

T.C

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİKOBAKTER PYLORİ ERADİKASYONUNDA İKİNCİ  
BASAMAK TEDAVİLER İLE HYBRİD TEDAVİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. COŞKUN YÜKSEK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**BOLU-2015**

T.C

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELİKOBAKTER PYLORİ ERADİKASYONUNDA İKİNCİ  
BASAMAK TEDAVİLER İLE HYBRİD TEDAVİSİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. COŞKUN YÜKSEK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. MEVLÜT KURT**

**BOLU-2015**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| <b>İçindekiler</b>                                              | i   |
| <b>Tablolar Dizini</b>                                          | iii |
| <b>Şekillerin Listesi</b>                                       | iii |
| <b>Kısaltmalar</b>                                              | IV  |
| <b>Teşekkür</b>                                                 | V   |
| <b>Özet</b>                                                     | Vi  |
| <b>Summary</b>                                                  | Vii |
| <b>1.Giriş ve Amaç</b>                                          | 1   |
| 1.1 Giriş                                                       | 1   |
| 1.2 Amaç                                                        | 4   |
| <b>2.Genel Bilgiler</b>                                         | 5   |
| 2.1 H.pylori'nin Yapısal Özellikleri ve Patogenez               | 5   |
| 2.2 Bulaş ve Epidemiyoloji                                      | 9   |
| 2.3 Tarihçe                                                     | 12  |
| 2.4 İlişkili Olduğu Hastalıklar                                 | 14  |
| 2.4.1 Akut İnfeksiyon                                           | 14  |
| 2.4.2 H.pylori Gastriti                                         | 14  |
| 2.4.3 Peptik Ülser                                              | 16  |
| 2.4.4 Mide Kanseri                                              | 18  |
| 2.4.5 Mide Lenfoması                                            | 21  |
| 2.4.6 Gastroözofageal Reflü Hastalığı                           | 22  |
| 2.4.7 Fonksiyonel Dispepsi                                      | 23  |
| 2.4.8 Diğer Hastalıklar                                         | 23  |
| 2.5 H.pylori Tanısında Kullanılan Testler                       | 24  |
| 2.5.1 H.Pylori'de İnvaziv Tanı Yöntemleri                       | 25  |
| 2.5.2 İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri                           | 27  |
| 2.6 H.pylori Tedavisi                                           | 29  |
| 2.6.1 Helikobakter Pylori Eradikasyonunun Mutlak Endikasyonları | 30  |
| 2.6.2 Eradikasyon Önerilen ya da Tartışılan Durumlar            | 32  |
| 2.6.3 Helikobakter Pylori Eradikasyonunda Kullanılan Rejimler   | 35  |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| <b>3. Gereç ve Yöntem</b>                                         | 38 |
| 3.1 Etik Kurul İzni ve Gönüllü Onayı                              | 38 |
| 3.2 Hastaların Seçilmesi                                          | 38 |
| 3.3 Çalışma Dizaynı, Randomizasyonu ve Grupların Tedavi Rejimleri | 39 |
| 3.4 Çalışmada Kullanılan Testlerin Prosedürleri                   | 40 |
| 3.5 Eradikasyon Başarısının Değerlendirilmesi                     | 41 |
| 3.6 İstatistiksel Analizler                                       | 41 |
| <b>4. Bulgular</b>                                                | 43 |
| <b>5. Tartışma</b>                                                | 47 |
| <b>6. Sonuç</b>                                                   | 51 |
| <b>7. Kaynaklar</b>                                               | 52 |



|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b><u>TABLolar</u></b>                                                             |    |
|                                                                                    |    |
| <b>Tablo 1 :</b> Dünya genelinde ülkelere göre <i>H.pylori</i> Prevelansı          | 11 |
| <b>Tablo 2 :</b> <i>H.Pylori</i> eradikasyonunun mutlak endikasyonları             | 30 |
| <b>Tablo 3 :</b> Gruplara göre verilen tedavi protokolleri                         | 39 |
| <b>Tablo 4 :</b> Grupların yaş dağılımı                                            | 43 |
| <b>Tablo 5 :</b> Grupların cinsiyet dağılımı                                       | 43 |
| <b>Tablo 6 :</b> Grupların boy, kilo ve vücut kitle indeksi özellikleri            | 44 |
| <b>Tablo 7 :</b> Gruplarda sigara kullanma durumu                                  | 44 |
| <b>Tablo 8 :</b> Grupların eradikasyon başarı oranları (per protokolüne göre)      | 45 |
| <b>Tablo 9 :</b> Grupların eradikasyon başarı oranları (intent-to-treat protokolü) | 45 |
| <b>Tablo 10 :</b> Eradike edilen ve edilemeyen hastaların sigara kullanma durumu   | 46 |

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b><u>SEKİLLER</u></b>                                                                 |    |
|                                                                                        |    |
| <b>Şekil 1 :</b> Helikobakter pylori resmi                                             | 5  |
| <b>Şekil 2 :</b> <i>H.pylori</i> virülans faktörleri                                   | 8  |
| <b>Şekil 3 :</b> <i>H.pylori</i> infeksiyonunun ülserogenezdeki rolü                   | 17 |
| <b>Şekil 4 :</b> <i>H.pylori</i> ile ilişkili gastrik karsinogenezin olası mekanizması | 20 |
| <b>Şekil 5:</b> Fonksiyonel dispepside tedavi algoritması                              | 33 |
| <b>Şekil 6 :</b> <i>H.pylori</i> eradikasyonunda önerilen tedavi rejimi seçimi         | 37 |

## **KISALTMALAR**

ASA: Asetil salisilik asit  
BabA: Kan grubu antijeni bağlayan adezin A  
CagA: Sitotoksinle ilişkili gen A  
CLO: *Campylobakter* like organism  
COX-1: Siklooksijenaz-1  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
DU: Duodenal ülser  
EGF: Epidermal büyüme faktörü  
EHSG: Avrupa Helikobakter Çalışma Grubu  
ELISA: Enzime bağlı immunosorbent tetkiki  
GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı  
H.Pylori: *Helikobakter pylori*  
HPSA: Dışkıda *H.pylori* antijen testi  
ICAM-1: İntrasellüler adezyon molekülü 1  
İTP: İdiopatik Trompositopenik Purpura  
IF: İnterferon  
Ig: İmmunglobulin  
IL: İnterlökin  
MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku  
NOS: İndüklenebilir nitrit oksid sentaz  
NSAİİ: Non-steroidal antiinflatuar ilaç  
PAI-2: Plazminojen aktivatör inhibitörü  
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu  
PNL: Polimorfonükleer lökosit  
PPI: Proton pompa inhibitörleri  
PÜ: Peptik ülser  
ÜNT: Üre nefes testi  
TNF: Tümör nekrozis faktör  
TGF- $\alpha$ : Transforming büyüme faktörü- $\alpha$   
VacA: Vakuolleştiren sitotoksin A

## TEŞEKKÜR

Bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili tez hocam Doç.Dr. Mevlüt KURT'a, eğitimimde emeği olan başta Prof.Dr. Haluk ŞAVLI olmak üzere Doç.Dr. Ümmügül ÜYETÜRK, Doç.Dr. Aytekin ALÇELİK, Doç.Dr. Gülali AKTAŞ, Doç.Dr. Muhittin ERTİLAV, Doç.Dr. Hikmet TEKÇE, Doç.Dr. Uğur KORKMAZ, Yrd.Doç.Dr. Güray CAN, Uzm.Dr.Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ hocalarıma, bu çalışmanın her anında yanımda olan ve her aşamasında emeği olan Uzm.Dr. Emrah POŞUL başta olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim. Desteklerini yine esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Billur ÇALIŞKAN, Yrd.Doç.Dr. Ayşe Nurdan KORKMAZ hocalarıma ve Nükleer Tıp bölümü çalışanlarına teşekkür ederim. Tezimin tüm aşamalarında yanımda olan endoskopi ünitesi çalışanları başta olmak üzere, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma tezime olan katkıları nedeniyle teşekkür ediyorum.

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Ülkemizde *H.pylori* prevalansı yüksek olup %80 oranındadır. *H.pylori* eradikasyonu için çok sayıda tedavi protokolü olmasıyla birlikte her toplumda uygulanabilecek, ortak, mükemmel bir tedavi rejimi yoktur. Klaritromisin direncinin ülkemizde giderek artmasının klasik 3'lü tedavi rejiminin etkinliğini azalttığı bilinmektedir. Biz de bu çalışmada bölgemizde daha önce eradikasyon tedavisi alan ancak *H.pylori* pozitif saptanan hastalarda, ikinci basamak tedavilerle hybrid tedavisinin eradikasyon başarısını değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ), Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji polikliniklerine dispeptik şikayetlerle başvuran, daha önce birinci basamak tedavi öyküsü olan ve endoskopik biyopsi ya da üre-nefes testi ile *H.pylori* infeksiyonunun devam ettiği gösterilen hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar geliş sırasına göre randomize edilerek üç gruba ayrıldı. 1.gruba; Amoksisilin 1 gr tb 2x1, Metronidazol 500 mg tb 3x1, Bizmut subsitrat 300 mg tb 2x2, Pantoprazol 40 mg 2x1 (2 hafta), 2.gruba; Amoksisilin 1 gr tb 2x1, Tetrasiklin 500 mg kapsül 4x1, Bizmut subsitrat 300 mg tb 2x2, Pantoprazol 40 mg 2x1 (2 hafta), 3.gruba; Amoksisilin 1 gr tb 2x1, Bizmut subsitrat 300 mg tb 2x2, Pantoprazol 40 mg 2x1 (1.hafta), Amoksisilin 1 gr tb 2x1, Metronidazol 500 mg tb 3x1, Bizmut subsitrat 300 mg tb 2x2, Tetrasiklin 500 mg kapsül 4x1, Pantoprazol 40 mg 2x1 (2.hafta) tedavileri verildi. Sonuçlar ilaçsız 2 hafta sonra üre nefes testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Gruplardaki tedavi ile eradikasyon başarı oranları; per protokole göre grup 1'de: %57,1 grup 2'de: %82,4 ve grup 3'de: % 69,4 Intent-to-treat protokolüne göre grup 1'de: %51,9 grup 2'de: %82,4 ve grup 3'de: %56,5 olarak saptandı. Grup 2'de eradikasyon başarısı diğer gruplara göre istatistiksel olarak üstün bulundu.

**Sonuç:** Sonuç olarak ikinci basamak tedavi rejimlerinden metronidazol içermeyen bizmut dörtlü tedavinin eradikasyon başarısı diğer tedavi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha başarılı olduğu saptandı. Diğer tedavi rejimlerinde ise istenilen ve beklenen başarı sağlanamadı. Bu konuyla ilgili daha çok sayıda hastanın katıldığı kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Helikobakter pylori (*H.pylori*), tedavi rejimleri



## ABSTRACT

**Introduction and aim:** *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) prevalence is high in our country and about % 80. Although there are many available *H.Pylori* eradication treatment protocols, there is no common, ideal treatment for all society. Increasing resistance to clarithromycin in our country is known to reduce the effect of the classical treatment protocol (triple therapy) success of *H.Pylori* eradication. In this study, second-line treatments for *H. pylori* eradication therapy was aimed to compare the hybrid.

**Material and method:** Patients who presented with complaints of indigestion to Ankara Gulhane Military Medical Academy and Abant Izzet Baysal University the School of Medicine gastroenterology clinics, before the first-line treatment history and endoscopic biopsy or urea-breath test shown that persisted of *H. pylori* infection with patients enrolled in the study. Patients were randomly assigned in order of application. Bismuth 300 mg 2x2, metronidazole 500 mg 3x1, amoxycillin 1000 mg 2x1 and pantoprazol 40 mg 2x1 for 14 days was given to the first group; Amoxycillin 1000 mg 2x1, tetracycline 500 mg 4x1, Bismuth 300 mg 2x2 and pantoprazol 40 mg 2x1 for 14 days was given to the second group; Amoxycillin 1000 mg 2x1, Bismuth 300 mg 2x2, pantoprazol 40 mg 2x1 in the first week and Amoxycillin 1000 mg 2x1, Bismuth 300 mg 2x2, pantoprazol 40 mg 2x1, tetracycline 500 mg 4x1, metronidazole 500 mg 3x1 in the second week was given to the third group. The results were evaluated with urea-breath test after 2 weeks of treatment cessation.

**Results:** Per protocol eradication rates for each group are; % 57.1 for first group, % 82.4 for second group and % 69.4 for third group. Intent-to-treat eradication rates are; % 51.9 for first group, % 82,4 for second group, % 56,5 for third group. Eradication rates of second group treatment protocol are statistically significant than the other protocols.

**Conclusion:** Metronidazole free bismuth quadruple eradication therapy better than other treatment groups as second-line treatment regimens and were found to be statistically significant. In the other treatment regimens did not achieve the desired and expected success. This is needed on the issue that a large number of patients participating in the comprehensive study.

**Keywords:** Helicobacter Pylori (H.pylori), treatment protocol



## 1. GİRİŞ ve AMAC

### 1.1 Giriş

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gastrit, peptik ülser ve gastrik malignite ile olan ilişkisi kanıtlanmış, özellikle son yıllarda klinik ve mikrobiyolojik pek çok araştırmanın odak noktası olmuştur. *H. pylori* dünyadaki en yaygın enfeksiyon etkenlerinden biridir. İlk kez 1982’de iki patolog Marshall ve Warren [1] kronik gastritli bir hastanın gastrik mukozasından spiral bir mikro-organizma soyutlamışlar, böylece bakteri ve peptik ülser ilişkisini gün ışığına çıkarmışlardır. *H. pylori* mukozanın altında kronik bir inflamasyonu tetikler. Enfeksiyon yaşamın ilk yılları ile başlar ve tedavi edilmezse süresiz devam eder [2].

*H. pylori* sıklığı ileri yaş ve çocukluk çağında fakir/gelişmekte olan ülkelerde yaşama, düşük sosyo-ekonomik durum ile birlikte artar [3]. Dünyada ki insan popülasyonunun yarısından fazlası *H. pylori* ile enfektidir [2]. Amerika, Batı Avrupa, Avustralya gibi gelişmiş ülkelerde %20-40 olan bu oran, Doğu Avrupa, Asya ve Afrika gibi daha az gelişmiş ülkelerde %90’lara çıkmaktadır [4]. Ülkemizde ise bu oran yaklaşık %70-85’ leredir [5]. 2003 yılında yapılan TURHEP çalışmasında da *H. pylori* prevalansı %82,5 olarak bulunmuştur [6].

*H.pylori* enfeksiyonu üst gastrointestinal sistemde başlıca duodenal veya gastrik ülserler, mide kanseri, mukoza-ilişkili lenfoid-doku (MALT) lenfoma olmak üzere üç önemli hastalığın gelişmesinde yardımcı rol oynamaktadır. 1994’de “International Agency for Research on Cancer Group of the World Health Organization” tarafından insan karsinojeni olarak tanımlanmıştır [7]. Geniş çapta yapılan epidemiyolojik çalışmalar, *H. pylori* enfeksiyonu ile kardiya dışı (gastroözofagial bileşkenin distali) mide kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir [8].

*H. pylori*’nin mutlaka eradike edilmesi gereken durumlar Avrupa Helikobakter Çalışma Grubu (EHSG)’nun 2012 yılı Maastricht IV uzlaşısı raporunda belirtilmiştir. Aktif olan veya olmayan peptik ülser, midenin MALT lenfoması, atrofik gastrit, daha önce mide ameliyatı olanlar, birinci derecede ailesinde mide kanseri hikâyesi olanlar ve hekimi tarafından ayrıntılı bilgilendirildikten sonra hastanın isteği doğrultusunda *H. pylori* pozitif olarak saptanan kişilere eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir [9].

