



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

**HELICOBACTER PYLORI KAYNAKLI GASTRİT TEDAVİSİNDE
SYDNEY SINIFLAMASI İLE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ
ETKİNLİĞİNİN İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF ŞENOCAK TAŞÇI**

DÜZCE-2017



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

HELICOBACTER PYLORI KAYNAKLI GASTRİT TEDAVİSİNDE SYDNEY SINIFLAMASI İLE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN İLİŞKİSİ

Dr. ELİF ŞENOC AK TAŞÇI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. TÜRKAY AKBAŞ

DÜZCE-2017

I. ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazılması sırasında bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren tez hocam Yrd. Doç. Dr. Türkay Akbaş'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her konuda desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Onur Eşbah'a, eğitimime katkılarından dolayı Prof. Dr. Tansu Sav, Yrd. Doç. Dr. Birgül Öneç, Yrd. Doç. Dr. Kürşad Öneç, Yrd. Doç. Dr. Atilla Önmez'e, Yrd. Doç. Dr. Serkan Torun'a;

Tezimin veri toplama aşamasındaki katkılarından dolayı Avrasya Hastanesi Patoloji Bölümü'nden Uzm. Dr. Nilgün Erdoğan'a; asistanlık sürecimi keyifli hale getiren, birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiğim, asistanlık eğitimim ve bu çalışmanın bitebilmesini sağlayan annem, babam, kardeşim ve teyzeme;

Eğitim hayatım boyunca desteğini asla esirgemeyen eşim Yusuf'a ve canım oğlum Yiğit'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif ŞENOCAK TAŞÇI

19.09.2017

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR.....	VIII
VI. TABLO LİSTESİ.....	X
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. GİRİŞ	1
1.2. AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GASTRİT.....	3
2.1.1. Gastrit Etyopatogenezi	3
2.1.2. Gastrit Klinik Bulguları ve Tanı.....	7
2.1.3. Gastrit Tedavisi	8
2.2. HELICOBACTER PYLORİ	8
2.2.1. Tarihçesi	8
2.2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans.....	9
2.2.3. Patogenez	12
2.2.4. <i>Helicobacter Pylori</i> ilişkili Hastalıklar	15
2.2.4.1. <i>H. Pylori</i> Gastriti	16
2.2.4.2. Mide ve Duodenal Ülser.....	16
2.2.4.3. Mide Kanseri	17
2.2.4.4. Mide Lenfoması	18
2.2.4.5. Diğer Hastalıklar	19
2.2.5. Tanı	21

2.2.5.1. İnvaziv Yöntemler	21
2.2.5.2. Noninvaziv Yöntemler	23
2.2.6. Tedavi.....	24
2.2.6.1. Birinci Basamak Tedavi	26
2.2.6.2. İkinci Basamak Tedavi.....	27
2.2.6.3. Üçüncü Basamak Tedavi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR	46

III. ÖZET

Giriş: Ülkemizde prevalansı yaklaşık %85 olan *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), peptik ülserden gastrik kansere uzanan geniş bir hastalık yelpazesinden sorumlu tutulmaktadır. *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan farklı tedavi yöntemleri mevcut olmakla birlikte kullanım kolaylığı ve ulaşılabilirliği nedeniyle standart üçlü tedavi halen birçok bölgede birinci basamak tedavide yer almaktadır. *H. pylori*'nin neden olduğu intestinal metaplazi (İM) prekanseröz lezyon olduğundan, varlığında eradikasyon tedavisi gerektiren bir durumdur. Çalışmamızda İM varlığının, *H. pylori* pozitif hastalarda standart üçlü tedavinin başarısı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 2014 - Aralık 2016 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve İstanbul Özel Avrasya Hastanesi Genel Cerrahi polikliniklerine başvuran özofagogastroduodenoskopi işlemi sırasında alınan biyopsi sonucu *H. pylori* pozitif gastrit saptanmış ve birinci basamak tedavi uygulanmış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların biyopsi materyalleri Sydney sınıflamasına göre kronik enflamasyon, glandüler atrofi, nötrofil aktivasyonu ve İM açısından değerlendirilmiştir. *H. pylori* pozitif saptanan tüm hastalara pantoprazol 1 g bid, amoksisilin 1 g bid ve klaritromisin 500 mg bid ile 14 günlük tedavi başlanmıştır. Tedavi bitiminden 15 gün sonra hastalardan kontrol gastroskopi ile biyopsi alınarak veya fekal *H. pylori* antijen testi bakılarak *H. pylori* eradikasyon başarısı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 181 hastanın yaş ortalaması 55.5 ± 7.8 ve %52'si kadın idi. Kronik enflamasyonun şiddetli olduğu vakalarda, *H. pylori* eradikasyon tedavisinin başarı oranının düşük olduğu ($p=0.001$) tespit edildi. Nötrofil infiltrasyon aktivitesi saptanmayanlarda başarı oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.009$). Glandüler atrofi şiddeti ve İM şiddeti ($p=0.390$) ile *H. pylori* eradikasyon tedavisinin başarı ($p=0.812$) oranı arasında bir ilişki olmadığı görüldü. İM şiddeti arttıkça *H. pylori* yoğunluğunun azaldığı tespit edildi ($p=0.019$).

Sonuç: Çalışmamızda glandüler atrofi ve İM'nin *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. İM şiddeti arttıkça değişen hücre yapısına ikincil *H. pylori*'nin kendine uygun yaşam ortamı sağlayamaması, metaplaziye uğramış alanlarda *H. pylori* yoğunluğunun düşük saptanmasına neden olmaktadır. İM şiddeti arttıkça *H. pylori* yoğunluğunun anlamlı olarak azalması ise şiddetli İM saptanan vakalarda tedavi başarısının etkilenmemesinin nedeni olarak düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Eradikasyon, gastrit, *Helicobacter pylori*, intestinal metaplazi, Sydney sınıflaması



IV. ABSTRACT

Introduction: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), with a prevalence of approximately 85% in our country, is responsible for a wide spectrum of diseases ranging from peptic ulcer to gastric cancer. Although different treatment regimens are available for *H. pylori* eradication, standard triple therapy is currently being used as first-line eradication in many areas due to ease of use and accessibility. Intestinal metaplasia (IM) caused by *H. pylori*, is a precancerous lesion that requires eradication therapy. Herein, we aimed to investigate the effect of IM on standard triple therapy success in *H. pylori* positive patients.

Materials and Method: The patients who referred to Düzce University Medical Faculty Gastroenterology Clinic and Avrasya Hospital General Surgery Clinic between January 2014 and December 2016, diagnosed with *H. pylori* positive gastritis after analysis of the biopsy specimen obtained during esophagogastroduodenoscopy and underwent first-line eradication therapy, were evaluated retrospectively. Biopsy specimens of patients were evaluated for the presence of chronic inflammation, glandular atrophy, neutrophil activation and IM according to the updated Sydney system. All patients diagnosed with *H. pylori* started treatment with pantoprazole 1g bid, amoxicillin 1g bid and clarithromycin 500 mg bid for 14 days. Patients were evaluated for *H. pylori* eradication success by gastric biopsy or fecal *H. pylori* antigen test 15 days after the treatment ends.

Results: The mean age of the 181 patients included in the study was 55.5 ± 7.8 and 52% were female. The success rate of *H. pylori* eradication was found to be low in severe chronic inflammation ($p=0.001$). While the success rate was found to be high among patients with no neutrophil activity ($p=0.009$), there was no correlation between glandular atrophy severity and IM severity and *H. pylori* eradication success rate ($p=0.390$ and $p=0.812$). As the intensity of IM increased, *H. pylori* intensity was found to be decreased ($p=0.019$).

Discussion: We found that glandular atrophy and IM do not have a significant effect on *H. pylori* eradication success. As the intensity of IM increases, *H. pylori* cannot provide a suitable living environment for itself secondary to altered cell structure, leading to a low *H. pylori* density in areas with metaplasia. The significant decrease in *H. pylori* intensity as the severity of IM increases is considered the reason for the irresponsiveness of *H. pylori* eradication treatment in severe IM.

Key words: Eradication, gastritis, *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia, Sydney classification



V. KISALTMALAR

Bab-A : Kan grubu antijenini bağlayıcı adezyon (Blood group antigen-binding adhesion A)

Bid : Günde iki defa

C : Karbon

CagA : Sitotoksin ilişkili gen (Cytotoxin associated gene A)

CO₂ : Karbondioksit

DEA : Demir eksikliği anemisi

Dup A : Duodenal ülser teşvik edici gen (Duodenal ulcer promoting gene)

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EHSG : Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu (European *Helicobacter Pylori* Study Group)

ELİSA : Enzym-linked immunosorbent assay

GÖRH : Gastroözofageal reflü hastalığı

H. pylori: *Helicobacter pylori*

H₂ : Histamin 2

HÜT : Hızlı üreaz testi

ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IgG : İmmünoglobulin G

IL-8 : İnterlökin-8

ITP : İdiyopatik trombositopenik purpura

İM : İntestinal metaplazi

MALT : Mukoza ilişkili lenfoid doku (Mucosa associated lymphoid tissue)

NOS : Nitrik oksit radikalleri

OipA : Dış enflamatuvar protein A (Outer inflammatory protein A)

OLGA : Operative Link on Gastritis Assessment

OLGIM: Operative Link on Gastritis Intestinal Metaplasia

PCR : Polimeraz zincirleme tepkisi

PNL : Polimorfonükleer lökosit

PPI : Proton pompa inhibitörü

Qid : Günde 4 kez

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

ÜNT : Üre nefes testi

VacA : Vakuol yapıcı sitotoksin (Vacuolating cytotoxin)

VI. TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Etiyolojiye dayalı gastrit sınıflaması	4
Tablo 2: Sydney gastrit sınıflaması.....	4
Tablo 3: Gelişmekte olan ülkelerde yaşlara göre <i>H. pylori</i> prevalansı	10
Tablo 4: Gelişmiş ülkelerde yaşlara göre <i>H. pylori</i> prevalansı	11
Tablo 5: <i>H. pylori</i> tanı yöntemleri.....	21
Tablo 6: <i>H. pylori</i> eradikasyonunun mutlak endike olduğu durumlar	24
Tablo 7: <i>H. pylori</i> tedavi rejimleri	25
Tablo 8: Biyopsi preparatlarının Sydney sınıflamasına göre histopatolojik evrelemesinde kullanılan parametreler ve skala değerleri	30
Tablo 9: Kronik enflamasyon şiddet derecesi ile <i>H. pylori</i> yoğunluğu ve <i>H. pylori</i> eradikasyon tedavi başarı ilişkisinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 10: Nötrofil infiltrasyon aktivite şiddetinin derecesi ile <i>H. pylori</i> yoğunluğu ve <i>H. pylori</i> eradikasyon tedavi başarı ilişkisinin karşılaştırılması	33
Tablo 11: Korpus ve antrum atrofi şiddetinin derecesi ile <i>H. pylori</i> yoğunluğu ve <i>H. pylori</i> eradikasyon tedavi başarı ilişkisinin karşılaştırılması	34
Tablo 12: İntestinal metaplazi şiddet derecesi ile <i>H. pylori</i> yoğunluğu ve <i>H. pylori</i> eradikasyon tedavi başarısı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	35
Tablo 13: Sydney kriterlerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması	36

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Güncellenmiş Sydney sınıflamasının standardize edilmiş görsel analog skalası.....	5
Şekil 2: <i>H. pylori</i> ile ilişkili gastrik kanser gelişimi	6
Şekil 3: Dünya’da <i>H. pylori</i> prevalansı	10
Şekil 4: <i>Helicobacter pylori</i>	12
Şekil 5: <i>H. pylori</i> virülans faktörleri.....	14
Şekil 6: <i>H. pylori</i> enfeksiyonunun klinik seyri.....	16
Şekil 7: Mide kanserinde multistep patogenezi	18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) gram negatif mikroaerofilik spiral bakteri ailesinin bir üyesidir ve 1983 yılında iki patolog Barry J. Marshall ve J. Robin Warren tarafından bulunmuştur (1). Dünya nüfusunun %50'sini etkileyen *H. pylori* enfeksiyonunun gelişmekte olan ülkelerde yaygınlığı %90'ın üzerindedir (2). Sadece insan midesinde kolonize olma yeteneğine sahip bakterinin gastrit, peptik ülser ve gastrik malignite ile olan ilişkisi kanıtlanmış olup idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), idiyopatik demir eksikliği anemisi (DEA) ve vitamin B12 eksikliği vb. mide dışı hastalıklarla da ilişkisi gösterilmiştir (1,3,4). Başlangıçta kronik ve nonatrofik gastrit nedeni olan *H. pylori*, zamanla intestinal tip gastrik kanserin öncü lezyonu kabul edilen atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye (İM) neden olur (4).

Gastrit, mide mukozasının hasarına enflamasyonun eşlik ettiği histolojik bir tanıdır. Akut ve kronik deyimleri sürenin yanı sıra enflamatuvar hücrenin tipini tanımlamak için de kullanılmaktadır. Akut enflamasyonda nötrofilik infiltrasyon belirgin olup, kronik enflamasyon mononükleer hücrelerin varlığı (lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj) ile karakterizedir (5). Kronik gastritler önceleri tip A ve B olmak üzere ikiye ayrılmaktaydı. *H. pylori* ve diyet gibi luminal faktörler, sıklıkla görülen tip B gastritini oluştururdu (6). Kronik gastrit derecelendirilmesi için genellikle Sydney sınıflaması (*H. pylori* sıklığı, nötrofil aktivitesi, kronik enflamasyon, glandüler atrofi ve İM varlığına göre) kullanılmaktadır (5). İM, kronik mukoza hasarı sonucu gastrik mukozanın intestinal epitelin bütün özelliklerini taşıyan epitel ile yer değiştirmesidir (7). Antrumdan başlayıp korpusa doğru uzanan İM, ilerleyen zamanlarda mide kanseri riski oluşturmaktadır (8).

Günümüzde *H. pylori*'nin saptanmasına yönelik çok sayıda yöntem varken invaziv yöntemlerden olan endoskopi ile biyopsi alınması tanıda altın standarttır (9).

Noninvaziv yöntemler arasında üre nefes testi, serolojik incelemeler ve dışkı antijen testi yer almaktadır (9).

H. pylori'nin keşfi ile gastroenterolojik hastalıkların tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. Avrupa Helicobacter Çalışma Grubu (European Helicobacter Study Grup, EHSG), *H. pylori* enfeksiyon kılavuzunu oluşturmak ve güncellemek için Maastricht Konsensus konferanslarını başlatmıştır. En son 2012 yılında Floransa'da yapılan Maastricht IV Konsensus'unda, 14 günlük standart üçlü tedavi, klaritromisin-amoksisilin/ metranidazol-proton pompa inhibitörü (PPI), halen birinci basamak tedavi olarak kabul görmektedir (10). Bununla birlikte artan antibiyotik direnci nedeniyle farklı ülkelerde tedavi başarı oranları düşmüştür (<%80) (10). Bu sonuç dördü bismut, ardışık, birlikte ve hibrid tedavi rejimlerinin gündeme gelmesine neden olmuştur (11).

1.2. AMAÇ

Çalışmamızda, *H. pylori* gastritinin neden olduğu İM'nin *H. pylori* eradikasyon tedavisinin başarısı ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatürde İM'nin prekanseröz lezyon olması sebebiyle mutlak eradikasyon tedavisi gerektiren bir durum olduğunu gösteren yayınlar olmasına rağmen, İM yoğunluğunun tedavi başarısı üzerindeki etkisini inceleyen yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bu nedenle Sydney sınıflaması esas alarak değerlendirilen *H. pylori* gastriti vakalarında, İM yoğunluğu ile standart üçlü (pantoprazol 1g bid, amoksisilin 1g bid ve klaritromisin 500mg bid) *H. Pylori* eradikasyon tedavi başarısı arasındaki ilişkiyi bulmayı amaçladık Ayrıca kronik enflamasyon, glandüler atrofi ve nötrofil aktivitesinin de *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile ilişkisini değerlendirerek Sydney sınıflamasının diğer parametrelerinin tedavi başarısı üzerindeki etkisini de değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GASTRİT

2.1.1. Gastrit Etyopatogenezi

Klinisyen, endoskopist ve patoloğlara göre farklı şekilde yorumlanan gastrit kavramı için en çok kabul gören tanım mide mukozasının mikroskobik enflamasyonudur. Gastrit uzun yıllar peptik ülser, gastrik kanser ve pernisiyöz anemi ile ilişkilendirilmişken, *H. pylori*'nin keşfi etiyolojisinin aydınlanmasını sağlamıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılan *H. pylori* tüm dünyada kronik gastritin en sık görülen nedeni olarak da kabul edilmektedir (10). Gastrik mukozanın mononükleer ve polimorfonükleer lökositlerle (PNL) infiltre olduğu, yüzey ve foveolar epitelin polimorfonükleer infiltratlar içerdiği, epitel yüzeyi ve mukozada karakteristik spiral biçimli organizmaların görüldüğü *Helicobacter gastriti*, patolojinin en sık tanılarından biridir (5).

