

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**HELICOBACTER PYLORI
ERADİKASYON TEDAVİSİNDE
İDRAR HELICOBACTER PYLORI
ANTİKORUNUN ETKİNLİĞİ**

Dr. DEVRİM DÖLEK

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. MÜJDE SOYTÜRK

İÇ HASTALIKARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**HELICOBACTER PYLORI
ERADİKASYON TEDAVİSİNDE
İDRAR HELICOBACTER PYLORI
ANTİKORUNUN ETKİNLİĞİ**

Dr. DEVRİM DÖLEK

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. MÜJDE SOYTÜRK

İÇ HASTALIKARI UZMANLIK TEZİ

Bu araştırma, DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından
2007.KB. SAG.014 ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENELBİLGİLER	4
2.1. Hp'nin Yapısal Özellikleri ve Patogenezi	5
2.2. Hp Epidemiyolojisi ve Prevalansı	7
2.3. Hp ve İlişkili Hastalıklar	9
2.3.1. Akut ve Kronik Gastrit	10
2.3.2. Mide Ülseri ve Hp	11
2.3.3. Duodenal Ülser ve Hp	12
2.3.4. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar, Aspirin ve Hp	12
2.3.5. Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Hp	13
2.3.6. Gastrik Kanseri ve Hp	14
2.3.7. Hp ve Mukoza İlişkili Lenfoid Dokudan (MALT) kaynaklanan Lenfoma	15
2.4. Hp Enfeksiyonunun Tanısı	16
2.4.1. Hp Tanısında Kullanılan İnvaziv Testler	18
2.4.1.A. Histoloji	18
2.4.1.B. Kültür	18
2.4.1.C. Hızlı Üreaz Testi (HÜT)	19
2.4.1.D. Moleküler Testler	19
2.4.2. Noninvaziv Testler	20
2.4.2.A. Serolojik Testler	20
2.4.2.A.I. Cag A ve Vac A Antikorları	20
2.4.2.A.II. Hasta Başı Testler	20
2.4.2. A.III. İdrar Antikor Testi	20
2.4.2.B. Üre Nefes Testi	23
2.4.2.C. Dışkı Antijen Testi	25

2.5. Testlerin Maliyet Etkinliği	25
2.6. Hp Tedavisi	25
2.6.1. Birinci Sıra Eradikasyon Tedavisi	26
2.6.2. İkinci Sıra Tedavi	27
2.6.3. Kurtarma Tedavisi	28
2.6.4. Tedavi Yetersizliğinin Nedenleri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hastalar	31
3.2. Hp'nin saptanması	31
3.3. Hp eradikasyon tedavisi	35
3.4 İstatiksel Analizler	35
4. SONUÇLAR	36
5. TARTIŞMA	40
6. KAYNAKLAR	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gelişmekte olan ülkelerde aşılarla öre Hp prevalansı	7
Tablo 2: Gelişmiş Ülkelerde yaşlara göre Hp prevalansı	8
Tablo 3: Ülkemizdeki yaşlara göre Hp prevalansı	9
Tablo 4: Hp tanısında kullanılan testlerin özellikleri	17
Tablo 5: Çeşitli çalışmalardaki serum ve idrar anti Hp IgG sonuçlarının karşılaştırılması	23
Tablo 6: Hp eradikasyon tedavisinin kuvvetle önerildiği durumlar	26
Tablo 7: Hp eradikasyonu başarılı ve başarısız olan hastalara ait demografik veriler ve endoskopik bulguların karşılaştırması	37
Tablo 8: Eradikasyon tedavisi verilen 54 hastanın histopatolojik bulguları	38
Tablo 9: Hp tanısında ve eradikasyon kontrolünde URINELISA testinin duyarlılık ve özgüllüğü	38
Tablo 10: Korpus ve antrum Hp yoğunluğu ile inflamasyonun şiddeti, intestinal metaplazi ve eradikasyon oranları arasındaki ilişki.	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Helicobacter pylori	5
Şekil 2: Ürenin üreaz enzimi ile hidrolize edilmesi	6
Şekil 3: Hp enfeksiyonu sonucu oluşabilecek hastalıklar	11
Şekil 4: Üre Nefes Testi	24
Şekil 5: Hp Eradikasyon Tedavisi 1 ve 2. sıra tedavi	28
Şekil 6: Çalışma akış şeması	32

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ASA:	Asetil salisilik asit
¹³ C:	Karbon 13
¹⁴ C:	Karbon 14
Cag A:	Cytotoxin-associated gene A
CLO:	Compylobacter like organism
CO ₂ :	Karbondioksit
COX ₂ :	Siklooksigenaz 2
CYP 450:	Sitokrom P 450
DEA:	Demir eksikliği anemisi
Dup-A:	Duedenal ülser promoting gen
DÜ:	Duedenal ülser
EHSg:	European Helicobacter Study Group
ELISA :	Enzyme linked immunosorbant assay
GÖRH:	Gastroözefageal reflü hastalığı
Hp:	Helicobacter Pylori
HÜT:	Hızlı üreaz testi
H ₂ :	Histamin 2
Ig A:	Immunglobulin A
Ig G:	Immunglobulin G
Ig M:	Immunglobulin M
IL-1:	İnterlökin 1
IL-1β:	İnterlökin 1β
IL-6:	İnterlökin 6
IL-8:	İnterlökin 8
IL-10:	İnterlökin 10
IM:	İntestinal metaplazi
ITT:	Intent to treat
MALT:	Mukoza ilişkili lenfoid doku
MÜ:	Mide ülseri
NIH:	National Institutes of Health

NSAİİ:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NÜD:	Nonülser dispepsi
Oip A:	Outer inflammatory protein A
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PNL:	Polimorfonükleer lökosit
PP:	Per protocol
PPI:	Proton pompa inhibitörü
PÜ:	Peptik ülser
RBS:	Ranitidin bizmut sitrat
RU/ml:	Rölatif ünite/ml
SD:	Standart sapma
TNF-alfa:	Tümör nekrozis faktör alfa
URINELISA:	Urine enzyme linked immunosorbant assay
ÜNT:	Üre nefes testi
Vac A:	Vakuol yapıcı sitotoksin A

TEŞEKKÜR

Yaklaşık 5 yıl önce yeni başlayan bir asistan olarak Dahiliye 1- 2 servisinde çalışırken odaya bir öğretim görevlisi girmişti. Bilgisayarda benim yazmakta olduğum bir çıkış özeti vardı. O öğretim görevlisi epikrizi okumaya ve gördüğü tüm hataları düzeltmeye başladı. Her türlü ayrıntıya dikkat ediyor ve yapıcı eleştirilerle bu tür hataları düzeltmemizin önemini vurguluyordu. Kapıdan giren bu kişi sayın Müjde Soytürk hocamızdı. Bu kadar titiz olması biraz tuhafıma gitmişti. Ancak o anda Müjde Soytürk ile çalışmanın bana neler kazandıracağını anlamıştım. Yanılmamışım...

Tezimi hazırlama sürecinde her zaman yanımda olan, hekimlik hayatımda çok önemli bir kilometre taşı olup, sadece akademisyen olarak değil aynı zamanda bir abla olarak şefkatini ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, her fırsatta hekimlikle ve hayatla ilgili tecrübelerinden yararlanmama izin veren sevgili hocam sayın Doç. Dr. Müjde Soytürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

Bu zorlu süreçte her zaman arkamda olan ve sevgileri ile beni sarmalayan, her şeyden önce iyi bir insan olma erdemini vermeye çalışan ve bana olan güvenlerini bir an olsun kaybetmeyen sevgili annem, babam ve kız kardeşime teşekkür ediyorum...

Başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ediyorum. Ayrıca tezime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. İlkey Şimşek, Doç. Dr. Servet Akar ve Dr. Can Gönen'e teşekkürlerimi sunuyorum. Disiplinli çalışmaları ile bize destek olan Mikrobiyoloji Bölümünden Sayın Prof. Dr. Özlem Yılmaz, Neslihan Bekmen ve Ebru Demiray'a teşekkür ediyorum.

Tezimi hazırlama sürecinde ve öncesinde beni yalnız bırakmayan ve desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Dilek Solmaz ve Dr. Göksel Bengi'ye teşekkürlerimi sunuyorum...

En zor günlerimde hep yanımda olan, kocaman yürekleri ile sorunlarımı paylaşarak yardımlarını esirgemeyen, kaybetmekte olduğumuz değerlere karşı yeniden inancımı tazelememi sağlayan, gecikmeli arkadaşlarım, sevgili Dr Ali Aycan Kavala ve Murat Akduman'a teşekkürü bir borç biliyorum...

Saygılarımla;

Dr. Devrim Dölek

ÖZET

HELICOBACTER PYLORI ERADİKASYON KONTROLÜNDE İDRAR HELICOBACTER PYLORI ANTİKORUNUN ETKİNLİĞİ

Dr. Devrim Dölek

Dokuzeylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuzeylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Inciraltı/İZMİR 35340

devrimdlele@yahoo.com

Amaç

İdrar Helicobacter pylori (Hp) antikor testinin, tedavi öncesi ve sonrasındaki tanısal etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Dispeptik yakınmaları nedeniyle endoskopi yapılan 117 hastadan Hp pozitif saptanan 54 hasta (36 K, 18 E, ortalama yaş: 45.8 ± 10.4) çalışmaya alındı. Tedavi öncesinde ve tedaviden sonraki 6. hafta ile 6. ayda serum ve idrar örnekleri alındı. ^{13}C ÜNT, tedavi öncesinde ve sonrası 6. haftada yapıldı. Her 3 testin de (Hızlı üreaz testi, histoloji ve ÜNT) pozitif bulunduğu hastalar Hp pozitif kabul edildi. Hastalara 14 gün süreyle amoksisilin 1 gr 2x1, klaritromisin 500 mg 2x1 ve lansoprazol 30 mg tb 2x1 verildi. İdrar örnekleri IgG ELISA (URINELISA) ve serumlar serum ELISA (EUROIMMUN) kitleri ile çalışıldı.

Sonuçlar

Hp eradikasyon oranı ITT analizine göre %67, PP analizine göre %68 idi. Serum ELISA ve URINELISA'nın Hp tanısındaki duyarlılıkları sırayla %100 ve %69 idi. URINELISA, Hp eradikasyonu başarılı olan 23 hastanın 8 tanesinde 6. haftada negatif (%35). Tedavi sonrası 6. ayda URINELISA değerlendirmesi yapılabilen 22 hastanın 18'inde URINELISA negatif bulundu (%82).

Tartışma

Klasik üçlü Hp eradikasyon tedavisinin başarı oranı kabul edilemez düzeylere düşmüştür. Ülkemizde Hp eradikasyonunda ilk basamakta uygulanacak daha etkin tedavi protokollerine gereksinim vardır. Hp'ye yönelik idrar serolojisi testinin tedavi öncesi duyarlılığı çok düşüktür ve eradikasyon kontrolünde kullanımı en azından şimdilik mümkün görünmemektedir.

Anahtar sözcükler: Helicobacter pylori, eradikasyon kontrolü, URINELISA

SUMMARY

URINE-BASED ELISA TESTING FOR THE DIAGNOSIS AND CONFIRMATION OF ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Devrim Dolek

Dokuzeylul University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Dokuzeylul University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Inciralti IZMİR
35340

devrimdlek@yahoo.com

Background and aim

The aim of this study was to evaluate the sensitivity of urine-based ELISA test both in the initial diagnosis of Hp infection and in the confirmation of the eradication after treatment.

Material and Methods

Fifty-four Hp–infected patients (36 F, 18 M, mean age: 45.8 ± 10.4) out of 117 patients who underwent endoscopy for dyspepsia enrolled in the study. Serum and urine samples were collected from the patients and ^{13}C urea breath test (UBT) applied before and 6 weeks after the treatment. Patients were considered to be Hp positive if 3 tests (rapid urease test, UBT and histology) were positive. Patients received triple therapy consisting of claritromicine, amoxicillin and lansoprazole for 14 days. Urine samples were analyzed using an IgG ELISA (URINELISA) and serum ELISA (EUROIMMUN) at the initial, 6th week and 6th month visits.

Results

The eradication rates of Hp infection were 67% according to ITT and 68 % according to PP analysis. The sensitivity of serum ELISA and URINELISA were 100% and 69% at the initial diagnosis, respectively. URINELISA test became negative in 8 out of 23 patients (35%) at 6th week and 18 out of 22 patients (82%) who were successfully eradicated at 6th month.

Conclusion

Although the sensitivity of urine based ELISA test is over 80% at 6th month's after the therapy, it's not useful for the confirmation of Hp eradication because of the low sensitivity at the initial diagnose.

Key words: Helicobacter pylori, eradication control, URINELISA

1. GİRİŞ VE AMAC

Helicobacter pylori (Hp) dünyada en yaygın bulunan enfeksiyon etkenlerinden biridir. Gastrit, duodenal ve gastrik ülser, gastrik karsinoma ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ile nedensel ilişkisi gösterilmiş gram (-) bir bakteridir (1,2). Günümüzde Hp'nin saptanmasına yönelik çok sayıda invaziv ve noninvaziv yöntem geliştirilmiştir. İnvaziv yöntemlerde endoskopi ile alınan biyopsi örneği kullanılmaktadır. Hp kültürü, hızlı üreaz testi (HÜT), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve histolojik incelemeler bu grupta yer alan testlerdir. Üre nefes testi, serolojik incelemeler (serum, idrar, tükürük) ve dışkı antijen testi ise invaziv olmayan testlerdendir.

Noninvaziv testlerden olan üre nefes testi (ÜNT), yüksek özgüllük (%100) ve duyarlılığa (%95) sahip, invaziv testlere göre daha ucuz, uygulanışı ve hasta tarafından tolere edilebilirliği fazla olan bir testtir (3). The National Institutes of Health (NIH) ve Maastricht Uzlaş toplamlarında eradikasyon kontrolünde ilk tercih olarak ÜNT'nin kullanılması önerilmektedir.

Hp tanısında kullanılan noninvaziv testlerden diğeri ise serumda “enzim linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemi ile Anti-Hp IgG, IgM ve IgA antikorlarının saptanmasına dayalı serolojik incelemelerdir. Anti Hp IgG antikorları, serumda enfeksiyondan sonra aylarca pozitif kalabildiği için bu testin eradikasyon kontrolünde kullanımı sınırlıdır ancak tedaviden sonraki altıncı ayda antikor titresinin ilk değerinin yaklaşık %50'sine düşmesi eradikasyon açısından anlamlı kabul edilmektedir (4,5). Bunlara ek olarak Cag A ve Vac A denilen iki önemli proteine karşı oluşan antikorlar, değişik yöntemlerle ölçülebilmektedir. Bu proteinlerin, enfeksiyonun patogeneğinde ve virulansında önemli rollerinin olduğu bilinmektedir. Cag A pozitif Hp ile infekte olan kişilerde gastritin daha şiddetli olduğu, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, duodenal ülser ve gastrik karsinom gelişimine daha sık rastlandığı da gösterilmiştir (21,22). Cag A ve Vac A antikorları, ELISA, immun blot ve western blot testleri ile ölçülmektedir. Son zamanlarda iki ayrı anti Cag A ELISA testinin (Helori CTX Ig G, [Eurospital], Radim 2) karşılaştırılması için yapılan bir çalışmada, Eurospital ile duyarlılık %100 ve özgüllük %76 iken Radim 2 için duyarlılık %90, özgüllük %94 olarak bulunmuştur (6).

Günümüzde ELISA ile dışkı, tükürük ve idrarda da Hp antikorları saptanabilmektedir. İdrarda IgG tayini oldukça yeni bir noninvaziv Hp tanı yöntemidir. Yapılmış az sayıdaki çalışmada, idrarda bir immunokromatografik test olan hızlı Hp IgG testinin (RAPIRUN Otsuka Pharmaceutical kitleri ile) duyarlılık ve seçiciliğini sırasıyla %82–92 ve %83–93 arasında değişmektedir. Bir diğer çalışmada ise idrar ELISA (URINELİSA Hp antibody, Otsuka Pharmaceutical kiti ile) testinin duyarlılık ve seçiciliği %89 ve %68 olarak bildirilmiştir.(7–9) İdrar anti Hp IgG tayininin eradikasyon kontrolündeki etkinliğini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Noninvaziv olan, kolay uygulanabilme ve hızlı sonuç verme gibi avantajlara sahip olan bu test eğer etkin ise eradikasyon kontrolünde ÜNT ve dışkı antijen testlerine iyi bir alternatif olabilecektir.

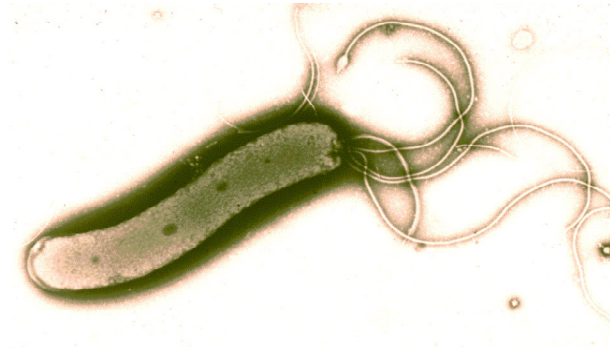
Bu çalışmanın amacı, Hp eradikasyonunun kontrolünde idrar anti-Hp IgG antikor testinin etkinliğini değerlendirerek ÜNT'ne bir alternatif olup olamayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Hp, gram negatif, mikraerofilik, flajellalı, çomak şeklinde bir bakteridir. İlk olarak 1983 yılında Marshall ve Warren, campylobacter benzeri spiral bir mikroorganizmanın insan midesinde kolonize olduğunu göstermişlerdir. Bunun ardından Hp ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve Hp'nin gastrit, peptik ülser ve mide adenokarsinomu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Goodwin ve ark. bu mikroorganizmayı campylobacter genusundan tamamen ayırmışlardır. Sarmal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinde yerleşme eğilimi nedeniyle mikroorganizma, *Helicobacter pylori* olarak adlandırılmıştır (10,11).

