

T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ VARLIĞININ, ASPARTAT
AMİNOTRANSFERAZ-TROMBOSİT SAYISI ORANI VE
FİBROZİS-4 İNDEKSİ KULLANILARAK HEPATİK
FİBROZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

DR. ALİ ÇAĞATAY BOZKINA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ VARLIĞININ, ASPARTAT
AMİNOTRANSFERAZ-TROMBOSİT SAYISI ORANI VE
FİBROZİS-4 İNDEKSİ KULLANILARAK HEPATİK
FİBROZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

DR. ALİ ÇAĞATAY BOZKINA

UZMANLIK TEZİ

DOÇ. DR. GÖKSEL BENGİ

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca gösterdiği destek, anlayış ve sabrın yanı sıra enerjisiyle, işine olan özeniyle, akademik kariyerindeki başarılarıyla bana örnek olan tez danışmanım Doç. Dr. Göksel BENİ'ye,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Tez sürecimin en başından sonuna karşılıksız desteğini hiç esirgemeyen Uzm.Dr. Süleyman DOLU'ya,

Hayatımın her anında bana en büyük desteği ve sevgiyi vermiş olan annem, babam ve kardeşime,

Ve her daim yüreğindeki sıcaklığı hissettiren sevgili eşim Dr. Zehra AKŞİT'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Adalet, doğruluk ve barışın egemen olduğu bir Dünya dileğiyle.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLOLAR.....	IV
RESİMLER.....	V
ŞEKİLLER.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.4. Patofizyoloji.....	5
2.1.5. Klinik ve Muayene Bulguları	9
2.1.6. Laboratuvar.....	10
2.1.7. Görüntüleme	11
2.1.8. Biyopsi ve Patolojik Tanı	12
2.1.9. İndirekt fibrozis testleri:	13
2.1.10. Tedavi ve Prognoz	19
2.2. Helikobakter Pylori	20
2.2.1. Tanım ve Mikrobiyoloji	20
2.2.2. Tarihçe.....	21
2.2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	22
2.2.4. Patogenez:.....	24
2.2.5. Klinik	25
2.2.6. Tanı yöntemleri	30
2.2.7. Tedavi.....	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Amaç.....	38
3.2. Çalışma Protokolü	38
3.3. Dahil olma kriterleri:.....	39
3.4. Dışlama kriterleri:	39

3.5.Çalışmada kullanılan test ve ölçekler:.....	40
3.6.İstatistiksel analiz	41
4.BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	50
KAYNAKÇA	57



TABLÖLAR

Tablo 1: Kronik karaciğer hastalıkları etiyojisi	5
Tablo 2: Günümüzde kullanılan bazı biyobelirteçler	15
Tablo 3: H. pylori'nin gastrointestinal sistem dışı belirtileri	30
Tablo 4: H. pylori tedavisinde kullanılan rejimler	35
Tablo 5: H. pylori varlığına göre hasta özellikleri	44
Tablo 6: APRI ve FIB-4 skorunun fibrozis 2-6 olanları 0-1 olanlara göre ayırt edici performansı	45
Tablo 7: APRI ve FIB-4 skorunun fibrozis 4-6 olanları 0-3 olanlara göre ayırt edici performansı	46
Tablo 8: Fibrozis sınıflamasına göre hasta özellikleri.....	47
Tablo 9: Fibrozis 0-1 olan hastalarda H. pylori'nin APRI ve FIB-4 skorlarına etkisi.....	48
Tablo 10: Fibrozis 0-1 olan <i>hastalarda etiyojilere göre, H. pylori'nin APRI ve FIB-4 skorları üzerine etkisi</i>	48
Tablo 11: Fibrozis 2-6 olan hastalarda etiyojilere göre, H. pylori'nin APRI ve FIB-4 skorları üzerine etkisi.....	49

RESİMLER

Resim 1: Ishak 1 (A) ve Ishak 2 (B) portal alanda fibrotik genişleme.....	40
Resim 2: Ishak 3 (A) ve Ishak 4 (B) köprüleşme fibrozisi.....	41
Resim 3: Ishak 5 (A) ve Ishak 6 (B) belirgin köprüleşme ve nodüller.....	41

ŞEKİLLER

Şekil 1: APRI ve FIB-4 için ROC eğrisi (2-6 ve 0-1)	45
Şekil 2: APRI ve FIB-4 için ROC eğrisi (4-6 ve 0-3)	46

KISALTMALAR

AFP: α -fetoprotein

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

AST: Aspartat aminotransferaz

APRI: AST to platelet ratio index

AUC: Eğri altında kalan alan

BT: Bilgisayarlı tomografi

CagA: Sitotoksin ilişkili gen A

CTGF: Bağ dokusu büyüme faktörü

ECM: Ekstrasellüler matriks

FIB-4: Fibrosis-4

GGT: Gama glutamil transferaz

HbsAg: Hepatit B virüs antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit c virüsü

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

H. pylori: Helicobacter pylori

HCC: Hepatosellüler kanser

HSC: Hepatik stellat hücreler

INR: International Normalized Ratio

IL: İnterlökin

KKH: Kronik karaciğer hastalığı

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

MRE: Manyetik rezonans elastografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NSAİİ: Non-steroidal antiinflatuar ilaç

NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

PCR: Polimereaz zincir reaksiyonu

PSK: Primer sklerozan kolanjit

ROC: Receiver Operating Characteristic

SWE: Shear wave elastography

TGF- β : Transform edici büyüme faktörü beta

TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α

USG: Ultrasonografi

VacA: Vakuolize edici sitotoksin A

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

ÖZET

Amaç: Kronik karaciğer hastalıklarında fibrozisin erken saptanması, doğru değerlendirilmesi ve takibi hastalık prognozunu olumlu etkilemektedir. Fibrozisin belirlenmesinde altın standart yöntem biyopsi olmakla birlikte, bu yöntem pratik değildir. Bu nedenle fibrozisin belirlenmesi için indirekt biyokimyasal fibrozis testleri geliştirilmiştir. Bu testler AST, ALT ve trombosit sayısı gibi H. pylori'nin de etki edebildiği gösterilmiş çeşitli faktörler kullanılarak yapılmaktadır. Bu nedenle H. pylori'nin indirekt biyokimyasal fibrozis testleri üzerine etkisinin aydınlatılması gerekmektedir. Çalışmamızda, H. pylori varlığının karaciğer fibrozisini değerlendirmekte kullanılan indirekt fibrozis testlerinden APRI ve FIB-4 skorları üzerine etkisinin saptanmasını amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Poliklinikleri'nden takipli, Ocak 2006- Ocak 2021 yılları arasında mide ve karaciğer biyopsisi olan, 18 yaş üzerindeki 190 hasta dahil edilmiştir. Hastalar karaciğer histopatolojik inceleme sonuçlarına göre hafif (F0-1), orta (F2-3) ve ileri (F4-6) fibrozis olarak üç gruba ayrılmıştır. Ayrıca mide histopatolojik incelemelerine göre de H. pylori varlığı ve yokluğu açısından iki gruba ayrılmıştır. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik özellikleri incelenmiştir ve gruplar karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 190 hastanın; 100'ü (%52,6) kadın, 90'ı (%47,4) erkektir. Hastaların ortalama yaşı $53,39 \pm 12,68$ yıl, medyan yaşı 55 yıldır. 135 (%71) hastada H. pylori tespit edilirken, 55 (%29) hastada H. pylori tespit edilmemiştir. H. pylori saptanan ve saptanmayan grup arasında AST, ALT, trombosit sayısı, INR, FIB-4, APRI açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu üç grup APRI açısından değerlendirildiğinde; hafif-orta ve ileri fibrozis grupları arasında anlamlı fark mevcuttur ($p < 0.001$). Ancak orta ve ileri fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$). FIB-4 açısından değerlendirildiğinde; hafif, orta ve ileri fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark

bulunmaktadır ($p<0.001$). Bu üç grup, ayrı ayrı, H. pylori'nin APRI ve FIB-4 skorlarının üzerine etkisi açısından analiz edilmiştir ve anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: H. pylori varlığının FIB-4 ve APRI üzerine anlamlı istatistiksel bir etkisi saptanmamıştır. H. pylori'den bağımsız olarak, karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde FIB-4 ve APRI skoru güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, karaciğer fibrozisi, APRI, FIB-4



ABSTRACT

Objective: Early detection, accurate evaluation and follow-up of fibrosis in chronic liver diseases affect the prognosis of the disease positively. Although biopsy is the gold standard method for determining fibrosis, this method is not practical. Therefore, indirect biochemical fibrosis tests have been developed to determine fibrosis. These tests are performed using various factors such as AST, ALT and platelet count, which have been shown to affect H. pylori as well. Therefore, the effect of H. pylori on indirect biochemical fibrosis tests should be clarified. In our study, we aimed to determine the effect of the presence of H. pylori on APRI and FIB-4 scores, which are indirect fibrosis tests used to evaluate liver fibrosis.

Material and Method: The study included 190 patients over the age of 18 who had gastric and liver biopsy between January 2006 and January 2021, followed by Dokuz Eylul University Hospital Gastroenterology Department Polyclinics. Patients were divided into three groups as mild (F0-1), moderate (F2-3) and advanced (F4-6) fibrosis according to liver histopathological examination results. In addition, according to the histopathological examination of the stomach, it was divided into two groups in terms of the presence and absence of H. pylori. Demographic, clinical, laboratory, imaging and histopathological characteristics of the patients were examined and the groups were compared.

Results: Of the 190 patients included in the study; 100 (52.6%) were female and 90 (47.4%) were male. The mean age of the patients was 53.39 ± 12.68 years, and the median age was 55 years. H. pylori was detected in 135 (71%) patients, and H. pylori was not detected in 55 (29%) patients. There was no significant difference between the H. pylori detected and undetected groups in terms of AST, ALT, platelet count, INR, FIB-4, APRI.

When these three groups are evaluated in terms of APRI; There was a significant difference between mild-moderate and advanced fibrosis groups ($p < 0.001$). However, there was no significant difference between moderate and advanced fibrosis groups ($p > 0.05$). When evaluated in terms of FIB-4; there is a significant difference between mild, moderate and advanced fibrosis groups ($p < 0.001$). These three groups were analyzed separately for the effect of H. pylori on APRI and FIB-4 scores, and no significant difference was found.

Conclusion: There was no statistically significant effect of the presence of H. pylori on FIB-4 and APRI. Unrelated to H. pylori, FIB-4 and APRI scores can be used safely in the evaluation of liver fibrosis.

Keywords: Helicobacter pylori, liver fibrosis, APRI, FIB-4

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalığı (KKH) uzun süreli karaciğer hasarı ile oluşan, siroz ve hepatosellüler kansere (HCC) ilerleyebilen, yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir.¹ Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD/NAYKH), viral hepatitler ve alkolik karaciğer hastalığı sık saptanan nedenlerindendir.² 2015 Avrupa verilerine göre, 35 ülkede KKH'ye sekonder 151.513 ölüm gerçekleşmiştir.

3

Kronik karaciğer hasarına yanıt olarak, fibrojenizde önemli bir rolü olan hepatik stellat hücreler (HSC) aktive olur. Aktive olan HSC'ler birçok faktör salgılayarak çeşitli mekanizmaları aktive eder ve hücre dışı ekstrasellüler matriks üretimini artırır.⁴ Artan ekstrasellüler matriks bileşenlerinin birikimi ve histolojik olarak yeniden şekillenmesiyle hepatik fibrozis ortaya çıkar.⁵ Hepatik fibrozis uzun dönemde karaciğerde fonksiyon kaybına yol açarak morbidite ve mortaliteye neden olur. Özellikle kronik viral hepatitlerde olmak üzere, KKH'de hepatik fibrozisin erken tanısı, doğru değerlendirilmesi ve takibi hastalık prognozunu olumlu etkilemektedir.

Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart yöntem histopatolojik değerlendirmedir. Ancak bu yöntem; invaziv oluşu, komplikasyonlara neden olması ve hastalar tarafından sıklıkla tercih edilmemesi nedeniyle pratik değildir.⁶ Bu nedenle, biyokimyasal ve radyolojik olmak üzere birçok farklı non-invaziv test geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarla radyolojik testlerin üstünlüğü gösterilmiş olsa da gerek erişilebilirlik gerekse de uzman gereksinimi olmaması nedeniyle daha sıklıkla biyokimyasal testler kullanılmaktadır.⁷

Biyokimyasal testler direkt ve indirekt biyokimyasal testler olmak üzere ikiye ayrılır. Direkt biyokimyasal testler, fibrojeniz mekanizması sırasında üretilen karmaşık proteinleri saptama üzerine geliştirilmişken; indirekt biyokimyasal testler, rutinde sıklıkla bakılan, nispeten basit ve ucuz biyokimyasal belirteçlerin kombinasyonu üzerine geliştirilmiştir.

Sıklıkla indirekt biyokimyasal testler kullanılmaktadır. Bu testler arasında aspartat aminotransferaz-alanin aminotransferaz (AST-ALT) oranı, AST to pla-

telet ratio index (APRI), Fibrosis-4 (FIB-4) skoru, fibrotest, Forn skoru, fibromer ve hepaskor sayılabilir.

Ancak biyokimyasal belirteçlerin hiçbirisi hepatik fibrozise spesifik değildir. Bu testler hastanın komorbiditelerinden ve vücudun diğer bölgelerindeki inflamasyondan etkilenebilmektedir.⁸ Seçilen kesme değeri ve fibrozisin etiolojisine göre bu testlerin sensitivitesi ve spesifitesi değişmektedir.^{9 10} Bu nedenlerle zaman içerisinde testlerin güvenilirliği birçok değişkene göre test edilmiştir. Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonu da potansiyel olarak bu biyokimyasal testlerin güvenilirliğini etkileyebilecek bir başka etkindir.

H. pylori gastrointestinal mukozada sebep olduğu inflamasyon ile konakçı yanıtı oluşturur ve sonuçta; gastrit, peptik ülser, mide kanseri ve mide mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT- Mucosa Associated Lenfoid Tissue) lenfoması gibi mikroorganizma ile iyi ilişkilendirilmiş hastalıklara neden olur. Ayrıca birçok çalışma ile H. pylori enfeksiyonunun demir eksikliği anemisi, immün trombositopenik purpura, transaminaz yüksekliği, Parkinson hastalığı, metabolik sendrom, kronik spontan ürtiker gibi birçok farklı ekstraintestinal durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹

Transaminaz yüksekliği ve trombositopeni ile ilişkisi uzun süredir bilinen H. pylori enfeksiyonunun AST, ALT ve trombosit sayısının biyokimyasal belirteç olarak kullanıldığı karaciğer indirekt fibrozis testleri üzerine olan etkisi bilinmemektedir.^{12 13} Hepatik fibrozis tanısı ve takibinde indirekt biyokimyasal testlerin önemi ile H. pylori enfeksiyonunun yaygınlığı göz önüne alındığında, H. pylori enfeksiyonunun indirekt fibrozis testleri üzerine etkisinin aydınlatılması gerekmektedir.

Bu çalışmada H. pylori enfeksiyonunun, indirekt fibrozis testlerinden APRI ve FIB-4 skoru üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik karaciğer hastalığı; doğuştan veya sonradan edinilmiş, altı ay ve daha uzun süre devam eden, inflamatuvar infiltratlar ve/veya dejeneratif değişiklikler ile karakterize bir süreçtir. Bu süreç, karaciğer parankiminde sürekli bir inflamasyon, yıkım ve rejenerasyon ile fibrozise ve sonrasında siroza neden olabilir. Siroz, karaciğer mimarisinin bozulması, yaygın nodüllerin oluşumu, vasküler yeniden organizasyon ve hücre dışı bir matriksin birikmesi ile oluşan KKH'nin son aşamasıdır. ¹

2.1.2. Epidemiyoloji

KKH Dünya'da önemli ölçüde morbidite ve mortalite sebeplerinden birisidir. 2017'de 195 ülkede yapılan sistematik bir analizde 1,5 milyar kişide kronik karaciğer hastalığı olduğu saptanmıştır. Bu hastalar etiyolojilerine göre değerlendirildiğinde en sık NAFLD (60%), HBV (29%) ve HCV (9%) hastaları olduğu saptanmıştır.²

Karaciğer hastalığının epidemiyolojisi, hastalığın yapısına ve risk faktörlerine göre farklılıklar gösterir. Alkol kullanımı, obezite ve viral hepatit en yaygın değiştirilebilir risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinin hastalık yüküne etkisi değerlendirilirken demografik, coğrafi ve tarihsel faktörlerdeki farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin ulusal verilerin değerlendirilmesi ile yayınlanan 2017 raporuna göre, yaklaşık 4,5 milyon yetişkinde KKH ve siroz vardır. Bu hasta sayısı yetişkin nüfusun yüzde 1,8 'ine tekabül etmektedir. Ayrıca yine bu raporla KKH ve sirozdan 41.473 ölüm (100.000 nüfus başına 12.8 ölüm) olduğu saptanmıştır.¹⁴

Avrupa, dünyadaki en büyük karaciğer hastalığı yüküne sahiptir ve bu yükün birçok ülkede artması beklenmektedir.³ Avrupa'daki 35 ülkeden alınan verilerin değerlendirilmesi ile yapılan ve 2018'de yayınlanan bir çalışmada KKH pre-

valansı 100 000 kişide 447 (İzlanda) ile 1100 (Romanya) kişi aralığında saptanmıştır. 2015 verilerine göre bu 35 ülkede, KKH nedeniyle 151 513 ölüm kaydedilmiştir. Etiyolojik faktör olarak, Batı ülkelerinde alkol yaygın iken Doğu ülkelerinde hepatit B ve C'nin daha yaygın olduğu saptanmıştır. Orta Avrupa ülkelerinde ise alkol ve viral hepatitin hastalık yüküne benzer oranda katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, viral hepatitlerde en sık neden olarak hepatit C enfeksiyonu saptanmıştır. ³

KKH prevalansı ile ilgili, Türkiye genelinde yapılmış bir çalışma olmasa da etiyolojiye yönelik spesifik prevalans çalışmaları mevcuttur. Türkiye geneli Hepatit B ve C seroprevalansı ile risk faktörlerinin değerlendirilmesi için yapılan TURHEP çalışması 2015'te yayınlanmıştır ve 5460 gönüllünün yer aldığı bu çalışmada, erişkin popülasyonunun %4'ünde HBsAg pozitifliği ve %1'inde anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. ¹⁵

Değertekin ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan, görünürde sağlıklı 113.239 denekle yürütülen ve henüz yayınlanmamış bir epidemiyolojik araştırmada, Türkiye'de NAFLD' nin genel prevalansı %48,3 olarak saptanmıştır. ¹⁶ Ayrıca bu çalışma 2007 ile 2016 arasında NAFLD prevalansında %43,5'ten %53,1'e önemli bir artış olduğunu göstermektedir.

2.1.3. Etiyoloji

Kronik karaciğer hastalığı birçok farklı etiyolojinin uzun süreli hasarı ile oluşan, siroz ve/veya HCC'ye ilerleyebilen yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişmiş dünyadaki kronik karaciğer hastalıklarının altında sıklıkla NAFLD, alkolik karaciğer hastalığı, kronik viral hepatit ve hemokromatozis yatmaktadır.

Tablo 1: Kronik karaciğer hastalıkları etiyojisi ¹⁷

- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
- Alkolik karaciğer hastalığı
- Viral hepatit
- Hemokromatozis
- Primer ve sekonder biliyer siroz
- Primer sklerozan kolanjit
- Otoimmun hepatit
- Wilson hastalığı
- Alfa- antitripsin eksikliği
- Granümatöz karaciğer hastalığı
- Çölyak hastalığı
- İlaç ilişkili karaciğer hastalığı
- Polikistik karaciğer hastalığı
- Sağ kalp yetmezliği
- Veno-oklüzif hastalık
- İdiopatik portal fibrozis
- Enfeksiyon
- Herediter hemorajik telenjektazi
- Lizozomal depo hastalıkları

2.1.4. Patofizyoloji

Karaciğer; hepatositler, biliyer epitel hücreleri (kolanjiyositler), stellat hücreler, Kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri dahil olmak üzere farklı embriyolojik kökenli birkaç hücre tipinden oluşur. Bu hücre tiplerinin her biri, karaciğer fonksiyonunu iş birliği içerisinde düzenleyen benzersiz fonksiyonlara sahiptir.