Gastrit sınıflamasında çeşitli sistemler kullanılmakta olup etiyolojiye dayalı sınıflamada en güncel, 2015 yılında Japonya'da yapılan uzlaşmada 'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) 11' tanıtılmış olup henüz DSÖ tarafından kabul edilmemiştir (12). Etiyolojiye dayalı DSÖ tarafından kabul edilen gastrit sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (13). Histopatolojik kriterlere göre yapılan sınıflamaysa *H. pylori*'nin keşfiyle tamamen değişmiştir. 1990'da Sydney'de yapılan Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde gastritlerin derece ve sınıflamasında gastrik biyopsilerin histolojik yorumuna standart bir yaklaşım sağlamak amacıyla Sydney sınıflama ve derecelendirme sistemi önerilmiştir (14). Gastritlerin sınıflamasında topografik, morfolojik ve etiyolojik bilgiler bir şema halinde kombine edilerek klinik tanının daha verimli kullanılması amaçlanmıştır (5). Sistemin en önemli özelliği gastrik mukozada oluşan değişikliklerin beş ana histolojik özellik şeklinde derecelendirilmesidir (Tablo 2) (15). Histolojik sınıflandırma, *H. pylori* enfeksiyonu sonrası gastrik kanser gelişme

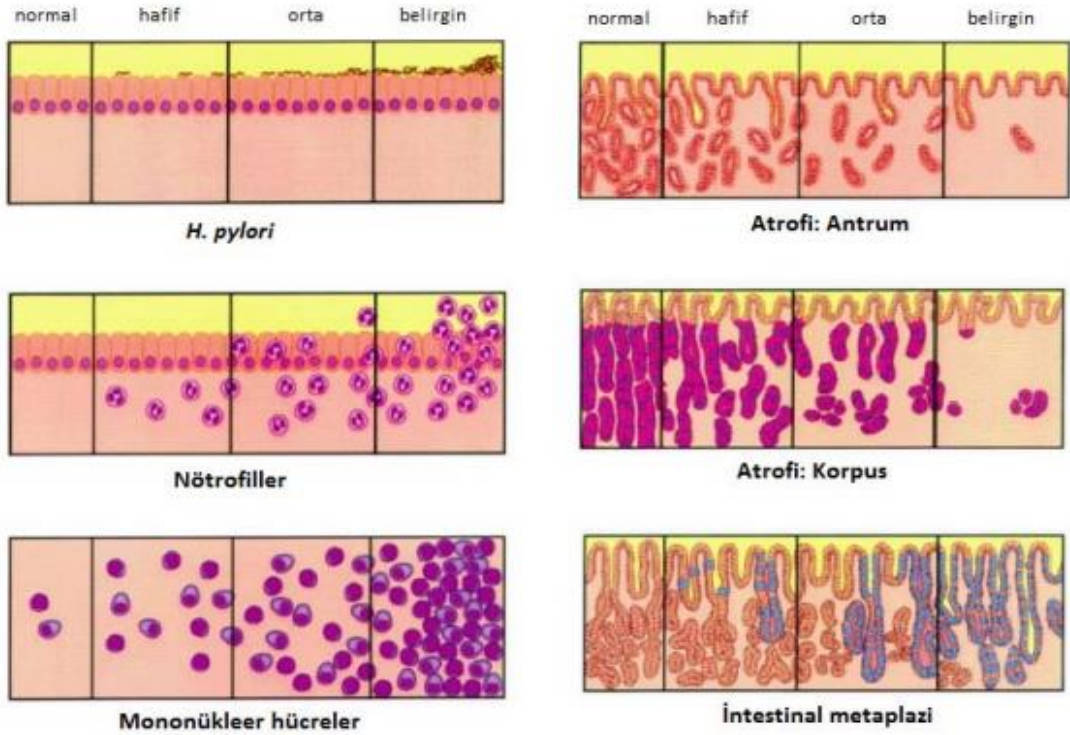
riski, enflamasyon ve atrofinin derecesi ile orantılı olduğundan önemlidir (Şekil 1). Son yıllarda geliştirilen OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) ve OLGIM (Operative Link on Gastritis Intestinal Metaplasia) sınıflandırmaları, gastrik kanser riskini belirlemede kullanılmaya başlanmıştır (16).

Tablo 1: Etiyolojiye dayalı gastrit sınıflaması

1. Kronik nonspesifik gastrit (<i>H. Pylori</i> pozitif diffüz antral predominant gastrit, multifokal atrofik gastrit, diffüz korpus atrofik gastriti)
2. Enfeksiyöz gastrit (viral gastrit, bakteriyel gastrit, fungal gastrit, parazitik gastrit)
3. Granülomatöz gastrit (Crohn hastalığı, sarkoidoz, yabancı cisim, enfeksiyon, tümörle birlikte seyreden gastritler)
4. Farklı form gastritler (kollajenöz gastrit, eozinofilik gastrit, lenfositik gastrit)
5. Diğer gastritler (gastritis sistika profunda, Graft-versus-Host hastalığına ikincil gastrit)

Tablo 2: Sydney gastrit sınıflaması

Sydney Sınıflaması	Şiddet Derecesi			
	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli
Kronik enflamasyon	0	1	2	3
Nötrofil aktivitesi	0	1	2	3
Glandüler atrofi-antrum	0	1	2	3
Glandüler atrofi-korpus	0	1	2	3
İntestinal metaplazi	0	1	2	3
<i>H. pylori</i> yoğunluğu	0	1	2	3

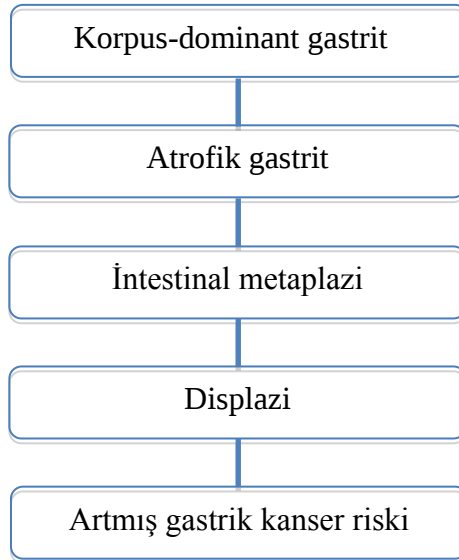


Şekil 1: Güncellenmiş Sydney sınıflamasının standardize edilmiş görsel analog skalası

Lezyonların ciddiyeti ve premalign lezyonların tespiti ile ilgili daha iyi sonuç elde etmek için güncellenmiş Sydney sınıflaması, midenin 5 farklı bölgesinden biyopsi alınmasını önermektedir. Bunlar, antrum, büyük ve küçük kurvatur, incisura angularis, korpus büyük ve küçük kurvaturalardır (5).

Atrofi ve metaplaziye yol açabilen mukozal değişiklikler ile karakterize gastrit, antrum ve korpus mukozasının polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile seyreden akut formda olabileceği gibi, lenfosit ve/veya plazma hücrelerinin baskınlığıyla karakterize kronik gastrit tarzında da olabilir (5). İlaçlar, alkol, stres, radyasyon, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar veya direkt travma gibi faktörlere bağlı olarak oluşan akut gastritte enflamasyon, genellikle geçici ve asemptomatiktir. Hafif dispeptik şikayetlerle birlikte de görülebilir. Endoskopide genellikle mide mukozasında ödem ve hiperemi mevcutken biyopsi materyallerinde enflamasyona sık rastlanmaz (17). Uygun antibiyotik tedavisi uygulanmadığında hemen daima kronik gastrit gelişir. Gastrit oluşumu, asit/pepsin hasarı sonucu mukozal savunma mekanizmasını zayıflatır ve ülser oluşumuna yatkınlık oluşturur (18).

Kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser patogeneğinde önemli rol oynayan, çocukluk çağında ortaya çıkan ve hayat boyu devam eden bir enflamasyondur (19). Tip A ve B olarak iki gruba ayrılır. Daha nadir görülen tip A genellikle fundusu tutarak nöroendokrin hiperplazi, paryetal hücrelere karşı antikor gelişimi, hipoklorhidri veya aklorhidri ile seyreder. Daha sonraları otoimmün atrofik gastrit olarak adlandırılmıştır (20). Genelde mide antrumundan başlayıp fundusa ilerleyerek pangastrit yapabilen tip B gastrit ise kronik gastrit olgularının çoğunu oluşturan *H. pylori* ile ilişkili gastrittir (21). Antruma sınırlı tipi hipersekretuar gastrit adını alırken, yaygın şekilde antrum ve fundusu tutan tipi çevresel gastrit olarak kabul edilmiştir (21). Normalde mide mukozasında lamina propria ve özellikle yüzey epitelinde nadir görülen lenfosit ve plazma hücrelerinin mikroskopta bir büyük büyütmede 2-5 adet arası ve makrofaj ile birlikte olması kronik gastrit lehinedir (5). *H. pylori* gastritinde antrum ve korpustan alınan biyopsilerde *H. pylori* varlığının sensitif göstergesi olan nötrofiller, tüm lamina propria, epitel ya da foveolar lümen içinde görülebilir. Başlangıçta hafif olan enflamatuvar değişiklikler zamanla antral bezlerde İM ve kistik dilatasyon ile sonuçlanan atrofiye ilerler (22). Atrofik gastrit, mide mukozasında glandüler dokunun kaybı ile seyreder ve mide kanserinin bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir (Şekil 2). Atrofi, *H. pylori*'nin heterojen yerleşimine ve etkisine bağlı olarak genellikle mukozanın en ince olduğu alan olan incisura angularisden başlayıp multifokal yayılım gösterir (6).



Şekil 2: *H. pylori* ile ilişkili gastrik kanser gelişimi

İM atrofiden bağımsız bir süreçtir. Gastrik mukozanın ışık ve elektron mikroskopunda değerlendirildiğinde ince veya kalın bağırsak tipi intestinal epitel özellikleriyle progresif olarak yer değiştirmesi olarak bilinir (23). Morfolojisine göre komplet ve inkomplet olarak, müsin histokimyasına göre (periodic acid-Schiff/alsiyan mavisi ph 2.5 veya yüksek-demir-diamin/alsiyan mavisi ile boyanarak) tip I, II ve III olarak ayrılır. Komplet tip İM’de gastrik mukoza değişiklikler sonucu ince bağırsak epitelile neredeyse birebir hal alır, hatta ilerleyen vakalarda villuslar ve kriptler gelişmeye başlar (24). İnkomples metaplazide ise emici hücreler bulunmazken, gastrik foveolar hücre görünümünde kolumnar hücreler görülür (24,25). Tip I İM komplet tip özelliklerini taşır ve asit siyalomüsin salgılayan goblet hücrelerini içerir. Tip II İM’de siyalomüsin salgılayan goblet hücrelerinin yanı sıra nötral müsin ve/veya siyalomüsin salgılayan kolumnar hücreler bulunurken, tip III İM’de çok sayıda sülfomüsin içeren hücre yer alır (26). *H. pylori* ile İM arasındaki ilişki ise dikkat çekicidir. *H. pylori*’ye genellikle tip I İM odağında rastlanmazken, tip II İM’de sıklıkla görülür ve bunun nedeni olarak tip II İM’de korunan gastrik hücre özellikleri düşünülmektedir (27). Tip I İM’de gözlenen siyalomüsinler, ph 2.5 alsiyan mavisi ile boyanmakta olup oluşturdıkları asidik ortam nedeniyle *H. pylori*’nin yaşamasını zorlaştırmaktadırlar (26). Jang ve arkadaşları çalışmalarında 100 hastada İM tipleri ile *H. pylori* arasındaki ilişkiyi araştırmış ve *H. pylori*’nin yalnızca tip II İM bölgelerine yapıştığını saptamış, sülfomüsin içeren tip III’de ise neredeyse hiç *H. pylori* görmediklerini vurgulamışlardır (28). İntestinal tip gastrik kansere ilerleme ise en sık tip III İM formunda görülmüştür (29).

2.1.2. Gastrit Klinik Bulguları ve Tanı

Gastritin klinik bulguları etiyolojiye bağılı olarak farklılık gösterir. Genelde asemptomatik olmasına rağmen epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve kilo kaybı ile de seyredebilen *H. pylori* gastriti etiyolojide görülen en sık nedendir (13). Semptomlar gastrite bağılı peptik ülser ve malignite gelişmesi halinde daha belirgin hale gelir. Otoimmün gastrit varlığında kobalamin eksikliğine bağılı nörolojik, gastrointestinal ve hematolojik semptomlara rastlanır (30). Anemiye bağılı halsizlik, vertigo ve kulak çınlamasının yanı sıra demyelinizasyon sonucu his kaybı, ataksi, kaslarda zayıflık ve demans gelişebilir (30). Fizik muayenede epigastrik hassasiyetin yanı sıra anemiye

bağlı bulgular ve nörolojik bulgular görülebilir. Ayrıca trombositopeniye bağlı purpura gelişebilir (30).

Akut ya da kronik gastriti ayırmada altın standart yöntem gastrik mukoza biyopsisidir (9). *H. pylori* varlığı noninvaziv olarak kültür ile belirlenebilir, fakat endoskopi sırasında alınan mukoza biyopsisinde, *H. pylori* pozitifliği daha yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Endoskopik biyopsi kronik gastritin varlığı, nedeni, tipi, derecesi, İM ve atrofi hakkında bilgi verir (13). Günümüzde kronik gastritlerin tanımında Sydney sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2). Atrofik gastrit varlığı açısından serum pepsinojen I ve II düzeyleri ölçümü önerilir; pepsinojen I konsantrasyonunun pepsinojen II'ye oranla azalması beklenir (31).

2.1.3. Gastrit Tedavisi

Gastrit tedavisi etiyolojiye göre değişkenlik göstermektedir. Uzun süreli bir hastalık olan kronik gastrit tedavisinde PPI kullanılmaktadır. Birincil tedavi, pozitif vakalarda *H. pylori* eradikasyonudur. Tedavi ile kronik enflamatuvar hücreler yavaş bir şekilde kaybolur. Bazı çalışmalarda tedaviden yıllar sonra bile (özellikle antrumda) kronik enflamatuvar hücrelerin normal sayısından daha fazla görülebileceği tespit edilmiş, otoimmün mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmüştür (32). Eradikasyon tedavisi uygulanan hastalarda tedavi bitiminden dört hafta sonra noninvaziv metodlarla eradikasyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Atrofi ve İM saptanan *Helicobacter* gastriti vakalarında ise altı ayda bir endoskopik takip önerilir (33). Atrofik gastrit gelişen vakalarda vitamin B12 tedavisi de uygulanmalıdır.

2.2. *HELICOBACTER PYLORI*

2.2.1. Tarihçesi

Yüzyılı aşkın süredir insan midesinde bakteri varlığı bilinmektedir. Uzun yıllar bu bakterilerin gerçek gastrik kolonicileri değil sindirilmiş gıda kontaminasyonu sonucu olduğu düşünülmekteydi. Yirminci yüzyılın başlarında hayvan midesinde spiral bakterilere rastlandığı raporlanmaya başlandı. Kısa bir süre sonra Walery Jaworski, benzer spiral bakterilere insanların mide yıkama suyunda da rastladığını rapor etti. 1940 yılında, bazı peptik ülser ve gastrik kanser tanısı olan kişilerin midelerinde spiral şekilli mikroorganizmaların görüldüğü bildirildi. O

dönemde peptik ülser tedavisinde bizmut ile birlikte yüksek doz antibiyotik tedavisi uygun görüldüğü halde, bazı vakalarda klinik bulgu olmaksızın bakteri yoğunluğunun yüksek saptanması bu uygulamadan vazgeçilmesine neden olmuştur (34).

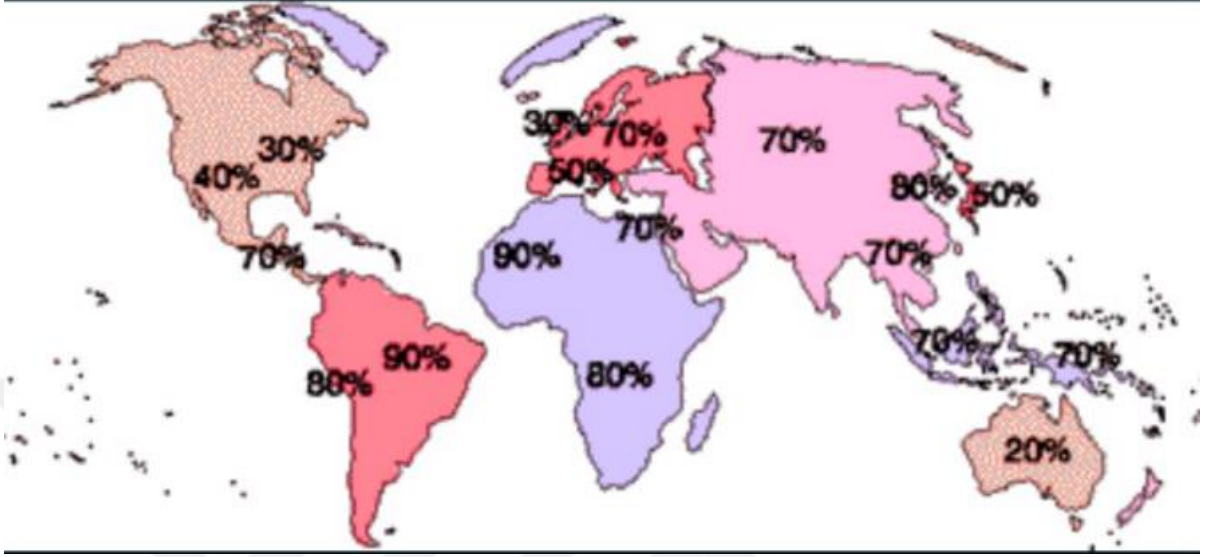
1980 sonlarına kadar gıda kontaminasyonu veya bakteri aşırı çoğalması olarak kabul edilen spiral bakteriler, Fung ve arkadaşları tarafından kronik gastrit tanılı hastaların gastrik mukozalarında histolojik ve yapısal olarak gösterildi (35). Barry J. Marshall ve Robin Warren, 1983'te biyopsi örneklerini *Campylobacter* ve selektif olmayan besiyerinde kırk sekiz saat inkube ettiler; fakat üreme saptanmadı. Beş gün sonra *Campylobacter*'e benzer bakterilerin ürediğini gördüler. Morfolojik olarak benzerliğinden dolayı ilk başta '*Campylobacter-like organism*' adını alan bakteri, 1989'da Godwin ve arkadaşları tarafından *Campylobacter* ailesinden farklı olduğunun anlaşılması üzerine *Helicobacter pylori* adını aldı. *H. pylori*'nin virulans çalışmalarında hayvan modeli başarılı olmadığından, bir hastalık ile bakteri arasında nedensel ilişki kurmak için gereken kriterleri (Koch postülatları) gerçekleştirmek için Marshall ağız yoluyla kendini enfekte etmiş ve gastrit tablosunun geliştiğini görmüştür; bakterinin sadece mideyi enfekte etmekle kalmayıp gastrik mukoza enflamasyonuna neden olduğunu da ispatlamıştır (36).

