Kendiliğinden eradikasyon pek mümkün olmadığından bu durum genellikle asemptomatik olarak ömür boyu devam eder (22, 37). Akut gastritin nedeni non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ), alkol kullanımı, yoğun safra maruziyeti, akut stres, iskemi ve radyasyon gibi

etkenler olsa da kronik gastrite neden olan çoğu zaman *HP* enfeksiyonu olduğu için eradikasyon tedavisi ile gastritte gerileme görülür (59).

Helicobacter pylori'nin kolonize olduğu yere göre farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Örneğin; *HP* enfeksiyonu antral tutulumda G hücrelerinin uyarılmasına bağlı hipergastrinemi ve hiperasiditeye neden olup ülser gelişimine sebep olur. Pangastrit veya korpus tutulumlarında ise asit sekresyonu yapan bölgeleri etkileyerek hipo-aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur (59).

2.1.6.2. *HP* ve Peptik Ülser Hastalığı

Peptik ülser hastalığı mide asidinin, gastrointestinal sistemde mukoza ve muskularis mukozayı da içerecek şekilde hasara neden olması olarak tanımlamak mümkün olup koruyucu etkenlerin azalması veya zarar verici etkenlerin artmasıyla oluşur. *HP* koruyucu faktörleri engellerken aynı zamanda da başlıca zarar verici etken olan pepsini artırarak ülser neden olmaktadır. Bir meta-analizde yapılan antral biyopsi örneklerinde duodenum ülseri (DÜ) olguların %94'ünde, mide ülseri olgularının %70'inde *HP* gastriti bulunmuştur (60). Bir meta-analizde bakterinin eradikasyon tedavisinden sonra 686 DÜ'lü vakanın 1 yıllık rekürrens oranları *HP* pozitif kalanlarda %69-72, iken *HP* negatifleşenlerde %4-9 olarak saptanmıştır. Yapılan başka çalışmalarda da benzer şekilde *HP* eradike edilen hasta grubunda PÜ rekürrens oranlarının belirgin oranda azaldığının saptanması peptik ülser ve *HP* ilişkisini desteklemektedir (61, 62). Yapılan diğer bir çalışma da *HP*'nin PÜ riskini 3-10 kat arasında arttırdığını göstermiştir (63).

Helicobacter pylori G hücrelerini uyararak gastrin sekresyonunu artırır. Hipergastrinemi gelişimi midenin fundus bölümünde ve duodenumunda bulunan Brunner bezlerinden pepsin salgılanmasını artırır. Gastrinin ve pepsinin artışı mide asit sekresyonunu uyarır. Mide asidi artınca duodenuma geçen asit miktarı da artar ve duodenumda gastrik metaplazi odakları oluşturur. Bu durumu fırsat bilen *HP* bu odaklarda kolonize olur ve duodenit yapar. *HP* pozitif kişilerin uzun süreli takibinde sadece %10-15'inde peptik ülser gelişmesinin sebebi ise başta bakterinin suşlarına göre değişen virülen faktörleri, kişiye ait genetik, immünolojik özellikler, kötü alışkanlıklar ve beslenme farklılıkları gibi değişkenlerdir (64).

2.1.6.3. *HP* ve Mide Kanseri

Mide kanseri, ülkemizde görülme sıklığı olarak erkeklerde 5. sırada kadınlarda 6. sırada olsa da kansere bağlı ölümlerde 2. sırada olup dünyada her yıl 700.000'den fazla kişi mide kanserine bağlı hayatını kaybetmektedir (65). *HP* enfeksiyonu sonrasında görülen intestinal metaplazi ve atrofik gastritin mide kanseri gelişimine sebep olduğu bilinmektedir. *HP* ile enfekte olan bireylerde mide kanseri gelişme riskinin yaklaşık altı kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (66). Mide kanseri oluşumunda *HP* tek başına etken olmayıp beraberinde çevresel irritan maddeler, beslenme yetersizliği ve genetik yatkınlığın da rolü vardır (22).

Helicobacter pylori'nin üreaz enzimi aracılığı ile açığa çıkan amonyum ortamda pH artışına neden olur. Bu pH artışı gastrin düzeyini arttırırken antral mukozada G hücrelerine ve oksintik mukozada ise pariyetal hücrelerine etki ederek asit sekresyonunu bozar. Asit salgısının azalması diyetle alınan nitratların nitrite dönüşümüne neden olur ve mide ortamında oksidasyon reduksiyon dengesini bozarak mide mukozasında oksidatif hasara yol açar (67). Normal mide, nitrit ve reaktif oksijen metabolitlerini inhibe edebilmek için lümeneye askorbik asit salgılar (68). *HP* ile enfekte kişilerin mide içeriği incelendiğinde askorbik asit miktarının azaldığı ve serbest C vitamininin inaktif formu olan dehidroaskorbik asit şeklinde bulunduğu gösterilmiştir. *HP*'nin neden olduğu kronik inflamasyon, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, mukus üretimindeki değişiklikler ve epitel hücre proliferasyonu ile bir araya geldiğinde karsinogenez için gerekli zemini hazırladığı düşünülmektedir (39, 69).

Helicobacter pylori'nin insanlar için karsinojen olduğu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yıllar önce ilan edilmesine rağmen ilk kez Maastricht 2-2000 konsensusunda dudoenal ülser ve gastrik kanser gelişme riski nedeniyle eradike edilmesi şiddetle önerilmiştir (70). *HP*'nin kanser yapma oranı, yaklaşık %1 olup mide kanseri yapma olasılığı, yılda 10.000 kişide 3'tür (71). Vücuda giren enfeksiyon genellikle kronik aktif gastrit, multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi aşamalarından geçerek uzun bir dönem sonrası 5-6. dekatlarda invaziv karsinoma neden olur (72).

2.1.6.4. *HP* ve MALT Lenfoması

Non-Hodkin lenfomanın bir alt grubu olan MALT lenfoması en sık midede görülür. Primer gastrik lenfomalar mide kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. MALT lenfoma, mukozaya özgül lenfoid dokunun farklılaşması ile gelişen lenfoma türüdür. Normalde mide mukozasında lenfoid doku bulunmamaktadır. Mide mukozası *HP* ile enfekte olduktan sonrası antijen uyarısına bağlı olarak zamanla mukozada lenfoid infiltrasyon hakim olur. Primer gastrik lenfomaların yaklaşık yarısını MALT lenfomalar oluşturmaktadır. MALT lenfoma en sık midede görülmekle birlikte orbita, tükrük bezleri, tirod, timus, akciğer, meme, böbrek, karaciğer ve cilt gibi mide dışı birçok dokuda da görülebilmektedir (73). Histolojik olarak düşük gradeli MALT lenfoma agresif seyir göstermeyip kemik iliği tutulumu ve sistemik yayılım genellikle beklenmez ve hastalık uzun süre lokalize kalmaya eğilimlidir.

MALT lenfoma hastalarının çok büyük bir kısmında *HP* pozitifdir (74). Wotherspoon ve arkadaşları İlk kez 1988 yılında MALT lenfoma ve *HP* arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (75). Mideye sınırlı erken evre MALT lenfoma hastalarında *HP* eradikasyonu sonrası tam remisyona bildirilen çalışmaların olması *HP* ile lenfoma arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (76). Fakat t(11;18) (q21;q21) translokasyonuna sahip MALT lenfoma hastalarında eradikasyon tedavisine genellikle yanıt yoktur (77). Yapılan hücre kültüründe *HP* spesifik T hücre ve sitokinler aracılığıyla B hücre proliferasyonunun uyarılabileceği ortaya konmuş ve *HP*'nin antijenik stimülasyonu ile tümör progresyonu gösterilmiştir (78). Yüksek grade mide lenfomaları ise daha agresif seyirli olup ağrı, kilo kaybı, anemi gibi mide adenokarsinomlarına benzer bulgular verirler.

2.1.6.5. *HP* ve Non-ülser Dispepsi (Fonksiyonel Dispepsi)

Dispepsi sindirim güçlüğü olarak tanımlansa da, değişik semptomları içermektedir. Dispepsi bir hastalık olmanın ötesinde epigastrik ağrı, epigastrik rahatsızlık hissi, epigastrik yanma, dolgunluk, şişkinlik, çabuk doyma, bulantı, kusma ve geğirme gibi semptomlar içeren bir komplekstir. Dispepsi sık gözlenen bir semptom olup her yıl

toplumun yaklaşık %25'inde dispeptik semptomlar olur (79, 80). Dahiliye polikliniğine başvuran hastaların %4-15'ini, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık yarısını oluşturur (81). Bu hastaların yaklaşık %40'ında organik bir patoloji saptanmaz ve bunlar fonksiyonel dispepsi tanısı alır (82).

Fonksiyonel dispepsi, en az 6 aydır olan ve son üç ayda da her hafta en az üç gün süre ile dispeptik semptomlar olmasına rağmen biyokimyasal, endoskopik ve radyolojik olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Roma 4 kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi postprandiyal rahatsızlık sendromu ve epigastirik ağrı sendromu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Postprandiyal rahatsızlık sendromunda postprandiyal dolgunluk, gaz, erken doyma ön planda görülürken epigastrik ağrı sendromunda daha çok açken olan abdominal ağrı, yanma ve rahatsızlık hissi görülebilir (83). Batı toplumlarında yapılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsi olgularında *HP* görülme oranı sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı %90'lara kadar çıktığından farklılık saptanamamıştır (84). Fonksiyonel dispepsili hastaların sadece %5-10'unda *HP* eradikasyon tedavisi sonrası uzun süreli rahatlama olması aralarındaki ilişkinin net olmadığını göstermektedir.

2.1.7. *HP*'nin Tanı Yöntemleri

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tanısında birçok invaziv ve invaziv olmayan yöntem kullanılsa da duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, kolay uygulanabilen, ucuz, hemen sonuç veren ve minimal invaziv olan ideal bir yöntem hala yoktur. Hiç bir test mükemmel olmadığı için testlerin kombine kullanımı yaygındır. İnvaziv yöntemlerin bazıları sitoloji, histopatoloji, kültür, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve hızlı üreaz testidir. İnvaziv testlerde doku örneği gerektiği için endoskopik biyopsi alınmalıdır. İnvaziv olmayan yöntemler ise ÜNT, serumda bakılan seroloji ve dışkıda bakılan *HP* antijen testidir. Endoskopik olarak alınan biyopsi örneğinden yapılan hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme ve kültürde mikroorganizmayı üretme altın standarttır. Tanı testlerinin birbirlerine avantaj ve dezavantajları Tablo 3'de verilmiştir.

Her test kendine özgü üstünlüklere sahip olduğundan hangi testin kullanılacağına popülasyondaki *HP* prevalansı, maliyet, uygulanabilirlik ve hastanın kliniğine göre karar verilir. Alarm semptomlar olarak bilinen kanama, ülser öyküsü, kilo kaybı, ileri yaş (>45

yaş), birinci derece akrabada ya da kendisinde mide kanser öyküsü, dirençli bulantı-kusma, tedaviye yanıtız dispepsi varsa endoskopik yöntemler tercih edilir (85-88). Alarm semptomları olmayan ve endemik bir bölgede bulunanlar için ise tanıda klinik bulgular ve invaziv olmayan yöntemlerden faydalanılabilir. Bu yaklaşıma test-et ve tedavi-et adı verilmektedir. Seroloji dışındaki diğer tüm testlerde yalancı negatifliğe neden olduğu için son dört hafta içinde bizmut veya antibiyotik ve son iki hafta içinde proton pompa inhibitörü (PPI) almamış olmasına dikkat edilmelidir (89).

Tablo 3. Tanı testlerinin avantaj ve dezavantajları

İnvaziv testler	Avantaj	Dezavantaj
1. Histoloji	Mükemmel özgüllüğe ve duyarlılığa sahiptir. Mide mukozası hakkında bilgi verir.	Pahalı ve doğruluğu ilaç kullanımından etkilenir ve gözlemciler arası değişkenlik gösterir.
2. Hızlı üreaz testi	Ucuz ve hızlı sonuç verir. Doğru seçilmiş hastada mükemmel özgüllüğe ve duyarlılığa sahiptir.	Tedavi sonrasında duyarlılığı önemli ölçüde azalır
3. Kültür	Özgüllüğü %100 ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesini sağlar.	Pahalı, uygulaması zor ve geniş kitlelere kullanımı sınırlıdır.
4. PZR	Duyarlılık ve özgüllük mükemmeldir. Antibiyotik direncinin tespitine izin verir.	Pahalı, teknik laboratuvarlar arasında farklılık göstermekte ve yaygın olarak bulunmamaktadır.
Non invaziv testler		
1. Antikor testi (nicel ve nitel Ig G)	Ucuz, iyi negatif öngörü değerine sahip yaygın olarak kullanılabilir.	Pozitif öngörü değeri düşük olduğu için <i>HP</i> prevalansında ve tedaviden sonra yararlı değildir.
2. Üre nefes testi (C13, C14)	Aktif <i>HP</i> enfeksiyonunu gösterir. <i>HP</i> prevalansından bağımsız olarak tedavi öncesi ve sonrasında kullanılabilir.	SGK geri ödeme tutarsızlığı ve C14 de düşük doz radyasyon maruziyeti vardır. doğruluğu ilaç kullanımından etkilenir
3. Gaitada antijen testi (Monoklonal test)	Aktif <i>HP</i> enfeksiyonunu gösterir. <i>HP</i> prevalansından bağımsız olarak tedavi öncesi ve sonrasında kullanılabilir.	Poliklonal test için daha az veri vardır doğruluğu ilaç kullanımından etkilenir.

2.1.7.1. *HP*'de İnvaziv Tanı Yöntemleri

2.1.7.1.1. Histopatoloji

Endoskopi ile alınan mukozal biyopsi örneğinin gerekli ön hazırlıklardan geçirilerek mikroskopta incelenmesi esasına dayanır. Hematoksilen-Eozin boyası gastrik morfolojiyi göstermede mükemmel olsa da *HP* tespiti için yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda, Gram, Warthin-Starry, Giemsa, Ethidium Bromide, Akridin oranj, Hopps-Brown ve Gimenez gibi farklı boyama teknikleri ile *HP* daha kolay görülebilir hale getirilir (22, 90). Histolojik değerlendirme bakteriyi göstermesinin yanında gastrit, atrofi, metaplazi, displazi, MALT lenfoma veya gastrik kanser gibi lezyonların tanısının konmasında da yardımcıdır (91).

Helicobacter pylori tespitinin önemli olduğu vakalarda veya özellikle kokoid formların gösterilmesinde immunoperoksidaz veya DNA in-situ hibridizasyon teknikleri gibi immunohistokimyasal boyama yöntemleri gibi spesifik yöntemler kullanılabilir. Bu yöntem oldukça duyarlı ve özgüldür ama maliyeti yüksek olduğu için seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır (90). Histopatolojik yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü alınan biyopsi örneğinin uygunluğu, bakteri yoğunluğu, boya türü, fiksasyonu ve patoloğun deneyimine bağlı olarak değişmektedir. Uygun şartların sağlandığı bir ortamda yapılan histopatolojik incelemenin özgüllüğü %95-99, duyarlılığı %93-99'a kadar çıkmaktadır. Günümüzde gastritin histolojik incelemesinde Sydney Sınıflaması sistemi kullanılmaktadır. Bu sınıflamada nötrofil aktivitesi, inflamasyon şiddeti, *HP* yoğunluğu, atrofi ve intestinal metaplazi gibi parametreler semikantitatif olarak yer almaktadır (92).

2.1.7.1.2. Sitoloji

Helicobacter pylori tanısında kullanılan sitolojik tetkikler fırça ve imprint sitolojisi olarak ikiye ayrılmaktadır. İmprint sitolojide endoskopik olarak alınan doku örneği bekletilmeden lama birkaç kez dokundurulduktan sonra, lam havada kurutulur. Fırça metodunda endoskopi sırasında özel bir fırça mide mukozal yüzeyinde gezdirilir.

Materyal lama sürülür ve imprint yönteminde olduğu gibi lam havada kurutulur. Her iki metotta da kurutulan lamalar özel boyama yöntemleri ile boyandıktan sonra mikroskop altında incelenir. Yapılan farklı çalışmalarda sitolojinin duyarlılığı %95-98 ve özgüllüğü %96-100 olarak bildirilmiştir (93).

2.1.7.1.3. Kültür

Mide mukozasından alınan örneklerde *HP* izolasyonu bu enfeksiyonun tanısı için özgüllüğü en yüksek yöntemdir. Kültürün en önemli avantajı tedaviye dirençli olgularda, *HP*'ye karşı antibiyotik direncinin yüksek olduğu yerlerde ve antibiyotik alerjisi olanlarda antibiyogram yapılabilmesini mümkün kılmasıdır (25). Kültür alındıktan hemen sonra hızlı şekilde ekim yapılmazsa zaman geçtikçe üreme şansı azalır. Eğer endoskopi esnasında kültür yapılamayacak ise alınan örnek kuru buz üzerinde süt ve gliserol karışımı içerisinde muhafaza edilmelidir. Alınan örnekler -70°C 'de saklanabilse de bu üreme ihtimalini belirgin oranda azaltır (94). *HP*'nin başarılı izolasyonu tanıda altın standart olmasına rağmen, mide mukozasından yeterli parçanın alınması, yeterli örnek taşınması, seçici ve özel bir ortamın kullanılması, ekibin deneyimi gibi birçok faktöre bağlı olduğu için ve maliyetli olması nedeniyle kullanımı azdır (86). Tüm uygun ortamlar sağlanmasına rağmen bakterinin üremesinin 3 ile 7 gün arasında sürmesi diğer bir dezavantajdır. Bu yöntemin özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, duyarlılığı değişkenlik göstermektedir.