Karaciğer hücrelerinin %60-70 kadarını oluşturan hepatositler, karaciğerin birincil epitel hücre popülasyonunu oluşturur. Hepatositler sonrası en çok miktarda bulunan hücreler biliyer epitel hücreleridir ve safra yolu lümeni epitelini oluştururlar. Kupffer hücreleri karaciğerin yerleşik makrofajlarıdır. Bu hücreler karaciğer hasarında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkide bulunabilirler.¹⁸

Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, madde geçişinde, bazal membranlarındaki fenestraları aracılığıyla bir elek görevi görür. Fenestralar, sinüzoidal kan ve hepatik hücreler arasında çift yönlü kan akışına izin veren açık kanallar içerir.¹⁹ Kan akışıyla yakın temasları nedeniyle sinüzoidal endotel hücreleri hem hasara karşı ilk bariyerdir hem de toksik uyarınları algılayan ilk karaciğer hücre tipidir.²⁰ İlk hasarla sinüzoidal endotel hücreleri karakteristik fenestralarını kaybeder ve bazal membran kesintisiz hale gelir. Bu fenotip değişimi fibrotik yanıtın ilk tetikleyicisi olarak tanımlanmıştır.^{21 22} Ayrıca sinüzoidal endotel hücreleri, hepatositler ve kısmen Kupffer hücreleri vascular endothelial growth factor (VEGF) salgılayarak karaciğer rejenerasyonunda rol oynarlar.²³

Stellat hücreler aktive hali ve aktive olmamış hali olmak üzere karaciğerde farklı işlevleri yerine getirir. Aktive olmadığı durumlarda stellat hücreler, A vitaminini lipid damlacıklarında depolar. Karaciğer hasarı durumunda aktive olan stellat hücreler proliferer olur ve A vitamini depolarını kaybeder. Bu aşamadan sonra stellat hücrenin asıl işlevi, kolajenden zengin ekstrasellüler matriksin (ECM) üretiminde oynadığı roldür.¹⁸

Karaciğerdeki kronik hasar ile aktive edilen stellat hücreler, kolajen açısından zengin ECM üretimini uyaran ve inflamasyonu arttıran bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF beta), interlökin-1 (IL-1), IL-4, IL-6, IL-13, anjiotensin-2 ve leptin gibi faktörleri serbest bırakır.⁴ Çeşitli yayınlarda stellat hücrelere ek olarak portal myofibroblastların, vasküler düz kas hücrelerinin, sinüzoidal endotelial hücrelerin, mezotelial hücrelerin ve fibroblastların da ECM üretimindeki artışta rol oynadığı gösterilmiştir.^{24 25 26}

ECM'nin ana kaynağı olan fibrogenezde, myofibroblastların aktivasyonu ve proliferasyonu önemlidir. Aktive edilmiş hepatik stellat hücreler hepatik myofibroblastların asıl kaynağı olmakla birlikte tek kaynağı da değildir.²⁷ Fibrozis

etiyojisine göre değişmekle birlikte hem portal fibroblastlar hem de kemik iliği kaynaklı kolajen üreten hücreler myofibroblastlara dönüşebilir.²⁸ Bununla birlikte 2013'te Puche ve ark. tarafından karbon tetraklorür ve safra kanalı ligasyonu uygulanan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada HSC'lerin tükenmesinin, hepatik hasarı ve fibrozis oluşumunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.²⁹

İnflamatuvar sitokinler, kalıcı inflamasyonun neredeyse her zaman fibrozdan önce geldiği göz önüne alındığında, fibroziste anahtar rol oynarlar. Sitokinler, kemokinleri (monosit kemotaktik protein-1, IL-8), interferonları, interlökinleri, büyüme faktörlerini, adipokinler ve çözünür nörohumoral ligandları içeren bir protein ailesidir.³⁰

ECM üretimini uyaran faktörler içerisinde TGF- β ana rolü oynar. Bu faktör, gen ekspresyonunu artırarak stellat hücrelerden öncelikle tip-1 ve tip-3 kolajen olmak üzere çeşitli ECM yapılarının üretimine neden olur. Ayrıca kolajen yıkımına neden olan metalloproteinazların gen ekspresyonunu da azaltarak, ECM'deki kolajen yapımı ve yıkımı arasındaki dengeyi yapım lehine bozar ve kolajen birikimine neden olur.^{30 31}

TGF β , smad, Erk1/2, JNK, PKC, p38 MAPK gibi sinyal yollarını aktive ederek CTGF ekspresyonunda rol oynar.^{32 33} CTGF karaciğer de dahil olmak üzere birçok fibrotik lezyonda yüksek oranda eksprese edilen profibrojenik bir moleküldür. CTGF profilerasyon, diferansiyasyon, adezyon, migrasyon ve ekstrasellüler matriks üretimi gibi birçok hücre fonksiyonunun düzenlenmesine katılır.³⁴ Yapılan deneysel çalışmalarla CTGF ekspresyonunun baskılanması ile hepatik fibrozisin önlendiği ve hatta var olan fibrozisin gerileyebildiği gösterilmiştir.^{35 36 37 38}

Kemokinlerin immün hücre infiltrasyonunu düzenlediği ve hepatositler, HSC'ler ve endotelial hücreler dahil olmak üzere çeşitli karaciğer hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu modüle ettiği iyi bilinmektedir.³⁹ Monosit kemotaktik protein-1, kronik olarak aktive olan HSC tarafından salgılanan en belirgin kemotaktik faktördür ve lökositlerin, aktive edilmiş T hücrelerinin ve bazofilin transferinden sorumludur.

Adipokinler, esas olarak yağ dokusundan ve daha az ölçüde stromal hücrelerden salgılanan polipeptitlerdir. Karaciğer hasarında rol oynayan başlıca adipokinler leptin ve adiponektindir. Leptinin; kupffer hücrelerini, HSC'leri ve endotelial hücreleri aktive ederek TGF β salgılanmasında rol oynadığı gösterilmiştir.

40

Fibrozin gelişiminde aktive olan yollar benzer olsa da fibrozisin gelişme hızı konakçı ve çevresel faktörler ile altta yatan etiyolojiye bağlıdır. Karaciğer fibrozisi gelişimi, farklı etiyolojilere sahip 4852 hastanın yer aldığı bir çalışmada irdelenmiş ve fibrozisin gelişme hızında ve progresyonunda önemli farklılıklar bildirilmiştir. Fibrozis gelişimi ve progresyonun HIV ve HCV koenfeksiyonu olan hasta grubunda en hızlı olduğu, primer biliyer kolanjit tanılı hastalarda ise en yavaş olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada fibrozis progresyon hızının yaşla birlikte arttığı da gösterilmiştir.⁴¹ Başka bir çalışmada; genetik polimorfizm, aynı etiyolojiye sahip bazı bireylerde fibrozis progresyonu hızındaki farkın ve daha şiddetli hastalık gelişiminin altında yatan bir faktör olarak gösterilmiştir.⁴² Bu bağlamda, PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926 ve MBOAT7 rs641738 gibi birçok tek nükleotid polimorfizmi, karaciğer hastalığının ilerlemesi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.^{43 44 45 46 47}

Fibrozis genellikle geri döndürülemez olmakla birlikte, gelişimin ilk aşamasında geri dönüşümlü olabilir. Karaciğer fibrozisinin reversibilitesi, inflamatuvar ve fibrojenik sitokin seviyelerinin azalması, kolajenaz aktivitesinin artması, miyofibroblastların ve fibröz skarların kaybolması ile karakterizedir.⁴⁸ Fibrozisin ne zaman geri dönüşümsüz hale geldiği halen netleştirilememiştir. 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada, HCV'ye ikincil sirozu olan 64 hastanın interferon tedavisi sonrası karaciğer fibrozisinde gerileme olduğu gösterilmiştir.⁴⁹ Yine 2016'da yayınlanan bir kohort çalışmada HCV tedavisi sonrası 755 uzamış virolojik yanıtı olan hastanın 10 yıllık periyotta FIB-4 skoru değişimi değerlendirilmiş ve tedavi almayan ya da tedavi başarısızlığı olan hastalara göre uzamış virolojik yanıtı olan hastalarda anlamlı şekilde FIB-4 skorlarında azalma saptanmıştır.⁵⁰

2.1.5. Klinik ve Muayene Bulguları

KKH' de klinisyenin odak noktası, doğal olarak, hastalığın siroza ilerlemesinin önlenmesi, hastalık ve komplikasyonlarının kontrol altına alınması ve gerektiğinde transplantasyon yoluyla hastalığı yönetmektir. Bununla birlikte, hastalık seyri boyunca devam eden ve sıklıkla hastanın yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olan karmaşık semptomların eşlik edebileceği giderek daha fazla benimsenmektedir.

Kronik karaciğer hastalığı belirti ve bulguları sıklıkla spesifik değildir ve etiyojolojiye göre farklılık göstermekle birlikte geç tanı konulmasına neden olabilecek kadar hafif olabilir. Etiyojijiden bağımsız olarak kronik karaciğer hastalıkları çoğunlukla halsizlik ve yorgunluk ile belirti vermeye başlar. Bunlara ek olarak kilo kaybı, iştahsızlık, eklem ve kas ağrıları, uyku bozuklukları görülebilir. Sıklıkla akut karaciğer hasarı durumunda görülen sarılık, idrarda koyulaşma, kaşıntı, koagülapatiye sekonder ekimotik cilt lezyonları, ödem, ansefalopati gibi bulgular kronik karaciğer hastalıklarında siroza gidiş, dekompanse siroz ve viral hepatitler ile otoimmün hepatitlerin alevlenme dönemlerinde saptanabilmektedir.

Ağrı kronik karaciğer hastalıklarında sık rastlanan bir bulgu olmamakla birlikte steatoz, konjesyon ve primer ya da metastatik karaciğer tümörleri, Glisson kapsülünün gerilmesine yol açarak sağ üst kadranda künt vasıfta ağrıya neden olabilmektedir.

Kronik karaciğer hastalığına, etiyojijisi ve evresi ne olursa olsun, genellikle beyindeki nörotransmisyonadaki değişikliklerden kaynaklanan davranış değişiklikleri eşlik edebilir. Davranıştaki bu tür değişiklikler arasında yorgunluk, değişen ruh hali (depresyon, anksiyete vs.), iştahsızlık, uyku bozuklukları ve sosyal ilgi kaybı saptanabilir.⁵¹

Kronik hepatosellüler hasar genellikle asemptomatiktir ve çoğunlukla fizik muayene bulgusu yoktur. Karaciğer hastalığı siroza doğru ilerledikçe semptomlar ve fizik muayene bulguları ortaya çıkar. İnspeksiyonda; asite bağlı karında şişlik, deride kronik kolestaza sekonder kaşıntı izleri, portal hipertansiyona se-

konder karın duvarındaki venöz belirginleşmeler (caput medusae), spider anjiom, jinekomasti, palmar eritem, beyaz tırnak ve çomak parmak görülebilir. ⁵²

Oskültasyonda karaciğer üzerinde üfürüm duyulması arteriyovenöz fistüller, hemanjioma ve nadiren de alkolik hepatit ile malignite yönünden klinisyeni uyarmalıdır.

Palpasyon ile karaciğerin boyutu, sertliği, yüzeyi ve kenarı değerlendirilir. Palpasyon ile sistolik bir pulsasyon saptanması triküspit yetmezliği için patagmonik bir bulgudur. Ayrıca karaciğerin üst sınırının perküsyon ile belirlenmesi hepatomegaliden söz edebilmek için önemlidir.

2.1.6. Laboratuvar

KKH'de laboratuvar testleri kolay ulaşılabilmesi, hızlı olması ve düşük maliyeti ile etiyolojinin araştırılması, hastalık takibi ve tedavinin düzenlenmesinde önemli bir yer tutar.

KKH tanısında yararlanılan temel laboratuvar testleri içerisinde; AST, ALT, alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin, albumin, koagülasyon parametreleri, immün globülinler, sodyum, anemi parametreleri ve tam kan sayımı yer almaktadır. Ancak bu testler hastalığa spesifik değildir ve elde edilen veriler klinisyene yol göstermekle birlikte, etiyolojiye yönelik kesin sonuca tek başına ulaştıramazlar.

KKH etiyolojisi araştırılan hastalarda anamnez ve fizik muayene ile şekillenen olası tanılara uygun ileri inceleme yapmak gereklidir. Etiyolojiye yönelik yapılabilecek tetkikler arasında viral seroloji, alfa-1 antitripsin, IgG, IgG4, otoimmün belirteçler, çölyak antikorları, seruloplazmin ve ferritin sayılabilir. Ayrıca lizozomal depo hastalıklarına yönelik biyokimyasal tetkikler de akılda tutulmalıdır.

KKH'de inflamasyon ve hepatosit yıkımına sekonder olarak ALT ve AST kana salınır. Akut hadiselerde 10 kattan fazla artabilen AST ve ALT, kronik süreçte sıklıkla 2-3 katına kadar yükselir. Ancak AST ve ALT'nin normal aralıkta saptanması kronik sürecin sonucu olan sirozu dışlatmaz. ⁵³

Udell ve arkadaşlarının 2012’de yayınladığı meta-analizde, 86 çalışmada 4725’i biyopsi ile kanıtlanmış 19.533 siroz tanılı hasta değerlendirilmiştir. Bu meta-analiz ile sirozun saptanmasını ve dışlanmasını sağlayabilecek basit klinik indikatörlerin saptanması amaçlanmıştır. Laboratuvar testleri arasında, kesme değeri 160 000 / μ L’in altında alındığında trombositin en yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (pozitif LR, 6.3; 95% CI, 4.3-8.3; negatif LR, 0.29; 95% CI 0.20- 0.39). Yine bu analizde, bir hastada tek başına trombositopeni veya asitin saptanmasının sirozu predikte etmekte değerlerinin benzer olduğu gösterilmiştir. ⁵⁴

2.1.7. Görüntüleme

Kronik karaciğer hasarına bir yanıt olan hepatik fibrozis, siroz ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleme eğilimi gösteren bir süreçtir. Bu sürecin takibinde görüntüleme yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır.

Karaciğer hastalıklarının tanısında ve takibinde ultrasonografi (USG), Doppler USG, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transient elastografi gibi birçok farklı görüntüleme yöntemi kullanılabilir ve yeni teknolojiler geliştikçe karaciğer biyopsisine olan gereksinim azalmaktadır.

USG invaziv olmayan, nispeten ucuz, hızlı, kolay ulaşılabilir ve X ışını içermeyen güvenli bir görüntüleme yöntemidir. Her ne kadar uygulayıcıya göre farklı değerlendirilebileceğinden standartizasyonu zor olsa da, USG kronik karaciğer hastalığının tanısında, takibinde, prognozunun ve komplikasyonlarının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Karaciğerde meydana gelen morfolojik değişikliklerin yanı sıra KKH komplikasyonları hakkında bilgi verir ve HCC’nin erken saptanmasını sağlar. ⁵⁵ Ayrıca HCC taramasında USG’nin alfa-fetoprotein (AFP) ile kombine kullanılması güncel klavuzlarca önerilmektedir. 2018’de Lersritwimanmaen ve ark.’nın yayınladığı 452 vakalık bir seriye göre, USG ile AFP’nin birlikte kullanılması durumunda HCC süzveyansında %15,3’lük bir ek yarar sağlanacağı rapor edilmiştir. ⁵⁶ Yaygın olarak kullanılmamakla birlikte USG’nin sensitivite ve spesifitesini arttırmak için kontrastlı USG yöntemi de bazı merkezlerde uygulanmaktadır. ⁵⁷ Lezyonun kontrastlanma özelliğine göre be-

nign-malign ayrımında etkili bir görüntüleme yöntemidir. USG, her ne kadar şüpheli HCC için ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilse de, HCC'yi saptama duyarlılığı ve özgüllüğü BT ve MRG' den daha düşüktür.

Doppler USG karaciğer hasarına neden olabilecek vasküler anomalilerin değerlendirilmesi için klinikte kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Budd-Chiari gibi KKH etiyolojilerini aydınlatmada kullanılabileceği gibi, KKH'nin bir komplikasyonu olan ve prognozu kötüleştiren portal hipertansiyonun belirlenmesinde de kullanışlıdır.

USG teknolojisindeki son gelişmelerden biri de elastografi'dir. Elastografi ile morfolojinin yanında doku fonksiyonu da değerlendirilebilmektedir. Dokuların sertliğinin değerlendirilmesi prensibine dayanan bu yöntem, fibrozis tanı ve takibinde karaciğer biyopsisine alternatif arayışı sonucu geliştirilmiştir.⁵⁸

BT karaciğerde bir lezyonu veya biliyer kanal tıkanıklığını daha kesin bir şekilde gösterebilir. Ancak hepatosellüler karsinomun teşhisinde tercih edilen test trifazik BT'dir.

İntravenöz kontrast ile yapılan perfüzyon MRG ise, HCC ve metastazlarda anjiyogenik aktivitenin belirlenmesinde ve tedavi sonrası görüntülemelerde yararlı bir yöntemdir. MR kolanjiyografi ile de safra yolları ile ilgili patolojiler değerlendirilmektedir. MR elastografi (MRE) ile elastogram denilen doku sertlik haritası çıkarılabilmektedir. Hepatik MRE'nin karaciğer sertliği ölçümünün fibrozis ve siroz teşhisinde en doğru noninvaziv teknik olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ MR spektroskopisi yöntemi ile hepatosteatozun BT ve USG'ye göre daha yüksek sensitivite ve spesifite ile saptandığı gösterilmiştir.⁶⁰

2.1.8. Biyopsi ve Patolojik Tanı

Karaciğer hastalığının histolojik olarak değerlendirilmesi, uzun süredir etiyolojiyi belirlemede veya doğrulamada, tedavi kararı vermede ve prognozun öngörülmesinde önemli bir yer tutmaktadır.

Geliştirilen birçok biyokimyasal test ve görüntüleme yöntemine rağmen halen hepatik fibrozisin belirlenmesinde altın standart yöntem karaciğer dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesidir. Patolojik inceleme ile hepatosit

hasarı, inflamasyon, portal alanlarda fibrotik genişlemeler, porto-portal köprüleşmeler, porto-santral köprüleşmeler ve fibrotik septalarca oluşturulan nodüler yapılar saptanabilmektedir. Bu histopatolojik bulgularla belirlenen hastalık derece ve evresi, prognoz ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde oldukça faydalıdır.

Ancak, bir karaciğer biyopsisinin birçok sınırlaması vardır. İnvaziv olduğu için komplikasyonlara neden olabilir ve genellikle hastalar tarafından hoş karşılanmaz. Ayrıca, karaciğerin yalnızca küçük bir bölümünü örnekleyebilir ve bu nedenle örnekleme varyasyonu ve gözlemciler arası değişkenlik olabilir.⁶

Perkutan karaciğer biyopsisi için tanımlanan kontrendikasyonlar arasında; ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon, enfekte karaciğer dokusu, uluslararası normalize edilmiş oranın (international normalized ratio-INR) 1.5'in üzerinde olması, trombosit sayısının 60 000'in altında olması ve hastanın non-koopere olması sayılabilir. Morbid obezite, vasküler malformasyonlar (hemanjiom vb.), yaygın asit ise rölatif kontrendikasyonlar arasında gösterilebilir.⁶¹

Patolojik incelemede hepatosit hasarı ve inflamasyon değerlendirilebilir. Ayrıca hepatik fibrozisin derecesine göre portal alanlarda fibrotik genişlemeler, porto-portal ve porto-santral köprüleşmeler saptanabilir. Karaciğer hasarı ilerledikçe, fibrotik septaların nodüler yapılar haline aldığı görülebilir.

2.1.9. İndirekt fibrozis testleri:

Kronik karaciğer hastalıklarının medikal tedavi seçeneklerinin artmasıyla hepatik fibrozisin saptanması ve sık aralıklarla takibi önem kazanmıştır. Hepatik fibrozisin saptanmasında her ne kadar altın standart yöntem karaciğerin histopatolojik olarak incelenmesiyken, takip için pratik bir klinik yaklaşım değildir. Komplikasyon riski düşük, hızlı, ucuz ve hasta tarafından daha kolay kabul edilebilir testlerin arayışı, hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Hepatik fibrozisin invaziv olmayan testleri, esas olarak kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozisin evrenmesi için kullanılır. Tipik olarak, özellikle kronik viral hepatitli hastaların ilk değerlendirilmesinde ilerlemiş karaciğer fibrozisi olasılığını belirlemek için invaziv olmayan

testler kullanılır. Bununla birlikte, bu testler diğer kronik karaciğer hastalıklarında da kullanılmaktadır. Testler genellikle önemli fibrozisi (F2 ila F4) olan hastaları, minimal fibrozisi olan veya hiç olmayanlardan (F0 ila F1) ayırt etmek için kullanılır.

Fibrozis için serum biyobelirteçleri ve radyolojik testler olmak üzere iki genel test kategorisi vardır. Serum biyobelirteçleri daha yaygın olarak kullanılmakla birlikte, Xue-Ying Xu ve arkadaşlarının 2019'da 81 çalışmayı değerlendirerek yayınladığı meta-analizde radyolojik testlerin üstünlüğü gösterilmiştir.⁷ Bununla birlikte, hepatik fibrozisin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesinde büyük ilerleme kaydedilmiş olsa da, henüz doğrudan histolojik analizin yerini alamamışlardır.

Hepatik fibrozisin belirlenmesinde kullanılan biyokimyasal belirteçler direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Klinik ortama uyarlanan mevcut serum biyokimyasal belirteçlerinin çoğu, ya hücre dışı matriks yeniden şekillenmesi sırasında üretilen karmaşık proteinler olan direkt biyokimyasal belirteçlerin ya da nispeten basit biyokimyasal testler olan indirekt biyokimyasal belirteçlerin kombinasyonunu içerir. İndirekt biyokimyasal belirteçler hepatik fibrozis evresinin belirlenmesinde katkı sağlarken, direkt biyokimyasal belirteçler bunun yanında fibrogenezin hızının belirlenmesi ve anti-fibrotik tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir.⁸ Bu belirteçler yalnız ya da kombine şekilde kullanılabilmektedir. Ticari olarak birçok test kiti geliştirilmiştir. Ancak patentli biyokimyasal belirteçler söz konusu olduğunda, bu testlerin geliştiricilerinden bağımsız olarak çok az çalışma yürütülmüştür. Bu testler sensitivite ve spesifitede bir miktar iyileşme sağlamışsa da, bulunabilirliğinin düşük ve maliyetinin yüksek olması klinik pratikte kullanımını kısıtlamıştır.

8

Direkt biyokimyasal belirteçler, serum matriks metalloproteinazları ve hyaluronik asit seviyelerini veya tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve TGF- β gibi proinflamatuvar ve profibrotik sitokinleri içerir.⁶² İndirekt biyokimyasal belirteçlerse serum aminotransferazlar, albümin ve trombosit sayısı gibi basit biyokimyasal testleri içerir.

Tablo 2: Günümüzde kullanılan bazı biyobelirteçler

Test	İçerdiği serum belirteçleri
APRI	AST, trombosit sayısı
FIB-4	Yaş, ALT, AST, trombosit sayısı
Fibrotest	Haptoglobulin, bilirubin, alfa-2 makroglobulin, apolipoprotein, GGT
Fibrometre	Trombosit sayısı, protrombin zamanı, AST, hyaluronan, alfa-2 makroglobulin, yaş, üre
Forn indeksi	Yaş, trombosit sayısı, GGT, kolesterol
Hepaskor	GGT, bilirubin, hyaluronan, alfa-2 makroglobulin, yaş, cinsiyet

Biyokimyasal markerlerin hiçbiri karaciğere özgü değildir ve başka bölgedeki inflamasyon veya fibrozis serum seviyelerini etkileyebilir.⁸ Bu testler sınırlı bir öngörü sağlamakta ve hastanın komorbiditelerinden etkilenebilmektedir. Ayrıca bu testlerin kısıtlılıklarından biri de kesme değeri ihtiyacıdır. Optimal bir kesme değeri belirlemek zordur ve farklı değerler seçilmesi testlerin sensitivite ve spesifitesini değiştirmektedir.¹⁰ Ayrıca bu testlerin değerleri uygulanan hasta grubunun etiyolojisine göre de değişmektedir. Yılmaz ve arkadaşları 2011'de yayınladıkları bir çalışmada, APRI'nin kronik hepatit C hastalarında karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kabul edilebilir bir doğruluğa sahip olduğunu, ancak kronik hepatit B hastalarında kabul edilebilir olmadığını bildirmiştir.⁹

2.1.9.1. AST-ALT oranı

Viral hepatitlerde fibrozisi belirlemede yararlı olduğu gösterilse de alkolik ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında kullanışlı değildir.⁶³ Ayrıca yapılan çalışmalarla sirozu belirlemede yararlı olmayabileceği de gösterildiğinden günümüzde fibrozisin belirlenmesinde önerilmemektedir.^{64 65 66}

2.1.9.2. APRI

APRI testi ilk olarak Wai ve ark. tarafından ileri fibrozisi ve sirozu belirlemek amacıyla ortaya atılmıştır. ⁶⁷ "APRI = (AST÷AST normalinin üst limiti) ÷ trombosit sayısı × 100" formülü ile hesaplanmaktadır.