1987'de 'Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu' oluşturulmuş, 1991'de bakterinin gastrik kanser ile ilişkisi dört çalışma ile ispatlanmıştır (37). 1994'de Ulusal Sağlık Enstitüsü *H. pylori*'nin peptik ülserin birincil nedeni olduğunu; Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı da sınıf I karsinojen olduğunu bildirmiştir. 2005'de Warren ve Marshall *Helicobacter pylori* bakterisini ve onun peptik ülser ve gastritteki rolünü gösterdikleri için 'Fizyoloji ve Tıp Bilimleri' alanında Nobel Tıp ödülünü almaya hak kazanmışlardır (38).

2.2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

H. pylori prevalansı geniş bir coğrafi yelpaze gösterir. Prevalans, Asya'da %70-80, Afrika'da %70-90, Kuzey Amerika'da %30-40, Güney Amerika'da %80-90, Batı Avrupa'da %30-50 ve Doğu Avrupa'da %70 olarak bildirilmiştir (Şekil 3) (10). Ülkemizde *H. pylori* prevalansının yaklaşık olarak %85 olduğu bilinmektedir

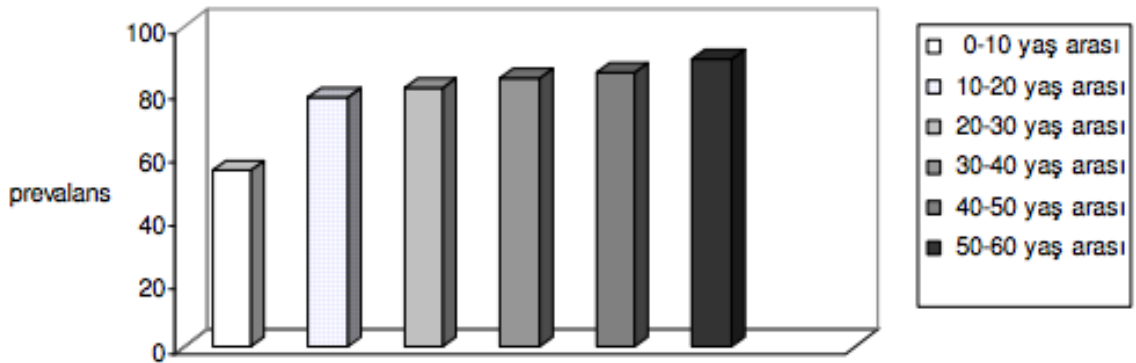
(39). *H. pylori*, midenin asit sekresyonuna ve diğer sindirimle ilgili yapısal ve fizyolojik özelliklerine uyum sağlamak üzere, farklı coğrafi bölgelerde, genetik yapısında değişimler göstermektedir.



Şekil 3: Dünya’da *H. pylori* prevalansı (The Helicobacter Foundation, 2014)

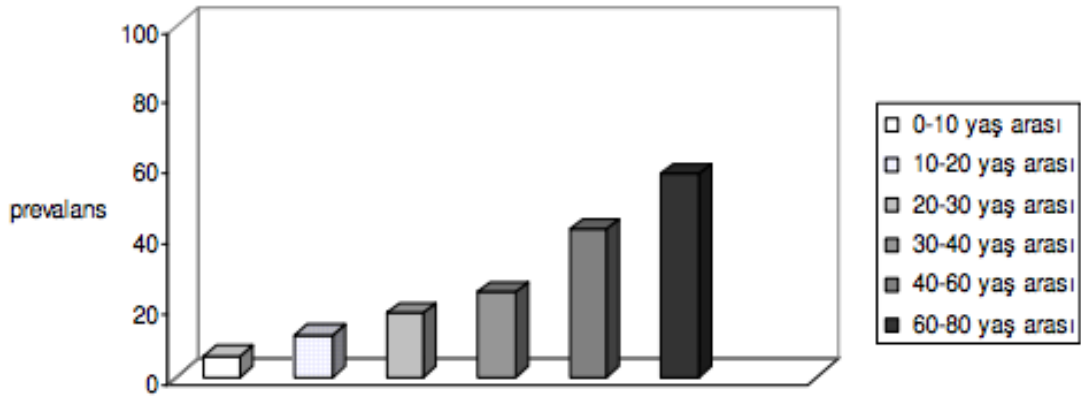
Dünya nüfusunun yaklaşık %50’si *H. pylori* ile enfekte iken, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde genç yaşlarda dahi bu oran %80’lere varmaktadır (Tablo 3) (2).

Tablo 3: Gelişmekte olan ülkelere göre yaşlara göre *H. pylori* prevalansı



Gelişmiş ülkelerde prevalans %40'ın altında seyrederken, erişkin ve yaşlılarda çocuklara göre daha yüksek oranda rastlanır (Tablo 4).(40) *H. pylori* prevalansını belirlemede yaşam koşulları en önemli risk faktörüdür ve sosyoekonomik durum ile ters orantılıdır (41). Bu nedenle, herhangi bir yaş grubunda enfeksiyon, siyah ırkta ve İspanyollarda, beyaz ırka göre daha sık görülmektedir (42). Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde *H. pylori*'nin yaş ile uyumlu prevalansının çocukluk çağı hijyen, aşılama ve antibiyotik kullanımı sonrası yaşam standartlarının iyileşmesi ile azaldığı görülmüştür (43).

Tablo 4: Gelişmiş ülkelerde yaşlara göre *H. pylori* prevalansı



Enfeksiyonun nasıl bulaştığı henüz tam net olmamakla birlikte kedilerin tükürük ve mide suyu örneklerinde canlı mikroorganizmalar izole edildiğinden insanlara bulaş olabileceği düşünülmektedir (44). Başka bir çalışmada, koyunların mide dokusunda ve sütünde *H. pylori*'nin gösterilmesi ise koyunların doğal bir konak olabileceğini düşündürmektedir (45). En olası insandan insana bulaşma yolları oral-oral ve fekal-oral yollardır (46). En sık kontamine besin ve su ile bulaşmaktadır. Aile içi bulaş çok önemlidir. Özellikle annenin çocuk ile yakın temasının bulaşmada etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada enfeksiyon, *H. pylori* enfekte annelerin çocuklarında enfekte olmayanlara göre beş kat fazla gösterilmiştir (47). Gelişmekte olan ülkelerde aile dışı temas da önem kazanmaktadır (48). Fekal-oral yolla geçişinde, kirlenmiş su kaynakları çevresel bir kaynak görevi görür (49).

Dezenfeksiyonu yetersiz endoskopların ve endoskopik aksesuarların kullanılması iatrojenik enfeksiyona neden olabilir. Gastroenterologlar ve hemşirelerde ise enfekte mide sekresyonları ile maruziyete bağlı enfeksiyon riski

artmıştır. Uygun dezenfeksiyon, video endoskopların kullanımı, enstrüman kanalının ağızdan uzakta kaldırılması vb. alınan önlemler mesleki ve iatrojenik bulaş riskini azaltabilmektedir (50).

Bakterinin eradike edilmesi sonrası reenfeksiyon genelde beklenmez. Erişkinlerde bakterilerin yeniden bulaşma riski, ilk kez bulaşma riski ile benzer oranda olup her yıl için %2'den daha azdır (51).

2.2.3. Patogenez

H. pylori; martı veya spiral şeklinde görülebilir. Canlı ve metabolik yönden aktif oldukları halde kültür ortamında üretilmeyen, hücre duvarları defektli dormant formları ise kokoid formda olabilir. 0.5–0.9x3µm boyutlarında olmakla birlikte bir ucunda özellikle gastrik epitel üzerindeki mukus tabakasında motilite sağlayan 3µm uzunluğunda 1-6 adet arasında değişen flagellaya sahiptir. Hareketli, mikraerofilik, katalaz, oksidaz ve üreaz (+) ve gram (-) bir çomaktır (Şekil 4) (52–54). Gelişen nokta mutasyonlar nedeniyle genetik olarak oldukça polimorfiktir. Yalnızca insan midesinde ve bazı maymun türlerinde rastlanan *H. pylori* kanlı agar, çikolata Colombia ve Skirrow besi yerlerinde üretilir (55).



Şekil 4: *Helicobacter pylori* (52)

H. pylori'nin sahip olduğu üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyağa çevirerek yarattığı bazik ortam, mide asidine rağmen hayatta kalıp yaşamını sürdürebilmesini sağlamaktadır. Hareketli olması da midenin asidik olan bakterisidal ortamından kurtulmasında etkilidir. En sık mide asiditesinin daha düşük olduğu midenin antrum kısmına yerleşir. Ancak gastrik tip epitel hücrelerinin bulunduğu (ektopik gastrik

mukoza, gastrik metaplaziye ikincil) duodenum, özofagus gibi gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesine de yerleşebilir (56).

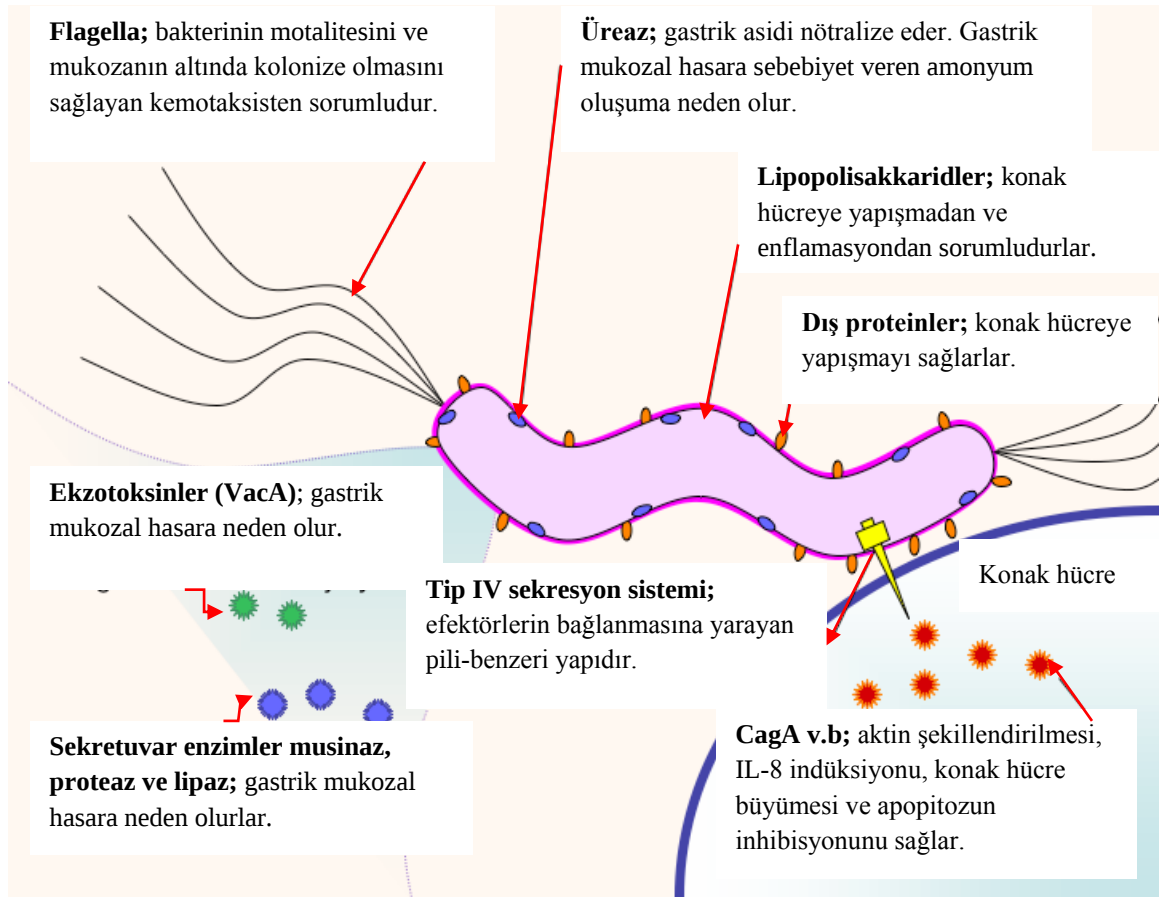
Üreaz enziminin üreyi parçalayarak oluşturduğu amonyak, asidik ortamda amonyuma dönüşür. Bu amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesini sağlar. Spiral yapısı ve kamçıları sayesinde mukus tabakasından mide epiteline ulaşan bakteri, burada adezyon molekülleri ve pedestal denen uzantıları ile mukozaya yapışır. Kolonize bakterilerin %90'ı mukus içinde yüzerken, %10'u epitele yapışmış durumdadır (57,58).

Fenotip olarak aynı olsalar dahi genotiplerindeki farklılıklar *H. pylori*'nin ülser yapıcı etkisi ile ilişkilendirilmiştir (59). Bakterinin mide epitel hücrelerine yapışmasında rol oynayan tanımlanmış en önemli adezin molekülü Bab-A (kan grubu antijenini bağlayıcı adezyon A) proteindir. Bab-A'yı şifreleyen Bab-A2 geninin varlığı yetişkinlerde duodenum ülseri ile ilişkilendirilmiştir. Bab-A, mide mukozasında hasara neden olan virülans faktörlerinin aktarılmasında, bakterilerin mide asidine daha az maruz kalmasında ve peristaltizm nedeni ile eradike edilememesinde rol oynar (60). Diğer bir virülans faktörü olan müsinaz enzimi mukus tabakasını eriterek bakterinin epitel ile daha yakın temasına neden olur (61).

Peptik ülser patogeneğinde sitotoksin ilişkili gen A (CagA), vakuol yapıcı sitotoksin (VacA) ve dış enflamatuvar protein A (OipA) virülans faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (53). Enflamatuvar yanıtın başlamasına neden olan bu sitotoksik faktörler epitel yıkımına yol açarlar (62). CagA, interleukin-8 (IL-8) üretimini sağlarken beraberinde açığa çıkan VacA ise üre transportunda etkili olur. Hücrenin proton pompalarında değişikliğe yol açıp iyon geçişini sağlar ve hücrenin ölümüne neden olur. Ayrıca in-vivo vakuol oluşumunda, asit sekresyonunun inhibe edilmesinde, pepsinojen salgısının artmasında ve mitokondriyal hasar oluşumunda rolü vardır. OipA ise IL-8 düzeyinin yüksek kalmasını sağlar. Virülans faktörü olmasının yanı sıra IL-8 yanıtını arttırıp epitelyal faktörler aracılığı ile mukozada immünolojik ve sistemik enflamatuvar yanıt oluşturan CagA pozitif suşlar, mide mukozasında daha yüksek bakteri yükü ve daha ciddi epitel hasarına yol açarlar (61). Bazı araştırmacılar CagA pozitifliğinin mukozada neoplastik değişiklikler meydana gelmesinde rolü olduğunu öne sürmüşlerdir. Huang ve arkadaşları yaptığı bir

çalışmada, CagA seropozitivitesi olan vakalarda daha fazla gastrik kanser oluştuğunu gözlemlemiştir (54,63). Oliveira ve arkadaşları ise CagA ve BabA2'nin birlikte pozitifliğinin duodenum ülseri ile yüksek oranda korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (64).

H. pylori'nin proteinlerin disülfid bağlarını keserek denatüre etmesini sağlayan enzimi tioredoksindir. Bu enzim sayesinde müsinleri ve immünglobin A, G ve M'yi denatüre ederek vücut savunmasından korunurlar (65,66). *H. pylori* virülans faktörleri Şekil 5'de gösterilmiştir.



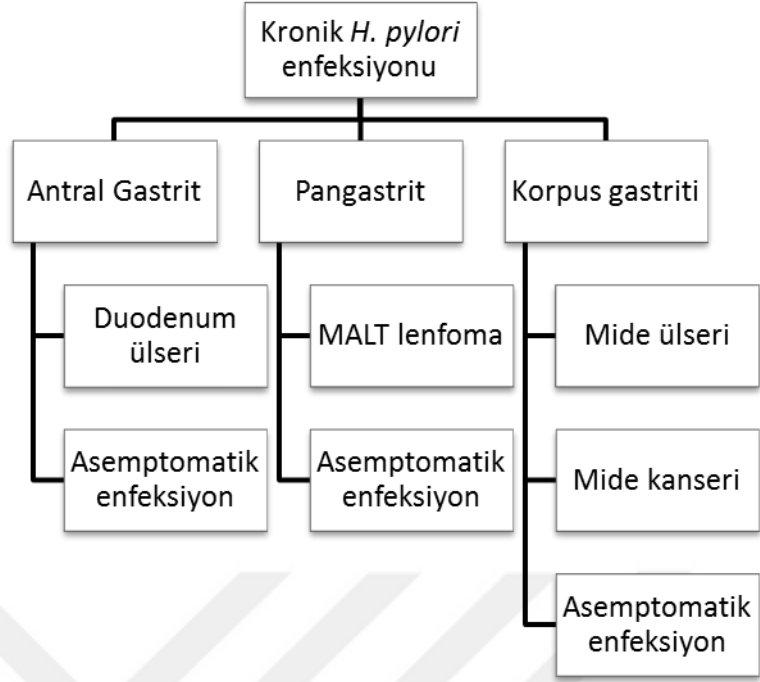
Şekil 5: *H. pylori* virülans faktörleri

Yakın zamanda tanımlanan duodenal ülser teşvik edici gen (Dup A), IL-8 üretimini arttırmakta, IL-8 transkripsiyon faktörlerini aktive etmekte ve bakterinin asiditeye duyarlılığını arttırmaktadır. Dup A'nın duodenal ülser riskini arttırırken gastrik atrofi ve gastrik kanser riskini azalttığı da bilinmektedir (67).