Gaita kültürü ile *HP* izolasyonu denenmiş ancak bakteri gaitada kokoid formda bulunduğundan üreme pek mümkün olmayıp yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır. *HP* kültürü için endoskopik olmayan gastrik string test önerilmiştir. Hastalara ip yutturulduktan 1 saat sonra ipe yapışan organizmalar ekilerek yapılan string test kültürü endoskopik biyopsi kültürü ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu gösterilmiştir (95).

2.1.7.1.4. Hızlı Üreaz Testi

Endoskopik olarak alınan biyopsi örneklerinde *HP*'nin üreaz enziminin bulunmasına dayalı olarak geliştirilen kolay, ucuz ve hızlı bir testtir (96, 97). Endoskopi

ile alınan örnek, üre ve fenol kırmızısı içeren solüsyona konur. Mikroorganizmada bulunan üreaz enzimi ile ürenin hidroliziyle amonyak oluşur ve bu ortamın pH'sını artırır. Fenol kırmızısı ile pH'daki artışın saptanması temeline dayanan bir testtir. Klinikte kullanılan CLO (*Camphylobacter* Like Organisms Test), *HP* fast ve Pylori-tek gibi çeşitli hızlı üreaz test kitleri bulunmaktadır. İlk geliştirilen test olan CLO testi hızlı üreaz testi için standart referans olarak gösterilmiştir ve günümüzde en fazla kullanılan testtir (96, 97, 98). Bu testin duyarlılığı %70-98, özgüllüğü %91-100 olarak saptanmıştır (99).

Hızlı üreaz testinin dezavantajı üreaz enziminin bulunmasına dayalı olduğu için *Y. enterokolitika* ve *P. vulgaris* gibi üreaz enzimi bulunan başka bakterilerin varlığında yanlış pozitif sonuç vermesidir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirme süresine göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin; değerlendirme 1 saatten daha kısa sürede yapılırsa özgüllük yüksek iken, duyarlılık düşüktür. Değerlendirme süresi arttıkça duyarlılık artar ancak üreaz enzimine sahip diğer kontamine bakterilerin neden olacağı yalancı pozitiflik testin özgüllüğünü azaltır.

2.1.7.1.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu genetik materyalin nükleotid sekanslarının çok sayıda kopyalanması temeline dayanan bir yöntemdir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüklü bu test *HP*'nin tanısında büyük umutlar vadetmektedir. Testin etkinliği; örneğin hazırlanması, bakteri yoğunluğu, primer ve hedef DNA'nın seçimi gibi faktörlerle değişkenlik gösterir. *HP*'nin varlığını tükrük, diş plağı, gaita, gibi farklı örneklerde invaziv olmayan yöntemle göstermesi, farklı suşlarının belirlenmesi, spesifik virulans faktörlerinin belirlenmesi, antibiyotik duyarlılığını saptaması, tedavi sonrası tekrar infeksiyonların belirlenmesi, kültürde üretilmeyen suşların gösterilmesi ve bakterinin canlı kalmasına gerek duyulmaması gibi üstünlükleri bulunmaktadır (100). Dezavantajları ise çok farklı suşların olması, yöntemin pahalı olması ve her yerde bulunmamasıdır. Bu nedenle günlük pratikte kullanılamayıp daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

Yapılan bir çalışmada alınan biyopsi örnekleri kantitatif Real-Time PZR, kültür ve histopatolojik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Bu çalışmada *HP* varlığı açısından

sonuçlar Real-Time PZR lehine anlamlı yüksek bulunmuş, diğer yöntemlerden çok daha duyarlı ve hızlı olduğu gösterilmiştir (101).

2.1.7.2. *HP*'de İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri

2.1.7.2.1. Üre Nefes Testi

Üre nefes testi oral olarak verilen karbon izotopuyla işaretlenen ürenin midede *HP* varlığında üreaz enzimiyle hidrolizi sonucunda oluşan karbondioksitin akciğerler yoluyla dışarı atılmasının ölçümüne dayanan testtir. Nefeste ölçülen işaretli karbondioksit miktarı üreaz aktivitesini ve dolaylı olarak aktif *HP* enfeksiyonu varlığını yansıtır. Tedavi öncesinde ve sonrasında güvenle kullanılabilen standardizasyonu yapılmış invaziv olmayan bir testtir.

İlk olarak 1987 yılında tanımlanan bu test için 1996 ve 1997 yıllarında radyoaktif olmayan kararlı C_{13} ve radyoaktif olan C_{14} işaretli izotop olmak üzere 2 tip karbon kullanılmaktadır. Her iki testin de invaziv olmaması ve aktif enfeksiyonu belirleyebilmesi gibi özelliklerde benzerlik gösterse de birbirleriyle karşılaştırıldığında avantaj ve dezavantajları vardır (102). Örneğin; C_{13} ÜNT daha yaygın kullanılmasına rağmen C_{13} miktarını ölçmede kullanılan kütle spektrofotometresi daha maliyetlidir. C_{14} testi daha ucuz olmasına rağmen düşük dozda da olsa uzun ömürlü radyoaktif maruziyeti nedeniyle çocuk ve hamile hastalarda tercih edilmemelidir (103).

C_{13} Üre nefes Testi: Hastaların 6 saat süreyle aç bırakılmasının ardından solüsyon içirilmeden önce bazal nefes örneği alınır ve midenin erken boşalmasını engellemek için hastaya yüksek kalorili yiyecek verildikten sonra C_{13} üre içeren solüsyon içirilerek 20, 40 ve 60. dakikalarda alınan ekspiryum havasında C_{13} ölçülür. C_{13} normal ekspiryumdaki CO_2 'de %1,11 oranında bulunmaktadır. Ekspiryumda bulunan C_{13} 'deki %0,11 oranındaki bir artış varlığında test pozitif kabul edilir.

C_{14} Üre nefes Testi: Hastaların 6 saat süreyle aç bırakılmasının ardından 1 microCi C_{14} üre içeren kapsülü yutar ve 20 dakika sonra ekspiryum havasında C_{14} miktarı ölçülür.

Üre nefes testi invaziv olmayan testler içerisinde, daha maliyetli olsa da yüksek duyarlılığı ve özgüllüğünden dolayı altın standart olarak kabul edilmektedir. Eradikasyon tedavisine yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir. Ayrıca maliyeti invaziv testlerden daha azdır (104).

2.1.7.2.2. Serolojik Yöntemler

Serolojik tanıda enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA), kompleman fiksasyon, lateks aglutinasyon, immunblot (Western blot) ve immunofloresan gibi birçok yöntem olsa da bunlardan en sık kullanılanı ELISA testidir. Duyarlılığı %88-95 ve özgüllüğü %86-95'tir (90, 105, 106). *HP* enfeksiyonu, hem bölgesel hem de sistemik antikor yanıtı oluşturur. Serolojik olarak IgG, IgA ve IgM testleri mevcut olsada, kılavuzların da önerdiği güvenilirliği gösterilmiş sadece IgG olup pratikte en çok kullanılan ELISA yöntemiyle IgG bakılmasıdır (107-109). Serum IgG antikorları varlığı enfeksiyon bulaştıktan sonra uzun süre yüksek kalabildiği için mevcut veya geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olup aktif bir enfeksiyon varlığını göstermez (110). Bu nedenle serolojik testler, *HP* prevalansının düşük olduğu bölgelerde tarama testi olarak kullanılabilir (111). Serolojik testler tedavi sonrasında 2 yıl boyunca pozitif kaldığı için tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılacak bir test değildir.

Enfeksiyon süresi, bakteri yoğunluğu, kişinin yaşı ve immun durumu immun yanıtı etkileyen önemli parametrelerdir. Hastanın yaşı ile ELISA yönteminin duyarlılığı arasındaki lineer bir ilişki olması nedeniyle 12 yaşından küçük çocuklarda *HP* tanısında kullanılmamalıdır. İmmunblot yöntemi, *HP*'nin CagA, VacA, üreaz A ve üreaz B gibi antijenik proteinlerine karşı oluşan antikorları tarayan serolojik bir yöntemdir. İmmunblot tekniği ile 2-16 yaş arasındaki çocuklarda *HP* tanısı için anti-*HP* antikorlarının tespitinin duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %86 olarak bildirilmiş olup çocuklarda *HP* tanısı için kabul edilebilirdir (112).

2.1.7.2.3. Gaita Antijen Testi

Gaita antijen testi ilk olarak Mayıs 1998'de semptomu olan kişilerdeki *HP* enfeksiyonu tanısı için geliştirilmiştir. Bu test dışkı örneklerinde *HP* antijeninin,

monoklonal antikor kitlerinin kullanıldığı bir immünoenzim yöntemi ile saptanması esasına dayanan kolay ve ucuz bir yöntemdir. Piyasada çeşitli kitler mevcut olup bunlar için bildirilen duyarlılık ve özgüllüğünün, üre nefes testine benzer olmasının yanı sıra kokoid forma geçmiş *HP*'nin varlığını dahi ortaya koyması *HP*'nin başlangıç tanısında, tedavi sonrası eradikasyonun teyit edilmesinde ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmasını sağlar. Serolojik testlerin aksine 6 yaşından küçük çocuklarda da yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır (90, 106, 113, 114).

Başarılı sonuçlar için örnekler uygun şartlarda taşınmalı ve saklanmalıdır (115). Dışkı örnekleri özel kaplara alınmalı ve test yapıncaya kadar 2-8 °C'de en fazla 48 saat saklanmalıdır. Eğer örneklerin çalışılması için geçecek süre daha uzunsa örnekler bu süre içerisinde test zamanına kadar -20 °C'de dondurularak saklanmalıdır. Test sindirim sisteminde yer alabilecek diğer mikroorganizmalarla herhangi bir çapraz reaksiyon vermediği için yalancı pozitiflik görülmez. H₂ reseptör antagonistleri ve antasitler testi etkilemezken PPI kullanan hastalarda eradikasyon tedavisinin değerlendirilmesinde testin yapılmasından 4 hafta önce PPI kesilmelidir (116).

2.1.8. *HP*'nin Tedavisi

İdeal tedavinin, ucuz olması, bakteriyi %90–95'in üzerinde oranlarda eradike etmesi, iyi tolere edilmesi ve güvenilir olması istenmektedir. Maalesef böyle bir tedavi olmadığı için son kılavuzlara göre eradikasyon oranı %80'in üzerinde olan rejimler kabul edilebilir olarak gösterilmiştir (117).

Helicobacter pylori'ye karşı etkili bir eradikasyon tedavisinde kullanılacak ilaçların belli özellikleri olmalıdır. Bu ilaçlar hem *HP*'ye karşı hem de yavaş çoğalan kokkoid formuna karşı etkili olmalı, dirence yol açmamalı, yan etkisi az olmalı, mide içerisinde etkili olmalı, midede yayılmalı, hızlı çözülmeli, mide mukozasını geçebilmeli, mide lümeninde farklı pH'larda aktif olmalı ve son olarak da sistemik dolaşımdan mide mukozasına ve mukusa geçebilmelidir.

Uygunsuz ve etkili olmayan tedavi rejimleri seçimi *HP*'nin direnç kazanmasına yol açar. Bu nedenle birinci basamakta ilaç seçimi çok önemli olup başarısızlık olursa diğer basamak tedavilerinin başarı oranı daha da düşer. Standart üçlü tedavinin

etkinliğindeki azalmanın en önemli nedeni klaritromisine karşı artan direnç oranlarıdır. Klaritromisin direnci Avrupa'da 90 lı yılların sonlarında %9' iken bu oran güncel verilerde, Çin'de %50'ye, İtalya ve Japonya'da %30'a, İsveç ve Tayvan'da %15'lere kadar yükselmiştir (118). Türkiye'deki çalışmalarda ise bu oran %30-60 arasında saptanmıştır.

2.1.8.1. *HP* Enfeksiyonunda Tedavi Endikasyonları

Avrupa *HP* Çalışma Grubu'nun 2016 yılında hazırladığı Maastricht V konsensus raporunda belirtilen tedavi edilmesi gereken hastalıklar Tablo 4'de gösterilmiştir (119).

Tablo 4. *HP* eradikasyon endikasyonları

Mutlak Eradikasyon Endikasyonları	Tartışmalı Eradikasyon Endikasyonları
Mide ve duodenum ülseri	Demir ve B12 eksikliği anemisi
Mide MALT lenfoması	İmmün Trombositopenik Purpura
Birinci derece yakınlarında mide kanseri olan hastalar	Non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) başlanacaklar
Atrofik gastrit	Gastroözofageal reflü hastalığı
Mide Kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılanlar	Fonksiyonel dispepsi
Hasta isteği (risk ve fayda anlatılarak)	Araştırılmamış dispepsi

Helicobacter pylori ile enfekte tüm bireylere eradikasyon tedavisi verilmesi antibiyotiklere direnç gelişiminde artışa neden olacağı ve de maliyeti nedeniyle akılcı bir tercih değildir. Bu yüzden asemptomatik vakalarda *HP* testi yapılması önerilmemektedir. *HP* ile enfekte olanların çoğu asemptomatik olup sadece %30'unda dispeptik semptomlar vardır. Dispeptik semptomları olan hastalarda *HP* tanısı için alarm semptomları olanlarda üst GİS endoskopi, alarm semptomları olmayanlarda invaziv olmayan testler tercih edilmeli, pozitif tespit edilen hastalar tedavi edilmelidir (120). Asit salgısının uzun süre baskılanması halinde *HP*'nin etkisiyle midenin fundus bölümünde atrofik gastrit geliştiği düşünülmektedir (121). Gastroözofageal reflü hastalığı olanlarda *HP* için rutin test

önerilmemekle birlikte uzun süreli asit salgısını baskılayıcı tedavi gerekiyor ise, *HP* eradikasyonu önerilmektedir.

Helicobacter pylori ile enfekte olmuş kişilerde uzun süreli aspirin ve NSAİ ilaçların kullanımı, ülser hastalığı riskini arttırarak kanama riskini arttıracığı için eradikasyonu önerilse de tek başına PPI tedavisi, kanama riski açısından *HP* eradikasyonundan daha etkili bulunmuştur (122-126).

Bunlar dışında erken evre mide MALT lenfoması, gastrik atrofi, nedeni bilinmeyen demir eksikliği ve B12 eksikliği anemisi, immün trombositopenik purpura gibi hastalıkların varlığında *HP* eradikasyon tedavisi önerilmektedir (127-129).

2.1.8.2. *HP* Tedavisinde Kullanılan Tedaviler

Helicobacter pylori'nin antibiyotik direnci her ne kadar bölgesel olarak değişken olsa da, tüm dünyada eradikasyon oranlarının azalması antibiyotiklere karşı artan direnci göstermektedir. Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde, tedavi seçimi için metronidazol direncinin sıklığına göre karar verilebilir.

2.1.8.2.1. Klaritromisin

Helicobacter pylori'ye karşı in vitro olarak en etkili antimikrobiyal ajanlardan biridir. Bakteriyel ribozomların 50s rRNA'nın 23s alt birimine yüksek derecede bağlanarak protein sentezini inhibe eder ve bakterinin ölümüne neden olur. Klaritromisin 14 üyeli lakton halkasına sahip, gastrik mukozada yüksek konsantrasyonlarda bulunan, en düşük minimal inhibisyon konsantrasyonuna (MIK) sahip ve aside en dayanıklı makroliddir (130, 131).

Helicobacter pylori eradikasyon protokollerinde klaritromisinin ilk yıllardaki başarısı %95 iken, 23s rRNA'da peptidiltransferaz genindeki A2142C, A2142G ve A2143G'deki nokta mutasyonlarından özellikle, A2143G mutasyonu sonrası artan direnç ile %40'lara kadar gerilemiştir (132-134). Klinik izolatlarda gösterilen direnç, tedavi başarısızlığı ile uyumlu bulunduğu için klaritromisin direnci çoklu ilaç direnci için prediktif bir bulgu

olarak kabul edilmiştir (135). Ülkemizde yapılan çalışmalarda klaritromisine direnç sıklığı %40-50 arasında saptanmıştır (118, 136, 137). *HP*'nin klaritromisin direnci Disk Difüzyon, Agar Dilüsyon ve E-testi gibi yöntemlerle tedavi öncesinde belirlenmesi, direnç oranının yükselmesinin engellenmesi açısından önemlidir (138).

2.1.8.2.2. Amoksisilin

Amoksisilin beta-laktam grubu bir aminopenisilindir. Bakterilerde hücre duvarı sentezinde görev alan penisilin bağlayan proteinler (PBP) olarak tanımlanan, transglikozilaz, endopeptidaz, transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerini inhibe ederek bakteriyositik etki gösterir. *HP* gibi gram negatif bakterilerin hücre duvarında, ağırlıkları 28 ila 72 kDa arasında, 4 veya 8 adet PBP bulunduğu gösterilmiştir (135). Aside dayanıklı semisentetik bir penisilindir. *HP* suşları in vitro şartlarda amoksisiline çok duyarlıken, oral yolla alınan antibiyotiğin midenin asidik pH'sında kısmen inaktive edilmesinden dolayı tek başına kullanıldığında in vivo şartlarda etkinliğin düşüktür. Bu nedenle tek başına kullanılırsa eradikasyon %20'yi geçmez. Amoksisilinin antibakteriyel etkisinin pH arttıkça artması nedeniyle PPI kullanımı antibiyotiğin etkinliğini artırır. Klaritromisin ve metronidazolün aksine, amoksisiline karşı direnç gelişimi çok yaygın bir durum olmasa da, direnç geliştiğinde çapraz direnç nedeniyle diğer bütün beta-laktam antibiyotiklere karşı da direnç gelişmektedir (139).