HCV nedeniyle takipli 8739 hastanın alındığı bir meta-analizde APRI skorunun eşiği 0.7 alındığında, önemli fibrozisi (F3-6) belirlemede sensitivitesi %77 ve spesifitesi %72 saptanmıştır. ⁶⁸ Yine aynı çalışmada APRI skorunun ROC eğrisi altında kalan alanı önemli fibrozis (Ishak F3-6), şiddetli fibrozis (Ishak F4-6) ve siroz (Ishak F5-6) tanısı için sırasıyla 0.77, 0.80 ve 0.83'tür. 22 çalışmanın yer aldığı başka bir meta-analizde, HCV nedeniyle takipli 4236 hastanın değerlendirilmesiyle elde edilen verilere göre APRI skorunun önemli fibrozis ve sirozda ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi altında kalan alanı sırasıyla 0.76 ve 0.82 saptanmıştır. ⁶⁹ Bu çalışmada sınır değeri 0.5 alındığında, önemli fibrozisin belirlenmesinde APRI skorunun sensitivitesi %81 ve spesifitesi %50 saptanmıştır.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında fibrozisi belirlemek için kullanılabilecek en iyi yöntemi belirlemek için yapılan bir meta-analizde 64 makaleden 13.046 NAYKH vakası değerlendirilmiş ve ileri fibrozis için, APRI eşik değeri 1 alındığında sensitivitesi %50, spesifitesi %84 saptanmıştır. APRI eşik değeri 1,5 olarak alındığında ise sensitivitesi %18,3, spesifitesi %96,1 saptanmıştır. APRI, FIB-4, BARD skorunun, NAFLD fibrozis skorunun, fibroscan, shear wave elastography (SWE) ve MRE'nin NAFLD vakalarındaki fibrozisin belirlenmesindeki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada en yüksek tanısal doğruluk SWE ve MRE ile elde edilmiştir. SWE'nin sensitivitesi 0.9 ve spesifitesi 0.93 iken MRE'nin sensitivitesi 0.84 ve spesifitesi 0.9 olarak saptanmıştır. Eğri altında kalan alan ise APRI, FIB-4, SWE ve MRE için sırasıyla 0.77, 0.84, 0.95, 0.96 saptanmıştır. ⁷⁰

2.1.9.3. FIB-4

" FIB-4: Yaş × AST (U/L) / [Trombosit (10⁹/L) × ALT^{1/2} (U/L)]" formülü ile hesaplanmaktadır. İlk olarak HIV ve HCV hastaları için geliştirilen bu formülün, HBV ve NAFLD gibi diğer etiyolojilere sekonder fibrozisin belirlenmesinde kulla-

nılabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca FIB-4 skorunun HCC'li hastalarda, hepatektomi sonrası karaciğer fonksiyonları ve genel sağkalım öngörüsünün Child-Pugh skorundan daha iyi olabileceği, hepatektomi yapılan 495 hastanın değerlendirilmesiyle yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.⁷¹

Çok merkezli yapılan ve 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada HCV-HIV koenfeksiyonu nedeniyle takipli 832 hasta karaciğer biyopsileri ile değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada FIB-4 skorunun ileri fibrozisi predikte etmekte, kesme değeri $\leq 1,45$ olarak alındığında sensitivitesi %66,7, spesifitesi %71,2 saptanmıştır. Kesme değeri $< 3,25$ olarak alındığında ise sensitivitesi %23, spesifitesi %96,6 saptanmıştır.⁷²

13046 NAFLD vakasının yer aldığı bir meta-analizde ileri fibrozis için FIB-4 eşik değeri 2,67 alındığında sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %26,6 ve %96,5, eşik değeri 3,25 alındığındaysa da sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %31,8 ve %96 saptanmıştır.⁷⁰

İsveç popülasyonunda, beş yıl içinde iki kez FIB-4 verisi olan 40.729 hasta değerlendirildiğinde; FIB-4'ün 5 yıl içerisinde tekrarlanması, genel popülasyonda ciddi karaciğer hastalığı riski yüksek olan bireylerin tanımlanmasını iyileştirdiği gösterilmiştir.⁷³

Güncel literatür ve klavuzlarca, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak fibrozis değerlendirilmesi için, öncelikle APRI ve FIB-4 testlerinin kullanılması önerilmektedir.^{70 74 75}

2.1.9.4. Fibrotest

Posynard ve ark. tarafından hepatik fibrozis gelişimi ile ilişkilendirilen beş biyokimyasal belirtecin bileşimidir. Alfa-2 makroglobulin, apoprotein A1, haptoglobulin, GGT ve bilirubinden oluşur.⁷⁶

29 çalışmadan HBV nedeniyle takipli 4248 vakanın değerlendirildiği bir meta analizde, eşik değeri 0.48 alındığında, Fibrotest'in önemli fibrozis için sensitivitesi, spesifitesi ve ROC eğrisi altında kalan alanı sırasıyla %61, %80, %87 olarak saptanmıştır. Eşik değeri 0.74 alındığında ise siroz için sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %62 ve %91 olarak saptanmıştır.⁷⁷

Fibrotest'in içerdığı biyokimyasal belirteçlerin spesifik olmadığı ve bu nedenle vücuttaki başka olaylardan etkilenebileceği unutulmamalıdır. İnflamasyon, Gilbert sendromu, hemoliz ve biliyer patoloji gibi durumlarda test etkilenebilmektedir. Ayrıca kısıtlılıkları arasında maliyeti, steatozu ayırt edememesi ve ara fibrozis evrelerini ayırt edememesi sayılabilir. ⁷⁸

2.1.9.5. Fibrometer

Fibrometer, trombosit sayısı, AST, protrombin zamanı, alfa-2 makroglobulin, hyaluronat, üre ve yaş parametrelerini içeren bir algoritmadır. ⁷⁹

HCV nedeniyle takip edilen 760 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada, eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında Fibrometer'in APRI ile benzer, Forns'tan daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada önemli fibrozisin belirlenmesi için Fibrometer'in kesme değeri 0,61 alındığında, %80 tanı doğruluğu sağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca önemli fibrozisin belirlenmesinde tek başına Fibrometer'in kullanımı ve Fibrometer ile Forns veya APRI'nin kombinasyonu değerlendirilmiş, benzer sonuçlar elde edilmiştir. ⁸⁰

2.1.9.6. Forn Skoru:

Hasta yaşı trombosit sayısı, total kolesterol ve GGT parametrelerinden oluşur. FibroScan ile hepatik fibrozisin değerlendirildiği kronik hepatit C'li 63 ve kronik hepatit B'li 26 hastanın bulunduğu bir çalışmada, kesme değeri 7,11 alındığında Forn skorunun sensitivitesi %100, spesifitesi %94 olarak saptanmıştır. ⁸¹ Türkiye popülasyonunda 150 kronik hepatit C'li hastanın dahil edildiği bir çalışmada Forns skoru, APRI skoru ve FIB-4'ün anlamlı fibrozisi öngörmek için ROC eğrilerinin altındaki alanlar sırasıyla 0,795, 0,774 ve 0,764 saptanmıştır. ⁸²

2.1.9.7. Hyaluronik asit

Ekstrasellüler matriksin bir bileşeni olan hyaluronik asitin üretimi inflamasyon ile artmakta ve sonrasında karaciğer endotel hücreleri tarafından yıkılmaktadır. Hyaluronik asit miktarının artışı inflamasyon ve karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir. ⁸³

57 alkolik siroz, 30 non-alkolik siroz, 22 toksik hepatit tanılı hastanın ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada, tüm karaciğer hastalıklarında serum hyaluronik asit konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma grubunda en yüksek hyaluronik asit düzeyleri alkolik sirozlu hastalardan elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hyaluronik asit düzeyinin Child-Pugh skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği de gösterilmiştir.⁸⁴

2.1.9.8. Hepaskor testi

Yaş, cinsiyet, bilirubin, GGT, hyaluronik asit ve alfa 2 makroglobulin değerleri ile hesaplanır.

İki Hepaskor testi olan 346 kronik hepatit C tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada başlangıç Hepaskor'u 0,75'ten büyük olanların HCC, ölüm ve/veya dekompanzasyon gelişme oranı daha yüksek saptanmıştır.⁸⁵ 73 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kesme değeri 0,9974 alındığında ileri fibrozisi belirlemede hepaskorun sensitivitesi %79,2 spesifitesi %73,5 olarak saptanmıştır.⁸⁶

2.1.10. Tedavi ve Prognoz

Kronik karaciğer hastalığının etiyolojisi, tedavinin belirlenmesi ve hastalık prognozunda oldukça önemlidir. Kronik karaciğer hastalığı gelişimini engelleyen, yavaşlatan ve hatta geriye döndüren birçok yeni tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin çoğu etiyolojiye spesifiktir. Örneğin viral hepatitlerde uzun süreli kombinasyon tedavileri kullanılırken, toksik veya ilaç ilişkili hepatitte etken maruziyetinin önlenmesi yeterli olabilmektedir.

Son yirmi yılda geliştirilen direkt etkili antiviraller, çoğu hastada kronik HCV enfeksiyonunu tedavi edilebilir hale getirerek, %95'in üzerinde sürekli bir virolojik yanıt sunmuştur.⁸⁷ Aksine, kronik HBV enfeksiyonunu tedavi etmek ise son derece zordur. Onaylanmış anti-HBV rejimleri alan kronik hepatit B'li hastaların %20'sinden daha azında HBV yüzey antijeni kaybına ulaşabilmektedir. Çift kör randomize yapılan bir çalışmada ilk basamak tedavide tenofovir disoproksil fumarat kullanan HBV'li 348 hasta tedavi başlangıcındaki ve 240.

haftadaki karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre hastaların 304'ünde (%87) histolojik iyileşme görülürken, 176 'sında (%51) fibroziste gerileme saptanmıştır.⁸⁸ Ancak, non-alkolik steatohepatit için ise pioglitazon, E vitamini gibi preparatların yararı gösterilse de elde edilen sonuçlar yüz güldürücü olmaktan uzaktır. Bu nedenle yaşam tarzı değişimi halen tedavinin temelidir.

Siroz gelişimi durumunda ise, etiyojiden bağımsız olarak tedavi algoritmaları, komplikasyon gelişimini önlemek ve komplikasyonların tedavi edilmesi üzerine kurulmuştur. Literatürde fibrozisin geri döndürebileceğine dair umut vaat edici yayınlar olmakla birlikte, rutin kullanımda direkt fibrozis tedavisine yönelik bir ajan yoktur. Retrospektif 74 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, MELD skoru 21 ve üzerinde olan dekompanze karaciğer sirozu tanılı hastalarda median sağkalım 6 aydan kısa saptanmıştır.⁸⁹ 23.797 hasta içeren 118 çalışmalık bir meta-analizde ise kompanze karaciğer sirozlu hastalarda median sağkalım 12 yıldan uzun bulunmuştur.⁹⁰

2.2. Helikobakter Pylori

2.2.1. Tanım ve Mikrobiyoloji

H. pylori gram negatif boyanan, spiral şekilli, uzun çapı 3,5 mikron, kısa çapı 0,5 mikron, mikroaerofilik ve hareketli bir bakteridir.⁹¹ Hareketini unipolar flagellası sayesinde sağlar. Üreaz, oksidaz ve katalaz pozitifdir. Üreaz enzimi sayesinde midedeki üreyi hidrolize ederek amonyağa çevirir ve mide asiditesini nötralize eder.⁹² Böylelikle midenin düşük pH'li ortamında yaşamını sürdürebilir.

H. pylori oda sıcaklığında canlılığını kısa sürede kaybeder ve kuruluğa duyarlıdır. Bu nedenle mide biyopsisi materyalinin gliserol içeren taşıma ortamı ile hem transportu sağlanır hem de canlılık süresi uzatılır. Ayrıca hipertonic glukoz ve serum fizyolojinin taşıma için kullanılabileceğine dair yayınlar da mevcuttur.⁹³

Besiyeri olarak at kanı veya koyun kanı ile zenginleştirilmiş beyin-kalp infüzyon agar, çikolata agar, Columbia agar, Brucella agar kullanılabilir. 37 °C ve %5 oksijen içeren bir ortamda 3-7 gün içinde üreme görülebilir. Gastrik biyopsi

örneklerinden alınan *H. pylori* kültürü, optimal koşullar altında gerçekleştirildiğinde, %90'ın üzerinde bir duyarlılığa ve %100'lük bir özgüllüğe sahiptir.⁹⁴

H. pylori uygun olmayan koşullarda kokkoid forma dönüşebilir. Bu form daha dirençlidir ve bakterinin konak dışında içme suyu, gıda ve dışkıda yaşayabilmesini sağlar. Kokkoid formdayken bakteri metabolizması aktiftir ancak in vitro kültürde üretilmez.⁹⁵ Virulansı düşük olmakla birlikte kokkoid formda da bakterinin enfeksiyon yapabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.⁹⁶ Vücut esas olarak kokkoid formları ile enfekte olur, çünkü bakteri bu formda ortamda uzun süre kalabilir. Ayrıca kokkoid formlar, mide mikrobiyotası tarafından salgılanan autoinducer-2 gibi maddeler ile uyarıldığında, mukoza zarını kolonize eden, biyofilmler oluşturan ve hastalıkların gelişimine katkıda bulunan hareketli spiral formlara dönüşür.^{97 98 99}

2.2.2. Tarihçe

Her ne kadar *H. pylori*'nin tanımlanması ve araştırılması yakın tarihin bir parçası olsa da *H. pylori*'nin, insanın Afrika'dan Dünya'ya yayılmasının öncesinde midede kolonize olduğu ve günümüzdeki *H. pylori* suşlarının 60.000 yıl önce ortak bir atasının olduğu genomik çalışmalarla gösterilmiştir.^{100,101} İnsan farkında olmasa da insanın tarihteki yolculuğuna refakat eden bu mikroorganizma ile ilgili ilk yayınlar 1800'lü yıllarda yapılmıştır. 1875 yılında G. Bottcher ve M. Lütke ulseratif lezyonların çevresinde bakteriyel kolonizasyonu göstermiş, 1893 yılındaysa G. Bizzozero köpeklerin mide parietal hücreleri içerisinde spiral şekilli mikroorganizmaları göstermiştir.^{102,103} 1930'larda ABD'de mide karsinomalı hastaların otopsileri değerlendirilmiş ve örneklerin %43'ünde spiroket bakterisi saptanmıştır. 1975'te Steer ve Colin-Jones bu bakterileri gastrit ile ilişkilendirmiştir ancak kültürde üretememişlerdir.¹⁰⁴ Daha sonra, endoskopik tekniklerin gelişimi ile özellikle gastrik patolojileri olan hastalarda, spiralli bakteri kolonilerinin tanımlandığı mide bölgelerinin daha doğru bir şekilde gözlemlenmesi sağlanmıştır.¹⁰⁵ Robin Warren ve Barry Marshall'ın 1981'de başlattıkları çalışma sonucunda, *H. pylori* ilk olarak Batı Avustralya'da 1983 yılında, 58 gastrik biyopsiden izole edilebilmiş ve kültürde üretilenmiştir.¹⁰⁶ *Campylobacterium jejuni*

juni ile olan benzerliği nedeniyle campylobacter pylori olarak isimlendirilmiştir. Sonrasında ise ‘Campylobacter’ cinsinden çıkarılıp ‘Helicobacter’ isimli yeni bir cinse dahil edilmiştir. ¹⁰⁷ Yine Marshall tarafından yayınlanan bir çalışma ile de bu bakterinin gastrik hasara neden olduğu kanıtlanmıştır. ¹⁰⁸ Daha sonrasında, H. pylori enfeksiyonunun, gastrit, gastroduodenal ülser, mide kanseri ve son olarak da MALT lenfoması gibi mide patolojileri ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu arada 1990-2000 yıllarında birçok helikobakter suşu keşfedilmiştir. ¹⁰⁹ Robin Warren ve Barry Marshall tıp literatürüne yaptıkları bu katkı ile 2005 yılında Nobel tıp dln almışlardır.

2.2.3. *Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri*

Dünya nüfusunun %60 kadarının H. pylori ile enfekte olduğu düşünülmektedir. H. pylori sıklıkla çocukluk çağında edinilen ve yaşam boyu devam eden yaygın bir enfeksiyon olmakla birlikte, yapılan çalışmalarla prevalansının coğrafik farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. ¹¹⁰ Ayrıca etnik köken, genetik, yaş ve sosyoekonomik durumun H. pylori prevalansı ile ilişkisi de bilinmektedir.

alışmalar göstermiştir ki, ülkenin gelişmişlik düzeyi ile H. pylori prevalansı arasında ters orantı bulunmaktadır. 21. yy’da gelişmiş ülkelerde H. pylori prevalansı düşmekte iken, gelişmekte olan ülkelerdeyse platoya ulaşmıştır. 1970 ile 2016 yılları arasında, 62 ülkeden yayınlanmış ve 531.880 bireyi içeren çalışmaların meta analizinde en yüksek H. pylori prevalansı %79,1 ile Afrika’da saptanmıştır. Afrika’yı %63,4 ile Latin Amerika ve Karayipler izlemektedir. En düşük prevalans oranları ise %37,1 ile Kuzey Amerika ve %24,4 ile Okyanusya’da saptanmıştır. ¹¹¹ 2010 ile 2017 yılları arasında yapılan çalışmaların derlendiği ve 410.879 bireyi içeren başka bir meta-analizde ise genel H. pylori prevalansı %44,3 saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerdeki prevalans %50,8 iken gelişmiş ülkelerdeki prevalans %34,7 olarak saptanmıştır. ¹¹² Bu meta-analizde H. pylori’nin genel insidansının daha düşük saptanması, analize pediatrik yaş grubundan alınan prevalans verilerinin daha fazla dahil edilmiş olması ile açıklanmaktadır.

ABD’de endoskopi eşliğinde mide biyopsisi alınan 487.587 bireyin dahil edildiği bir çalışmada, gelir seviyesi ve niversite eğitimi düzeyi arttıkça H. pylori

enfeksiyonu oranının düştüğü gösterilmiştir. Çin’de yapılan bir çalışmada ise %75’e %50 olmak üzere, kırsal populasyondaki H. pylori prevalansının kentsel popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. ¹¹³

Avrupa’nın 19 ülkesinden 52 çalışmanın dahil edildiği bir derlemeye göre Kuzey Avrupa’da H. pylori prevalansı, Doğu ve Güney Avrupa’ya göre daha düşüktür. Portekiz ve Polonya’da H. pylori insidansı %84 olarak rapor edilmiştir. ¹¹⁴ Türkiye’deki en kapsamlı prevalans çalışması 2003 yılında yapılan ve 5.549 kişinin tamamladığı TURHEP çalışmasıdır. Bu çalışmada Türkiye geneli prevalans %82,5 saptanmıştır. Bu çalışmada prevalans erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. %86 ile en yüksek prevalansa sahip yaş grubu ise 30-39 yaş grubu olmuştur. En yüksek prevalansa sahip bölge %88 ile Doğu Anadolu Bölgesi olup, en düşük prevalansa sahip bölge ise %79 ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi olmuştur. ¹¹⁵

İsveç’te 300 tek ve çift yumurta ikizini içeren pediatrik bir grup ile yapılan çalışmada, ayrı ortamlarda yetiştirilen ve ortak bir çevreye sahip olmayan mono-zigotik ikizlerde sosyoekonomik durum kötüleştikçe H. pylori enfeksiyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma ile ayrı evlerde yaşayan monozigotik ikizlerde, yine ayrı evlerde yaşayan dizigotik ikizlere göre H. pylori enfeksiyonunun daha fazla olduğu gösterildi ve sosyoekonomik düzeyin yanı sıra genetik özelliklerin de önemi gösterilmiş oldu. ¹¹⁶ Yine bir başka çalışmada, 124 çift ayrı yetiştirilen ikizin H. pylori enfeksiyonu açısından uyum oranı değerlendirilmiş ve mono-zigotlarda %82, dizigotiklerde %66 saptanmıştır. ¹¹⁷

Etnik kökenin H. pylori prevalansına olan etkisinin araştırıldığı ve birçok etnisiteyi barındıran Rotherdam’da yapılarak 2013’te yayınlanan bir çalışmada, serumda H. pylori IgG’si ve sitotoksin ilişkili gen A (cag-A) proteini bakılan 6.837 hamile kadının verileri incelendiğinde H. pylori prevalansı %46 saptanmıştır. Hollandalı kadınlar arasında prevalans %24 iken, Hollandalı olmayan kadınlar arasındaki prevalans %64 saptanmıştır. En yüksek prevalans %92 ile Tunus kökenli kadın göçmenlerde saptanırken, Türk kadınlarda saptanan prevalans ise %81’dir. ¹¹⁸

H. pylori'nin bulaş yolları halen tartışmalıdır. Tek konağının insan olduğu düşünülen H. pylori'nin ana bulaş yolunun direkt insandan insana bulaş olduğu düşünülmektedir. Bulaş direkt tükürük veya dışkı teması ile olabileceği gibi, bunlarla kirletilmiş gıda ve su ile de olabilir. İyatrojenik olarak endoskoplar gibi medikal cihazlarla da bulaş olabilmektedir.^{119 120} Dental plaklarda gösterilen kolonizasyonun, endojen enfeksiyonlara neden olabileceği gibi, öpüşme ile oral-oral bulaşa da neden olabileceği düşünülmektedir.¹²¹ Ayrıca H. pylori'nin böcekler tarafından taşındığını ve bulaşta böceklerin rolünün olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır.^{122 123}

2.2.4. Patogenez:

H. pylori'nin patogenezini üç aşama ile tanımlanabilir. İlk aşama mikroorganizmanın mide mukozasına girişi, tutunması ve kolonizasyonudur. İkinci aşama insan bağışıklık sisteminden kaçınması ya da bağışıklık sistemini etkisiz hale getirmesidir. Son aşama ise çoğalma, doku hasarı ve yeni bir konakçıya bulaşmasıdır.^{124,125}

Konak midesine ulaştığında H. pylori üreaz aktivitesi ile asidik ortamı nötralize eder. Flagella aracılı motilite ile mide epitel hücrelerine doğru hareket eder. Konak hücre reseptörleri ve bakteriyel adhezinler arasındaki etkileşim ile başarılı kolonizasyon gerçekleşir. Sonrasında salgıladığı toksinler ile doku hasarına neden olur. Buna yanıt olarak mide epitel tabakası kemokinler salgılayarak konak bağışıklık sistemini harekete geçirir. Sonuç olarak bu durum gastrit ve ülser gibi patolojilere neden olur.