H. pylori enfeksiyonu, kronik, yavaş ilerleyen latent bir enfeksiyondur. *H. pylori* enfeksiyonu esnasında 4-4.5'a kadar yükselen mide pH değeri, midede bakteri metabolitlerinin artışına izin vermektedir. Bu metabolitlerden nitrat ve nitritler, gıdalar veya ilaçlarla alınan aminler ve amidlerle birleşerek, karsinojen nitrozo aminleri ile nitrik oksit radikalleri (NOS) benzeri N-nitrozo bileşiklerini oluşturmaktadır. Kronik enflamasyonda yer alan polimorf nüveli lökositler, lenfositler ve makrofajların yarattığı oksijen ve NOS'lar da gastrik epitel hasara ve neoplastik dönüşüme neden olabilmektedir (68). Karsinogenezi tetikleyen diğer bir mekanizma, *H. pylori* ile enfekte kişilerde mukozal askorbik asit (C vitamini) miktarının düşmesidir. *H. pylori* enfeksiyonu C vitamini tüketimini arttırmanın yanı sıra vitaminin gastrik lümen içine salınımını da azaltır. Böylece gastrik kanser gelişimine karşı koruyucu olduğu düşünülen askorbik asit etkinliği azalmış olur (69). Sonuçta *H. pylori* ile kolonize kişilerin %2-4'ünde, kronik aktif gastritle başlayan gastrik kolonizasyon yaklaşık 10 yılda mukoza hücrelerindeki hasara bağlı olarak diffüz veya intestinal tip adenokarsinom ile sonlanabilmektedir (68).

2.2.4. Helicobacter Pylori İlişkili Hastalıklar

H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili klinik tablolar, gastrit, gastrik ve duodenal ülser, mide kanseri, mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, DEA ve ITP'dir. Gastrik ülserli hastaların %65-95'inde, dispeptik şikayetlerle başvuran hastaların %20-60'ında, mide kanseri vakalarının %70-90'ında ve asemptomatik hastaların %20-45'inde *H. pylori* enfeksiyonuna rastlanmaktadır (3). *H. pylori* enfeksiyonunun klinik seyri Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 6: *H. pylori* enfeksiyonunun klinik seyri

2.2.4.1. H. Pylori Gastriti

Gastrit, enflamasyonun eşlik ettiği mide mukoza hasarı olarak tanımlanmaktadır. Etyopatogenez, klinik, tanı ve tedavi önceki bölümlerde bahsedilmiştir.

2.2.4.2. Mide Ülseri ve Duodenal Ülser

H. pylori izolasyonundan yaklaşık 80 yıl önce, Harold Faber tarafından korpus predominant gastrit sonucu oluşan mide ülseri tanımlanmıştır (70). Her ne kadar patogenezinde *H. pylori* dışı faktörlerin daha fazla rol oynadığı kabul edilse de, gastrik ülserlerin %58-94'ünde *H. pylori* tespit edilmektedir (71). Enfeksiyonun proksimal yayılım göstermesi diffüz enflamasyona ve mide asidinin azalmasına neden olur. Bu durum *H. pylori*'nin yayılmasını kolaylaştırır. Korpus kolonizasyonu şiddetli enflamasyona yol açarken, konağın genetik duyarlılığı da mide ülseri oluşumunu kolaylaştırmaktadır (72). Başka bir nedenin bulunmadığı durumlarda, *H. pylori* pozitif olan bir mide ülserinin rekürrensini eradikasyon sonrası azalması, gastrik ülser etiolojisinde *H. pylori*'nin yerini gösteren bir kanıttır (71).

Duodenal ülserde de *H. pylori* esas etiyolojik faktördür. *H. pylori* saptanmayan %30 kadar hastada nonsteroidal antienflamatuar ilaç kullanımı tespit edilmiştir. Bu hastalarda ampirik eradikasyon tedavisi duodenal ülser şiddetini arttırdığından tedavi öncesi mutlaka tüm hastalarda *H. pylori* varlığı kanıtlanmalıdır (73). *H. pylori* kaynaklı duodenal ülserde eradikasyon tedavisi tekrar ülser oluşumunu önleyebilmektedir. *H. pylori* ve duodenal ülser arasındaki ilişki net olmasına rağmen mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ülser oluşumundaki başlıca mekanizmalar, gastrit asit sekresyonunda artış, gastrik metaplazi, enflamatuvar yanıt ve mukozal savunmada bozulmadır (74). Kronik *H. pylori* enfeksiyonu gastrin salınımını arttırarak bazal ve uyarılmış asit salgısını arttırır. Aşırı miktarda aside maruz kalan duodenal mukozada meydana gelen gastrik metaplazi *H. pylori* kolonizasyonu için uygun bir ortam sağlayarak duodenit oluşumuna neden olur; duodenit de ülser gelişmesine katkıda bulunur (74). Eradikasyon tedavisinden bir ay sonra %50 oranında azalan asit salınımı, yaklaşık bir yıl sonra normale döner (74). Yakın zamanda tanımlanan Dup-A geni ise duodenal ülser riskini azaltmanın yanı sıra gastrik atrofi ve gastrik kanser riskini de azaltmaktadır (74).

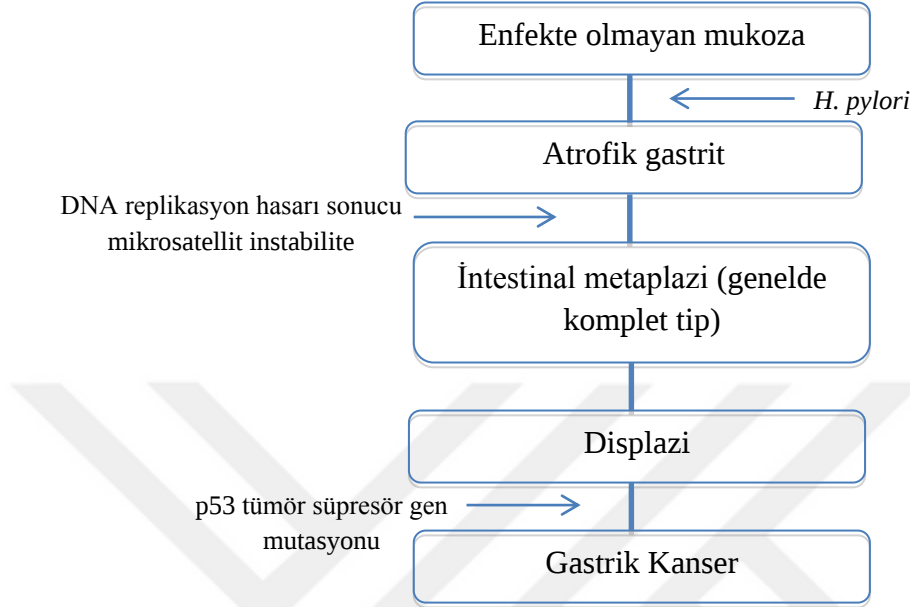
2.2.4.3. Mide Kanseri

Mide kanseri, dünyada tüm kanserler arasında erkeklerde 3., kadınlarda ise 5. sıklıkta görülmekte ve her yıl yaklaşık 900.000 yeni mide kanseri tanısı konulmaktadır (75). Epidemiyoloji ve patogenezi bakımından en iyi tanımlanmış neden *H. pylori* olup Temmuz 1994'de Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi, mide kanserlerinin %90'nını oluşturan gastrik adenokarsinomda *H. pylori*'nin Grup 1 insan karsinojeni olduğunu deklare etmiştir (76).

Dünyada 13 farklı ülkenin katılımıyla gerçekleştirilen EUROGAST çalışmasında, *H. pylori* ile enfekte olan kişilerde enfekte olmayanlara göre altı kat daha fazla mide kanserinin görüldüğü saptanmıştır (77). Uluslararası Kanser Araştırma Derneği ise gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüm mide kanserli hastaların %36-47'sinde sadece *H. pylori*'nin neden olduğunu belirtmiştir (78).

Korpus predominant gastrit, mide kanserine anlamlı olarak daha fazla neden olmaktadır (77). Gastrik asit sekresyonunun güçlü bir inhibitörü olan interlökin-1 β ve diğer sitokinlerde görülen bazı polimorfizmler, *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı

hipoklorhidri, atrofi ve kardiya dışı mide kanserinde artmış duyarlılığa neden olurlar (76). CagA pozitifliği de direkt onkojenik etki ile mide kanseri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (79). Mide kanserinin multistep patogenezi Şekil 7’de özetlenmiştir.



Şekil 7: Mide kanserinde çoklu basamak patogenezi

Diyetle alınan askorbik asit, E vitamini, beta karoten vb. antioksidanların *H. pylori* ile enfekte hastalarda mide kanseri yönünden potansiyel koruyucu etkileri olduğu görülürken kırmızı et, işlenmiş et ve nitrozaminlerin gastrik kanser ile ilişkili olduğu görülmüştür (80). Kronik gastritte mide sıvısındaki askorbik asit düzeyleri, *H. pylori* enfeksiyonuna ve mide pH’sındaki artışa bağlı azalmaktadır. Çalışmalarda intestinal metaplazi saptanan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, serum askorbik asit düzeyleri daha düşük saptanmış ve askorbik asit uygulananlarda mide kanseri riskinin daha düşük olduğu görülmüştür (81,82).

2.2.4.4. Mide Lenfoması

Mide lenfoması B lenfositlerden köken alan, MALT lenfoma olarak adlandırılan en sık görülen ektranodal lenfomadır (83). 1983 yılında ilk kez Peter Isaacson ve Dennis Wright tarafından tanımlanan MALT lenfomanın *H. pylori* ile ilişkisi ancak 1988 yılında gösterilmiştir (84). Normalde mide mukozasında lenfoid doku bulunmazken kronik *H. pylori* enfeksiyonunun sebep olduğu sürekli antijen

simülasyonunun T-lenfosit aktivasyonu ve B-lenfosit proliferasyonu ile lenfoid doku oluşumuna neden olduğu, bu hücrelerde oluşan genetik hasar sonucu mide lenfoması geliştiği düşünülmektedir (85). Eck ve arkadaşlarının MALT lenfoma ve *H. pylori* ilişkisi üzerine yaptığı çalışmada MALT lenfoma vakalarında anti-CagA antikorları bulunması ve CagA proteini eksprese eden *H. pylori* suşlarının agresif olup İM ve atrofiye neden olduğunun bilinmesi, bu antikorların gastrik lenfoma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (86).

Mide lenfomasında en sık belirti epigastrik ağrı olup bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, hematemez ve melenalar görülebilir. Yapılan çalışmalarda hemen tüm MALT lenfomalı hastalarda *H. pylori* pozitifdir (87). *H. pylori*'nin eradikasyonu sonrası tümörde remisyon sağlanmakta, hatta yaklaşık %60-80 hastada başarılı eradikasyon sonrası tam remisyon gözlenmektedir (88). Tam remisyon sağlansa dahi hastaların %30-35'inde rekürrens izlenmesi hastaların uzun dönem takiplerinin yapılması gerektiğinin göstergesidir (88). MALT lenfomada, 18. kromozom üzerinde bulunan MALT-1 ile 11. kromozom üzerinde yer alan API2 gen bölgeleri arasındaki füzyona bağlı olarak meydana gelen t(11:18) ve t(q21;q21) translokasyonları apoptozis olayının gelişmesini baskılayarak eradikasyon tedavisine yanıt alınamamasına neden olmaktadır (89).

Helicobacter heilmannii, *H. pylori* negatif mide lenfomalarında tanımlanan diğer bir patojendir. Morgner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *Helicobacter heilmannii* ile enfekte beş vakada eradikasyon tedavisi sonrası tam remisyon sağlanmış, hastaların iki yıllık takiplerinde reenfeksiyon ve lenfomaya rastlanmamıştır (90).

2.2.4.5. Diğer Hastalıklar

Epigastrik şişkinlik, doyumluk hissi, mide yanması ve bulantı semptomları görülen, sindirim zorluğu olarak da bilinen dispepsinin tanısında Roma IV kriterleri kullanılmaktadır (91). Tanıda, en az altı ay önce başlamış ve en az 12 hafta boyunca devam eden yemek sonrası doyumluk hissi, erken doyma, epigastrik ağrı ya da yanma semptomlarından en az bir tanesinin bulunması gerekmektedir. Endoskopide ülser veya malignite olmaması durumunda fonksiyonel dispepsi olarak adlandırılır.

Patogenezi tam olarak bilinmeyen dispepsi yakınmalarının etiyolojisinde *H. pylori* olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsili olguların eradikasyon tedavisinden yarar gördüğü ve bunun plasebodan %10 daha etkili olduğu gösterilmiştir (92,93).

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) ve *H. pylori* arasındaki ilişki halen net olmamakla beraber yapılan çalışmalar, *H. pylori* prevalansı azaldıkça GÖRH, Barrett özofagusu ve özofagus adenokanser oranında artış olduğunu göstermektedir (94). Labenz ve arkadaşlarının yaptığı derlemede *H. pylori*'nin GÖRH'e karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür (95). EHSO'nun 2012 yılı Maastricht IV uzlaşım raporunda *H. pylori* varlığının GÖRH semptomlarının şiddeti, nüksü ve tedavi etkinliği üzerine bir etkisi olmadığı, *H. pylori* eradikasyonunun önceden var olan GÖRH'ün alevlenmesinde ya da GÖRH'in tedavi başarısında etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (7). Epidemiyolojik çalışmalar *H. pylori* prevalansı ile GÖRH şiddeti ve özofagus adenokarsinomu arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca GÖRH nedeniyle uzun süreli PPI tedavisi alan hastalarda sürekli asit baskılanmasına ikincil gelişen korpus predominant gastritin mide kanserine kadar götüren doku değişikliklerine neden olabildiği, bu nedenle ömür boyu PPI verilmesi planlanan hastaların *H. pylori* açısından test edilmesi ve pozitif bulunması halinde tedavi edilmesi önerilmektedir (10).

DEA ile *H. pylori* arasındaki ilişki, Kürekçi ve arkadaşlarının 2005 yılında 144 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, demir replasman tedavisi verilmeden eradikasyon tedavisi ile anemi parametrelerinde anlamlı düzelme sağlanması sonrası kuvvetlenmiştir (96).

H. pylori'nin kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, merkezi sinir sistemi, cilt, otoimmün hastalıklar ile ilişkisi net olarak gösterilemese de ilişki varlığını destekleyen birçok çalışma mevcuttur (92). ITP ile ilişkisini göstermek için yapılan çalışmalarda *H. pylori* eradikasyonundan sonra kalıcı trombosit yanıtı alınan vakalar mevcuttur (93,97).

2.2.5. Tanı

H. pylori teşhisi için kendine has avantajları ve dezavantajları olan birçok test geliştirilmiştir. Testler invaziv -gastrik materyallerin histoloji ve kültürü- ve noninvaziv -kan, gaita, üre ve tükürük gibi periferik materyallerde antikor tespiti, nefes testi, bakteriyel antijen tespiti- olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 5) (68). Kültür dışındaki testlerin hiçbirisi tek başına yeterli olmadığından, enfeksiyon tanısını koymada genellikle en az iki farklı testin birlikte kullanılması uygundur. Tecrübe ve klinik uygun yöntemin seçiminde önemlidir.

Tablo 5: *H. pylori* tanı yöntemleri

Tanı yöntemi	Sensitivite-spesifite	Uygulama
İnvaziv yöntemler		
Histoloji	>%95	Rutin hastane uygulamalarında altın standart tanı testidir.
Biyopsi kültürü	>%95	Alternatif altın standart tanı testidir.
Hızlı üreaz testi	>%90	Maliyet etkin ve hızlı bir yöntemdir.
Noninvaziv yöntemler		
Üre nefes testi	>%95	Alternatif altın standart tanı testidir.
Fekal antijen testi	>%90	Sık kullanılmaz.
Seroloji	%80-90	Genellikle epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır.

2.2.5.1. İnvaziv Yöntemler

İnvaziv testler endoskopik biyopsiye dayalı testlerdir. Kültür, histoloji, hızlı üreaz testi (HÜT) ve polimeraz zincirleme tepkisi (PCR) invaziv testler arasında sayılabilir. Endoskopi; kanama, perforasyon, seyrek olarak kalp ve dolaşım sistemi bozuklukları, bakteriyemi, dişlere zarar gelmesi ve yatış biçimine bağlı yaralanmaların görülebildiği pahalı bir tanı yöntemidir. Mortalitesi % 0.008, morbiditesi % 0.432 olarak saptanmıştır (9,10).