2.1.8.2.3. Metronidazol

Metronidazol, bakterinin redüktaz enzimleri ile aktive edilerek DNA zincirinin kırılmasını sağlayan toksik metabolitleriyle özellikle bazı protozoonlarda ve anaerobiklerde bakterisidal etki gösteren 5-nitroimidazol sınıfının üyesi bir ön ilaçtır (140). Bakterilerdeki oksijen bağımsız nitroredüktaz enzimleri sitozol içerisinde ön ilaç olarak bulunan metranidazolü aktif ürün haline getirirken *rdxA* ve *frxA* genlerinde ki nokta mutasyonlar sonucu oluşan genetik şifflere bağlı olarak antibiyotik direnci meydana gelir (135). Metronidazol kullanımı metalik tat, bulantı ve ishal gibi yan etkiler nedeni ile zor olduğu için hastada ilaç uyumsuzluğu yüksek olup tedavide cevabın gecikmesine ve direnç gelişimine yol açar. Klaritromisinin aksine ilaç dozunun artırılması ile direnç

yenilebildiği için direncin yüksek olduğu bölgelerde de kullanılmaya devam edilebilir (139, 141).

2.1.8.2.4. Tetrasiklin

Bakterilerde ribozomların 30s alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etki gösteren tetrasiklinler ilk olarak 1948 yılında *Streptomyces aureofaciens*'in ekstraktlarından elde edilmiştir. Keşfedildikten beri geniş spektrumu, pH'ya bağımsız etkisi, oral formunun olması, düşük maliyet ve düşük direnç gelişimi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (139).

Tetrasiklinin mide asidinden etkilenmemesi bu antibiyotiği *HP*'ye karşı in vitro şartlarda olduğu gibi in vivo şartlarda da etkili bir seçenek haline getirmektedir. Tetrasiklin grubu ilaçların kullanım endikasyonu dar olduğu için *HP* suşlarında direnç oranı dünya genelinde %1'den az olarak bildirilmiştir (130). Direnç gelişiminde 16s rRNA'daki mutasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir (139). Genelde ilk basamak tedavide tercih edilmese de klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde birinci basamak tedavide tetrasiklin, metronidazol ve bizmut tuzları ile birlikte kullanıldığında oldukça etkilidir (135).

2.1.8.2.5. Kinolonlar

Florokinolonlar, bakteri DNA topoizomeraz II (giraz) ve topoizomeraz IV enzimini inhibe ederek bakteriyel DNA sentezini inhibe eden bakterisidal etkili antibiyotiklerdir. Florokinolonlara karşı dirençli *HP* suşları ilk kez 1995 yılında tespit edilmiş olup direncin öncelikle *gyrA* genindeki 87, 91 ve 130. aminoasitlerde nokta mutasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (142). Kinolonlar genelde *HP* eradikasyon tedavisinde klaritromisin içeren birinci basamak tedavi başarısızlıklarından sonra 2. ve 3. basamak tedavide kullanılmaktadır (120). Bu amaçla siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin gibi farklı kinolonların kullanıldığı çalışmalar olsa da uzun yarılanma ömrü, günde tek doz kullanım kolaylığı, renal atılımı ve düşük yan etki profili gibi olumlu özelliklerinden dolayı sıklıkla levofloksasin tercih edilmektedir (143-145). *HP* eradikasyon tedavisinde tek başlarına kullanıldıklarında %10 gibi düşük bir başarı

sağlarken kombine tedavilerde bu oran çok daha artmakta olup levofloksasin dirençli suşlarda amoksisilin, telitromisin ve tetrasiklin kombinasyonu kullanılabilir (146, 147).

2.1.8.2.6. Kolloidal Bizmut Bileşikleri

İlk kez 1785 yılında mide hastalıklarında kullanılmaya başlanan bizmut tuzları *HP*'ye karşı topikal bir ajan olarak bakterisidal etki gösterdiği saptanması üzerine eradikasyon tedavisinde kullanılmaya başlandı. Bizmut tuzları *HP*'nin glikokaliks duvarında hasara neden olarak DNA'nın yapısını bozar. Bizmut tuzları *HP*'nin ürettiği enzimleri inhibe ederek mide asidi ve diğer koruyucu mekanizmalara karşı *HP*'nin savunmasız kalmasını sağlayarak bakterinin lizisine neden olur (66, 148).

Helicobacter pylori enfeksiyon tedavisinin son yıllarda bir sorun haline gelmesindeki neden artan antibiyotik direnci iken bakteriye difüzyon ile penetre olan bizmut tuzlarına karşı şimdilik bir direnç gelişimi gösterilmemiştir (135, 149-151).

2.1.8.2.7. Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)

Proton Pompa İnhibitörleri sistemik dolaşıma geçerek etki gösteren ve mide asidine dayanıksız olmalarından dolayı ince bağırsakta açılacak şekilde hazırlanan formlar halinde üretilen ilaçlardır. Emildikten sonra karaciğere gelen ve buradan sistemik dolaşıma geçen PPI'ler gastrik parietal hücrelerinin lümeninde bulunan hidrojen-potasyum ATPaz pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve asit sekresyonunu durdurur. PPI'ler karaciğerde bulunan sitokrom P450 enzim sisteminde yer alan CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri ile metabolize edilir (152). Klinikte kullandığımız omeprazol, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve esomeprazol etken maddeli PPI'ler H₂-reseptör blokerlerinden daha iyi asit supresyon yapabilen etkili ajanlardır (130).

Proton Pompa İnhibitörleri düşük olan mide pH seviyesini yükselterek antibiyotiklerin bozulmadan stabil kalmasını, antibiyotik konsantrasyonunun ve biyoyararlanımının artmasını sağlar. Mide pH'sının nötral düzeyde olması *HP*'nin büyüme fazına çabuk ulaşmasını sağlayarak bakterinin dışardan en fazla madde aldığı bu fazda antibiyotiğe karşı duyarlılığını arttırırken mide asitinin immunglobulinler

üzerindeki baskılayıcı etkisini azaltarak bağışıklık cevabını arttırlar (139, 153). PPI'lerin günde iki kez kullanılarak daha fazla asit süpresyonu yapması sayesinde *HP* eradikasyonunda tedavinin etkinliğini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (120). Bu yüzden PPI'ler *HP* eradikasyon tedavisinde antibiyotikler ile kombine edilirken tartışılmaz bir yere sahiptir (153).

2.1.8.2.8. Tedavi Rejimleri

Helicobacter pylori eradikasyonunda farklı tedavi kombinasyonları kullanılabilir. Hangi tedavinin kullanılacağı hastanın özelliklerine ve o bölgedeki antibiyotik dirençlerine göre değişiklik göstermektedir. *HP* eradikasyonunda 1990'lı yıllarda ilk olarak klaritromisin, amoksisilin ve PPI içeren üçlü tedavi rejimi kullanılmıştır. Bu tedavinin 14 gün kullanılması ile eradikasyon oranları %90'lara ulaşmış ve tüm dünyada kabul gören tedavi yaklaşımı olmuştur. Daha sonraki yıllarda klaritromisine karşı gelişen direncin artması sonucunda eradikasyon oranları %43'lere kadar gerilemesi ile birlikte farklı tedavi rejimleri gündeme gelmiştir. Rifabutinin yan etkilerinden dolayı kullanımını kısıtlı kaldığı için başka tedavi rejimlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bunun üzerine bizmut içeren dörtlü tedavi kullanılmaya başlanmıştır (135). *HP* eradikasyonu için kullanılan tedavi rejimleri Tablo 5'de verilmiştir.

Üçlü tedavi: Tüm Dünya'da en çok kullanılan bu rejim 10-14 gün süre ile klaritromisin, amoksisilin ve PPI kombinasyonundan oluşur ve klaritromisin'e karşı direncin düşük olduğu bölgelerde birinci basamak tedavi için tavsiye edilmektedir (120). Penisilin alerjisi veya makrolid intoleransı olan hastalarda amoksisilin veya klaritromisin yerine metronidazol kullanılarak tedavinin 14 güne tamamlanması önerilmektedir (120, 154).

Ardışık tedavi: Amoksisilin ve PPI içeren 5 günlük tedaviyi takiben 5 günlük PPI, klaritromisin ve nitroimidazol (metronidazol veya tinidazole) tedavisinden oluşan tedavi rejimidir. Yapılan çalışmalarda üçlü tedaviye göre daha etkili olabileceği gösterilmiştir (155).

Bizmut içeren dörtlü tedaviler: PPI, bizmut tuzu, metronidazol ve tetrasiklin'den oluşan 14 günlük tedavi rejimidir. Klasik üçlü tedaviye yanıtız hastalarda ikinci basamak olarak veya klaritromisin ve metronidazol dirençli suşların prevalansı %15' den yüksek

olduğu bölgelerde ilk seçenek olarak kullanılabilen tedavi rejimidir (120). Kullanımının zor olması ve daha sık yan etki görülmesi dezavantajlarıdır (154). Yapılan bir çalışmada klaritromisin direncinin yüksek olduğu bir toplumda bu rejimden farklı olarak tetrasiklin yerine amoksisilin kullanılarak yapılan eradikasyon tedavilerinde benzer eradikasyon oranları ve daha az yan etki saptanmıştır (156).

Bizmut içermeyen dörtlü tedavi: PPI, klaritromisin, amoksisilin ve nitroimidazol'den oluşmaktadır. Klaritromisin ve metronidazol dirençli suşların prevalansı %15' den düşük olduğu bölgelerde yapılan çalışmalarda 14 gün boyunca bizmut olmayan dörtlü tedavinin kür oranları %85-94 arasında değişkenlik göstermiştir (157-163). İlk basamakta tedavi yanıtı alınamayan hastalarda kullanılmaktadır (120).

Florokinolon içeren rejimler: PPI, levofloksasin ve amoksisilin'den oluşan tedavi rejimidir. Klasik üçlü tedavi ve bizmut içeren dörtlü tedaviye yanıt alınamayan hastalarda bu rejimler kullanılabilir (120). Bu rejime bizmut eklenmesi ile florokinolon direncinin önüne geçilebilir (164).

Rifabutin bazlı tedavi: PPI, amoksisilin ve rifabutin'den oluşan tedavi rejimidir. Rifabutinin fazla yan etkisi olduğu için kullanımı kısıtlı olan bu tedavi protokolü diğer tedavilerden yanıt alınamadığında kullanılabilir (154).

Helicobacter pylori konusunda çalışan Maastricht V/Florence uluslararası uzlaşı raporuna göre klaritromisin direnci düşük olan bölgelerde klasik üçlü tedavi birinci tercih, yanıt alınamazsa bizmut içeren dörtlü tedavi ve yine yanıt alınamazsa florokinolon içeren rejimler sırasıyla önerilmektedir. Klaritromisin direnci yüksek metronidazol direncinin düşük olduğu bölgelerde, üçlü tedavide klaritromisin yerine metronidazol eklenebileceği (PPI-metronidazol-amoksisilin) gösterilmiştir (165). Ancak klaritromisin ve metronidazolün ikisine birden dirençli *HP* suşların prevalansı yüksek (>%15) bulunan bölgelerde bizmutlu dörtlü tedavi ilk seçenek olmalıdır (120). Bizmutlu tedavi protokolünde 10 günlük tedavinin yeterli olmadığı bölgelerde, 14 gün olarak verilmesi önerilmektedir (120). İki veya üç rejim denenen ancak yanıt alınamayan hastalarda ise mideden alınan biyopsiden *HP* kültürü elde ederek antibiyotik direnci bakılması önerilir (120). Ülkemizde yapılan çalışmalarda klaritromisin direnci %40-50, metronidazol direnci %48-62 oranlarında saptanmıştır (166, 167). Bizmutlu dörtlü tedavi uygulandığında %90'ın üzerinde eradikasyon oranı sağlanmış (168). Bu nedenle ülkemizde yapılan *HP* eradikasyon tedavisinde bizmut içeren dörtlü tedavi ilk seçenek olmalı ve bu tedavi sonrası eradike olmayan hastalarda florokinolon içeren rejimler denemelidir.

Tablo 5. HP eradikasyonu için kullanılan tedavi rejimleri

Tedavi ismi	Kullanılan ilaçlar ve dozları	Tedavi süresi
Üçlü tedavi	PPİ 2x1*	14 gün
	Klaritromisin 2x500 mg	
	Amoksisilin 2x 1 gr veya Metronidazol 3x500 mg	
Ardışık tedavi	İlk 5 gün; PPİ 2x1* Amoksisilin 2x1 gram	Toplam 10 gün
	Takip eden 5 gün; PPİ 2x1* Klaritromisin 2x500 mg Metronidazol 2 x500 mg	
Bizmut içeren dörtlü tedavi	PPİ 2x1*	10-14 gün
	Bizmut subsitrat 4x(300-420 mg) veya Bizmut subsalisilat 4x (300-524 mg)	
	Tetrasiklin 4x500 mg veya Amoksisilin 2x1000 mg	
	Metronidazol 3x500 mg, 4x250 mg veya 500 mg	
Bizmut içermeyen dörtlü tedavi	PPİ 2x1*	10-14 gün
	Klaritromisin 2x500 mg	
	Amoksisilin 2x 1 gr	
	Metronidazol/tinidazol 2x500 mg	
Rifabutin bazlı tedavi	PPİ 2x1*	10 gün
	Rifabutin 1x300 mg	
	Amoksisilin 2x1 gr	
Levofloksasin içeren üçlü tedavi	PPİ 2x1*	14 gün
	Levofloksasin 1x500 mg	
	Amoksisilin 2x1 gr	
* Proton pompa inhibitörleri (PPİ) kullanılacak ilaçlar ve dozları: Rabeprazol 20 mg, omeprazol 20 mg, esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg		

2.2. Prolidaz

2.2.1. Prolidazın Tanımı ve Özellikleri

Hidrolazlar, C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağınyı içeren bazların hidrolizini kataliz ederler. Prolidaz (diğer isimleri iminopeptidaz, prolin dipeptidaz, peptidaz D), uluslararası sınıflandırmaya göre; hidrolazlar sınıfında EC 3.4.13.9'da yer alan sitoplazmik, homodimerik bir metalloenzimdir (2). Aktivasyonu için mangana (Mn^{+2}) ihtiyaç duyan bu enzim mikroorganizmalarda ve memeli dokusunda yaygın olarak bulunur (3). Bilinen tüm prolidazlar diğer proteazların aksine monomer yapıda değil dimer yapıda katalitik aktiviteye sahiptirler (169). İlk kez 1937 yılında Bergmann ve Fruton tarafından domuz intestinal mukoza artıklarında aminopeptidaz ve karboksipeptidaz aktivitelerinin araştırılması sırasında glisin-prolin dipeptidini bilinen peptidazlardan farklı bir enzim tarafından hidroliz edildiğini saptamasıyla keşfedilmişlerdir (3, 5, 6).

Prolidaz I ve II olarak adlandırılan substrat spesifitesi ile bazı kimyasal özellikler bakımından farklılık gösteren iki farklı izoenzim bilinmektedir (4). Prolidaz I 112 kDa ağırlığında olup iminodipeptitlerin tamamıyla reaksiyona girmesine rağmen glisin-prolin dipeptidini tercih ederken 185 kDa ağırlığındaki prolidaz II en yüksek aktiviteyi metionil-prolin dipeptidine karşı göstermektedir (170, 171). İlk bulunduğu yıllarda tam olarak önemi anlaşılmayan prolidaz enzimi beyin, kas dokusu, eritrosit, ince barsak mukozası, uterus ve serum gibi birçok dokuda bulunan ve yara iyileşmesi, inflamasyon, karsinogenez, embriyonik gelişme, anjiyogenez, hücre göçü ile hücre farklılaşması gibi olaylarda önemli rol oynayan bir proteindir (5, 6, 172).

2.2.2. Prolidazın Yapısı

Prolidaz glikoprotein yapısında olup %5 oranında karbonhidrat içermektedir. Prolidaz sekonder yapıda %33 oranında α -heliks, %41 oranında β -tabakalı şekilde bulunmakta olup hidrofobik ve hidrofilik alanlar potansiyel beta bağlantı bölgelerine

homojen olarak dağılmıştır (173). Enzimin primer sırasının yaklaşık %30'u oranında F1-adenozin trifosfataz (ATPaz)'ın α ve β subünitelerine benzer olduğu gösterilmiştir (174, 175). Prolidaz enziminin merkezinde tiyol grubu bulunmakta olup bu grup inhibe edilince enzim aktivitesinin düşmesi, sisteinin prolidaz enziminin aktivitesi için gerekli olduğunu gösterir. Prolidaz enzimi için ideal Ph'nın: 7,6-7,8 ve izoelektronik noktanın pH'sının: 4,4-4,5 bulunmuş olması yapıdaki asidik aminoasitlerin varlığını göstermektedir (176). Enzimin karakteristiği incelendiğinde Dietilaminitil selüloz dizi kromatografisinde prolidazın iki piki görülür (177). Bai Hu ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada 1992 yılında prolidazda her monomer için iki aktif bölgenin bulunduğu saptanmıştır. Bu iki bölgenin substrat spesifikliğı farklılık gösterdiği gibi Mn^{+2} ile preinkübasyon ortamındaki aktivasyonu da farklılık göstermektedir (177).