2.1. Hp'nin Yapısal Özellikleri ve Patogenezi

Hp, S hafi şeklinde bazen kokoid formda olabilen, katalaz, oksidaz ve üreaz enzimlerini içeren, 0,5–0,9 x 3 µm boyutunda gram (-) bir mikroorganizmadır. Hepsi aynı uçtan çıkan 4–7 flajeli vardır. (Şekil 1) Zorunlu mikraerofilik bir mikroorganizmadır. %5-10'luk karbondioksitli (CO₂)'li ortama gereksinim duyar. Kanlı agar, çikolata Colombia ve Skirrow besi yerlerinde üretilmektedir. Mide antrumu ve korpusunda yerleşir, mukus içerisinde koloniler yaparak yaşar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirerek çevresinde bazik bir ortam yaratır ve kendisini mide asitinin zararlı etkisinden korur. Üreaz antijenik bir enzimdir ve konağın immun sistemini uyarmak yoluyla mukoza hasarına neden olmaktadır. Hp ayrıca müsinaz, fosfolipaz ve alkol dehidrogenaz gibi bazı enzimlerle lipid peroksidasyonunu arttırarak mukus bütünlüğünü bozmakta ve ülser oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Mukus tabakası içinde serbest olarak bulunmakla birlikte, adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışması ve hücre içine endositozu da söz konusudur. (12,13).



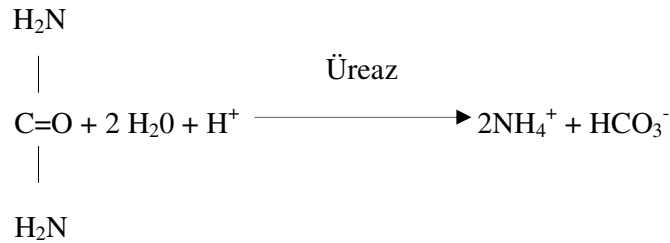
Şekil 1: *Helicobacter pylori* (13)

Fenotipik düzeyde tüm Hp'ler aynıdır. Ancak genotiplerinde bazı farklılıklar vardır. Bu farklılıkların ülser yapıcı etki ile ilgisi olduğu düşünülmektedir. Hp'nin lipopolisakkarit yapısı, vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A), cytotoxin-associated gene A (Cag A) ve nötrofil aktivasyonu

bakımından farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Cag A, Vac A ve Outer inflammatory protein A (Oip A) gibi virulans faktörlerinin peptik ülser patogenezindeki önemi gösterilmiştir (14).

Cag A, 128–140 kDa moleküler ağırlığa sahip olan oldukça immunojenik bir proteindir. Cag A, interlökin 8 (IL–8) üretimini sağlar, inflamatuvar cevap ile ilişkisi ve güçlü antijenik özellikleri vardır. Bu proteinle birlikte açığa çıkan Vac A, düşük pH’da gerçekleşen üre transportuna etkili olur. Ayrıca kültüre edilmiş hücrelerde vakuol oluşumuna neden olmaktadır. Oip A ise yüksek düzeyde IL–8 düzeyinin devam etmesi ve IL–8’in in vitro üretimi ile ilişkilidir. Cag A seropozitif olan şuşların daha şiddetli doku hasarı yaptığı, duodenal ülser (DÜ) ve gastrik kanserle ilişkisi olduğu bilinmektedir. Huang ve arkadaşlarının bir metaanalizinde 2284 vaka ve 2770 kontrolü içeren 16 kalifiye çalışma ele alınmıştır. Bu metaanalizde Cag A seropozitivitesi olanlarda sırayla 2,3 ve 2,9 kat daha fazla gastrik kanser oluştuğu gözlenmiştir (15,16).

Hp, klinik davranış şekli hayli değişken olan kronik, yavaş ilerleyen ve latent bir inflamasyona neden olur. Hp tarafından oluşturulan inflamasyon gastrik mukoza savunmasını bozar. Hp, epitelyumdaki class II major histocompatibility (MHC) moleküllerine bağlanarak gastrik hücre apoptosisine neden olur. Başta IL–8 olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin (IL–1, IL–1β, IL–6, TNF-alfa,) inflamasyonun devamında rol oynar. Yakın zamanda duodenal ülser promoting gen (Dup A) tanımlanmıştır. Dup A, IL–8 üretimini arttırmakta, IL–8 transkripsiyon faktörlerini aktive etmekte ve bakterinin düşük pH’a duyarlılığını artırmaktadır. Bu genin duodenal ülser riskini arttırırken gastrik atrofi ve gastrik kanser riskini azalttığı bilinmektedir (15).

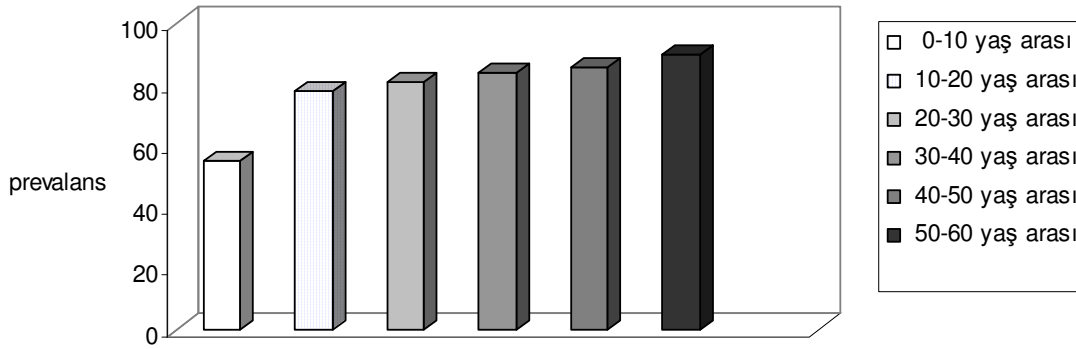


Şekil 2: Ürenin üreaz enzimi ile hidrolize edilmesi (12)

2.2 Hp Epidemiyolojisi ve Prevalansı

Hp enfeksiyonu, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 20 yaş altı bireylerde yaklaşık %80 oranında görülmektedir (Tablo1). Hastalık çocukluk ve genç erişkinlik döneminde ev ortamından edinilmektedir. Hp prevalansını belirlemede yaşam koşulları en önemli risk faktörüdür. Hp prevalansı sosyoekonomik durumla ters orantılıdır yani, sosyoekonomik düzey düştükçe Hp prevalansı artmaktadır (18,19). Hp enfeksiyonunun yaş ile uyumlu prevalansının gelişmiş ülkelerde çocukluk dönemindeki yaşam standartlarının iyileşmesi ile azaldığı bilinmektedir. Japonya’da 1986–1994 yılları arasında yapılan bir çalışmada, Hp prevalansında

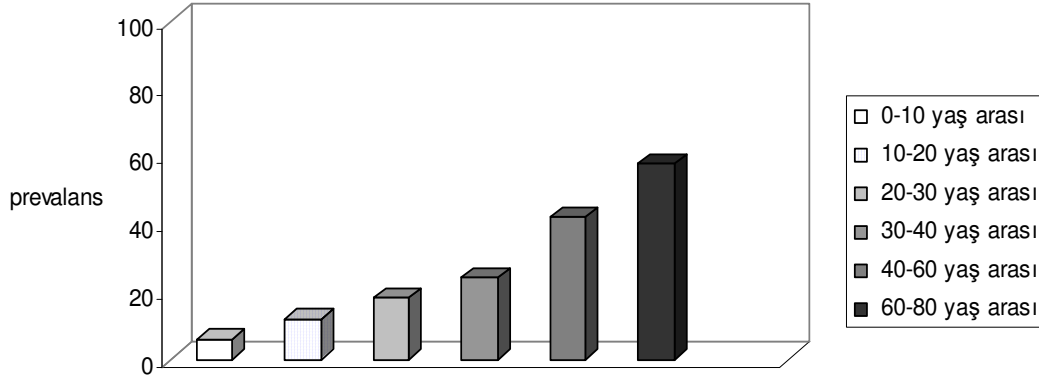
Tablo 1: Gelişmekte Olan Ülkelerde Yaşlara Göre Hp Prevalansı



yıllara göre anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Bu azalma, yaşam standartlarındaki iyileşme ve diğer enfeksiyonlar için kullanılan antibiyotik yelpazesindeki değişiklikler ile ilişkili bulunmuştur (20).

Batılı ülkelerde 40 yaşın altındaki kişilerin %20’si, 60 yaşın üzerindekiilerin %50’si Hp ile enfektedir. 20 yaşın altında prevalans %20’nin altındadır. (Tablo 2) Gelişmekte olan ülkelerde ise prevalans %80’e ulaşmaktadır ve bu ülkelerde çocukların yaklaşık %50’si 5 yaşına kadar, %70-90’ı 10 yaşına kadar Hp ile enfekte olmaktadır (21). Enfeksiyonun prevalansı aynı ülkedeki farklı toplumlarda da özellikle yaşa bağlı farklılıklar göstermektedir. Asemptomatik, 485 birey üzerinde yapılan bir çalışmada, Hp enfeksiyonunun her yıl %1 oranında arttığı saptanmıştır (17)

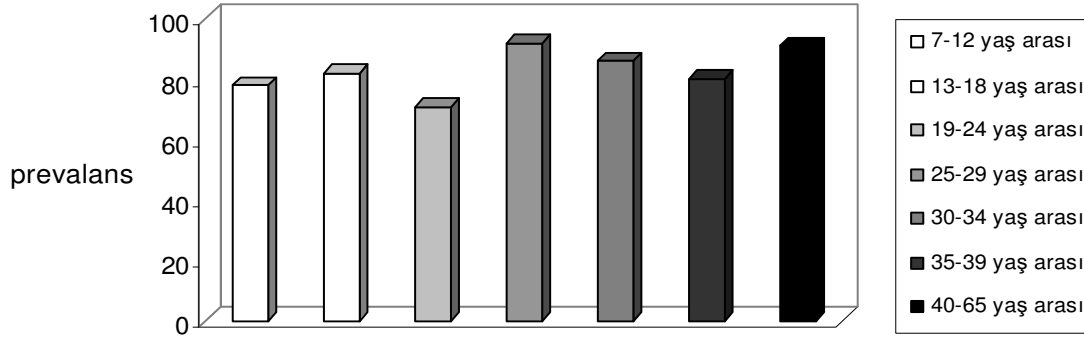
Tablo 2: Gelişmiş Ülkelerde Yaşlara Göre Hp Prevalansı



Merkezimizde yapılan bir çalışmada Hp seroprevalansı İzmir metropol ilçelerindeki 600 ilkokul öğrencisi üzerinde araştırılmıştır. Bu çalışmada öğrencilerin 143 tanesinde (%23,8) Hp (+) olarak bulunmuştur. Bu oranın gelişmekte olan diğer ülkelerdeki seroprevalans oranlarından daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca erkek öğrencilerin Hp (+)'lik oranlarının kız öğrencilerinkine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir (%28,3-%19, $p=0,007$). Bu durumun erkek öğrencilerin belli bir yaşa kadar kız öğrencilere göre daha fazla dışarıda vakit geçirmelerine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Hp (+) ve Hp (-) olan gruplar arasında yaş ortalamaları açısından fark gözlenmemiştir. Evdeki büyükler veya kardeşler ile aynı yatağı paylaşma oranları Hp (+) olan grupta Hp (-) olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gelir düzeyleri ile Hp (+)'lik oranları arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamakla birlikte gelir düzeyi arttıkça Hp antikoru pozitiflik oranlarının azaldığı dikkati çekmiştir (88).

Özden ve ark.'nın yaptığı bir prevalans çalışmasında, 7-12 yaş grubunda %79, 13-18 yaş grubunda % 83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda %96, 30-34 yaş grubunda % 91, 35-39 grubunda %83, 40-65 yaş grubunda ise %94 olarak saptanmıştır (Tablo 3). Aynı ekip tarafından 1990 ve 2000 yılları arasında, 403 sağlıklı çocuktan alınan serum Hp immunoglobulin G (IgG) ile yapılan araştırmada toplam Hp prevalansında 10 yıl içerisinde anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (22,23).

Tablo 3: Ülkemizdeki Yaşlara Göre Hp Prevalansı



Hp ile çeşitli hastalıkların yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Hp, DÜ'li hastaların %95, mide ülserli (MÜ) hastaların %70-80'inde bulunmaktadır. Nonülser dispepsili (NÜD) hastalarda ise yaklaşık %50 oranında görülmektedir. Hp'nin, mide kanseri ve gastrik lenfoma ile de yakın birlikteliği söz konusudur (24)

Hp'nin primer bulaşma yolları, gastro oral ve fekal oral yollardır. En sık kontamine besin ve su ile bulaşmaktadır. Aile içi bulaş çok önemlidir. Özellikle annenin çocuk ile yakın temasının bulaşta etkili olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde aile dışı temas da önem kazanmaktadır. Ev kedileri ve sineklerin de rezervuar olabildikleri gösterilmiş olup sineklerden korunma ile Hp görülme sıklığının azalmaması nedeniyle sineğin bulaştırıcılık bakımından önemli olmadığı düşünülmektedir (25,26).

2.3. Hp ve İlişkili Hastalıklar

Hp birçok hastalıkla nedensel ilişkisi gösterilmiş olan bir bakteridir. Önceleri 'asit yok ise ülser olmaz' görüşü kabul görmekte iken Hp'nin keşfi ile birlikte bu düşünce geçerliliğini yitirmiştir. Akut ve kronik gastrit, gastrik ve duodenal ülser, mide kanseri ve mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT) lenfoma ile ilişkisi kesin olarak tanımlanmıştır. Hp'nin bazı mide dışı hastalıklarda da rol oynadığı ileri sürülmektedir. Aterosklerotik hastalıklar ve Cag A pozitif Hp arasındaki ilişki bazı çalışmalar ile ortaya çıkartılmıştır. Hp ile ilişkisi en güçlü olan gastroduodenal olmayan hastalık idiyopatik trombositopenik purpuradır. Ayrıca demir eksikliği anemisi (DEA) ile Hp enfeksiyonu arasında da ilişki olabileceği bilinmektedir. Bu konuda 2005 yılında Kürekçi ve arkadaşları tarafından DEA olan 144 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada,

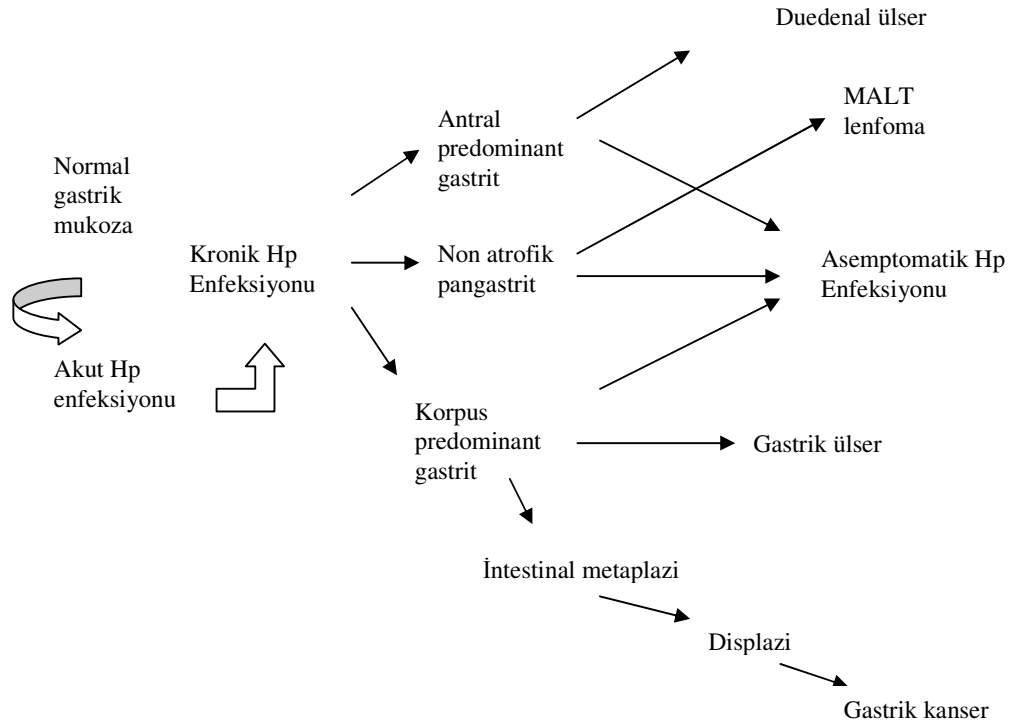
demir replasman tedavisi verilmeden sadece üçlü eradikasyon tedavisi ile anemi parametrelerinde anlamlı düzelmenin olduğu kaydedilmiştir (27, 72, 87).

2.3.1. Akut ve Kronik Gastrit

Gastrik mukozada görülen inflamatuvar patolojileri içine alan gastrit için, bugüne kadar birçok sınıflandırma kullanılmıştır. Bunlar arasında eroziv, noneroziv ve özgül histopatolojik değişikliklerin olduğu (yüzeyel, diffüz ya da panmukozal, atrofik), morfolojik, topografik (tip A, tip B), patogenezis ve/veya klinikle ilgili sınıflandırmalar vardır. Bugün için en yaygın kullanılanı Sydney sistemine göre yapılan sınıflandırmadır (52).