Endoskopi eşliğinde alınan mide biyopsi örneğinde histolojik incelemeyle *H. pylori*'nin varlığı, enflamasyonun tipi, displazi ve İM varlığı araştırılabilir. *H. pylori*'nin varlığı açısından kılavuzlar en az iki boya kullanılmasını önerilir. Enflamatuvar hücrelerin tespiti için hematoksilen-eozin boyası, *H. pylori* tespiti içinse modifiye giemsa boyası uygulanması kolay, duyarlılığı yüksek ve maliyeti düşük olduğu için en çok kullanılanlardır. Tanısal doğruluk oranını arttırmak ve duyarlılığı düşürmemek için korpus ve antrumdan en az iki biyopsi alınmalıdır. Histolojik bir kesitte *H. pylori*, kısa eğri ve spiral basil şeklinde epitel yüzeyinde, mukus tabakasında veya gastrik kıvrımlar arasında bulunabilir. Gastritin histolojik görünümünde güncellenmiş Sydney skalası kullanılmaktadır (Şekil 1) (9,98).

H. pylori, endoskopik mide biyopsi örneğinden kültürde üretilmektedir; ancak mide dışında son derece dayanıksız bir mikroorganizma olduğundan kısa zamanda ekimi yapılmalıdır. İşlemden iki hafta önce antibiyotiklerin, PPI ve histamin 2 (H₂) reseptör blokerlerinin kesilmesi gerekir. Kültürde gram (-), üreaz, oksidaz ve katalaz (+) koloniler oluşturur. Kültürün özgülüğü yüksektir; fakat duyarlılığı ise yetersiz sayıda kültür alınması, ekimde gecikme ve aerobik ortama maruziyet nedeniyle düşüktür (99).

Diğer bir yöntem ise *H. pylori*'nin üreaz aktivitesine dayalı HÜT'dür. Ortamdaki ürenin amonyak ve bikarbonata parçalanması, ortamın pH değerini yükselterek pH indikatörünün rengini değiştirir. Jel bazlı (Hpfast, CLO test), kâğıt bazlı (PyloriTek, ProntoDry HpOne) ve sıvı bazlı (CP test, Endosc Hp) HÜT çeşitleri mevcuttur. Özgülüğü yüksek, duyarlılığı düşük bir testtir. Pozitif test için biyopsi örneğinde en az 10⁴ bakteri olması gerekmektedir. Yeni geçirilen üst gastrointestinal sistem kanamasında, *H. pylori* eradikasyon tedavisi almış olanlarda ve aklorhidrisi olan hastalarda yöntemin duyarlılık ve özgülüğü azaldığından tanıda HÜT kullanılması önerilmemektedir (9,10).

Son yıllarda moleküler yöntemlerle (in situ hibridizasyon ve PCR) tükürük, dış plakları, mide sıvısı ve biyopsi örnekleri ile dışkı örneklerinde *H. pylori* suşlarına ait spesifik nükleik asit dizilerini direkt olarak araştırmak mümkündür (100).

2.2.5.2. Noninvaziv Yöntemler

Endoskopi yapılmasını gerektirmeyen bu testler aktif ve pasif olarak ikiye ayrılırlar. Aktif testler, *H. pylori* varlığını ortaya çıkartarak o andaki enfeksiyonu gösteren üre nefes testi (ÜNT) ve fekal antijen testidir. Seroloji ve idrarda *H. pylori* IgG testi, yalnızca *H. pylori* maruziyetini kanıtlayan pasif testlerdendir.

Serolojik testler, *H. pylori*'ye karşı oluşmuş özgün antikorların (anti *H. pylori* immünoglobulin G (IgG)) serum, idrar ya da tükürükte özel kitler kullanılarak ortaya çıkartılmasına dayanmaktadır. En yaygın kullanılan türü enzyime-linked immunosorbent assay (ELİSA)'dır. Hasta serumundaki IgG'nin tümünü ortaya çıkartır. Diğer türleri tüm immünoglobülin izotiplerini ortaya çıkartan lateks aglutinasyon testi ve Western Blot testidir. Bu yöntemler ELİSA'dan daha hızlı sonuç verir. Serolojik testler, ucuz, uygulaması kolay ve kesinlik oranı yüksek olduğundan rutin uygulamada en sık kullanılan testlerdir. ELİSA bazlı yöntemde duyarlılık %90–97 ve özgüllük %50–96 arasında değişmektedir. Serolojik testlerin en önemli dezavantajı, tedavi gören ve *H. pylori* eradikasyonu sağlanan bireylerin kanında antikor düzeyi uzun süre devam edebildiğinden, aktif enfeksiyon ile geçmiş *H. pylori* maruziyetini birbirinden ayıramamasıdır (9,101).

İdrar *H. pylori* IgG testi bir kolay, ucuz ve hızlı testlerden biridir. Katsuragi ve arkadaşları idrardaki anti *H. pylori* antikorlarını ELİSA yöntemi ile ölçmüş ve enfeksiyonun idrar *H. pylori* antikorları ile gösterilebildiğini ortaya koymuştur (102). İdrardaki IgG konsantrasyonu serumdakinin 1/10.000'i kadar olduğundan, idrardaki antikorun ortaya çıkartılması seruma göre daha zordur (102). Ayrıca idrar *H. pylori* antikor miktarını, idrarın birleşenleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları değiştirebilmektedir (103). Aynı idrar kitinin kullanıldığı beş merkezli bir çalışmada duyarlılığın %89, özgüllüğün %69 bulunması sonrası yöntem hayal kırıklığı yaratmıştır (103).

Sekiz saatlik açlık sonrası yapılan üre nefes testi (ÜNT), *H. pylori*'nin üreyi amonyak ve karbondioksit (CO₂) parçalayan üreaz enzimi aktivitesine dayanan bir yöntemdir. Nefes örneği alındıktan sonra mide boşalmasını geciktirecek bir test yiyeceği veya içeceği verilir. Daha sonra hasta 13 karbon (C) veya 14 C ile işaretlenmiş üreyi içer. *H. pylori* varlığı durumunda mukus tabakasında hidrolize

olan üre nedeniyle işaretlenmiş CO₂ ortaya çıkar, kişinin kan dolaşımına katılır ve birkaç dakika içerisinde kişinin nefesiyle atılır. Ürenin alımından 30 dakika sonra CO₂ kapalı olan bir madde (hyamine) içeren ortama üflenerek nefes örnekleri toplanır. Yüksek duyarlılık ve seçicilik nedeniyle *H. pylori*'nin hem tanısında hem de eradikasyon etkinliğinin değerlendirilmesinde ilk sıradaki yerini korumaktadır (9,101).

Fekal antijen testi *H. pylori*'nin tanısında ve eradikasyon kontrolünde kullanılmaktadır. Eradikasyon değerlendirilmesinde ÜNT ile eşit doğruluğa sahip olduğu çalışmalarda gösterilen fekal antijen testinin, tedaviden 7 gün sonra pozitif olması eradikasyonun başarısız olduğunu gösterir. Son yıllarda piyasaya sürülen tek basamaklı dışkı antijen testi 5 dakika içerisinde sonuç vermektedir. Testin duyarlılık ve özgüllüğü ise %92 olarak bulunmuştur (104).

2.2.6. Tedavi

H. pylori tedavisi için günümüzde halen %100 başarılı bir rejim yoktur. Ülkemizde olduğu gibi enfeksiyonun yüksek oranda izlendiği ülkelerde asemptomatik bireylere eradikasyon tedavisi verilmesi maliyet açısından ve antibiyotik direnç gelişimi de göz önünde bulundurulduğunda doğru bir yaklaşım değildir. İn vivo antibiyotik direnç gelişiminin nedenleri arasında, bakterinin mukus tabakasının altında kolonize olması, mukozaya invaze olmadığı için antibiyotiğin kan yolu ile bakteriye ulaşmaması ve mide asidinin antibiyotik etkisini azaltması sayılabilir (105). Bu nedenle *H. pylori*'nin mutlak eradikasyonunun gerektiği durumlarda tedavi vermek daha doğru bir yaklaşım kabul edilmektedir (Tablo 6) (10).

Tablo 6: *H. pylori* eradikasyonunun mutlak endike olduğu durumlar

Mide ve duodenum ülserleri
MALT lenfoma
Atrofik gastrit
Mide kanseri nedeni ile rezeksiyon yapılan hastalar
Mide kanseri tanısı olan hastaların birinci derece akrabaları
Hasta isteği (klinisyenin uygun gördüğü hastalarda risk ve fayda anlatıldıktan sonra)

Tek antibiyotikle verilen monoterapilerin başarısız olması farklı kombinasyonların denenmesine neden olmuştur (10). Genelde kombinasyonlara ek olarak PPI ve bizmut tuzlarının kullanımı daha başarılı sonuçlar vermiştir (11). *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan tedaviler Tablo 7’de özetlenmiştir.

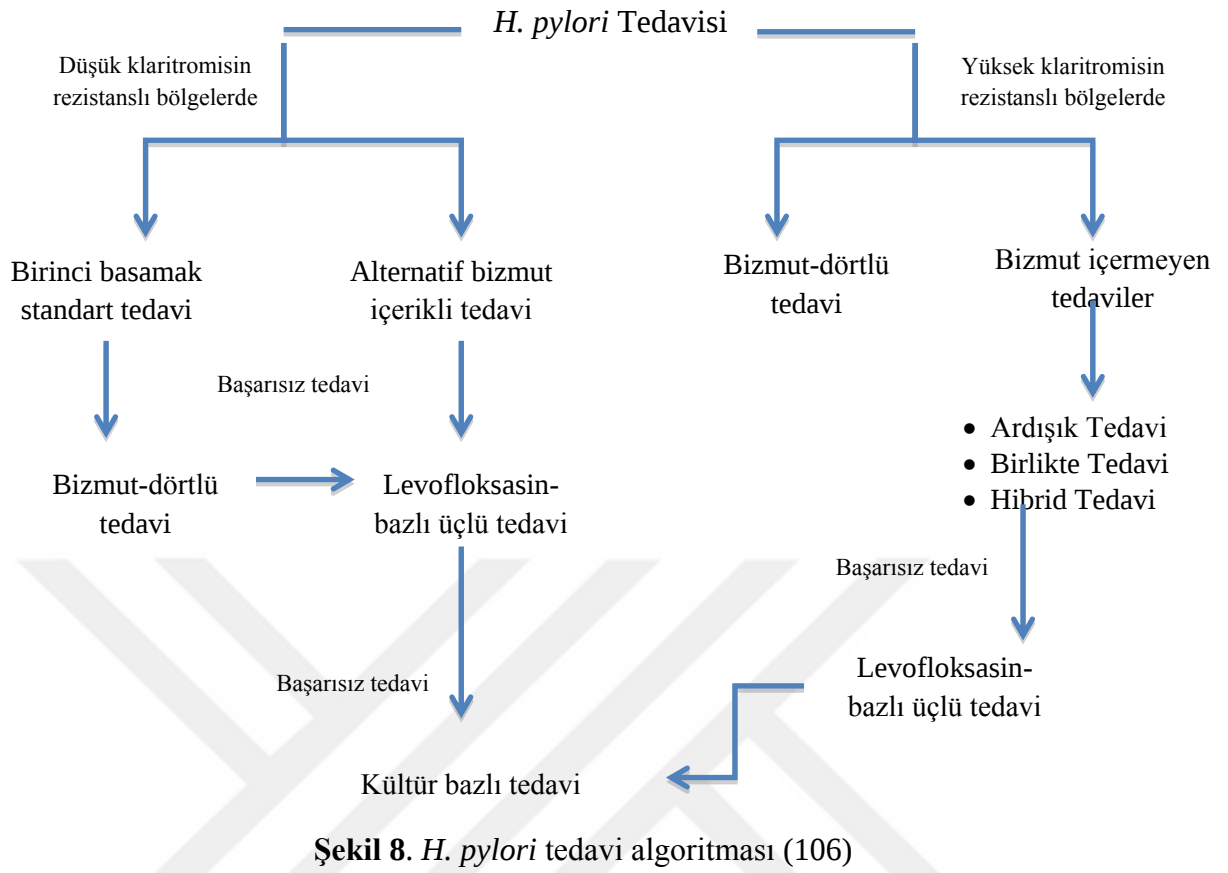
Tablo 7: *H. pylori* tedavi rejimleri (106)

Standart üçlü tedavi (7-14 gün)	PPI 40mg, bid Klaritromisin 500mg, bid Amoksisilin 1g, bid
Bizmut dördütlü tedavi (10-14 gün)	PPI 40mg, bid Bizmut 300mg, qid Tetrasiklin 500mg, qid Metronidazol 500mg, tid
Ardışık tedavi (5 günlük ikili tedaviyi takiben üçlü tedavi)	PPI 40mg, bid Amoksisilin 1g, bid
	PPI 40mg, bid Klaritromisin 500mg, bid Metronidazol 500mg, bid
Birlikte tedavi (7-10 gün)	PPI 40mg, bid Klaritromisin 500mg, bid Amoksisilin 1g, bid Metronidazol 500mg, bid
Hibrid tedavi (7 günlük ikili tedaviyi takiben 7 günlük üçlü tedavi)	PPI 40mg, bid Amoksisilin 1g, bid
	PPI 40mg, bid Amoksisilin 1g, bid Klaritromisin 500mg, bid Metronidazol 500mg, bid
Levofloksasin-bazlı üçlü tedavi (10 gün)	PPI 40mg, bid Levofloksasin 500mg, qid Amoksisilin 1g, bid
Kültür-bazlı tedavi (10 gün)	PPI 40mg, bid Bizmut 300mg, qid Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre belirlenen iki tür antibiyotik

2.2.6.1. Birinci Basamak Tedavi

İlk defa 90'lı yıllarda Bazzoli ve arkadaşları *H. pylori* tedavisinde altın standart haline gelen klaritromisin + PPI + amoksisilin içerikli 7-14 günlük üçlü tedaviyi sundular (107). Optimal güvenlik profili, uygulama kolaylığı ve >%80 başarı oranı bu rejimi birinci basamak eradikasyon tedavisinde standart haline getirirken, 2000'li yıllarda artan klaritromisin direnci tedavinin etkinliğinde anlamlı bir düşüşe neden oldu (108).

Klaritromisinin solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında sık kullanılması direnç oranının artmasına neden olmaktadır (109). Klaritromisin direnci ülkeden ülkeye farklılık gösterirken EHSO'nun son raporunda bu oran %17.5 olarak belirtilmiştir (110). Düşük ve yüksek klaritromisin direncini belirlemede %15-20 prevalans aralığı kullanılmaktadır (111). Düşük klaritromisin dirençli bölgelerde standart üçlü tedavi kullanılırken, bizmut içeren dörtlü tedavi de alternatif olarak gündeme gelmektedir. On dört günlük tedavinin 7 günlük tedaviye daha üstün olduğu metaanalizlerde gösterilmiştir (112). Ayrıca klaritromisin ile standart üçlü tedavi başarısı %65'lere kadar düşerken, klaritromisin yerine metronidazol kullanılan rejimlerde bu oran %84'lere yükselmiştir (113). Bunun nedeninin metronidazol direncinin doz arttırılması ve tedavi süresini uzatmakla üstesinden gelinebilmesidir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu yüksek klaritromisin direnci görülen ülkelerde bizmut-dörtlü, ardışık, birlikte veya hibrid tedavileri kullanılabilir (114). Altıntaş ve arkadaşları ise PPI türlerinin (omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol) etkinliği üzerine yaptığı çalışmada, birinci basamak tedavide PPI türleri arasında fark saptamamıştır (115). *H. pylori* tedavi algoritması Şekil 8'de özetlenmiştir.



2.2.6.2. İkinci Basamak Tedavi

Maastricht IV Konsensus raporunda düşük klaritromisin direnci görülen bölgelerde birinci basamak tedavi, yüksek direnç görülen bölgelerde ise alternatif tedavi olarak bizmut dörtlü tedavi ideal ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Şekil 8) (10). Yapılan çalışmalarda 14 günlük tedavi sonrası başarı oranı %90-95'tir (116,117). Venerito ve arkadaşlarının yaptığı birinci basamak standart tedavi ve bizmut-dörtlü tedaviyi karşılaştıran çalışmada ise başarı oranı sırasıyla %68.9 ve %77.6'dır (118). Bizmut, *H. pylori*'de biriktiği ve direnç gelişmediği için bizmut içermeyen tedavilere göre üstündür. Fakat bazı ülkelerde bizmuta ulaşım zorluğu ve potansiyel toksisite (ağır metal) kullanımının ana sınırlayıcılarıdır (119).

Ardışık tedavi bir grup İtalyan araştırmacı tarafından ortaya konulmuş ve 5+5 günlük antibiyotiklerin ardışık olarak verildiği ikinci basamak bir tedavi yöntemidir (Tablo 7). Başarı oranına %90-94'e ulaşan tedavinin asıl amacı klartiromisin direncini yenmektir (114). İlk beş günde verilen amoksisilinin amacı, bakterinin

hücre duvarını parçalayıp çıkış kanallarının oluşumunu engellemek ve böylece klaritromisin bakteri dışına atılmasını önlemektir (108). Nadir ve arkadaşlarının yaptığı standart üçlü tedavi ile ardışık tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada başarı oranı %53 ile %78'dir (120). Buna rağmen Latin Amerika ülkelerinde 14 günlük standart üçlü tedavinin ardışık tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir (121).

Birlikte tedavi ardışık tedavinin karmaşıklığını gidermek amacıyla ortaya konmuştur (Tablo 7). Yüksek klaritromisin direnci olan ve bizmut dörtlü tedavinin kullanılmadığı bölgelerde kullanılır (Şekil 8). İkili direnç (klaritromisin ve metronidazol) görülen bölgelerde başarı oranı düşse dahi standart üçlü tedavi ile karşılaştırıldığında %90'lara ulaşan başarı oranı bildirilmiştir (108,122). Birlikte tedavinin başarısız olduğu durumlarda levofloksasin bazlı tedavi verilebilir (Şekil 8).