İnsanda 19. kromozomun kısa kolunda bulunan (19p 13.2 bölgesi) gen tarafından kodlanan prolidaz, C terminalinde prolin veya hidroksiprolin bulunan dipeptidlere özel bir hidrolaz olduğu için kollajen yıkımında önemli rol oynar. Kollajen yıkımı, matriks metalloproteinazların (MMP) aktivasyonu ile başlar, peptidazlar tarafından küçük proteinler ve peptidlere kadar parçalanır. Endopeptidazlar peptit zincirindeki bağları kırarken, ekzopeptidazlar N ve C terminallerinden aminoasit kalıntılarını ayırır. Prolidaz yüksek miktarda prolin içeren prokollajenin yıkımı ve prolinin tekrar kollajen yapımına katılmasında rol oynadığı için bu enzim kollajen metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamağı olarak kabul edilir (178, 179).

Otozomal resesif kalıtılan prolidaz eksikliğinde mental retardasyon, iskelet anomalileri, kendine özgü yüz özellikleri, cilt ülserleri, splenomegali, hematolojik bozukluklar ve kronik enfeksiyonlar görülür (180). Yapılan çalışmalarda serum prolidaz aktivitesi, oksidatif stres, kollajen yapım ve yıkımı ile ilişkilendirilmiştir. Serum prolidaz aktivitesinin metabolik sendrom, diyabetik nefropati, Behçet hastalığı ve kronik hepatitte arttığı, sistemik skleroz, ankilozan spondilit, keratokonus, silikozis, dekompanse siroz, miyeloproliferatif hastalıklarda ve dismatür bebeklerde azaldığı gösterilmiştir (181).

2.2.3. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri

Domuz böbreğı üzerinde 1957 yılında yapılmış çalışmalarda prolidaz enziminin aktivasyonu için gerekli olan Mn^{+2} iyonunun yerine Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} ,

Ag^{+1} , Hg^{+2} , Pb^{+2} ve Pt^{+4} gibi iyonlarının ilavesi ile prolidazın inhibe olduğu gözlemlenirken glutatyonun ise kullanıldığı konsantrasyonlara göre aktivasyona ya da inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur. Ayrıca iyodoasetamin ve p-kloromerküri benzoatın da enzimi inhibe ettiğine değinilmiştir (182). Yapılan başka bir çalışmada ise 1988 yılında Mn^{+2} ve Fe^{+2} iyonlarının enzim aktivitesi üzerine önemli bir etkisi olmadığı, Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Hg^{+2} , Pb^{+2} iyonlarının ise enzimi önemli derecede inhibe ettiği gösterilmiştir (183). Prolidazın substrat analogu olan asetil prolin ve trans-1,2 siklo penta dikarboksilik asit tarafından yarışmacı inhibisyon izlendiği görülmüştür (184).

2.2.4. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi

Kemik, diş ve bağ dokusunun temel iskeletini oluşturan kollajen, inflamasyon ve yara iyileşmesinde görev alır. Kollajenin %33'ü glisin, %20-25'i prolin ve hidroksiprolin, %5-11'i lizin ve hidroksilizin aminoasitlerinden oluşur. Farklı genler tarafından kodlanan ribozomlarda preprokollajen olarak başlayan sentez, sitozolde prokollajene dönüşür, hücre dışı alanda kollajen oluşumu ile sonlanır. Kollajenin 15 tipi bulunmakta olup birçok dokuda fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajenlerden tip I, II, III, V ve XI kollajenler fibriller kollajen olarak adlandırılır. Kollajen, birbiri etrafında sarılarak ip benzeri yapı oluşturan alfa zincirleri olarak isimlendirilen, üç polipeptitten oluşur. Polipeptit yapılarında en küçük aminoasit olan glisin her üç pozisyondan bir bulunmaktadır. Kollajenin hidroksiprolin ve hidroksilizin içermesi diğer birçok proteinden farklı olarak üçlü heliks yapısının dayanıklılığını sağlamada önemlidir. Kollajenin yarı ömrü büyüme, gelişme, yara iyileşmesi ve doku yapımı gibi durumlarda 50 ila 300 gün arasında değişkenlik gösterebilir.

Kollajen yıkımı nötral pH'da aktif olan MMPaz'ların (kollajenazlar), kollajenin amino ucuna yakın bir bölgesine bağlanmasıyla başlar. Kollajenazlar; fibroblast, osteoblast, kondrosit ve endotelial hücrelerden proenzim formunda salınırlar ve plazminle aktive olduktan sonra çapraz bağlı kollajeni parçalayarak iki adet küçük sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Bu küçük moleküller kuvvetli bağlar içermedikleri için proteazlar tarafından kolaylıkla daha küçük peptitler veya serbest aminoasitlere parçalanmaktadır (185, 186). Prolidaz diyet ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajenden aminoasitlerin geri kazanılmasında görevlidir. Prolidaz eksikliğinde çok

miktarda prolin ve hidroksprolinin idrar ile dışarı atılması sonucunda prolin eksikliği oluşur. İminopeptidüri; hiperparatiroidizm, raşitizm ve Paget hastalığı gibi durumlarda olsa da prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda prolidaz eksikliği olan kişilerde prolidaz I enzim aktivitesinin eritrosit, lökosit ve fibroblastlarda çok düşük olduğu gösterilmiştir (187).

Prolidaz, C-ucunda prolin veya hidroksprolin içeren bileşiklerin hidrolizini hızla katalizleyen, prolini yeniden döngüye katan ve yeni protein sentezinde kullanılmasını sağlayan tek enzim olduğundan kollajen turnoverını göstermede spesifitesi yüksektir (177, 188). Prolin ve hidroksprolin kollajen dokudaki aminoasitlerin önemli bir kısmını oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır (189).

2.2.5. Prolin ve Hidroksprolin

İminoasit olarak adlandırılan prolin ve hidroksprolin prolidino halkasına bir hidrojen atomunun eklenmesi ile oluşur ve esansiyel olmayan aminoasitlerdir. Glutamatın halka yapısındaki bir türevi olan bu aminoasit yan zinciri radikal grubun hem amino grubuna hem de α -karbon grubuna bağlanarak siklik bir yapıya yol açması yönünden diğer aminoasitlerden ayrılır. Prolinin siklik yapısı polipeptid omurganın yapısal yönlerini sınırlamasının yanında ikinci bir sonucu hiçbir fonksiyonel grup içermemesidir. Bu durumda hidrojen bağına veya peptid bir bağına stabilizasyonuna katılamaz. Bunun sonucunda prolin α -heliks ve β -tabakalı sekonder yapılarıyla uyum göstermeyen tek aminoasittir. Protein yapısındaki peptide bağlı prolinin hidrokpsillenmesi ile hidroksprolin oluşmaktadır (176).

2.2.6. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi

İlk olarak 1968 yılında Goadma tarafından tanımlanmış olan prolidaz eksikliği, insidansı 1 milyon doğumda 1-2 olan, otozomal resesif geçişli nadir görülen bir metabolik bozukluktur (174, 190). Hastaların en sık görülen belirtileri kronik bacak ülseri, mental retardasyon, kendine özgü bir yüz görünümü ve fazla miktarda iminodipeptidüri olup bunlar dışında sinüzit, otitis media, splenomegali, anemi ve gama globulinlerin artması gibi bozukluklara da rastlanmaktadır (186, 190). Prolidaz eksikliğinde idrarla günlük 1-6

gr kadar izole prolin kaybı olup diğer aminoasitlerin kaybı eser miktardadır (186). Bu kişilerde prolidaz seviyesi sağlıklı kontrollere oranla yaklaşık %50 daha düşük bulunmuştur (174). Tanı için eritrosit, lökosit ve deri fibroblast kültüründe prolidaz aktivite ölçümü yapılabildiği gibi idrarla atılan iminodipeptidlerin ölçümü de kullanılabilir (171).

Prolidaz eksikliği için kesin ve etkin bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Prolinin diyetle eklenmesi veya normal prolidaz aktivitesi içeren eritrositlerin hastalara transfüzyonu cilt belirtilerinde iyileşmeye sebep olmazken, günlük topikal uygulanan L-prolin ve glisin ayak ülserlerinde düzelmeye, diyetle eklenen Mn^{+2} ve askorbik asitin (C vitamini) ise hem cilt lezyonlarında iyileşmeye, hem de iminodipeptidüri' de azalmaya sebep olmaktadır (174).

Yürütülen çalışmalar kalıtsal hastalık olan miyotonik distrofi ile prolidaz geni'ndeki bir patolojinin ilişkili olduğunu göstermiştir. Yapılan diğer çalışmalarda diyabetes mellitus, siroz ve sistemik skleroderma gibi hastalıklarda serum prolidaz enzim aktivitesinin oldukça düşük olduğu saptanmıştır (191). Bunun dışında birçok hastalığın prolidaz enzim aktivitesi ile ilişkisi incelenmiş olup bu çalışmaların daha geniş hasta gruplarıyla yapılan farklı çalışmalarla desteklenmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir.

Türkiyede yapılan bir çalışmada *HP* enfekte ülser olmayan dispeptik hastalarda, *HP* negatif dispeptik hastalar ve sağlıklı gruba göre prolidaz, toplam oksidatif durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) daha yüksek, total antioksidan kapasitesi (TAOK) anlamlı derecede daha düşük bulunmuş (8). Doğu Hindistan'da 238 hasta ile yapılan bir çalışmada *HP* pozitif olan hastalarda ortalama serum prolidaz enzim aktivitesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (192). *HP* enfeksiyonu olan hastalarda oksidatif stresin arttığı ve serum prolidaz aktivitesinin artmasının bununla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle serum prolidaz aktivitesi, ülser olmayan dispepsi semptomları olan hastalarda *HP* enfeksiyonu için biyobelirteç olarak kullanılabilir (192). *HP* enfeksiyonu genellikle aktif kronik enflamasyonla sonuçlanır ve mide mukozası hasarı ve epitel remodelingine yol açar (1, 193). *HP* enfeksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan kronik enflamasyon, nihayetinde mide mukozasının geri dönüşsüz bozulmasına ve fibrozisine yol açar (194). *HP* enfeksiyonunun, mide mukozasında oksidatif strese yol açması ROS ilişkili olduğu hem doku hem de plazma örneklerinde gösterilmiştir (195-197). Artmış oksidatif stres, gastroduodenal mukozal inflamasyon,

peptik ülser hastalığı ve hatta muhtemelen mide kanserinin patogeneğinde önemli bir rol oynar (7). *HP* enfeksiyonunun, oksidatif stresi arttırarak gastrik mukozal inflamasyona neden olduğu düşünölmektedir (7). Mide enflamasyonu, fibrotik süreçlerle ilişkili olan ve mide mukozal bezlerinin yerini kollajen liflerin alması ile karakterize mide mukozasının atrofisine yol açabilir (198). Ek olarak, ROS fibroblast hücrelerinde hücre büyümesini uyardığı gösterilmiştir (199). Bu nedenle, artan serum prolidaz aktivitesinin oksidatif stres ile artmış korelasyonu kısmen fibroblastların ROS aracılı hücre büyümesini yansıtabilir.

Prolidaz enzim aktivitesi çeşitli bozukluklarda araştırılmıştır. Kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde, özellikle fibrozisin erken evresinde serum prolidaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir ve fibrotik süreçleri değerlendirmede faydalı olabileceği öne sürölmüştür (189). Türkiye'den yapılan bir çalışmada serum prolidaz enzim aktivitesinin, non alkolik steatohepatit (NASH)'li hastalarda kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (200). Pankreas kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri, evre 1 endometriyum kanseri, mide kanseri ve over kanseri gibi bazı kanserlerde serum prolidaz aktivitesi yüksek saptanmıştır (201-203).

Skleroderma hastalarında tespit edilmiş düşük serum prolidaz aktivitesi düzeyleri, kollajen turnoverinin azalmış olması, sentezin artıp yıkımın azalmasından kaynaklı olabilir. Çelik ve arkadaşları insan karaciğerinde sirozun gelişimiyle kollajen metabolizmasının değiştiğini, siroz hastalarında serum prolidaz enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğünü saptamışlardır (191). Stanfliet ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer biyopsisi yapılan vakalarda karaciğer fibrozis varlığı artmış serum prolidaz aktivitesi ile ilişki bulunmuştur (204). Güven ve arkadaşları sedef hastalarında serum prolidaz enzim aktivitesini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Sedef hastalarında bulunan serum prolidaz aktivitesi yüksekliğinin fibroblastlardaki kollajen sentezi ile ilişkili olabileceği düşünölmüştür (205). Romatolojik hastalıklarda da yapılmış bazı çalışmalarda serum prolidaz aktivitesi düzeyleri araştırılmıştır. Uçar ve arkadaşları ankilozan spondilit ve romatoid artrit tanılı hastalarda sağlıklı kişilere göre serum prolidaz aktivitesi düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Bu sonucun her iki romatolojik hastalığa eşlik eden azalmış fiziksel fonksiyonlarla ilişkili olduğu düşünölmüş (206). Yapılan bir diğer çalışmada gonartrozu olan hastalarda serum prolidaz enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiş. Yapılan

bu çalışmada prolidaz enzim aktivitesiyle total peroksit ve oksidatif stres arasında negatif korelasyon, serum TAOK ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Azalmış kollajen metabolizması oksidatif strese neden olup hastalığın etyopatogenezinde ve progresyonunda rol alabilir (207).

Yapılan çalışmalarda kollajen yıkımı ve turnoverinin arttığı durumlarda prolidaz enzim aktivitesinin de arttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla oksidatif stresin neden olduğu kronik gastrik inflamasyon sonrasında gelişen gastrik atrofi nedeniyle kollajen birikimi artabilir. Bunun sonucunda ise serum prolidaz aktivitesinde artış olabilir. Böylelikle invaziv olmayan yöntemle endoskopi yapılmasına gerek kalmadan hastaların atrofi, metaplazi, kronik inflamasyon ve *HP* hakkında fikir verip vermeyeceğinin araştırılması bu çalışmada amaçlanmıştır. Literatürde, bu konu ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle biz de bu çalışmada dispeptik yakınması olan ve nonülser dispepsi tespit edilen *HP* enfeksiyonu mevcut hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum prolidaz enzim aktivitesini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 1 Ocak 2019-30 Haziran 2019 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmaları nedeniyle başvuran üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalar dahil edildi. Hastalara ve ailelerine çalışma hakkında, yazılı ve sözlü olarak bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmak için gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onam formu imzalayan 146 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız için Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.10.2018 tarihinde 2018-188 karar numarası ile onay alınmıştır.

Dispeptik yakınmaları nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan, endoskopide mide veya duodenum ülseri olmayan ve antrum-korpusstan biyopsi alınan hastaların yaş, cinsiyet, kilo, kronik hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar gibi verileri kayıt altına alındı.

Alkol veya sigara kullananlar, obezler (VKİ 30'un üzeri), intravenöz ilaç bağımlıları, gebe olanlar, son 1 ay içinde antioksidan ilaç kullananlar, balık yağı kullananlar, daha önce *HP* enfeksiyonu tedavisi alanlar, son 4 hafta içerisinde PPI, H₂ reseptör antagonisti kullananlar, aktif enfeksiyonu olanlar, diyabeti olanlar, hipertansiyonu olanlar, kronik karaciğer/böbrek hastalığı olanlar, malignite öyküsü olanlar, kardiyopulmoner hastalığı olanlar ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Kullanılan Gereçler

Otoklav, inkübatörler, santrifüj, mikrosantrifüj, manyetik karıştırıcı, hassas terazi, pH metre, buzdolabı, -20 ve -80 °C'lik derin dondurucular, vorteks, çalkalayıcı, farklı boyutlarda tüpler, enjektörler, pastör pipetleri, otomatik pipetler, otomatik pipet uçları,

güç kaynağı, pastör fırını, endorph tüpler, spektrofotometre, buz makinesi, mikrodalga fırın, distile su cihazı ve etüv.

3.2. Yöntemler

Dispepsi ile başvuran hastalara 10 saatlik katı ve sıvı yasağını takiben endoskopilerin tamamı deneyimli 2 gastroenterolog tarafından yapıldı. Sedasyonsuz yapılan endoskopik inceleme sırasında peptik ülser izlenmeyen hastalardan mide antrumundan ve korpustan biyopsi örnekleri alındı. Örnekler 0,5 mL Holland solüsyonu (distile su, formalin, asetik asit, pikrik asit, bakır asetat) içeren tüplerde laboratuvara gönderildi. Hastaların endoskopik biyopsileri hastanemizin Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. İncelemede Sydney Sınıflaması sistemi kullanıldı. Bu sınıflamada *HP* yoğunluğu, nötrofil aktivitesi, inflamasyon şiddeti, atrofi ve intestinal metaplazi gibi parametreler yer almakta olup negatif, 1, 2 ve 3 pozitif olacak şekilde sınıflandırıldı. Alınan biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde *HP* saptananlar hasta grup, *HP* negatif olarak tespit edilenler ise kontrol grup olacak şekilde sınıflandırıldı.