Hp'yi ağız yoluyla alan iki gönüllüde akut inflamatuvar gastrit geliştiğinin gözlenmesi, domuzlarda yapılan çalışmalarda Hp ile midede kronik enflamasyon ve insandaki kronik aktif gastrite benzeyen histolojik tablonun ortaya çıkması ve Hp'nin eradike edildiği olgularda gastritin iyileşmesi Hp'nin gastrite yol açtığını destekleyen bulgulardır (27)

Akut Hp gastritinde endoskopik olarak gastrik mukozada hafif hiperemi, gastrik biyopsi incelemesinde ise akut nötrofilik gastrit, yüzeyel epitelyal dejenerasyon ve lamina propriada polimorfonükleer lökosit (PNL) infiltrasyonu görülür. Hp enfeksiyonuna bağlı akut gastritte parietal hücre inflamasyonuna bağlı olarak gastrik asit sekresyonu genellikle azalmıştır. Erişkinlerde akut Hp enfeksiyonu, geçici hafif dispepsi şeklinde genellikle silik geçme eğilimindedir. Bazen bulantı kusma eşlik edebilir. Özellikle çocukların akut Hp enfeksiyonunda sulu diyare görülebilir. Sulu diyarenin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda varsayılan birkaç mekanizma vardır. Bunlardan birincisi; gastrik asit bariyerinin kaybı sonucunda enterik bakterilerin ve virusların invazyonu sonucu oluşan sekonder infektif enterittir. Diğer mekanizma ise Vac A proteininin neden olduğu su ve mukozal klorid artışıdır. Akut faz sonrasında hastaların çoğu Hp'yi temizleyemediğinden enfeksiyon devam eder ve kronik gastrit süreci başlar. Hp'nin midedeki kolonizasyonu, hastadan hastaya ve mide içinde farklılıklar gösterir. Hp'nin bu farklı lokalizasyonları gastritin farklı paternleri ile sonuçlanmaktadır. Bunlar, antrum predominant, korpus predominant ve non atrofik pangastrit şeklindedir. Bunlardan antrum predominant gastrit, DÜ ile sonlanırken, korpus predominant gastrit ise MÜ ve intestinal metaplazi sonucunda mide kanseri ile sonuçlanabilir. Nonatrofik pangastrit de MALT lenfoma ile ilişkili bulunmuştur. (24, 28, 73).



Şekil 3: Hp enfeksiyonu sonucu oluşabilecek hastalıklar (73)

2.3.2. Mide Ülseri ve Hp

Hp'nin izolasyonundan yaklaşık 80 yıl önce Faber, antrum predominant gastrit sonucu oluşan DÜ'yi ve korpus predominant gastrit sonucunda oluşan MÜ'ni tanımlamıştır (24). Enfeksiyon antrum ile sınırlı kalabilir ancak proksimal yayılım gösterecek olursa, diffüz inflamasyona neden olur ve mide asiti azalır. Mide içi asitin azalması, Hp'nin proksimal migrasyonunu kolaylaştırır. Bu nedenle proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan ve cerrahi vagotomi ile asit redüksiyonu sağlanan hastalarda gastritin proksimal yayılımı daha sıktır (31,32). Korpusun Hp ile kolonizasyonu, burada şiddetli inflamasyona yol açar. Bu durum asit sekresyonunda daha da azalmaya neden olarak bir kısır döngü ile sonuçlanır. Konağın genetik duyarlılığı da MÜ oluşumunu kolaylaştırmaktadır (34).

Hp, klinik davranış şekli hayli değişken olan, latent, kronik ve yavaş ilerleyen bir inflamasyona neden olur. İnflamasyonda nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositler rol almaktadır. Başta IL-8 olmak üzere birçok proinflamatuvar etken inflamasyonun devamında rol oynar. İnflamasyon, gastrik mukoza savunmasını bozar. Konakçı immun yanıtı, enfeksiyonu eradike etmekte başarısız olur. Gastrik parietal hücre yüzeyindeki antikorlarla çapraz reaksiyona giren antikorlar mukoza hasarını artırır. Ülserogeneze yer alan diğer mekanizmalar aktive nötrofiller tarafından salınan reaktif oksijen ve nitrojendir. Ayrıca ligant sistem ve CD 95

tarafından devamı sağlanan epitelyal apoptosis de ülser oluşumunda etkilidir. MÜ patogenezinde, Cag A, Vac A ve Oip A proteinlerinin tartışmasız rolü gösterilmiştir (15, 43, 44).

2.3.3 Duedenal Ülser ve Hp

Hp, DÜ nedenleri arasında başlıca rolü oynamaktadır. Hp enfeksiyonu, DÜ' i olan hastalarda antral predominant gastrit yapma eğilimindedir. Antral inflamasyon, kararlı bir gastrin sekresyonuna neden olmakta, bu da asit sekresyonunu arttırarak duodenal mukozanın zarar görmesine yol açmaktadır. Antral gastritin şiddeti, DÜ gelişiminde önemli bir etkindir. Hp enfeksiyonu olan hastalarda hipergastrinemi ile bazal ve uyarılmış asit üretimi artmaktadır. Eradikasyon tedavisi ile gastrin bağımlı asit üretiminde azalma olmaktadır. Ancak hipergastrinemi her zaman duodenal ülsere yol açmaz. Hp'nin duodenumdaki kolonizasyonu için metaplastik odak şarttır ve inflamasyon öncülüdür. Duodenumda gastrik metaplazinin gerçekleşmesi için luminal pH<2,5 olması gerekmektedir.

DÜ patogenezinde, MÜ'de olduğu gibi Cag A, Vac A ve Oip A proteinleri önem taşımaktadır. Yakın zamanda, dup-A denilen bir gen tanımlanmıştır. Bu gen DÜ riskini arttırırken, gastrik atrofi ve gastrik kanser riskini azaltmaktadır (15, 35).

2.3.4. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar, Aspirin ve Hp

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile Hp arasındaki ilişki, kafa karıştırıcı bir tartışma konusudur. Bir metaanalizde; NSAİİ veya Hp'nin yalnız başına ülser riskini yaklaşık 20 kat arttırdığı, NSAİİ kullanan ve Hp ile enfekte olan hastalarda, enfekte olmayanlara göre 60 kat daha fazla peptik ülser (PÜ) görüldüğü ayrıca NSAİİ kullanan Hp (+) hastalarda, kullanmayanlara göre 6 kat daha fazla PÜ kanaması görüldüğü ortaya çıkmıştır. Maastricht III uzlaş raporu NSAİİ'lar ve Hp'nin birbirlerinin ülserojenik etkilerini arttıran bağımsız faktörler olduğu belirtilmiştir. Bu uzlaş raporu, hastaya NSAİİ başlanacak ise Hp tespitinin yapılması, Hp pozitif ise eradikasyon tedavisinin verilmesi önerilmektedir. Yalnız başına Hp eradikasyonu NSAİİ kullananlarda yararlıdır ancak bu ilaçlara bağlı PÜ gelişimini tamamen önlememektedir. Asetil salisilik asit (ASA)'ın gastroduodenal toksitesi uzun süredir bilinmektedir. Hp enfeksiyonu, ASA'nın gastroduodenal toksitesini arttırmaktadır. Bu nedenle Maastricht III Uzlaş Raporunda, uzun süre ASA kullanan ve ülser kanama öyküsü bulunan hastalarda da Hp kontrolünün yapılması ve pozitif ise eradikasyon tedavisinin yapılması önerilmiştir. (36,48).

Selektif siklooksigenaz 2 (COX₂) inhibitörleri, NSAİİ ile karşılaştırıldığında düşük gastrointestinal yan etki profili ile ün kazanmış olan ilaçlardır. Ancak hastada Hp enfeksiyonu da mevcut ise COX₂ inhibitörlerinin PÜ komplikasyonunu önleme açısından NSAİİ'lara üstünlüğü kalmamaktadır (37).

2.3.5. Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Hp

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve Hp arasındaki ilişki hala tam olarak aydınlatılamamış bir konudur. PÜ tedavi yaklaşımında Hp eradikasyonu köşe taşı olmakla birlikte aynı uzlaşma GÖRH için sağlanamamıştır. Yapılan çalışmaların çoğu çelişkilidir. Bazı çalışmalar Hp eradikasyon tedavisinin asit salınımını ve bu nedenle GÖR belirtilerini arttırdığını göstermiştir. Başka çalışmalarla böyle bir etki gösterilememiş hatta Hp durumunun ve eradikasyon tedavisinin GÖRH tedavi sonuçlarını etkilemediği belirtilmiştir.

Labenz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Hp eradikasyon tedavisinin reflü özefajit gelişmesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma ile tedavinin ilk yılında reflü özofajit riskinin arttığı fakat daha sonraki yıllarda eradike olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Malfertheiner ve ark.'nın metaanalizinde çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Malfertheiner ve ark. MÜ ve DÜ'li hastalarda Hp eradikasyon tedavisinin heartburn ve endoskopik bulgular üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Başarılı eradikasyon sağlanan DÜ'li hastalarda heartburn insidansının anlamlı olarak gerilediği ve bu hastaların Hp eradikasyon tedavisinden fayda gördüğü gösterilmiştir. MÜ'li hastalar ise Hp eradikasyonundan fayda görmemiştir. Hp eradikasyon tedavisinin gerek MÜ'li gerekse DÜ'li hastalarda endoskopik ya da semptomatik olarak GÖRH'da herhangi bir kötüleşme yapmadığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada GÖRH ve Hp (+) olan iki ayrı grubun birine eradikasyon tedavisi diğerine sadece PPI verilmiş ve bu iki grup arasında GÖRH belirtileri açısından hiçbir fark olmadığı gözlenmiştir (74,75).

GÖRH nedeniyle uzun süreli PPI tedavisi alacak olan hastalarda sürekli asit süpresyonuna bağlı olarak korpus predominant gastrit gelişmektedir. Hp'nin de korpus predominant gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve mide kanserine kadar götüren doku değişikliklerine neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Maastricht uzlaşma toplantısında, GÖRH olan hastaya ömür boyu PPI verilmesi planlanıyorsa Hp açısından test edilmesi pozitif bulunursa tedavi edilmesi kuvvetle olmasa da önerilmektedir (38, 48, 73).

2.3.6. Nonülser Dispepsi ve Hp

Dispepsi, belirsiz bir üst abdominal ağrı ya da rahatsızlık hissi veya şişkinlik olarak tanımlanan bir belirtidir. Nonülser Dispepsi (NÜD) veya fonksiyonel dispepsinin tanısı için yaygın olarak Rome II kriterleri kullanılmaktaydı. Son zamanlarda yayınlanan Roma III kriterlerinde ise fonksiyonel dispepsinin heterojen semptomları, postprandial ağrı sendromu ve epigastrik ağrı sendromu şeklinde tekrar sınıflandırılmıştır. Tanıda, en az altı ay önce başlamış olan ve en az 12 hafta boyunca devam eden yemek sonrası doyunluk hissi, erken doyma, epigastrik ağrı ya da yanma gibi semptomların en az bir tanesinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca fonksiyonel dispepsi denilebilmesi için endoskopi de dahil olmak üzere tanı yöntemleri kullanılarak yapısal bir anomalinin dışlanması önemlidir (103). Gelişmiş ülkelerde NÜD’li hastaların % 30-70’de Hp enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir. Hp enfeksiyonunda NÜD olsun veya olmasın temel histolojik patoloji kronik gastrittir. Mukoza inflamasyonu ve dispepsi arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir. Hp’nin fonksiyonel dispepsideki patogenetik rolü ve PÜ olmayan NÜD’li hastalarda eradikasyon tedavisinin etkinliği arasında bir uyumsuzluk vardır. NÜD’li 318 hastanın katıldığı bir çalışmada, Hp eradikasyonu sağlanan grupta plaseboya göre semptomatik olarak daha fazla iyileşme olduğu, ancak yaşam kalitesinde herhangi bir fark olmadığı gösterilmiştir. Benzer başka çalışmalarda semptomlar veya yaşam kalitesinde herhangi bir değişiklik saptanamamıştır. Benzer şekilde, 3566 hastayı içeren 17 çalışmanın analiz edildiği sistematik bir çalışmada; NÜD’li hastalarda Hp eradikasyonunun küçük ve anlamlı yararı gözlenmiştir. Bu çalışma ile “test ve tedavi et” (test and treat) yöntemi ile karşılaştırıldığında başlangıçta yapılan endoskopinin dispepsi rekürrensini azaltmada etkisiz olduğu gösterilmiştir. 2541 hasta üzerinde yapılan ve 9 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde Hp ile enfekte NÜD’si olan her 15 hastanın 1 tanesinin eradikasyon tedavisinden fayda gördüğü ortaya çıkmıştır (76).

Hp tanısı için invaziv olmayan bir test yapılması, pozitif ise eradikasyon tedavisi verilmesi, endoskopinin ise sadece endike olduğu durumlarda yapılması genel yaklaşımdır. Bu nedenle Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) uzlaşım raporlarında; 45-50 yaşın altındaki, alarm semptomu olmayan dirençli dispepsisi olan hastalarda “test ve tedavi et” yöntemi önerilmektedir (39, 40, 48)

2.3.6. Gastrik Kanseri ve Hp

Mide kanseri, dünyada tüm kanserler arasında erkeklerde 3. kadınlarda 5. sıklıkta görülmektedir. Her yıl yaklaşık 900.000 yeni mide kanseri tanısı konulmaktadır. Gelişen teknolojiye rağmen prognozu halen çok kötüdür. Kanseri ölümleri arasındaki sıralamada

kadınlarda 4. erkeklerde 2. sırada yer almaktadır. Mide kanserinde epidemiyoloji ve patogeneze bakımından belki de en iyi tanımlanmış neden Hp'dir ve Hp, grup 1 insan karsinojeni olarak sınıflandırılmaktadır.

Korpus predominant gastritte mide kanseri anlamlı olarak daha fazla görülmektedir. Antrum predominant gastrit ve duodenal ülserin mide kanserine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Cag A seropozitifliği de mide kanseri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu proteinin direkt olarak onkojenik olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik kanıtlar, Hp enfeksiyonunun kardiya dışı mide kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Mide kanseri gelişiminde bazı sitokinlerin ve genetik faktörlerin de rolü olduğu bilinmektedir. Bu sitokinlerin en önemlisi IL- 1 β 'dir ki bu en güçlü asit inhibitörüdür. Ayrıca IL- 8, IL-10 ve TNF- α da kardiya dışı mide kanserinde bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Hp ile kardiya lezyonları arasındaki ilişki coğrafi lokalizasyona göre değişmektedir. Batı toplumlarında, Hp ile kardiya lezyonları arasında negatif bir ilişki varken doğu ülkelerinde pozitif bir ilişki söz konusudur. Bu açıdan kardiya adenokarsinomu Tip A ve Tip B olarak ikiye ayrılmıştır. Tip A, kardiya dışı kanser özelliklerini taşımakta, hipoklorhidri ve atrofi ile gitmektedir. Tip B'nin ise asit sekresyonundaki artış ile ilişkili olduğu bu nedenle özefagus adenokarsinomu ile ortak patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. Tip B kardiya kanserinin Hp enfeksiyonu ile ters orantılı ve asit sekresyonunun artması ile doğru orantılı olarak arttığı söylenebilir. Dolayısıyla Hp enfeksiyonunun yaygın olduğu gastrik fenotipin atrofik gastrit ile uyumlu olduğu bölgelerde, tip A kardiya adenokarsinomu daha sık görülmektedir. GÖRH'nın yaygın, Hp enfeksiyonunun nadir görüldüğü bölgelerde ise Tip B kardiya adenokarsinomu görülme olasılığının daha fazla olduğu düşünülmektedir. Hp eradikasyonu gastrik atrofi gelişmeden önce yapılırsa, kanser oluşum riskinde anlamlı azalma olabileceği varsayılmaktadır. Ancak intestinal metaplazi ve displazi geliştikten sonra bu dönüşümü geri çevirmek mümkün değildir (41,42).

2.3.7. Hp ve Mukoza İlişkili Lenfoid Dokudan (MALT) kaynaklanan Lenfoma

MALT lenfoma, ilk kez 1983 yılında Isaacson ve Wright tarafından tanımlanmıştır. Extranodal B hücreli lenfomanın ayrı bir formudur. B hücreli lenfomalar arasında %8 gibi oldukça yüksek bir oranda görülmektedir. Maltomanın en sık görüldüğü bölge midedir. Primer gastrik lenfomaların %30-40'ını MALT lenfoma oluşturmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda MALT lenfomanın sık görüldüğü bölgelerde Hp prevalansının da yüksek olduğu gösterilmiştir.

Düşük dereceli MALT lenfomalı hastaların cerrahi rezeksiyon örnekleri incelendiğinde bunlarda %92-97 oranında Hp ilişkili gastrit olduğu görülmüştür. Hp enfeksiyonuna bağlı

olarak gelişen antijenik stimölasyonun lenfoid foliküler bir gastritle sonuçlandığı, bu durumun MALT lenfomanın gelişimine neden olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle Hp'ye bağı gastriti, pre MALT lenfoma olarak tanımlayan yayımlar bulunmaktadır. Hp eradikasyonu, tek başına MALT lenfoma rekürrensini engelleyebilir. Endoskopik ultrason ile yapılan çalışmlar, mukoza ve submukoza ile sınırlı olan düşük dereceli MALT lenfomaların tama yakınının Hp eradikasyonu ile tam remisyona sonuçlandığını göstermiştir. Ancak muskuler veya serozal tabakayı tutan hastalık, tek başına Hp eradikasyonu ile daha az oranda tam remisyona sonuçlanmaktadır. Nodal hastalıkta ise Hp eradikasyon tedavisi ile tam remisyona sağlama şansı yok denecek kadar azdır. (43,44).