HSU ve arkadaşları tarafından tanımlanan hibrid tedavi, birlikte tedavi ile benzer başarı oranlarına sahipken, ardışık tedaviye üstün olduğu çalışmalar mevcuttur (112,123,124). Hibrid tedavinin etkinliğini anlamak için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.6.3. Üçüncü Basamak Tedavi

Maastrich IV Konsensus raporuna göre ikinci basamak tedavinin başarısız olduğu durumlarda her ne kadar sensitivitesi %60'ın altında gösterilse de kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi üçüncü basamak tedavi olarak önerilmektedir (10,113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (No: 2016/105) çalışmamız için Ocak 2014 ile Aralık 2016 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve İstanbul Özel Avrasya Hastanesi Genel Cerrahi polikliniğine dispepsi şikayeti ile başvurmuş hastaların taranması planlandı. Tarama için bilgisayar arşivine kayıtlı ICD kodu kullanıldı. Dispepsi ve gastrit tanıları olan hastaların dosyaları incelenerek endoskopik girişim yapılan ve bunun sonucunda mide biyopsisi Sydney sınıflama sistemine göre *H. pylori* gastriti saptanan olgular seçildi. Uygun olan toplam 181 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üstünde olanlar
- Birinci basamak *H. pylori* eradikasyon tedavisi alanlar
- Tedavi sonrası eradikasyon başarısı değerlendirilenler

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 18 yaş altında olanlar
- Geçirilmiş gastrik ve intestinal operasyon öyküsü olanlar
- Gebelik, laktasyon durumu
- İlaç alerjisi öyküsü olanlar
- Son 4 hafta içinde PPI, H₂ reseptör antagonisti, bizmut ve antibiyotik kullanım öyküsü olanlar
- Tedavi uyumsuzluğu nedeniyle ciddi psikiyatrik, nörolojik bozukluğu olanlar

Dosyalar incelenirken olguların yaşları, cinsiyetleri, endoskopik olarak biyopsinin alındığı mide bölümü, patoloji raporlarına göre histopatolojik değerlendirmeler not edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara 8 saatlik açlık sonrasında özofagogastroduodenoskopi uygulanmış, patolojik değerlendirme için

mide antrum ve korpusundan ikişer adet biyopsi örneği alınmıştır. Biyopsi materyallerinin parafin bloklarından kesitler alınarak giemsa boyasıyla boyandıktan sonra ışık mikroskobu ile rutin histopatolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Patolojik tanı için kullanılmış olan Sydney sınıflama sistemi parametreleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Biyopsi preparatlarının Sydney sınıflamasına göre histopatolojik evrelemede kullanılan parametreler ve skala değerleri.

Histolojik Özellik	Tanımlama	Derece			
		0 (yok)	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)
Kronik enflamasyon	Lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propriada yoğunluk şiddeti	2-5 lenfosit, plazma ve makrofaj	5-10 hücre x40	11-20 hücre x40	>21 hücre x40
Nötrofil aktivitesi	Lamina propria veya yüzey epiteline nötrofil infiltrasyonunun derecesi	Yok	İnfiltrate yüzey epiteli <1/3	İnfiltrate yüzey epiteli 1/3-2/3	İnfiltrate yüzey epiteli >2/3
Glandüler atrofi	Antrum ve korpus glandlarında kayıp derecesi	Yok	Hafif	Orta	Belirgin
İntestinal metaplazi	Mukoza epitelinde İM varlığı	Yok	Mukozanın <1/3 etkilenmiş	Mukozanın 1/3-2/3 etkilenmiş	Mukozanın >2/3 etkilenmiş
<i>H. pylori</i>	Mide mukozasında <i>H. pylori</i> yoğunluğu	Yok	1-3 bakteri	Bakteri tabakası	Bakteri kümeleri

H. pylori pozitif gastrit saptanan tüm hastalara pantoprazol 1g bid, amoksisilin 1g bid ve klaritromisin 500mg bid’den oluşan 14 günlük tedavi verilmiştir. Tedavi bitiminden 15 gün sonra 90 hastaya yeniden üst endoskopi uygulanarak antrum ve korpusdan ikişer adet kontrol biyopsiler alınmıştır. Materyallerin Sydney sınıflama sistemine göre yapılan histopatolojik değerlendirme sonucu *H. pylori* negatif saptanan vakalar başarılı eradikasyon olarak kabul edilmiştir. Diğer 91 hastanın eradikasyon tedavi başarısı immunokromatografi

yöntemiyle fekal *H. pylori* antijeni bakılmış ve fekal antijenin negatif saptanması başarılı eradikasyon olarak kabul edilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) paket programı kullanıldı. Hastaların verileri SPSS (versiyon 18) programına girildikten sonra alt grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi. Kategorik özellikler arası ilişkiler Pearson ki kare analizi ile değerlendirildi. Tüm analizler SPSS istatistik programında % 95 güven aralığında yapıldı. Tüm testlerde $p < 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniği ve İstanbul Avrasya Hastanesi Genel Cerrahi polikliniğine başvuran toplam 181 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 55.5 ± 7.8 olup %52'si kadındı.

Hastalarda kronik enflamasyon, nötrofil aktivitesi, glandüler atrofi ve İM şiddeti ile *H. pylori* yoğunluğu ve *H. pylori* eradikasyon tedavisinin başarısı arasındaki ilişki değerlendirildi. Kronik enflamasyon ile *H. pylori* arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir. *H. pylori* şiddeti arttıkça kronik enflamasyon şiddetinde de bir artış olduğu görüldü ($p=0.002$). Kronik enflamasyonun şiddetli olduğu vakalarda ise *H. pylori* eradikasyon tedavi başarı oranının düşük olduğu saptandı ($p=0.001$).

Tablo 9: Kronik enflamasyon şiddet derecesi ile *H. pylori* yoğunluğu ve *H. pylori* eradikasyon tedavi başarı ilişkisinin karşılaştırılması

		Kronik Enflamasyon*(n:181)			
		Hafif (n:16) n, (%)	Orta (n:113) n, (%)	Şiddetli (n:52) n, (%)	
<i>H. pylori</i> **	Hafif	10 (62.5)	55 (48.7)	11 (21.2)	p=0.002
	Orta	2 (12.5)	40 (35.4)	24 (46.2)	
	Şiddetli	4 (25.0)	18 (15.9)	17 (32.7)	
Tedavi***	Başarısız	2 (12.5)	17 (15.0)	22 (42.3)	p=0.001
	Başarılı	14 (87.5)	96 (85.0)	30 (57.7)	

*Sydney sistemine göre lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propriadaki yoğunluk şiddetini göstermektedir.

**Mide mukozasında *H. pylori* yoğunluğunu ifade etmektedir.

****H. pylori* eradikasyon tedavi başarısını göstermektedir.

H. pylori şiddeti arttıkça nötrofil infiltrasyon aktivite şiddetinin de arttığı bulundu ($p=0.001$) (Tablo 10). Nötrofil infiltrasyon aktivitesi saptanmayanlarda tedavi başarı oranı diğer olan gruplara oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.009$). Nötrofil infiltrasyon aktivitesi hafif, orta ve şiddetli olanlar arasında yapılan kıyaslamada ise *H. Pylori* eradikasyon tedavi başarı oranı benzer bulundu ($p=0.420$).

Tablo 10: Nötrofil infiltrasyon aktivite şiddetinin derecesi ile *H. pylori* yoğunluğu ve *H. pylori* eradikasyon tedavi başarı ilişkisinin karşılaştırılması

		Aktivite* (n:181)				
		Yok (n:55) n, (%)	Hafif (n:62) n, (%)	Orta (n:50) n, (%)	Şiddetli (n:14) n, (%)	
<i>H. pylori</i> **	Hafif	40 (72.7)	30 (48.4)	4 (8.0)	2 (14.3)	p=0.001
	Orta	10 (18.2)	22 (35.5)	27 (54.0)	7 (50.0)	
	Şiddetli	5 (9.1)	10 (16.1)	19 (38.0)	5 (35.7)	
Tedavi***	Başarısız	5 (9.1)	14 (22.6)	16 (32.0)	6 (42.9)	p=0.009
	Başarılı	50 (90.9)	48 (77.4)	34 (68.0)	8 (57.1)	

*Sydney sistemine göre lamina propria veya yüzey epiteline nötrofil infiltrasyonunun derecesini göstermektedir.

**Mide mukozasında *H. pylori* yoğunluğunu ifade etmektedir.

****H. pylori* eradikasyon tedavi başarısını göstermektedir.

Çalışmamızda antrum ve korpusdaki atrofi şiddeti arttıkça *H. pylori* yoğunluğunda azalma olduğu görüldü ($p=0.041$). Bununla beraber atrofi şiddeti ile *H. pylori* eradikasyon tedavi başarı oranı arasında bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p=0.390$) (Tablo 11).

Tablo 11: Korpus ve antrum atrofi şiddetinin derecesi ile *H. pylori* yoğunluğu ve *H. pylori* eradikasyon tedavi başarı ilişkisinin karşılaştırılması

		Atrofi*(n:181)				
		Yok (n:83) n, (%)	Hafif (n:14) n, (%)	Orta (n:57) n, (%)	Şiddetli (n:27) n, (%)	
<i>H. pylori</i> **	Hafif	29 (34.9)	2 (14.3)	30 (52.6)	15 (55.6)	p=0.041
	Orta	33 (39.8)	8 (57.1)	15 (26.3)	10 (37.0)	
	Şiddetli	21 (25.3)	4 (28.6)	12 (21.1)	2 (7.4)	
Tedavi***	Başarısız	21 (25.3)	5 (35.7)	11 (19.3)	4 (14.8)	p=0.390
	Başarılı	62 (74.7)	9 (64.3)	46 (80.7)	23 (85.2)	

* Sydney sistemine göre antrum ve korpus glandlarında ki kayıp derecesini göstermektedir.

**Mide mukozasında *H. pylori* yoğunluğunu ifade etmektedir.

****H. pylori* eradikasyon tedavi başarısını göstermektedir.

İM şiddeti değerlendirildiğinde ise İM şiddeti ile *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısı arasında bir ilişki bulunmazken ($p=0.812$), İM şiddeti arttıkça *H. pylori* yoğunluğunun azaldığı tespit edildi ($p=0.019$) (Tablo 12).

Tablo 12:İntestinal metaplazi şiddet derecesi ile *H. pylori* yoğunluğu ve *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

		İntestinal Metaplazi*(n:181)				
		Yok (n:78) n, (%)	Hafif (n:15) n, (%)	Orta (n:59) n, (%)	Şiddetli (n:29) n, (%)	
<i>H. pylori</i> **	Hafif	22 (28.2)	7 (46.7)	32 (54.2)	15 (51.7)	$p=0.019$
	Orta	32 (41.0)	7 (46.7)	16 (27.1)	11 (37.9)	
	Şiddetli	24 (30.8)	1 (6.7)	11 (18.6)	3 (10.3)	
Tedavi***	Başarısız	20 (25.6)	3 (20.0)	13 (22.0)	5 (17.2)	$p=0.812$
	Başarılı	58 (74.4)	12 (80.0)	46 (78.0)	24 (82.8)	

* Sydney sistemine göre mukoza epitelinde İM varlığını ifade etmektedir.

** Mide mukozasında *H. pylori* yoğunluğunu ifade etmektedir.

*** *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısını göstermektedir.

Kronik enflamasyon, aktivite, atrofi şiddeti, İM ve *H. Pylori* yoğunluğu ile cinsiyetler arasında değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Sydney kriterleri ile cinsiyetler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	p
Kronik Enflamasyon*					
Erkek (n; %)	-	8 (9.0)	55 (61.8)	26 (29.2)	0.985
Kadın (n; %)	-	8 (8.7)	58 (63.0)	26 (28.3)	
Aktivite†					
Erkek (n; %)	30 (33.7)	28 (31.5)	22 (24.7)	9 (10.1)	0.369
Kadın (n; %)	25 (27.2)	34 (37.0)	28 (30.4)	5 (5.4)	
Atrofi‡					
Erkek (n; %)	35 (39.3)	10 (11.2)	29 (32.6)	15 (16.9)	0.900
Kadın (n; %)	48 (52.5)	4 (4.3)	28 (30.4)	12 (13.0)	
İntestinal Metaplazi§					
Erkek (n; %)	33 (37.1)	7 (7.9)	32 (36.0)	17 (19.1)	0.369
Kadın (n; %)	45 (48.9)	8 (8.7)	27 (29.3)	12 (13.0)	
<i>H. Pylori</i>¶					
Erkek (n; %)	-	34 (38.2)	31 (34.8)	24 (27.0)	0.211
Kadın (n; %)	-	42 (45.7)	35 (38.0)	15 (16.3)	

*Sydney sistemine göre lamina propria veya yüzey epiteline nötrofil infiltrasyonunun derecesini göstermektedir.

†Sydney sistemine göre antrum ve korpus glandlarında ki kayıp derecesini göstermektedir.

‡Sydney sistemine göre lenfosit ve plazma hücrelerinin lamina propriadaki yoğunluk şiddetini göstermektedir.

§Sydney sistemine göre mukoza epitelinde İM varlığını ifade etmektedir.

¶Mide mukozasında *H. pylori* yoğunluğunu ifade etmektedir.

5. TARTIŞMA

Gastrit, peptik ülser, mide kanseri, MALT lenfoma başta olmak üzere birçok hastalığın etkeni olarak kabul edilen *H. pylori* enfeksiyonunun ülkemizde ki prevalansı yaklaşık %85'dir (39). *H. pylori*, semptomatik olan ve İM saptanan kronik gastrit olgularında eradikasyon tedavisi gerektirmektedir. Başarılı eradikasyon tedavisi ile lenfoma ve mide kanserinin de önlenmesi amaçlanmaktadır.

Kronik gastrit sınıflamasında kullanılan Sydney sistemi, histopatolojik kriterlere göre gastrik mukozada oluşan değişiklikleri inceler. *H. pylori* sıklığının yanı sıra, aktivite, kronik enflamasyon, atrofi ve İM hakkında da bilgi vermektedir. *H. pylori* ile enfekte olan bireylerde gastrik kanser gelişme riski enflamasyon ve atrofi şiddeti ile orantılı olduğundan, Sydney sınıflaması patolojik açıdan olduğu kadar klinik açıdan da önem taşımaktadır (15). Biz de çalışmamızda, standart üçlü tedavi ile yapılan *H. pylori* eradikasyon tedavisinin başarılı olmasında Sydney kriterlerinin şiddetinin etkili olup olmadığını görmeyi amaçladık. Özellikle İM şiddetinin, gastrik kanser öncüsü olması nedeniyle, eradikasyon başarısı üzerindeki etkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda, kronik enflamasyon şiddetinin yüksek olduğu vakalarda *H. pylori* yoğunluğu anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p=0.002$), yüksek bakteri yoğunluğu varlığında eradikasyon tedavi başarısının düştüğü görüldü ($p=0.001$). Benzer şekilde nötrofil infiltrasyon aktivitesi saptanmayanlarda *H. pylori* şiddeti de azalmış olduğundan, tedavi başarısı anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Kişinin *H. pylori* ile enfekte olması halinde gastrik mukozadan salgılanan sitotoksik ajanlar enflamatuvar yanıtın başlamasına neden olmaktadır (125). Enflamatuvar yanıt, epitel yıkımını da beraberinde getirmektedir. *H. pylori* şiddeti arttıkça meydana gelen kronik enflamasyon, lamina propriaya yönelen lenfosit ve plazma hücrelerinde artışa neden olmaktadır (125). Bu artışa nötrofil aktivitesinde ki artış da

eşlik etmektedir (125). Sonuç olarak *H. pylori* yoğunluğu ve kronik enflamasyon ile nötrofil aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir (125). *H. pylori* eradikasyon tedavisinin başarısı ise bakteri yoğunluğu ile yakından ilişkilidir. Histopatolojik olarak tespit edilen bakteri yoğunluğu ve tedavi başarısının araştırıldığı bir çalışmada, *H. pylori* yoğunluğunun artmış olduğu olgularda standart üçlü eradikasyon tedavi başarısı düşük saptanmıştır (126). Jakic-Razumovic ve arkadaşlarının yaptığı tedavi öncesi ve sonrası Sydney kriterlerinin karşılaştırılmasını amaçlayan başka bir çalışmada; kronik enflamasyonun şiddetli olduğu olgularda tedavi başarısı, enflamasyonun hafif olduğu vakalara göre düşük bulunmuştur (127). Fakat aynı çalışmada, nötrofil aktivitesinin tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik göstermediği ve bakteri yükü ile nötrofil aktivitesi arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda ise nötrofil aktivitesinin yüksek olduğu olgularda bakteri yükünün artmış olduğunu ve bu nedenle eradikasyon başarısının düştüğünü tespit ettik. Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (128). Otuz yedi hastadan oluşan hasta grubunda eradikasyon başarı oranı %56.8 olup, *H. pylori* eradikasyonunun sağlanamadığı yüksek bakteri yoğunluğuna sahip 16 kişide nötrofil aktivitesi de yüksek tespit edilmiştir.

Bakteri yoğunluğuna ikincil artan enflamatuvar yanıtın tedavisi zordur (129). Tedavi başarısını etkileyen nedenlerin başında, ülkemizde de sık görülen, klaritromisin direnci gelmektedir (129). Antibiyotiğin, solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında sık kullanımı artan direncin nedeni olarak düşünülmektedir (129). Çok değişkenli analizlerde klaritromisin direnci tek anlamlı parametre olsa dahi tek değişkenli analizlerde 50 yaş ve üzeri, kadın cinsiyet, vücut kitle indeksinin 25 altında olması, yüksek bakteri yükü, bakteri tipi, artmış gastrik asidite ve tedaviye uyumsuzluk da eradikasyon başarısızlığının nedenleri arasında gösterilmektedir (129). Bakterinin T-hücre yanıtını kontrol edebilmesinin tedavi başarısızlığına neden olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (130). Bu nedenle klaritromisin direncinin sık görüldüğü ülkemizde standart üçlü tedavi başarısının *H. pylori* yoğunluğu artmış vakalarda az olması öngörülebilir bir sonuçtur. Buna rağmen, Maastricht IV Konsensus raporuna göre kültür bazlı tedavi yalnızca ikinci basamak tedavinin başarı sağlayamadığı olgularda önerildiği için çalışmamızda kullanılmamıştır (10).