EHSİG' nin 2012 yılı Maastricht IV uzlaşısı raporunda ayrıca tartışılan pek çok konuda açık oneriler sunulmaktadır. *H. pylori* prevalansının yüksek olduğu (>%20) popülasyonlarda araştırılmamış dispepside "test et ve tedavi et" stratejisi uygundur. Bu yaklaşımda yerel fayda maliyet hususları dikkate alınmalıdır. Alarm semptomları olan hastalarda (kilo kaybı, disfaji, gastrointestinal kanama, abdominal kitle ve demir eksikliği anemisi) veya yaşlı hastalarda bu strateji geçerli değildir (Kanıt düzeyi; 1a neri; A). Test et ve tedavi et stratejisi için başlıca kullanılacak non-invaziv testler üre-nefes testi ile dışkıda monoklonal antijen testleridir. Bazı serolojik testlerde kullanılabilir (Kanıt düzeyi; 2a neri; B). *H. pylori* eradikasyonu, *H. pylori* ve fonksiyonel dispepsili 12 hastanın birinde uzun vadede rahatlama sağlar; bu başka bir tedaviden daha iyidir (Kanıt düzeyi; 1a neri; A). *H. pylori*, inflamasyonun intragastrik dağılımına bağlı asit sekresyonunu artırabilir ya da azaltabilir (Kanıt düzeyi; 2b neri; B). *H.pylori* varlığı, gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) semptomlarının şiddetini, nüks ve tedavi etkinliği üzerine bir etkisi yoktur. *H.pylori* eradikasyonu, önceden var olan GÖRH' nin alevlenmesine ya da GÖRH' nin tedavi etkinliğini etkilemez (Kanıt düzeyi; 1a neri; A). Epidemiyolojik alışmalar *H.pylori* prevalansı ile GÖRH'nin şiddeti ve özofageal adenokarsinom arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir (Kanıt düzeyi; 2a neri; B). *H.pylori* pozitif hastalarda uzun süreli proton pompa inhibitörleri (PPI) ile tedavi korpus dominant gastrit gelişimi ile ilişkilidir. Bu durum atrofik gastrit ile sonuçlanan bazı özelleşmiş mide bezlerinin kaybına neden olur (Kanıt düzeyi; 1c neri; A). Uzun süreli PPI kullanan hastalarda *H.pylori* eradikasyonu gastriti iyileştirir ve atrofik gastrite ilerlemesini önler. Ancak bunun mide kanseri riskini azalttığına ilişkin kanıt yoktur (Kanıt düzeyi; 1b neri; A). *H.pylori* infeksiyonu nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve düşük doz aspirin [asetilsalisilik asit (ASA)] kullananlarda gastroduodenal ülser gelişme riskini arttırmaktadır (Kanıt düzeyi; 2a neri; B). *H. pylori* eradikasyonu NSAİİ ve düşük doz aspirin kullananlarda komplike ve komplike olmayan gastroduodenal ülser riskini azaltır (Kanıt düzeyi; 1b neri; A). NSAİİ tedavisi başlanmadan önce *H.pylori* eradikasyonu faydalıdır. Bu peptik ülser öyküsü olan hastalarda zorunludur (Kanıt düzeyi; 1b neri; A). Uzun süre NSAİİ tedavisi alması planlanan hastalarda tek başına *H.pylori* eradikasyonu gastroduodenal ülser gelişme insidansını azaltmaz. Eradikasyon tedavisinden sonra PPI ile tedaviye devam edilmelidir (Kanıt düzeyi; 1b neri; A). Gastroduodenal ülser öyküsü olan ASA kullanıcılarında *H.pylori* test edilmelidir. Mide koruyucu tedavi ile devam

edilmese de sadece eradikasyon tedavisi verilmesi peptik ülserle bağı kanama riskini azaltmaktadır (Kanıt düzeyi; 2b Öneri; B). *H.pylori* eradikasyonu mide korpus fonksiyonlarını iyileştirir ancak bunun atrofik gastrit’de gerilemeyle ilişkili olduğu belirsizdir (Kanıt düzeyi; 2a Öneri; B). *H.pylori* eradikasyonunun intestinal metaplaziyi geriletebildiği ile ilişkili bir kanıt yoktur (Kanıt düzeyi; 2a Öneri; B). *H.pylori* eradikasyonu düşük dereceli mide MALT lenfoması için ilk basamak tedavi yöntemidir (Kanıt düzeyi; 1a Öneri; A). Açıklanamayan demir eksikliği anemisi (Kanıt düzeyi; 1a Öneri; A), idiopatik trombositopenik purpura (İTP) (Kanıt düzeyi; 1b Öneri; A) ve vitamin B12 eksikliğinde (Kanıt düzeyi; 3b Öneri; B) *H.pylori* ile ilişkili kanıtlar vardır. Bu hastalıklarda *H.pylori* araştırılmalı ve eradike edilmelidir [9].

*H.pylori* eradikasyonunda bugün için yaygın olarak kullanılan ve önerilen birinci basamak tedavide; PPI, klaritromisin, amoksisilin/metronidazol’dan oluşmaktadır. Penisilin allerjisi durumunda amoksisilin yerine metronidazol tercih edilir. Tedavi süresi en kısa 10 gün olarak belirlenmiştir. Ancak ülkemizde klaritromisin direncinin yıllar içinde belirgin olarak artması nedeni ile klasik üçlü tedavi protokolünün etkinliği azalmış ve eradikasyon oranları %60’ların altına inmiştir. Ülkemizde 1996-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada klasik birinci basamak tedavi ile eradikasyon oranları % 83’den % 55’e gerilediği gösterilmiştir. Eradikasyon oranlarında belirgin azalma özellikle 2000 yılından sonra görülmüştür [10]. EHSG’ nin 2012 yılı Maastricht IV uzlaş raporu bir bölgede uygulanan eradikasyon tedavisi ile eradikasyon oranı %80’in üzerinde olmalıdır. Eradikasyon başarısının önündeki en büyük engel antibiyotik direnci olarak kabul edilmektedir. Ayrıca ileri yaş, hastanın tedaviye uyumsuzluğu, sigara kullanımı gibi faktörlerin eradikasyon başarısı üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Klaritromisin içeren standart 3’lü tedavilerinin verildiği hastalarda, tedavi sonrasında en azından non-invaziv bir test ile *H.pylori*’nin eradike olup olmadığı kontrol edilmelidir. Alternatif 3’lü tedavilerde ise dezavantaj, metranidazol direncinin gelişmekte olan ülkelerde % 60-80’ lere ulaşmasıdır [9, 10].

Mevcut Avrupa klavuzlarında standart üçlü tedavi hala ilk basamak tedavi olarak kabul edilmesine rağmen farklı ülkelerde tedavi başarı oranları düşük olması nedeni ile (<%80) kabul edilmemektedir [11]. Bu durum büyük oranda antibiyotik direnci ile ilişkilidir [12, 13]. Bu nedenle *H.pylori* eradikasyon oranlarını arttırmak için mevcut antibiyotikler farklı şekillerde birleştirilerek üç tedavi şekli tespit

edilmiştir. Bunlar ardışık ‘Sequential’, birlikte ‘Konkomitant’ ve ‘Hybrid’ tedavi rejimleridir [14]. 1998 yılında ilk olarak Almanya’da tanıtılan konkomitant tedavi rejimi son zamanlarda *H.pylori* eradikasyon tedavisinde ilk sıra tedavi olarak yeniden gündeme gelmiştir [15, 16]. Konkomitant tedavi rejimi standart 3’lü tedaviye (PPI-Klaritromisin-amoksisilin) metronidazol ya da tinidazol eklenmesiyle uygulanır. Yapılan çalışmalarda konkomitant tedavi rejiminin etkinliğinin yüksek olduğu (>%90) gösterilmiştir [15]. Ardışık tedavi olarak bilinen ‘Sequential’ tedavi rejimi ilk 5 gün PPI-Amoksisilin ve sonra ki 5 gün PPI-klaritromisin-tinidazol şeklinde ve ilk kez 2000 yılında İtalya’da uygulanmıştır. Standart 3’lü tedavilerden üstün olduğu gösterilmiştir [17]. Son zamanlarda ardışık tedavinin ilk kısmı ile konkomitant tedavinin kombinasyonundan oluşan ‘hybrid’ olarak adlandırılan yeni bir tedavi rejimi bulunmuş ve yüksek tedavi başarı oranları elde edilmiştir [18].

## **1.2 Amaç**

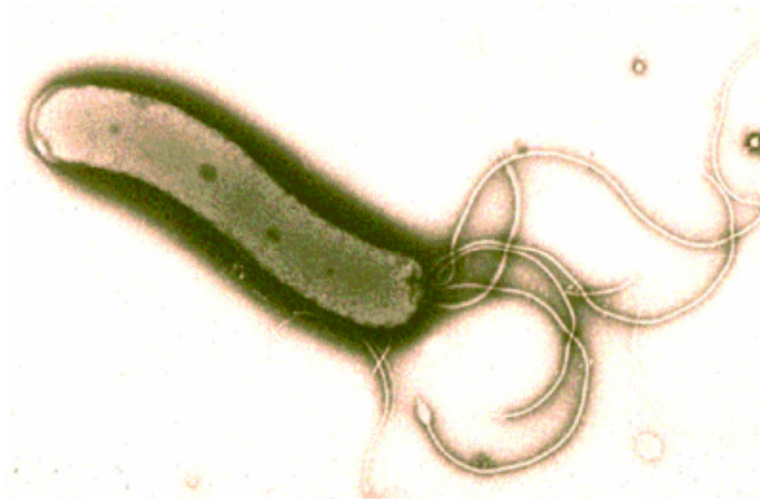
Çalışmamız özellikle, ülkemizde eradikasyon oranının oldukça düştüğü bildirilen klaritromisin içeren klasik 3’lü tedavi rejiminin yerine, ikinci sıra tedavi rejimleri ile hybrid tedavi rejimlerinin bölgemizdeki etkinliğini gözleme ve eradikasyon başarılarını karşılaştırma imkanı verecektir. *H.pylori* eradikasyonunda giderek artış gösteren başarısızlık ve direnç oranına karşı bu üç tedavi rejiminin ikinci basamak tedavide kullanılabilirliği araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 H.pylori'nin Yapısal Özellikleri ve Patogenez

*H.pylori* gram negatif, spiral yapıda bazen kokoit formda, kıvrımlı, 4-6 adet flagellası olan hareketli küçük (0,5-3 mikrometre) bir bakteridir (**Şekil 1**). Mikro-aerofilik ortamda 37 °C' de ürer. Kültürde üreyen bakteriler uyku (dormant) formu olarak da adlandırılan kokoit formdadır. Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitifdir. Bakterinin biyokimyasal özellikleri değişmez olmakla birlikte, gelişen nokta mutasyonlar nedeniyle genetik olarak oldukça polimorfiktirler. Yapılan çalışmalarda bir kişinin farklı *H.pylori* suşları ile enfekte olabileceği gösterilmiştir [19].

*Helicobacter* cinsi içinde hayvanlardan soyutlanan birkaç türün yanı sıra *Helicobacter fennelliae* ve *H. cinaedi* gibi nadiren insanda diyareye yol açan türler bulunmakla birlikte, insanlar için en önemli patojen olan *H. pylori*'dir. Şimdiye kadar yalnız insan midesinde ve bazı maymun türlerinde saptanmıştır. Esas olarak kedi, köpek ve insan dışındaki primatlar için patojen olan *H. heilmanii*'nin de %0,05 gibi çok düşük oranda bile olsa insanları enfekte edebileceği gösterilmiş, ancak *H.pylori*'nin aksine *in vitro* üretilenmemiş ve klinik önemi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır [20].



**Şekil 1:** Helikobakter pylori

*H.pylori* diğer bakterilerin yaşamasına olanak vermeyen asidik ortamda bile yaşamasını sürdürebilir. Sadece mide epiteline ve en sık da mide asiditesinin korpus

ve fundusa göre daha düşük olduğu midenin antrum kısmına yerleşir. Ancak ektopik gastrik mukoza, gastrik metaplazi gibi gastrik tip epitel hücrelerinin bulunduğu duodenum, özofagus gibi gastro-intestinal sistemin herhangi bir bölgesine de yerleşebilir. Mide asiditesinin düşük olduğu viral infeksiyon, ateşli hastalıklar ve mide asiditesinin azaldığı durumlarda bakterinin mideye yerleşmesi daha kolay olmaktadır. *H.pylori*'nin mideye yerleşebilmesi nedeniyle yanlışlıkla aside dayanıklı olarak yorumlanmaması gerekir, aside tam tersine duyarlı bir bakteridir. Midenin asidik olan bakterisidal ortamından hareketli olması ve en önemlisi de üreaz aktivitesi olması sayesinde kurtulabilir. Mide içerisinde salgıladığı üreaz enzimi ile üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksit döndürür. Amonyak da asidik ortamda amonyuma döndürür. Oluşan bu amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde önemli rol oynar. Böylece bakteri infeksiyonun ilk adımı olan mukus tabakasına geçebilmektedir. Spiral yapıda olması ve kamçıları sayesinde mukus tabakası içinde yüzebilir ve mide epiteline ulaşan bakteri burada özel adezyon molekülleri ve opedestal denen uzantılarla mukozaya yapışır. Kolonize olan bakterilerin %90'ı mukus içinde yüzer durumda, %10'u ise epitele yapışmış durumdadır. Bakterinin intestinal mukozaya yapışması oradaki adeziv moleküllerin farklı olması nedeni ile mümkün değildir. İnvazif bir bakteri olmadığından epitel altına geçemez, ekstrasellüler bir bakteridir [20-22]. Mukus ve epitel yüzeyinden hazırlanan preparatlarda balık sürüleri şeklinde daha uzun ve kıvrımlı olan formlar dominant iken, besiyerlerinde üretilen kolonilerden hazırlanan preparatlarda spiral formlar daha nadir görülmektedir. Sıklıkla kısa ve tekli basiller şeklinde görülür. Dışkıdan hazırlanan yayma preparatlarla, antibiyotik kullanımı sonrası veya oksidatif strese maruz kalmış gastrik doku örneklerinden hazırlanan preparatlarda ise düzensiz çubuklar veya yuvarlak, kokoid şekillerde görülürler. “Dormant form” olarak tanımlanan kokoid bakterilerin in-vivo şartlarda tekrar spiral şekle dönüp çoğalıp çoğalmadıkları tartışılmaktadır [23]. Ancak bu formların reaktivasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

*H.pylori*'nin mide epitel hücrelerine yapışmasında rol oynayan bir takım adezin molekülleri tanımlanmıştır. Tanımlanmış en önemli adezini olan Bab-A proteini (Blood Group Antigen-Binding Adhesin), epiteldeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanır. Bu protein doğrudan ya da inflamatuvar yanıtın ve/veya otoimmünitenin bir sonucu olarak, mide mukozasında hasara neden olan bakteriyel virülans faktörlerinin aktarılmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, sıkıca bağlanmış

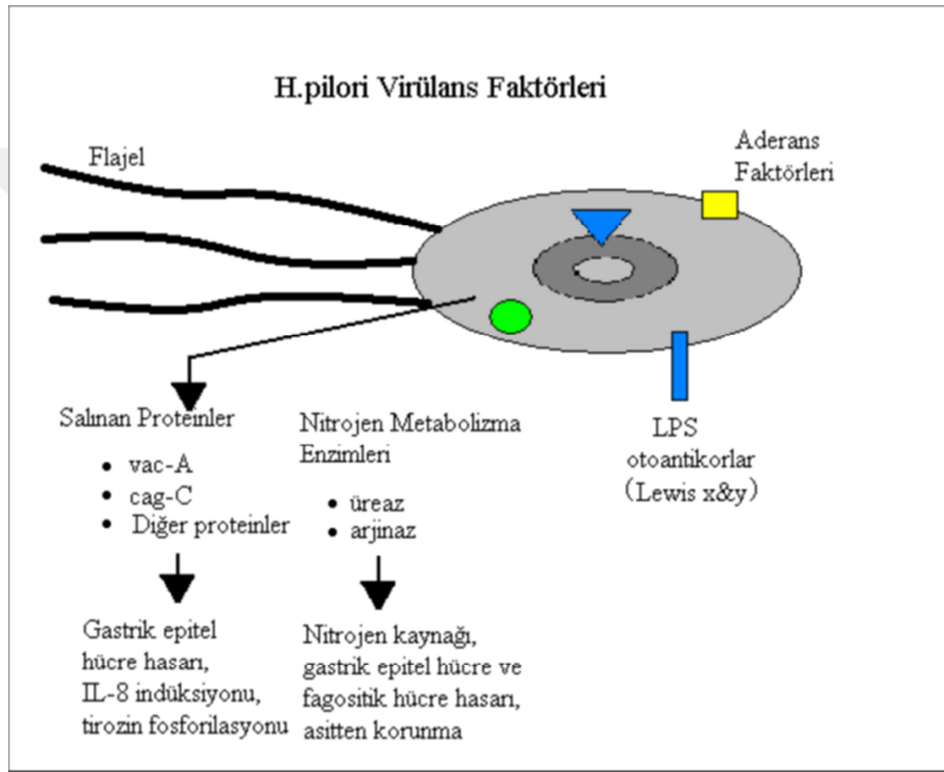


bakteriler mide asitliğine daha az maruz kalırlar ve peristaltizm ile eradike edilmezler. *H.pylori* BabA'yı şifreleyen BabA2 geninin varlığı yetişkinlerdeki duodenum ülseri ile ilişkilendirilmiştir [24]. Bunun dışında, bakterinin ürettiği müsinaz enzimi mukus tabakasını eriterek, doku hasarından dolayı açığa çıkan fosfolipaz A2 de mukus tabakasının altındaki fosfolipit yapıyı hasara uğratarak bakterinin epitel ile daha yakın temasına neden olurlar. Bakteri yüzeyindeki lipid, karbonhidrat ve gangliyozitlerin de yapışmada rolü olabileceği düşünülmüş, ancak kesin olarak kanıtlanamamıştır [25].

Yapışma sonrası bu bölgede mikrovilluslar kaybolmakta, bakteriyel sitotoksik faktörler (VacA, CagA, IceA gibi) epitel yıkımına yol açmakta, açığa çıkan ürünler lamina propriada inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olmaktadır [26]. Epitel hasarı oluşmasında amonyumda rol oynamaktadır. Amonyum epitelyal hücrenin solunumunu ve enerji metabolizmasını bozarak vakuolizasyona yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, inflamasyon bölgesine gelen nötrofillerin myeloperoksidaz aktivitesinden dolayı açığa çıkan hipoklorik asit de epitele toksik etkili monokloramine dönüşmektedir [27, 28].