Üreaz, üreyi karbondioksit ve amonyağa parçalar ve amonyak ile su birleştiğinde hızla amonyum hidroksit üretilir. Böylelikle bakteri mikroçevresi nötralize edilmiş olur.¹²⁶ H. pylori, flagellası sayesinde mide mukozasının epitel tabakasından, pH'nin nötre yakın olduğu bazal tabakaya doğru hareket eder. Birçok çalışma ile motilite ve kemotaksisi azaltan mutasyonların daha düşük kolonizasyona neden olduğu gösterilmiştir.^{127,128} Yüksek motiliteli H. pylori ile enfeksiyonda ise, daha fazla inflamatuvar yanıt ve bakteri yoğunluğu olduğu gösterilmiştir.¹²⁹

Musinaz ile mukus tabakasını inceltebilmekte, fosfolipaz A2 ve C ile de membran geçirgenliğini arttırabilmektedir. Antioksidan özellik gösteren katalaz enzimi ile immun sistem tarafından üretilen serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisinden korunmaktadır.¹³⁰

Nötrofil aktive edici protein A, ısı şok proteini 60, kan grubu antijeni bağlayıcı adezin (BabA, BabB) ve sialik asit bağlayıcı adezin gibi tanımlanmış proteinlerin, H.pylori'nin hücrelere tutunmasında etkili olduğu gösterilmiştir.⁹²

H. pylori, CagA varlığına ya da yokluğuna göre CagA negatif ve CagA pozitif suşlar olarak iki ana gruba ayrılabilir.¹³¹ CagA proteini, direkt olarak akut gastrit, ülser ve mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Batı toplumlarında prevalansı %60 civarındayken, Doğu toplumlarında prevalansı %90'ı bulmaktadır.⁹² Doğu toplumlarında saptanan CagA'nın hücre iskeletinde değişikliğe daha fazla neden olarak, mide kanseri ile daha fazla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.¹³² Farklı populasyonlardaki CagA genotipleri ile gastrointestinal hastalıklar arasındaki ilişkiler farklılık göstermekte ve çalışmalara konu olmaktadır.^{133,134}

Vakuolize edici sitotoksin A (VacA) proteini bir diğer majör virülans faktörüdür. Memeli hücrelerinde vakuolizasyona neden olan bu proteini kodlayan gen bölgesinin farklı allelleri vardır. Bu alleller farklı gastrointestinal hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.^{135 136} VacA kodlayan gen bölgesi tüm H. pylori suşlarında bulunmaktadır. Ancak bu gen bölgesi, suşların yaklaşık %50'sinde aktif değildir. Sekrete edilen VacA toksini konak membranına yerleşip, anyon kanal özelliği sayesinde konak hücre sitoplazmasından bikarbonat ve organik anyon salınmasını sağlar. Böylelikle bakteri metabolizması desteklenir ve bakterinin kolonizasyonuna katkı sağlanır.¹³⁷ Ayrıca konakçıdan IL-8 salınımını uyarak inflamasyona katkı sağlayabilir.¹³⁸

2.2.5. Klinik

H. pylori enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi, gastritten kansere birçok farklı kliniğe neden olabilir. Gastrit, gastrik ülser ve gastrointestinal maligniteler ile olan ilişkisi açık şekilde ortaya konulan H. pylori enfeksiyonunun, gastrointestinal sistem dışı belirtileri de çalışmalarla gösterilmektedir.

2.2.5.1. Gastrit

“Gastrit” terimi her ne kadar dispeptik semptomları açıklamak ya da endoskopist tarafından görülen anormal mide mukozasını tanımlamak için kullanılsa da, aslında mide mukozasındaki hasara eşlik eden inflamasyondur ve histopatolojik kanıt gerektirir.¹³⁹ Histolojik olarak nötrofil infiltrasyonu ile karakterize olan akut gastrit tedavi edilmediğinde, histolojik olarak mononükleer hücrelerin (lenfosit, makrofaj, plazma hücreleri) infiltrasyonu ile karakterize olan kronik gastrite dönüşür.¹⁴⁰

H. pylori, gastrit ile ilişkili en yaygın enfeksiyöz etiyolojidir. İlk olarak, sağlıklı gönüllülere mikroorganizmaların yutturulması sonrası yapılan mide biyopsileri ile *H. pylori*’nin akut gastrite sebep olduğu gösterilmiştir.^{141,142} Akut *H. pylori* enfeksiyonu sıklıkla asemptomatiktir ya da spesifik olmayan belirtiler ve hafif bir klinik ile giden bir tabloya neden olur. Çoğu zaman enfekte olan kişi sağlık kuruluşu başvurusu gereği duymaz. Başvurusunda da spesifik olmayan belirtileri nedeniyle gastroözefageal reflü hastalığı ve dispepsi ile sıklıkla karışır.¹⁴³

Uygun antibiyoterapi almayan akut *H. pylori* gastritli hastaların çoğunda kronik gastrit gelişir. Kronik gastrit gelişim yerlerine göre; pangastrit, antral predominant gastrit ve korpus predominant gastrit olmak üzere üçe ayrılır. Sıklıkla pangastrit görülür ve klinik sıklıkla hafif seyreder. Az sayıda vakada görülen korpus predominant gastritte parietal hücreler hasarlanır ve asit sekresyonu azalır. Mukozal atrofi ve intestinal metaplazi gelişir. Bu tip gastritte ülser ve malignite riski artmıştır.^{144,145}

Antral predominant gastrit normal ya da artmış mide asit sekresyonu ile karakterize olup duodenal ülser gelişiminden sorumludur.¹⁴⁶ Persiste eden inflamasyon hipoklorhidri veya aklorhidri ile gastrik atrofiye neden olabilir.¹⁴⁷ Bu değişimler bakterinin korpusa yayılmasını kolaylaştırarak intestinal metaplazi ve ardından intestinal tip mide kanserine neden olabilir.¹⁴⁸ *H. pylori* gastriti yaygın bir antral gastrit olarak başlar ve kronikleştikçe korpusa yayılır.

2.2.5.2. Peptik ülser

Peptik ülser hastalığı, pepsin ve gastrik asit salınımına sekonder olarak oluşan ve submukozaya ulaşan hasar ile karakterize bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Genellikle mide ve proksimal duodeumda olmak üzere, daha az sıklıkta distal duodenum, distal özegafagus ve Meckel divertikülünde görülebilir.

H. pylori enfeksiyonu ve non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı birbirinden bağımsız olarak peptik ülser hastalığı gelişimi ve ülser kanaması gelişme riskini artırır. H. pylori enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımı arasında peptik ülser gelişimi ve kanaması açısından sinerji vardır.¹⁴⁹ H. pylori'nin peptik ülser hastalığının majör nedeni olduğunun nihai kanıtı, enfeksiyonun eradike olması sonrası peptik ülserlerin tedavi olmasıdır.^{150,151} Duodenal ülserli hastaların çoğunda (%95) H. pylori enfeksiyonu saptanmasına rağmen, H. pylori enfeksiyonu olan hastaların sadece küçük bir kısmında (%10-15) peptik ülser hastalığı gelişir.¹⁵²

Peptik ülser hastalarının %70 kadarı asemptomatiktir ve ülser ilişkili bir komplikasyonun belirtisi oluşana kadar sessiz kalır.¹⁵³ Geri kalan hastalarda ise epigastrik bölgede ağrı, yanma, bulantı, kusma ve iştah kaybı görülebilir. Kliniğin ilerlemesiyle peptik ülser hastalığına sekonder olarak kanama, perforasyon, striktür ve penetrasyon gibi komplikasyonlar görülebilir.

2.2.5.3. Gastrik MALT lenfoma

MALT lenfoma mukoza ilişkili lenfoid dokudan gelişen düşük dereceli bir lenfomadır. MALT lenfoma, tüm B hücreli lenfomaların %5-8'ini oluşturan en yaygın marjinal zon lenfoma tipidir.¹⁵⁴ MALT lenfomanın mide, akciğer, tiroid bezi, deri, göz ve tükürük bezi olmak üzere çeşitli bölgelerde meydana geldiği bildirilmiş ve tüm MALT lenfomaların %50-70'i midede saptanmıştır.¹⁵⁵

Klinikte karın ağrısı, bulantı, kusma, hematemez, göstroözefageal reflü, ve dispepsi gibi bulgular olabilir.¹⁵⁶ Nadir olarak ateş, kilo kaybı ve terleme gibi sistemik semptomlar görülebilir.

Helicobacter pylori enfeksiyonunun gastrik MALT lenfoma gelişimi ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir.^{157,158} Sağlıklı midede lenf dokusu yoktur. H.

pylori enfeksiyonunun oluşturduğu yanıt ile midede lenfoid folliküller oluşmaktadır.¹⁵⁹ Oluşan bu lenfoid doku hücrelerinin lenfoma öncüsü olduğu düşünülmektedir. Ancak her H. pylori enfeksiyonu olan hastada lenfoma gelişmemektedir. Bundan dolayı lenfoma gelişmesinde çevresel ve genetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir.

Tanı daha çok mide biyopsisi ile konur. Aktif H. pylori immunohistokimya ile gösterilemezse, seroloji, dışkıda antijen testi ve üre nefes testi ile H. pylori dışlanmalıdır. Evreleme amacıyla mideden, gastroözefageal bileşkeden ve duodenumdan çok sayıda biyopsi alınması önerilmektedir. Endoskopik ultrasonografi mide duvar kalınlığı ve lokal lenf nodlarının belirlenmesi için yapılmalıdır.¹⁶⁰ Çoğunlukla Lugano gastrointestinal sistem evreleme sistemi kullanılmakla birlikte, prognoz için MALT lenfoma prognoz indeksi de kullanılabilir.¹⁶¹

H. pylori eradikasyon tedavisi, evreden bağımsız olarak mide MALT lenfomalı tüm hastalara verilmelidir. H. pylori saptanan lokalize mide MALT lenfoması, H. pylori eradikasyonuna çoğunlukla iyi yanıt verir. Sistemik mide MALT lenfomasında ise H. pylori eradikasyonu yanı sıra, kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapi gibi tedavi yöntemleri de gündeme gelmektedir.¹⁶²

2.2.5.4. Gastrik kanser

Gastrik kanser, dünyadaki en yaygın kanser türleri arasında beşinci sırada ve kansere bağlı ölümler arasında üçüncü sırada yer almakta olup, her yıl 700.000'den fazla ölüme neden olmaktadır.¹⁶³ Gastrik kanserlerin %90'ı adenokanserdir.¹⁶⁴ Adenokanser patolojik bulgulara göre intestinal tip ve diffüz tip, anatomik bulgulara göre kardial ve non-kardial yerleşimli tip olarak ayrılabilir. H. pylori daha çok non-kardial yerleşimli ve intestinal tipte adenokanserler ile ilişkilidir.¹⁶⁵ Bir derleme ile 2008'de H. pylorinin 660.000 kanser vakasına neden olduğu ve bunların 650.000'inin kardial dışı gastrik kanser olduğu saptanmıştır.¹⁶⁶

Correa'nın modeline göre, mide kanserinin patogenezi kronik inflamasyonla başlar, bunu kronik atrofik olmayan gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve son olarak gastrik adenokarsinom oluşumu izler.¹⁶⁷ H.

pylori kronik inflamasyona neden olarak gastrik adenokanser oluşum sürecini başlatır.

H. pylori, virölans faktörlerinin toksik etkisi yoluyla gastrik epitel hücrelerinin moleküler yapısı üzerinde doğrudan etki göstererek, hücrel özerkliğe ve malign dönüşüme doğrudan etki edebilir. H. pylori ile enfekte olmuş mide mukozasında mutasyon miktarının arttığı çalışmalarla gösterilmiştir.^{168 169}

H. pylori virölans faktörlerinden biri olan CagA'nın ekspresyonunun, mide kanseri riskini arttırdığı ve bu proteinin patojenitesinin hücrel sinyallerde bozukluğa neden olduğu gösterilmiştir.^{170,171}

H. pylori eradikasyonunun önemli ölçüde gastrik kanser riskini düşürdüğü ve H. pylori eradikasyonunun gastrik kanser önlenmesinde uygun bir strateji olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.^{172 173}

2.2.5.5. Gastrointestinal Sistem Dışı Belirtileri

H. pylori'nin gastrik patolojiler ile olan ilişkisi güçlü bir şekilde ortaya konulsa da sistemik etkileri halen sorgulanmaktadır. Son yıllarda, hematolojik, kardiyovasküler, nörodejeneratif, metabolik ve alerjik bozukluklar dahil olmak üzere H. pylori enfeksiyonunun gastrointestinal sistem dışı belirtileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır.¹¹ H. pylori'nin gastrointestinal sistem dışı ilişkili olduğu durumlar tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: H. pylori'nin gastrointestinal sistem dışı belirtileri

Hematolojik sistem	İmmun trombositopenik purpura ¹³ Demir eksikliği anemisi ¹⁷⁴ B12 vitamini eksikliği ¹⁷⁵
Hepatik tutulum	Transaminaz yüksekliği ¹²
Nörolojik tutulum	İskemik inme ¹⁷⁶ Alzheimer hastalığı ¹⁷⁷ Parkinson hastalığı ¹⁷⁸ Migren tipi baş ağrısı ¹⁷⁹
Kardiyopulmoner sistem	Koroner arter hastalığı ¹⁸⁰ Astım (riski azaltır) ^{181 182}
Dermatolojik sistem	Rosasea ¹⁸³ Kronik spontan ürtiker ¹⁸⁴
Metabolik manifestasyonlar	Tip 2 diyabetes mellitus ¹⁸⁵ Metabolik sendrom ¹⁸⁶ İnsülin direnci ¹⁸⁷
Kas-iskelet sistemi	Fibromiyalji ¹⁸⁸

2.2.6. Tanı yöntemleri

H. pylori enfeksiyonunu saptamak için hem yüksek duyarlılıkta hem de yüksek özgüllükte çeşitli tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Her yöntemin kendi avantaj ve dezavantajları vardır. Bu yöntemlerin seçiminde tanısal testlerin mevcudiyeti, maliyeti, erişilebilirliği, hastaların klinik durumları ve bu durumlarda testlerin duyarlılığı ile özgüllüğü dikkate alınır. Bu testler invaziv ve invaziv olmayan testler olarak iki gruba ayrılabilir. İnvaziv tanı testleri histopatoloji, hızlı üreaz testi, kültür ve moleküler tanı yöntemlerini içerirken; invaziv olmayan tanı testleri arasında üre nefes testi, dışkı antijen testi, serolojik ve moleküler incelemeler yer alır. ¹⁸⁹

2.2.6.1. *İnvaziv olmayan testler*

Endoskopik işlemin maliyeti, erişilebilirliği, ciddi komorbiditesi olan hastalara uygulanamaması gibi kısıtlılıkları olması nedeniyle alternatif olarak invaziv olmayan çeşitli testler geliştirilmiştir.

2.2.6.2. *Serolojik testler*

Hasta serumundan IgG antikorlarının saptanması üzerine geliştirilmiş testlerdir. Hızlı, kolay erişilebilir ve düşük maliyetli testlerdir. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilmektedir. Ancak eradikasyon sonrası kanda antikor seviyeleri uzun süre kalabileceğinden, geçmiş temas ile aktif enfeksiyonu ayırt edemez ve bu nedenle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılması önerilmez.¹¹ Gastroduodenal kanamalardan, proton pompa inhibitörü (PPI) ve antibiyotik kullanımından etkilenmemesi diğer testlere göre avantajıdır.

Serolojik testlerin doğruluğu, ticari kitte kullanılan antijene ve antijen kaynağı olarak kullanılan spesifik *H. pylori* suşlarının prevalansına bağlıdır.¹⁹⁰ *H. pylori*'nin lokal prevalansı, antikor testinin pozitif prediktif değerini etkilemektedir. *H. pylori* prevalansının düşük olduğu toplumlarda serolojik testlerin yanlış pozitiflik oranı artmaktadır.¹⁹¹

H. pylori saptanmasında ticari olarak kullanılan 29 test kitinin karşılaştırılmasını içeren bir çalışmada, serolojik testler ile %90'ı aşan duyarlılık ve özgüllükte sonuçlar elde edilebilmiştir.¹⁹²

2.2.6.3. *Dışkı Antijen Testi*

Dışkıda *H. pylori* antijeni ilk olarak 1997 yılında başarılı olarak elde edilebilmiştir. Poliklonal veya monoklonal antikorların kullanılarak taze ya da donmuş dışkıda antijenin tespit edilebildiği iki farklı test kiti vardır.¹⁹³ Vaira ve arkadaşlarının poliklonal antikorlara dayalı testleri kullanarak 501 hasta popülasyonu ile yaptıkları çalışmada testin sensitivitesi %84,1 ve spesifitesi %91,8 olarak saptanmıştır.¹⁹⁴ Sensitivite ve spesifitenin artırılmasına yönelik çalışmalarla, monoklonal antikorların kullanıldığı yeni jenerasyon test kitleri geliştirilmiştir. 2.499 hasta içeren 22 çalışmanın meta analizinde monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan testin havuzlanmış sensitivitesi %93, spesifitesi %96 saptanmıştır.¹⁹⁵

Eradikasyon tedavisi sonrası değerlendirmede ya da epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir. ¹⁹⁶ Bazı veriler tedavinin tamamlanmasından sonraki yedinci günde testin yapılmasının eradikasyon için öngörücü olduğunu öne sürse de antibiyotiklerin tamamlanmasından 4 hafta, PPI tedavisinden 2 hafta sonra dışkıda antijen testi yapılması yanlış negatif sonuçları azaltır. Dışkı antijen testi, antibiyotikler, bizmut bileşikleri ve PPI'ların kullanımından etkilenir ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. ^{197,198}

2.2.6.4. Üre nefes testi

Bakterinin üreaz enzimine dayanan bir testtir. Aktif enfeksiyon tespitinde veya tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir. ¹⁹⁹ Hastaya radyoaktif C14 ya da radyoaktif olmayan C13 izotopları ile işaretlenmiş üre oral yoldan verilir. Sonrasında hasta nefesinde işaretlenmiş karbon izotopları araştırılır. Eğer aktif enfeksiyon varsa, bakterinin üreaz enzimi sayesinde üre hidrolize edilir ve işaretli karbon izotopu hastanın nefesinde saptanır. ²⁰⁰

Dışkı antijen testinde olduğu gibi antibiyotik, bizmut ve PPI gibi ilaçlar testin sensitivitesini azaltabilir. Ayrıca mide operasyonu geçiren hastalarda da testin sensitivitesi düşmekle birlikte doğru pozisyonda yapıldığında parsiyel gastrektomili hastalarda da başarılı sonuçlar elde edilebildiği gösterilmiştir. ²⁰¹

Üre nefes testi değerleri ile gastrit, ülser ve malignite arasında ilişki bulunmasına yönelik çalışmalar yapılsa da birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. ^{202,203}

İnvaziv olmayan testlerin tanısal doğruluğunu histolojiyle karşılaştıran, 99 çalışmayı içeren bir derlemede C13 işaretli üre nefes testi, C14 işaretli üre nefes testi, seroloji ve dışkıda antijen testi karşılaştırılmıştır ve bu testlerin sensitivitesi sırasıyla %94, %92, %84 ve %83 saptanmıştır. ²⁰⁴ Asya popölasyonu alınarak yapılan bir meta analizde ise C13 işaretli üre nefes testinin sensitivitesi %97, spesifitesi %96 saptanmıştır. ²⁰⁵

2.2.6.5. İnvaziv testler

Üst gastrointestinal endoskopi ile alınan biyopsi materyalinin değerlendirilmesi esasına dayanan testlerdir.

2.2.6.6. Kültür

H. pylori mideden izole edilerek, özel besiyerlerinde, 37°C sıcaklıkta, %5-10 CO₂ ve %5-10 O₂ içeren ortamlarda üretilebilir.⁹⁴ Bu yöntem sadece aktif enfeksiyonu saptamakla kalmaz, aynı zamanda antibiyotik duyarlılığının saptanmasında da kullanılabilir.²⁰⁶ Ancak H. pylori'nin zor, yavaş ve maliyetli üretilebilmesi, kültürünün rutinde tercih edilmemesine neden olmuştur.^{207,208} Optimum koşullarda duyarlılığı %90'ı aşmaktadır ve spesifitesi %100'dür.⁹⁴

H. pylori izolasyonu için alınabilecek en iyi örnekler endoskopi sırasında alınan örneklerdir. H.pylori'nin multifokal tutulum yapması nedeniyle çoklu biyopsi alınması önerilmektedir. Antrumdan iki, ön ve arka korpustan birer örnek alınması önerilmektedir.²⁰⁹ Ayrıca PPI kullanımı yanlış negatif sonuçlara neden olabileceğinden, bu ilaçların endoskopiden iki hafta önce kesilmesi önerilmektedir.²⁰⁹

2.2.6.7. Histolojik değerlendirme:

Endoskopi ile elde edilen doku materyalinin Giemsa, Warthin-Stray, gümüş, modifiye McMullen gibi boyama yöntemleri ile histolojik olarak değerlendirilmesi sonucu H. pylori tespit edilebilmektedir. Giemsa boyaması basit, yüksek hassasiyetli ve nispeten ucuz olduğu için H. pylori'yi tespit etmede rutin kullanıma daha uygundur.²¹⁰ Hematoksilen-eosin ile bakterinin tespiti yanında inflamasyonun şiddeti de değerlendirilebilir.

Bu yöntem ile H. pylori'nin tespiti yanında dokudaki olası patolojiler de incelenebilmektedir. Histolojik yöntemlerle en erken teşhis 2-3 gün sürmekte ve tespit oranı değerlendirenin uzmanlığına göre değişmektedir.^{211,212}

H. pylori'nin yamalı tutulumu nedeniyle, kültür için materyal alınırken önerildiği gibi, çoklu biyopsi alınması önerilmektedir.²¹³

2.2.6.8. PCR

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak bakterinin tespiti yanında, patojenik genlerin ve antimikrobiyal dirençle ilişkili spesifik mutasyonların karakterizasyonu da sağlanır.²¹⁴ Ayrıca mide materyali dışında kan, tükürük ve dış-

kıda da PCR tabanlı testlerle H. pylori DNA'sı saptanabilmektedir. ^{215,216} Bu teknik PPI kullanımından etkilenmemekte ve 10 kopyadan daha az sayıdaki bakteriyi bile tespit edebilmektedir. ^{217,218}

Dezavantajları arasında; her laboratuvarında uygulanamaması, yüksek maliyeti, tecrübe gerektirmesi ve ölü bakteri DNA parçaları nedeniyle yanlış pozitif sonuç verebilmesi sayılabilir. ^{219,220}

2.2.6.9. Hızlı Üreaz Testi

Biyopsi materyalindeki H. pylori üreaz aktivitesinin tespitine dayalı bir testtir. ²²¹ Mideden alınan materyal, üre ve pH indikatörü besiyerine konulur ve H. pylori'nin üreaz aktivitesi ile ürenin hidrolize edilerek ortamı alkaliye dönmesi beklenir. Ortamın alkaliye dönerek pH indikatöründe renk değişimine neden olması aktif enfeksiyonu göstermektedir.