Çalışmamızda glandüler atrofi ve İM ile *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, atrofi ve İM derecesinin tedavi başarısı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Atrofi ve İM şiddetinin arttığı durumlarda ise *H. pylori* yoğunluğunun anlamlı derecede azaldığı saptandı ($p=0.041$ ve $p=0.019$). Kronik enflamasyona neden olan nötrofil ve makrofajlar oluşturdukları serbest oksijen radikalleriyle çevre doku DNA'sına zarar verirler (5). Gastrik istmus kök hücrelerinde DNA mutasyonuna neden olduklarında ise atrofi veya İM'ye yol açarlar (131). Glandüler atrofi, uzun dönem enfeksiyon sonucu tekrarlayan mukozal hasara bağlı olarak antrum ve korpus glandlarında kayıp ve glandüler tabakanın yerini fibröz dokunun almasıdır (22). Atrofi, gastrik kanser için risk faktörü olup, şiddetinin ve yaygınlığının artması mide kanseri riskini de arttırmaktadır (6). Atrofi zemininde *H. pylori* şiddetinin azalmasının nedeni olarak iki mekanizma öne sürülmektedir; ilk olarak *H. pylori* yalnızca gastrik epitelde kolonize olabilir (125). Bu nedenle atrofik veya İM'li zeminde yaşayamaz. İkinci sebep ise parsiyel asidik çevre sağlayan dar bir pH aralığında yaşamını sürdürebilmesi ve hipoklorhidrik mide ortamının *H. pylori*'ye düşman olmasıdır (125). Prekanseroz olmaları nedeniyle birçok çalışmada *H. pylori* eradikasyonunun atrofi ve İM üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Fakat atrofi ve İM'nin eradikasyon tedavisi üzerindeki etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (132,133). Kalkan ve arkadaşları 200 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada atrofi ve İM saptanan hastalarda tedavi başarısını daha düşük bulmuş fakat bu konuda yeterli çalışma olmadığı için nedenini açıklayamamışlardır (132). Kamada ve arkadaşları ise çalışmalarında antrumdaki glandüler atrofi şiddetinin *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısı üzerinde anlamlı bir etkisini gösterememişlerdir (133). Bizim çalışmamız da Kamada ve arkadaşlarını destekler niteliktedir. Atrofi şiddeti arttığı halde tedavi başarısında anlamlı bir değişiklik saptanmamış, atrofinin orta ve şiddetli olduğu vakalarda dahi tedavi başarı oranının %82 olduğu görülmüştür. Bu sonuç bize tedavi başarısında atrofi varlığından daha çok *H. pylori* yoğunluğunun etkin olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, İM şiddetinin artmasının, glandüler atrofiye benzer şekilde, *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısı üzerinde anlamlı bir etkiye neden olmadığı görüldü. Chen ve arkadaşları, *H. pylori* kaynaklı gastrik ülser tedavisi üzerinde İM etkisini araştırmışlar ve İM pozitif olgularda ülser iyileşme oranını daha yüksek bulmuşlardır

(134). İM varlığının, *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısını anlamlı derecede etkilemediğini (%81.6'sı İM saptanan grup, %85.3'ü İM saptanmayan grup) görmüş ve tedavinin başarısız olmasında prediktör olmadığını vurgulamışlardır. Bunun aksine Romero ve arkadaşları İM varlığı ile birinci basamak tedavi başarısının ilişkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, İM pozitif ve negatif bireylerde birinci basamak tedavi başarı oranlarını %61.2 ve %72.7 bulmuşlardır (135). İstatiksel olarak anlamlı ($p=0.036$) saptadıkları bu sonuç doğrultusunda İM varlığının standart üçlü tedavide başarıyı olumsuz etkileyen bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak bunun, hasta sayılarının azlığı ve takip süresinin düzensiz olması gibi çalışmanın kısıtlayıcı faktörlerinden kaynaklanabileceğini de vurgulamışlardır. Biz de çalışmamızda İM varlığının tek başına tedavi başarısı üzerinde etkin olmadığını, fakat *H. pylori* yoğunluğu üzerinden etkili olabileceğini gösterdik.

İM'li alanlarda IgA salgılanmasına bağlı değişen çevre yapısı ve normal gastrik mukozaya oranla azalmış asidite, metaplazik mukozada bakterinin yaşamını sürdürememesine neden olmaktadır (136). Genel olarak İM, araştırmacılar tarafından enflamasyon sekeli ve ilerleyen sürecin bir parçası olarak kabul edilse de, bazı araştırmacılar *H. pylori*'den bağımsız, daha çok ekzojen veya diyet faktörlerine bağlı gelişebileceğini düşünmektedir (137). Konakçı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada İM'li hastalarda *H. pylori* varlığını düşük (%1.8) saptamışlar ve bunu İM'li alanların tespitinin yalnızca patoloğun incelediği biyopsi alanıyla sınırlı olup subjektif değerlendirilmeye bağlamışlardır (137). *H. pylori* gastritinde gastrik mukozal değişikliklerin incelendiği 358 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, İM ve bakteri yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (138). Ölmez ve arkadaşları, gastrik İM'nin subtiplerini inceledikleri çalışmalarında, komplet ve inkomplet tip İM'de *H. pylori* pozitiflik oranını %38.6 saptamalarına rağmen, İM ve *H. pylori* arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (139). Bu çalışmaların aksine biz, çalışmamızda İM şiddeti ile *H. pylori* yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. İM'li alanlarda düşük bakteri yoğunluğu görülmesi, şiddetli metaplazide dahi tedavi başarısının azalmamasında etkilidir. Ayrıca metaplazi subtipleri de *H. pylori*'ye uygun yaşam alanı sağlayarak bakteri yoğunluğunu etkiledikleri için değerlidir (140). Şiddetli İM'de tedavi başarısının etkilenmemesi altında yatan diğer bir mekanizma da muhtemelen İM tipleri ile ilişkilidir.

Antrum ve korpusdan alınan ikişer adet biyopsinin Sydney sınıflama sistemi kullanılarak incelenmesinin gastrik enflamatuvar değişiklikleri belirlemede maksimum kazanç sağladığı Maastricht Konsensus raporunda bildirilmiştir (10). Lash ve arkadaşlarının yaptığı 400.738 olguyu içeren bir çalışmada da aynı sonuca varılmıştır (141). Ancak Sydney sınıflama sistemi metaplazi değerlendirmesinde yalnızca İM varlığını ve yoğunluğunu değerlendirmektedir. Gastrik intestinal metaplazi ve tiplerinin incelendiği ve çoğunluğun tip II İM’li hastalardan oluştuğu bir çalışmada, İM tiplendirmesinin risk belirlemede anlamlı olmadığı ve patolog veya klinisyene prognoza dair bilgi vermediği gösterilmiştir (142). Bunun yanı sıra, subtiplendirmenin yararını araştıran başka bir çalışmada, inkomplet (tip I) İM görülen vakalarda gastrik kansere ilerleme riskinin 4-11 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (140). İM’de tiplendirmeye bakılmaksızın eradikasyon tedavisi başlama gerekliliği ve alt tipleri belirlemede ileri tekniklere ihtiyaç duyulması, rutin incelemelerde tiplendirme yapılmamasına neden olmaktadır. Çalışmamıza dahil olan vakalar da retrospektif olarak incelendiğinden yalnızca Sydney kriterlerine göre incelenmiş ve İM subtiplendirmesi yapılmamıştır.

Literatürdeki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, daha önce de bahsedildiği üzere, tip I İM’de, metaplazi odağında *H. pylori*’ye çoğunlukla rastlanmamaktadır (27). Steadman ve arkadaşları üç hastanın gastrik antral biyopsi sonuçlarında İM bulunan alanda *H. pylori*’ye rastlasalar da, bunu bakterinin mukus yoluyla İM’li alana taşınması olarak açıklamışlar ve bakterinin İM saptanan alanda tutunma olasılığını kabul etmemişlerdir (143). Genta ve arkadaşları da 378 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yalnızca 32 hastada *H. pylori*’nin İM ile yakın ilişkili olduğunu göstermişlerdir (144). Çalışmalarındaki az sayıda hastada görülen bu ilişkiyi İM tiplerinin farklı olmasına bağlamışlardır. Bu çalışmalardan yola çıkarak, çalışmamızda İM’li alanlarda bakteriye rastlanmaması, çalışmaya dahil olan hastaların tip I İM olduğunu düşündürmektedir; çünkü yapılan çalışmalar *H. pylori*’nin yalnızca tip II İM’li alanlara tutunabildiğini göstermektedir (28).

Sydney kriterlerini cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde ise, kronik enflamasyon, aktivite, atrofi, İM ve *H. pylori* yoğunluğunun cinsiyetler arasında farklılık göstermediğini saptadık. Atrofi ve İM’nin cinsiyetler arasında karşılaştırıldığı

bir çalışmada anlamlı farka rastlanmamış, artan yaş ile beraber her iki cinsiyet içinde atrofi prevalansında artış görülmüştür (145). Benzer şekilde *H. pylori* yoğunluğu da her iki cinsiyeti eşit miktarda etkilemektedir (146,147). Her ne kadar bizim çalışmamız bu sonuçları destekler nitelikte olsa da, *H. pylori*'ye bağlı kronik enflamasyonun cinsiyetler arasında değerlendirildiği çalışmalar hayvan modelleri ile sınırlıdır (148). Cinsiyetler arasında kronik enflamasyonu değerlendiren çalışmalar genellikle tüm hastalıklar göz önünde bulundurularak yapılmıştır ve kadınlarda seks hormonlarının enflamasyondan koruyucu etkisinden bahsedilmektedir (149). Özellikle östrojenin enflamasyon üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu, bu nedenle kadınlarda enflamasyonun erkeklere göre daha hafif seyrettiği düşünülmektedir (149). İmmün hücreleri apoptoza uğratması, reaktif oksijen radikalleri ve nitrik oksit yapımını durdurması ve direkt olarak T ve B hücreleri ile makrofajlardan sitokin salınımını etkilemesi bu koruyucu özelliğini sağlayan mekanizmalardan birkaçıdır (149). Hayvan çalışmalarında, *H. pylori* ile enfekte dişi farelerin enflamatuvar cevabının erkeklere göre daha yüksek olduğu görülmüş ve kısa dönemde daha ciddi gastrik lezyonlara sahip oldukları dikkat çekmiştir (148). Uzun dönem takiplerde ise çalışmaya dahil edilen erkek ve dişi farelerde bakteriye bağlı enflamasyon şiddetinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Akut dönemde görülen bu farkın nedenini, bakteri suşlarında görülen nokta mutasyonlarının cinsiyetler arasında farklı enflamatuvar sonuçlar doğurması olarak açıklamışlardır (148). Çalışmamızda görülen *H. pylori*'nin neden olduğu kronik enflamasyonun cinsiyetler arasında farklılık göstermemesi, kronik gastritin çocukluk döneminde ortaya çıkıp ömür boyu devam eden, uzun dönem enfeksiyon olmasından kaynaklanabilir. *H. pylori*'nin neden olduğu kronik enflamasyonun cinsiyetler arasında gösterdiği farkları araştıran daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri mide epitelinde *H. pylori* yoğunluğudur. Birçok çalışma bizim çalışmamızda da olduğu gibi bakteri yoğunluğunun hafif olduğu vakalarda eradikasyon tedavi başarısının yüksek bulunduğunu göstermektedir (126,150). Onal ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada *H. pylori* yoğunluğunun eradikasyon tedavisi üzerine etkisini araştırmış ve bunun için standart üçlü tedaviyi kullanmışlardır (152). Çalışmalarında yüksek yoğunlukta *H. pylori* içeren vakalarda tedavi başarısını daha düşük bulmuşlardır. Standart üçlü tedavi ile >%80 olan eradikasyon başarısı 2000'li yıllarda artan klaritromisin direnci ile

etkinliğini kaybetmiş görünse de, kullanım kolaylığı ve güvenilirliği nedeniyle halen birinci basamak tedavide tercih edilmektedir (10). Biz de çalışmamızda tedaviye uyum kolaylığını göz önünde bulundurarak standart üçlü tedaviyi kullandık ve yüksek tedavi başarısına ulaştık (%77). Tedavide başarısızlığı öngörmemizi sağlayan en değerli Sydney kriterinin, *H. pylori* yoğunluğunun artmasıyla bağlantılı olarak kronik enflamasyon ve nötrofil aktivite şiddetindeki artış olduğunu gösterdik.

İM ve atrofi varlığı gastrik kansere ilerlemede önemli bir risk faktörü olduğundan, varlığında enfeksiyon eradikasyonunun daha zor olup olmadığını tespit etmek önemlidir. İM varlığının uzun süreli enfeksiyonu göstermesi ise birinci basamakta kullanılan standart üçlü tedavinin eradikasyonda yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Bu parametrelerin birinci basamak tedavi başarısı üzerindeki etkisini belirlemeyi hedeflediğimiz çalışmamızda, eradikasyon başarısı üzerinde Sydney kriterlerinden en etkin olanın bakteri yoğunluğunun yüksek olduğu kronik enflamasyon şiddeti olduğunu gözlemledik. İM ve atrofinin mevcut olması, yalnızca mutlak tedavi gerektiren bir durum olarak dikkat çekmektedir. Prekanseroz lezyonlar olması nedeniyle özellikle şiddetli metaplazi olan vakalarda gastrit tedavisinin hemen başlanması gerekmektedir (10). İM ve atrofinin şiddetli olduğu vakalarda dahi birinci basamak tedavi ile sağlanan yüksek tedavi başarısı ise, standart üçlü tedavinin başarısında İM varlığının belirleyici kriter olmadığını göstermektedir. Bu konuda literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcut olup, daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak İM varlığı ve *H. pylori* yoğunluğu arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar, eradikasyon tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler ile ilgili daha ayrıntılı bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Mide mukoza hasarı ve enflamasyonun birlikte görüldüğü gastritin etiyolojisi *H. pylori* keşfi ile aydınlatılmıştır. Patolojinin en sık tanılarında biri olan *Helicobacter gastriti* sınıflamasında gastrik mukozada oluşan değişikliklerin beş ana histolojik özellik şeklinde derecelendirilmesinden oluşan Sydney sınıflaması kullanılmaktadır. Gastrik kanser gelişme riski sınıflamada kullanılan enflamasyon ve atrofinin derecesi ile doğru orantılı iken, İM prekanseröz lezyon olarak kabul edilmektedir. Gastrit tedavisinde öncelik *H. pylori* eradikasyonu olup günümüzde halen standart üçlü tedavi (PPI-klaritromisin-amoksisilin) birinci basamakta kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda Sydney sınıflaması ile derecelendirilen histolojik özelliklerin, özellikle İM'nin, *H. pylori* eradikasyon tedavisi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 181 hasta üzerinde (%52 kadın) kronik enflamasyon, glandüler atrofi, nötrofil aktivasyonu ve İM ile *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısının ilişkisi karşılaştırıldı. Kronik enflamasyonun şiddetli olduğu vakalarda *H. pylori* eradikasyon tedavi başarı oranının düşük olduğu ($p=0.001$), nötrofil infiltrasyon aktivitesi saptanmayanlarda başarı oranının anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu ($p=0.009$) tespit edildi. Kronik enflamasyon ve nötrofil aktivite şiddetindeki artış, yüksek bakteriyel yük ile ilişkili olduğundan *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısı düşük saptandı. Atrofi ve İM şiddeti ile *H. pylori* eradikasyon tedavi başarısı arasında bir ilişki olmadığı görüldü. İM şiddeti arttıkça *H. pylori* yoğunluğu azalmış bulundu ($p=0.019$). Tedavi başarısını belirleyen en önemli faktörün *H. pylori* yoğunluğu olduğu görüldü.

Kronik enflamasyon ve aktivite şiddetinin artması *H. pylori* ile enfekte bireylerde artmış bakteriyel yük ile ilişkili olduğundan *H. pylori* eradikasyon başarısı azalmıştır. Salgılanan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu atrofi ve İM ise tedavi başarısı üzerinde etkisiz bulunmuştur. İM ve *H. pylori* ile yapılan çalışmalarda bakterinin özellikle tip I İM odağında yaşayamadığı gösterilmiştir. İM'li alanlarda bakteriyel yükün azalması ise şiddetli İM varlığında dahi tedavi başarısında değişiklik olmamasına neden

olmaktadır. Buna rağmen literatürde bu alanlarda neden *H. pylori* bulunmadığına dair yeterli veri bulunmadığından İM ve *H. pylori* ilişkisini aydınlatmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients With Gastritis and Peptic Ulceration. *Lancet*. 1984;323(8390):1311–5.
2. Perez P G, Rothenbacher D BH. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2004; 9(Suppl 1):1–6. 2004;9(1):1–6.
3. Tytgat G, Langenberg M, Rauws E RP. *Campylobacter*-like organisms (CLO) in the human stomach. *Gastroenterology*. 1985;1620.
4. You WC, Blot WJ, Li JY, Chang YS, Jin ML, Kneller R, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res*. 1993;53:1317–21.
5. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81.
6. Correa P, Yardley JH. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. *Gastroenterology*. 1992;102(1):355–9.
7. Rosai J. Stomach. In: Rosai and Ackerman's surgical pathology. Ninth edition. New York: Mosby; 2004:p.648-86.
8. Leung WK, Kim JJ, Kim JG, Graham DY, Sepulveda AR. Microsatellite Instability in Gastric Intestinal Metaplasia in Patients with and without Gastric Cancer. *Am J Pathol*. 2000;156(2):537–43.
9. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):299–313.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CAC a., Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646–64.
11. Ermiş F, Senocak Tasci E. Current *Helicobacter pylori* treatment in 2014. *World J Methodol*. 2015;5(2):101–7.
12. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;1–15.
13. Göral V. Akut ve Kronik Gastritisler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2006;10(4):292–304.