Hasarlanmış epitel bölgesine nötrofillerin yanı sıra, T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar göç eder. İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (IF- $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar. IL-8'in epitelyal kaynaklı nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi vardır. Sitotoksin ilişkili gen A (CagA) pozitif suşlarda, negatif olanlara göre daha güçlü bir IL-8 yanıtı vardır [27, 29]. Sonuçta hem mikro-organizmanın virülans faktörleri hem de epitelyal faktörler aracılığıyla mukozada lokal immünolojik yanıt ve sistemik inflamatuvar yanıt meydana gelir. Bu nedenle, cagA-pozitif suşlar ile enfekte hastalarda mide mukozasında daha büyük bakteri yoğunluğu, daha ciddi epitel hasarı, daha yoğun polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu görülür. Peptik ülser hastalığı ve mide karsinomu etyopatogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinler cagA pozitif suşlarda daha yüksek düzeylerde dir. Brezilya'da, duodenum ülseri olan ve olmayan çocuklardan izole edilen suşların sırasıyla % 95,0 ve 62,3'ü cagA-pozitif tir. Yoğun inflamatuvar yanıtı rağmen mukus tabakası içindeki bakteriler eradike edilemez, fakat belirgin bir doku hasarı meydana gelir. Oluşan kronik inflamasyon hücre yenilenmesini ve apoptozisi de artırmaktadır. Vakuolleştiren sitotoksin A (VacA) ekzotoksininin de mitokondrial membrana etki ederek apoptozisi indüklemeye özelliği vardır [25].

Tüm *H. pylori* suşlarında VacA geni tarafından kodlanan VacA ekzotoksininin patogeneizde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Epitelde vakuolizasyon yapması, apoptozu indüklemesinin dışında, asit sekresyonunu inhibe edici, pepsinojen salgısını artırıcı, hücre proliferasyonunu inhibe edici, parasellüler geçirgenliği artırıcı, mitokondriyal hasar yapıcı etkisi vardır. Ayrıca epitelin apikal plazma membranında porların oluşmasına yol açarak, çeşitli anyonların lümene geçişine neden olmakta, böylece bakterinin besin sağlamasında önemli rol oynamaktadır [26]. *H.pylori* virülans faktörleri **şekil 2**'de gösterilmiştir [30].



**Şekil 2:** Helikobakter Pylori Virülans Faktörleri

Doku hasarının oluşmasında nötrofiller tarafından meydana getirilen reaktif oksijen ve nitrojen metabolitlerinin de rolü vardır. Bu metabolitler endojen ve diyetle alınan ekzojen (C, E,  $\beta$ -karoten) antioksidan maddeleri kullanırlar ve mukozada oksidatif strese neden olurlar. DNA hasarına ve gen mutasyonuna yol açarlar [31].

## 2.2 Bulaş ve Epidemiyoloji

*H.pylori* insanlarda en yaygın görülen kronik enfeksiyondur. Yapılan genetik çalışmalar 58,000 yıl önce Afrika'dan göç sonrasında insanların *H.pylori* ile enfekte olduğunu göstermektedir [32]. *H.pylori* tüm dünyada ve tüm yaş gruplarında gösterilmiştir. Dünya popülasyonunun yaklaşık %50'si *H.pylori* ile enfektedir. Endüstriyel ve sanayileşmiş ülkelere göre gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon daha sık ve daha erken yaşlarda görülmektedir. Enfeksiyon bulaştıktan sonra sessiz bir şekilde kalıp hastalık yapmayabilir veya gastroduodenal bir hastalığa neden olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon çocuklara 10 yaşından önce bulaşır ve erişkinlerde sıklığı 50 yaşından önce %80'i geçmektedir [33]. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda enfeksiyon nadir iken erişkin dönemde daha sık görülür. Herhangi bir yaş grubunda enfeksiyon siyah ırkta ve İspanyollarda, beyaz ırka göre daha sık görülmektedir. Bu durum muhtemelen sosyo-ekonomik durum ile ilişkilidir [34]. Yaşla birlikte enfeksiyon prevalansında artma öncelikle kişinin yaşamı boyunca bakteri ile temasının devam ettiğini göstermektedir. Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalar gelişmiş ülkelerde bile enfeksiyonların çocukluk döneminde edinildiğini göstermektedir [33]. Herhangi bir yaş grubunda *H.pylori* enfeksiyonunun sıklığı kısmen çocukluk çağındaki enfeksiyonla temas oranını yansıtmaktadır. Bakteri ishalleri dışkıdan ve kusmuktan kültürle üretilebilmektedir. Bakterilerin aile üyeleri arasında ki potansiyel geçişi bu hastalık dönemlerinde gerçekleşmektedir [35, 36].

*H.pylori* enfeksiyonu riski hayatın erken dönemlerinde ki yaşam koşulları ve sosyo-ekonomik durum ile ilişkilidir. Kalabalık ev yaşamı, kardeş sayısı, yatak paylaşımı, su eksikliği gibi faktörler *H.pylori* enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk döneminde ki hijyen uygulamaları ve aile eğitimi *H.pylori* enfeksiyonunun prevalansını belirlemektedir [37]. Eğitim ve gelir düzeyi, ırk, etnik köken gibi faktörlerin sadece *H.pylori* enfeksiyonu ile değil diğer Sitomegalovirüs, Herpes simpleks virüs-tip1, Hepatit B gibi kronik enfeksiyonlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir ülkede *H.pylori* prevalansı ekonomik gelişmeyle orantılı olarak azalmaktadır. Örnek olarak Japonya'da 1950'den önce *H.pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı %70-80 iken, 1950-1960 yılları arasında %45 ve 1960-1970 yılları arasında ise %25 oranında görülmektedir. Enfeksiyonda ki bu hızlı düşüş Japonya'da savaş sonrası sağlık koşullarında ve ekonomik ilerlemedeki gelişmeye

bağlıdır [38]. Tuzlu yiyecek tüketimi inatçı *H.pylori* infeksiyonunu ve sinerjistik olarak mide kanseri riskini artırdığı görülmektedir [39].

*H.pylori* için olası genetik yatkınlıktan söz edilse de henüz kanıtlanmamıştır. Ancak çalışmalar İspanyolların ve Afrika kökenli Amerikalıların beyaz ırka göre infeksiyondan daha fazla oranda etkilendiğini göstermektedir. Bu durum tamamen sosyo-ekonomik statü farklılığı ile açıklanamamıştır [40]. Dünya genelinde ülkelere göre *H.pylori* prevalansı **tablo1**'de özetlenmiştir [41].

İnfeksiyonun nasıl bulaştığı henüz tam olarak net değildir. İnsanlar *H.pylori*'nin ana rezervuarı olmakla birlikte ev kedilerinden de izole edilmiştir. Kedilerin tükürük ve mide suyu örneklerinde canlı mikro-organizmalar izole edilmiş olup insanlara bulaş olabileceğini düşündürmektedir. *H.pylori*'nin en olası insandan insana geçiş şekli fekal-oral ya da oral-oral yolla maruziyet sonrası olmaktadır [42]. Bir çalışmada koyunların mide dokusunda ve sütte *H.pylori*'nin gösterilmesi koyunların bu mikro-organizmalar için doğal bir konak olduğunu düşündürmektedir. Bu durum çobanlarda kardeşlerine göre daha yüksek oranda *H.pylori* infeksiyonunun görülmesini açıklayabilir [43].

*H.pylori*'nin fekal-oral yolla geçişinde, gelişmekte olan ülkelerdeki kirlenmiş su kaynakları çevresel bir kaynak görevi görür. Mikroorganizmalar suda birkaç gün canlı olarak kalır ve infeksiyonun endemik görüldüğü bölgelerde belediye su kaynaklarından polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile gösterilebilir. Çocukların derelerde, havuzlarda düzenli olarak yüzmesi, çiğ sebze yenmesi, dere sularından içilmesi ile bakteri bulaşabilmektedir [44].

İnfeksiyonun aile içi bireylerde görülmesi kişiden kişiye geçişi desteklemektedir. İnfekte bireylerin eş ve çocuklarının da enfekte olması enfekte olmayan bireylere göre daha olasıdır. Bir çalışmada aynı aile üyelerinde *H.pylori*'nin genetik olarak benzer suşları izole edilmiştir. Bu durum aynı yaşam koşullarını paylaşan kişiler arasında ki geçişi desteklemektedir. Gelişmiş ülkelerde ailesel tip geçişin yanında çekirdek aileye ait olmayan bireylerin infeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelere yatay geçiş de olası görünmektedir [45].

**Tablo1.** Dünya Geneline Ülkelere Göre *H.pylori* Prevelansı

| Ülke                                | Prevelans (Yüzde) |
|-------------------------------------|-------------------|
| <b>Afrika</b>                       |                   |
| Etiyopya                            | >95               |
| Nijerya                             | 70-91             |
| <b>Merkez Amerika</b>               |                   |
| Guatemala                           | 65                |
| Meksika                             | 70-90             |
| <b>Kuzey Amerika</b>                |                   |
| Kanada                              | 23                |
| Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) | 30                |
| <b>Güney Amerika</b>                |                   |
| Brezilya                            | 82                |
| Şili                                | 70-90             |
| <b>Asya</b>                         |                   |
| Bangladeş                           | >90               |
| Hindistan                           | 80-88             |
| Japonya                             | 55-70             |
| Sibirya                             | 85                |
| Sri Lanka                           | 72                |
| Tayvan                              | 45-80             |
| <b>Avustralya</b>                   |                   |
| Avustralya                          | 20                |
| <b>Avrupa</b>                       |                   |
| (Doğu)                              | 70                |
| (Batı)                              | 30-50             |
| Estonya                             | 69                |
| Almanya                             | 49                |
| İzlanda                             | 36                |
| İsveç                               | 11                |
| İsviçre                             | 12-27             |
| <b>Orta Doğu</b>                    |                   |
| Mısır                               | 90                |
| Libya                               | 94                |
| Saudi Arabistan                     | 80                |
| Türkiye                             | 80                |

*H.pylori* dental plaklarda gösterilmiş olmakla birlikte bunun prevalansı düşüktür. Mikro-organizmalar için dental plakların oral-oral geçişde kaynak rezervuar olarak rol oynadığı bilinmemektedir. Dental plaklara mesleki olarak maruz kalan diş hekimlerinde ve oral hijyenistlerde *H.pylori* prevalansı yüksek değildir. Bunun yanında enfekte mide sekresyonları bakteriyel geçiş için önemli bir kaynaktır [46]. Yetersiz dezenfekte endoskopların, mide cihazlarının ve endoskopik aksesuarların kullanılması iyatrojenik enfeksiyona neden olabilir. Gastroenterologlar ve hemşirelerde enfekte mide sekresyonları ile mesleki maruziyete bağlı *H.pylori* enfeksiyon riski artmıştır. Kullanılan aletlerin uygun dezenfeksiyonu, video endoskopların kullanımı, enstrüman kanalının ağızdan uzakta kaldırılması gibi alınan önlemler mesleki ve iyatrojenik bulaş riskini azaltabilmektedir [47].

*H.pylori*'nin eradike edilmesi sonrası re-enfeksiyon genelde beklenmez. Enfeksiyonun tekrarlaması en sık tedaviyle eradike olan bakterilerin nüks etmesi ile olur. Erişkinlerde bakterilerin yeniden bulaşma riski, ilk kez bulaşma riski ile benzer orandadır. Bu da her yıl için %2'den daha azdır. Ancak yapılan bir çalışmada sosyo-ekonomik durumdan bağımsız olarak beş yaşından büyük çocuklarda da reinfeksiyon riski düşük (<%2) bulunmuştur [48].

### 2.3 Tarihçe

İnsanlarda ki gastrik spiral bakterilerin varlığı 100 yıldan fazla bir süredir bilinmekteydi. Spiral bakteriler ilk kez Rappin tarafından 1881' de ve Bizzozero tarafından 1893' te hayvanlarda gösterildi. Salomon 1896' da kedi, köpek ve sıçanların midesinde spiral yapıdaki bakterilerin varlığını ve farelerden geçmiş olabileceğini belirtti. 1899' da, Jaworski insanların mide yıkama suyunda spiral mikro-organizmaları tanımladı. Ancak bu buluşu sadece Polonya'da yayınlandığı için fazla dikkat çekmedi [49]. 20. Yüzyılın başlarında 1906'da Balfour maymun ve köpeklerin mide ülseri örneklerinde, Krienitz mide kanserli bir hastanın mide dokusunda spiral şekilli mikroorganizmaları tanımladı [50]. Luck ve Seth midede üreaz aktivitesi olduğunu ve antibiyotik tedavisi ile bunun kaybolduğunu bildirdiler, ancak mikroorganizmalar ile ilişkisi 1984'e kadar kurulamadı. 1910 yılında Schwartz' ın "no acid no ulcer" kavramı kabul edildi. Doenges 1938'de, otopsi örneklerinin % 43' ünün midesinde spiral mikro-organizmaları saptadı. Örnekler ölüm sonrası

toplandığı için, olası bulaş riski nedeniyle bu bulgular şüpheyle karşılandı [51]. İki yıl sonra mide ülserli ve kanserli hastaların cerrahi örneklerinde de spiroket tespit edildi. Böylece bu çalışma mikroorganizmanın bir ölüm sonrası bulaş olmadığını ve gastrik bir patojen olduğunu destekledi [40]. 1940 yılında Freedburg ve Barron midede kıvrımlı mikro-organizmalar olduğunu bildirdi [51]. Fitzgerald ve Murphy, 1950 yılında peptik ülser hastalığı ile mukoza yüzeyindeki üreaz aktivitesi arasında ilişki olduğunu gösterdi. 1954'te Palmer, insan mide biyopsi örneklerinde yaptığı incelemede bakteriye rastlamadığından gastrik ortamdaki tüm bakterilerin bulaş olduğunu bildirdi. Salgılanan asit nedeniyle mide lümeninin steril olduğu, mukozal lezyonlara gastrik asiditenin sebep olduğu düşünüldü. Bu çalışmadan sonra bu konu hakkında yapılan çalışmalara ne yazık ki bir süre ara verildiği söylenebilir. Liebre ve Le Fevre 1959 yılında tetrasiklin tedavisinden 15 gün sonra midede üreaz aktivitesinin kaybolduğunu ve bu enzim aktivitesinin bakteri kaynaklı olabileceğini bildirdiler. 1968 yılında Delluva hayvanların mikroptan arınmış midesinde üreaz bulunmadığını ve bu enzimin bakteri kaynaklı olduğunu saptadı. 1975'de Steer ve Colin-Jones, gastrik mukozada mukus salgılayan hücrelerle ilişkili, en az bir flagellası bulunan spiral şekilli bakterileri tanımladılar. Bu bakterilere yanıt olarak da polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) gastrik mukozaya göç ettiklerini öne sürdü. Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopik biyopsi örnekleri kültüre alındı. Ancak kültürde spiral bakteriler değil, sadece *Pseudomonas aeruginosa* üretildi. 1979' da Fung ve arkadaşları kronik gastritli hastaların gastrik mukozalarında histolojik ve yapısal olarak bakteriyi gösterdiler. Ancak mukozal lezyonlarla ilişkisi saptanamadı [51]. J. Robin Warren ise *Campylobacter jejuni*'ye benzeyen spiral bakterinin mide hastalıklarıyla ilişkisini ve midenin steril olmadığını bildirdi. Robin Warren ve Barry Marshall biyopsi örneklerini *Campylobacter* ve non-selektif besiyerinde kırk sekiz saat inkube ettiler. Fakat üreme saptanmadı. 1982'de beş günlük tatilden döndüklerinde *Campylobacter*'e benzer bakterilerin ürediğini gördüler. Morfolojik olarak *Campylobacter*'e benzediğinden "*Campylobacter like organism (CLO)*" adı verildi. 1984'de Warren ve Marshall bu mikroorganizmaları *Campylobacter pyloridis* olarak isimlendirdi. 1986' da bu bakterilerin üreaz aktivitesi kanıtlandı. 1987' de *Campylobacter pylori* adını aldı. 1989'da Goodwin ve arkadaşları bakterinin *Campylobacter* ailesine ait olmadığını gösterdiler ve *Helicobacter pylori* adını verdiler. 1994'de "National Institutes of Health" *H.pylori*'nin peptik ülserin birincil nedeni olduğunu; "International Agency for Cancer Research" de sınıf I

karsinojen olduğunu bildirdi. 2005’de Warren ve Marshall *Helicobacter pylori* bakterisini ve onun peptik ülser ve gastritteki rolünü gösterdikleri için Nobel tıp ödülünü almaya hak kazandılar [52].

## 2.4 H.pylori ile İlişkili Hastalıklar

*H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkili klinik tablolar asemptomatik kolonizasyondan mide kanseri ve MALT (*mucosa-associated lymphoid tumors*) ’a kadar değişen geniş bir yelpaze göstermektedir [22].

### 2.4.1 Akut Enfeksiyon

*H.pylori* enfeksiyonu çoğunlukla akut dönemde asemptomatiktir. Bazı hastalarda bulantı, kusma, üst karın bölgesinde ağrı, şişkinlik gibi semptomlarla karakterize üst gastro-intestinal sistem hastalığı gelişebilir. Semptomlar 3-14 gün, genellikle 1 haftadan kısa sürer. Besin zehirlenmesi tablosuna benzeyebilir. Bakteri alındıktan sonra midede yıllarca kalır, kolonize olarak doku ve serolojik yanıt oluşur [22].

### 2.4.2 H. pylori Gastriti

*H.pylori*’nin sağlıklı gönüllüler tarafından ağız yoluyla alındıktan sonra hafif bir hastalığı (ateş olmaksızın bulantı, kusma ve epigastrik ağrı) takiben alınan mide biyopsi örneklerinde akut inflamatuvar değişikliklerle giden akut gastrit tablosuna neden olduğu gösterilmiştir [53]. Bu hastalarda hipoklorhidri tablosu gelişmektedir. Kronik *H.pylori* gastriti, akut gastrite göre çok daha yüksek bir prevalansa sahiptir. Toplumda enfeksiyonun ilk başlangıcı genellikle hafif klinik seyir oluşturduğundan ya da semptom vermediğinden ve dispeptik semptomları olanlarda da ileri bir araştırma yapılmadığından akut enfeksiyon daha az görülmektedir [54].