2.4. Hp Enfeksiyonunun Tanısı

Hp enfeksiyonun tanısında invaziv (endoskopik biyopsi histolojik incelemesi, kültür ve hızlı üreaz testi) ya da invaziv olmayan yöntemler (seroloji, ¹³C, ¹⁴C üre nefes testi ve dışkı antijen testi) kullanılmaktadır. Kültür dışındaki testlerin hiçbirisi tek başına enfeksiyon tanısı koymada yeterli değildir. Bu nedenle Hp tanısında genellikle en az iki farklı testin birlikte kullanımı önerilmektedir. Buna rağmen günlük pratikte klinik deneyim enfeksiyon teşhisinde sadece bir testin kullanımı lehinedir. Bu nedenle doğru testi seçmek çok önemlidir. Hp enfeksiyonunun tanısında kullanılan testler ve özellikleri ayrıntılı olarak tablo 4'te verilmiştir.

Hp tanısında bir testin seçimi şu temellere dayanmaktadır; a. Popölasyondaki enfeksiyon prevalansı, b. Alarm semptomlarının olması veya olmaması, c. Testin duyarlılığı ve seçiciliğı, d. Fiyatı, e. Kullanılabilirliğı (45,46).

Tablo 4: Hp tanısında kullanılan testlerin özellikleri (46-50, 59, 60, 78,79)

Metod	Örnek	D (%)	Ö (%)	PPD (%)	NPD (%)	Yorum
Hızlı Serolojik	Serum	95	85	91	98	Var ya da yok şeklinde 10 dk'da sonuç
	Serum	95	95	97	100	Antikor titrasyonunu gösterir. Tedavi sonrası
	Mide sıvısı	95	100			serumda antikor düşüşü çabuk olmaz (12–18 ay)
	Dışkı	95	95			Devam eden enfeksiyon ile tedavi edilen
Laboratuardaki Serolojik	İdrar					enfeksiyonu ayırmak güçtür.
Testler (ELISA)	RAPİRUN	82	83	84	82	İdrarda serumun 1.10.000'i kadar antikor bulunur.
	URINELİSA	89	68	74	86	
ÜNT	Nefes	95–98	95–98	100	100	Ucuz, basit, güvenilir, eradikasyon kontrolünde altın standart
Hızlı üreaz testi	Mide	90–95	98	100	87,5	20 dk'da sonuç alınır biyopsi gerektirir
Histoloji	Mide mukozası	90–95	98	99.2	94.5	Basit ve oldukça kesin tekrarlanabilir
Kültür	Mide mukozası	90–95	100	100	97.7	Uzun sürer pahalı
Kültür (Dışkı)	Dışkı	30–50	100	100	96	Antibiyotik duyarlılığı için araştırma amaçlı yapılır
PCR	Dışkı, mide bx örneği mide suyu diş taşları	95	95	100	97,7	Araştırma amaçlıdır yalancı pozitiflikler göz önüne alınmalı
Hp dışkı Ag	Dışkı	97	99	100	96	Dışkıda Hp antijenini saptayan ELISA testi

D: Duyarlılık, Ö: Özgüllük, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, ÜNT: Üre nefes testi

2.4.1 Hp Tanısında Kullanılan İnvaziv Testler

İnvaziv testler endoskopik biyopsiye dayalı testlerdir. Kültür, histoloji, HÜT ve PCR invaziv testler arasında sayılabilir. Endoskopi, kanama, perforasyon gibi komplikasyonları olan pahalı bir tanı yöntemidir. Mortalitesi % 0.008, morbiditesi % 0.432 olarak saptanmıştır. EHSG Maastricht III Rehberi tarafından 45 yaş üzerinde olup dispeptik yakınması olan herkese veya hangi yaşta olursa olsun alarm belirtileri olan kişilere endoskopi yapılması önerilmektedir (46,48).

2.4.1.A. Histoloji

Endoskopi eşliğinde alınan mide biyopsi örneğinin histolojik olarak incelenmesi yoluyla inflamasyonun tipi, displazi, intestinal metaplazi gibi lezyonlar ve Hp'nin varlığı araştırılabilir. Hp'yi ortaya çıkartabilmek için birçok boya kullanılmıştır. Warthin Starry, Hp gümüş boyası, Giemsa, Acridine Orange, Mc Mullen verilebilecek örnek boyalardır. Kılavuzlar en az iki boya kullanılmasını önermektedir. Yaygın olarak inflamatuvar hücreleri tespit etmek için hematoxilen eosin ve Hp'yi tespit etmek için giemsa tercih edilmektedir çünkü uygulanması kolay, duyarlılığı yüksek ve maliyeti düşüktür.

Histolojik bir kesitte Hp, kısa eğri ve spiral basil şeklinde epitelyal yüzeyde, mukus tabakasında veya gastrik kıvrımlar arasında bulunabilir. Vakaların yaklaşık %90'ında tanı konulabilmektedir. Hp enfeksiyonunun tanısında histolojinin duyarlılık ve özgüllüğü Hp'nin klinik yerleşimi, kolonizasyonu ve patoloğun deneyimine bağlı olarak %53 ile %90 arasında değişebilmektedir. Histolojinin yüksek duyarlılığına rağmen biyopsinin alındığı bölge, örnek sayısı ve boyutu tanısal doğruluğu etkilemektedir. Doğruluk oranını artırmak için korpus ve antrumdan en az 2 biyopsi alınmalıdır. Tek biyopsi alındığında duyarlılık düşmektedir.

Histolojik tanı için gereken ortalama zaman 2–3 gündür. Ayrıca bu süre çoklu biyopsilerin alınması nedeniyle maliyetle birlikte artabilir.

Gastritin histolojik görünümü, güncelleştirilmiş Sydney sistemine göre belirlenir. Bu sistem, Hp inflamasyonunu, akut gastrit (granülosit yoğunluğu), kronik gastrit (mononükleer hücre infiltrasyonu), atrofi ve intestinal metaplazi olarak skorlamaktadır (46,49).

2.4.1.B. Kültür

Hp gastrik biyopsi örneğinden üretilmektedir. Koloniler, gram boya ve biyokimyasal testler ile teşhis edilebilmektedir. Hp gram (-), üreaz (+), oksidaz (+) ve katalaz (+) koloniler oluşturmaktadır. Kültürün hasta başında, mümkün olan en kısa zamanda yapılması gerekmektedir çünkü Hp, mide dışında son derece dayanıksız bir mikroorganizmadır.

Biyopsiler 24 saat boyunca 4 °C'de stuart's transport ortamında saklanabilmektedir. Hp, agar'da izole edilebilir. Genellikle ortama albumin ve antibiyotik eklenmektedir. Kültürün özgüllüğü yüksektir (yaklaşık %100), duyarlılığı ise genellikle daha düşüktür. Bu durum, yetersiz sayıda kültür alınmış olmasından, laboratuara taşınmada gecikmeden ve aerobik ortama maruz kalmaktan kaynaklanmaktadır. Kültür yapılmadan 2 hafta önce antibiyotiklerin, PPI ve histamin 2 (H₂) reseptör blokerlerinin kesilmesi gerekmektedir çünkü bu ilaçlar kültürün duyarlılığını azaltmaktadır. Antibiyotik direncinin küresel olarak artması ve ilk tedavinin başarısız olması nedeniyle özellikle yüksek direncin söz konusu olduğu bölgelerde kültür alınmasının gerekliliği tartışma konusudur (50).

2.4.1.C. Hızlı Üreaz Testi (HÜT)

Bu test Hp'nin üreaz enzim aktivitesine dayalıdır. Hp, üreaz aktivitesi ile ortamdaki üreyi amonyak ve bikarbonata parçalar ve ortamın pH'ını yükselterek pH indikatörü ile ortamın rengini değiştirmesine neden olur. Birçok HÜT mevcuttur. Bunlar; jel bazlı (Hpfast, CLO test), kâğıt bazlı (PyloriTek, ProntoDry HpOne) ve sıvı bazlı (CP test, Endosc Hp) testlerdir. Testin tipine göre 1 ila 24 saatte sonuç verirler. Tamponlanmış testler 1 saatten daha kısa zamanda sonuç verebilir. Örneğin; CP test, üre solüsyonuna fenol kırmızısı eklenerek, PH 6,6'ya ayarlanacak şekilde hazırlanır. Bu pH'da solüsyon sarı renktedir. Hp'nin olduğu bir biyopsi örneğinin eklenmesi ile solüsyon kırmızı renk alır. Tüm HÜT'lerinin özgüllüğü yüksek (%95–100), duyarlılığı ise daha düşüktür (%85–95). Pozitif test için biyopsi örneğinde en az 10⁴ bakteri olması gerekmektedir. Histoloji, kültür ve PCR ile karşılaştırıldığında ucuz, hızlı, duyarlılık ve özgüllüğü diğer testler ile karşılaştırılabilir bir yöntemdir. Yeni geçirilen gastrointestinal sistem (GIS) kanamasında, Hp eradikasyon tedavisi almış olanlarda ve aklorhidri hastalarda yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü azalmaktadır. Bu hastalarda Hp tanısında HÜT kullanılması önerilmemektedir (46,47).

2.4.1.D. Moleküler Testler

Hp tanısında kullanılan iki çeşit moleküler test mevcuttur; bunlar in situ hibridizasyon ve PCR'dır. İn situ hibridizasyon, eski örneklerde Hp varlığını ve özellikle virulans belirteçlerini göstermek için kullanılmaktadır, duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %100'dür. PCR, gastrik biyopsi örneklerinde, tükürük ve feçeste klaritromisin direncinin bakılmasında kullanılmaktadır. Daha çok klaritromisin direncini ortaya çıkartmak için kullanılmaktadır. PCR'ın dezavantajları; özel laboratuvar şartları ve teknik olarak dikkat

gerektirmesi ve çok pahalı olmasıdır. Duyarlı bir test olmakla birlikte kontaminasyon nedeni ile yalancı pozitif test sonuçları elde edilebilmektedir (46,51).

2.4.2 Noninvaziv Testler

Noninvaziv testler, endoskopi yapılmasını gerektirmeyen testlerdir. Aktif ya da pasif olabilirler. Aktif testler, Hp varlığını ortaya çıkartarak o andaki enfeksiyonu gösteren ÜNT ve dışkı antijen testidir. Pasif testler ise, Hp maruziyetini kanıtlar ve mevcut olan aktif enfeksiyonu göstermezler.

2.4.2. A. Serolojik Testler

Serolojik testler, Hp'ye karşı oluşmuş özgün antikorların serum, idrar ya da tükürükte birkaç dakika içinde özel kitler kullanılarak anti Hp IgG'nin ortaya çıkartılmasına dayanan testlerdir. Tükürükteki Ig A ve idrardaki IgG antikorları da bazı özel kitlerle tespit edilebilmektedir. Üç ana türü mevcuttur. Bunlardan en yaygın olanı enzim-linked immunosorbent assay (ELISA)'dır. Hasta serumundaki immunoglobulinin tümünü ortaya çıkartır. Eğer özgül antijenlere karşı antikor cevabı önemli ise her antijen için ayrı bir ELISA testi yapılması gerekir. Latex aglutinasyon testleri tüm immünoglobülin izotiplerini ortaya çıkartır. ELISA testlerinden daha hızlı sonuçlanan ve hasta başı testi olarak kullanılan bir testtir. Serolojide kullanılan 3. test ise Western Blot testidir. Spesifik antijenler jel elektroforez ile ayrıştırılır, kâğıt bir filtre içerisine transfer edilir ve hasta serum örneği ile etkileşir. Çok hızlı sonuç verdiği için hasta başı testi olarak kullanılabilir. Serolojik testler ucuz, kolay uygulanabilir ve kesinlik oranı yüksek testler olduğundan rutin uygulamada en sık kullanılan testler olmuşlardır.

Serolojik testlerin avantajı, birçok hastane ve klinik laboratuarda uygulanabilmesi ve özel ekip ya da teknik gerektirmemesidir. Testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, kullanılan antijene, karşılaştırmada kullanılan altın standarda ve toplumdaki Hp prevalansına göre değişmektedir. Özellikle ELISA bazlı yöntemde duyarlılık %90–97 ve özgüllük %50–96 arasında değişmektedir. Serolojik testlerin en önemli dezavantajı, aktif enfeksiyon ile önceki Hp maruziyetini birbirinden ayıramamasıdır. Tedavi gören ve eradike olan bireylerin kanında antikor düzeyi uzun süre devam edebilmektedir (46,59).

Mc Nulty tarafından (+) bir test sonucunun olası anlamları şu şekilde belirtilmiştir; a) Test sırasında hasta enfektedir, b) Hasta daha önce bir kez enfekte olmuştur fakat test sırasında enfeksiyon iyileşmiştir c) Test nonspesifik çapraz olarak etkileşen antikorları ölçmektedir (60).

2.4.2.A.I. Cag A ve Vac A Antikorları

Bu testler klinik uygulamada sınırlı değere sahip iken Hp'nin neden olduğu hastalıkların patogenezi araştırma da oldukça faydalıdır lar. Cag A ve Vac A'ya karşı antikorlar değişik testler ile ölçülebilmektedir. Hp eradikasyonundan sonra değişik zamanlarda yok olmaktadır. Cag A antikorları yıllarca pozitif kalabilmektedirler. İki ayrı anti-Cag A ELİSA testi (Helori CTX, Eurospital It, Radim 2) kullanılarak yapılan bir çalışmada bu testlerin duyarlılığı % 76–100 ve seçiciliği % 90–94 olarak bulunmuştur (6,16).

2.4.2. A.II. Hasta Başı Testler

Hasta başı testler (HBT), kliniklerde ve klinisyenin ofisinde hızlı Hp tanısı sağlamak için geliştirilmiş olan testlerdir. Teknik olarak kolaydır ve parmaktan alınan kandamla sı kullanılır. Diğer serolojik testlerde serum kullanıldığı için santrifüj ile ayrıştırılması gerekmektedir. Parmak sıkma testlerinde kan akımı yetersizse, kan elde edilmesi zor ise, parmağın sıkılması ile doku sıvısının kan örneğine fazla sızması sonucunda antikor konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak sonuçlar anlamlı olarak değişebilmektedir. Tam kan ile yapılan testlerde şilomikronlar testteki antijene olan geçirgenliği etkileyebilmektedir. HBT'in duyarlılık ve özgüllüğü beklenenden daha düşük bulunmuştur (%71 ve %87). HBT'ler tanı için önerilmemektedir. Özellikle Hp prevalansının düşük olduğu bölgelerde yanlış (+) sonuçlar oldukça fazladır (53).

2.4.2. A.III. İdrar Antikor Testi

Her ne kadar kan almak çok zor bir işlem olmasa da son yıllarda serum anti Hp Ig G testine alternatif arayışlar hız kazanmıştır. Bunlardan birisi de kullanımı kolay ve ucuz olan idrar Hp Ig G testidir. 1998 yılında Katsuragi ve ark. tarafından idrardaki anti Hp antikorları ELISA yöntemi ile ölçülmüş ve Hp enfeksiyonunun idrar Hp antikorları ile gösterilebildiği belgelenmiştir. İdrar Ig G antikorları near patient rapid test (RAPIRUN) ve urine based ELISA (URINELISA) kitleri ile ölçülmektedir. Bu test invaziv olmayan, kolay uygulanabilir ve 20 dakika gibi kısa bir süre içerisinde sonuç veren bir testtir. İdrardaki Ig G konsantrasyonu serumdakinin 1/10.000'i kadardır. İdrarın içindeki antikor miktarı oldukça düşük olduğu için ortaya çıkartılması serumla göre daha zordur. Bu nedenle duyarlılığı yüksek olan bir teste gereksinim duyulmuştur (77).

Başlangıçta rutin olarak sabah idrarının kullanılması yönünde bir görüş hâkimken daha sonra günün her saatinde alınan idrar örneklerinde güvenilir sonuçların alınması bu görüşü değiştirmiştir (78). İdrar antikorlarının oda sıcaklığında 55 gün ve 2–8 °C'de 1 yıl süre ile

stabil kaldığı bilinmektedir. Ayrıca erime ve donmaya karşı dayanıklı olduğu da gösterilmiştir. Bu nedenle idrarın laboratuarlara rutin olarak taşınması mümkün olabilmektedir. İdrar Hp antikör miktarını pH, idrarın bileşenleri (özellikle insan serumu ve gama globulin) ve böbrek fonksiyonları değiştirebilmektedir. Birçok çalışmada proteinürinin idrar Ig G antikör testinde yanlış (+) sonuçlara neden olduğu görülmüştür. Ayrıca karaciğer yetmezliği olan hastalarda da testin yanlış pozitif sonuçlar verebileceği belirtilmiştir (78,79). Almohammad ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada idrar PH'nın ve diğer mikroorganizmaların ELISA sonuçlarında anlamlı değişiklik yapmadığı kaydedilmiştir. Bu çalışmada idrar ELISA IgG testi kültür, histolojik CLO ve serum ELISA testleri ile karşılaştırılarak duyarlılığı %95,9 ve özgüllüğü %90 olarak bulunmuştur (80). Katsuragi ve ark.'nın yapmış olduğu ve ÜNT'nin temel alındığı bir çalışmada URINELISA'nın doğruluğu 3 ayrı kit ile bakılan serum ELISA testinden daha yüksek bulunmuştur (Duyarlılık>%95 ve özgüllük %100). Katsuragi'nin idrar Hp Ig G testinin modifikasyonu ile hızlı bir kit oluşturulmuş ve histoloji ve serum Hp antikör testleri ile karşılaştırılmıştır. Bu hızlı kitin de Anti Hp Ig G tespitinde oldukça yüksek doğruluk oranlarına sahip olduğu söylenebilir (79).