Çalışmada; gruplar arasındaki yaş, cinsiyet, açlık kan glukozu üre, kreatinin, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Hemoglobin (HB), Hemotokrit (HTC), Ortalama eritrosit hacmi (MCV), Ortalama eritrosit konsantrasyonu (MCH), Beyaz küre (WBC), Platelet (PLT), Ortalama platelet hacmi (MPV), Platelet yüzdesi (PCT), gibi parametreler ile prolidaz enzim aktivitesi ölçüldü. Kullanılan parametreler hastaların polikliniğe başvuru esnasında yapılan tetkikler ve bu sırada alınan kandan arta kalan serumlardan elde edildi. Arta kalan serumlar prolidaz enzim aktivitesi ölçümü için santrifüj edildikten sonra çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Ülkemiz gibi klaritromisin direncinin yüksek olduğu bir toplumda bizmut içeren 4'lü tedaviler ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Biz de çalışmada klasik bizmut içeren 4'lü rejimden farklı olarak daha az yan etki ve benzer eradikasyon oranları gösterilmiş olan tetrasiklin yerine amoksisilin kullanılarak hasta uyumunu arttırmayı amaçladık. *HP* pozitif olan hastalara rutin pratiğimizde uyguladığımız 14 günlük bizmut içeren (amoksisilin 1000 mg 2x1 + metronidazol 500 mg 4x1 + PPI 2x1 + bizmut subsalisilat 262 mg 2x2) 4'lü tedavi verildi. Hastalara tedavi sonrasında başka bir antibiyotik ya da PPI kullanmaması belirtildi. Tedavi sonrası kontrolde 4 hafta PPI ve antibiyotik

kullanmayan hastalarda dışkıda *HP* antijen testi yapıldı ve prolidaz enzim aktivitesi ölçümü için serum örneği alınıp santrifüj edildikten sonra çalışma gününe kadar -80 °C’de saklandı. Çalışma günü çözdürülen serum örnekleri tekrar santrifüj edildi. Santrifüj edilen 100 µL serum ile 100 µL distile su karıştırılıp bu karışımdan 25 µL alınarak 75 µL ön inkübasyon solüsyonu (1 mmol/L GSH, 50 mmol/L MnCl₂ içeren pH:7’de 50 mmol/L Tris HCl tampon) ile 37 °C’de 30 dakika inkübe edilmiştir. Karışıma 144 mmol/L Gly-Pro içeren ön inkübasyon çözeltisinden (pH 7,8) 100 µL eklenip 37 °C’de 5 dakika inkübe edilmiştir. Tepkimeyi durdurmak için üzerine 1 mL glasiyal asetik asit eklenmiştir. Karışım üzerine 300 µL Tris HCl tamponu (pH 7,8) ve 1 mL ninhidrin solüsyonu (0,5 mol/ L’lik ortofosforik asit içersinde 3 g/dL olacak şekilde ninhidrin eritilir) eklenmiş ve karışım 90 °C’de 20 dakika bekletilmiştir. Buz banyosunda soğutulduktan sonra zaman kaybetmeden spektrofotometrede 515 nm’deki absorbanlar substratın katılmadığı örnek körüne karşı okutulmuştur. Ölçülen prolin konsantrasyonları standart olarak kullanılan 5 mg/ dL’lik L-prolin ile karşılaştırılarak prolidaz enzim aktivitesi, 1 dakikada oluşturan U/ L prolin cinsinden hesaplanmıştır. Yöntemin gün içi ve günler arası % varyasyon katsayıları % 10’un altında bulunmuştur (208).

3.3. İstatistiksel Analizler

Araştırmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Version 22,0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA, Lisans Hitit Üniversitesi) ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini Kolmogorov Smirnov veya Shapiro Wilks testi ile analiz yapıldı. Normal dağılan sürekli değişkenleri ortalama±standart sapmayla, normal dağılmayan sürekli değişkenleri ise median (25-75. Çeyreklik) ile gösterildi. Normal dağılan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasını Oneway ANOVA, Tukey HSD ve Student’s *t*-testleriyle, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasını ise Kruskal Wallis Varyans analizi ve Mann Whitney U testleriyle yapıldı. Aynı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum prolidaz enzim aktivitesinin karşılaştırılması için grupların normal dağılım gösterip göstermemesine göre bağımlı gruplarda *t*-testi ya da Wilcoxon testi kullanıldı. Serum prolidaz enzim aktivitesinin *HP* pozitifliğini tahmindeki gücünü belirlemek için ROC analizi yapıldı. Normal dağılım gösteren gruplarda korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım

göstermeyen gruplarda ise korelasyon analizleri için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.



4. BULGULAR

Dispeptik yakınmaları nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan, endoskopide mide veya duodenum ülseri olmayan ve antrum-korpusstan biyopsi alınan 146 hasta çalışmaya dahil edildi. Yapılan endoskopik biopsilerde 63 (%43,2) hastada *HP* negatif saptanırken 83 (%56,8) hastada *HP* pozitif saptandı. *HP* pozitif olan bu hastalara bizmut içeren 4'lü tedavi verildikten sonra 12 hasta tedavi uyumsuzluğu ve takiplere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı ve sonuç olarak 134 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların bazı sosyo-demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmekte olup, tüm hastaların yaş ortalaması $43,50 \pm 14,0$ iken, hasta grupta $42,10 \pm 12,7$ ve kontrol grubunda $45,0 \pm 14,5$ idi. Hastaların 97'si (%72,4) kadın, 37'si (%27,6) erkek idi. Hasta grupta hastaların 55'i (%77,5) kadın, 16'sı (%22,5) erkek; kontrol grupta hastaların 42'si (%66,7) kadın, 21'i (%33,3) erkekti. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$). Bazal laboratuvar değerleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$). Tüm hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı Tablo 7'de verildi. Serum prolidaz enzim aktivitesi hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (Şekil 2) ($P = 0,002$). Serum prolidaz aktivitesi en yüksek tedavi sonrası grupta, en düşük kontrol grubunda tespit edildi. Diğer laboratuvar sonuçlarının gruplara göre dağılımı Tablo 8'de verildi.

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	P
Örnek sayısı (n)	71	63	
Cinsiyet (K/E,n)	55/16	42/21	0,429
Yaş (Ortalama\pmSD)	$42,10 \pm 12,7$	$45,0 \pm 14,5$	0,225

Eradikasyon tedavisi bittikten sonra 4 hafta antibiyotik ve PPI kullanmayan 73 hastaya gaitada *HP* antijen testi bakıldı ve bunlardan 69'u negatif 4'ü pozitif olarak saptandı. Tedavi sonrası gaitada *HP* antijen testi pozitif olan hastalar levofloksasin-

amoksisilin-PPİ içeren 3 lü tedavi rejimi verildi. Levofloksasin içeren 3 lü tedavi rejimi sonrası 2 hastada gaita *HP* antijen testi pozitif olduğu için kültür yapılmak üzere tekrar endoskopi planlandı. Hasta grupta *HP* eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası serum prolidaz aktivitesi arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P= 0,076$).

Tablo 7. Tüm hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı

	Ortalama	Standart sapma	%25	%75
SPEA ($\mu\text{mol/L}$)	1224,31	425,982	872,99	1490,28
Üre (mg/dL)	27,30	7,403	22,00	32,75
Kreatinin (mg/dL)	0,72	0,491	0,60	0,80
Sodyum (mmol/L)	140,18	2,093	139,00	142,00
Potasyum (mmol/L)	4,369	0,3357	4,100	4,600
AST (U/L)	22,09	21,154	17,00	23,00
ALT (U/L)	24,95	52,703	13,00	23,00
INR	0,97	0,05	0,94	1,02
WBC ($10^9/\text{L}$)	6,978	1,9062	5,780	7,870
HB (g/dL)	13,407	1,5708	12,400	14,400
HTC (%)	40,33	3,734	38,00	42,80
MCV (fL)	83,12	5,689	80,20	86,85
RDW (%)	13,992	1,7245	13,000	14,200
PLT ($10^9/\text{L}$)	271,54	68,353	220,00	306,00
MPV (fL)	10,566	0,9697	9,700	11,300
PCT (%)	0,2853	0,06625	0,2400	0,3200
PDW	12,78	2,130	11,20	14,03
Nötrofil ($10^9/\text{L}$)	4093,64	1564,355	3067,50	4760,00
Lenfosit ($10^9/\text{L}$)	2238,26	616,254	1750,00	2537,50
Monosit ($10^9/\text{L}$)	493,48	175,834	362,50	597,50
Eozinofil ($10^9/\text{L}$)	134,02	118,295	60,00	180,00
Bazofil ($10^9/\text{L}$)	28,86	16,971	20,00	40,00

SPEA: Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi, AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, INR: Uluslararası düzeltme oranı, WBC: Beyaz küre, HB: Hemoglobin, HTC: Hemotokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet, MPV: Ortalama platelet hacmi, PCT: Platelet yüzdesi, PDW: trombosit dağılım genişliği

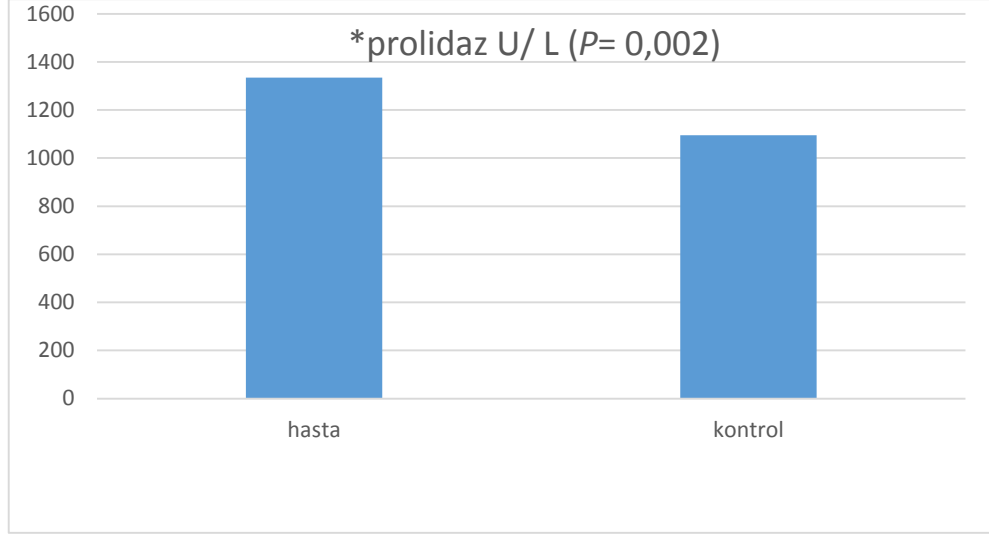
Serum prolidaz enzim aktivitesi ile diğer laboratuvar parametreleri ve yaş arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon

saptanmadı. Endoskopik olarak alınan biyopsilerde; inflamasyon hastaların 6'sında (%4,5) yok, 43'ünde (%32,1) hafif, 46'sında (%34,3) orta, 39'unda (%29,1) şiddetliydi. Nötrofil aktivasyonu hastaların 55'inde (%41,0) yok, 34'ünde (%25,4) hafif, 24'ünde (%17,9) orta, 21'inde (%15,7) şiddetliydi.

Tablo 8. Gruplar arasında laboratuvar sonuçlarının dağılımı ve karşılaştırılması

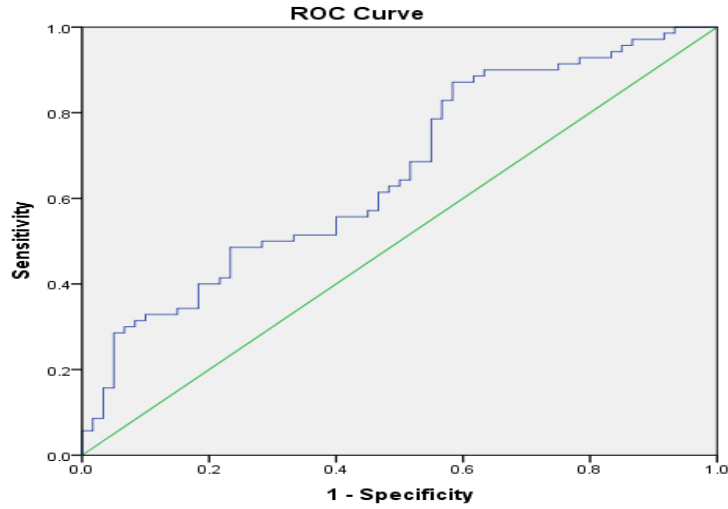
	<i>Helicobacter pylori</i> negatif		<i>Helicobacter pylori</i> pozitif		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	P
SPEA (U/L)	1095,64	360,206	1334,60	448,969	0,002
Üre (mg/dL)	27,51	7,383	27,12	7,471	0,762
Kreatinin (mg/dL)	0,78	0,690	0,67	0,156	0,203
Sodyum (mmol/L)	140,29	2,310	40,09	1,884	0,591
Potasyum (mmol/L)	4,400	0,3317	4,341	0,3393	0,311
AST (U/L)	23,98	30,082	20,36	5,536	0,350
ALT (U/L)	27,56	74,856	22,57	15,165	0,605
WBC (10⁹/L)	6,754	1,8091	7,178	1,9811	0,203
HB (g/dL)	13,405	1,5850	13,409	1,5696	0,989
PLT (10⁹/L)	268,76	70,115	274,07	67,117	0,658
Nötrofil (10⁹/L)	3904,76	1396,979	4266,09	1694,666	0,182
Lenfosit (10⁹/L)	2240,32	648,004	2236,38	590,548	0,971

SPEA: Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi, AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, WBC: Beyaz küre, HB: Hemoglobin, PLT: Platelet, SS: Standart sapma



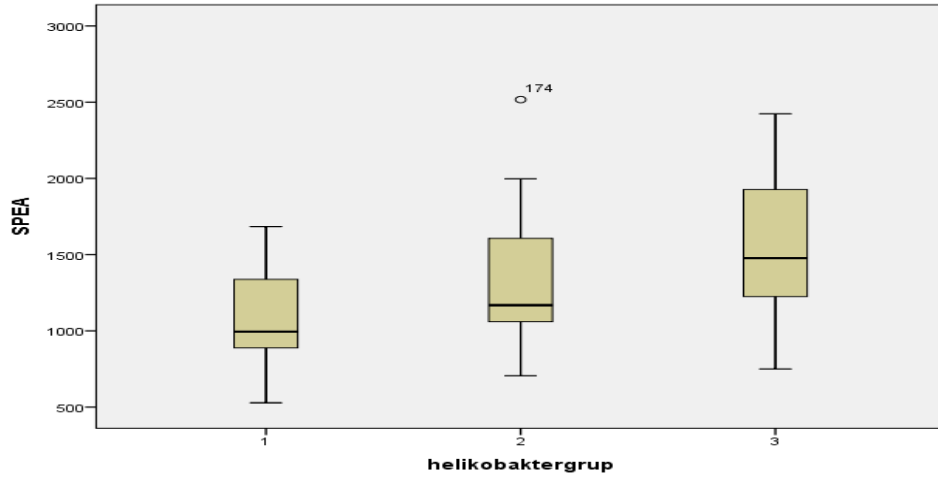
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda serum prolidaz aktivitesi ortalamaları

Helicobacter Pylori tanısında uygun prolidaz seviyesinin saptanması için ROC analizi yapıldı. Serum prolidaz aktivitesi için cutoff değeri 886,95 $\mu\text{mol/ L}$ olarak belirlendiğinde *HP* enfeksiyonunu ayırt etmede Serum prolidaz aktivitesinin özgüllüğü %41,7, duyarlılığı %87,1, negatif prediktif değeri (NPV) %73,5 ve pozitif prediktif değeri (PPV) %62 olarak bulundu. Serum prolidaz aktivitesinin *HP* tanısındaki ROC eğrisi sonucu Şekil 3’de verildi (AUC= 0,659 $P= 0,002$).

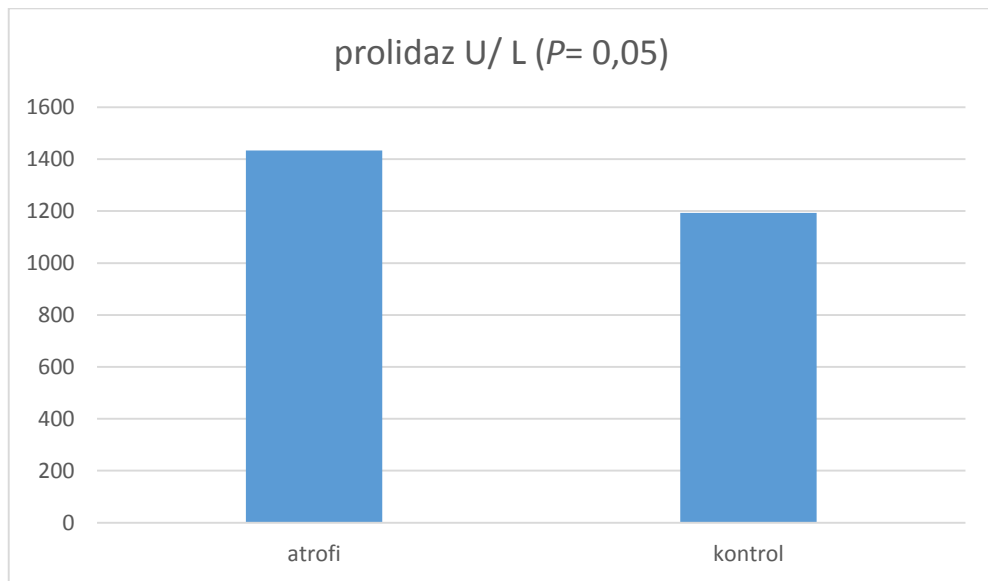


Şekil 3. Serum prolidaz aktivitesinin *HP* tanısı için ROC eğrisi (AUC= 0,659 $P= 0,002$).