Akut *H.pylori* gastriti endoskopik bulguları değişkendir. Bazı ciddi vakalarda MALT lenfoma ve mide kanseri ile karışabilir. *H.pylori* gastriti genellikle mide antrum kısmına yerleşir. Enfeksiyonun erken dönemlerinde mukus tabakasında ve lamina propriada yoğun nötrofil infiltrasyonu görülür. Ciddi enfeksiyonda foveolar



hücrelerde deskuamasyon, juxtaluminal sitoplazmada erozyon, mûsin kaybı ve abseler görülür. Bakterilerle birlikte nötrofiller epitelde hasara yol açar. Akut gastrit antibiyotiklerle tedavi edilmediğinde daima aktif kronik gastrite dönüşür.

Akut ve kronik inflamatuvar hücreler mukozanın üst kısmında yoğunlaşmaktadır. İnfeksiyon başlangıçta özellikle oksintik mukozada yüzeysel gastrit görünümüne neden olan yüzey epitelinin altında görülür. Bu görünüm düşük büyütmede bile bakıldığında *H.pylori* gastriti için karakteristiktir. *H.pylori* infeksiyonu kronikleştiğinde lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar ve eozinofillerde inflamasyon bölgesine gelir. Lenfoid folliküller görülmeye başlar. Lenfoid folliküller bakterilere karşı olan immun yanıtın bir göstergesidir ve *H.pylori* infeksiyonunda yararlı bir markerdir. Aynı şekilde plazma hücrelerinin de görülmesi *H.pylori* infeksiyonu için değerli bir kanıttır [55].

Kronik *H.pylori* gastriti dünya nüfusunun üçte ikisini etkileyen ve en sık görülen kronik inflamatuvar hastalıklardan birisidir. Kronik *H.pylori* gastriti, peptik ülser ve daha az oranda da gastrik kanser, MALT lenfomaya neden olmaktadır [56]. Kronik *H.pylori* infeksiyonu ve dispepsi arasındaki ilişki ise tartışmalıdır. Enfekte hastaların çoğunda *H.pylori*, midenin antrum ve korpusunda tespit edilebilir. Yapılan çalışmalarda *H.pylori*'nin midenin antrum ve korpusunda %80, sadece antrumda %8 ve sadece korpusda %10 oranında lokalize olduğu gösterilmiştir [57]. İlk görülen patern *H.pylori* ile ilişkili olup son görülen patern ise intestinal metaplazi, atrofi ya da PPI kullanımı ile ilişkili *H.pylori* infeksiyonlarında görülmektedir. *H.pylori* infeksiyonu doğal seyrinde erken dönemlerinde antral predominant ve az oranda da korpusun dahil olduğu gastrit tablosuna neden olur. Bu durum gastrin salınımında artma ve somatostatin salınımında azalmayla ilişkilidir. Bu da bazı hastalarda duodenum ülserine yol açacak kadar aşırı asit sekresyonuna neden olur [58]. İnflamasyonun devam etmesi, gastrin üreten G hücrelerinde, asit üreten parietal hücrelerde azalmaya neden olur. Asit sekresyonunda azalma atrofi ve intestinal metaplazi gelişimini kolaylaştırır. Bu değişiklikler bakterilerin proksimale göç etmesine ve korporal gastrite neden olur [59]. *H.pylori* ile kolonize hastalarda genellikle antral predominant gastrit görülmesine rağmen infeksiyonun şiddetine göre midenin diğer kısımları da etkilenebilir. Duodenal ülserlerin antral predominant gastrit ile birlikteliği tipiktir. Atrofi ve normal ya da artmış asit sekresyonu ile birlikte olur. Ancak mide ülserleri ve mide kanseri tipik olarak yaygın intestinal metaplazi, aklorhidri ve pangastrit tablosuyla ilişkilidir [60].

### 2.4.3 Peptik Ülser

Duodenal ülserli (DU) hastalarda *H.pylori* esas etyolojik faktördür. Ancak çok merkezli yapılan çalışmalarda endoskopik olarak DU gösterilen hastaların %30'unda *H.pylori* saptanmamıştır. Bu hastalar araştırıldığında dispeptik semptomların daha kısa sürdüğü ve çoğunun da düzenli NSAİİ kullandığı tespit edilmiştir. Bu hastalara ampirik olarak *H.pylori* eradikasyon tedavisi verildiğinde daha kötü sonuçlar alınmıştır. Bu nedenle tüm peptik ülserli hastalarda tedavi öncesi mutlaka *H.pylori* varlığı gösterilmelidir. *H.pylori* eradikasyonu yapılan hastalarda tekrarlayan DU görülmesi yüksek miktarda asit salınımı ile ilişkilidir [61].

NSAİİ kullanımı ile ilişkili olmayan DU'lu hastaların büyük çoğunluğu *H.pylori* ile enfektidir. *H.pylori* DU gelişmeden önce saptanabilmektedir ve DU için belirleyici bir risk faktörüdür. *H.pylori* eradikasyonu ile DU'nun tekrar oluşması önlenabilmektedir [62].

Duodenal ülserli hastaların %80-95'inde *H.pylori* enfeksiyonu görülmektedir. Asya ülkelerinde DU ve *H.pylori* birlikteliği daha sık görülürken Avrupa ve Amerika da bu oran azalmaktadır. DU ve *H.pylori* enfeksiyonu arasında çok güçlü bir ilişki olmasına karşın gastrik ülserli hastaların %65-95'inde, dispepsili hastaların %20-60'ında, mide kanserli hastaların %70-90'ında ve asemptomatik hastaların %20-45'inde de *H.pylori* enfeksiyonu saptanmıştır [63].

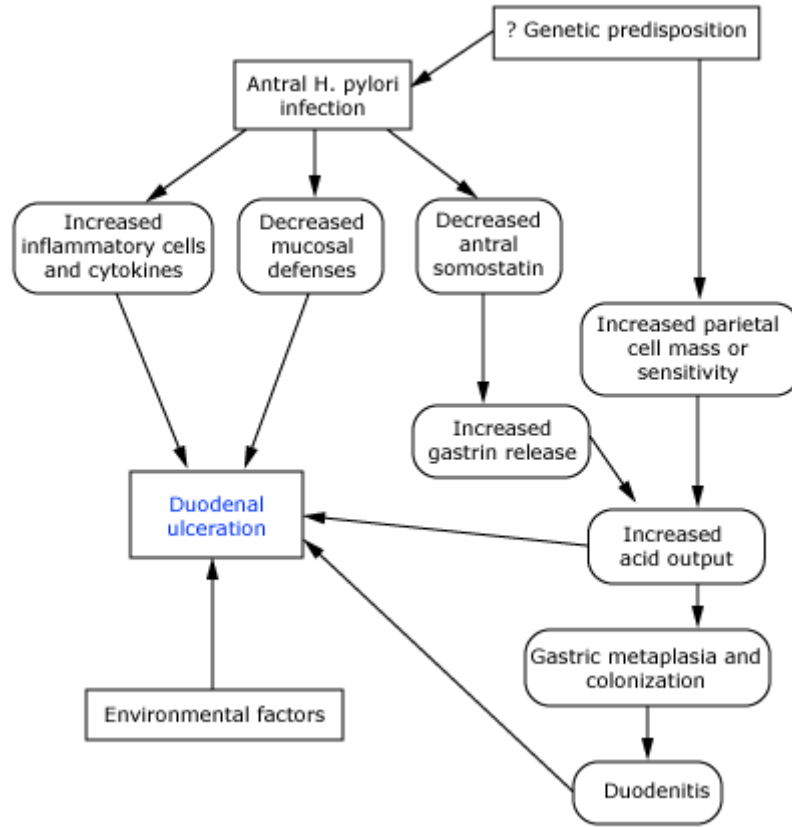
*H.pylori*'nin DU oluşumunda ki katkısı tam olarak anlaşılamamıştır. Ülser oluşumunda gastrik asit sekresyonunda artış, gastrik metaplazi, inflamatuvar yanıt ve mukozal savunmada bozulma başlıca mekanizmalardır [64].

Akut *H.pylori* enfeksiyonu ilk olarak hipoklorhidriye yol açar. Ancak kronik enfeksiyon bazal ve stimüle edilmiş mide asit sekresyonunda artışa neden olur. *H.pylori* eradikasyonu sonrası ilk bir ay bazal ve stimüle edilmiş asit sekresyonu %50 azalır ve eradikasyondan 1 yıl sonra ise normal seviyelerine geri döner. *H.pylori* gastrin salınımını artırarak gastrik asid sekresyonunu artırır. Gastrin'in, histamin salgılayan enterokromaffin benzeri hücrelere ve parietal hücrelere trofik etkisi vardır. Böylece geniş miktarda salgılanan histamin ile parietal hücrelerden yüksek miktarda asit salınımı olur. Bu mekanizmayı kontrol eden ikinci bir hormon da somatostatindir. Somatostatin, gastrin'in güçlü bir inhibitörüdür. Somatostatin gastrin sentezini, salınımını ve gastrik asit sekresyonunu inhibe eder. *H.pylori* ile enfekte hastalarda bazal ve uyarılmış serum gastrin düzeyleri artarken somatostatin

düzeyleri azalır [64].

Duodenum birinci kısmında intraluminal pH 2,5'in altına düştüğünde tepki olarak gastrik metaplazi gelişmeye başlar. Asit sekresyonunda artışla birlikte *H.pylori*'ye bağlı bozulmuş duodenal bikarbonat salınımı intraluminal pH da azalmaya katkıda bulunur. *H.pylori* infeksiyonuna bağlı gastrik metaplazili alanlardaki mukoza asite bağlı hasarlanmaya karşı daha duyarlıdır [65]. Gastrik metaplazi alanlarında ülser gelişme riski 5 kat artarken *H.pylori* infeksiyonu ile birlikte ise ülser oluşma riskinin 50 kat arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir[66].

Bakteriyel ve konakla ilgili özellikler, çevresel faktörlerin hepsi birlikte ülser oluşumuna katkıda bulunabilir (Şekil 3).



Şekil 3: *H.pylori* infeksiyonunun ülser oluşumundaki rolü

*H.pylori* infeksiyonuna bağlı inflamasyon ve artan inflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 gibi) de ülser gelişimine katkıda bulunmaktadır. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforming büyüme faktörü- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) gibi mukozal bazı önemli koruyucu faktörlerin de gastrik asid sekresyonunu inhibe ettiği ve mukozal iyileşmeyi hızlandırdığı bilinmektedir. *H.pylori* eradikasyonu ile EGF ve

TGF- $\alpha$  düzeyleri artmaktadır. Ayrıca mukozayı örten koruyucu glikoproteinden zengin mukus tabakasının *H.pylori*'den salınan proteazlarca parçalanması da ülser gelişimine katkıda bulunmaktadır [67].

#### 2.4.4 Mide Kanseri

1980' lerde *H.pylori*'nin gösterilmesiyle birlikte bir çok hastalıkla ilişkili olduğu yönünde çok sayıda araştırma yapılmıştır. 1994 de Ulusal Sağlık Enstitüleri Mutabakat konferansında *H.pylori*'nin gastrik ve duodenal ülserle neden olduğu bildirilmiş daha sonra aynı yıl yine Uluslararası Kanseri Araştırma merkezi gastrik adenokarsinomda *H.pylori*'nin grup 1 insan karsinojeni olduğunu deklare etmiştir. Ayrıca *H.pylori* enfeksiyonunun mide MALT lenfoma için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [68].

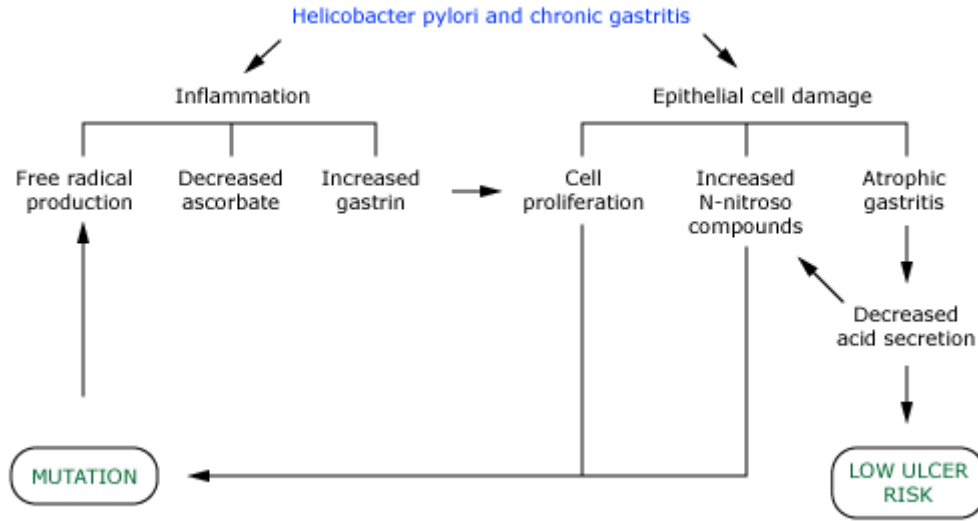
Mide kanseri dünyada kanser ile ilişkili ölümler arasında en sık görülen kanserlerden birisidir [69]. Midede görülen kanserlerin %90'ı adenokarsinomdur. Morfolojik olarak intestinal ve diffüz olmak üzere iki tipi mevcuttur. İntestinal tip mide kanserinde mide mukozasında ki fenotipik değişiklikler sırayla; süperfisyal gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve sonuçta karsinom olarak gelişir. Diffüz tipte ise benzer değildir. *H.pylori*, karsinogenezin ilk adımı olan kronik aktif gastrit ve atrofik gastrite neden olur. İnsanlarda çok sayıda yapılan çalışmada *H.pylori* enfeksiyonu ile mide adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki mide kanserinin her iki alt grubu olan intestinal ve diffüz tipleri için de gösterilmiştir [60].

*H.pylori* prekanseröz ya da kanserli dokudan alınan örneklerde gösterilmiştir. EUROGAST adlı dünyada 13 farklı ülkenin katıldığı bir çalışmada *H.pylori* ile enfekte olan insanlarda olmayanlara göre 6 kat daha fazla mide kanserinin görülmesi *H.pylori* ile mide kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu desteklemektedir [70]. Uluslararası Kanseri Araştırma Derneği gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüm mide kanserli hastaların %36-47' sinde kansere etyolojik faktör olarak sadece *H.pylori*' nin neden olduğunu belirtmiştir. Bu da dünyada yaklaşık olarak 350,000 mide kanserli hastaya denk gelmektedir [71].

*H.pylori*'nin karsinogeneizde ki rolünü açıklamak için bazı hipotezler öne sürülse de kesin mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Bakteri ile ilgili özellikler, konak yanıtı ve çevresel faktörlerin hepsi birlikte karsinogeneizde rol almaktadır [72].

*H.pylori* ile indüklenen gastrik karsinogenezde ki olası mekanizmalar **şekil 4** de gösterilmiştir [73]. *H.pylori* suşları arasında kanser ya da ülser gelişiminde potansiyel bir farklılık olabilir. Yine kronik olarak enfekte kişilerde enfeksiyona bağlı gelişen mukozal değişiklikler ve immün yanıtı düzenleyen genetik özellikler mide kanseri gelişiminde önemli rol oynar. IL-1 $\beta$  ve diğer sitokinlerde görülen bazı polimorfizmler, *H.pylori* enfeksiyonuna bağlı hipoklorhidri, atrofi ve kardiya dışı mide kanserinde artmış duyarlılık ile birliktedir. 430 kontrol grubu ve 393 mide kanserli hastada yapılan bir çalışmada, IL-1 $\beta$  polimorfizmine bakılmıştır. IL-1- $\beta$ -31T ve IL-1RN-2 polimorfizmleri ile düşük asit sekresyonu ve gastrik atrofi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. *H.pylori* ile ilişkili mide kanseri olanların %37'sinde mide kanserinin bu allellerin varlığına bağlı olduğu düşünülmüştür. IL-1 $\beta$  gastrik asit sekresyonunun güçlü bir inhibitörüdür ve *H.pylori* varlığından etkilenmektedir [74]. Yine başka bir çalışmada TNF- $\alpha$ , IL-10 gibi bazı proinflatuvar sitokinlerde polimorfizmi olanların kardiya dışı mide kanseri gelişme riskinin 2 katından fazla olduğu saptanmıştır [75]. Bu veriler gen polimorfizmleri olan hastalarda *H.pylori* enfeksiyonuna bağlı sitokin yanıtının etkilendiğini ve gastrik inflamasyon ve prekanseröz lezyonların gelişmesinde bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [76]. In-vitro ortamda gösterilen bir başka hipotez de CD11a/CD18 ve CD11b/CD18 nötrofillerin, *H.pylori* enfeksiyonuyla indüklenerek intrasellüler-adezyon-molekülü-1 (ICAM-1)'e bağlanmaktadır. Bu bağlanmayla birlikte çok sayıda nötrofil yüzey epiteline göç eder. Olay yerindeki nötrofiller indüklenebilir nitrit oksid sentaz (iNOS) enzimiyle nitrit oksid (NO) ve reaktif oksijen metabolitleri üretir. Süperoksit ve hidroksil iyonları gibi reaktif oksijen metabolitleri DNA da hasara neden olur. Reaktif oksijen radikallerine maruz kalan hücrelerde mutasyon ve malign transformasyon gelişir. *H.pylori* epitelyal hücrelerde oksidatif stresi arttırmaktadır [77]. *H.pylori* enfeksiyonu ve immün yanıt, gastrik epitelyal hücrelerde apoptozis, proliferasyon, diferansiyasyon ve otofajiye neden olur. Karsinogenezde apoptozis (programlı hücre ölümü) ve hiperproliferasyon olmak üzere iki önemli süreç vardır. DNA da oluşan ciddi hasarda apoptozis, mutasyonlu DNA' nın çoğalmasını önlemek için koruyucu bir mekanizma olarak çalışır. Apoptozis, mide bezlerinin kaybı ve destrüksiyonuyla sonuçlanan atrofik gastrite neden olur. *H.pylori* ile enfekte hastalarda antral apoptozisin daha fazla olması bu hipotezi desteklemektedir. Eradikasyon tedavisi ile apoptozisin normale geldiği görülmüştür [78]. *H.pylori* direkt olarak ya da dolaylı yoldan apoptozise neden olmaktadır. *H.pylori*

infeksiyonuna bağı olarak salınan proinflamatuar sitokinler (TNF- $\alpha$  gibi) gastrik epitelyal hücreleri apoptozise daha duyarlı hale getirmektedir. *H.pylori* mide epitel hücrelerinde ölüm reseptörü olan Fas reseptör sayısını arttırmaktadır. Aşırı çoğalan hücreler ise apoptozise daha dirençlidir. Hücre yenilenmesi ve ölümü arasındaki denge aşırı çoğalma ve neoplazi yönünde bozulmaktadır [79]. Gastrik displazili ortamda anti-apoptotik proteinlerin (bcl-2 gibi) arttığı gösterilmiştir. Ayrıca plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-2'nin apoptozise neden olduğu, *H.pylori* enfeksiyonda miktarının arttığı gösterilmiştir. Mide kanserinde PAI-2 artmaktadır [80]. Hücrelerin apoptozis ya da hiperproliferasyondan hangi yolu seçeceği türe bağı bir fenomen olabilir. CagA pozitif *H.pylori* ile enfekte hastalarda apoptozisin artmadığı, hiperproliferasyonun görüldüğü saptanmıştır [81].