İdrar antikör testinin duyarlılık ve özgüllüğünü çocuklarda göstermeyi amaçlayan bir çalışmada 707 çocuk yaş gruplarına göre gruplandırılmıştır. Yaş grupları arasında idrar ve serum Hp IgG pozitiflik değerleri arasında anlamlı fark olmadığı ayrıca serum ve idrarda ELISA yöntemleri ile ölçülen Hp Ig G titreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadığı görülmüştür. İnfant (< 1 yaş) grubunda anneden çocuğa transplasental geçiş söz konusu olduğundan serum ve idrar Ig G düzeylerinin ölçümü bu yaş grubunda güvenilir değildir (71).

Tablo 5: Çeşitli çalışmalardaki serum ve idrar anti Hp IgG sonuçlarının karşılaştırılması (81–86)

Çalışma	N	Serum IgG Duyarlılık	Serum IgG Özgünlük	İdrar Ig G Duyarlılık	İdrar Ig G Özgüllük
Yamamoto	71	71	83	92	93
EMCS (R/U)	449			82/89	83/68
Miwa	132	96	75	86	92
Wu IC	170			93	92
Alemohammad	80	80	96	96	90
Katsuragi	19			99	100
Adachi	100			91	95
Kato	826			85	95
Wong	129			97	95
Graham	91	91	71	95	97
Kato	238			96	79
Fujisawa	21			100	67

N: Çalışmaya alınan hasta sayısı, Ig G: Immunoglobulin G, EMCS: European multicentre study

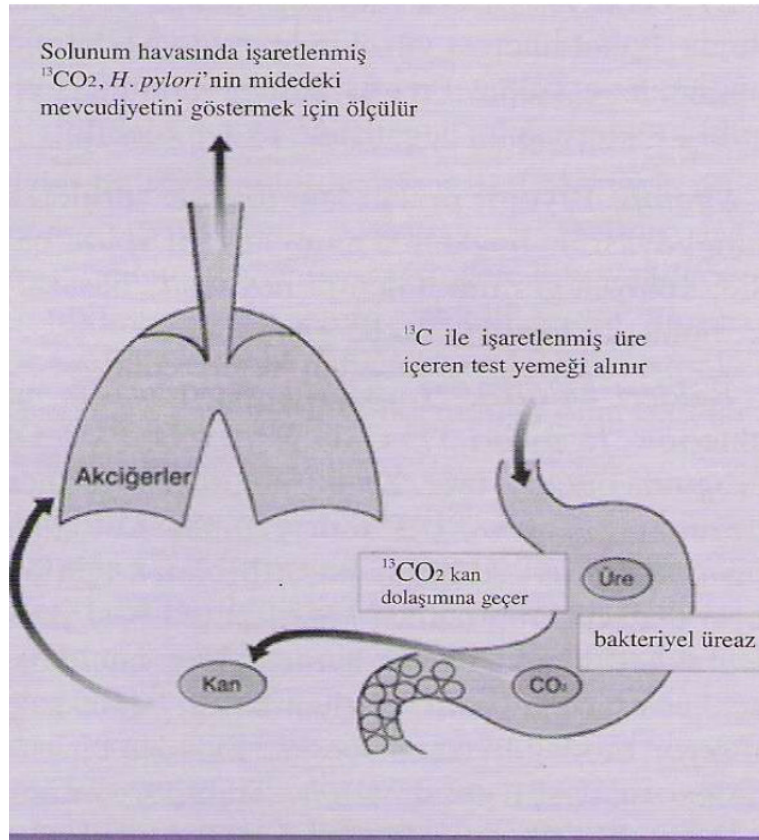
Birçok çalışmada idrar antikorunun duyarlılık ve özgüllüğü ile ilgili umut vadeden veriler yayımlanmıştır. Ancak aynı idrar kitinin kullanıldığı 4 Avrupa ülkesindeki 5 merkezden 449 hastanın katılımı ile gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada duyarlılık %89, özgüllük %69 şeklinde bulunmuş ve özgüllüğün oldukça düşük bulunması nedeniyle hayal kırıklığına neden olmuştur (54,61). İdrar ve serum anti Hp Ig G testlerinin duyarlılık, özgüllük ve doğruluklarını gösteren değerler tablo 6’da gösterilmiştir (81–86).

2.4.2.B. Üre Nefes Testi

Hp üreyi amonyak ve karbondioksit (CO_2) parçalayan üreaz enzimi üretmektedir. ÜNT, Hp ile enfekte kişilerin midesindeki üreaz aktivitesine dayanmaktadır. Hasta testi yaptırmak için aç karnına gelir. Nefes örneği alındıktan sonra mide boşalmasını geciktirecek bir test yiyeceği veya içeceği verilir. Daha sonra hasta ^{13}C veya ^{14}C ile işaretlenmiş üreyi içer. Ürenin hidrolizi mukus tabakasında olur ve Hp varsa işaretlenmiş CO_2 ortaya çıkar. İşaretlenmiş CO_2 epiteliyal kan damarlarına yayılır ve birkaç dakika içerisinde kişinin nefesiyle atılır. Ürenin alımından 30

dakika sonra, CO₂ kapalı olan bir madde (hyamine) içeren ortama üflenerek nefes örnekleri toplanır. ÜNT'nin çok yüksek duyarlılık ve seçiciliği vardır (%95-%97). Bu nedenle Hp'nin hem tanısında hem de eradikasyon etkinliğinin değerlendirilmesinde ilk sıradaki yerini korumaktadır. Ancak gastroduodenal cerrahi geçirmiş olan ve PPI kullanan hastalarda güvenilirliği sınırlıdır.

¹³C veya ¹⁴C ÜNT'leri birçok açıdan benzerdir. Aradaki küçük farklar ¹³C'ün, radyoaktif olmayan bir ¹²C izotopu olması ve sintilasyon sayacı yerine mass spektrometresine gereksinim duyulmasıdır. ¹³C doğal ve dengeli bir izotopdur. Nükleer etkinliği düşük olduğu için çocuklar ve gebe kadınlarda kullanılabilir. ¹⁴C'ün düşük radyo aktif etkisi vardır. 75 mg ¹³C içeren standart ÜNT, düşük dozlu (50 mg), sitrik asit içeren hızlı ÜNT ile karşılaştırılmıştır. Standart testin duyarlılık ve seçiciliği %100'dür. ¹³C'ün 10–15 mg gibi düşük dozlarının duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %89, %96–100 bulunmuştur. Eradikasyonun değerlendirilmesi için kesin ¹³C değeri 15 mg'dır (46,55).



Şekil 4: Üre Nefes Testi (13)

2.4.2.C. Dışkı Antijen Testi

Bu test Hp'nin başlangıç tanısında ve eradikasyon kontrolünde kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ÜNT ve dışkı antijen testlerinin eradikasyon değerlendirilmesinde eşit doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir. Tedavinin tamamlanmasından 7 gün sonra dışkı antijen testinin (+) olması, eradikasyonun başarısız olduğunu gösterir. Monoklonal dışkı antijen testi, poliklonal test ile karşılaştırıldığında gerek Hp tanısında gerekse eradikasyon başarısının değerlendirilmesinde daha üstün bulunmuştur.

ÜNT ve dışkı antijen testi eradikasyon kontrolünde kullanılması önerilen iki invaziv olmayan testtir. Tek basamaklı yeni bir dışkı antijen testi piyasaya sürülmüş olup sadece 5 dakika içerisinde sonuç vermektedir. İlk sonuçlar umut vericidir. Bu testin duyarlılık ve özgüllüğü %92 olarak bulunmuştur (56).

2.5. Testlerin Maliyet Etkinliği

Hp'nin saptanmasında hangi tanısal testin seçileceği kararında rol oynayan en önemli faktörler Hp enfeksiyonunun o toplumdaki prevalansı ve testin doğruluk oranıdır. Elbette test seçiminde öne çıkan bir diğer faktör testlerin maliyet etkinliğidir. Amerika'da yeni yapılan bir analizde testler maliyet etkinliğine göre değerlendirilmiştir. Seroloji en ucuz testtir ancak prevalansla doğru orantılı olarak düşük (%30), orta (%60) ve yüksek (%90) oranlarda doğru tanı koydurur fakat genel anlamda tanısal doğruluk oranı oldukça düşüktür (%80–84). Düşük ve orta prevalansta dışkı antijen testi daha fazla doğruluğa sahiptir (%93) ancak daha pahalıdır. Prevalansın çok yüksek olduğu bölgelerde, ELISA tercih edilen yöntemdir. ELISA'nın (-) bulunduğu durumlarda ise doğrulayıcı test olarak ÜNT'nin yapılması tanısal doğruluğu %96'ya kadar arttırmakta buna karşılık maliyet makul oranda artmaktadır. ÜNT, dışkı antijen testinden daha ucuz ise tercih edilmektedir (57).

2.6 Hp Tedavisi

Hp eradikasyon tedavisi, PU'un bilinen tedavisinde değişim yaratmıştır. İdeal eradikasyon tedavisi; basit, güvenilir, az yan etkili, düşük maliyetli olmalı ve % 80'nin üzerinde Hp eradikasyonu sağlayabilmelidir (48). Çeşitli çalışmalarda başarılı Hp tedavisi ile yıllık yineleme oranlarının DÜ için %80'den, MÜ içinse %60'dan %5'lere kadar düştüğü görülmüştür (58). Bu sonuç, Hp eradikasyon tedavisinin tek başına antisekretuar tedaviden çok daha başarılı olduğunu göstermektedir. Hp eradikasyonu aynı zamanda maliyet etkin bulunmuştur. Bu nedenle birçok sağlık ekonomi modelleri tarafından Hp eradikasyon tedavisi belli grup hastalara önerilmektedir.

Maastricht III uzlaşısı raporunda Hp eradikasyon tedavisinin kuvvetle önerildiği gruplar; DÜ, MÜ, MALT lenfoma, atrofik gastrit, mide kanseri nedeniyle rezeksiyon öyküsü bulunan hastalar veya mide kanserli hastaların 1. derece akrabaları olarak belirtilmiştir (48,62).

Tablo 6: Hp eradikasyon tedavisinin kuvvetle önerildiği durumlar (48)

Hp eradikasyon endikasyonları
Peptik ülser hastalığı (Aktif veya değil, komplike)
MALToma
Atrofik gastrit
Post gastrik kanser rezeksiyonu
Mide kanserli hastaların 1. derece akrabaları
Hasta isteği üzerine (Klinisyen tarafından tam değerlendirme sonrası)

2.6.1. Birinci Sıra Eradikasyon Tedavisi

Son 10 yıl içerisinde Hp eradikasyonu konusundaki öneriler oldukça değişmiştir. Genel görüş bir PPI ve iki antibiyotikten oluşan 3'lü tedavidir. Maastricht uzlaşısı raporu Hp tedavi yaklaşımında açık önerilerde bulunmuştur (48). Klaritromisin direncinin %15-20'den daha az olduğu toplumlarda klaritromisin ile amoksisilin veya metranidazol ile PPI'nün her biri günde iki kez olmak üzere 10–14 gün süreyle önerilmektedir. Metranidazol direncinin %40'ın altında olduğu toplumlarda ise klaritromisine ek olarak metranidazol kullanılması tavsiye edilmektedir.

Eradikasyon tedavisinin süresi konusunda dünyada görüş birliği yoktur. Tedavi süresi 2 hafta olduğunda 1 haftaya göre %12 daha iyi eradikasyon sağlandığı görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) rehberleri en az 10 gün süre ile tedavi önermekte iken Avrupa rehberleri 1 hafta ila 14 gün arasında 3'lü tedavi önermektedir. 14 günlük tedavide en önemli noktanın ilaçların yan etkileri açısından hastaya bilgi verilmesi olduğu ve bunun hasta uyumunu arttıracak önemle vurgulanmıştır. Diğer taraftan birçok çalışma 7 ve 10 günlük tedavilerin eşit etkinlikte olduğunu göstermiştir. PPI tedavisinin 2–4 haftaya uzatılması ise eradikasyon ve PÜ'in iyileşme oranlarını artırmamaktadır. Antibiyotik direncinin yüksek olduğu toplumlarda PPI, tetrasiklin ve metranidazol alternatif 1.sıra tedavi seçeneğidir

(63–65). Örneğin Türkiye'de yapılan ve bizmut içeren rejimlerin 1. sıra tedavideki etkinliğini araştıran bir çalışmada tetrasiklin, metranidazol, ranitidine bizmut sitrat içeren 3'lü tedavi ile eradikasyon oranı %61.9 iken PPI içeren bizmutlu kombinasyon (Tetrasiklin, metranidazol, ranitidine bizmut, pantoprazol) ile eradikasyon oranı %55 olarak bulunmuştur (92).

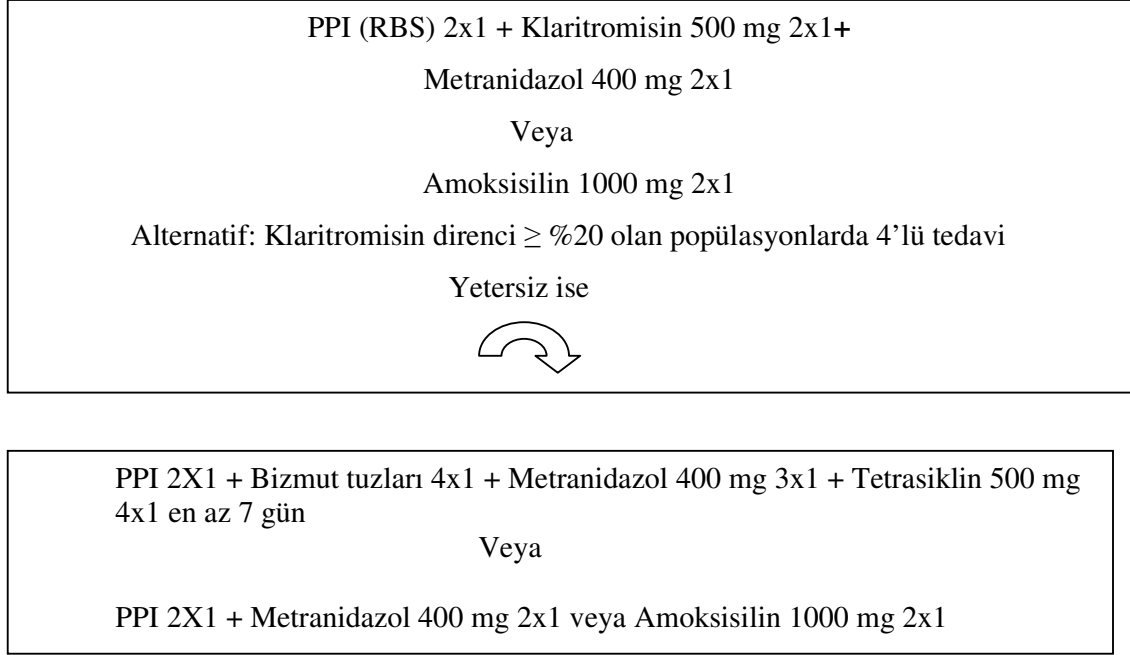
2.6.2. İkinci Sıra Tedavi

Eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin farklı nedenlerle reçete edilmesinden dolayı dirençli Hp enfeksiyonunun oranı her geçen gün artmaktadır. En etkin tedaviler bile hastaların %10-20'sinde başarısız olmaktadır. Tüm dünyada durum böyle iken Türkiye'de eradikasyon başarı oranları çok daha düşük olma eğilimindedir. Ülkemizdeki Hp eradikasyon başarı oranları klaritromisin ve metranidazol direnci nedeniyle her yıl biraz daha azalmaktadır. 1996 ve 2005 yılları arasında klasik 3'lü tedavi (klaritromisin, amoksisilin ve herhangi bir PPI) verilen hastaları içeren çalışmalar geriye dönük epidemiyolojik bir analizde incelenmiştir. Bu analizde 10 yıl içerisinde özellikle 2000 yılından sonra başarı oranının %60'a kadar düştüğü gözlenmiştir (91). Türkiye'de PPI ve 2 antibiyotikten oluşan eradikasyon tedavisinin etkinliğini kaybetmekte olduğu düşünülmektedir. Örneğin Hp (+) olan 518 hastanın katıldığı bir çalışmada omeprazol, makrolidler ve nitroimidazol ilaçlarının değişik kombinasyonları 10 ila 14 gün süreyle uygulanmış olup Hp eradikasyon oranının %47,2 ile %69,4 arasında değiştiği gösterilmiştir (90). Hp (+) olan 164 hastanın katıldığı bir başka çalışmada ise hastalar 3 gruba ayrılmıştır. İlk gruba 1 hafta süreyle klaritromisin 2x500 mg, amoksisilin 2x1 gr ve omeprazol 2x20 mg, ikinci gruba 2 hafta süreyle aynı rejim, 3. gruba ise 2 hafta süreyle tetrasiklin 4x500 mg, metranidazol 4x500 mg, bizmut 300 mg ve omeprazol 2x20 mg verilmiştir. Bu çalışma ile tüm hastalardaki toplam eradikasyon oranı %45 olarak bulunmuştur. Grup 1'deki hastalarda eradikasyon oranının Grup 2 ve 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük (%25, %41, %62) olduğu gözlenmiştir (89).