Testin avantajları arasında basitliği, düşük maliyeti ve kolay uygulanması sayılabilir. ²²² Ancak antibiyotikler, bizmut ve PPI'lar üreaz aktivitesini azaltarak testin duyarlılığını azaltır. ²²³ Ayrıca safra reflüsü ve ülser kanaması gibi durumlarda da testin duyarlılığı düşer. Ek olarak üreaz pozitif H. pylori dışı bakterilerin varlığında yanlış pozitif sonuç elde edilebilir. ²²²

Test kitlerinin tedavi öncesindeki sensitivitesi ve spesifitesi %90'ın üzerindeyken, tedavi sonrası bakteri yoğunluğu düştüğü için sensitivitesi ancak %60 civarındadır. ²²⁴

2.2.7. Tedavi

H. pylori enfeksiyonu saptanan hastalarda eradikasyon tedavisi önerilmektedir. ²²⁵ 40 yılı bulan keşfinden beri H. pylori eradikasyonu için halen ideal bir ilaç yoktur. En iyi H. pylori tedavi yaklaşımı ilk denemede başarılı olmaktır. Böylelikle yeniden tedavi, dirençli suşların gelişmesi ve maliyet artışından kaçınılır. ²²⁶

H.pylori duyarlılık testlerinin yapılmasındaki zorluklar nedeniyle, hastanın daha öncesinde maruz kaldığı antibiyotikler, antibiyotik alerjisi ve bölgesel antibiyotik dirençleri göz önüne alınarak H. pylori tedavi rejimi belirlenir. 2017 Ame-

rican College of Gastroenterology klavuzuna göre eradikasyonda birinci basamak olarak, bizmut içeren ve içermeyen dörtlü tedavi ile klaritromisin içeren üçlü tedavi rejimleri önerilmektedir. ²²⁵ H. pylori tedavisinde yaygın olarak kullanılan rejimler tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: H. pylori tedavisinde kullanılan rejimler ^{213,225}

Tedavi rejimi	İlaç	Günlük doz	Tedavi süresi(gün)
Klaritromisin üçlü tedavi	PPI	2x1	14
	Klaritromisin (500 mg)	2x1	
	Amoksisilin (1 g) veya	2x1	
	metronidazol (500 mg)	3x1	
Bizmutlu dörtlü tedavi	PPI	2x1	10-14
	Bizmut subsitrat (120-300 mg) veya	4x1	
	subsalisilat (300 mg)		
	Tetrasiklin (500 mg)	4x1	
Concominant tedavi	Metronidazol (500 mg)	3x1 veya 4x1	10-14
	PPI	2x1	
	Klaritromisin (500 mg)	2x1	
	Amoksisilin (1 g)	2x1	
Ardışık tedavi	Metronidazol veya tinidazol (500 mg)	2x1	10
	PPI + amoksisilin (1 g) (ilk 5 gün)	2x1	
	PPI + klaritromisin (500 mg) + metronidazol veya tinidazol (500 mg) (sonraki 5 gün)	2x1	
Hibrid tedavi	PPI + Amoksisilin (1 g) (ilk 7 gün)	2x1	14
	PPI + amoksisilin (1 g) + klaritromisin (500 mg) + metronidazol veya tinidazol (500 mg) (sonraki 7 gün)	2x1	
Levofloksasin üçlü tedavi	PPI	2x1	14
	Levofloksasin (500 mg)	1x1	
	Amoksisilin (750 mg)	3x1	
Rifabutin üçlü tedavi	PPI	2x1	14
	Rifabutin (300 mg)	1x1	
	Amoksisilin (750 mg)	3x1	

Üçlü eradikasyon tedavisi PPI, klaritromisin, amoksisilin veya PPI, klaritromisin, metronidazol şeklindedir. Ancak bu tedavi rejiminin klaritromisin direncinin %15'in altında olduğu bölgelerde ve öncesinde makrolid maruziyeti olmayan hastalarda kullanılması önerilmektedir.²²⁵ Ayrıca penisilin alerjisi olan hastalarda amoksisilin yerine metronidazol içeren rejim kullanılmalıdır. Bu tedavi rejimi ile eradikasyon oranları en başta %85'in üzerindeyken, zamanla eradikasyon oranları kabul edilemez seviyelere düşmüştür. Bunun sonucunda ardışık ve concominant tedavi rejimlerine geçilmiştir.

Türkiye'de uygulanan üçlü tedavi rejiminin etkinliğinin araştırıldığı, 1996-2005 yılları arasında yayınlanmış 3.637 hastayı içeren 94 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede genel eradikasyon oranı %68,8 olarak saptanmıştır. H. pylori eradikasyon oranının yıllar geçtikçe düşmekte olduğu gösterilmiştir.²²⁷ Yine 2004 ile 2013 arasında Türkiye'den yayınlanmış 3.715 hastayı içeren 45 çalışmanın analizinde ise standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranı %57-60 olarak saptanmıştır.²²⁸ Eradikasyon oranlarındaki bu düşüş artan antibiyotik direnci ile ilişkilidir. Türkiye'den 77 hastanın dahil edildiği bir çalışmada klaritromisin dirençli suş oranı %55 olarak saptanmıştır.²²⁹

Klaritromisin direncinin arttığı bölgelerde bizmut içeren dörtlü tedavi veya PPI, klaritromisin, amoksisilin ve metronidazolden oluşan concominant tedavi rejimi önerilmektedir.¹¹ Ancak klaritromisinin yanında metronidazol direncinin de eşlik ettiği bölgelerde concominant tedavi rejiminin etkinliği azalmaktadır. Klaritromisin ve metronidazol ikili direncinin yüksek olduğu bölgelerde bizmut, tetrasiklin, PPI ve metronidazolden oluşan dörtlü tedavi rejimi önerilmektedir. Eğer bizmut yoksa levofloksasin, rifabutin ve yüksek doz ikili (PPI+amoksisilin) tedavi önerilmektedir.^{230 231 232}

Günde iki kez uygulanan Bizmut içeren dörtlü rejimin 10 ve 14 günlük tedavi sonucu verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada eradikasyon oranları (sırasıyla %92,6 ve %91,6) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.²³³ Ancak, özellikle metronidazol direncinin yüksek olduğu bölgelerde, direncin aşılabilmesi için, tedavi süresinin 14 güne uzatılması önerilmektedir.^{11,234}

65 ülkeden 66.142 izolatu içeren 178 çalışmanın meta analizine göre, klaritromisin, metronidazol ve levofloksasinin primer ve sekonder direnç oranları %15'in üzerindedir. Ancak direnç oranları bölgesel farklılıklar göstermektedir. Yapılan meta-analize göre, Avrupa'da primer direnç oranı levofloksasin için %11 iken, klaritromisin için %18'dir. Amerika'da ise primer direnç oranı klaritromisin için %10 iken, levofloksasin için %15'tir.²³⁵ Türkiye'de yapılan ve 98 H. pylori izolatının değerlendirildiği bir çalışmada ise, tüm suşların tetrasiklin ve amoksisiline duyarlı olduğu, ancak klaritromisine % 36.7, metronidazole 35.5 ve levofloksasine %29,5 dirençli olduğu gösterilmiştir.²³⁶

Maastricht V klavuzuna göre ilk basamak tedavi olarak klaritromisin içeren üçlü tedavi ya da bizmut içeren dörtlü tedavi uygulanması önerilmektedir. Tedavi başarısızlığı durumunda ikinci basamak tedavi rejimi olarak, bizmut içeren dörtlü tedavi (eğer ilk basamak tedavi olarak klaritromisin içeren rejim kullanıldıysa) veya levofloksasin içeren tedavi rejimleri önerilmektedir. İkinci basamak tedavi sonucunda eradikasyon sağlanamazsa, genotip direncinin moleküler tayini ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir.¹¹

PPI mide pH'sini yükselterek H. pylori'yi replikatif formda tutar ve antibiyotiklerin etkisini artırır. Yapılan çalışmalarda PPI'nin daha hızlı metabolize edildiği hastalarda eradikasyon oranlarının düştüğü gösterilmiştir.²³⁷ Avrupa ve Kuzey Amerika'da PPI'nin hızlı metabolize olmasına neden olan CYP2C19 polimorfizmi sık görüldüğünden, Maastricht V uzlaşısı raporunda, bu polimorfizminden daha az etkilenen rabeprazol ve esemoprazolun kullanılması önerilmiştir.¹¹

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılan indirekt biyokimyasal tetkiklerden APRI ve FIB-4 skoru hesaplanırken kullanılan AST, ALT ve trombosit değerlerinin H. pylori tarafından etkilendiği gerçeği literatürdeki birçok yayın ile desteklenmiştir. Ancak literatürde H. pylori varlığının APRI ve FIB-4 skorları üzerine olan etkisine dair bir çalışma yoktur. Bu noktada çalışmamız ile literatüre yenilik getirmeyi amaçladık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurusu bulunan, öncesinde tanı koyma, tedavi başlama, tedavi takibi yapılması gibi endikasyonlarla karaciğer ile mide biyopsisi yapılmış hastalar seçilerek oluşturulan ve H. pylori enfeksiyonunun karaciğer indirekt fibrozis testleri üzerine etkisinin araştırılması amacıyla planlanan kesitsel, tanımlayıcı ve metodolojik bir çalışmadır.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak başlanmış olup, çalışmaya katılan tüm hastalardan onam formu alınmıştır. (Tarih:02.06.2021 Onay No:2021/17-07) Bu çalışma Helsinki Bildirisi, İyi Laboratuvar Uygulamalar ve İyi Klinik Uygulamaları'na uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Amaç

Biyokimyasal testlerle karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi sırasında H. pylori enfeksiyonu varlığının bu testler üzerindeki öneminin saptanması ve bunun ışığında klinikte fibrozisin değerlendirilmesinde isabetli karar alınmasının sağlanması hedeflenmiştir.

3.2. Çalışma Protokolü

Ocak 2006-Ocak 2021 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Poliklinikleri'ne başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek, aşağıda belirtilen dahil olma kriterlerindeki süre aralığına uyacak şekilde karaciğer ile mide biyopsisi olan ve karaciğer biyopsisi olduğu tarihte kanda AST, ALT, trombosit değerlerine bakılmış hastalar çalışmaya alındı. Aşağıda belirtilen dışlama kriterleri uygulandıktan sonra kalan hastaların hastane veri sisteminden bakılarak; karaciğer biyopsi yaşı, kan AST, ALT, trombosit değerleri ile patoloji raporunda belirtilen ve fibrozis derecelendirmesinde kullanılan Ishak skoru (0-6) veri olarak kaydedildi. Ayrıca mide patolojisi raporları da değerlendirilerek H. pylori var/yok şeklinde kaydedildi.

Kaydedilen verilerden yaş ve kandan bakılan AST, ALT, trombosit değerleri kullanılarak hastaların karaciğer biyopsisi olduğu tarihteki FIB-4 ve APRI değerleri retrospektif olarak hesaplandı.

3.3. Dahil olma kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olma,
- Karaciğer ve mide biyopsisi yapılmış olması,
- Karaciğer biyopsisi yapıldığı dönemde AST, ALT ve trombosit değerlerine bakılmış olması,
- Karaciğer ile mide biyopsisi arasında 12 ay ve daha az bir süre olması,
- Karaciğer biyopsisinden 12 aydan daha fazla bir süre sonrasında yapılan mide biyopsisinde H. pylori negatifliği saptanması ve bu aralıkta eradikasyon tedavisi almamış olması,
- Karaciğer biyopsisinden 12 aydan daha fazla bir süre öncesinde mide biyopsisi yapılmış olması ve H. pylori pozitifliği saptanıp eradikasyon tedavisi almamış olması.

3.4. Dışlama kriterleri:

- Karaciğer biyopsisinden 12 aydan daha fazla bir süre sonrasında mide biyopsisi yapılmış olması ve H. pylori pozitifliği saptanması,
- Karaciğer biyopsisinden 12 aydan daha fazla bir süre öncesinde mide biyopsisi yapılmış olması ve H. pylori negatifliği saptanması,
- Suboptimal patoloji sonucu
- Yetersiz veri
- Karaciğer allograft biyopsileri
- Malignite tanısı

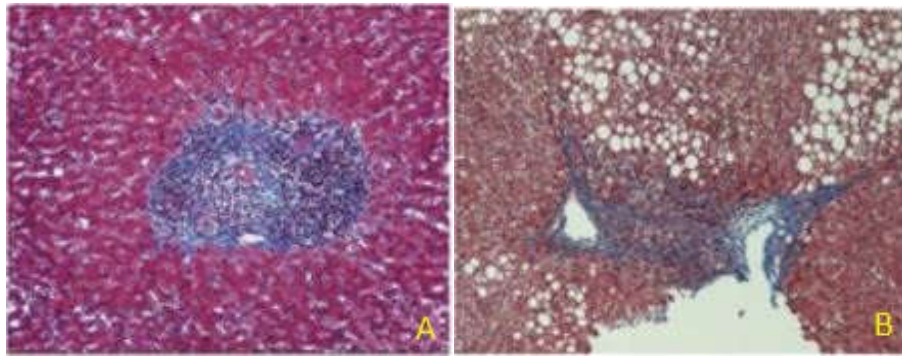
-Bakılacak verileri etkileyebilecek hematolojik hastalıklar (lösemi, myelodisplastik hast. vb.)

3.5.Çalışmada kullanılan test ve ölçekler:

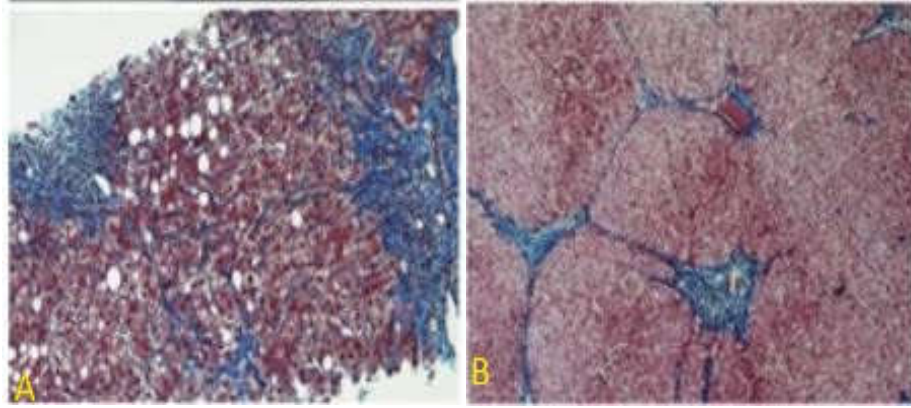
Hepatik fibrozisin histopatolojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan Ishak skoru aşağıda listelenmiştir.

- 0- Normal
- 1- Kısa septalarla birlikte ya da septa olmaksızın bazı portal alanlarda fibrotik genişleme
- 2- Kısa septalarla birlikte ya da septa olmaksızın çoğu portal alanda fibrotik genişleme
- 3- Portal alanların çoğunda fibrotik genişleme ve bazı porto-portal (P-P) köprüleşmeler
- 4- Portal alanlarda fibrotik genişleme, porto-portal(P-P) ve porto-santral (P-S) köprüleşme
- 5- Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-S) ve bazı nodüler
- 6- Siroz, muhtemelen veya kuşkusuz

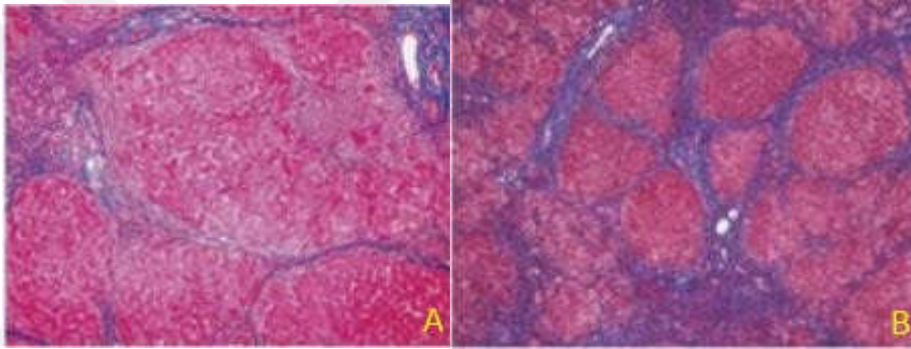
Resim 1, 2 ve 3'te masson trichrome ile boyanan karaciğer dokusu preparatları Ishak skorlama sistemine göre ayrılmıştır.²³⁸



Resim 1: Ishak 1 (A) ve Ishak 2 (B) portal alanda fibrotik genişleme



Resim 2: Ishak 3 (A) ve Ishak 4 (B) köprüleşme fibrozisi



Resim 3: Ishak 5 (A) ve Ishak 6 (B) belirgin köprüleşme ve nodüller

Hepatik fibrozisin indirekt olarak belirlenmesinde kullanılan biyokimyasal belirteçler aşağıda listelenmiştir.

$$\text{FIB-4: Yaş} \times \text{AST (U/L)} / [\text{Trombosit (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT}^{1/2} \text{ (U/L)}]$$

$$\text{APRI: (AST} \div \text{AST normalinin üst limiti)} \div \text{trombosit sayısı} \times 100$$

3.6.İstatistiksel analiz

Verilerin normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım gösteren veriler için ortalama $\pm$ SD ve normal dağılım göstermeyen veriler için medyan (IQR: 25-75. yüzdelik) veya kategorik değişkenler için n (%) kullanılarak sunuldu. Kategorik veriler Pearson ki-kare

testi ve Fisher's Exact testi ile karşılaştırıldı. Sürekli verilerin parametrik olmayan karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi yapıldı. ROC eğrisi analizi, Ishak 4-6 fibrozisi, Ishak 0-3 fibrozisten ve Ishak 2-6 fibrozisi, Ishak 0-1 fibrozisten ayırt etmede APRI ve FIB-4'e uygulandı. Eğri altında kalan alan (AUC), duyarlılık, özgüllük hesaplandı ve %95 güven aralığı ile rapor edildi. Ölçümlerin optimal kesme noktası, maksimum Youden indeksinin değeri olarak belirlendi. Delong ve arkadaşlarının metodu AUC'lerin karşılaştırılması için kullanıldı.²³⁹ İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) ile gerçekleştirildi. 0,05 veya daha küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Ocak 2006 ile Ocak 2021 arasında polikliniğe başvuran 190 hasta, dahil olma ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak yapılan retrospektif incelemede tespit edilmiştir. Bu hastaların 100'ü (%52,6) kadın, 90'ı (%47,4) ise erkektir. Hastaların ortalama yaşı $53,39 \pm 12,68$ yıl (en az 18 yıl, en fazla 82 yıl), medyan yaşı 55 yıldır.

Çalışmaya alınan 190 hastanın 60'ında (%31,6) hipertansiyon, 55'inde (%28,9) diabetes mellitus, 12'sinde (%6,3) hiperlipidemi, 15'inde (%7,9) kronik böbrek hastalığı ve 11'inde (%5,8) koroner arter hastalığı öyküsü tespit edilmiştir.

Hastalar karaciğer biyopsisi patoloji sonuçları ve klinikleri değerlendirilerek fibrozis için 5 etiyolojik gruba ayrılmıştır. Bu gruplar; HBV, HCV, NASH, otoimmün karaciğer hastalığı ve net bir tanı konulamayan (patoloji preparatında nonspesifik bulguların olduğu) hastaların oluşturduğu diğer grubudur. 190 hastanın 66'sı (%34,7) HBV, 25'i (%13,2) HCV, 36'sı (%18,9) NASH, 27'si (%14,2) otoimmün karaciğer hastalığı ve 36'sı (%18,9) diğer grubunda yer almaktadır. Tablo 5'te gösterildiği gibi, H. pylori saptanan ve saptanmayan gruplar arasında etiyolojik olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (HBV $p=0.972$, HCV $p=0.191$, NASH $p=0.071$, Otoimmün karaciğer hastalığı $p=0.055$, diğer $p=0.323$).

190 kişilik hasta grubunun mide biyopsisinin patolojik incelemesinde, 55 (%29) hastada H. pylori tespit edilmemiş, 135 (%71) hastada H. pylori tespit edilmiştir. H. pylori tespit edilebilen 135 hastanın 74'ü (%54,8) kadın iken, 61'i (%45,2) erkektir. H. pylori tespit edilemeyen 55 hastanın ise 26'sı kadın iken (%47,3), 29'u (%52,7) erkektir. H. pylori saptanmayan hastaların yaş ortalaması $54,71 \pm 13,5$ yıl (en az 18 yıl, en fazla 82 yıl), medyan 56 yıldır. H. pylori saptanan hastaların yaş ortalaması $52,89 \pm 12,33$ yıl (en az 18 yıl, en fazla 79 yıl), medyan 54 yıldır. H. pylori saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yaş ($p = 0.204$) ile cinsiyet ($p = 0,345$) açısından anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 5: H. pylori varlığına göre hasta özellikleri

Değişkenler	HP yok (n:55)	HP var (n:135)	p
Yaş, medyan (IQR)	56(49-62)	54(46-62)	0,204
Cinsiyet (K/E), n(%)	26(47,3)/29(52,7)	74(54,8)/61(45,2)	0,345
Komorbidite, n(%)			
Hipertansiyon	18(32,7)	42(31,1)	0,828
DM	18(32,7)	37(27,4)	0,463
Hiperlipidemi	4(7,3)	8(5,9)	0,747
KBY	7(12,7)	8(5,9)	0,139
KAH	2(3,6)	9(6,7)	0,514
Laboratuvar bulg.			
AST, medyan (IQR)	33(24-74)	34(23-54)	0,567
ALT, medyan (IQR)	34(21-99)	34(21-70)	0,819
PLT, medyan (IQR)	210(146-266)	220(160-276)	0,522
INR, medyan (IQR)	1(1-1,1)	1(1-1,1)	0,356
APRI, medyan (IQR)	0,51(0,27-1,07)	0,38(0,23-0,89)	0,251
FIB-4, medyan (IQR)	1,68(1,07-2,82)	1,33(0,91-2,26)	0,103
Tanı, n(%)			
HBV	19(34,5)	47(34,8)	0,972
HCV	10(18,2)	15(11,1)	0,191
Nash	6(10,9)	30(22,2)	0,071
Otoimmün	12(21,8)	15(11,1)	0,055
Diğer	8(14,5)	28(20,7)	0,323

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

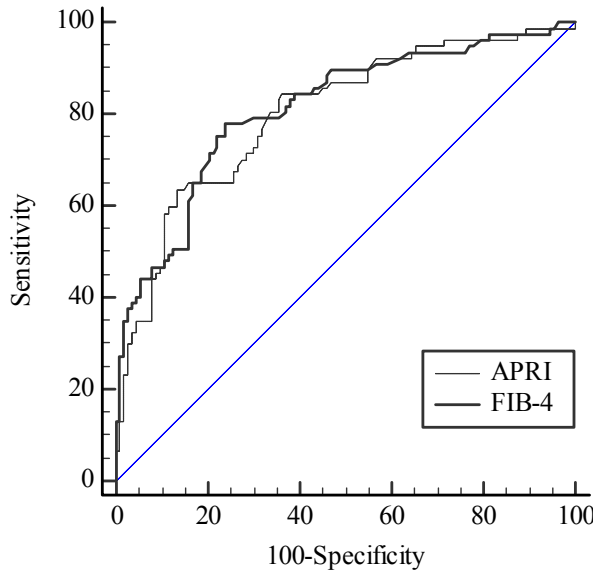
AST'nin H. pylori saptanan hastada medyan değeri 34 (IQR=23-54) iken H. pylori saptanmayan hastalarda medyan değeri 33 (IQR=24-74)'tür. ALT'nin ise H. pylori saptanan hastada medyan değeri 34 (IQR=21-70) iken H. pylori saptanmayan hastalarda medyan değeri 34 (IQR=21-99)'tür. Trombosit sayısının H. pylori saptanan hastada medyan değeri 220 (IQR=160-276) iken H. pylori saptanmayan hastalarda medyan değeri 210 (IQR=146-266)'dur. INR'nin H. pylori saptanan hastada medyan değeri 1 (IQR=1-1,1) iken H. pylori saptanmayan hastalarda medyan değeri 1 (IQR=1-1,1)'dir. Her iki grup arasında AST (p=0,567), ALT (p=0,819), PLT (p=0,522) ve INR (p=0,356) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bu veriler tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 6'da gösterildiği gibi, APRI için kesme değeri 0,61 alındığında, fibrozis skoru 2-6 olanları, fibrozis skoru 0-1 olanlardan ayırt etmede sensitivitesi %63,64, spesifitesi %86,73 saptanmıştır. FIB-4 için kesme değeri 1,44 alındığında, fibrozis skoru 2-6 olanları, fibrozis skoru 0-1 olanlardan ayırt etmekte sensitivitesi %77,92, spesifitesi %76,11 saptanmıştır. APRI ve FIB-4 skorunun fibrozis skoru 2-6 olan hastaları ayırt edici performansı istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,704$).