**Şekil 4:** *H.pylori* ile ilişkili gastrik karsinogenezin olası mekanizması

Tuzlu diyet ile beslenenlerde inatçı *H.pylori* enfeksiyonu daha sık görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda tuzlu diyet ile birlikte *H.pylori* enfeksiyonunun sinerjistik etki ile mide kanseri riskini daha fazla arttırdığı gösterilmiştir [82]. Diyetle alınan askorbik asit, E vitamini, beta karoten gibi antioksidanların *H.pylori* ile enfekte hastalarda mide kanseri yönünden potansiyel koruyucu etkileri olduğu görülmektedir. Kırmızı et, işlenmiş et ve nitrozaminlerin *H.pylori* ile enfekte hastalarda gastrik kanser ile ilişkili olduğu görülmüştür. Farelerde yapılan bir çalışmada *H.pylori*'ye bağı karsinogenezde vitamin-D3 upregüle protein-1'de genetik polimorfizm bildirilmiştir. İnsanlarda bu polimorfizmin vitamin-D eksikliğine yol açtığı ve *H.pylori* enfeksiyonunun mide kanserine

progresyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [83]. Kronik gastritte mide sıvısında ki askorbik asit düzeyleri, *H.pylori* infeksiyonuna ve mide pH'sında artışa bağlı azalmaktadır. İntestinal metaplazili hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum askorbik asit düzeyleri daha düşüktür. Diyetle düşük askorbik asit alımı, prekanseröz lezyonların displazi ve kansere progresyonunda yüksek bir riske sahiptir. Yapılan çalışmalarda askorbik asit uygulananlarda mide kanseri riskinin daha düşük olduğu görülmüştür [84, 85].

#### 2.4.5 Mide Lenfoması

Primer mide lenfoması gastrik neoplazmların %3'ünü ve tüm lenfomaların %10'unu oluşturmaktadır. Ekstranodal lenfomaların en sık yerleştiği yer midedir. Mide lenfoması B lenfositlerden köken alır ve mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALToma) olarak adlandırılır [86]. Mide lenfomasında başlıca semptomlar; epigastrik ağrı (en sık görülen semptom), bulantı, iştahsızlık, kilo kaybı, sırt ağrısı, kusma, hematemez ve melenadır. Tanı B-hücre markerlarının immünohistokimyasal olarak gösterilmesi ve histolojik kriterlere göre konur. Histolojik olarak lenfoepitelyal değişiklikler, polimorfik hücreler, sentrosit benzeri hücreler ve reaktif germinal merkezler görülmektedir. Normal bir midede önemli bir lenfoid doku bulunmaz. *H.pylori* infeksiyonuna bağlı gastritte CD4 T-lenfositler ve B-lenfositler mide lamina propriasında artar. Antijen sunan hücreler T-lenfosit aktivasyonu ve B-lenfosit proliferasyonuna neden olur. Lenfoid folliküller oluşur. Bu lenfoid folliküllerde T-lenfositlerin aktivasyonu ve B-lenfositlerin baskılanamayan aşırı proliferasyonu sonucu lenfoma gelişir [87].

*H.pylori* infeksiyonu gastrik MALT lenfoma riskini anlamlı derecede arttırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalara göre, hemen tüm MALT lenfomalı hastalarda *H.pylori* pozitifdir [88]. *H.pylori*'nin antibiyotik tedavisi ile eradikasyonu sonrası tümörde remisyon sağlanması bu bakterinin MALT lenfomanın patogenezinde önemli bir rol oynadığını açıkça göstermektedir [89]. MALT lenfomalı hastaların yaklaşık olarak % 60-80'inde başarılı eradikasyon tedavisi sonrasında tam remisyon gözlenir. % 10 hastada minimal rezidüel hastalık izlenirken, kalan grupta da eradikasyona hiç yanıt alınmaz. Tam remisyon yanıtı alınan hastaların da uzun dönem takipleri sırasında % 30-35 oranında rekürrens izlenmektedir. Bu nedenle bu MALT lenfomalı hastaların uzun dönem takipleri

yapılmalıdır [90]. Eradikasyon tedavisine yanıtı belirleyen, hastada t(11:18) (q21;q21) translokasyonunun bulunup bulunmadığıdır. Bu translokasyon, API2-MALT1 füzyonu ile ilişkilendirilmiştir ve apoptozis olayının gelişmesini baskılamaktadır. Pek çok çalışmada MALT lenfomalı hastalarda bu translokasyon olduğunda eradikasyon tedavisine ya hiç yanıt alınamamıştır ya da çok nadiren yanıt alınmıştır [91].

#### 2.4.6 Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Son yüzyılda *H. pylori* prevalansında azalma söz konusu olmakla birlikte, GÖRH, Barrett özofagusu, özofagus adenokarsinomu oranlarında giderek artış olduğu gözlenmiştir. Bu durumda “Toplumdan *H. pylori*’nin kayboluşu, bu hastalıkların patogenezi bir şekilde kolaylaştırıyor mu?” sorusunu gündeme getirmiştir [22]. *H.pylori* infeksiyonu ile GÖRH arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında *H.pylori* infeksiyonunun GÖRH’e karşı koruyucu bir rolü olmadığı gösterilirken [92] bir kısmında da bu organizmaya bağlı infeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği vurgulanmıştır [93]. EHS’ nin 2012 yılı Maastricht IV uzlaşısı raporunda *H.pylori* varlığı, GÖRH semptomlarının şiddeti, nüks ve tedavi etkinliği üzerine bir etkisi yoktur. *H. pylori* eradikasyonu, önceden var olan GÖRH’ nın alevlenmesini ya da GÖRH’ nın tedavi etkinliğini etkilemez (1a, A). *H.pylori*, inflammasiyonun intragastrik dağılımına bağlı asit sekresyonunu artırabilir ya da azaltabilir (2b, B). Epidemiyolojik çalışmalar *H.pylori* prevalansı ile GÖRH şiddeti ve özofageal adenokarsinom arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir (2a, B). 26 çalışmadan oluşan bir derlemede GÖRH olan hastalarda *H.pylori* infeksiyonu oranı %39 iken kontrol grubunda bu oran %50 saptanmıştır. Benzer şekilde Barrett özofagus ve özofagus adenokarsinomu olanlarda da *H.pylori* infeksiyonu daha az oranda görülmüştür. Ayrıca *H.pylori* eradikasyonu ile GÖRH semptomlarında alevlenme ya da artma gözlenmemiştir. Bu nedenle *H.pylori* eradikasyon tedavi endikasyonu konulan hastalarda GÖRH varlığı tedaviden vazgeçirmemelidir. Ayrıca GÖRH da uzun dönem PPI tedavisi *H.pylori* infeksiyonunu etkilememektedir. İlginç bir şekilde *H.pylori* pozitif hastaların bir kısmında GÖRH için başlanan PPI tedavisinden kısa bir süre sonra geçici epigastrik ağrı ve reflü semptomları



gelişmekte ancak bu durum klinisyenin tedavi devamını etkilememelidir. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir [9].

#### 2.4.7 Fonksiyonel Dispepsi

Dispepsi, epigastrik şişkinlik, dolgunluk, sıkıntı, yanma, çabuk doyma, bulantı gibi yakınmalarla giden sindirim zorluğu olarak tanımlanabilir. Etyopatogenezi bilinmemektedir. Ülseri olmayan ancak dispepsi yakınmaları olan hastaların %4-21’inde bir yıl içinde ülser geliştiği gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsili olguların bir kısmında *H.pylori* eradikasyonunun semptomlarda azalmaya yol açtığı ve bunun plasebodan %10 daha etkili olduğu gösterilmiştir [94].

#### 2.4.8 Diğer Hastalıklar

*H.pylori* ile ilgili son yıllarda kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, merkezi sinir sistemi, cilt yumuşak doku ve otoimmün hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışmaya ait sonuç yayınlanmıştır [95]. *H.pylori*’nin bu hastalıklardaki rolü kesin olarak gösterilmemekle birlikte elde edilen sonuçlar klinisyenlerin eradikasyon tedavilerine olan ilgisini arttırmıştır. Aterosklerotik kalp hastalıklarında yüksek oranlarda *H.pylori* enfeksiyon prevalansı bildirilmiştir. Behçet, Sjögren sendromu gibi bazı otoimmün hastalıklarla *H.pylori* arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, karaciğer ve safra yolu hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalığı, ürtiker, akne rozasea gibi deri hastalıkları, İTP, demir eksikliği anemisi, megaloblastik anemi gibi hematolojik hastalıklar ve romatolojik hastalıklar arasında da muhtemel bir ilişkinin varlığından söz edilmiştir [96]. 2006’da Japonya’da yayınlanan İTP ve *H.pylori* ilişkisini araştıran bir çalışmada, 37 İTP hastasından 26’sında *H.pylori* pozitif 11’inde *H.pylori* negatif saptanmıştır. Bu iki grup hastaya da eradikasyon tedavisi verilmiş, pozitifliği gösterilmiş grupta % 62 oranında yanıt alınmışken *H.pylori* negatif grupta beklendiği üzere herhangi bir değişiklik izlenmemiştir [97]. Bir başka çalışmada *H.pylori* pozitif ve İTP’si olan 43 hastaya eradikasyon tedavisi verilmiş, bu 43 hastadan 41’inde eradikasyon sağlanmış (% 95) ve bu grup hastalardan 20’sinde (% 49) kalıcı trombosit yanıtı izlenmiştir

[98]. Elde edilen sonuçlar, bu hastalıklarla *H.pylori* infeksiyonu arasında kesin bir ilişki olduğunu söylemek için yeterli olmayıp, geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 2.5 *H.pylori* Tanısında Kullanılan Testler

*H.pylori* tanısında kullanılan testler endoskopi ihtiyacına göre invaziv ve non-invaziv olarak ikiye ayrılabilir. İnvaziv yöntemler içinde endoskopik olarak alınan materyalin kültürü, histopatolojik incelemesi, PCR ve üreaz testi yer almaktadır. Üre nefes testi, serolojik testler ve dışkıda antijen arama non-invaziv yöntemlerdir. *H.pylori*'nin tespitinde altın standart araştırmacının deneyimine göre kültür veya histopatolojik incelemedir. Tanıyı optimize etmek için genellikle birkaç testin birlikte kullanılması önerilmektedir. Kullanılacak olan testin seçiminde maliyet, testin kullanılabilirliği, hastanın klinik durumu, infeksiyonun prevalansı gibi faktörler etkili olmaktadır. Antibiyotik ve PPI kullanımı test sonucunu etkileyebilir.

*H.pylori* ile enfekte hastaların büyük bir çoğunluğu herhangi bir klinik hastalık yoksa rutin olarak test yapılması uygun değildir. İnfeksiyonun araştırılması için kesin endikasyonlar mide ve duodenum ülseri, MALT lenfomadır. Erken mide kanserlerinde rezeksiyon sonrası infeksiyonun test edilerek eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Ayrıca birinci derece akrabasında mide kanseri olanlar, atrofik gastrit, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve kronik İTP'si olan hastaların da *H.pylori* yönünden test edilerek eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Komplike olmamış araştırılmamış dispepsisi olan hastalar noninvaziv yöntemlerle infeksiyon yönünden araştırılabilir ve *H.pylori* pozitif saptanan hastalara eradikasyon tedavisi verilebilir. Çünkü bu hastalarda altta yatan *H.pylori* ile indüklenebilen ülser hastalığının belirtileri olabilir. Bu noninvaziv strateji, alarm semptomları olanlar (anemi, gastrointestinal kanama, erken doyma, açıklanamayan kilo kaybı, progresif disfaji, odinofaji, tekrarlayan kusma, ailesinde gastrointestinal kanser öyküsü olanlar, gastroözofageal malignite geçmişi) ve 55 yaşın üstünde, yeni başlangıçlı dispepsisi olan hastalar için uygun değildir. Bu hastalar endoskopik yöntemle araştırılmalıdır. NSAİİ ilişkili dispepsisi olan hastalarda da noninvaziv strateji uygun değildir. Çünkü bu hastalarda *H.pylori* olmadan da ülser görülebilir [99].

## 2.5.1 İnvaziv Tanı Yöntemleri

### 1. Kültür

Bu test “Altın standart” olarak kabul edilmektedir. Biyopsi örneğinin hem Skirrow besiyeri gibi antibiyotik içeren selektif bir besiyerine hem de çukolata agar gibi selektif olmayan bir besiyerine çift ekimi yapılır. Nemli mikroaerofilik (%5 oksijenli) bir ortamda, 35-37 °C’de, 2-5 gün inkübe edilir. Virgül veya S şeklindeki, oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesi olan bakteriler *H. pylori* olarak tanımlanır. Aynı zamanda antimikrobiyal duyarlılık testinin yapılmasına, bakterinin patogenetik ve büyüme faktörlerinin, metabolik ürünlerinin araştırılmasına olanak sağlar. *H.pylori*’nin başarılı izolasyonu için, biri antrumdan ve bir başkası mide gövdesinden olmak üzere mide mukozasından en az iki parçanın kullanılması, yeterli örnek taşınması, seçici ve indikatör bir ortamın kullanılması ve ekibin deneyimi gereklidir. Bu yöntemin yüksek özgülüğüne rağmen, duyarlılık oranları % 60-95 arasında değişir. İzolasyon için zaman gerektirmesi, çok zahmetli ve pahalı olması ve laboratuvarlar arasında optimal duyarlılığın sağlanmasında zorluklar olması en önemli dezavantajlarıdır [20, 100].

### 2. Histopatolojik İnceleme

Midenin farklı bölgelerinden alınan doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi hem bakteri hem de oluşan doku hasarı konusunda önemli bilgiler verir. İnflamasyon ve metaplazinin derecesi, MALT lenfoma ve gastrik kanser varlığı araştırılır. Genellikle hematoksilen-eozin boyama kullanılmaktadır. Bununla kesin sonuç alınamazsa giemsa gibi özel bir boyama önerilmektedir. Wright, akridin oranj, gümüş, giemsa, immünfloresan ve immünperoksidaz boyama yöntemlerinin duyarlılığı hematoksilen–eozine göre daha fazla bulunmuştur. Kültüre göre duyarlılığı daha fazladır. Ancak çok az bakteri varlığında veya gastritin mideyi yama tarzında tutması ve biyopsinin yanlış bölgeden alınması ihtimali nedeniyle yalancı negatiflik olabilmesi ve zaman alıcı bir yöntem olması başlıca dezavantajlarıdır [20, 100].

### 3. Hızlı Üreaz Testi

Endoskopi uygulanan hastalarda kolay yapılabilir ve yüksek özgüllüğe sahip bir testtir. Mikro-organizmadaki üreaz enziminin bulunmasını esas alan invaziv bir yöntemdir. Hızlı, kolay, ucuz ve her yerde yapılabilecek bir testtir. Biyopsi örneği üre içeren besiyerine alınır ve 37 °C’de inkübe edilir. Bakterinin üreaz aktivitesi ile ortamdaki üre, karbondioksit ve amonyağa dönüşür. Besiyerinin pH’sı artar, pH indikatörü ile renk değişikliği (sarıdan pembeye doğru) araştırılır. Genellikle iki saat içinde sonuç alınır. Duyarlılığı artırmak için inkübasyon süresini uzatmak gerekir. Bu testin duyarlılığı bir saat içinde %60 iken, 24 saatte duyarlılık %90’dan fazladır. Kullanılan kitlere göre CLO, HP fast, Pylori-tek gibi çeşitli hızlı üreaz testleri bulunmaktadır. Günümüzde en fazla kullanılan üreaz testi CLO (Camphylobacter Like Organisms Test) testidir ve % 70-98 duyarlılığa, % 91-100 özgüllüğe sahiptir. En önemli dezavantajı ise yalancı pozitif sonuçlarla karışabilmesidir. Aşırı bakteri üremesinin olduğu durumlarda üreaz aktivitesi olan diğer bakterilere bağlı (*Y. Enterokolitika* ve *P. Vulgaris* gibi), uzun inkübasyon ve yaşlılık durumunda yalancı pozitiflik olabilir. Ancak üreaz testi *H.pylori* varlığında % 75 vakada, 20-60 dakika içerisinde müspetleşir. Diğer bakterilerde ise 12 saat sonra pozitif sonuç alınır. Bu nedenle düşük oranda yalancı pozitifliği vardır. Ayrıca yakın zamanda antibiyotik, bizmut tuzları, proton pompa inhibitörleri ve sükralfat kullanımı veya safra reflüsü durumunda üreaz aktivitesi değişikliğe uğrayacağından yanlış sonuçlarla karşılaşılabilir [20, 100].