14. Misiewicz Jj. The Sydney System: A new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):207–8.
15. Price AB. The Sydney System : Histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;(December 1990):209–22.
16. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(7):1150–8.
17. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Aster C R and C. *Pathologic Basis of Disease*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2010. 774-775 p.
18. İliçin Gürler, Biberoğlu Kadir, Süleymanlar Gültekin ÜS, editor. *İç Hastalıkları*. 3rd ed. 2012. 1312 p.
19. Sipponen P, Maaroos H-I. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):657–67.
20. Strickland RG. The Sydney System: auto-immune gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):238–43.
21. Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis*. 1973;18(5):426–40.
22. Fenoglio-Preiser CM. *Gastrointestinal pathology : an atlas and text*. 3rd ed. Wilkins William L, editor. Philadelphia; 2008. 1296 p.
23. Stockton M, McColl I. Comprative electron misroscopic features of normal intermediate and metaplastic pyloric epithelium. *Histopathology*. 1983;7:859–71.
24. Matsukura N, Kawachi T, Aoyagi M, Sugimura T, Suzuki K, Itabashi M, et al. Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation of complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 1980;65(2):231–40.
25. Rothery G, Day D. Intestinal metaplasia in endoscopic biopsy specimens of gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1985;38:613–21.
26. Liu KS, Wong IO, Leung WK. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia : Treatment and surveillance. 2016;22(3):1311–20.
27. Ota H, Katsuyama T, Nakajima S, El-Zimaity H, Kim JG, Graham DY, et al. Intestinal metaplasia with adherent *Helicobacter pylori*: A hybrid epithelium with both gastric and intestinal features. *Hum Pathol*. 1998;29(8):846–50.
28. Jang TJ, Kim JR, Kim DH. Adherence of *Helicobacter pylori* to Areas of Type II Intestinal Metaplasia in Korean Gastric Mucosa. *Yonsei Med J*. 1999;40(4):392–5.

29. Segura DI, Montero C. Histochemical characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. *Cancer*. 1983;52(Im):498–503.
30. Adams DH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Vol. 56, Gut. 2007. 1175 p.
31. Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab*. 2002;48(9-10):505–15.
32. Genta R SA. Will curing *Helicobacter Pylori* eliminate gastric cancer? *Adv Anat Pathol*. 1999;3:228–32.
33. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J cancer Prev*. 2015;20(1):25–40.
34. Kidd M MI. A Century of *Helicobacter Pylori*. *Digestion*. 1998;59:1–15.
35. Kusters J, Van Vliet, A. Kuipers E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Vol. 19, *Clinical Microbiology Reviews*. 2006. p. 449–90.
36. Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Long-term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*. 1991;114(8):662–3.
37. Dunn BE, Cohen B BM. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(4):720–41.
38. Özden A. *Helicobacter pylori*'nin yüz yıllık hikayesi. İşte *Helicobacter Pylori*. In: *Türk Gastroenteroloji Derneği*. Ankara: Nurol matbaacılık; 1995. p. 1–3.
39. Durmaz-Çetin B, Gündüz A, Erdem L, Seber E SM. *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonları ve Dışkı Antijen Testinin Tanıdaki Değeri. *Klinik*. 2004;17(3):177–80.
40. Pounder RE. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 9 Suppl. 1995;2:33 to 39.
41. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJJ, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1495–501.
42. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis*. 2000;181(4):1359–63.
43. Kumagai T, Malaty HM, Graham DY, Hosogaya S, Misawa K, Furihata K, et al. Acquisition versus loss of *Helicobacter pylori* infection in Japan: results from an 8-year birth cohort study. *J Infect Dis*. 1998;178(3):717–21.
44. Webb PM, Knight T, Elder JB, Newell DG, Forman D. Is *Helicobacter pylori* transmitted from cats to humans? *Helicobacter*. 1996;1(2):79–81.

45. Dore MP, Bilotta M, Vaira D, Manca A, Massarelli G, Leandro G, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Dig Dis Sci*. 1999;44(6):1161–4.
46. Mégraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(2):85–91.
47. Kato S, Fujimura S, Udagawa H, Shimizu T, Maisawa S, Ozawa K, et al. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Strains in Japanese Children. *J Clin Microbiol*. 2002;40(2):649–53.
48. Delport W, van der Merwe SW. The transmission of *Helicobacter pylori*: the effects of analysis method and study population on inference. *Best Pr Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):215–36.
49. LH L, JY S. *Helicobacter Pylori* and benign upper digestive disease. *Best Clin Res Clin Gastrol*. 2007;21:261–79.
50. Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:105–10.
51. Rowland M, Kumar D, Daly L, O'Connor P, Vaughan D, Drumm B. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology*. 1999;117(2):336–41.
52. Sandıkçı MI, Köksal F, Topçu A SG ve ark. *Helicobacter* enfeksiyonları. In: *Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevi; 1996. p. 1005–9.
53. Covacci a, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*. 1999;284(5418):1328–33.
54. Robinson K, Argent RH, Atherton JC. The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):237–59.
55. Marshall B. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:116–9.
56. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and Other Gastric *Helicobacter* Species. *Mand Douglas, Bennett's Princ Pract Infect Dis*. 2014;2:2494–502.e4.
57. Logan RP. Adherence of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10 Suppl 1:3–15.
58. Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(6):548–58.
59. Hoshi T, Sasano H, Kato K, Ohara S, Shimosegawa T, Toyota T, et al. Cell damage and proliferation in human gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori*--a comparison before and after *H pylori* eradication in non-atrophic gastritis. *Hum Pathol*. 1999;30(12):1412–7.

60. Olfat FO, Zheng Q, Oleastro M, Volland P, Borén T, Karttunen R, et al. Correlation of the *Helicobacter pylori* adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005;44(2):151–6.
61. Das JC, Paul N. Epidemiology and Pathophysiology of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Environment*. 2007;74:287–90.
62. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, De Boer W, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1998;115(1):58–66.
63. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-Analysis of the Relationship between *cagA* Seropositivity and Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1636–44.
64. Gonçalves Oliveira A, Santos A, Becattini Guerra J, Rocha GA, Camargos Rocha AM, 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(8):3964–6.
65. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestaux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1286–94.
66. Yamaoka Y, Kikuchi S, ElZimaity HMT, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* *oipA* in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*. 2002;123(2):414–24.
67. Satoh K, Kimura K, Yoshida Y, Kasano T, Kihira K TY. A topographical relationship between *Helicobacter pylori* and gastritis: quantitative assessment of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(3):285–91.
68. Kusters J, Van Vliet, A. Kuipers E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–90.
69. ZHANG ZW, FARTHING MJ. The roles of vitamin C in *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis. *Chin J Dig Dis*. 2005;6(2):53–8.
70. Lai L, JY S. *Helicobacter Pylori* and benign upper digestive disease. *Best Clin Res Clin Gastrol*. 2007;21:269–71.
71. Feldman M, Peterson W. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *West J Med*. 1993;159(555-9).
72. Sung JJ, Leung WK SR et al. One-week antibiotics versus maintenance acid suppression therapy for *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci*. 1997;42:2524–8.
73. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D PJ. *Helicobacter pylori*

- infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(7):1834–40.
74. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C MK. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology.* 1995;109(3):681–91.
 75. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E FD. Global cancer statics. *CA a cancer J Clin.* 2011;61(2):69–90.
 76. Konturek J. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54(3):23–41.
 77. The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet.* 1993;341(8857):1359–63.
 78. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607–15.
 79. Peek Jr. RM, Moss SF, Tham KT, Perez-Perez GI, Wang S, Miller GG, et al. *Helicobacter pylori* cagA⁺ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(12):863–8.
 80. Kwon H-J, Won Y-S, Nam K-T, Yoon Y-D, Jee H, Yoon W-K, et al. Vitamin D3 upregulated protein 1 deficiency promotes N-methyl-N-nitrosourea and *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis in mice. *Gut.* 2012;61:53–63.
 81. You WC, Zhang L, Gail MH, Chang YS, Liu WD, Ma JL, et al. Gastric dysplasia and gastric cancer: *Helicobacter pylori*, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(19):1607–12.
 82. Feiz HR, Mobarhan S. Does vitamin C intake slow the progression of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected populations? *Nutr Rev.* 2002;60(1):34–6.
 83. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer.* 1972;29(1):252–60.
 84. Nobre-Leitão C, Lage P, Cravo M, Cabeçadas J, Chaves P, Alberto-Santos A, et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: A study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(5):732–6.
 85. Sorrentino D, Ferraccioli GF, DeVita S, Avellini C, Beltrami C a, Labombarda a, et al. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut.* 1996;38(6):837–40.
 86. Eck M, Schmausser B, R H. MALT type lymphoma of the stomach is

- associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology*. 1997;112:1482–6.
87. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* Infection. *New Engalnd J Med*. 2002;347(15):1175–86.
 88. Raderer M, Streubel B, Woehrer S, Puespoek A, Jaeger U, Formanek M, et al. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res*. 2005;11(9):3349–52.
 89. 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(12):1560–7.
 90. Morgner A, Lehn N, Andersen L. *Helicobacter heilmannii* - associated primer gastric low grade MALT lymphoma: complet remission after curing the infection. *Gastroenterology*. 2000;118:821–8.
 91. Özden A. Roma IV-2016, Dispepsi Tedavisine Yaklaşım. *Güncel*. 2016;21(1):19–24.
 92. Franceschi F, A G. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):325–34.
 93. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2006;91(10):1436–7.
 94. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2001;48(3):287–9.
 95. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut*. 1997;41(3):277–80.
 96. Kurekci A. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr* 2005. 2005;51(3):166–9.
 97. Veneri D, Krampera M, Franchini M. High prevalence of sustained remission of idiopathic thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication: A long-term follow-up study. *Platelets*. 2005;16(2):117–9.
 98. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81.
 99. Aydin O, Egilmez R, Karabacak T, Kanik A. Interobserver variation in histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2232–5.

100. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Review article: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther Suppl*. 2002;16(1):16–23.
101. Tta LGA, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F. A rapid, low dose, ¹³C urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:793–8.
102. Katsuragi K, Noda a, Tachikawa T, Azuma a, Mukai F, Murakami K, et al. Highly sensitive urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 1998;3(4):289–95.
103. Yamamoto S, Uemura N, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Tachikawa T. A new rapid test for detecting anti-*Helicobacter pylori* antibody excreted into urine. *Helicobacter*. 2000;5(3):160–4.
104. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1921–30.
105. Gerrits MM, Vliet AHM Van, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Lit Arts Am*. 2006;699–709.
106. Ermis F, Senocak Tasci E. Current *Helicobacter pylori* treatment in 2014. *World J Methodol*. 2015;5(2):101–7.
107. Bazzoli F, Pozzato P. Therapy of *H. pylori* infection. *J Physiol Pharmacol*. 1997;48 Suppl 4:39–46.
108. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Past, present and future. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(4):392–9.
109. Wu W, Yang Y, Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterol Res Pr*. 2012;2012.
110. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34–42.
111. Cizginer S, Ordulu Z, Kadayifci A. Approach to *Helicobacter pylori* infection in geriatric population. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5(3):139–47.
112. Garza-Gonzalez E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1438–49.
113. Sasaki H, Nagahara A, Hojo M, Asaoka D, Matsumoto K, Osada T, et al. Ten-year trend of the cumulative *helicobacter pylori* eradication rate for the “Japanese eradication strategy.” *Digestion*. 2013;88(4):272–8.

114. Urgesi R, Cianci R, Riccioni ME. Update on triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: Current status of the art. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5(1):151–7.
115. Altintas E, Sezgin O, Ulu O, Aydin O, Camdeviren H. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2004;10(11):1656–8.
116. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, Dominguez DC, Snyder LK, Graham DY. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-helicobacter pylori therapy: A pilot study in us hispanics. *Helicobacter*. 2012;17(5):382–9.
117. 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(7):802–7.
118. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of helicobacter pylori infection. *Digestion*. 2013;88(1):33–45.
119. Vakil N, Vaira D. Treatment for *H. pylori* infection: new challenges with antimicrobial resistance. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(5):383–8.
120. Nadir I, Yonem O, Ozin Y, Kilic ZM, Sezgin O. Comparison of two different treatment protocols in *Helicobacter pylori* eradication. *South Med J*. 2011;104(2):102–5.
121. Liou J-M, Chen C-C, Chen M-J, Chen C-C, Chang C-Y, Fang Y-J, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9862):205–13.
122. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: Four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*. 2009;14(2):109–18.
123. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;347(August):f4587.
124. Hsu P, Wu D, Wu J, Graham D. *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter*. 2011;16:139–45.
125. Clyne M, Labigne A, Drumm B. *Helicobacter pylori* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect Immun*. 1995;63(5):1669–73.

126. Shah DK, Jain SS, Mohite A, Amarapurkar AD, Contractor QQ, Rathi PM. Effect of *H. pylori* density by histopathology on its complications and eradication therapy. *Trop Gastroenterol*. 2015;36(2):101–1066.
127. Jakic-Razumovic J, Tentor D, Kusec V, Cuzic S, Brkic T. Histopathological features of gastritis before and after treatment for *Helicobacter pylori*. *Croat Med J*. 2000;41(2):159–62.
128. Suzuki M, Mori M, Miyayama A, Iwai N, Tsunematsu N, Oonuki M, et al. Enhancement of neutrophil infiltration in the corpus after failure of *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25 Suppl 1:S222–8.
129. Lee JY, Kim N, Kim MS, Choi YJ, Lee JW, Yoon H, et al. Factors affecting first-line triple therapy of *Helicobacter pylori* including CYP2C19 genotype and antibiotic resistance. *Dig Dis Sci*. 2014;59(6):1235–43.
130. Smith SM. Role of Toll-like receptors in *Helicobacter pylori* infection and immunity. 2014;5(3):133–46.
131. Michael, F.R.C.Path;Genta, RobertM.M.D.;Yardley JMD ;Corre. Classification and Grading of Gastritis: the Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(7).
132. Kalkan IH, Sapmaz F, G??liter S, Atasoy P. Severe gastritis decreases success rate of *Helicobacter pylori* eradication. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(9-10):329–34.
133. Kamada T, Haruma K, Komoto K, Mihara M, Chen X, Yoshihara M, et al. Effect of smoking and histological gastritis severity on the rate of *H. pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin. *Helicobacter*. 1999;4(3):204–10.
134. Chen L-W, Chang L-C, Hua C-C, Hsieh B-J, Chen S-W, Chien R-N. Analyzing the influence of gastric intestinal metaplasia on gastric ulcer healing in *Helicobacter pylori*-infected patients without atrophic gastritis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):1.
135. Vazquez Romero M, Boixeda de Miquel D, Valer L??pez-Fando MP, Alb??niz Arbizu E, Gonz??lez Alonso R, Bermejo San Jos?? F. Intestinal metaplasia: evolution after *Helicobacter pylori* eradication and influence in the success of eradicating therapy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2003;95(11).
136. Morgan DR, Freedman R, Depew CE, Kraft WG. Growth of *Campylobacter pylori* in liquid media. *J Clin Microbiol*. 1987;25(11):2123–5.
137. Konakcı N, Gülten M, İbanoğlu Ms, Yorulmaz H, Veyselöğlu L, Talat Ayyıldız K, et al. Kronik Aktif Gastritli Olgularda *Helicobacter Pylori* Sıklığı. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2010;36(1):7–10.
138. Kara N, Urganci N, Kalyoncu D, Yilmaz B. The association between

Helicobacter pylori gastritis and lymphoid aggregates, lymphoid follicles and intestinal metaplasia in gastric mucosa of children. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(8):605–9.

139. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The prevalence of gastric intestinal metaplasia and distribution of *helicobacter pylori* infection, atrophy, dysplasia, and cancer in its subtypes. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015.
140. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1023–32.
141. Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(4):424–31.
142. El-Zimaity HMT, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol*. 2001;54(9):679–83.
143. Steadman C, Teague C, Kerlin P, G N. *Campylobacter pylori* and gastric antral intestinal metaplasia. *Gastroenterology*. 1988;95:258–60.
144. Genta RM, Gurer IE, Graham DY, Krishnan B, Segura AM, Gutierrez O, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1206–11.
145. Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, Eun CS, Song KS, Kim YS, et al. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and *Helicobacter pylori* infection in a rural population. *J Prev Med Public Heal*. 2008;41(6):373–9.
146. Khan AR. An age- and gender-specific analysis of *H. pylori* infection. *Ann Saudi Med*. 1998;18(1):6–8.
147. Çiftel S, Okçu N, Dursun H, Albayrak F, Usta S. Bölgemizde *Helicobacter pylori* sıklığı. *Akad Gastroenteroloji Derg*. 2016;15(1):1–4.
148. Sheh A. The effect of gender on *Helicobacter pylori* and gastric cancer. 2011;
149. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521–74.
150. Onal IK, Gokcan H, Benzer E, Bilir G, Oztas E. What is the impact of *Helicobacter pylori* density on the success of eradication therapy: A clinico-histopathological study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(6):642–6.