Tablo 6: APRI ve FIB-4 skorunun fibrozis 2-6 olanları 0-1 olanlara göre ayırt edici performansı

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
APRI	0,800(0,736-0,855)	<0,001	>0,61	63,64	86,73
FIB-4	0,811(0,748-0,864)	<0,001	>1,44	77,92	76,11

Şekil 1: APRI ve FIB-4 için ROC eğrisi (2-6 ve 0-1)



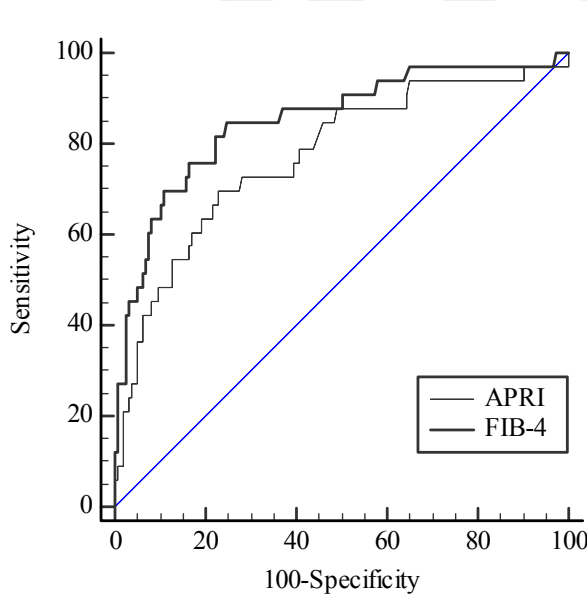
APRI için kesme değeri 0,729 alındığında, fibrozis skoru 4-6 olanları, fibrozis skoru 0-3 olanlardan ayırt etmede sensitivitesi %69,7, spesifitesi %77,07 saptanmıştır. FIB-4 için kesme değeri 1,87 alındığında, fibrozis skoru 4-6 olanları, fibrozis

skoru 0-3 olanlardan ayırt etmekte sensitivitesi %84,85, spesifitesi %75,16 saptanmıştır. FIB-4 skorunun fibrozis skoru 4-6 olan hastaları ayırt edici performansı APRI skoruna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,009$). (Tablo 7)

Tablo 7: APRI ve FIB-4 skorunun fibrozis 4-6 olanları 0-3 olanlara göre ayırt edici performansı

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
APRI	0,773(0,706-0,830)	<0,001	>0,729	69,7	77,07
FIB-4	0,852(0,793-0,899)	<0,001	>1,87	84,85	75,16

Şekil 2: APRI ve FIB-4 için ROC eğrisi (4-6 ve 0-3)



Tablo 8’de gösterildiği gibi, 190 hasta karaciğer biyopsilerindeki Ishak skorlarına göre hafif şiddette fibrozis (F0 ve F1), orta şiddette fibrozis (F2 ve F3) ve ileri fibrozis (F4, F5 ve F6) şeklinde üç gruba ayrıldı. Hasta sayıları sırasıyla 113 (%59,5), 44 (%23,2) ve 33 (%17,3) hasta şeklinde dağılmaktadır.

APRI açısından değerlendirildiğinde; hafif fibrozis ile orta ve ileri fibrozis grupları arasında anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Ancak orta ve ileri fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

FIB-4 açısından değerlendirildiğinde; hafif, orta ve ileri fibrozis grupları arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,001$).

Oluşturulan bu 3 grup ayrı ayrı, *H. pylori*'nin FIB-4 ve APRI üzerine etkisi açısından analiz edilmiş olup anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8: Fibrozis sınıflamasına göre hasta özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n:190)	Fibrozis sınıf 0-1 (n:113)	Fibrozis sınıf 2-3 (n:44)	Fibrozis sınıf 4-6 (n:33)	p
Yaş medyan (IQR)	55(47-62)	53(46-59) ^a	56,5(44,5-62) ^{a, b}	61(51-64) ^b	0,014
Cinsiyet (K/E) n (%)	100(52,6) /90(47,4)	67(59,3) /46(40,7)	20(45,5) /24(54,5)	13(39,4) /20(60,6)	0,073
Komorbidite n (%)					
<i>Hipertansiyon</i>	60(31,6)	37(32,7)	11(25)	12(36,4)	0,522
<i>DM</i>	55(28,9)	31(27,4)	14(31,8)	10(30,3)	0,847
<i>Hiperlipidemi</i>	12(6,3)	7(6,2)	4(9,1)	1(3)	0,538
<i>KBY</i>	15(7,9)	11(9,7)	1(2,3)	3(9,1)	0,305
<i>KAH</i>	11(5,8)	6(5,3)	3(6,8)	2(6,3)	0,911
Laboratuvar bulguları					
<i>AST, medyan (IQR)</i>	34(23-58)	27(21-38) ^a	53,5(34-92) ^b	51(37-85) ^b	<0,001
<i>ALT, medyan (IQR)</i>	34(21-75)	29(19-55) ^a	55(29-108,5) ^b	36(23-75) ^{a, b}	0,001
<i>PLT, medyan (IQR)</i>	219(159-276)	252(203-298) ^a	190,5(155,5-239) ^b	122(87-158) ^c	<0,001
<i>INR, medyan (IQR)</i>	1(1-1,1)	1(1-1) ^a	1,1(1-1,1) ^b	1,2(1,1-1,3) ^c	<0,001
HP varlığı, n(%)	135(71,1)	87(77)	28(63,6)	20(60,6)	0,088
APRI, medyan (IQR)	0,41(0,25-0,93)	0,3(0,2-0,52) ^a	0,78(0,41-1,12) ^b	1,07(0,48-2,1) ^b	<0,001
FIB-4, medyan (IQR)	1,4(0,92-2,64)	1,09(0,8-1,43) ^a	1,74(1,33-2,96) ^b	3,79(2,44-6,76) ^c	<0,001
Tanı, n (%)					
<i>HBV</i>	66(34,7)	30(26,5) ^a	20(45,5) ^b	16(48,5) ^b	0,016
<i>HCV</i>	25(13,2)	11(9,7) ^a	5(11,4) ^{a, b}	9(27,3) ^b	0,030
<i>Nash</i>	36(18,9)	23(20,4)	10(22,7)	3(9,1)	0,267
<i>Otoimmün</i>	27(14,2)	17(15)	7(15,9)	3(9,1)	0,645
<i>Diğer</i>	36(18,9)	32(28,3) ^a	2(4,5) ^b	2(6,1) ^b	<0,001

Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 9'da gösterildiği gibi, fibrozis 0 ve 1 olan hastalarda, H. pylori'nin APRI ve FIB-4 testlerine etkisi değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,29$ ve $p>0,332$).

Tablo 9: Fibrozis 0-1 olan hastalarda H. pylori'nin APRI ve FIB-4 skorlarına etkisi

	HP(+) (n: 87)	HP(-) (n: 26)	p
APRI, medyan (IQR)	0,29(0,2-0,5)	0,35(0,25-0,56)	0,298
FIB-4, medyan (IQR)	1,02(0,78-1,4)	1,33(0,88-1,69)	0,328

Mann-Whitney U test.

Karaciğer patolojisinde Ishak fibrozis skoru 0 ve 1 saptanan hastalar ayrıca etiyolojilere göre gruplandırıldığında; HBV, HCV, NASH ve otoimmün karaciğer hastalığı tanılı hastalarda H. pylori'nin FIB-4 ve APRI üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (sırasıyla p değerleri 0,245 ve 0,061, 0,788 ve 0,315, 0,095 ve 0,237, 0,962 ve 0,813). (Tablo 10)

Tablo 10: Fibrozis 0-1 olan hastalarda etiyolojilere göre, H. pylori'nin APRI ve FIB-4 skorları üzerine etkisi

Etiyoloji		Hp(+)	Hp(-)	p
HBV	n	23	7	
	APRI, medyan (IQR)	0,22(0,17-0,31)	0,42(0,25-0,6)	0,061
	FIB-4, medyan (IQR)	0,98(0,84-1,4)	1,42(0,92-1,57)	0,245
HCV	n	7	4	
	APRI, medyan (IQR)	0,2(0,2-0,3)	0,35(0,25-0,5)	0,315
	FIB-4, medyan (IQR)	1,33(0,72-1,41)	1,32(0,91-1,79)	0,788
NASH	n	21	2	
	APRI, medyan (IQR)	0,4(0,27-0,61)	0,84(0,56-1,11)	0,237
	FIB-4, medyan (IQR)	0,91(0,71-1,21)	1,87(1,31-2,43)	0,095
Otoimmün Karaciğer Hastalığı	n	10	7	
	APRI, medyan (IQR)	0,29(0,21-0,4)	0,29(0,25-0,51)	0,813
	FIB-4, medyan (IQR)	1,11(0,8-1,24)	1,07(0,65-1,43)	0,962

Karaciğer patolojisinde Ishak fibrozis skoru 2,3,4,5 ve 6 saptanan hastalar ayrıca etiyolojilere göre gruplandırıldığında; HBV, HCV, NASH ve otoimmün karaciğer hastalığı tanılı hastalarda H. pylori'nin FIB-4 ve APRI üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (sırasıyla p değerleri 0,704 ve 0,830, 0,228 ve 0,282, 0,604 ve 0,148, 0,753 ve 0,841). (Tablo 11)

Tablo 8: Fibrozis 2-6 olan hastalarda etiyolojilere göre, H. pylori'nin APRI ve FIB-4 skorları üzerine etkisi

Etiyoloji		Hp(+)	Hp(-)	p
HBV	n	24	12	
	APRI, medyan (IQR)	0,78(0,41-1,17)	0,85(0,3-2,74)	0,830
	FIB-4, medyan (IQR)	1,91(1,35-3,72)	2,63(1,33-4,63)	0,704
HCV	n	8	6	
	APRI, medyan (IQR)	1,55(0,85-2,25)	1,1(0,4-1,7)	0,282
	FIB-4, medyan (IQR)	4,77(2,47-5,66)	3,1(1,98-4,36)	0,228
NASH	n	9	4	
	APRI, medyan (IQR)	1(0,88-1,34)	0,78(0,51-0,9)	0,148
	FIB-4, medyan (IQR)	3,51(1,67-3,79)	1,48(1,15-3,76)	0,604
Otoimmün Karaciğer Hastalığı	n	5	5	
	APRI, medyan (IQR)	0,94(0,44-1,66)	0,93(0,51-2,28)	0,841
	FIB-4, medyan (IQR)	2,28(1,61-5,47)	1,68(1,68-3,36)	0,753

Çalışmaya alınan 190 hasta, etiyolojik farklılıkları ve Ishak skorları göz önüne alınmadan analiz edildiğinde; H. pylori saptanan ve saptanmayan grup arasında FIB-4 ve APRI açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır

5. TARTIŞMA

FIB-4 ve APRI testleri, hepatik fibrozisi öngörmedeki değeri birçok çalışma ile kanıtlanmış, klinik pratikte kullanılan non-invaziv hepatik fibrozis testlerindendir. Ancak bu testler karaciğere spesifik değildir. Bu testler hastanın komorbiditelerinden ve vücudun başka bölgesindeki inflamasyon ile fibrozisten etkilenebilmektedirler.⁸ Bu nedenle olası etkenlerin FIB-4 ve APRI üzerine etkisi araştırılmalıdır. Dünya’da yaygın olarak saptanan H. pylori enfeksiyonunun FIB-4 ve APRI testlerinin hesaplanmasında kullanılan AST, ALT ve trombosit değerleri üzerine etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir.^{12,13} Ancak literatürde H. pylorinin FIB-4 ve APRI testleri üzerine etkisine dair bir veri yoktur. Dünya’da yaygın olarak saptanan bu enfeksiyon kaynağının FIB-4 ve APRI testlerinin sonucuna olası bir etkisinin araştırılmasının klinik pratikte söz konusu testlerin daha doğru değerlendirilmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle 190 hastadan oluşan çalışmamızda H. pylori’nin FIB-4 ve APRI testleri üzerine etkisini değerlendirdik ve elde ettiğimiz verilere göre; H. pylori varlığı, APRI ve FIB-4 skorları ile hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde anlamlı farklılık yaratmamaktadır.

Türkiye’de 2013 yılında yapılan ve 5.549 kişinin yer aldığı TURHEP çalışmasında, üre nefes testi yapılarak genel popülasyonda H. pylori prevalansı %82,5 saptanmıştır. Bu çalışmada Türkiye’nin batısından 1.274 kişi çalışmaya dahil edilmiş olup, bu grupta H. pylori prevalansı %80,3’tür.¹¹⁵ Çalışmamızda tespit edilen 190 hastalık grupta H.pylori prevalansı %71 saptanmıştır ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,345$). Alınan hasta grubunun Türkiye Cumhuriyeti’nin üç büyük şehrinden birinde ve nispeten sosyoekonomik düzeyi daha yüksek bir nüfusunun yaşadığı bir bölgede konumlanan bir hastaneye ulaşabilen hastalar üzerinde yapılmış olması göz önünde bulundurulduğunda elde edilen %71’lik H. pylori prevalansı literatürle tutarlıdır.

Literatür incelendiğinde H. pylori ve birçok enfeksiyon ajanının otoimmün hastalıklarla ilişkisinin sıklıkla araştırıldığı görülecektir. 2012’de Shapira ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada 69 primer biliyer kolanjit tanılı hasta ile 100 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve primer biliyer kolanjitli hastalarda H. pylori

prevalansı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (%54, %31 $p<0,01$).²⁴⁰ 2004 yılında yayınlanan ve 149 primer biliyer kolanjitli hasta ile 619 kişilik sağlıklı kontrol grubunun H. pylori seropozitivitesi açısından karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.²⁴¹ Başka bir çalışmadaysa, 31 otoimmün hepatit tanılı hastanın kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında H. pylori prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kontrollere kıyasla primer sklerozan kolanjit (PSK) tanılı hastaların karaciğerinde H. pylori DNA'sı saptanması, biliyer reflünün proksimal biliyer sistemde H. pylori kontaminasyonuna neden olabileceğini ve bunun da bazı hastalarda PSK gelişimine ve/veya progresyonuna neden olabileceğini düşündürmüştür.²⁴² Bizim çalışmamızda ise otoimmün karaciğer hastalıklarından oluşan grupta 27 hasta mevcuttur ve bu hastaların 15'inde H. pylori histopatolojik olarak saptanmıştır. Ancak H. pylori saptanmayan 12 kişi ile karşılaştırıldığında H. pylori varlığı açısından anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,055$). Bu hasta grubunda 10 primer biliyer kolanjit, 15 otoimmün hepatit ve 2 PSK tanılı hasta vardır ve her ne kadar elde ettiğimiz veriler ile uyum gösteren literatür olsa da hasta sayımız net bir değerlendirme yapmak için yetersizdir.

Bir diğer yaygın hastalık NAYKH'nın da H. pylori ile ilişkisi birçok kez değerlendirilmiştir. Aradaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Güney Kore'de retrospektif olarak, rutin sağlık kontrolü için sağlık merkezine başvuranlar arasından seçilen 3.663 hasta, H. pylori varlığı açısından değerlendirilmiş ve H. pylori saptanan ve saptanmayan grup arasında NAYKH açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,122$).²⁴³ 17.028 hastanın, 83.130 yaşam yılı izlemi ile yapılan bir kohortta ise NAYKH gelişiminde, H. pylori enfeksiyonunun anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir.²⁴⁴ 17 çalışma ve 91.958 hastayı içeren bir meta analizde de H. pylori enfeksiyonunun artan NAYKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴⁵ Bizim çalışmamızda ise NAYKH saptanan hasta sayısı oldukça düşüktür ($n=36$). Bu kısıtlı hasta grubunda, H. pylori saptanan ve saptanmayan grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,071$).

H. pylori ile trombositopeni ilişkisi ilk olarak 1992'de bir vaka ile tanımlanmış ve sonrasında yapılan birçok çalışmada, immün trombositopenik purpura hastalarında H. pylori eradikasyonu sonrası trombosit sayılarında anlamlı bir artış

olduğu gösterilmiştir. ²⁴⁶ İtalya’da pediatrik hastalarda yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada ise, kronik immun trombositopenisi olan 244 hastadan 50’sinde H. pylori saptanmıştır. H. pylori 33 hastada başarılı bir şekilde eradike edilmiştir. Eradikasyon sonrası 13 hastada (%39) trombosit sayısında anlamlı artış saptanmıştır. ²⁴⁷ Bizim çalışmamızda ise H. pylori saptanan ve saptanmayan gruplar arasında trombosit sayısı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,522). Ancak çalışmamız literatürdeki çalışmalardan farklı kurgulanmıştır. H. pylori saptanan grubun eradikasyon sonrası trombosit sayısı verilerinin istatistiki değerlendirilmesinin yapılması hem benzer çalışmalarla uyumlu olacak hem de daha doğru sonuç verecektir.

2019 yılında yayınlanan, 58 HCV’li hastanın alındığı bir çalışmada H. pylori enfeksiyonunun karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisi araştırılmıştır. HCV ile H. pylori koenfekte olan 32 hastada AST, ALT ve ALP değerleri, sadece HCV ile enfekte 26 hastaya göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. ²⁴⁸ 2014’te yayınlanan retrospektif bir çalışmada ise açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan 108 hastada H. pylori eradikasyonu yapılmıştır. AST yüksekliği saptanan hastaların %46,6’sında, ALT yüksekliği saptanan hastaların ise %45,7’sinde eradikasyon ile yüksek değerlerin normal aralığa düştüğü gösterilmiştir. ¹² Yaptığımız çalışmadaysa H. pylori saptanan ve saptanmayan gruplar arasında AST ve ALT açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,567, p=0,819). H. pylori ile transaminaz yüksekliği arasındaki ilişki öncesinde gösterilmiş olsa da literatürdeki bu çalışmalar genellikle düşük hasta sayısı ile yapılan çalışmalardır. Çalışmamızda H. pylori eradikasyonu sonrası verilerin olmaması ve transaminazların genellikle yükselemediği sirotik hastaların da bulunması, literatürle uyumsuz sonuçlar elde etmemize neden olmuş olabilir.

Çeşitli çalışmalarda hayvan modelleriyle H. pylori ve hepatik fibrozis arasındaki ilişki aydınlatılmaya çalışılmış ve H. pylori’nin hepatik fibrozisi hızlandırdığına dair veriler elde edilmiştir. ^{249,250} Çalışmamızda hastalar Ishak skorlarına göre F0-1, F2-3 ve F4-6 olmak üzere üç gruba ayrılıp karşılaştırıldığında, H. pylori varlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,088). Çalışmamızda fibrozis arttıkça anlamlı farklılık yaratmasa da yüzdesel olarak H. pylori varlığının

azaldığı saptanmıştır. Bunun nedeni muhtemelen, yüksek fibrozis evrelerinde hasta sayımızın az olması ve bu hastaların hastane takip sıklığının daha fazla olmasıdır.

Yaş ile hepatik fibrozis arasındaki ilişki konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Fare modelleriyle hepatik fibrozis ve yaş arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiştir.^{251–253} Ancak altındaki mekanizmalar net olarak aydınlatılamamıştır. Bu durumun, yaşlanma sonucu oksidatif stresin artması ve oksidatif hasara karşı toleransın azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.²⁵⁴ Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde, fibrozis ile yaş arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır ($p=0,014$).

Cinsiyet ve hepatik fibrozis arasındaki ilişki net olarak gösterilememekle birlikte erkek cinsiyetin, hastalarda hepatik fibroze yatkınlığı ve hızlı gidişi desteklediğine dair veriler elde edilmiştir. Bazı yazarlarca bu fark hormonal mekanizmalar ve cinsiyete dayalı karaciğerde eksprese edilen genler ile ilişkilendirilmiştir.²⁵⁵ Bizim çalışmamızda hepatik fibrozis ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,073$). Sonuçlarımız literatürle uyumlu olmasa da bu konuda literatürde de bir fikir birliği yoktur. Cinsiyet ve hepatik fibrozis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi adına daha geniş hasta gruplarının dahil edildiği çalışmalar yapılmalıdır.

Ahmed ve arkadaşları, karaciğer fonksiyon testleri ve fibrozis evresi arasında korelasyon olup olmadığını araştırmak için karaciğer biyopsisi olan 771 hastayı içeren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, biyopsi tarihinden önceki ve sonraki 90 günde elde edilen ALT, AST, INR ve trombosit değerleri ile fibrozis evresi (Batts ve Ludwig skorlama sistemine göre, F0-4) karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre evre 3 ve 4 fibrozisi olan hastaların evre 0 (fibrozis yok) olan hastalara göre AST değerleri anlamlı şekilde yükselmiştir ($p<0,05$). Evre 1 ve 2 fibrozisi olan hastaların ise, evre 0 fibrozisi olan hastalar ile aralarında AST açısından anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,22$). Evre 2 ve 3 fibrozisi olan hastaların ALT değerleri, evre 0 fibrozisi olanlara göre önemli şekilde yükselmiştir ($p<0,05$). Evre 1 ve 4 fibrozisi olan hastaların ise fibrozis 0 olan hastalarla ALT açısından anlamlı bir farkı yoktur ($p=0,22$, $p=0,77$). INR açısından karşılaştırıldığında, evre 2 ve 4 fibrozisi olan hastalar ile evre 0 fibrozisi olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

($p<0,05$). Evre 1 ve 3 fibrozis için ise anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Fibrozis evre 3 ve 4 olan hastalar, evre 0 fibrozisi olan hastalar ile karşılaştırıldığında trombosit değeri anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,01$). Evre 1 ve 2 fibrozisi olan hastalar ile ise trombosit sayısı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).²⁵⁶

Çalışmamızda hastaların Ishak skorumaya sistemine göre belirlenen fibrozis evreleri; F0-1 hafif fibrozis, F2-3 orta fibrozis ve F4-6 ileri fibrozis olacak şekilde üç gruba ayrılmış ve AST, ALT, trombosit, INR değerleri ile fibrozis evreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Orta ve ileri fibrozisli hastalar, hafif fibrozisli hastalar ile karşılaştırıldığında; literatürle uyumlu bir şekilde AST değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır($p<0,001$). Ancak orta ve ileri fibrozis grubundaki hastalar arasında AST açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Orta fibrozisi olanlarda ALT değeri, hafif fibrozisi olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Ancak ileri fibrozisi olan hastalar ile hafif veya orta fibrozisi olan hastalar arasında ALT değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu veri literatürle uyumludur. Hafif fibrozis ile ileri fibrozis arasında ALT açısından anlamlı farklılık saptanmamasını, karaciğer parankiminde fibrotik süreç ilerledikçe ALT salınımının azalmasına bağlamaktayız.