Bizmut temelli dörtlü tedavi eğer ilk sıra tedavi olarak verilmedi ise 2. sıra tedavi olarak verilmelidir. Bu rejim ile genellikle iyi sonuçlar alınmıştır. Ülkemizde klaritromisin ve amoksisilin içeren klasik tedavi ile eradikasyon oranlarının %50'lere kadar düşmesi nedeniyle bizmut preparatlarını içeren üçlü ve dörtlü tedavi rejimleri ön plana çıkmıştır. İlk sıra tedavi ile yanıt alınamayan hastalarda ranitidine bizmut sitrat, tetrasiklin ve metranidazol içeren ikinci sıra eradikasyon tedavisi ile %86'ya varan başarı oranları elde edilmiştir (93). Türkiye'de yapılan bir çalışma ile ranitidine bizmut, klaritromisin ve amoksisilinden oluşan bir tedavi rejiminin 14 gün uygulanması sonucunda eradikasyon oranı %81,4 bulunmuştur. PCR yöntemi ile hastaların %38'inde klaritromisin direnci olduğu görülmüş bu dirençli grupta bile eradikasyon oranı %80'lere ulaşmıştır (94). Dolayısıyla Türkiye'de bizmut içeren rejimlerin tercih edilmesi daha makul görünmektedir. Bizmut içeren rejimlerle elde edilen bu umut vadeden çalışmalarla birlikte tüm gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de relaps ciddi bir sorundur. Bir çalışmada klaritromisin, metranidazol ve omeprazolün 1 hafta süre ile

verilmesi sonrasında 3, 6 ve 12. aylardaki relaps oranları sırayla %6,9, %27,5 ve %11,1 olarak bulunmuş olup 1 yılın sonrasında gelişen kümülatif relaps oranı % 42 olarak ölçülmüştür.

Dünyadaki genel kanı ikinci sıra tedavide direnç testleri ile klaritromisin duyarlılığı gösterilmedikçe klaritromisinden kaçınılması yönündedir. İkinci sıra tedavinin etkinliği konusunda dünya’da birçok çalışma yapılmış olup, %69–87 arasında başarı oranları bildirilmiştir (48,66).



PPI: Proton pompa inhibitörü, RBS ranitidin bizmut sitrat

Şekil 5: Hp Eradikasyon Tedavisi 1 ve 2. sıra tedavi (68)

2.6.3. Kurtarma Tedavisi

Metranidazol ve klaritromisin içeren iki ardışık tedavi ile kür sağlanamayan hastalarda bu ilaçların en az birine ancak daha sıklıkla her ikisine karşı direnç gelişecektir. Bu nedenle nitroimidazol ya da makrolidlere karşı çapraz reaksiyon vermeyen tedavi kombinasyonlarının tekrarı önemli hale gelmektedir. Standart bir 3. sıra tedavi olmamakla birlikte Avrupa rehberlerinde; bakterinin, antibiyotiğe duyarlılığına göre tedavi seçilebilmesi amacıyla, bu hastalarda önce kültür ve duyarlılık testi yapılması önerilmektedir. Eradikasyon başarısızlığı sonrasında uygulanabilecek antibiyotik sınıfları mevcuttur ve bazı kurtarıcı rejimler oluşturulmuştur. Levofloksasin geniş spektrumlu kinolon grubu bir antibiyotiktir ve çok sayıda randomize kontrollü çalışmada etkinliği gösterilmiştir. Levofloksasin temelli üçlü kurtarma tedavisi ile elde edilen Hp eradikasyon oranları %63–94 arasında değişmektedir. Ne yazık ki bu

tedavilerin hiçbirisi florokinolon hassasiyeti açısından test edilmemiştir. Bu nedenle Hp direnci giderek artmaktadır. Son zamanlarda direncin %5'lerden %20'lere kadar arttığı bildirilmektedir (67,68).

Kabul edilebilir eradikasyon oranına sahip diğer bir antibiyotik rifabutindir. Standart 3'lü tedaviye dirençli olan hastalarda, rifabutin, amoksisilin ve PPI'dan oluşan tedavi rejiminin yüksek etkinliği kanıtlanmıştır. Ancak rifabutinin tüberküloz tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardan birisi olması nedeniyle eradikasyon tedavisinde kullanımı sınırlanmaktadır. Tedavi aralıksız olmalı ve gereksiz uzatılmamalıdır. Eğer güçlü bir metranidazol direncinden şüpheleniliyorsa metranidazol yerine kullanılabilir (69).

2.6.4. Tedavi Yetersizliğinin Nedenleri

Hp eradikasyon tedavisi; antibiyotiklerin başka nedenlerle yaygın kullanımı nedeniyle karmaşık bir hale gelmiştir. Antibiyotik direnci, hasta uyumu, hastalık türü ve ilacın farmakolojik aktivitesi tedavinin yeterliliğini etkileyen faktörlerdir.

Antibiyotik direnci tedavi yetersizliğinin en önemli nedenidir. Bu direnç özellikle makrolide ve nitroimidazollere karşı gelişmektedir. Klaritromisin direncinin güney Avrupa ülkelerinde kuzey Avrupa'ya göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Temel mekanizma daha önce azitromisin ya da roxitromisin gibi ilaçların kullanımı sonucu gelişen çapraz dirence dayanmaktadır. Klaritromisin direnci eradikasyon oranını %50'lere düşürecek kadar ciddi boyuttadır. Hp direnci oranları Avrupa ve ABD'de %20–70 arasında değişmektedir. Ancak in vitro direnç her zaman in vivo direncin göstergesi olmadığı için bu oranları yorumlamak kolay değildir. Klaritromisin temelli metranidazol ve PPI'dan oluşan rejimde, metranidazol direnci söz konusu ise eradikasyon oranları %25 oranında düşmektedir. Klinik pratikte metranidazol direncini göstermeye gerek yoktur (68).

İkinci sıra tedavinin seçiminde tedavi sonrası direncin bilinmesi önemlidir. İkili ilaç direnci, klaritromisin ve metranidazolün birlikte yer aldığı rejimlerde eradikasyon oranlarını düşürmektedir. Bu nedenle birinci sıra tedavi verilirken 2. sıra tedavi tercihleri hesaplanarak verilmelidir. Amoksisilin ve tetrasiklin direnci çok düşüktür ve henüz bir sorun oluşturmamaktadır (68,70).

Tedavi yetersizliğinin bir başka önemli nedeni de hasta uyumsuzluğudur. Yan etkilerin fazla olması, tedaviye hemen klinik yanıt alınamaması, tedavinin hastalar tarafından karışık bulunması başlıca nedenlerdir. Yan etkilerin başında diyare ve ağızda kötü tat gelmektedir. İlaçların yan etkileri hakkında doktor tarafından hastaya bilgi verilmeli ve bunların çok önemsenmemesi gerektiği mutlaka açıklanmalıdır.

Hp eradikasyon oranları çeşitli hastalıklar ile de ilişkilidir. Örneğin PÜ'de NÜD'ye göre daha iyi eradikasyon oranları elde edilmektedir. Ayrıca bakteriyal virulans faktörleri ve konağın özellikleri de eradikasyon oranlarını etkilemektedir. Örneğin; Cag A (+) olan Hp türlerinin Cag A (-) olanlara göre daha başarılı eradike edildiği bilinmektedir (68).

Eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin minimal inhibitör konsantrasyonu (MIC) değeri, gastrik pH'ya bağlıdır. Klaritromisin bu ilaçlara örnek olarak verilebilir ancak metranidazol gastrik pH'dan etkilenmez. Bu nedenle eradikasyon tedavisinin çok önemli bir bileşeni de gastrik pH'ı artıran PPI grubu ilaçlardır. Mide pH'ının düşük olduğu göz önüne alındığında antibiyotiklerin etkinliğinin yetersiz olabileceği anlaşılmaktadır.

Tedavi başarısını etkileyen bir başka neden PPI'nin metabolizmaları arasındaki farklılıktır. Birçok PPI, sitokrom P 450 (CYP 450) tarafından metabolize edilmektedir. CYP 450'deki genetik değişiklikler özellikle Asya'lı insanlarda daha fazla görülmekte ve eradikasyonu olumsuz şekilde etkilemektedir. Bununla birlikte eradikasyon öncesinde PPI kullanımının eradikasyon başarısına herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

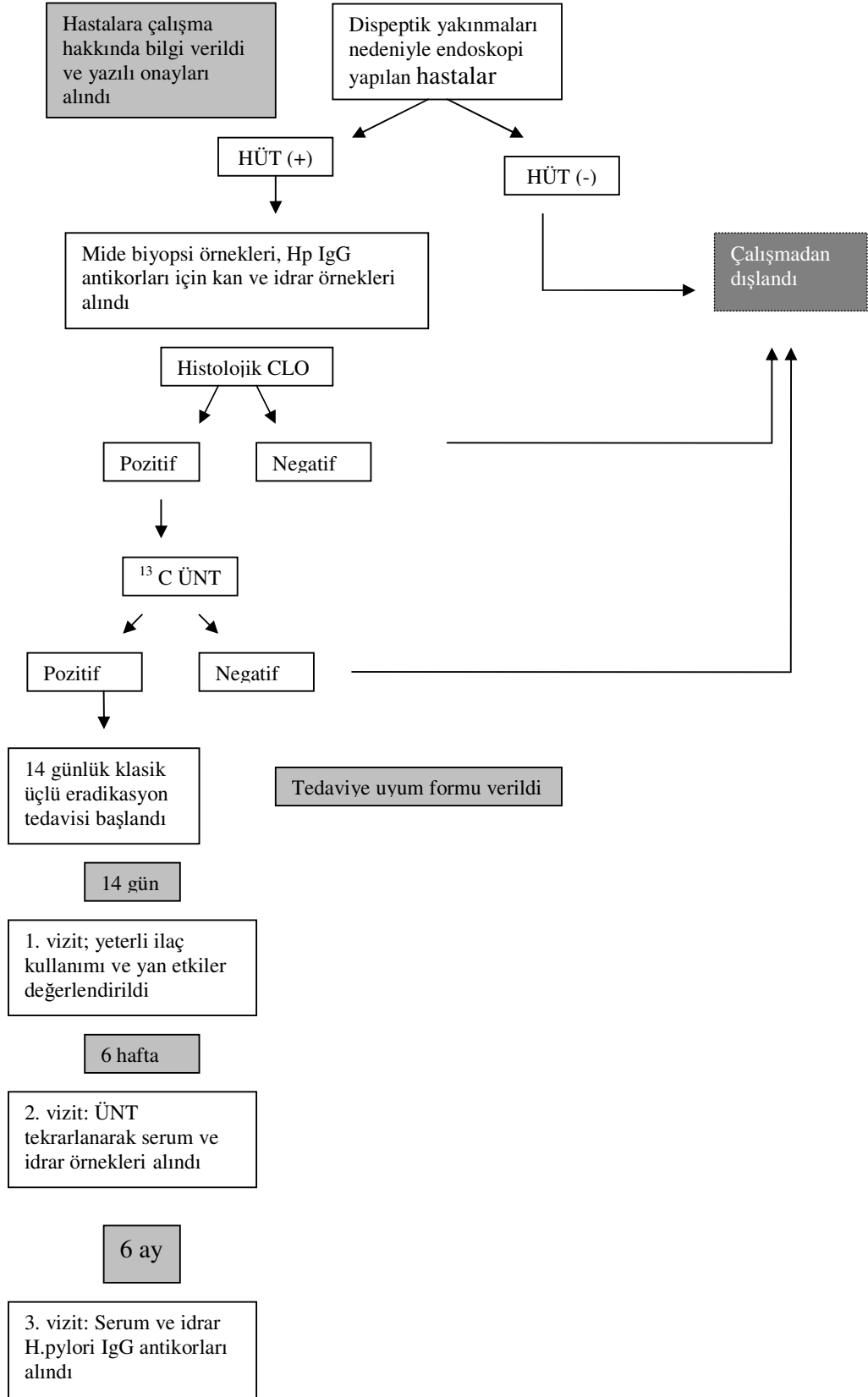
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu, ileriye dönük ve deneysel bir çalışmadır. Çalışmaya, DEÜTF etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmış ve çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.1 Hastalar

Çalışmaya alınan olgu sayısı, Kosunen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçları temel alınarak, çalışma gücü (power) % 87'nin üzerinde olacak şekilde, çalışma dışı kalanlar haricinde 45 hasta olarak belirlenmiştir (5).

Çalışmaya, Mart 2006- Mart 2007 arasındaki bir yıllık dönemde dispepsi nedeniyle endoskopi uygulanan hastalar alınmıştır. Mide kanseri, lenfoma, üst gastrointestinal kanaması bulunması, gebelik ya da emzirme döneminde olmak, gastroduodenal cerrahi veya Hp eradikasyonunda kullanılması planlanan antibiyotiklerden herhangi birine karşı alerji öyküsünün bulunması, çalışmadan dört hafta öncesine kadar antibiyotik ve/veya PPI kullanılmış olması ve NSAII kullanma öyküsü, dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Endoskopi yapılmadan önce hastalarla görüşülmüş ve yukarıda belirtilmiş olan dışlama kriterlerini karşılamayan hastalar dâhil edilmiş, dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olanlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma ile ilgili akış şeması şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6:Çalışma akış şeması

3.2 Hp'nin saptanması

Çalışmaya alınan hastalardan HÜT için alınmış olan bir korpus ve bir antrum biyopsi örneği dışında, histolojik inceleme için yine antrum ve korpustan ikişer adet daha biyopsi alınmıştır. Endoskopi sırasında alınan mide biyopsi örneklerinde histolojik olarak Hp varlığı araştırılmıştır. HÜT ve/veya histolojik olarak Hp negatif olanlar çalışmadan dışlanmıştır. HÜT ve histolojik olarak Hp pozitif olan hastalara tedavi öncesinde Hp varlığını doğrulamak için ÜNT yapılmış ve ÜNT negatif olan hastalar da çalışmadan dışlanmıştır. Sonuç olarak HÜT, histolojik olarak Hp ve ÜNT pozitif olan hastalarla çalışmaya devam edilmiştir.

Histolojik inceleme için alınan örnekler %10 tamponlanmış formalin solüsyonunda tespit edilmiş, parafin ile kesitler alınmış ve hematoxilen eosin ve May Grünwald-Giemsa ile boyanmıştır. Hp inflamasyonu Sydney sistemine göre yapılmıştır. Buna göre Hp yoğunluğu, Hp olmaması (yok), hafif, orta ve şiddetli Hp yoğunluğu olarak derecelendirilmiştir. Ayrıca gastrik inflamasyon şiddeti ve korpus ve antrum intestinal metaplazisi de aynı şekilde derecelendirilmiştir.

HÜT, histolojik Hp ve başlangıçtaki ÜNT pozitif olan hastalardan serum (10 cc) ve idrar (10 cc) örnekleri alınmış ve bu örnekler Anti-Hp IgG çalışılmak üzere -20 °C'de saklanmıştır.

Serum anti-Hp IgG testi EUROIMMUN Hp IgG kiti (Medizinische Labordiagnostika, Lübeck) ile çalışılmıştır. Serum örnekleri 1/101 oranında dilüe edilmiştir (10 µl serum 1.0 ml örnek tamponu). Serum ELISA, üretici firma tarafından önerilen şekilde çalışılmıştır. Kuyucuklardaki renk yoğunluğu görsel ve 450 nm'de (620 nm referans dalga boyu olmak üzere) daha önceden kit üreticisinin önerdiği şekilde programlanmış olan "Organon Technica Microwell system" ELISA otomatik plak okuyucuda fotometrik olarak okutulup değerlendirilmiştir. Referans değerin üst limiti, eşik değeri (cut off) 20 rölatif ünite/ml (RU/ml) olarak belirlenmiştir. Bu değerin altındaki sonuçlar negatif, üzerindeki pozitif kabul edilmiş, pozitif ve negatif kontrol serumları her çalışmada internal kontrol olarak uygulanmıştır.

İdrar örnekleri ise URINELISA (Otsuka Pharmaceutical co. Ltd Tokyo / Japan) kitleri ile çalışılmıştır. İdrar örnekleri üretici firmanın önerdiği şekilde uygulanmış olup 450 nm'de her bir kuyucuğun absorpsiyon değeri ölçülerek eşik değeri (cut off) 1'in altında olanlar (-) ve 1'in üzerinde olanlar (+) olarak kabul edilmiştir.

Hastalara hem tedavi öncesinde hem de eradikasyon kontrolü amacıyla tedavi bitiminden sonraki en az altıncı haftada olmak üzere 2 kez ÜNT uygulanmıştır.