Helicobacter Pylori şiddeti hastaların 27'sinde (%20,1) hafif, 23'ünde (%17,2) orta, 22'sinde (%16,4) şiddetliydi. *HP* şiddeti ile serum prolidaz enzim aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Şekil 4)($P < 0,01$). Metaplazi hastaların 121'inde (%90,3) yokken, 13'ünde (%9,7) vardı. Metaplazi saptanan hastalar ile metaplazi saptanmayanlar arasında serum prolidaz aktivitesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($P = 0,394$). Atrofi hastaların 117'sinde (%87,3) yokken, 17'sinde (%12,7) mevcuttu. Atrofi saptanan hastalarda atrofi saptanmayanlara göre serum prolidaz aktivitesi daha yüksek saptandı (Şekil 5) ($P = 0,05$).



Şekil 4. *HP* şiddeti ile prolidaz arasındaki ilişki (1, 2 ve 3 değerleri *HP* şiddetini göstermektedir) SPEA: Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi ($P < 0,01$).



Şekil 5. Atrofi olan ve olmayan hasta grubunda serum prolidaz aktivitesi seviyeleri

5. TARTIŞMA

Helicobacter pylori, ilk olarak Marshall ve Warren tarafından 1982'de kronik gastritli bir hastanın gastrik mukoza örneğinden yapılan kültürde üretilmiştir. *HP* enfeksiyonu hem sebep olduğu ciddi hastalıklar hem de prevalansının yüksek olması nedeniyle dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayla enfektedir. *HP*, mide mukozasında mide epitelini üzerine yerleştikten sonra, nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositler tarafından gastrik mukozanın infiltrasyonunu tetikler. İmmün sistem hastaların çoğunda akut evrede *HP*'yi ortadan kaldıramadığı için enfeksiyon kronikleşir, mide mukoza hasarı ve epitel remodelingine yol açar (1,193, 209). Bu enfeksiyon, atrofik gastrit, metaplazi ve fibroze ilerleyebilecek kronik aktif gastrit ile sonuçlanır (210). *HP* enfeksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan kronik inflamasyon, mide mukoza tabakasında geri dönüşümsüz bozulmaya ve fibroze yol açar (194). Artmış oksidatif stres; gastroduodenal mukozal inflamasyon, peptik ülser hastalığı ve mide kanserinin patogeneğinde önemli rol oynar (7).

Bağ doku iskeletinin temelini oluşturan protein yapıdaki kollajen; inflamasyon, hücrelerin hareketi ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Kollajenin yapısındaki aminoasitlerin önemli bir kısmı prolin ve hidroksprolinden oluşmaktadır. Prolidaz kollajen yapısındaki prolin aminoasidinin glisil ile yaptığı peptid bağını yıkan tek enzim olduğu için prolidaz enzim aktivitesi kollajen turnover hızı ile direkt olarak ilişkili olup kollajen turnover hızlandığında artar (211). Prolidaz, kollajen metabolizması, büyüme faktörleri ve transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde yer alarak yara iyileşmesi, inflamasyon ve anjiyogenez gibi çok sayıda patofizyolojik süreçte görev almaktadır (212).

Butterworth ve arkadaşları tarafından prolidaz eksikliği olan kişilerde deri fibroblast kültürlerinde ve kan hücrelerinde prolidaz I aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (187). Yapılan başka bir çalışmada kronik etanol, CCl₄ uygulanan ve selenyum verilen farelerin karaciğerlerinde prolidaz aktivitesinin kontrollere oranla daha yüksek olduğunu

bulmuştur (213, 214). Çalışmalarda prolidaz aktivitesinin birçok dokuda bulunduğu belirlenmiştir (215, 216).

Yapılan çalışmalarda serum prolidaz enzim aktivitesinin kemik yapım ve yıkımının bir belirteci olabileceği tespit edilmiş ve kemik hastalıklarında serum prolidaz aktivitesinin düşük olduğu belirtilmiştir (217, 218). Yine başka bir çalışmada gonartroz olan hastalarda serum prolidaz enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığı saptanmıştır (207). Gencer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan 30 hastanın serum prolidaz enzim aktivitesi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında enzim aktivitesinin belirgin düzeyde düşük olmasının azalmış kollojen döngüsünün bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (219). Diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada serum prolidaz enzim aktivitesinin diyabetik hastalarda sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (191). Hipertansiyon tanılı bireylerde yapılan çalışmada sol ventrikül hipertrofisinden bağımsız olarak hipertansiyon ile serum prolidaz enzim aktivitesi arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (220). Bu ilişkinin hipertansiyonda artan oksidatif strese bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çelik ve arkadaşları siroz hastalarında serum prolidaz enzim aktivitesinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunduğunu ve insan karaciğerinde sirozun gelişimiyle kollajen turnoverının değiştiğini ve prolidaz aktivitesinin sirozda kollajen turnoverının bozukluklarını yansıtabileceğini ortaya koymuşlardır (191). Hepatit B ile enfekte hastalarda yapılan çalışmada inaktif Hepatit B virüsü taşıyıcıları ve aktif Kronik Hepatit B hastalarında serum prolidazı ile fibrozis evresi ve histolojik aktivite indeksi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (221).

Yapılan bir diğer çalışmada serum prolidaz enzim aktivitesi Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grup arasında karşılaştırılmış ve Behçet hastalarında serum prolidaz aktivitesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde serum prolidaz aktivitesi karşılaştırılmış ve AAA olanlarda serum prolidaz aktivitesi yüksek saptanmıştır (222). Oono ve arkadaşları kronik yaraların iyileşme sürecinde prolidaz aktivitesinin yara yerinden alınan sıvı örneklerinde arttığını bildirmişlerdir (223). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kronik yarası olan hastalarda uygulanan hiperbarik oksijen tedavisinden sonra serum ve doku örneklerinde prolidaz aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (224).

Akut enfeksiyon durumlarında serum prolidaz enzim aktivite düzeyine bakılan bir çalışmada 29 pulmoner tüberküloz vakası ve 32 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda ortalama serum prolidaz enzim aktivitesi düzeyinin kaviter tüberkülozlu hastalarda, kavite olmayan tüberkülozlu hastalara oranla daha yüksek olduğu saptanmış ve prolidaz aktivite düzeyindeki bu artışın doku bozulması, Ig düzeyi, kompleman düzeyi ve fibroblastik aktivitedeki artışa bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada pulmoner tüberkülozlu hastalarda serum prolidaz enzim aktivitesinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek çıkması pulmoner tüberkülozda artan inflamasyonla ilişkilendirilmiş ve serum prolidaz enzim aktivitesi ile trombosit sayısı, c-reaktif protein ve sedimentasyon gibi akut faz reaktanları olarak bilinen parametreler arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir. Pulmoner tüberküloz hastalarında hem akut hem de kronik inflamasyon süreci olduğundan kollajen yıkımının inflamasyona yanıt olarak arttığı belirtilmiştir. Bu nedenle serum prolidaz enzim aktivitesinin akut faz reaktanı olarak kullanılabilmesi önerilmiştir (225). Yapılan bir başka çalışmada brusellozlu hasta grubunda serum prolidaz enzim aktivitesi değerleri ile sağlıklı kontrol grubunun serum prolidaz enzim aktivitesi karşılaştırılmış ve hasta grubunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu bize brusellozun kollajen turnoverını hızlandırdığını ve bundan dolayı da prolidaz aktivitesini arttırdığını göstermektedir (226).

Biz bu çalışmamızda polikliniğimize dispeptik şikayetlerle başvuran endoskopide ülser saptanmayan ve mide biyopsisi alınmış, eş zamanlı rutin laboratuvar tetkikleri çalışılmış 146 hastanın biyopsi sonuçlarının Sydney Sınıflaması sistemi ile serum prolidaz enzim aktivitesi arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Serum prolidaz aktivitesine ek olarak diğer rutin laboratuvar tetkiklerini, belirlediğimiz iki grup arasında karşılaştırdık. Biz çalışmamızda serum prolidaz aktivitesinin *HP* pozitif grupta *HP* negatif gruba kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemledik. Serum prolidaz aktivitesi ve *HP* enfeksiyonu ilişkisi ile ilgili bulgularımız Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki bulgularla benzerdi. Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *HP* pozitif olgularda *HP* negatif olgulara kıyasla serum prolidaz aktivitesinde anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir (8). Prolidaz enzim aktivitesinin TOS düzeyi ve OSI değeri ile pozitif korelasyon, TAOK seviyesi ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Oksidatif stresle ilgili bulguları önceki çalışmalarla uyumlu saptanmış ve *HP* enfeksiyonuna sekonder oksidatif stresin artmasının gastrik mukozal inflamasyona neden olduğu ileri

sürülmüştür (7, 195-197). Mide mukozasının inflamasyonu, fibrotik süreçlerle ilişkili olan ve mide mukoza bezlerinin kollajen lifleri ile yer değiştirmesiyle karakterize mide mukozal atrofisine yol açabilir (198). Bahsi geçen çalışmada gözlemlenen *HP* enfekte hastalardaki artmış serum prolidaz aktivitesinin *HP* enfeksiyonunda fibrotik süreçlerin bir göstergesi olarak kullanılabilmesi yazarlarca düşünülmüştür (219). Bizim çalışmamızda da serum prolidaz aktivitesi hasta grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ($P= 0,002$). *HP* şiddeti ile prolidaz enzim aktivitesi arasında pozitif korelasyon olması da bu teoriyi desteklemektedir. *HP* enfeksiyonundaki serum prolidaz enzim aktivitesi yüksekliğinin olası mekanizmaları; oksidatif stresin artması, *HP*'nin kollajen doku hasarına neden olması, kollajen yıkım ve yeniden yapımının hızlanmış olması ve mide mukoza bezlerinde atrofi gelişmesi olabileceğini düşünmekteyiz. İlerde yapılacak *in vitro* çalışmalarda prolidaz enzim aktivitesi yüksekliğinin kesin nedeni gösterilebilirse prolidaz enzim aktivitesinin *HP* patogenezindeki yeri net olarak anlaşılabilir. Bu sayede prolidaz enzim aktivitesini etkileyen eser elementler ve ilaçlar kullanılarak *HP* tedavi başarısı artırılabilir.

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tanısında çok sayıda invaziv ve invaziv olmayan yöntem kullanılsa da duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, ucuz, kolay uygulanabilen, hemen sonuç veren ve minimal invaziv olan ideal bir yöntem hala yoktur. Bizim çalışmamızdaki prolidaz aktivitesinin *HP* enfeksiyonu tanısındaki duyarlılığı %87,1 ve NPV %73,5 olarak saptanmıştır. Serum prolidaz enzim aktivitesinin ölçümünün kolay uygulanabilir olması ve enzim aktivitesinin sağlıklı erişkinler arasında büyük varyasyonlar göstermemesi prolidaz enziminin *HP* enfeksiyonunun varlığının gösterilmesinde, vakalarda kollajen doku hasarı ve atrofinin varlığının değerlendirilmesinde kullanılabilmesi düşünülmektedir. Böylece gerek *HP*'nin erken kontrol altına alınması gerekse atrofi gibi komplikasyonları hakkında fikir edinilebilmesi açısından uygulanabilir bir test olarak prolidaz enzim aktivitesinin tarama testi olarak değerlendirilebileceği kanaatindeyiz.

Helicobacter pylori tedavisinden 4 hafta sonra bakılan prolidaz enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı. Yaptığımız detaylı araştırmaya rağmen *HP* enfeksiyonunda eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrasının karşılaştırıldığı prolidaz enzim aktivitesi ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bu yönüyle çalışmamız literatürde ilk olma özelliğindedir. Tedavi sonrası 4. haftada prolidaz

enzim aktivitesinde beklenen azalmanın olmaması prolidaz enzim aktivitesi ölçümünün tedaviye yanıt değerlendirmesi için kullanılamayacağını göstermektedir. Dört hafta sonrasında prolidaz aktivitesinde düşüş olmamasının nedeni hücresel düzeyde yenilenmenin devam etmesi olabilir. Tedavi sonrasında daha uzun süre beklenerek prolidaz enzim aktivitesi ölçülmesi şeklinde düzenlenen çalışmalarla prolidaz aktivitesinde azalma saptanması durumunda serum prolidaz enzim aktivitesinin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabileceğini ortaya konabilir. Tedavi sonrası prolidaz enzim aktivitesinde beklenen azalmanın olmamasının diğer bir olası nedeni antibiyotiklerin prolidaz enzim aktivitesi üzerindeki etkileri olabilir. Ancak bu düşüncüyü destekleyen, tedavide kullandığımız ilaçların prolidaz aktivitesi üzerine etkisini gösteren herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Atrofik gastrit mide iç yüzeyini örten mukoza tabakasının, epitel hücrelerinin ve salgı bezlerinin kaybı ile seyreden ve bunların yerini kollajen dokunun aldığı bir durumdur. Bizim yaptığımız çalışmada atrofi hastalarda serum prolidaz aktivitesi atrofi olmayan gruba göre yüksek saptanmıştır. Yapılan literatür taramasında atrofi ve prolidaz arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışmaya ulaşılamadı. Yaptığımız çalışmada serum prolidaz aktivitesinin *HP* enfeksiyonundan bağımsız olarak atrofi olan grupta yüksek saptanmasının nedeninin mide mukozal bezlerinin kollajen lifleri ile yer değiştirmesi olduğu düşünüldü.

İntestinal metaplazi mide mukoza epitelinin intestinal tip epitelle yer değiştirmesidir. İntestinal metaplazi sıklıkla inflamasyon ve atrofik gastrit zemininde gelişmesine rağmen çalışmamızda serum prolidaz aktivitesi ile intestinal metaplazi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Beklenen serum prolidaz aktivitesi artışının saptanmamasının nedeni metaplazili hasta sayısının azlığı olabilir. Ayrıca metaplazinin daha lokal tutulumlu olabilmesi nedeniyle serum prolidaz aktivitesinde anlamlı yüksekliğe ulaşılmamış olabilir. Serum prolidaz aktivitesi ile intestinal metaplazi arasındaki ilişkiyi net anlayabilmek için daha çok intestinal metaplazili hasta içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda nonülser dispepsili hastalardan 83'ünde (%56,8) *HP* pozitif saptandı. Türkiye'deki diğer çalışmalarda bu oran yaklaşık %50-65 civarında saptanmıştır (227, 228). Hastalarda ülser olmamasına rağmen bu kadar yüksek bir *HP* oranının saptanması non ülser dispepsili hastalarda *HP* enfeksiyonunun yerinin daha

ayrıntılı çalışmalarla araştırılması gerektiğini göstermektedir. *HP* pozitifliği atrofi saptanan 12 (%70,5) kişide, metaplazi saptanan 7 (%53,8) kişide tespit edildi. Atrofi ve metaplazi etyolojisinde *HP* suçlanmaktadır ancak çalışmamızda intestinal metaplazili hastalarda daha az *HP* pozitifliği saptanması mevcut bilgilerle çelişmektedir. İntestinal metaplazili hasta sayısının az olmasının bu sonuçta etkili olduğu düşünülmüştür.