Literatürle uyumlu olarak, INR değerleri açısından üç grup arasında da anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,001$) ve fibrozis skoru ile pozitif korelasyon göstermektedir. Trombosit sayısı açısından da üç grup arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,01$) ve fibrozis skoru arttıkça trombosit sayısının düştüğü görülmektedir.

Fibrozis skorumaya sistemleri farklı olmakla birlikte Ahmed ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile çalışmamız karşılaştırıldığında benzer veriler elde edildiği görülmektedir. İki çalışmada da ileri fibroziste AST değerleri, hafif fibrozise göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine iki çalışmada da ALT açısından ileri fibrozis ile hafif fibrozis arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. INR ve trombosit sayısının fibrozis evresi ile olan ilişkisi ise çalışmamızda daha korele şekilde görülmektedir. Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise trombosit sayısı ve INR değerlerinin bazı fibrozis evrelerinde, fibrozis 0 hastalara göre anlamlı farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir. Yine çalışmamızla uyumlu şekilde; Ceylan ve arkadaşlarının Türkiye’de

yaptıkları 201 HCV ile enfekte hastayı içeren çalışmada da AST, ALT ve protrombin zamanının artan değerleri, trombosit sayısının ise düşen değerleri ileri fibrozis ilişkili bulunmuştur($p=0,001$).²⁵⁷

Hepatik fibrozisin öngörülmesinde APRI ve FIB-4 skorunun değerlendirildiği, 91 kronik hepatit B hastasını içeren çalışmada, 5 (METAVİR fibrozis skoru) fibrozis aşamasında da APRI ve FIB-4 anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu indeksler kronik hepatit B hastalarının artan fibrozis evreleri ile artan eğilim göstermiştir.²⁵⁸ Çalışmamızda da hafif, orta ve ileri fibrozis grupları arasında FIB-4 açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Artan fibrozis evresi artan FIB-4 değeri ile ilişkili bulunmuştur. Hafif ile orta ve ileri fibrozis arasında APRI değeri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Ancak orta ve ileri fibrozis arasında APRI açısından anlamlı bir fark çalışmamızda gösterilememiştir ($p>0,05$).

Asya ve Avrupa'dan 39 çalışma ve 9.377 kronik hepatit B'li hasta içeren bir başka meta-analizde, APRI ve FIB-4'ün hepatik fibrozisi öngörmedeki değeri analiz edilmiştir.²⁵⁹ Bu meta-analizde, APRI'nin 0,5'lik bir kesme değerinde duyarlılığı %70 ve spesifitesi %60 saptanmıştır. 1,5 eşik değerinde ise duyarlılığı %34,1 ve spesifitesi %89,5 saptanmıştır. Çalışmamızda APRI için kesme değeri 0,61 alındığında duyarlılık %63,64 ve spesifite %86,7'dir. Meta-analiz verileri ile çalışmamızdaki veriler kısmen tutarlıdır. Etiyolojik açıdan daha heterojen bir grupta çalışmamız nedeniyle farklılık olduğunu düşünmekteyiz. Meta-analizde FIB-4 için kesme değeri 1,45 alındığında spesifite %73,6 saptanmıştır. Bu veri çalışmamızla tutarlıdır (kesme değeri 1,45 için spesifite %76,11'dir). Meta-analizde APRI'nin ileri fibrozisi (F4-6) saptamak için ortalama AUSROC değeri 0,76 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da meta-analiz ile tutarlı bir şekilde, APRI'nin ileri fibrozisi saptamadaki ortalama AUSROC değeri 0,77 olarak saptanmıştır. FIB-4'ün ortalama AUSROC değeri, bu meta-analizde anlamlı fibrozisi (F3-6) öngörmede APRI'ninkinden (0,76'ya karşı 0,72) daha yüksek saptanmıştır. Tutarlı bir şekilde çalışmamızda da FIB-4'ün ortalama AUSROC değeri, fibrozis skoru 4-6 olan hastaları ayırt etmekte APRI'ninkinden (0,85'e karşı 0,77) daha yüksektir.

Çalışmamızda eksik verilerin ve tıbbi uygulama sınırlılıklarının getirmiş olduğu çeşitli kısıtlılıklar vardır. Karaciğer biyopsisi her ne kadar fibrozisi saptamada altın standart yöntem olsa da yapılan histopatolojik inceleme sadece biyopsi materyalinin alındığı alan ile sınırlı kalmaktadır. H. pylori saptanan ve saptanmayan gruplar yaş, cinsiyet, komorbidite ve etiyoloji açısından homojen seçilse de fibrotik süreci ve biyokimyasal parametreleri etkileyebilecek sayısız etken vardır. Çalışma tek merkezli yapılmıştır ve etiyolojilerine göre gruplandırıldığında hasta sayısı düşüktür. Daha geniş çalışmalarla onaylanması gerekmektedir.

H. pylori'nin indirekt fibrozis testlerinden FIB-4 ve APRI üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanarak yapılan çalışmamızda; H. pylori varlığının, etiyoloji ve fibrozis evresinden bağımsız olarak, FIB-4 ve APRI üzerine anlamlı istatistiksel etkisi saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastalar fibrozis evrelerine göre hafif (F0-1), orta (F2-3) ve ileri (F4-6) fibrozis şeklinde gruplandırıldığında yapılan etiyolojiden bağımsız değerlendirmede, üç hasta grubunda da H. pylori varlığının FIB-4 ve APRI üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilememiştir ($p>0,05$). Fibrozis evresi ve etiyolojiler dikkate alınarak yapılan değerlendirmede ise hastalar anlamlı fibrozisi olanlar ($F\geq 2$) ve olmayanlar ($F<2$) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup etiyolojilerine göre (HBV, HCV, NASH, otoimmün karaciğer hastalığı) ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ancak her iki grubun etiyolojik alt gruplarında da H. pylori'nin APRI ve FIB-4 üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir ($p>0,05$).

Sonuç olarak çalışmamızda, H. pylori enfeksiyonunun FIB-4 ve APRI testleri üzerine etkisi değerlendirilmiş ve elde edilen verilere göre H. pylori'nin FIB-4 ve APRI üzerine anlamlı istatistiksel bir etkisi saptanmamıştır. Bunun muhtemel nedeni, H. pylori enfeksiyonunun toplumda yaygın olarak görülmesi ancak ALT, AST ve trombosit değerlerine etkisinin daha az sıklıkta görülmesidir. Literatürde H. pylori'nin APRI ve FIB-4 skoru ile hepatik fibrozisin değerlendirilmesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. Çalışmamız bu anlamda literatürde ilktir. Elde ettiğimiz verilere göre H. pylori varlığından bağımsız olarak APRI ve FIB-4 skoru, hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde, klinik pratikte güvenle kullanılabilir. Ancak daha kesin sonuçlar için, farklı etiyolojilerden geniş hasta serileri içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Kuntz E, Kuntz HD, Kuntz-Kuntz. Hepatology: Textbook and Atlas ; History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy ; with 321 Coloured Tables ; [+ All 530 Figures and 320 Tables on CD-ROM]. 3., [compl. rev., updated and enl.] ed. Springer; 2008.
2. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
3. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(3):718-735. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.011
4. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(7):397-411. doi:10.1038/nrgastro.2017.38
5. Gressner AM. The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res*. 1998;292(3):447-452. doi:10.1007/s004410051073
6. Germani G, Hytioglou P, Fotiadu A, Burroughs AK, Dhillon AP. Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update. *Semin Liver Dis*. 2011;31(1):82-90. doi:10.1055/s-0031-1272836
7. Xu XY, Wang WS, Zhang QM, et al. Performance of common imaging techniques vs serum biomarkers in assessing fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2019;7(15):2022-2037. doi:10.12998/wjcc.v7.i15.2022
8. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep Innov Hepatol*. 2020;2(2):100067. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100067
9. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Bayrak M, Aktas B, Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease. *Hepat Mon*. 2011;11(2):103-106.
10. Adams LA. Biomarkers of liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(5):802-809. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06612.x
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

12. Salehi H, Minakari M, Yaghoutkar A, Tabesh E, Salehi M, Mirbagher L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver enzymes in patients referring with unexplained hypertransaminasemia. *Adv Biomed Res.* 2014;3:131. doi:10.4103/2277-9175.133256
13. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet Lond Engl.* 1998;352(9131):878. doi:10.1016/S0140-6736(05)60004-9
14. Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Arias E. Deaths: Final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 2019;68(9):1-77.
15. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;21(11):1020-1026. doi:10.1016/j.cmi.2015.06.028
16. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672-2682. doi:https://doi.org/10.1002/hep.30251
17. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *Am Fam Physician.* 2006;74(5):756-762.
18. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017;27(21):R1147-R1151. doi:10.1016/j.cub.2017.09.019
19. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol.* 2017;66(1):212-227. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.009
20. Lafoz E, Ruat M, Anton A, Oncins A, Hernández-Gea V. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration. *Cells.* 2020;9(4):929. doi:10.3390/cells9040929
21. Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatol Baltim Md.* 2008;48(3):920-930. doi:10.1002/hep.22351
22. Xie G, Wang X, Wang L, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology.* 2012;142(4):918-927.e6. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.017
23. Yamane A, Seetharam L, Yamaguchi S, et al. A new communication system between hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in liver through vascular endothelial growth factor and Flt tyrosine kinase receptor family (Flt-1 and KDR/Flk-1). *Oncogene.* 1994;9(9):2683-2690.

24. Phenotypic change in portal fibroblasts in biliary fibrosis - Tang - 1994 - Liver - Wiley Online Library. Accessed June 12, 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0676.1994.tb00051.x>
25. Guyot C, Lepreux S, Combe C, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(2):135-151. doi:10.1016/j.biocel.2005.08.021
26. Rygiel KA, Robertson H, Marshall HL, et al. Epithelial–mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease. *Lab Invest.* 2008;88(2):112-123. doi:10.1038/labinvest.3700704
27. Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of fibrogenesis. *Exp Biol Med* Maywood NJ. 2008;233(2):109-122. doi:10.3181/0707-MR-190
28. Iwaisako K, Brenner DA, Kisseleva T. What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27 Suppl 2:65-68. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.07002.x
29. Puche JE, Lee YA, Jiao J, et al. A novel murine model to deplete hepatic stellate cells uncovers their role in amplifying liver damage in mice. *Hepatology* Baltim Md. 2013;57(1):339-350. doi:10.1002/hep.26053
30. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011;6(1):425-456. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130246
31. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis.* 2004;36(4):231-242. doi:10.1016/j.dld.2004.01.003
32. Mu Y, Gudey SK, Landström M. Non-Smad signaling pathways. *Cell Tissue Res.* 2012;347(1):11-20. doi:10.1007/s00441-011-1201-y
33. Liu Y, Liu H, Meyer C, et al. Transforming Growth Factor- β (TGF- β)-mediated Connective Tissue Growth Factor (CTGF) Expression in Hepatic Stellate Cells Requires Stat3 Signaling Activation. *J Biol Chem.* 2013;288(42):30708-30719. doi:10.1074/jbc.M113.478685
34. Gressner OA, Gressner AM. Connective tissue growth factor: a fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases. *Liver Int.* 2008;28(8):1065-1079. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01826.x
35. George J, Tsutsumi M. siRNA-mediated knockdown of connective tissue growth factor prevents N-nitrosodimethylamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Gene Ther.* 2007;14(10):790-803. doi:10.1038/sj.gt.3302929
36. Li G, Xie Q, Shi Y, et al. Inhibition of connective tissue growth factor by siRNA prevents liver fibrosis in rats. *J Gene Med.* 2006;8(7):889-900. doi:10.1002/jgm.894
37. Brigstock DR. Strategies for blocking the fibrogenic actions of connective tissue growth factor (CCN2): From pharmacological inhibition in vitro to targeted

siRNA therapy in vivo. *J Cell Commun Signal*. 2009;3(1):5-18. doi:10.1007/s12079-009-0043-9

38. Lipson KE, Wong C, Teng Y, Spong S. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):S24. doi:10.1186/1755-1536-5-S1-S24

39. Chang B, Xu MJ, Zhou Z, et al. Short- or long-term high-fat diet feeding plus acute ethanol binge synergistically induce acute liver injury in mice: an important role for CXCL1. *Hepatol Baltim Md*. 2015;62(4):1070-1085. doi:10.1002/hep.27921

40. Gü, Isü, m Ö, Elpek Z. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7260-7276. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7260

41. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2003;38(3):257-265. doi:10.1016/S0168-8278(02)00413-0

42. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: A critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37(3):493-503. doi:10.1053/jhep.2003.50127

43. Buch S, Stickel F, Trépo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1443-1448. doi:10.1038/ng.3417

44. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309. doi:10.1038/ncomms5309

45. Krawczyk M, Grünhage F, Zimmer V, Lammert F. Variant adiponutrin (PNPLA3) represents a common fibrosis risk gene: non-invasive elastography-based study in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2011;55(2):299-306. doi:10.1016/j.jhep.2010.10.042

46. Trépo E, Gustot T, Degré D, et al. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2011;55(4):906-912. doi:10.1016/j.jhep.2011.01.028

47. Mederacke YS, Kirstein MM, Großhennig A, et al. The PNPLA3 rs738409 GG genotype is associated with poorer prognosis in 239 patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1160-1168. doi:10.1111/apt.15722

48. Sun M, Kisseleva T. Reversibility of Liver Fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(0 1):S60-S63. doi:10.1016/j.clinre.2015.06.015

49. Pol S, Carnot F, Nalpas B, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol*. 2004;35(1):107-112. doi:10.1016/j.humpath.2003.08.012

50. Lu M, Li J, Zhang T, et al. Serum Biomarkers Indicate Long-term Reduction in Liver Fibrosis in Patients With Sustained Virological Response to Treatment for HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016;14(7):1044-1055.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.01.009
51. D'Mello C, Swain MG. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;35:9-20. doi:10.1016/j.bbi.2013.10.009
52. McGee SR. Evidence-Based Physical Diagnosis. 3rd ed. Elsevier/Saunders; 2012.
53. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9
54. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does This Patient With Liver Disease Have Cirrhosis? *JAMA*. 2012;307(8):832. doi:10.1001/jama.2012.186
55. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-943. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.001
56. Lersritwimanmaen P, Nimanong S. Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Benefit of Serum Alfa-fetoprotein in Real-world Practice. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. 2018;8(1):83-87. doi:10.5005/jp-journals-10018-1268
57. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast-specific imaging: back to gray scale in ultrasound. *Eur Radiol*. 2002;12(1):151-165. doi:10.1007/s003300101022
58. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(48):18131-18150. doi:10.3748/wjg.v20.i48.18131
59. Li J, Venkatesh SK, Yin M. Advances in Magnetic Resonance Elastography of Liver. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2020;28(3):331-340. doi:10.1016/j.mric.2020.03.001
60. Qayyum A. MR Spectroscopy of the Liver: Principles and Clinical Applications. *RadioGraphics*. 2009;29(6):1653-1664. doi:10.1148/rg.296095520
61. Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(3):184-191. doi:10.1097/MOG.0000000000000621
62. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704-1713. doi:10.1053/j.gastro.2004.08.052
63. Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1105-1110.

64. Gj P, Bp L, Mc N, Db J, Ph K. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(4). doi:10.1046/j.1440-1746.2000.02172.x
65. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(9):2328-2332. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02322.x
66. Liu T, Wang X, Karsdal MA, Leeming DJ, Genovese F. Molecular Serum Markers of Liver Fibrosis. *Biomark Insights.* 2012;7:105-117. doi:10.4137/BMI.S10009
67. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md.* 2003;38(2):518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
68. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatol Baltim Md.* 2011;53(3):726-736. doi:10.1002/hep.24105
69. Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatol Baltim Md.* 2007;46(3):912-921. doi:10.1002/hep.21835
70. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66(5):1486-1501. doi:10.1002/hep.29302
71. Zhou P, Chen B, Miao XY, et al. Comparison of FIB-4 Index and Child-Pugh Score in Predicting the Outcome of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2020;24(4):823-831. doi:10.1007/s11605-019-04123-1
72. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
73. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* 2020;73(5):1023-1029. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.007
74. World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Guidelines for the Prevention, Care, and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection.; 2015. Accessed June 24, 2021.

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1

75. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. World Health Organization; 2016. Accessed June 24, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362924/>
76. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004;3(1):8. doi:10.1186/1476-5926-3-8
77. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(6):796-809. doi:10.1038/ajg.2014.21
78. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*. 2006;43(S1):S113-S120. doi:10.1002/hep.21046
79. Calès P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatol Baltim Md*. 2005;42(6):1373-1381. doi:10.1002/hep.20935
80. Chindamo MC, Boursier J, Luiz RR, et al. Fibrosis assessment using FibroMeter combined to first generation tests in hepatitis C. *World J Hepatol*. 2017;9(6):310-317. doi:10.4254/wjh.v9.i6.310
81. Bukhari T, Jafri L, Majid H, et al. Diagnostic Accuracy of the Forns Score for Liver Cirrhosis in Patients With Chronic Viral Hepatitis. *Cureus*. 13(4):e14477. doi:10.7759/cureus.14477
82. Güzelbulut F, Çetinkaya ZA, Sezıklı M, Yaşar B, Ozkara S, Övünç AOK. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2011;22(3):279-285. doi:10.4318/tjg.2011.0213
83. Rostami S, Parsian H. Hyaluronic Acid: From Biochemical Characteristics to its Clinical Translation in Assessment of Liver Fibrosis. *Hepat Mon*. 2013;13(12):e13787. doi:10.5812/hepatmon.13787
84. Gudowska M, Gruszewska E, Panasiuk A, et al. Hyaluronic acid concentration in liver diseases. *Clin Exp Med*. 2016;16(4):523-528. doi:10.1007/s10238-015-0388-8
85. Jeffrey AW, Huang Y, de Boer WB, et al. Improved Hepascore in hepatitis C predicts reversal in risk of adverse outcome. *World J Hepatol*. 2017;9(19):850-856. doi:10.4254/wjh.v9.i19.850
86. Costelloe SJ, Theocharidou E, Tsochatzis E, et al. Hepascore and hyaluronic acid as markers of fibrosis in liver disease of mixed aetiology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):313-320. doi:10.1097/MEG.0000000000000267

87. Xu JH, Yu YY, Xu XY. Management of chronic liver diseases and cirrhosis: current status and future directions. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(22):2647-2649. doi:10.1097/CM9.0000000000001084
88. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9865):468-475. doi:10.1016/S0140-6736(12)61425-1
89. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *Am J Med*. 2012;125(5):512.e1-6. doi:10.1016/j.amjmed.2011.07.028
90. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
91. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22(1):5-19.
92. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39(1):14-23. doi:10.1016/j.bj.2015.06.002
93. Soltesz V, Zeeberg B, Wadström T. Optimal survival of *Helicobacter pylori* under various transport conditions. *J Clin Microbiol*. 1992;30(6):1453-1456.
94. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to Detect *Helicobacter pylori*: From Culture to Molecular Biology. *Helicobacter*. 2007;12(s2):6-11. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00560.x
95. Brenciaglia MI, Fornara AM, Scaltrito MM, Dubini F. *Helicobacter pylori*: cultivability and antibiotic susceptibility of coccoid forms. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;13(4):237-241. doi:10.1016/s0924-8579(99)00128-4
96. She FF, Lin JY, Liu JY, Huang C, Su DH. Virulence of water-induced coccoid *Helicobacter pylori* and its experimental infection in mice. *World J Gastroenterol*. 2003;9(3):516-520. doi:10.3748/wjg.v9.i3.516
97. Krzyżek P, Gościński G. A proposed role for diffusible signal factors in the biofilm formation and morphological transformation of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(1):7-13. doi:10.5152/tjg.2017.17349
98. Rader BA, Wreden C, Hicks KG, Sweeney EG, Ottemann KM, Guillemin K. *Helicobacter pylori* perceives the quorum-sensing molecule AI-2 as a chemorepellent via the chemoreceptor TlpB. *Microbiol Read Engl*. 2011;157(Pt 9):2445-2455. doi:10.1099/mic.0.049353-0

99. Anderson JK, Huang JY, Wreden C, et al. Chemorepulsion from the Quorum Signal Autoinducer-2 Promotes *Helicobacter pylori* Biofilm Dispersal. *mBio*. 2015;6(4):e00379. doi:10.1128/mBio.00379-15
100. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007;445(7130):915-918. doi:10.1038/nature05562
101. Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of Human Migrations in *Helicobacter pylori* Populations. *Science*. 2003;299(5612):1582-1585. doi:10.1126/science.1080857
102. Bizzozero G. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut Dritte Mittheilung. *Arch Für Mikrosk Anat*. 1893;42(1):82-152. doi:10.1007/BF02975307
103. Kidd M, Modlin IM. A Century of *Helicobacter pylori*. *Digestion*. 1998;59(1):1-15. doi:10.1159/000007461
104. Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut*. 1975;16(8):590-597. doi:10.1136/gut.16.8.590
105. Charitos IA, D'Agostino D, Topi S, Bottalico L. 40 Years of *Helicobacter pylori*: A Revolution in Biomedical Thought. *Gastroenterol Insights*. 2021;12(2):111-135. doi:10.3390/gastroent12020011
106. Robin Warren J, Marshall B. UNIDENTIFIED CURVED BACILLI ON GASTRIC EPITHELIUM IN ACTIVE CHRONIC GASTRITIS. *The Lancet*. 1983;321(8336):1273-1275. doi:10.1016/S0140-6736(83)92719-8
107. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., Respectively. *Int J Syst Bacteriol*. 1989;39(4):397-405. doi:10.1099/00207713-39-4-397
108. Marshall B, Warren JR. UNIDENTIFIED CURVED BACILLI IN THE STOMACH OF PATIENTS WITH GASTRITIS AND PEPTIC ULCERATION. *The Lancet*. 1984;323(8390):1311-1315. doi:10.1016/S0140-6736(84)91816-6
109. The non-H pylori helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases | *Gut*. Accessed July 19, 2021. <https://gut.bmj.com/content/50/2/273>
110. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2011;20(3):299-304.

111. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022
112. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-876. doi:10.1111/apt.14561
113. Wen X, Wen D, Yang Y, Chen Y, Wang G, Shan B. Urban-Rural Disparity in *Helicobacter Pylori* Infection-Related Upper Gastrointestinal Cancer in China and the Decreasing Trend in Parallel with Socioeconomic Development and Urbanization in an Endemic Area. *Ann Glob Health*. 2017;83(3-4):444-462. doi:10.1016/j.aogh.2017.09.004
114. Venneman K, Huybrechts I, Gunter MJ, Vandendaele L, Herrero R, Van Herck K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter*. 2018;23(3):e12483. doi:10.1111/hel.12483
115. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health*. 2013;13:1215. doi:10.1186/1471-2458-13-1215
116. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen NL. Co-twin Study of the Effect of Environment and Dietary Elements on Acquisition of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Epidemiol*. 1998;148(8):793-797. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009700
117. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* Infection: Genetic and Environmental Influences: A Study of Twins. *Ann Intern Med*. 1994;120(12):982-986. doi:10.7326/0003-4819-120-12-199406150-00002
118. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, et al. Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(11):10.1111/jgh.12315. doi:10.1111/jgh.12315
119. Farhadkhani M, Nikaeen M, Hassanzadeh A, Nikmanesh B. Potential transmission sources of *Helicobacter pylori* infection: detection of *H. pylori* in various environmental samples. *J Environ Health Sci Eng*. 2019;17(1):129-134. doi:10.1007/s40201-018-00333-y
120. Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020;25(S1):e12734. doi:10.1111/hel.12734
121. Goosen C, Theron J, Ntsala M, et al. Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque. *J Clin Microbiol*. 2002;40(1):205-209. doi:10.1128/JCM.40.1.205-209.2002

122. Junqueira ACM, Ratan A, Acerbi E, et al. The microbiomes of blowflies and houseflies as bacterial transmission reservoirs. *Sci Rep*. 2017;7(1):16324. doi:10.1038/s41598-017-16353-x
123. Siavoshi F, Sahraee M, Ebrahimi H, Sarrafnejad A, Saniee P. Natural fruits, flowers, honey, and honeybees harbor *Helicobacter pylori*-positive yeasts. *Helicobacter*. 2018;23(2):e12471. doi:10.1111/hel.12471
124. McGee DJ, Mobley HLT. Mechanisms of *Helicobacter pylori* Infection: Bacterial Factors. In: Westblom TU, Czinn SJ, Nedrud JG, eds. *Gastroduodenal Disease and Helicobacter Pylori: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer; 1999:155-180. doi:10.1007/978-3-642-60013-5_9
125. McGee DJ, Mobley HLT. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2000;16(1):24-31.
126. Miller EF, Maier RJ. Ammonium Metabolism Enzymes Aid *Helicobacter pylori* Acid Resistance. *J Bacteriol*. 2014;196(17):3074-3081. doi:10.1128/JB.01423-13
127. Howitt MR, Lee JY, Lertsethtakarn P, et al. ChePep Controls *Helicobacter pylori* Infection of the Gastric Glands and Chemotaxis in the Epsilonproteobacteria. *mBio*. 2(4):e00098-11. doi:10.1128/mBio.00098-11
128. Eaton KA, Suerbaum S, Josenhans C, Krakowka S. Colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori* deficient in two flagellin genes. *Infect Immun*. 1996;64(7):2445-2448. doi:10.1128/iai.64.7.2445-2448.1996
129. Kao CY, Sheu BS, Sheu SM, et al. Higher Motility Enhances Bacterial Density and Inflammatory Response in Dyspeptic Patients Infected with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2012;17(6):411-416. doi:10.1111/j.1523-5378.2012.00974.x
130. Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10 Suppl 1:65-71. doi:10.1046/j.1365-2036.1996.22164007.x
131. Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(25):14648-14653. doi:10.1073/pnas.93.25.14648
132. Argent RH, Kidd M, Owen RJ, Thomas RJ, Limb MC, Atherton JC. Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2004;127(2):514-523. doi:10.1053/j.gastro.2004.06.006
133. Keikha M, Karbalaee M. EPIYA motifs of *Helicobacter pylori* *cagA* genotypes and gastrointestinal diseases in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect*. 2021;41:100865. doi:10.1016/j.nmni.2021.100865

134. El Khadir M, Alaoui Boukhris S, Benajah DA, et al. *Helicobacter pylori* CagA EPIYA-C motifs and gastric diseases in Moroccan patients. *Infect Genet Evol.* 2018;66:120-129. doi:10.1016/j.meegid.2018.09.015
135. Donati M, Storni E, D'Apote L, et al. PCR-based restriction pattern typing of the *vacA* gene provides evidence for a homogeneous group among *Helicobacter pylori* strains associated with peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol.* 1999;37(4):912-915. doi:10.1128/JCM.37.4.912-915.1999
136. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. - *Journal of Biological Chemistry.* Accessed July 23, 2021. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)34097-8/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)34097-8/fulltext)
137. Formation of anion-selective channels in the cell plasma membrane by the toxin VacA of *Helicobacter pylori* is required for its biological activity | *The EMBO Journal.* Accessed July 23, 2021. https://www.embopress.org/doi/full/10.1093/emboj/18.20.5517?keytype=tf_ipsecsha&ijkey=876c05adc64e53c8cfb00b3faa293c45b8a1cdc9&
138. Hisatsune J, Nakayama M, Isomoto H, et al. Molecular Characterization of *Helicobacter pylori* VacA Induction of IL-8 in U937 Cells Reveals a Prominent Role for p38MAPK in Activating Transcription Factor-2, cAMP Response Element Binding Protein, and NF- κ B Activation. *J Immunol.* 2008;180(7):5017-5027. doi:10.4049/jimmunol.180.7.5017
139. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-1367. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252
140. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, the Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis H 1994. Classification and Grading of Gastritis: The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-1181.
141. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol.* 1987;82(3):192-199.
142. Graham DY, Alpert LC, Smith JL, Yoshimura HH. Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. *Am J Gastroenterol.* 1988;83(9):974-980.
143. Watari J, Chen N, Amenta PS, et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(18):5461-5473. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5461
144. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(11):784-789. doi:10.1056/NEJMoa001999

145. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):211-217. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.002
146. Graham DY, Opekun A, Lew GM, Klein PD, Walsh JH. Helicobacter pylori-associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. The effect of bombesin infusion and urea ingestion. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1571-1575. doi:10.1016/0016-5085(91)90654-4
147. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):885-891. doi:10.1097/00042737-200308000-00009
148. El-Zimaity HMT null, Gutierrez O, Kim JG, et al. Geographic differences in the distribution of intestinal metaplasia in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):666-672. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03601.x
149. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *The Lancet*. 2002;359(9300):14-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)07273-2
150. Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of Helicobacter pylori -associated ulcer disease through eradication. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(1):119-132. doi:10.1053/bega.1999.0063
151. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. *The Lancet*. 1990;335(8700):1233-1235. doi:10.1016/0140-6736(90)91301-P
152. Yamada T, Searle JG, Ahnen D, et al. Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA*. 1994;272(1):65-69. doi:10.1001/jama.1994.03520010077036
153. Lu CL, Chang SS, Wang SS, Chang FY, Lee SD. Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to "silence," and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(1):34-38. doi:10.1016/s0016-5107(04)01311-2
154. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma. *Cancer*. 2013;119(3):629-638. doi:10.1002/cncr.27773
155. Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol*. 2014;165(1):67-77. doi:10.1111/bjh.12730
156. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. Published online 2008:359-364. doi:10.1182/asheducation-2008.1.359

157. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *The Lancet*. 1991;338(8776):1175-1176. doi:10.1016/0140-6736(91)92035-Z
158. Eidt S, Stolte M, Fischer R. Helicobacter pylori gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol*. 1994;47(5):436-439. doi:10.1136/jcp.47.5.436
159. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to Campylobacter pylori? *J Clin Pathol*. 1989;42(12):1269-1271. doi:10.1136/jcp.42.12.1269
160. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2020;31(1):17-29. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.010
161. A MALT lymphoma prognostic index. Accessed August 8, 2021. <https://read.qxmd.com/read/28720586/a-malt-lymphoma-prognostic-index>
162. Kiesewetter B, Simonitsch-Klupp I, Mayerhoefer ME, Dolak W, Lukas J, Raderer M. First Line Systemic Treatment for MALT Lymphoma-Do We Still Need Chemotherapy? Real World Data from the Medical University Vienna. *Cancers*. 2020;12(12):E3533. doi:10.3390/cancers12123533
163. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
164. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014;23(5):700-713. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
165. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):251-261. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021
166. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, Martel C de. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer*. 2015;136(2):487-490. doi:10.1002/ijc.28999
167. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet Lond Engl*. 1975;2(7924):58-60. doi:10.1016/s0140-6736(75)90498-5
168. Jr WB, Martini MR, Masiero M, et al. Effect of Helicobacter pylori infection on IL-8, IL-1 β and COX-2 expression in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(2):153-161. doi:10.1080/00365520802530853

169. Touati E, Michel V, Thiberge JM, Wuscher N, Huerre M, Labigne A. Chronic *Helicobacter pylori* infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1408-1419. doi:10.1016/s0016-5085(03)00266-x
170. M H, H H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2005;96(12). doi:10.1111/j.1349-7006.2005.00130.x
171. Vaziri F, Peerayeh SN, Alebouyeh M, et al. Novel effects of *Helicobacter pylori* CagA on key genes of gastric cancer signal transduction: a comparative transfection study. *Pathog Dis*. 2015;73(3):ftu021. doi:10.1093/femspd/ftu021
172. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414-423. doi:10.20524/aog.2017.0144
173. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69(12):2113-2121. doi:10.1136/gutjnl-2020-320839
174. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2008;13(5):323-340. doi:10.1111/j.1523-5378.2008.00617.x
175. Marino MCA, de Oliveira CA, Rocha AMC, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut*. 2007;56(4):469-474. doi:10.1136/gut.2006.095125
176. Wang ZW, Li Y, Huang LY, et al. *Helicobacter pylori* infection contributes to high risk of ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. *J Neurol*. 2012;259(12):2527-2537. doi:10.1007/s00415-012-6558-7
177. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;66(6):938-940. doi:10.1212/01.wnl.0000203644.68059.5f
178. Bjarnason IT, Bjarnason IT, Charlett A, et al. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. Part 2: response of facets of clinical idiopathic parkinsonism to *Helicobacter pylori* eradication. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy study. *Helicobacter*. 2005;10(4):276-287. doi:10.1111/j.1523-5378.2005.00330.x
179. Tunca A, Türkay C, Tekin O, Kargili A, Erbayrak M. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for migraine? A case-control study. *Acta Neurol Belg*. 2004;104(4):161-164.
180. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1994;71(5):437-439. doi:10.1136/hrt.71.5.437

181. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis*. 2008;198(4):553-560. doi:10.1086/590158
182. Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):460-468. doi:10.1097/MEG.0b013e32835c280a
183. Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2002;16(4):328-333. doi:10.1046/j.1468-3083.2002.00497.x
184. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):861-864. doi:10.1016/s0190-9622(03)00846-6
185. Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):200-208. doi:10.1016/j.diabres.2012.11.012
186. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, et al. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3005-3010. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02151.x
187. Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi A, et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 2009;54(9):1966-1970. doi:10.1007/s10620-008-0557-7
188. Akkaya N, Akkaya S, Polat Y, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):43-49. doi:10.1007/s10067-010-1618-9
189. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol WJG*. 2015;21(40):11221-11235. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11221
190. Hoang TTH, Wheeldon TU, Bengtsson C, Phung DC, Sörberg M, Granström M. Enzyme-linked immunosorbent assay for *Helicobacter pylori* needs adjustment for the population investigated. *J Clin Microbiol*. 2004;42(2):627-630. doi:10.1128/JCM.42.2.627-630.2004
191. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection. In: Kamiya S, Backert S, eds. *Helicobacter Pylori in Human Diseases: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health Volume 11. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing; 2019:17-33. doi:10.1007/5584_2019_357
192. Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter*. 2013;18(3):169-179. doi:10.1111/hel.12030

193. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr*. 2010;169(1):15-25. doi:10.1007/s00431-009-1033-x
194. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet Lond Engl*. 1999;354(9172):30-33. doi:10.1016/s0140-6736(98)08103-3
195. Jp G, F de la M, V A. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8). doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00668.x
196. Makristathis A, Pasching E, Schütze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of *Helicobacter pylori* in Stool Specimens by PCR and Antigen Enzyme Immunoassay. *J Clin Microbiol*. 1998;36(9):2772-2774.
197. Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):823-829. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30162.x
198. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2380-2383. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01361.x
199. Talley NJ, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1753-1755. doi:10.1053/j.gastro.2005.09.019
200. Dore MP, Pes GM. What Is New in *Helicobacter pylori* Diagnosis. An Overview. *J Clin Med*. 2021;10(10):2091. doi:10.3390/jcm10102091
201. Yin SM, Zhang F, Shi DM, et al. Effect of posture on (13)C-urea breath test in partial gastrectomy patients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12888-12895. doi:10.3748/wjg.v21.i45.12888
202. Tseng CA, Wu JY, Pan YS, et al. Comparison of ¹³C-urea breath test values in gastric cancer, peptic ulcer and gastritis. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(65):1636-1640.
203. Zagari RM, Pozzato P, Martuzzi C, et al. ¹³C-urea breath test to assess *Helicobacter pylori* bacterial load. *Helicobacter*. 2005;10(6):615-619. doi:10.1111/j.1523-5378.2005.00358.x
204. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012080. doi:10.1002/14651858.CD012080.pub2

205. Abd Rahim MA, Johani FH, Shah SA, Hassan MR, Abdul Manaf MR. ¹³C-Urea Breath Test Accuracy for *Helicobacter pylori* Infection in the Asian Population: A Meta-Analysis. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):110. doi:10.5334/aogh.2570
206. Grove DI, Koutsouridis G, Cummins AG. Comparison of culture, histopathology and urease testing for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis and susceptibility to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole and tetracycline. *Pathology (Phila)*. 1998;30(2):183-187. doi:10.1080/00313029800169206
207. Glupczynski Y. Microbiological and serological diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: an overview. *Br Med Bull*. 1998;54(1):175-186. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a011668
208. Mégraud F. How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? *Gastroenterology*. 1997;113(6 Suppl):S93-98. doi:10.1016/s0016-5085(97)80020-0
209. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):280-322. doi:10.1128/CMR.00033-06
210. Rotimi O, Cairns A, Gray S, Moayyedi P, Dixon MF. Histological identification of *Helicobacter pylori*: comparison of staining methods. *J Clin Pathol*. 2000;53(10):756-759. doi:10.1136/jcp.53.10.756
211. Lee HC, Huang TC, Lin CL, Chen KY, Wang CK, Wu DC. Performance of Routine *Helicobacter pylori* Invasive Tests in Patients with Dyspepsia. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:184806. doi:10.1155/2013/184806
212. el-Zimaity HM, Graham DY, al-Assi MT, et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Hum Pathol*. 1996;27(1):35-41. doi:10.1016/s0046-8177(96)90135-5
213. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.e14. doi:10.1053/j.gastro.2016.04.006
214. Bénéjat L, Ducournau A, Lehours P, Mégraud F. Real-time PCR for *Helicobacter pylori* diagnosis. The best tools available. *Helicobacter*. 2018;23(5):e12512. doi:10.1111/hel.12512
215. Mishra S, Singh V, Rao GRK, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens: comparative evaluation of nested PCR and antigen detection. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(3):206-210. doi:10.3855/jidc.264
216. Dore MP, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY. Detection of genomic *Helicobacter pylori* DNA in the blood of patients positive for the infection. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2003;35(11):839-840. doi:10.1016/s1590-8658(03)00450-x

217. Morilla A, Melón S, Álvarez-Argüelles ME, Armesto E, Villar H, de Oña M. Utility of normalized genome quantification of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa using an in-house real-time polymerase chain reaction. *PloS One*. 2017;12(6):e0178674. doi:10.1371/journal.pone.0178674
218. Bazin T, Nchare Mfondi A, Julie C, Émile JF, Raymond J, Lamarque D. Contribution of genetic amplification by PCR for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients receiving proton pump inhibitors. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(8):1267-1273. doi:10.1177/2050640618787055
219. Jm W, Ds M. Successful culture techniques for *Helicobacter* species: verification of *Helicobacter* identity using 16S rRNA gene sequence analysis. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2012;921. doi:10.1007/978-1-62703-005-2_6
220. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(36):12847-12859. doi:10.3748/wjg.v20.i36.12847
221. Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR, Goodwin CS, Blincow ED. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(3):200-210.
222. Godbole G, Mégraud F, Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2020;25 Suppl 1:e12735. doi:10.1111/hel.12735
223. Lerang F, Moum B, Mowinckel P, et al. Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H₂-receptor antagonists on test results. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(4):364-369. doi:10.1080/00365529850170982
224. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(2):164-168. doi:10.1016/s0016-5107(00)70412-3
225. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2017;112(2):212-239. doi:10.1038/ajg.2016.563
226. Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori* Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology*. 2019;157(1):44-53. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.011
227. 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;28(11):1960-1966. doi:10.1016/j.clinthera.2006.11.011
228. Sezgin O, Aydın MK, Özdemir AA, Kanık AE. Standard triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Turkey: Systematic evaluation and meta-analysis of

10-year studies. Turk J Gastroenterol. 2019;30(5):420-435. doi:10.5152/tjg.2019.18693

229. Klaritromisin dirençli *Helicobacter pylori*'nin saptanmasında, E-Test ve Agar Dilüsyon metodlarının karşılaştırılması. Accessed August 7, 2021. <http://akademik.tgv.org.tr/index.asp?islem=makaledetay&sayfa=157>

230. Ince AT, Tozlu M, Baysal B, Şentürk H, Arıcı S, Özden A. Yields of dual therapy containing high-dose proton pump inhibitor in eradication of *H. pylori* positive dyspeptic patients. Hepatogastroenterology. 2014;61(133):1454-1458.

231. Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology. 2012;143(1):55-61.e1; quiz e13-14. doi:10.1053/j.gastro.2012.03.043

232. Toracchio S, Capodicasa S, Soraja DB, Cellini L, Marzio L. Rifabutin based triple therapy for eradication of *H. pylori* primary and secondary resistant to tinidazole and clarithromycin. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2005;37(1):33-38. doi:10.1016/j.dld.2004.09.008

233. Dore MP, Farina V, Cuccu M, Mameli L, Massarelli G, Graham DY. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days. Helicobacter. 2011;16(4):295-300. doi:10.1111/j.1523-5378.2011.00857.x

234. Filipec Kanizaj T, Katicic M, Skurla B, Ticak M, Plecko V, Kalenic S. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. Helicobacter. 2009;14(1):29-35. doi:10.1111/j.1523-5378.2009.00656.x

235. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. Gastroenterology. 2018;155(5):1372-1382.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.007

236. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. Rev Soc Bras Med Trop. 2015;48(3):278-284. doi:10.1590/0037-8682-0027-2015

237. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. Ann Intern Med. 1998;129(12):1027-1030. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00006

238. Wang Q, Fiel MI, Blank S, et al. Impact of liver fibrosis on prognosis following liver resection for hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma. Br J Cancer. 2013;109(3):573-581. doi:10.1038/bjc.2013.352

239. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-845.
240. Shapira Y, Agmon-Levin N, Renaudineau Y, et al. Serum markers of infections in patients with primary biliary cirrhosis: evidence of infection burden. *Exp Mol Pathol*. 2012;93(3):386-390. doi:10.1016/j.yexmp.2012.09.012
241. Durazzo M, Rosina F, Premoli A, et al. Lack of association between seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2004;10(21):3179-3181. doi:10.3748/wjg.v10.i21.3179
242. Krasinskas AM, Yao Y, Randhawa P, Dore MP, Sepulveda AR. *Helicobacter pylori* may play a contributory role in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52(9):2265-2270. doi:10.1007/s10620-007-9803-7
243. Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, Noh YS, Lee IS, Choi MG. *Helicobacter pylori* infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(8):2592-2600. doi:10.3748/wjg.v22.i8.2592
244. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, et al. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(11):1201-1210. doi:10.1007/s00535-017-1337-y
245. Wei L, Ding HG. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: What should we expect from a meta-analysis? *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(31):e26706. doi:10.1097/MD.00000000000026706
246. Gravina AG, Zagari RM, Musis CD, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(29):3204-3221. doi:10.3748/wjg.v24.i29.3204
247. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(2):273-278. doi:10.1002/pbc.22770
248. Wahid SB, Waqar M, Rehman Z, Wasim M, Idrees M. Prevalence of HCV-*Helicobacter pylori* co-infection and its effects on liver function enzymes of patients in Lahore, Pakistan. *Biosci Rev*. 2019;1(3):09-14. doi:10.32350/BSR.0103.02
249. Goo MJ, Ki MR, Lee HR, et al. *Helicobacter pylori* promotes hepatic fibrosis in the animal model. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 2009;89(11):1291-1303. doi:10.1038/labinvest.2009.90
250. Ki MR, Goo MJ, Park JK, et al. *Helicobacter pylori* accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- β 1-induced inflammatory signaling. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 2010;90(10):1507-1516. doi:10.1038/labinvest.2010.109

251. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*. 2001;34(5):730-739. doi:10.1016/s0168-8278(00)00097-0
252. Mahrouf-Yorgov M, de l'Hortet AC, Cosson C, et al. Increased Susceptibility to Liver Fibrosis with Age Is Correlated with an Altered Inflammatory Response. *Rejuvenation Res*. 2011;14(4):353-363. doi:10.1089/rej.2010.1146
253. Kim IH, Xu J, Liu X, et al. Aging increases the susceptibility of hepatic inflammation, liver fibrosis and aging in response to high-fat diet in mice. *Age*. 2016;38(4):291-302. doi:10.1007/s11357-016-9938-6
254. Kim H, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(3):184-191. doi:10.1097/MOG.0000000000000176
255. Lau-Corona D, Bae WK, Hennighausen L, Waxman DJ. Sex-biased genetic programs in liver metabolism and liver fibrosis are controlled by EZH1 and EZH2. *PLoS Genet*. 2020;16(5):e1008796. doi:10.1371/journal.pgen.1008796
256. Ahmed Z, Ahmed U, Walayat S, et al. Liver function tests in identifying patients with liver disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:301-307. doi:10.2147/CEG.S160537
257. Ceylan B, Yardimci A, Fincanci M, et al. Predictors of Liver Fibrosis in Patients with Chronic HCV Infection. *Turk Klin J Med Sci*. 2012;32:1522-1529. doi:10.5336/medsci.2011-25802
258. Huang D, Lin T, Wang S, et al. The liver fibrosis index is superior to the APRI and FIB-4 for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients in China. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):878. doi:10.1186/s12879-019-4459-4
259. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: A systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(1):292-302. doi:10.1002/hep.27382