Başlangıçtaki ÜNT'i negatif olanlar da bu aşamada çalışmadan dışlanmıştır. ^{13}C ÜNT (Helicobacter Test INFAI, Institute for Biomedical Analytics and NMR Imaging GmbH, Bochum, Germany), standart protokolüne uygun olarak yapılmıştır. Sıfırıncı dakika bazal nefes örnekleri alındıktan sonra, 200 ml portakal suyu içinde eritilmiş 75 mg ^{13}C işaretli üre içirilmiştir. İkinci nefes örnekleri bundan 30 dakika sonra alınmıştır. Nefes örnekleri, izotop ortalama kitle spektrometresi (IRMS) ile ölçülmüştür. Otuz dakikanın sonunda, $^{13}\text{CO}_2$ delta bazal çizgisi 5 δ ‰ üzerinde ise test pozitif kabul edilmiştir. Teknik sorunlar nedeniyle beş hastanın başlangıç ve kontrol ÜNT'leri ile üç hastanın sadece kontrol ÜNT'leri ^{14}C ile çalışılmak zorunda kalmıştır. Bu hastalarda eradikasyon kontrolü, ^{14}C ÜNT (PYT est Kimberly-Clark/Ballard Medical Products) ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Merkezinde yapılmıştır. Hastalara 37 k Bq (1 mCi) ^{14}C ile işaretlenmiş üre içeren kapsül 20 cc su ile birlikte içirilmiştir. Doz sonrası üçüncü dakikada tekrar 20 cc su içirilerek 10. dakikada derin bir nefes aldırılıp 5–10 saniye sonra polyester ince bir balona üflenmesi sağlanmıştır. 15. dakikada yedek bir nefes örneği daha alınmıştır. Balonlardaki hava, sıvı sentilasyon cihazı ile hesaplanmıştır. ^{14}C için 10. dakikadaki disintegrations per minute (dpm) değeri < 50 ise negatif kabul edilmiştir.

HÜT, histolojik inceleme ve ÜNT ile Hp enfeksiyonu saptanan hastalara eradikasyon tedavisi başlanmıştır. Hp eradikasyon tedavisinin başlangıcından altı hafta sonra idrar ve serum anti-Hp IgG testleri yinelenmiş, ayrıca ÜNT yukarıda belirtildiği şekilde tekrarlanmıştır. Başlangıçtaki, altıncı haftadaki ve altıncı aydaki serum örnekleri ve idrar örnekleri aynı zamanda çalışılmıştır.

Eradikasyon tedavisi tamamlandıktan altı hafta sonra uygulanan ve eradikasyon kontrolünde altın standart olan ÜNT'nin (-) olması başarılı Hp eradikasyonu olarak kabul edilmiştir. Tedavi bitiminden sonraki altıncı ayda anti Hp IgG incelenmesi için idrar ve serum örnekleri alınmıştır.

3.3 Hp eradikasyon tedavisi

Hp eradikasyon tedavisi amacıyla lansoprazol 2x30 mg (Lansazol SANDOZ), amoksisilin 2x1 gr (Largopen BİLİM) ve klaritromisin 2x500 mg (Klarolide SANDOZ) şeklindeki, 14 günlük standart tedavi protokolü kullanılmıştır. Hastalar 14 günün sonunda, kendilerine doldurmaları için verilmiş olan tedaviye uyum formunu işaretleyerek gelmişlerdir. Ayrıca tedavi uyumunun sağlıklı değerlendirilmesi için boş ilaç kutuları ve blister ambalajlar da getirilmiştir. Çalışma ilaçlarının % 70'inden fazlasının kullanılmaması protokole uyumsuzluk olarak tanımlanmıştır.

3.4 İstatiksel Analizler

Eradikasyon etkinliğinin analizi için iki yöntem kullanılmıştır. Çalışma ilaçlarını en az bir kez kullanmış olan tüm hastalar, intent-to-treat (ITT) analizine dâhil edilmiştir. Eradikasyon kontrolü yapılamayan hastalar ITT analizinde yer almamıştır. Çalışma ilaçlarının % 70'inden daha azını kullanan hastalar protokole uyumsuz hastalar olarak kabul edilmiştir. Per protokol (PP) analizine tedaviye uyumsuz olan ve eradikasyon kontrolü yapılamayan hastalar dışındaki hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların verileri SPSS 11.0 bilgisayar paket programına kaydedilmiştir. Ölçülebilir veriler, ortalama $\pm$ SD (Standart sapma) olarak belirlenmiştir. Bu veriler, Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için X^2 testi kullanılmıştır. Korpus ve antrum Hp yoğunlukları, enflamasyon şiddeti, intestinal metaplazi şiddeti ile eradikasyon oranları ve idrar Hp Ig G antikor düzeylerinin arasındaki ilişkiyi saptamak için Pearson's korelasyon analizi kullanılmıştır. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya, Mart 2006- Mart 2007 tarihleri arasında dispeptik yakınmaları nedeniyle Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve endoskopi planlanan 117 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması, 46.0 ± 12.0 (18–74) idi. Bu hastaların 85'i kadın (%73) ve 32 tanesi erkekti (%27). Endoskopisi yapılan bu hastalardan 57 tanesi (45 K, 12 E, yaş ortalaması 46.4 ± 13.9) HÜT ve/veya histolojik olarak Hp (-) bulunduğu için ya da doğrulama amaçlı yapılan ÜNT (-) olduğu için çalışmadan dışlandı. Dışlanan bu hastaların birinde korpus ülseri tespit edildi ve histopatolojik olarak mide adenokarsinomu tanısı aldı. Geri kalan HÜT ve histolojik CLO (+) olan 60 hastanın 40'ı kadın (%67), 20'si erkekti (%33). Ortalama yaşları 45.6 ± 10.0 (23- 63) olarak bulundu. Bu hastaların dördü kadın, ikisi erkek olmak üzere altısı çeşitli nedenlerle izleme devam etmediği için çalışmadan dışlandı. Bir tanesi izlem sırasında renal hücreli karsinom tanısı alarak opere edildi. Geriye kalan beş hasta altıncı hafta vizitine gelmedi ve eradikasyon kontrolü yapılamadığı için dışlandı. Çalışmaya 54 hasta ile devam edildi.

Eradikasyon ile ilgili değerlendirmeler 54 hasta üzerinden yapıldı. Elli dört hastanın 53 tanesi ilaçlarının %70'den fazlasını kullanmıştı, tedaviye uyum mükemmeldi (%98). Eradikasyon oranları, ITT ve PP analizlerine göre hesaplandı. ITT analizinde 54 hastanın 36'sında tedavi sonrası ÜNT negatifleşmişti ve 18 tanesinde hala (+) olarak devam ediyordu. Eradikasyon oranı %67, eradikasyonda başarısız olanların oranı ise %33 olarak bulundu. Bir hasta çalışma ilaçlarının %70'den daha azını kullanmış olduğu için PP analizine alınmadı. PP analizi ile hastaların 36'sında başarılı eradikasyon sağlanırken (%68), 17 hastada eradikasyonun sağlanamadığı görüldü (%32). Hastaların demografik verileri tablo 7'de özetlenmiştir. Eradike olanlar ile olmayanların cinsiyetleri ve yaşları arasında anlamlı fark yoktu. Hastalar 50 yaş sınırına göre 50 yaşından küçük ve 50 yaşından büyük olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında da eradikasyon oranlarının farklı olmadığı görüldü ($p= 0.55$). Eradikasyon tedavisi alan ve altıncı haftada ve altıncı ayda değerlendirilen 54 hastanın histolojik olarak Hp yoğunluğu, inflamasyonu ve intestinal metaplazi şiddeti tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Hp eradikasyonu başarılı ve başarısız olan hastalara ait demografik veriler ve endoskopik bulguların karşılaştırması.

	Eradikasyon Başarılı n: 36	Eradikasyon Başarısız n:18	p
Demografik veriler			
Cinsiyet (K/E)	24/12	12/6	AD
Yaş (Ortalama, yıl)	45 ± 12	47 ± 8	AD
50 yaş altı (n)	23	10	AD
50 yaş ve üstü (n)	13	8	AD
Endoskopik Bulgular			
Normal Mide (n)	1	2	AD
Eritematöz gastrit (n)	34	16	AD
Antral Ülser (n)	1		AD
Normal Duedenum (n)	25	14	AD
Duedenal ülser (n)	2	3	AD
Bulbit (n)	1	9	AD

K: Kadın, E: Erkek, AD: Anlamlı değil

Tedavi öncesinde HÜT ve histolojik olarak Hp pozitif olan 65 hastanın 45 tanesinde (%69) idrar serolojisi pozitif. Yani HÜT ve histolojiye göre değerlendirildiğinde idrar serolojisinin tanı koymadaki duyarlılığı % 69.2 olarak bulundu. HÜT ve histolojisi (-) olan 34 hastanın 29’unda (%85) tedavi öncesindeki idrar serolojisi negatifti. İdrar serolojisinin tanıdaki özgüllüğü %85 olarak bulundu

Tedavi öncesinde idrar serolojisi (-) olan 13 hasta idrar serolojisinin altıncı hafta ve altıncı ay duyarlılık ve özgüllük hesaplamasına dahil edilmedi. Geri kalan 23 hastanın 8’inde (% 34.8) altıncı haftada idrar serolojisi negatifleşmişti, yani idrar serolojisinin altıncı haftada eradikasyonu değerlendirmedeki duyarlılığı % 34.8 olarak bulundu. Eradikasyonun başarılı olmadığı 15 hastanın 9’unda altıncı haftada idrar serolojisi de pozitif yani URINELISA’nın altıncı haftada eradikasyon kontrolündeki özgüllüğü %60 olarak bulundu.

Tablo 8: Eradikasyon tedavisi verilen 54 hastanın histopatolojik bulguları

Hp Yoğunluğu	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Korpus (n, %)	3 (5.6)	15 (27.8)	20 (37)	16 (29.6)
Antrum (n, %)	4 (7.4)	8 (14.8)	23 (42.6)	19 (35.2)
İnflamasyon				
Korpus (n, %)		20 (37)	27 (50)	7 (13)
Antrum (n, %)	1 (1.9)	9 (16.7)	24 (44.4)	20 (37)
İM				
Korpus (n, %)	49 (90.7)	4 (7.4)		1 (1.9)
Antrum (n, %)	37 (68.5)	13 (24.1)	1 (1.9)	3 (5.6)

İM: İntestinal Metaplazi, n: Hasta sayısı, Hp: Helicobacter pylori

Eradike olan 23 hastanın 15'inde altıncı haftada yanlış pozitif idrar sonucu varken, eradike olmayan 15 hastanın 6'sında yanlış negatiflik söz konusu idi. Bir hasta altıncı aydaki kontrolüne gelmediği için analizler eradike olan 22 hasta üzerinden yapıldı. Bu hastaların 18'inde idrar serolojisi negatifleşmişti (%81,8). Eradike olmayan 15 hastanın sekiz tanesinde altıncı aydaki idrar serolojisi (+) olarak kalmıştı. Yani idrar serolojisinin eradike olmayan hastalardaki özgüllüğü, altıncı ayda %53.3'tü. Eradike olan 22 hastanın dördünde yanlış pozitif idrar sonucu var iken eradike olmayan 15 hastanın yedisinde yanlış negatiflik gösterildi. URINELISA'nın tedavi öncesindeki duyarlılık ve özgüllük değerleri ile altıncı hafta ve altıncı aydaki eradikasyon tedavisini değerlendirmedeki duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Hp tanısında ve eradikasyon kontrolünde URINELISA testinin duyarlılık ve özgüllüğü

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Eradikasyon öncesi	69.2	85
Altıncı hafta	34.8	60
Altıncı ay	81.8	53.3

Serum serolojisi tedavi öncesinde hastaların tümünde pozitif idi. Tanısal duyarlılığı %100 idi. Ancak eradike olan hastaların altıncı haftada biri hariç hepsinde serum serolojisinin (+)'liği devam etmekteydi. Serum serolojisinin eradikasyon kontrolünü göstermekteki duyarlılığı %2.8 bulundu. Eradike olmayan 18 hastanın hepsinde serum Hp Ig G' deki pozitiflik devam ediyordu. Altıncı ayda ise eradike olmayan 18 kişiden 1 tanesinde serum Hp Ig G'de negatiflik olduğu görüldü. Eradikasyon sağlanan grupta ise tüm hastaların serum ELISA testi pozitif idi. Bir başka deyişle 1 hastada 6. haftada negatifleşmiş olan test 6. ayda tekrar pozitifleşmişti.

Tedavi öncesindeki URINELISA ile Hp yoğunlukları, intestinal metaplazi ve eradikasyon oranları arasındaki ilişkiler Pearson's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hp yoğunluğu, inflamasyon şiddeti ve intestinal metaplazi şiddetleri ile idrar anti Hp IgG antikorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Korpus ve antrumdaki Hp yoğunluk dereceleri ile yine aynı bölgelerdeki inflamasyon dereceleri arasında anlamlı ilişki vardı ($p= 0.001$). Ayrıca antrum ve korpus Hp yoğunluğu ile eradikasyon oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ters bir ilişki bulundu (Antrum için $p=0.02$, korpus için $p=0.03$). Yani, histopatolojik sydney sistemine göre Hp yoğunluk derecesi daha fazla olanlarda doku inflamasyonu daha şiddetli iken, eradike olma ihtimali daha düşüktü. Ancak aynı istatistiksel anlamlılık korpus ve antrum Hp yoğunluğu ile aynı bölgelerin intestinal metaplazi yoğunlukları arasında bulunamadı. Hp yoğunluğu ile diğer parametreler arasındaki ilişki Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Korpus ve antrum Hp yoğunluğu ile inflamasyonun şiddeti, intestinal metaplazi ve eradikasyon oranları arasındaki ilişki.

	p	r
Korpus Hp yoğunluğu & Korpus İnflamasyon şiddeti	0.000	0.527
Korpus Hp yoğunluğu & Korpus İM	0.069	0.249
Korpus Hp yoğunluğu & Eradikasyon oranı	0.030	-0.295
Korpus İnflamasyonu & Eradikasyon oranı	0.062	-0.256
Antrum Hp yoğunluğu & Antrum İnflamasyon şiddeti	0.001	0.422
Antrum Hp yoğunluğu & Antrum İM	0.062	0.256
Antrum Hp yoğunluğu & Eradikasyon oranı	0.023	-0.309
Antrum İnflamasyon şiddeti & Eradikasyon oranı	0.060	-0,257

Hp: Helicobacter pylori, İM: İntestinal metaplazi

Pearson's korelasyon analizine göre $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, r: Pearson's korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Hp tanısında serolojik yöntemlerin oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri vardır. Ancak serum serolojisi için kan alınmasının gerekliliği az da olsa sınırlayıcı bir faktördür. Bu nedenle serum dışı örneklerin serolojik testleri gündeme gelmiştir. 1990'lı yılların başlarından itibaren idrar Hp IgG antikorunun tanısallık açısından doğruluğu birçok çalışma ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalarda URINELISA testinin duyarlılık ve özgüllüğü HÜT, histoloji, kültür gibi biyopsi yöntemleriyle ve tanısallık açısından oldukça değerli bir yöntem olan ÜNT ile karşılaştırılarak tatmin edici duyarlılık ve özgüllük oranları bulunmuştur (81- 86). Bununla birlikte Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada duyarlılık % 89 ve özgüllük %69 bulunmuş olup bu düşük değerler hayal kırıklığı yaratmıştır (54). Özgüllüğün bu kadar düşük ölçülmesinin kullanılmış olan altın standartların geçerliliği ile ilişkili olabileceği dile getirilmiştir. Ayrıca testin temel aldığı antijen kaynağının referans toplumdan çok farklı olmasının özgüllüğü düşüren bir faktör olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (95).

Bizim çalışmamızda URINELISA'nın tedavi öncesi tanıdaki duyarlılığı %69 ve özgüllüğü %85 olarak bulunmuştur. Özgüllük ve özellikle de duyarlılığın bu kadar düşük bulunması, URINELISA'da kullanılan Hp şuşunun Japon bir hastadan elde edilmiş olmasından ve farklı coğrafi bölgelerden elde edilen Hp izolatlarının antijenik varyasyonlar göstermiş olmasından kaynaklanabilir. Buna ek olarak URINELISA kitinin üretici firma tarafından önerilen cut off değeri 1 CI olarak belirlenmiştir. Bu cut off değeri Türkiye'deki insanlarda Hp tanısının duyarlılığını düşürüyor olabilir.

İdrar Hp Ig G antikorunun tanısallık etkinliği ile ilgili olarak Türkiye'den başka bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle Türkiye'de bu cut off değerinin duyarlılığa etkili olup olmadığını belirtmek şimdilik yorumdan ileri gidememektedir. Ancak bu konu ile ilgili olarak 197 tane sağlıklı İsrailli çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada URINELISA'nın üretici firma tarafından önerilen cut off değerinin 0,255'den 0,066'ya çekilmesi durumunda testin duyarlılığının %34.2'den %65.8'e yükseldiği, özgüllüğünün ise %96.3'ten %87.5'a düştüğü gösterilmiştir (96). Bu çalışmada elde edilen bilgi daha düşük cutoff değerler ile çalışıldığında bizim duyarlılık değerlerimizin literatürdeki duyarlılık değerine yaklaşabileceğini düşündürmektedir. Testin duyarlılığını arttıran faktörlerden birisinin de yaş olduğu ve artan yaş ile birlikte duyarlılığın da arttığı bilinmektedir (97).