### 4. Moleküler Tanı Yöntemleri

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) özellikle çok küçük materyelde az sayıda bakterinin bile saptanmasına olanak sağlar. Yapılacak işlem ve transport için özel koşullar gerektirmez. Kolay ve hızlı bir yöntemdir. Aynı kişide virülansları ve antijenik yapıları farklı suşlar kolonize olabileceğinden, patojenik ve epidemiyolojik çalışmalarda bu farklı suşları tanımlamak için PCR kullanılabilir. Klinik kullanım alanları; tedavi sonrası nüksü reinfeksiyondan ayırma, bakteriyi sayısının az olduğu dental plak, dışkı gibi örneklerden tanımlayabilme, antibiyotik direncinin gösterilmesi, klinik önemi olan DNA mutasyonlarının saptanmasıdır. Ayrıca *cagA*, *vacA*, *iceA* gibi virulans faktörlerinin saptanabilmesi ve canlı bakteriye gereksinim

duyulmaması önemli avantajlarıdır. Ancak her laboratuvarında uygulanamayan bir yöntemdir. Ayrıca daha önce tedavi olmuş hastaların gastrik mukozasından DNA segmentlerinin saptanması yalancı pozitifliğe neden olabilir [100].

## 2.5.2 İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri

### 1. Üre Nefes Testi

Üre nefes testi (ÜNT) ilk olarak 1987 yılında tanımlanmıştır. ÜNT, hem tedavi öncesinde hem de sonrasında yüksek duyarlılığa sahip standardizasyonu yapılmış noninvaziv bir testtir. Oral olarak verilen karbon izotopuyla işaretlenen ürenin midede *H.Pylori* varlığında hidrolizi prensibine dayanmaktadır. Hidroliz sonucu amonyak, bikarbonat ve karbondioksit ayrışır. Açığa çıkan karbondioksit kana absorbe edilir ve solunumla atılır. Nefesteki işaretli karbondioksit 10-20 dakika sonra spektrometrik veya radyoaktif olarak ölçülür. Nefesteki işaretli karbondioksit miktarı üreaz aktivitesini yansıtmaktadır ve aktif enfeksiyonun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. İzotop olarak işaretli C13 ve C14 olmak üzere 2 tip üre geliştirilmiştir. Her iki test de noninvazif olması ve aktif enfeksiyonu belirleyebilmesi, primer tanı ve tedaviye cevabı göstermesiyle çeşitli avantajlar sağlamaktadır [100]. C13 ÜNT yaygın olarak kullanılmasına rağmen non-radyoaktif C13 miktarını ölçmede kütle spektrofotometresini gerektirmesi nedeniyle daha pahalıdır. Diğer taraftan C14 ÜNT' nin uygulanması C13 testinden daha basittir. C14 testi daha ucuzdur fakat çok düşük dozda da olsa uzun ömürlü radyoizotoplara maruziyet vardır. Bu nedenle çocuk ve hamile hastalarda C13 üre nefes testi tercih edilmelidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek tanı testi olmasının yanı sıra eradikasyon tedavisinin izleminde de kullanılmaktadır. C13 ÜNT hastanın yaşından bağımsız olarak oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir fakat özgüllük yeni doğan ve küçük çocuklarda düşmektedir. Her iki test de antibiyotik tedavisinden bir ay sonra tedavinin başarısını değerlendirmede oldukça güvenlidir. Önceden antibiyotik, bizmut tuzları veya PPI tedavisi alan hastalarda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle test öncesinde ilaç alımı sınırlandırılmalıdır [101].

## 2. Serolojik Yöntemler

*H.Pylori* infeksiyonu konakta, anti-*H.Pylori* antikorlarının (IgM, IgA ve IgG) üretimini tetikleyen, hücresel ve humoral bir immün yanıt meydana getirir. İnfeksiyonun erken dönemlerinde IgM antikorları tespit edilebilirken, IgA ve IgG akut infeksiyonun başlangıcından yaklaşık olarak 3 hafta -3 ay sonra tespit edilebilir düzeylere ulaşır. Tedavi edilmeyen vakalarda antikor seviyeleri uzun süre, bazen de hayat boyu yüksek kalır. Buradan yola çıkarak *H.pylori* tespitinde serolojik yöntemler geliştirilmiştir. *H.Pylori*'ye karşı oluşan antikorlar bakteriyel aglutinasyon, kompleman fiksasyon ve enzime bağlı immunosorbent tetkiki (ELISA) ile saptanabilmekle birlikte en sık kullanılan yöntem ELISA'dır. Serolojik tetkikler özellikle epidemiyolojik çalışmalarda çok sayıda bireyin taranmasında değerlidir. Bu testler noninvaziv, yapılması kolay, hızlı, tekrarlanabilir ve endoskopik testlerden daha ucuzdur. Serolojik tetkikler *H.pylori* süpresyonuna neden olan bizmut bileşikleri, antibiyotikler ve PPI kullanımından bakteri yükünü yansıtan üreaz tabanlı testlere göre daha az etkilenir. *H.pylori* eradikasyonu sonrası IgG ve IgA seviyeleri düşmeye başlar, yaklaşık altı ayda tedavi öncesi değerlerinin yarısı gözlenir. Düşük seviyelerde IgG yanıtı eradikasyondan sonra bile aylarca tespit edilebilir. Mevcut infeksiyonu geçirilmiş infeksiyondan ayırt edemez. Bu nedenle tedavi başarısını değerlendirmede serolojik tetkikler kullanılmamaktadır. Tükrük ve idrarda antikor tayini ise venöz kan alınma ihtiyacını ortadan kaldırmasına rağmen, serumda antikor tayinine göre daha az doğru sonuç vermektedir. Bu nedenle yeterli kullanım alanı bulamamıştır. [102].

İmmunblot (western blot) yöntemi, *H.Pylori*'nin yüzeyinde sunulan veya salgısal bileşenlerinde bulunan antijenik proteinlerine [cagA, VacA, üreaz A ve B, ısı-şok proteinleri (Hsp) A ve B, flagellin alt üniteleri, katalaz, lipopolisakkarit, "current infection marker" ve OMP gibi önemi henüz bilinmeyen bazı antijenler] karşı oluşan antikorları tarayan serolojik bir yöntemdir. Western blot tekniği, bakteriyel antijenlere karşı oluşan antikor profili hakkında daha detaylı bilgi edinmemizi sağlar [102].

### 3. Dışkıda Antijen Testi

Dışkıda antijen testi (HPSA) uygulaması kolay ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir. EHSİG' nin 2012 yılı Maastricht IV uzlaşısı raporunda “test et ve tedavi et” stratejisinde önerilen test olmasına ve ÜNT kadar başarılı sonuçlar alınmasına rağmen maalesef yaygın kullanılmamaktadır. Eradikasyon tedavisinin etkinliğinin izleminde ÜNT'ye alternatiftir. HPSA testi bir enzim immünoassay yöntemidir. Yöntem, dışkı örneğindeki *H. pylori* antijeninin bu antijene özel antikorla kaplı kolloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan bileşiğin reaksiyon bölgesine kromatografik göçüne dayanır. Enfeksiyonun tanısında veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. İlk üretilen kitlerde poliklonal antikorların kullanılması sonucu yalancı pozitif reaksiyonların yüksek oranda görülmesi nedeniyle son yıllarda monoklonal antikor içeren kitler piyasaya sürülmüştür. Monoklonal testin tanısallığı daha yüksektir.

HPSA testi ile ilgili yaşlılarda daha düşük duyarlılık oranları bu hastalarda kronik konstipasyona sık rastlanmasıyla açıklanmaktadır. Bakterilerin uzamış pasajı *H.pylori* antijenlerinin yıkımına yol açarak bu bakterilerin tanınmasını güçleştirmektedir. Yine PPI kullanımı, antimikrobiyal tedaviler testin duyarlılığını düşürmektedir [9, 103].

#### 2.6 H.Pylori Tedavisi

İdeal tedavi, ucuz olmalı, %90-95 oranında eradikasyon sağlamalı, kullanımı kolay olmalı, ciddi yan etkileri bulunmamalı ve güvenilir olmalıdır. *H.pylori* tedavisindeki temel sorun ilaçlara uyumun kötü olması ve *H.pylori*'ye karşı direnç gelişmesidir. Uygun ve etkili olmayan tedavi rejimleri *H.pylori*'nin direnç kazanmasına, sonuçta toplumda dirençli *H.pylori* suşlarının yayılmasına yol açar. *H.pylori* enfeksiyonu tedavisi için ideal bir ilaç maalesef bugün için bulunmamaktadır. Ancak *H.pylori*'ye karşı elimizde etkili birçok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlardan uygun bir kombinasyon yapıp ve uygun süre kullanılırsa yüksek oranda bir başarıyla *H.pylori*'yi eradike etmek mümkündür. *H.pylori* eradikasyonunda temel amaç yaşam boyu ülser riskinin azaltılmasının yanı sıra kanser ve MALT lenfoma riskini de azaltmaktır.

### 2.6.1 H.Pylori Eradikasyonunun Mutlak Endikasyonları

Toplumda yaygın görülen ve çoğu asemptomatik taşıyıcı olan tüm *H.Pylori* (+) bireylere eradikasyon tedavisi verilmesi özellikle ülkemizde olduğu gibi enfeksiyonun yüksek oranda görüldüğü ülkelerde hem pratik hem de maliyet olarak etkin değildir. Antibiyotiklere direnç gelişimi de göz önüne alınırsa, tüm *H.Pylori* (+) bireylerin tedavi edilmesi akılcı bir yaklaşım değildir. Bu konuda en önemli klavuzlardan birisi Avrupa Helikobakter Pylori Çalışma Grubu' nun 2005 yılında hazırladığı Maastricht III konsensus raporudur. Bu rapora göre bilimsel kanıt ve tavsiye düzeyi belirtilerek mutlak tedavi edilmesi gereken hastalar belirlenmiştir (**Tablo 2**). Bu grup hastalara, tartışmasız eradikasyon tedavisi vermek gerekir [104].

**Tablo 2.** *H.Pylori* Eradikasyonunun Mutlak Endikasyonları

(1' den 5' e doğru bilimsel kanıt düzeyi, A' dan D' ye doğru tavsiye düzeyi azalmaktadır.)

|                                                           | Bilimsel Kanıt | Tavsiye Düzeyi |
|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| Mide ve duodenum ülseri                                   | 1a             | A              |
| Mide MALT lenfoma                                         | 1c             | A              |
| Atrofik gastrit                                           | 2a             | B              |
| Mide kanseri olan hastaların birinci derece yakınları     | 3b             | B              |
| Mide kanseri nedeni ile rezeksiyon yapılanlar             | 3b             | B              |
| Hasta isteği ( <i>risk ve fayda anlatıldıktan sonra</i> ) | 5              | A              |

#### 1. Mide ve Duodenum Ülseri

*H.pylori* mide ve duodenal ülserin gelişiminde anahtar rol oynar. Eradikasyon tedavisi hem DU hem de gastrik ülser için tavsiye edilmektedir. *H.pylori* eradikasyonu ile %90'ın üzerinde ve etkin bir iyileşme sağlanmaktadır. Ayrıca komplike olmamış DU'da *H.pylori* eradikasyonu sonrası uzun süreli antisekretuar tedavi de gerekli değildir. Gastrik ülserde eradikasyon tedavisi sonrası uzun süreli PPI tedavisi gerekmektedir. Komplike duodenal ve gastrik ülserde eradikasyon tedavisi sonrası uzun süreli PPI tedavisi önerilmektedir. Bu nedenle PPI tedavisi



gastrik ve komplike DU'da ülser iyileşmesinin sağlanması için eradikasyon tedavisi sonrası devam edilmelidir. Kanama peptik ülserin sık görülen ve ciddi bir komplikasyonudur. *H.pylori* ile enfekte hastalarda eradikasyon tedavisi peptik ülser kanama rekürrensini etkili bir şekilde azaltmaktadır. Peptik ülser kanaması geçiren hastalarda oral beslenmeye geçildikten sonra *H.pylori* eradikasyon tedavisi başlanmalıdır [9].

## **2. Mide MALT Lenfoma**

*H.pylori* eradikasyon tedavisi düşük dereceli MALT lenfomada birinci sıra tedavidir. Düşük dereceli MALT lenfoma, gastrointestinal non-hodgkin lenfomaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. *H.pylori* enfeksiyonu en sık etkindir. Erken evre (Lugano I-II) düşük dereceli MALT lenfomalı hastalarda *H.pylori* eradikasyon tedavisi ile %60-80 oranında kür sağlanmaktadır. Translokasyon t(11:18) olanlarda ise *H.pylori* eradikasyon tedavisi genellikle etkisizdir. Bu hastalar adjuvan ve alternatif tedavilere (kemoterapi ve radyoterapi) gereksinim duymaktadır [9].

## **3. Atrofik Gastrit**

*H.pylori* enfeksiyonunda görülen kronik yüzeysel gastrit, atrofik gastrite ilerleyebilir. Buradaki mekanizma net değildir ve multifaktoriyeldir. Gastrik kanser riski gastrik atrofi ve intestinal metaplazi olanlarda artmaktadır. *H.pylori*'nin eradike edilmesi, pre-neoplastik değişikliklerin (atrofik gastrit, intestinal metaplazi) gelişimini önlemekte ya da ilerlemesini durdurmaktadır. Ancak *H.pylori* eradikasyonu ile intestinal metaplazinin gerilediğine dair bir kanıt yoktur [9].

## **4. Gastrik Kanser**

*H.pylori* mide kanseri için en önemli risk faktörüdür. *H.pylori* enfeksiyonunun ortadan kaldırılması mide kanseri insidansını azaltmada umut verici bir stratejidir. *H.pylori* eradikasyonunun mide kanseri gelişme riskini azalttığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Eradikasyon tedavisi ile *H.pylori*'ye bağlı inflammasyon ortadan kalkarak atrofiye ilerleme durur. İntestinal metaplazi ve atrofi gibi pre-neoplastik durumlar oluşmadan önce *H.pylori* eradikasyonu verilmesi mide kanseri riskini daha etkili bir

şekilde azaltmaktadır. Mide kanseri için yüksek riskli toplumlarda *H.pylori* eradikasyonu ile mide kanserinin önlenmesi maliyet açısından da önemlidir. EHSG' nin 2012 yılı Maastricht IV konsensus raporuna göre gastrik kanser nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalara ve genetik yatkınlık nedeniyle bunların 1. derece yakınlarına *H.pylori* (+) ise eradikasyon yapılmalıdır [9].

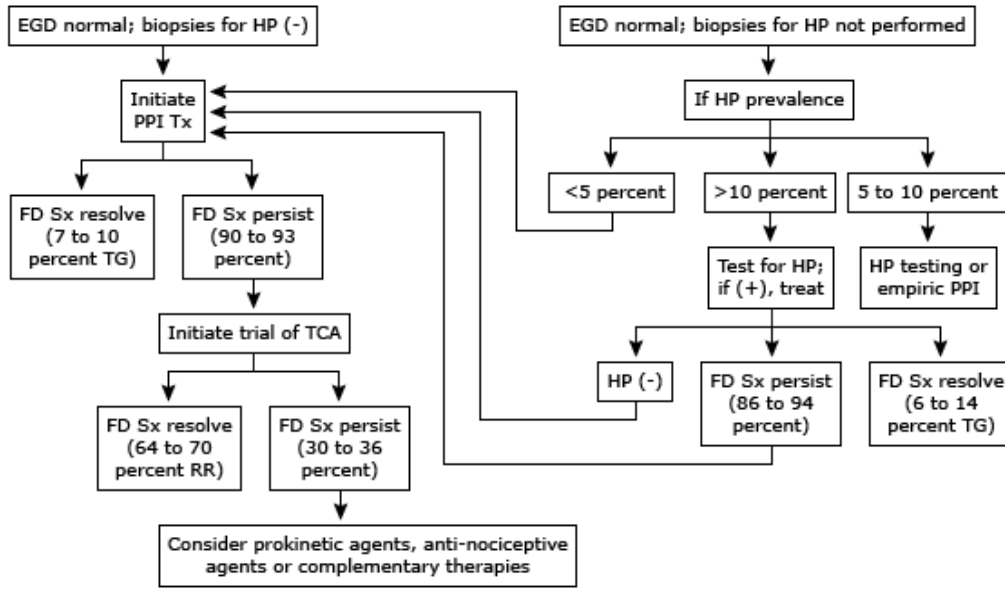
## 5. Hastanın İsteği

Bilimsel kanıt ve tavsiye düzeyi daha az olsa da hasta istiyorsa *H.pylori* eradikasyon tedavisi verilmelidir. *H.pylori* (+) bulunan kişi, mikroorganizmanın yol açabileceği muhtemel hastalıklar hakkında bilgi sahibi ise ve tedavi olmak istiyorsa eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Bu bireylerin tedavi olma hakkı ve bunu hekiminden talep etmesi etik olarak da uygundur [9, 104].