Helicobacter pylori'nin antibiyotik direnci her ne kadar bölgesel olarak değişken olsa da, tüm dünyada eradikasyon oranlarının azalması antibiyotiklere karşı artan direnci göstermektedir. Bu direnç nedeniyle birinci basamak tedavi ile yüksek eradikasyon başarısı için farklı tedavi rejimleri geliştirilmeye devam edilmekte olup ilaç dozunu arttırmak, tedavi süresini uzatmak, ilaçların sıralı olarak verilmesi veya farklı ilaç kombinasyonlarının kullanılması gibi alternatif yöntemler ortaya çıkmıştır (229-234). *HP* eradikasyonunda, birçok tedavi protokolü kullanılmakta olup, her toplumda uygulanabilecek, genel geçer ve mükemmel bir tedavi rejimi yoktur. Hastaya en uygun tedavi rejiminin hangisi olduğu her bölgenin *HP* prevalansı, antibiyotik dirençleri ve klinik gözlemlerine göre belirlenmelidir. Maastricht V Konsensus raporunda klaritromisin direnci oranının %15-20'yi geçtiği bölgelerde bizmut içeren dörtlü tedavi birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Ülkemizdeki yüksek klaritromisin direncini göz önünde bulundurarak biz de kliniğimizde ilk basamak olarak 14 günlük bizmut içeren (amoksisilin 1000 mg 2x1 + metronidazol 500 mg 4x1 + PPI 2x1 + bizmut subsalisilat 262 mg 2x2) 4'lü tedavi ile %94,5'i (protokole göre analiz) eradikasyon oranına ulaştık. Çalışma sırasında bu tedavi rejimi ile eradike olmayan 4 hasta ve minimal istenmeyen yan etkiler nedeniyle ilaçları tolere edemeyip tedaviyi yarım bırakan sadece 1 hasta olmuştur. Bu hastalara levofloksasinli 3'lü tedavi rejimi verilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları da bulunmakta olup bu kısıtlılıklar göz ardı edilmemelidir. İlk olarak daha fazla hasta içeren bir çalışmada daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi. Ayrıca tedavi sonrasında kontrol prolidaz seviyesi 4. hafta yerine 6 ay gibi daha uzun bir sürede bakılsaydı tedavi ile beklenen prolidaz aktivitesinde ki azalma gözlenebilirdi. Ancak bu kadar uzun bir süre sonrası kontrol prolidaz aktivitesinin bakılmasının dezavantajı da olası *HP*'nin tekrar bulaş riski ile yanıtıcı sonuçlara neden olabilemesidir. İntestinal metaplazili hasta sayısının az olması bu hastalarda prolidaz aktivitesinde artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğe

ulaşılamamasına neden olmuştur. Bu nedenle daha yüksek hasta sayılı bir çalışma grubunda benzer bir çalışmanın yapılması önerilebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Helicobacter pylori enfeksiyonu hem sık karşılaşılması hem de sebep olduğu ciddi hastalıklar nedeniyle ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda invaziv olmayan bir yöntemle hastalarda *HP* tanısı, atrofi, metaplazi, kronik inflamasyon ile prolidaz enzim aktivitesi arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda *HP* enfeksiyonunda prolidaz enzim aktivitesi yüksek saptandı. Bu bulgular sonucunda *HP* enfeksiyonunun patogenezinde ve neden olduğu hastalıklarda prolidaz enzim aktivitesinin yer alabileceğini göstermektedir. Daha ileri çalışmalarda prolidaz aktivitesinin *HP* patogenezindeki yeri kesin olarak belirlenerek *HP* tedavisinde alternatif bir hedef olarak kullanılabilir. *HP* enfeksiyonunun tanısında çok sayıda yöntem kullanılsa da ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlarla *HP* tanısında da prolidaz enzim aktivitesinin faydalı olabileceğini gördük. Ancak tedavi sonrası prolidaz enzim aktivitesinde düşüş olmaması tedavi yanıtı değerlendirmesi için prolidaz enzim aktivitesinin kullanılmayacağını göstermektedir. Ayrıca *HP* enfeksiyonuna sıklıkla eşlik eden atrofide prolidaz aktivitesinin artmış olması atrofi patogenezinde prolidazın yer alabileceğini ve atrofiyi öngörmeye invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamız atrofi ile prolidaz enzim aktivitesi arasındaki ilişkiyi gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

7. KAYNAKLAR

1. Misiewicz JJ. Current insights in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7: 701-703.
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1598-1660.
3. Dolenga M, Hechtman P. Prolidase deficiency in cultured human fibroblasts: biochemical pathology and iminodipeptide-enhanced growth. *Pediatr Res.* 1992; 32: 479-482.
4. Sugahara K, Ohno T. The Use of liquid chromatography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipeptides in prolidase deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1993; 31: 317-322
5. Davis NC, Smith EL. Purification and some properties of prolidase of swine kidney. *J Biol Chem.* 1957; 244: 261-275.
6. Alparslan S, Gültepe M. Serum prolidase activity: its value as an indicator of collagen accumulation in chronic liver diseases. *Turk J Biochem.* 1993; 18: 1-9.
7. Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33: 323– 336.
8. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Aksoy N et al. Serum prolidase activity and oxidative status in *Helicobacter pylori* infection. *Clin biochem.* 2007; 40: 37-40.
9. Wirth T, Wang X, Linz B, Novick RP, Lum JK, Blaser M et al. Distinguishing human ethnic groups by means of sequences from *Helicobacter pylori*: lessons from Ladakh. *Proc Natl Acad Sci.* 2004; 101: 4746-4751.
10. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science.* 2003; 299: 1582-1585.

11. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 321: 1273-1275.
12. Luck JM, Seth TN. The physiology of gastric urease. *Biochem J*. 1924; 18: 357-365.
13. Borriello P, Murray PR, Funke G. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10th Edition, Bacteriology*, ASS Press; 2006. pp. 1563-1590.
14. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1: 1311-1315.
15. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. Nov. respectively. *Int J Syst Evol Microbiol*. 1989; 39: 397-405.
16. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997; 388: 539-547.
17. Versalovic J, Fox JG. *Helicobacter* In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edition, USA, ASM press; 2003. pp. 915-928.
18. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol*. 1990; 9: 1-13.
19. Geis G, Suerbaum S, Forsthoff B, Leying H, Opferkuch W. Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 1993; 38: 371-377.
20. Kostrzynska M, Betts JD, Austin JW, Trust TJ. Identification, characterization, and spatial localization of two flagellin species in *Helicobacter pylori* flagella. *J Bacteriol*. 1991; 173: 937-946.
21. Kusters JG, Gerrits MM, Van Strijp JA, Vandenbroucke-Grauls CM. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect Immun*. 1997; 65: 3672-3679.
22. Altındaş M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2003; 2: 1-12
23. Marshall B. *Helicobacter pylori* 20 years on. *Clin Med*. 2002; 2: 147-152.

24. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol.* 2005; 163: 127-134.
25. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002; 347:1175- 1186.
26. Graham DY. Therapy of *Helicobacter pylori*: Current status and issues. *Gastroenterol.* 2000; 118: 2- 5.
27. Breuer T, Graham DY. Costs of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection: When does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 725-729.
28. Dunn BE, Cohen B, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 720- 741.
29. Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, Teramoto T, Fujita I, Okuda T et al. Detection of serum IgG antibody against *Helicobacter pylori* from childhood in a Japanese population. *J Gastroenterol.* 1994; 29: 403-405.
30. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol.* 2017; 153: 420-429.
31. Özden A. *Helicobacter pylori*. In: Özden A, Sahin B, Yılmaz U, Soykan İ, editors. *Türk Gastroenteroloji Vakfı. Ankara . Fersa Matbaacılık; 2002: 113-126.*
32. Kadanalı A, Özkurt Z. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenezi ve ilişkili hastalıkları. *Klinik Dergisi* 2004; 17: 146-150.
33. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993; 22: 15-19.
34. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000; 29: 559-579.
35. Suerbaum S, Josenbaus C, Labigne A. Cloning and genetic characterization of the *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flagellin genes and construction of *Helicobacter pylori* *flaA* and *flaB*-negative mutants by electroporation-mediated allelic exchange. *J Bacteriol.* 1993; 175: 3278–3288.
36. Sandıkcı MÜ, Köksal F. *Helikobakter enfeksiyonları*. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.* 1996; 1005-1009.

37. Graham DY. *Therapy of Helicobacter pylori: Current status and issues. Gastroenterol.* 2000; 118: 2-5.
38. Graham JR. *Helicobacter pylori: human pathogen or simply an opportunist? Lancet* 1995; 345:1095-1097.
39. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N et al. *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med.* 1991; 325: 1127-1131.
40. Goodwin C. *Duodenal Ulcer, Camylobacter Pylori and The Leaking Roofl Concept. Lancet.* 1988; 2: 1467-1469.
41. Ernst PB, Pecquet S. *Interaction between Helicobacter pylori and the local mucosal immune system. Scand J Gastroenterol.* 1991; 187: 56-64.
42. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M et al. *Cag a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci.* 1996; 93: 14648-14653.
43. Oliveira AG, Santos A, Guerra JB, Rocha GA, Rocha AMC, Oliveira CA et al. *babA2-and cagA-positive Helicobacter pylori strains are associated with duodenal ulcer and gastric carcinoma in Brazil. J clin microbiol.* 2003; 41: 3964-3966.
44. Blaser MJ. *Hypotheses on the pathogenesis and natural history of Helicobacter pylori-induced inflammation. Gastroenterol.* 1992; 102: 720-727.
45. Cover TL. *The vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori. Mol Microbiol.* 1996; 20: 241-246.
46. Cover TL, Cao P, Lind CD, Tham KT, Blaser MJ. *Correlation between vacuolating cytotoxin production by Helicobacter pylori isolates in vitro and in vivo. Infect Immun.* 1993; 61: 5008-50012.
47. Kobayashi H, Kamiya S, Suzuki T, Kohda K, Muramatsu S, Kurumada T, et al. *The Effect of Helicobacter pylori on Gastric Acid Secretion by Isolated Parietal Cells from a Guinea Pig Association with Production of Vacuolating Toxin by Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol.* 1996; 31: 428-433.
48. Go MF, Crowe SE. *Virulance and patogenicity of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am.* 2000; 29: 649–671.

49. Montecucco C, Bernard M. Immunosuppressive and proinflammatory activities of the VacA toxin of *Helicobacter pylori*. *J Exp Med*. 2003; 198: 1767-1771.
50. De Gusmão VR, Mendes EN, Queiroz DMDM, Rocha GA, Rocha AMC, Ashour AAR et al. vacA genotypes in *Helicobacter pylori* strains isolated from children with and without duodenal ulcer in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 2853-2857.
51. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19: 449-490.
52. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*. 1999; 284: 1328-1333.
53. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 11: 11-20.
54. Goodman KJ, Joyce SL, Ismond KP. Extragastric diseases associated with *Helicobacter pylori* infection. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006; 8: 458-464.
55. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2006; 17: 71-77.
56. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fc γ receptor balance toward inhibitory Fc γ RIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2939-2949.
57. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: A review of the evidence. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 453-459.
58. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and related organisms. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th edition, New York: C. Livingstone. 2000; 2285-2293.
59. Metz CD, Walsh HJ. Gastroduodenal ulcer disease and gastritis. In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, editors. *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. 2000; 107: 824-844.
60. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9: 59-69.

61. Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In: Feldman M, Scharschmidt B, Slesenger MH, editors. *SlesengerFordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: Saunders. 1998; 620-678.
62. Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis. In: Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, Schafer AI, editors. *Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders. 2000; 671-675.
63. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med*. 1994; 120: 977-981.
64. Sipponen P, Varis K, Fräki O, Korri U-M, Seppälä K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis: a clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol*. 1990; 25: 966-973.
65. Herrera V, Parsonnet J. "Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma", *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 971-976.
66. Wilson WR, Sande MA. *Helicobacter Pylori: Diagnosis and Treatment*. In: McGraw-Hill & Lange, editors. *Current Diagnosis&Treatment in Infectious Diseases*. USA. 2001; 581-586.
67. Ruiz B, Correa P, Foniham ETH, Ramaknshnan T. Antral atrophy, *Helicobacter pylori*, colonization and gastric pH. *Am J Clin Pathol*. 1996; 101-105.
68. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes and growth factors. *Hum Pathol*. 1994; 25: 968-981.
69. Houben GMP, Stockbrugger RW. Bacteria in etiopathogenesis of gastric cancer. A review. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 212: 13-18.
70. Wong BCY, Ching SK, Lam SK. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Cancer. *Hong Kong Med J*. 1999; 5: 1975-1979.
71. Ding SZ, Zheng PY. *Helicobacter pylori* infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell research and the remaining challenges. *Gut Pathog*. 2012; 4: 4-18.
72. 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: 6735-6740.

73. Zinzan PL. Non-gastrointestinal MALT lymphoma. *Haematologica*. 1999; 84: 81-84.
74. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol*. 1994; 47: 436-439.
75. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991; 338: 1175-1176.
76. De Mascarel A, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, Megraud F, Dubus P, Merlio J-P. Clinical, histological and molecular follow-up of 60 patients with gastric marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Virchows Arch*. 2005; 446: 219-224.
77. Inagaki H, Nakamura T, Li C, Sugiyama T, Asaka M, Kodaira J et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28: 1560-1567.
78. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low grade B cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993; 342: 571-574.
79. Talley NJ, Zinmeister AR, Schleck CD, Melton LJ. 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population based study. *Gastroenterol*. 1992; 102: 1259-1268.
80. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterol*. 2006; 130: 1466-1479.
81. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 231: 3-8
82. İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları. İstanbul. Güneş Kitabevi. press* 2005; pp: 1547-1548.
83. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterol*. 2016; 150: 1380-1392.
84. McGuigan JE. Peptic ulcer and gastritis. In: Isselbach, Braunwald, Wilson, Martin, Faucis, Kasper, editors. *Harrison's Principles of Int Med*. New York: Mc Graw Hill. 1994; 1363-1382.
85. McColl KE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1597-1604.

86. Yılmaz Y. *Helicobacter pylori* Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004; 35: 182-186.
87. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D et al. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report*. *Gut*. 2007; 56: 772-781.
88. Chey WD, Wong BC. *American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection*. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1808-1825.
89. Dikilitaş M, Koçyiğit A. *Canlılarda tek hücre jel elektroforez yöntemi ile DNA hasar analizi: Comet Analiz Yöntemi*. *J Agric Fac HR U*. 2010; 14: 130-136.
90. Akyön Y. *Helicobacter pylori: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri*. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 182-186.
91. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. *Diagnosis of Helicobacter pylori infection*. *Helicobacter*. 2005; 10: 5-13.
92. Rowland M, Bourke B, Drumm B. *Helicobacter pylori and peptic Ulcer Disease*. In: Walker WA, Sherman PM, Goulet O, Shneider BL, Kleinmann RE, Sanderson IR editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th Edition. BC Decker, Ontario. 2004; pp. 491-512.
93. Trevisani L, Sartori S, Ruina M, Caselli M, Abbasciano V, Grandi E et al. *Touch Cytology (A Reliable and Cost-Effective Method for Diagnosis of Helicobacter pylori Infection)*. *Dig Dis Sci*. 1997; 42: 2299-2303.
94. Bujanover Y, Reif S, Yahav J. *Helicobacter pylori and Peptic Disease in the Pediatric Patients*. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 43: 213-229.
95. Velapatino B, Balqui J, Gilman RH, Bussalleu A, Quino W, Finger SA et al. *Validation of string test for diagnosis of Helicobacter pylori infections*. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 976-980.
96. Puetz T, Vakil N, Phadnis S, Dunn B, Robinson J. *The Pyloritek test and the CLO test: accuracy and incremental cost analysis*. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 154-157.
97. Choi YJ, Kim N, Lim J. *Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori in patients with peptic ulcer bleeding*. *Helicobacter*. 2012; 17: 77-85.
98. Midolo P, Marshall BJ. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: urease tests*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000; 29: 871-878.

- 99.** Mihmanlı M, Kabukçuoğlu F, Vartanesyan Z. *Helicobacter pylori* tanısında histolojik inceleme ile CLO test yönteminin karşılaştırılması. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 1995; 11: 424-428.
- 100.** Goh KL, Cheah PL, Navaratnam P, Chin SC, Xiao SD. HUITAI rapid urease test: A new ultra-rapid biyopsi urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis*. 2007; 8: 139-142.
- 101.** He Q, Wang JP, Osato M, Lachman LB. Real-time quantitative PCR for detection of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 3720-3721.
- 102.** Anowska-Fangrat KD, Lehours P, Mégraud F, Dzieranowska D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2006; 11: 6-13.
- 103.** Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2001; 48: 287-289.
- 104.** Graham D, Evans JRD, Alpert L, Klein P, Evans D, Opekun A et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the 13C-urea breath test. *Lancet*. 1987; 329: 1174-1177.
- 105.** Fidan I, Türet S. Pathogenesis and Diagnosis in *Helicobacter pylori* Infection. *J Infect*. 1999; 13: 455-460.
- 106.** Erdem B. *Campylobacter ve Helicobacter*. In: Ustaçelebi S, editor. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Ankara: Günes Kitapevi*. 1999: 535-540.
- 107.** Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61: 646-664.
- 108.** 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: 89-92.
- 109.** Vecchio TJ. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N Engl J Med*. 1966; 274: 1171-1173.
- 110.** Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 1138-1144.
- 111.** Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Flores-Gutiérrez JP, Maldonado-Garza HJ, Pérez-Pérez GI. Comparison of endoscopy-based and serumbased methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol*. 2003; 17: 101-106.

112. Salles N, Megraud F. *Current Management of Helicobacter pylori Infections in the Elderly. Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5: 845-856.
113. Makristathis A, Barousch W, Pasching E, Binder C, Kuderna C, Apfalter P et al. *Two enzyme immunoassays and PCR for detection of Helicobacter pylori in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. J Clin Microbiol.* 2000; 38: 3710-3714.
114. Özdemir M, Baykan M. *Dispeptik hastalarda Helicobacter pylori infeksiyonu tanısında Helicobacter pylori gaita antijeninin tanı değerinin incelenmesi. Genel Tıp Dergisi.* 2005; 15: 65-70.
115. Özden A. *Helicobacter pylori. Guncel Gastroenterol.* 2006; 10: 287-291.
116. Peterson WL, Graham DG. *Helicobacter pylori. Gastrointestinal and Liver Disease. In Sleisenger MH, Feldman M, Scharschmidt BF editors. 6th ed.Vol.1 Philadelphia, WB Saunders Company 1998; 606-608.*
117. 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.
118. Thung I, Crowe SE, Valasek MA. *Global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance—unanswered questions. Authors’ reply. Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 1249-1250.
119. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. *Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report. Gut.* 2017; 66: 6-30.
120. Ikenberry SO, Harrison ME, Lichtenstein D, Dominitz JA, Anderson MA et al. *The role of endoscopy in dyspepsia. Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 1071–1075.
121. Budnic TM, Laszewicz W, Lamarque D, Chaussade S. *Helicobacter pylori and Non-Malignant Diseases. Helicobacter* 2006; 11: 27-31.
122. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T et al. *Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. Lancet.* 2002; 359: 9-13.