Hp enfeksiyonunda eradikasyon tedavisi, dünyanın değişik bölgelerinde farklı başarı oranları göstermektedir. En etkin tedaviler bile hastaların %10-20'sinde başarısız olmaktadır. Ülkemizde de Hp eradikasyon başarı oranları klaritromisin ve metranidazol direnci nedeniyle azalmıştır. Tedavi süreleri 7 ile 14 gün arasında değişen ve amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin ve metranidazol'den herhangi iki tanesinin ve bir PPI 'nın kullanıldığı değişik çalışmalarda eradikasyon oranlarının %42 ile %75.5 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (89, 90, 98). Bir çalışmada; 1996 ve 2005 yılları arasında klasik 3'lü tedavi (klaritromisin, amoksisilin ve herhangi bir PPI) verilen hastaları içeren çalışmalar geriye dönük epidemiyolojik bir analizde incelenmiştir. Bu analizde 10 yıl içerisinde özellikle 2000 yılından sonra başarı oranının %60'a kadar düştüğü gözlenmiştir (91). Tüm bu çalışmalar aslında Türkiye'de PPI ve 2 antibiyotikten oluşan klasik 3'lü rejimin etkinliğini kaybetmiş olduğunu düşündürmektedir. Eradikasyon oranındaki bu düşüşün hasta uyumsuzluğu ve gelişmekte olan ülkelerdeki kontrolsüz antibiyotik kullanımına bağlı olarak giderek artan antibiyotik direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir (68). Bizim çalışmamızda hasta uyum sorunu gözlenmemiştir, tedaviye uyum oranı %98'dir. Çalışmamızda amoksisilin, klaritromisin ve lansoprazolden oluşan klasik üçlü tedavi ile eradikasyon oranı % 66.7 olarak bulunmuştur. Bu oran Türkiye'den son zamanlarda bildirilen oranlarla uyumludur. Eradikasyon başarısını etkileyen faktörlerden birisi de yaştır. Türkiye'den bir çalışmada yaştaki artışla birlikte eradikasyon oranlarının azaldığı ve bu durumun, hastaların yaşları ilerleyene kadar daha fazla antibiyotiğe maruz kalmış olmalarına bağlı olabileceği vurgulanmıştır (89). Aynı çalışmada ve diğer bazı çalışmalarda eradikasyon oranlarını etkileyen faktörler olarak korpus ve antrumdaki Hp yoğunluğu ve gastrit derecesi belirtilmektedir (89, 99). Ancak çalışmamızda eradike olanlar ve olmayanlar arasında yaş ve cinsiyet açısından herhangi bir fark bulamadık. Bununla birlikte histopatolojik olarak Sydney derecelendirmesine göre Hp yoğunluğu ile antrum ve korpustaki inflamasyon dereceleri arasında anlamlı ilişki olduğunu saptadık ($p= 0.001$). Yine Hp yoğunluğu ile eradikasyon oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı olan ters bir ilişki vardı (Antrum için $p= 0.02$ ve korpus için $p= 0.03$).

Hasta yaklaşımında eradikasyon sonrası tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Başarılı eradikasyona rağmen serum Hp IgG antikorunun aylarca hatta yıllarca pozitif kalmasından dolayı serum serolojisi eradikasyon etkinliğini değerlendirmede uygun bir yöntem kabul edilmemektedir (46,59). Serum serolojisinin eradikasyon etkinliğini göstermedeki değerini araştıran bazı çalışmalarda çeşitli serum

ELISA kitleri kullanılmıştır. Bu çalışmaların hepsinde Hp IgG titrelerine bakılmış ve Hp IgG antikor titrelerinin 6. aydan itibaren %25'ten daha fazla azaldığının gösterilmesinin eradikasyon etkinliğini değerlendirmedeki duyarlılığının %76 ile %98, özgüllüğünün ise %75 ile %100 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca 12 ayın sonunda daha güvenilir sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (100-102). Serum serolojisi ile eradikasyon etkinliğinin değerlendirilmesinin ancak kantitatif testler ile en erken altıncı aydan itibaren bilgi vereceği aşıkardır.

İdrar Hp antikor konsantrasyonu serumdakinin yaklaşık 1/10.000'i kadardır. Buna rağmen idrar Hp Ig G düzeyinin URINELISA ile ölçülmesi yüksek tanısal değere sahiptir (54, 77,81- 86). Çalışmamız, eradikasyon tedavisinden sonra idrar antikorunun seruma göre daha hızlı düşmesi söz konusu ise bu testin eradikasyonun kontrolünde serum ELISA'ya göre daha kullanışlı olma ihtimali göz önüne alınarak planlanmıştır. Literatürde URINELISA'nın eradikasyon kontrolünde kullanılabilirliğini araştıran bir çalışma da bulunmamaktadır. Çalışmamızda URINELISA'nın eradikasyon sonrası 6. haftada ve 6. ayda sırasıyla duyarlılığı %35, %82, özgüllüğü ise %60, %53 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi eradikasyon kontrolünde 6. aydaki duyarlılık yüksektir. Ancak URINELISA testinin tedavi öncesi duyarlılığının çok düşük olması eradikasyon kontrolünde kullanımını da kısıtlayan en önemli faktör gibi durmaktadır. Bunlara ek olarak testin hem tedavi öncesi hem de sonrası özgüllüğü de düşüktür. Bununla birlikte çalışmamızda serum Hp IgG titrelerine ve idrar Hp IgG optik dansitometrilerine bakılamamış olması eradikasyon etkinliğini değerlendirmede bir eksiklik olarak kabul edilebilir. Belki de çok daha geniş hasta topluluklarında, gerekirse o toplumlara göre yeni cut off değerleri belirlenerek ve titre bakılarak haftalar ve aylar içerisindeki optik dansitometrideki düşüşlerin izlenmesiyle çok daha anlamlı ve güvenilir sonuçlara ulaşmak mümkün olabilecektir. Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlayıcı faktör hasta sayısının azlığıdır.

Sonuç olarak; klasik üçlü eradikasyon tedavisinin başarı oranı kabul edilemez düzeylere düşmüştür. Ülkemizde Hp eradikasyonunda ilk basamakta uygulanacak daha etkin tedavi protokollerine gereksinim vardır. Hp'ye yönelik idrar serolojisi testinin tedavi öncesi duyarlılığı çok düşüktür ve eradikasyon kontrolünde kullanımı en azından şimdilik mümkün görünmemektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 16: 1311–5.
2. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *J Am Med Assoc* 1994; 272: 65–9.
3. Hamlet A, Stage L, Lönroth H, et al. A novel tablet-based ¹³C urea breath test for Helicobacter pylori with enhanced performance during acid suppression therapy. *Scand J Gastroenterol* 1999;34: 367–74.
4. Cutler AF, Prasad VM, Santogade P. Four-year trends in Helicobacter pylori IgG serology following successful eradication. *Am J Med* 1998; 105: 18–20.
5. Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, Sipronen P. Diagnostic value of decreasing Ig G, IgA, and Ig M antiserum titres after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1992; 339: 893–5.
6. Basso D, Stefani A, Brigato L, et al. Serum antibodies anti-H. pylori and anti-cagA: a comparison between four different assays. *J Clin Lab Anal.* 1999;13: 194–8.
7. Adachi K, Kawamura A, Ono M, et al. Comparative evaluation of urine-based and other minimally invasive methods for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol* 2002; 37: 703–8.
8. Miwa H, Hirose M, Kikuchi S, et al. How useful is the detection kit for antibody to Helicobacter pylori in urine (URINELISA) in clinical practice? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3460–3.
9. 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: 160–4.
10. Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003;2: 1- 12.
11. Marshall B. H.pylori; 20 years on. *Clin Med* 2002; 2 (2):147- 52.
12. Marshall BJ. Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:116-9.
13. Sandıkçı MI, Köksal F, Topçu A, Söyletir G ve ark. Helikobakter enfeksiyonları. *Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı. Nobel Tıp Kitapevi* 1996; s:1005–9.
14. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G. Helicobacter pylori virulence and genetic geography. *Science* 1999, 284: 1328–30.

15. Robinson K, Argent HR, Atherton JC. The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection. *Best Clinical & Research Clin Gastrol*. 2007; 21: 237–59.
16. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K et al. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1636–44.
17. Malaty MH. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Clinical & Research Clin Gastrol*. 2007; 21: 205- 14.
18. Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100:1495- 501.
19. Malaty HM, Paykov V, Bykova O et al. *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia. *Helicobacter* 1996; 2: 82-7.
20. Kumagai T, Malaty HM, Graham DY et al. Acquisition vs. Loss of *Helicobacter pylori* Infection in Japan: results from 8-year Birth Cohort Study. *J Infect Dis* 1998; 178: 717- 21.
21. Logan RP, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323: 920–2.
22. Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö, Çetinkaya H, ve ark. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 3: 664–68.
23. Ozden A, Bozdayı G, Ozkan M, Kose KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15(3): 156-8.
24. Lai LH, Sung JY. *Helicobacter Pylori* and benign upper digestive disease. *Best Clinical & Research Clin Gastrol*. 2007 21: 261–79.
25. Weyermann M, Adler G, Brenner H et al. The mother as a source of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology* 2006; 17: 332- 4.
26. Delport W, Schahalk W et al. The Transmission of *Helicobacter pylori*: The Effects of analysis method and study population on inference. *Best Clinical & Research Clin Gastrol* 2007; 21: 261- 79.
27. Lochhead P, El-Omar ME. *Helicobacter Pylori* Infection and Gastric Cancer. *Best Clinical & Research Clin Gastrol*. 2007 21: 281- 97.
28. Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: Clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991; 32: 1415-8.

29. Zhang QB, Nakashabendi IM, Mokhashi MS et al. Association of cytotoxin production and neutrophil activation by strains of *Helicobacter pylori* isolated from patients with peptic ulceration and chronic gastritis. *Gut* 1996; 38: 841- 5.
30. Rudi J, Kuck D, Strand S et al. Involvement of the CD95 (APO- 1/Fas) receptor and ligand system in *Helicobacter pylori*-induced gastric epithelial apoptosis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1506- 14.
31. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995; 36: 12- 16.
32. Peetsalu M, Valle J, Harkonen M et al. Changes in the histology and function of gastric mucosa and in *Helicobacter pylori* colonization during a long-term follow-up period after vagotomy in duodenal ulcer patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 785- 91.
33. Hellmig S, Ott S, Rosenstiel P et al. Genetic variants in matrix metalloproteinase genes are associated with development of gastric ulcer in *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (1): 29- 35.
34. Sung JJ, Leung WK, Suen R et al. One-week antibiotics versus maintenance acid suppression therapy for *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2524-8.
35. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 681- 91.
36. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14- 22.
37. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1006-12.
38. Weston AP, Badr AS, Topalovski M et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 387-94.
39. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1966-79.

40. Laine L, Schoenfeld P & Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361-9.
41. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49(3): 347–53.
42. Malfertheiner P, Fry LC, Monkemuller K. Can gastric cancer be prevented by *Helicobacter pylori* eradication? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(4): 709–19.
43. Nobre-Leitao C, Lage P, Cravo M 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.
44. Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001; 48(3): 297–303.
45. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48: 287- 9.
46. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007; 21: 299- 313.
47. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C et al. Current concepts in the management of *H. Pylori* infection—the Maastricht 2- 2002 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
48. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56 (6): 772-81
49. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161- 81.
50. el-Zimaity HM, Graham DY, al-Assi MT et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Hum Pathol* 1996; 27: 35–41.
51. Can F, Yilmaz Z, Demirbilek M et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and determination of clarithromycin resistance by fluorescence in situ hybridization from formalin fixed paraffin embedded gastric biopsy specimens. *Can J Microbiol* 2005; 51: 569- 73.

52. Heatley RV, Wyatt JN. Gastritis and duodenitis. *Gastroenterology* 1995; 1: 635–51.
53. Vakil N, Rhew D, Sool A et al. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (7): 1691-8.
54. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F et al. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *H. pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 927-31.
55. Gatta L, Vakil N, Ricci C et al. 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.
56. 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: 1921- 30.
57. Vakil N, Rhew D, Sool A et al. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7): 1691- 8.
58. Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007; 21: 315- 24.
59. Kullavanijaya P, Thong-Ngam D, Hanvivatvong O et al. Analysis of eight different methods for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1392- 6.
60. McNulty C, Teare L, Owen R et al. Test and treat for dyspepsiae but which test? *BMJ* 2005; 330:105- 6.
61. Yamamoto S, Uemura N, Okamoto S, Yamaguchi S et al. A new rapid test for detecting anti-*Helicobacter pylori* antibody excreted into urine. *Helicobacter* 2000; 5: 160–4.
62. Ford AC, Delaney BC, Forman D et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1833- 55.
63. Calvet X, Ducons J, Bujanda L et al. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomised trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1696- 701

64. Gisbert JP, Dominguez-Munoz A, Dominguez-Martin A et al. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: any effect by increasing the dose of esomeprazole or prolonging the treatment? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1935- 40.
65. Dore MP, Maragkoudakis E, Pironti A et al. Twice-a-day quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the elderly. *Helicobacter* 2006; 11: 52- 5.
66. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* rescue regimen when proton pump inhibitor based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1047- 57.
67. Gisbert JP, de la Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 35- 44.
68. Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*: Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2007; 21(2): 315- 24.
69. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L et al. Rescue therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003; 8: 90-4.
70. Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374- 84.
71. Kato S, Tachikawa T, Ozawa K, Konno M et al. Urine-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *PEDIATRICS* 2001; 107: 81- 7.
72. Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2007; 21: 325–34
73. Mokola D, Paura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection and Related Gastrointestinal Diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 548- 58
74. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442–7.
75. Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease- results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16,1431–42.
76. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. *BMJ* 2000;321:659–64.

77. Katsuragi K, Noda A, Tachikawa T et al. Highly sensitive urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998; 3: 289–95.
78. Kato M, Asaka M, Salto M, Sekime H et al. Clinical usefulness of urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori*: a collaborative study in nine medical institutions in Japan. *Helicobacter* 2000;5: 109–19.
79. Yamamoto S, Uemura N, Okamoto S, Yamaguchi S et al. A new rapid test for detecting anti-*Helicobacter pylori* antibody excreted into urine. *Helicobacter* 2000;5: 160–4.
80. Alemohammad MM, Foley TJ, Cohen H. Detection of immunoglobulin G antibodies to *Helicobacter pylori* in urine by an enzyme immunoassay method. *J Clin Microbiol*. 1993;31: 2174– 7.
81. Wu Ic, Wu Dc, Lu CY, Kuo CH, et al. Comparison of serum and urine ELISA methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*--a prospective pilot study. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 1736–41.
82. Adachi K, Kawamura A, Ono M, Masuzaki K et al. Comparative evaluation of urine-based and other minimally invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2002; 37(9): 703- 8.
83. Fujisawa T, Kaneko T, Kumagai T, et al. Evaluation of urinary rapid test for *Helicobacter pylori* in general practice. *J Clin LabAnal* 2001; 15: 154–9.
84. Miwa H, Hirose M, Kikuchi S, et al. How useful is the detection kit for antibody to *Helicobacter pylori* in urine (URINELISA) in clinical practice? *Am J Gastroenterol* 1999;94: 3460–3.
85. Graham DY, Reddy S. Rapid detection of anti-*Helicobacter pylori* IgG in urine using immunochromatography. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 699–702.
86. Wong WM, Wong BC, Xia HH, Tang VS et al. An evaluation of a rapid urine test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(4):813–7.
87. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Yesilkaya E et al. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr*. 2005;51(3):166–9.

88. Dr. Bülent Şengül. İzmir Metropol İlçelerindeki İlkokul Öğrencilerinde *Helicobacter pylori* Antikor Prevalansı ve Kan Grupları ile İlişkisi. Dokuze Yılı Üniversitesi İç Hastalıkları 2000 yılı uzmanlık tezi.
89. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7–14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol.* 2004;10: 668–71.
90. Uygun A, Ates Y, Erdil A, Kadayifci A. Efficacy of omeprazole plus two antimicrobials for the eradication of *Helicobacter pylori* in a Turkish population. *Clin Ther* 2000;22(11):1370–5.
91. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther.* 2006 Nov;28(11):1960–6.
92. Sezgin O, Altıntaş E, Uçbilek E, Tataroğlu C. Bismuth-based therapies for the first step eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol.* 2006;17(2):90–3.
93. Köksal AS, Parlak E, Filik L, Yolcu OF, Odemiş B et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies as a second-line therapy for *Helicobacter pylori* in Turkish patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20(4):637–42.
94. Aydın A, Onder GF, Akarca US, Tekin F et al. The efficacy of two-week therapy with ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication in clarithromycin resistant and- sensitive cases. *Turk J Gastroenterol.* 2005;16(4):203–6.
95. Kuo FC, Wang SW, Wu IC, Yu FJ et al. Evaluation of Urine ELISA test for detecting *Helicobacter pylori* infection in Taiwan: A prospective study. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(35): 5545–8.
96. Muhsen K, Athamna A, Athamna M, Bialik SA et al. Evaluation of a Urine based enzyme-linked Immunosorbent Assay Test for the Detection of *Helicobacter pylori* Infection Among 3- to 5-Year-Old Israeli Arab Healthy Children: *J pediatric Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 398- 401.
97. Megraud F. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005;146:198-203.

98. Özçay F, Koçak N, Temizel SN, Demir H et al. Helicobacter pylori Infection in Turkish Children: Comparison of Diagnostic Tests, Evaluation of Eradication Rate, and Changes in symptoms after Eradication. *Helicobacter* 2004; 9: 242–8.
99. Yang HB, Sheu BS, Su IJ, Chien CH et al. Clinical Application of Gastric Histology to Monitor Treatment of Dual Therapy in H pylori Eradication. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1835–40.
100. Bergey B, Marchildon P, Peacock J, Graud FM. What is the role of serology in assessing Helicobacter pylori eradication? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 635-9.
101. Fanti L, Ieri R, Mezzi G, Testoni PA et al. Long-term Follow-up and Serologic Assessment After Triple Therapy with Omeprazole or Lansoprazole of Helicobacter-associated Duodenal Ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(1): 45–8.
102. Pilotto A, Francheschi M, Leandro G, Bozzola L et al. Efficacy of 7 day lansoprazole- based triple therapy for Helicobacter pylori infection in elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 468- 75.
103. Drossman DA. Rome III: The New Criteria. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2006; 7; 181–5.