### 2.6.2 Eradikasyon Önerilen ya da Tartışılan Durumlar

#### 1. Araştırılmamış Dispepsi ve Non-ülser Dispepsi

Dispepsili hastalarda *H.pylori* eradikasyonu 12 hastadan birinde dispeptik semptomlarda uzun vadede rahatlama sağlar ve bu diğer tedavilerden daha iyidir. Ayrıca *H.pylori* eradikasyonu ile peptik ülser, atrofik gastrit ve mide kanseri gelişme riski de azalmaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada *H.pylori* eradikasyonu verilen hastalar 2-7 yıl süresince izlendiğinde dispeptik semptomlarda %25 azalma sağladığı görülmüştür. EHSG' nin 2012 yılı Maastricht IV konsensus raporuna göre *H.pylori* prevalansının yüksek olduğu (>%20) ülkelerde alarm semptomları olmayan genç hastalarda araştırılmamış dispepside test et-tedavi et stratejisi önerilmektedir. *H.pylori* prevalansının düşük olduğu (<%20) ülkelerde ampirik PPI tedavisi ya da test et-tedavi et yaklaşımından birisi uygulanabilir [9]. Sonuç olarak fonksiyonel dispepsili hastalarda *H.pylori* eradikasyon tedavisi için mutlak endikasyon bulunmamaktadır. Tedavinin plaseboya oranla anlamlı iyileşme sağlaması, peptik ülser ve mide kanseri riskini gidermesi, uzun süreli PPI kullanımı gereken hastalardaki sorunları ortadan kaldırması gibi kısa ve uzun vadede görülebilecek faydaları nedeniyle tedavinin uygun olacağı ileri sürülmektedir. Fonksiyonel dispepside tedavi algoritması **şekil 5**'de özetlenmiştir [105].



**Şekil 5:** Fonksiyonel dispepside tedavi algoritması: HP: *Helikobakter pylori*; PPI: proton pompa inhibitörü; Tx: tedavi; FD: fonksiyonel dispepsi; Sx: semptomlar; TG: terapötik kazanç; TCA: trisiklik antidepresan; RR: yanıt oranı.

## 2. GÖRH

GÖRH semptomlarının şiddeti, nüks ve tedavi etkinliği üzerinde *H.pylori*'nin bir etkisi yoktur. *H.pylori* eradikasyonu GÖRH semptomlarını arttırmaz ya da GÖRH tedavi etkinliğini değiştirmez. Epidemiyolojik çalışmalar *H.pylori* prevalansı ile GÖRH ve özofageal adenokarsinom arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. *H.pylori* eradikasyon endikasyonu konulan hastalarda GÖRH varlığı tedaviden vazgeçirmemelidir. Ayrıca GÖRH da uzun dönem PPI tedavisi *H.pylori* enfeksiyonunu etkilememektedir [9].

## 3. NSAİİ Başlanacak Hastalar

*H.pylori* ve NSAİİ, peptik ülser gelişimi açısından bağımsız birer risk faktörüdürler. Ancak ülser oluşumunda sinerjik etki gösterirler ve oluşan ülserin *H.pylori* ve NSAİİ' ye bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür. NSAİİ' ler duodenal ülserlerin % 5' inden, gastrik ülserlerin % 20-25' inden sorumludur. Temel

mekanizma özellikle siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonu ile mukoza koruyucu Prostaglandin-E2 (PGE2) ve Prostaglandin (PGI2)' de azalmaz. Peptik ülseri olmayan ve NSAİİ başlanan hastaların 6 aylık takibinde *H.pylori* eradikasyonunun peptik ülser ve kanama gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir [106].

NSAİİ ve düşük doz asprin (ASA, asetil salisilik asit) kullanan hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu artmış komplike ve komplike olmamış gastroduodenal ülser görülme riski ile ilişkilidir. Düşük doz asprin ve NSAİİ kullananlarda *H.pylori* eradikasyonu gastroduodenal ülser görülme riskini azaltmaktadır. NSAİİ tedavisi planlanan hastalara tedavi öncesi *H.pylori* eradikasyon tedavisi verilmesi faydalıdır. Hatta peptik ülser öyküsü olan hastalarda NSAİİ tedavisi öncesi *H.pylori* eradikasyon tedavisi verilmesi zorunludur. Ancak uzun süre NSAİİ tedavisi alan hastalarda tek başına *H.pylori* eradikasyon tedavisi gastroduodenal ülser insidansını azaltmaz. Eradikasyon tedavisi sonrası PPI tedavisi ile devam edilmelidir. Gastroduodenal ülser öyküsü olan ASA kullanıcılarında *H.pylori* araştırılmalıdır. Eradikasyon tedavisi alan ASA kullanıcılarında uzun dönemde eradikasyon sonrası gastroprotektif tedavi almasa da peptik ülser kanaması daha az görülmektedir [9].

#### **4. Açıklanamayan Demir Eksikliği Anemisi**

Açıklanamayan demir eksikliği anemisinin *H.pylori* ile ilişkisi pediatrik ve erişkin hastalarda kesin olarak ispatlanmıştır. Son yıllarda yapılan iki ayrı meta-analizde *H.pylori* enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki açık bir şekilde gösterilmiştir. *H.pylori* eradikasyonu sonrası bu hastalarda hemoglobin değerlerinde yükselme olduğu görülmüştür. Muhtemel mekanizmalar; kronik eroziv gastrite sekonder gizli kan kaybı, hipoklorhidri, aklorhidri ve kronik gastrite sekonder demir absorpsiyonunun bozulması, bakteri tarafından demirin kullanılması olabilir. Açıklanamayan demir eksikliği anemisinde *H.pylori* (+) ise eradikasyon önerilmektedir [9].

#### **5. İdiopatik Trombositopenik Purpura**

Yapılan çalışmalarda İTP'li hastalarda *H.pylori* eradikasyonu sonrası hastaların %50'sinden fazlasında genel bir trombosit yanıtı olduğu gösterilmiştir. Yine İTP'li

hastalarda *H.pylori* prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. İTP'li hastalarda *H.pylori* (+) ise eradikasyon tedavisi önerilmektedir [9].

### 2.6.3 *H. pylori* Eradikasyonunda Kullanılan Rejimler

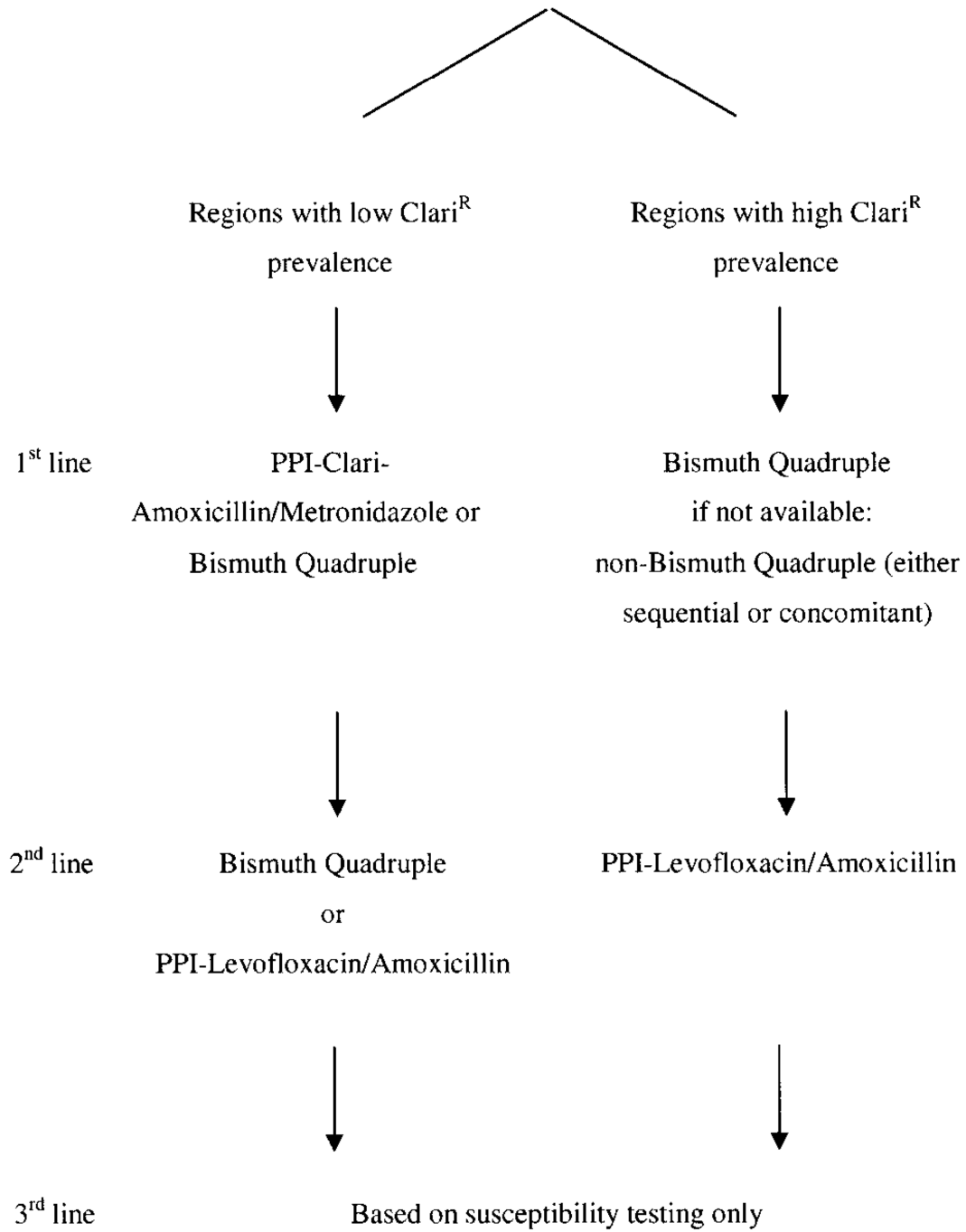
PPI-klaritromisin ve amoksisilin ya da metronidazol içeren üçlü tedavi rejimi *H.pylori* infeksiyonu tedavisinde tüm dünyada ortak olarak kabul edilen ve uygulanan tedavi rejimidir. Ancak en son veriler bu tedavi rejiminin etkinliğini kaybettiği ve hastaların en fazla %70'inde başarı sağladığı görülmüştür. Herhangi bir infeksiyon hastalığında tedavinin başarılı olarak değerlendirilebilmesi için en az %80 eradikasyon sağlamalıdır. *H.pylori* eradikasyonuna yönelik yeni bir ilaç geliştirilmezken son yıllarda mevcut antibiyotiklerin farklı kombinasyonları seçilerek yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin; 'Ardışık tedavi' olarak adlandırılan 5 gün PPI-Amoksisilin ve takibinde 5 gün PPI-Klaritromisin-Metronidazol (ya da tinidazol) kombinasyonundan oluşan tedavi rejimi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bizmut içermeyen dörtlü tedavi rejiminde ise PPI ile birlikte eş zamanlı olarak üç antibiyotik kullanılır. Bizmut içeren dörtlü tedavide bizmut tuzlarıyla birlikte tetrasiklin ve metronidazol birlikte kullanılır. Standart üçlü tedavi başarısında azalmayla ilgili yüksek gastrik asidite, fazla bakteri yükü, farklı bakteri suşları ilgili nedenler belirtilmesine rağmen en önemlisi *H.pylori*'de klaritromisine karşı gelişen dirençtir. Avrupa'da 1998 de %8 olan klaritromisin direnci 2008-9'da %17,8'e yükselmiştir. 'Avrupa İlaç Ajansı' bakteriyel infeksiyonun tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin direnç durumuna göre üç kategoride değerlendirilmesini önermiştir. Antibiyotik direnci %0-10 arasında olanlarda 'genellikle duyarlı', %10-50 arasında olanlar 'kısmen duyarlı' ve >%50 üzerinde olanlarda 'genellikle dirençli' olarak ayırmıştır. EHSG'nin 2012 Maastricht IV klavuzuna göre klaritromisin direncinde eşik değer %15-20 olarak kabul edilmiştir. Bu değer üzerinde yüksek klaritromisin direnci, bu değer altında ise düşük klaritromisin direncinden bahsedilmektedir. Klaritromisin direncinin düşük olduğu bölgelerde klaritromisin içeren tedavi rejimi ilk tercihtir. Bizmut içeren dörtlü tedavide alternatif tedavi olarak önerilmektedir [9].

EHSG'nin 2012 Maastricht IV klavuzunda PPI-Klaritromisin-Amoksisilin/Metronidazol tedavi rejiminde başarı oranını artırmak için; PPI'nın yüksek dozda verilmesi, tedavi süresinin uzatılması, amoksisilin verilemeyecekse

yerine ilk olarak metronidazol tercih edilmesi, tedaviye adjuvan prebiyotik ve probiyotiklerin eklenmesi gibi öneriler getirilmiştir [9].

*H.pylori* tedavisinde eradikasyon başarısını PPI'nın yüksek dozda verilmesi doğrudan ve dolaylı olarak arttırmaktadır. Standart üçlü tedavide PPI'nın yüksek dozda verilmesi tedavi başarısı için gereklidir. Yapılan meta-analitik çalışmalarda üçlü tedavide PPI'nın günde iki defa verilmesinin günde bir defa verilmesine göre daha yüksek eradikasyon başarısı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca standart üçlü tedavide kür oranları PPI'nın kullanılabilirliğini etkileyen CYP2C19 ve MDR polimorfizmleri ile de ilişkilidir. Hızlı PPI metabolizörü olanlarda eradikasyon başarısının olmayanlara göre daha düşük olduğu yapılan bir meta-analizde gösterilmiştir. Standart üçlü tedavide ikinci jenerasyon daha etkili PPI'ların (esomeprazol ve rabeprazol gibi) yüksek dozda kullanılması eradikasyon başarısını yaklaşık %6-10 oranında arttırmaktadır. Standart üçlü tedavide tedavi süreleri uzun tutulduğunda eradikasyon oranlarının anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Bazı probiyotik ve prebiyotiklerin adjuvan olarak kullanılması tedaviyle gözlenen yan etkileri azaltmakta ve dolaylı olarak tedavi başarısını arttırmaktadır. Yüksek vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, CYP2C19 ve MDR polimorfizmi ile PPI metabolizmasının etkilenmesi, IL-1 $\beta$  polimorfizmi ile intragastrik asiditenin değişmesi gibi faktörler de eradikasyon başarısını değiştirmektedir [9].

Standart üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamazsa EHSB'nin 2012 Maastricht IV klavuzuna göre ikinci basamak tedavide bizmut içeren dörtlü ya da PPI-Amoksisilin-levofloksasin içeren üçlü tedavi ikinci basamak tedavi olarak seçilmelidir. Levofloksasin'in direnç probleminin giderek artış gösterdiği akılda tutulmalıdır. İkinci basamak tedavi ile de başarı sağlanamazsa antimikrobiyal duyarlılık testleri yapılarak kurtarma tedavisi seçilmelidir [9]. EHSB 2012 klavuzuna göre *H.pylori* eradikasyonunda önerilen tedavi algoritması **şekil 6**'da gösterilmiştir.



**Şekil 6** : Klaritromisin Direncine Göre Bölgelerde *H.pylori* eradikasyonunda önerilen eradikasyon tedavi seçimi.

### **3. GEREK ve YÖNTEM**

#### **3.1 Etik Kurul İzni ve Gönüllü Onayı**

Çalışmayla ilgili proje formu, hasta onam formu ve takip formu örnekleri çalışma başlamadan önce tüm özellikleriyle klinik araştırmalar şubesi bölümüne sunuldu ve izin alındı. Çalışma için seçilen hastalara ve yakınlarına çalışma hakkında, hem yazılı, hem de sözel olarak bilgi verildi. Çalışmamıza katılmak için gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onay formu imzalayanlar çalışmaya alındı.

#### **3.2 Hastaların Seçilmesi**

Daha önce *H.pylori* enfeksiyonu nedeniyle klasik 1.basamak eradikasyon tedavisi alan ve dispeptik yakınmalar ile başvuran endoskopi veya üre-nefes testi ile *H.pylori* pozitif saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Aşağıda belirtilen kriterlere sahip olanlar ise çalışmaya alınmadı.

Dışlama kriterleri ;

1. 18 yaşın altında olanlar
2. Daha önce ilaç alerjisi öyküsü olanlar
3. Son 4 hafta içinde PPI, H2 antagonisti, bizmut ve antibiyotik kullananlar
4. Ciddi kardiyovasküler, pulmoner ya da endokrin (diabetes mellitus gibi.) hastalık öyküsü olanlar
5. Antikoagülan ve glukokortikoid kullananlar
6. Hepatik ve renal bozukluğu olanlar
7. Hematolojik bozukluğu olanlar
8. Ciddi psikiyatrik, nörolojik bozukluğu olanlar
9. Son 1 yıl içinde uyuşturucu, alkol ya da ilaç kötüye kullanımı
10. Gebelik, laktasyon
11. Gastrik veya intestinal cerrahi geçirenler



### 3.3 Çalışma Dizaynı, Randomizasyonu ve Grupların Tedavi Rejimleri

Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ), Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji polikliniklerine dispeptik şikayetlerle başvuran ve endoskopi veya üre-nefes testi ile *H.pylori* pozitif saptanan 151 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ikinci basamak tedavi rejimleri ile Hybrid tedavisi alan olmak üzere üç gruba ayrıldı. İkinci basamak tedavi başlanan gruplar daha önce birinci basamak tedavi uygulanan ve endoskopik biyopsi ya da üre-nefes testi ile *H.pylori* infeksiyonunun devam ettiği gösterilen hastalardan seçildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar geliş sırasına göre randomize edilerek üç gruba ayrıldı (Tablo 3).