- 123.** Chan FK, Chung SS, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Eng J Med.* 2001; 344: 967-973.
- 124.** Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Eng J Med.* 2002; 346: 2033-2038.
- 125.** Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterol.* 2013; 144: 528-535.
- 126.** Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: *Helicobacter pylori* and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32: 831-839.
- 127.** Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 2330–2338.
- 128.** Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60: 1309-1316.
- 129.** Sato R, Murakami K, Okimoto T, Watanabe K, Kodama M, Fujioka T. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with *Helicobacter pylori*-related idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 991-997.
- 130.** Graham SK, Graham DY. Contemporary diagnosis and management of *Helicobacter pylori* associated gastrointestinal diseases. Second edition, USA. *Handbooks in Health Care Co.* 2002; 40-125.
- 131.** Sturgill MG, Rapp RP. Clarithromycin: review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles. *Ann Pharmacother.* 1992; 26: 1099-1108.
- 132.** Polat M, Köksoy S. Gastrointestinal Sistemde Tip 1 Kanserojen Bir Bakteri; *Helicobacter pylori*. *Mehmet Akif Ersoy University J Health Sci Inst.* 2015; 3: 84-96.

- 133.** Oleastro M, Ménard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthélémy P et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 397-402.
- 134.** De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O et al. Clarithromycin-Resistant Genotypes and Eradication of *Helicobacter pylori* Clarithromycin-Resistant Genotypes and *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 94-100.
- 135.** Yetgin M. Mide Duodenum Hastalıklarından İzole Edilen *Helicobacter* Suşlarında Amoksisilin, Klaritromisin, Tetrasiklin, Metranidazol Ve Rifampisin Direncinin AD Yöntemiyle Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana. 2006; 34-35.
- 136.** Özden A. Bizmut Tuzları, *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Birinci Seçenek Olarak Yeniden Gündemde. *Güncel Gastroenteroloji.* 2016; 20/3
- 137.** Sezgin O, Aslan G, Altıntaş E, Tezcan S, Serin MS, Emekdaş G. (2008). Detection of point mutations on 23S rRNA of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2008; 19: 163-167.
- 138.** 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: 83–87.
- 139.** Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. editors. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 1. baskı.* Ankara. MN Medical&Nobel tıp kitabevi. 2007: 101-106.
- 140.** Turgut EH, Özyazıcı M. Bioavailability file: metronidazole. *FABAD J Pharm Sci.* 2004; 29: 39-49.
- 141.** Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Past, present and future. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5: 392-399.
- 142.** Rispo A, Capone P, Castiglione F, Pasquale L, Rea M, Caporaso N. Fluoroquinolone-based protocols for eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 8947-8956.
- 143.** Sprandel KA, Rodvold KA. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Clin Cornerstone.* 2003; 3: 29–36.
- 144.** Edlund C, Nord CE. Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs.* 1999; 58: 65–70.

- 145.** Balfour JA, Lamb HM. Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections. *Drugs*. 2000; 59: 115–39.
- 146.** Lee CC, Lee VWY, Chan FKL, Ling TKW. Levofloxacin-Resistant *Helicobacter pylori* in Hong Kong. *Chemotherapy*. 2008; 54: 50–53.
- 147.** Dökmeci G. *Helicobacter pylori*'nin tedavisinde kullanılan ilaçlar, In: Özden A, editors. *Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını*. 1995; 114-126.
- 148.** Heatley RV. *Helicobacter pylori el kitabı. İkinci Baskı, İstanbul, Blackwell Science, CSA*. 1998; 1-35.
- 149.** Kempf VAJ, Trebesius K, Autenrieth IB. Fluorescent in situ hybridization allows rapid identification of microorganisms in blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 830-838.
- 150.** Harris AW, Misiewicz JJ. Eradication of *Helicobacter pylori*, *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995; 9: 3: 583-613.
- 151.** Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. “Optimal therapy For *Helicobacter pylori* Infections,” *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8: 79–88.
- 152.** Özden A. Proton pompa inhibitörleri ve kullanım güvenirligi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2013; 17: 179-204.
- 153.** Emir F, Özden A. *Genetik Polimorfizm ve Polimorfizm Çalışmaları. Ankara. Güncel Gastroenteroloji*. 2006; 24–27.
- 154.** Morgan RM, Crowe SE. *Helicobacter pylori Infection*. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*. Philadelphia: Elsevier. 2016; p: 856-867.
- 155.** Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chang CY, Fang YJ, Lee JY et al. Taiwan *Helicobacter* Consortium. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2013; 381: 205-213.
- 156.** Yılmaz B, Koseoglu H, Coskun Y, Devci M, Kekilli M. Comparison between different first-line therapy protocols in eradicating *Helicobacter pylori* in a region with high clarithromycin resistance. *Prz Gastroenterol*. 2018; 13: 150-156.
- 157.** Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, Carrascosa MF, Ochagavía M, Fernandez-Forcelledo JL et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-

bismuth quadruple regimens against Helicobacter pylori: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. J Antimicrob Chemother. 2015; 70: 2376-2381.

158. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the Optricon study. *Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41: 581-589.*

159. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut. 2014; 63: 244-249.*

160. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterol. 2013; 145: 121-128.*

161. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzales B, Zampeli E, Grivas E, Spiliadi C et al. Randomized clinical trial comparing ten day concomitant and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area. *Eur J Intern Med. 2016; 32: 84-90.*

162. Georgopoulos S, Xirouchakis E, Sgouras D, Laoudi F, Spiliadi C, Christoforidis P et al. Clinical evaluation of a 10 day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *h. pylori* (e-mach study). *Helicobacter. 2011; 16: 134-135.*

163. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, Ruggiero V, D'Ambrosio P, Castorani et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013; 37: 647-650.*

164. Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter. 2013; 18: 373-377.*

165. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, Harada N, Hosoda Y, Yoshinaga M et al. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin gastroenterol. 2015; 49: 468-471.*

166. Maçin S, Demir H, Özen H, Yüce A, Akyön Y. Determination of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance patterns in pediatric gastroenterology patients: the Hacettepe experience. *Turk J Pediatr. 2015; 57: 254-257.*

- 167.** Göral V, Yıldız Zeyrek F, Gül K. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunda Antibiyotik Direnci. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterol hepatol.* 2000; 11: 87-92.
- 168.** Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin, metronidazole and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 802-807.
- 169.** Kucukdurmaz F, Efe E, Celik A, Dagli H, Kilinc M, Resim S. Evaluation of serum prolidase activity and oxidative stress markers in men with BPH and prostate cancer. *BMC Urol.* 2017; 17: 116-122.
- 170.** Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem.* 1999; 45: 199-205.
- 171.** Ohhashi T, Ohno T, Arata J, Sugahara K, Kodama H. Characterization of prolidase I and II from erythrocytes of a control, a patient with prolidase deficiency and her mother. *Clin Chim Acta.* 1990; 187: 1-9.
- 172.** Aslan M, Duzenli U, Esen R, Soyoral YU. Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. *Clin Chim Acta.* 2017; 473: 186–190.
- 173.** Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1366-1374.
- 174.** Phang JM, Yeh GC, Scriver. Disorders of proline and hydroxyproline metabolism, in the *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* 7th ed. Mc Graw Hill, Montreal. 1995; 1125-1141
- 175.** Endo F, Tanoue A. Primary structure and gene localization of human prolidase. *J Biol Chem.* 1989; 264: 4476-4481.
- 176.** Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low range concentrations. *Clin Chem.* 04; 50: 327-332.

177. Mock WL, Zhuang H. Chemical modification locates guanidinyl and carboxylate groups within the active site of prolydase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 180: 401-406.
178. Wilk P, Uehlein M, Kalms J, Dobbek H, Mueller U, Weiss MS. Substrate specificity and reaction mechanism of human prolydase. *FEBS J.* 2017; 284: 2870–2885.
179. Guszczyn T, Surazyński A, Zaręba I, Rysiak E, Popko J, Pałka J. Differential effect of platelet-rich plasma fractions on β 1-integrin signaling, collagen biosynthesis, and prolydase activity in human skin fibroblasts. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 1849–1857.
180. Besio R, Gioia R, Cossu F, Monzani E, Nicolis S, Cucca L et al. In: Taylor P, editor. Kinetic and Structural Evidences on Human Prolydase Pathological Mutants Suggest Strategies for Enzyme Functional Rescue. *PLoS One.* 2013; 8: 58792-14.
181. Yildirim Y, Kaya A, Kar T, Muftuoglu T, Ayata A. Prolydase Enzyme Activity in Conjunctiva and Pterygium Tissues. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 3275–3278.
182. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 276-281.
183. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18: 1440-1463.
184. Mock WL, Green PC. Mechanism and inhibition of prolydase. *J Biol Chem.* 1990; 265: 19606-19610.
185. Radzicka A, Wolfenden R. Analogues of intermediates in the action of pig kidney prolydase. *Biochem.* 1991; 30: 4160-4164.
186. Milligan A, Brown G. Prolydase deficiency: a Case Report and Literature Review. *Br J Dermatol.* 1989; 121: 405-409.
187. Butterworth J, Priestman DA. Presence in human cells and tissues of two prolydases and their alteration in prolydase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 1985; 8: 193-197.

- 188.** Chamson A, Voigtlander V. *Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen Clin. Physiol Biochem.* 1989; 7: 128-136.
- 189.** Myara I. *Plasma prolidase activity: A possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. Clin Chem.* 1984; 30: 211-215.
- 190.** Cosson C, Myara I, Miech G, Moatti N, Lemonnier A. *Only prolidase I activity is present in human plasma. Int J Biochem.* 1992; 24: 427-432.
- 191.** Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalgül Y, Barut S. *Siroz Hastalarında Kollajen Metabolizmasının Bozulması Turk J Biochem.* 2005; 29: 1-172.
- 192.** Kumari S, Verma AK, Rungta S, Mitra R, Srivastava R, Kumar N. *Serum prolidase activity, oxidant and antioxidant status in nonulcer dyspepsia and healthy volunteers. ISRN biochem.* 2013; 182601-6.
- 193.** Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G et al. *The effect of Helicobacter pylori insulin resistance. Dig Dis Sci* 2005; 50: 2090–2093.
- 194.** Hui PK, Chan WY, Cheung PS, Chan JK, Ng CS. *Pathologic changes of gastric mucosa colonized by Helicobacter pylori. Hum Pathol.* 1992; 23: 548–556.
- 195.** Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR, Grandison A, Blake DR, Rampton DS. *Mucosal reactive oxygen metabolite production in duodenal ulcer disease. Gut.* 1992; 33: 1467–1472
- 196.** Mooney C, Keenan J, Munster D, Wilson I, Allardyce R, Bagshaw P et al. *Neutrophil activation by Helicobacter pylori. Gut.* 1991; 32: 853–857.
- 197.** Khanzode SS, Khanzode SD, Dakhale GN. *Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of Helicobacter pylori gastritis and its correlation with gastric cancer. Cancer Lett.* 2003; 195: 27–31.
- 198.** Staibano S, Rocco A, Mezza E, De Rosa G, Budillon G, Nardone G. *Diagnosis of chronic atrophic gastritis by morphometric image analysis. A new method to overcome the confounding effect of the inflammatory infiltrate. J Pathol.* 2002; 198: 47–54.
- 199.** Weitzman SA, Weitberg AB, Clark EP, Stossel TP. *Phagocytes as carcinogens: malignant transformation produced by human neutrophils. Science.* 1985; 227: 1231–1233.

200. Horoz M, Aslan M, Bolukbas FF, Bolukbas C, Nazligul Y, Celik H et al. Serum prolidase enzyme activity and its relation to histopathological findings in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Lab Anal.* 2010; 24: 207-211.
201. Palka J, Surazynski A, Karna E, Orlowski K, Puchalski Z, Pruszyński K et al. Prolidase activity disregulation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Hepatogastroenterol.* 2002; 49: 1699-1703.
202. Cechowska-Pasko M, Palka J, Wojtukiewicz MZ, “Enhanced prolidase activity and decreased collagen content in breast cancer tissue,” *Int J Exp Pathol.* 2006; 87: 289–296.
203. Arioz DT, Camuzcuoglu H, Toy H, Kurt S, Celik H, Aksoy N. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19: 1244–1247.
204. Stanfliet JC, Locketz M, Berman P, Pillay TS. Evaluation of the Utility of Serum Prolidase as a Marker for Liver Fibrosis. *J Clin Lab Anal.* 2015; 29: 208-213.
205. Güven B, Murat C, Mehmet G, Rafet K. Serum prolidase activity in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2013; 305: 473–476
206. Uçar D, Em S, Bozkurt M, Oktayoglu P, Yüksel HK, Çağlayan M et al. Serum prolidase activity in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2013; 46: 29-33.
207. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu, M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol int.* 2007; 27: 339-344.
208. Özcan Ö, Gültepe M, İpçioğlu OM, Bolat B, Kayadibi H. Prolidazın mutlak aktivitesini değerlendirmede fotometrik enzim aktivitesi ölçüm metodunun optimizasyonu. *Turk J Biochem.* 2007; 32: 12-16.
209. Asahi M, Azuma T, Ito S, Ito Y, Suto H, Nagai Y et al. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Med.* 2000; 191: 593–602.
210. Plebani M, Basso D, Cassaro M, Brigato L, Scrigner M, Toma A et al. *Helicobacter pylori* serology in patients with chronic gastritis. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 954–958.
211. Sözen TH. Bruselloz. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editors. Cilt 1. Ankara. Nobel Tıp Kitapevleri. 2002; 636-642.

212. Are VN, Kumar A, Kumar S, Goyal VD, Ghosh B, Bhatnagar D et al. Crystal structure and biochemical investigations reveal novel mode of substrate selectivity and illuminate substrate inhibition and allostericity in a subfamily of Xaa-Pro dipeptidases. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2017; 1865: 153–164.
213. Söner Y, Gürdöl F, Tuğrul Y, Bekpınar S. Prolidase I activity in liver tissue: effects of ethanol and selenium. *Res Commun Subst Abuse.* 1995; 16: 125-131.
214. Myara I, Miech G, Fabre M, Mangeot M, Lemonnier A. Changes in prolinase and prolidase activity during CCl4 administration inducing liver cytotoxicity and fibrosis in rat. *Br J Exp Pathol.* 1987; 68: 7-13.
215. Hui KS, Lajtha A. Prolidase activity in brain: Comparison with other organs. *J Neurochem.* 1978; 30: 321-327.
216. Gürdöl F, Genç S, Yalçın Ö, Gültepe M. The presence of prolidase activity in amniotic fluid and its evaluation as a maturity test. *Biol Neonate.* 1995; 67: 34-38.
217. İyidoğan YÖ, Gürdöl F, Öner P. Serum prolidaz I aktivitesinin kemik yapım-yıkım indeksi olarak değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Mecmuası.* 1999; 62: 301-306
218. Zuyderhoudt MC, Brugman AM, Smith JJH, Jong L. Plasma prolidase in the rat; noindex of liver fibrosis. *Clin Chem.* 1985; 31: 662.
219. Gencer M, Aksoy N, Daglı E, et al. Prolidase activity dysregulation and its correlation with oxidative-antioxidative status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Lab Anal.* 2011; 25: 8-13.
220. Demirbag R, Yıldız A, Gur M, Yılmaz R, Elçi K, Aksoy, N. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy. *Clin Biochem.* 2007; 40: 1020-1025.
221. Yılmaz N. İnaktif hepatit b virüsü taşıyıcıları ve aktif kronik hepatit b hastalarında serum sitokeratin 18 ve prolidaz enzim düzeyi ile karaciğer histopatolojisi arasındaki ilişki. Yandal uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, 2013.
222. Bayram M. Ailevi akdeniz ateşi hastalarında serum prolidaz ve hif-1 alfa düzeylerinin incelenmesi. Uzmanlık tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, 2018.
223. Oono T, Fujiwara Y, Yoshioka T, Arata J. Prolidase activity in chronic wound and blister fluids. *J Dermatol.* 1997; 24: 626-629.

224. Yıldız Ş, Ay H, Elbüken ME, Caymaz O. Hiperbarik Oksijen ile Tedavi Edilen Olgularda Prolidaz Enzim Seviyeleri. *Gülhane Tıp Derg.* 2004; 46: 144-148.
225. Gumus S, Yaman H, Ozcan O, Deniz O, Karaman B, Cakir E et al. Serum prolidase activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011; 71: 467-472.
226. Bayat A. Akut bruselloz hastalarında prolidaz enzim aktivite düzeyleri. Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa, 2008.
227. Köksal AŞ, Parlak E, Oğuz D, Çiçek B, Şahin B. Helikobakter pilori eradikasyonunun non-ülser dispepsili hastalarda semptomlar üzerine kısa dönemdeki etkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2006; 5: 36-40.
228. Göral V, Dönmez M, Temiz H, Şit D. Nonülser dispepside *Helicobacter pylori* sıklığı ve eradikasyon tedavisine yanıt. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2006; 5: 173-178.
229. Franceschi F, Ojetti V, Gabrielli M, Petruzzello C, Tortora A, Gasbarrini G et al. High dose amoxicillin-based first line regimen is equivalent to sequential therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20: 297-300.
230. Chen YI, Fallone CA. A 14-day course of triple therapy is superior to a 10-day course for the eradication of *Helicobacter pylori*: a Canadian study conducted in a 'real world' setting. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 29: 7-10.
231. Haider RB, Brennan DE, Omorogbe J, Holleran G, Hall B, O'Morain C et al. A randomized-controlled study to compare the efficacy of sequential therapy with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in an Irish population. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27: 1265-1269.
232. Gokcan H, Oztas E, Onal IK. Different bismuth-based therapies for eradicating *Helicobacter pylori*: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016; 40: 124-131.
233. Songür Y, Şenol A, Balkarli A, Baştürk A, Çerçi S. Triple or quadruple tetracycline-based therapies versus standard triple treatment for *Helicobacter pylori* treatment. *Am J Med Sci.* 2009; 338: 50-53.
234. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut.* 2015; 64: 1715-1720.