**Tablo 3 : Gruplara Göre Verilen Tedavi Protokolleri**

| <b>Grup 1</b>                  |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>1. Hafta</b>                | <b>2. Hafta</b>                |
| Pantoprazole 40 mg tb 2x1      | Pantoprazole 40 mg tb 2x1      |
| Amoksisilin 1 gr tb 2x1        | Amoksisilin 1 gr tb 2x1        |
| Metronidazole 500 mg tb 3x1    | Metronidazole 500 mg tb 3x1    |
| Bismuth subsitrate 300 mg 2x2  | Bismuth subsitrate 300 mg 2x2  |
| <b>Grup 2</b>                  |                                |
| <b>1. Hafta</b>                | <b>2. Hafta</b>                |
| Pantoprazole 40 mg tb 2x1      | Pantoprazole 40 mg tb 2x1      |
| Amoksisilin 1 gr tb 2x1        | Amoksisilin 1 gr tb 2x1        |
| Tetrasiklin 500 mg kapsül, 4x1 | Tetrasiklin 500 mg kapsül, 4x1 |
| Bismuth subsitrate 300 mg 2x2  | Bismuth subsitrate 300 mg 2x2  |
| <b>Grup 3 (Hybrid)</b>         |                                |
| <b>1.Hafta</b>                 | <b>2. Hafta</b>                |
| Pantoprazole 40 mg tb 2x1      | Pantoprazole 40 mg tb 2x1      |
| Amoksisilin 1 gr tb 2x1        | Amoksisilin 1 gr tb 2x1        |
| Bismuth subsitrate 300 mg 2x2  | Bismuth subsitrate 300 mg 2x2  |
|                                | Metronidazole 500 mg tb 3x1    |
|                                | Tetrasiklin 500 mg kapsül, 4x1 |

Daha önceki çalışmalarda artmış klaritromisin direnci nedeniyle, klaritromisin içeren rejimlerin eradikasyon oranının düşük olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde de klaritromisin direnci yaklaşık % 50 oranında olduğu bildirildiğinden ve klaritromisin direncinin yıllar içinde belirgin olarak artması nedeni ile klasik üçlü tedavi protokolünün etkinliği azalmış ve eradikasyon oranları %60'ların altına inmiştir [10]. Bu nedenle çalışmamızda tedavi gruplarında klaritromisin tercih edilmedi.

Tedavi bitiminden en az 6 hafta sonra hastalar kontrole çağrıldı. Üre nefes testi ile *H.pylori*'nin eradike olup olmadığı araştırıldı. ÜNT'nin negatif olması başarılı eradikasyon olarak değerlendirildi.

### 3.4 Çalışmada Kullanılan Testlerin Prosedürleri

Çalışmaya katılan ve üre nefes testi istenen hastalardan, test öncesi en az 6 saat aç kalmaları istendi. Test öncesinde hastaya 1µCi C14 üre kapsülü (HeliCap, Kibion uppsala, Sweden), 50 mL su ile içirildi. 15 dakika sonra kartuşun (Heliprobe BreathCard, Kibion uppsala, Sweden) zarfı açılarak çıkarıldı. Nefes toplayıcı kuru kartuş sistemi kullanılarak, kartuşun ağız kısmına yakın yerdeki indikatörün rengi turuncudan sarıya dönene kadar yaklaşık 5 dakika süreyle hastalara üfletildi. İndikatör renk değiştirdiğinde kartuş C14 üre nefes testi cihazına (Heliprobe-analyser, Wedholm medical) yerleştirildi. Hesaplanan sonuç ekranda 0, 1, 2 olarak izlendi. 0; enfeksiyon yok, 1; şüpheli, 2; enfeksiyon var olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastaları muayene eden klinisyen özofagogastroduodenoskopi gereksinimi ve isteminde bulunmuş ise, bu hastalara 8 saatlik açlık sonrasında özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Bu işlem xylocain ile lokal farenks anestezisini takiben Olympus marka endoskoplara uygulandı. Histopatolojik değerlendirme için uygun yerlerden biyopsi örnekleri alındı. Endoskopik olarak alınan materyaller %10 buffered formalin ile dolu hazır tüplere alındı. Alınan endoskopik biyopsi materyalleri rutin histopatolojik işlemlerden geçirildi ve parafin bloklardan kesitler yapılarak giemsa boyasıyla boyandıktan sonra histopatolojik inceleme yapıldı. Biyopsi materyalleri *H.pylori* varlığı ve morfolojik değişiklikler açısından değerlendirildi. Histopatolojik olarak *H.pylori* pozitifliği saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

### 3.5 Eradikasyon Başarısının Değerlendirilmesi

Eradikasyon başarı oranları ‘*per*’ ve/veya ‘*intent to treat*’ protokolleri kullanılarak iki şekilde hesaplandı. ‘*Intent-to-treat*’ değerlendirmede tedavi başlanan tüm hastalar, ‘*per-protokol*’ değerlendirmede protokolleri tamamlayan hastalar değerlendirmeye alındı. Bir çalışma süresince birtakım nedenlerle hastalar çalışmayı bırakabilirler. Buna yol açan nedenler hastanın tedaviden memnun olmaması veya gözlenen yan etkiler nedeni ile kontrollerini bırakması, çalışma protokolü ihlali, hasta ile temas kurulamaması gibi nedenler olabilir. Eğer bu hastalar eksik izlem nedeni ile değerlendirilmeye alınmazlarsa belki de o ilaca ait bir sorun etkinlik değerlendirmesine alınmamış olabilir. Örneğin, A ilacı alan 20 hastadan 16 tanesi çalışmayı tamamlamış ve 10 tanesinde olumlu etki izlenmiştir. B ilacı alan 20 hastalık grupta ise 10 hasta ilaca bağlı yan etkiler nedeni ile çalışmayı erkenden bırakmak zorunda kalmış, çalışmaya devam eden 10 hastadan 8 tanesi ise olumlu yanıt vermiştir. Eğer, çalışma dışı kalanlar dışarıda bırakılırsa A grubunda başarı oranı 10/16 (%62), B grubunda ise 8/10 (%80) olur. Bu hesaba göre B ilacı A’ dan daha başarılıdır. Bu tip analize *per-protokol* analiz (protokole göre analiz) denir. Ancak gerçek yaşamda, ilacı yan etki nedeni ile bırakanların çok olması ilacın başarısızlığını gösterir. Bu nedenle aslında A grubunda başarı 10/20 yani %50, B grubunda ise 8/20 yani %40’tır. Yani A ilacı B’den daha başarılıdır. Bu tip analize ise *intent-to treat analiz* (tedavi amacına yönelik analiz) denir. Buna göre bizde çalışmamızda eradikasyon başarı oranlarını her iki protokolü de kullanarak hesapladık.

### 3.6 İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20" paket programı kullanıldı. Hastaların verileri SPSS programına girildikten sonra alt grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında student T-test ve One-way-ANOVA testi ve non-parametrik testlerden Many-White U testi ve Kruskal-Wallis H testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki kare testi kullanıldı. Tüm analizler

SPSS 20 for Windows istatistik programında % 95 güven aralığında yapıldı. Tüm testlerde  $p < 0,05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

İki merkezli olarak yapılan çalışmaya Ankara GATA ve AİBÜ Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran toplam 151 hasta dahil edildi. Bu hastaların 92'si (%60,9) GATA ve 59'u (%30,1) AİBÜ gastroenteroloji polikliniklerine başvuran hastalardan alındı. Grup 1; 54 hasta (%35,8) Grup 2; 51 hasta (%33,8) ve Grup 3 (Hybrid); 46 hasta (% 30,5) dahil edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı(yaş için Oneway ANOVA p=0,74 cinsiyet için Chi-kare p=0,54). Tedavi gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı **Tablo 4 ve 5'** de verilmiştir.

**Tablo 4.** Grupların Yaş Dağılımı

| Protokoller   | Ort. Yaş ± Std. Sapma | Minimum Yaş | Maksimum Yaş |
|---------------|-----------------------|-------------|--------------|
| Grup 1        | 44,5 ± 12,4           | 18          | 72           |
| Grup 2        | 46,3 ± 10,7           | 29          | 67           |
| Grup 3        | 45,7 ± 11,9           | 22          | 71           |
| <b>Toplam</b> | 45,5 ± 11,7           | 18          | 72           |

(p=0,74)

**Tablo 5.** Grupların Cinsiyet Dağılımı

| Protokoller   | n   | Cinsiyet     |              |
|---------------|-----|--------------|--------------|
|               |     | Erkek (n; %) | Kadın (n; %) |
| Grup 1        | 54  | 26 (%48,1)   | 28 (%51,9)   |
| Grup 2        | 51  | 21 (%41,2)   | 30 (%58,8)   |
| Grup 3        | 46  | 24 (%52,2)   | 22 (%47,8)   |
| <b>Toplam</b> | 151 | 71 (%47)     | 80 (%53)     |

(p=0,54)

**Tablo 6.** Grupların Boy (cm), Kilo (kg) ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m<sup>2</sup>) Özellikleri

| Protokoller               | Grup1      | Grup2       | Grup3      |
|---------------------------|------------|-------------|------------|
| <b>Boy</b><br>(Ort ± SD)  | 167 ± 8,8  | 168 ± 9,4   | 166 ± 9    |
| <b>Kilo</b><br>(Ort ± SD) | 71 ± 13,1  | 70 ± 14,4   | 73 ± 14    |
| <b>VKİ</b><br>(Ort ± SD)  | 25,3 ± 4,1 | 25,02 ± 4,2 | 26,5 ± 4,3 |

Tedavi grupları arasında yaş, cinsiyet ve VKİ parametrelerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (yaş ve VKİ için Oneway Anova, sırasıyla p=0,74 p=0,20 ve cinsiyet için Chi-Kare testi kullanıldı p=0,54).

**Tablo 7.** Gruplarda Sigara Kullanma Durumu

| Protokoller                | Sigara Öyküsü |             |
|----------------------------|---------------|-------------|
|                            | İçenler       | İçmeyenler  |
| Grup 1                     | 13 (%24,1)    | 41 (%75,9)  |
| Grup 2                     | 10 (%19,6)    | 41 (%80,4)  |
| Grup 3                     | 9 (%19,6)     | 37 (%80,4)  |
| <b>Toplam</b><br>(p=0,811) | 32 (%21,2)    | 119 (%78,8) |

Gruplar arasında sigara kullanımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo 8.** Grupların Eradikasyon Başarı Oranları (Per protokolüne göre)

| Protokoller                | Üre Nefes Testi              |                              |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                            | Negatif<br>(Eradikasyon var) | Pozitif<br>(Eradikasyon yok) |
| Grup 1                     | 28 (%57,1)                   | 21 (%42,9)                   |
| Grup 2                     | 42 (%82,4)                   | 9 (%17,6)                    |
| Grup 3                     | 25 (%69,4)                   | 11 (%30,6)                   |
| <b>Toplam</b><br>(p=0,023) | 95 (%69,8)                   | 41 (%30,2)                   |

**Tablo 9.** Grupların Eradikasyon Başarı Oranları (İntent-to-treat protokolüne göre)

| Protokoller                | Üre Nefes Testi              |                              |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                            | Negatif<br>(Eradikasyon var) | Pozitif<br>(Eradikasyon yok) |
| Grup 1                     | 28 (%51,9)                   | 26 (%48,1)                   |
| Grup 2                     | 42 (%82,4)                   | 9 (%17,6)                    |
| Grup 3                     | 26 (%56,5)                   | 20 (%43,5)                   |
| <b>Toplam</b><br>(p=0,003) | 96 (%63,6)                   | 55 (%36,4)                   |

Çalışmaya katılan toplam 151 hastanın 136'sı (%90) verilen tedavi protokollerini tamamlayabildi. Eradikasyon başarı oranları per protokol ve intent to treat protokollerine göre hesaplandı. İntent to treat değerlendirmede tedavi başlanan tüm hastalar, per protokol değerlendirmede ise protokollerini tamamlayan hastalar değerlendirmeye alındı.

Per protokolüne göre; grupların eradikasyon başarı oranları grup 1'de: %57,1 grup 2'de: %82,4 ve grup 3'de: % 69,4 olarak saptandı. Tedaviyle eradikasyon başarı oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,023).

İntent to treat protokolüne göre; tedavi gruplarının eradikasyon başarı oranları grup 1’de: %51,9 grup 2’de: %82,4 ve grup 3’de: %56,5 olarak hesaplandı. Tedaviyle eradikasyon başarı oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,003$ ).

Hem per protokolleri hem de intent to treat değerlendirme üzerinden gruplar kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldığında grup 2’de ki tedavi protokolünün diğer tedavi gruplarından eradikasyon başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde üstün olduğu saptandı. Grup 1 ve grup 3’ün ise eradikasyon başarısı açısından istatistiksel olarak birbirine üstün olmadığı görüldü (intent to treat için grup 1 ve 2’de  $p=0,001$  grup 2 ve 3’de  $p=0,006$  ve grup 1 ve 3’de  $p=0,64$  per protokol için grup 1 ve 2’de  $p=0,006$  grup 2 ve 3’de  $p=0,159$  ve grup 1 ve 3’de  $p=0,247$ ).

Sigara içenlerde tedavi ile eradikasyon başarısı sigara içmeyenlere göre daha düşük saptandı. Yani H.pylori eradikasyonu sağlananlarda sigara içme oranı daha az, eradike olmayanlarda ise daha yüksek oranda olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,085$ ).

**Tablo 10.** Sigara içen ve içmeyen hastalarda eradikasyon durumu

| Protokoller   | Sigara İçenler            |                              | Sigara İçmeyenler         |                              |
|---------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
|               | Eradike Olanlar<br>(n; %) | Eradike Olmayanlar<br>(n; %) | Eradike Olanlar<br>(n; %) | Eradike olmayanlar<br>(n; %) |
| <b>Grup 1</b> | 5 (%45,5)                 | 6 (%54,5)                    | 23 (%60,5)                | 15 (%39,5)                   |
| <b>Grup 2</b> | 8 (%80)                   | 2 (%20)                      | 34 (%82,9)                | 7 (%17,1)                    |
| <b>Grup 3</b> | 4 (%57,1)                 | 3 (%42,9)                    | 21 (%72,4)                | 8 (%27,6)                    |
| <b>Toplam</b> | 17 (%60,7)                | 11 (%39,3)                   | 78 (%72,2)                | 30 (%27,8)                   |

( $p=0,085$ )



## 5. TARTIŞMA

*H. Pylori* gastrit, peptik ülser, MALT lenfoma ve mide kanseri ile olan ilişkisi kanıtlanmış, özellikle son yıllarda klinik ve mikrobiyolojik pek çok araştırmanın odak noktası olmuştur. 1994’de Dünya Sağlık Örgütü tarafından Grup1 (kesin) insan karsinojeni olarak tanımlanmıştır [1]. *H. Pylori* dünyadaki en yaygın infeksiyon etkenlerinden biridir. Dünyadaki insan popülasyonunun yarısından fazlası *H. pylori* ile enfektidir. Ülkemizde 2003 yılında yapılan TURHEP çalışmasında *H. pylori* prevalansı %82,5 olarak bulunmuştur [6]. *H. Pylori*’nin kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve sonuçta mide adenokarsinomuna yol açabilecek mukozal patolojilere yol açtığı bilinmektedir [7]. *H. pylori*’nin mutlaka eradike edilmesi gereken durumlar EHS’G’nin 2012 yılı Maastricht IV uzlaşısı raporunda belirtilmiştir. Aktif olan veya olmayan peptik ülser, midenin MALT lenfoması, atrofik gastrit, daha önce mide ameliyatı olanlar, birinci derecede ailesinde mide kanseri hikayesi olanlar ve hekimi tarafından ayrıntılı bilgilendirildikten sonra hastanın isteği doğrultusunda *H. pylori* pozitif olarak saptanan kişilere eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Bunun dışında eğer bir ülkede *H. pylori* prevalansı <%20 ise dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda ampirik PPI tedavisi ile test et tedavi et stratejisinin eşit etkinlikte olduğu belirtilmektedir. Ancak ülkemizde *H. pylori* prevalansı %80’lerdedir. Bu nedenle dispeptik yakınmayla başvuran hastalarda test et tedavi et stratejisi uygundur. İnfeksiyonun eradikasyonu ile uzun dönem semptomların sürmesinin önlenilebileceği gibi peptik ülser, atrofik gastrit ve mide kanseri gelişme riski de azalmış olacaktır [9].

Toplumlar arası farklar, hastaların özellikleri birlikte değerlendirildiğinde tedaviye karar verildikten sonra hangi tedavi şeklinin seçileceği uluslararası klavuzlarda belirtilmiştir. Klaritromisin direncinin düşük olduğu (<%15-20) ülkelerde *H. pylori* eradikasyonunda bugün için sıkça kullanılan ve önerilen ilk sıra tedavi rejimi klasik üçlü tedavi (PPI, klaritromisin ve amoksisilin/metronidazol) şeklindedir. Tedavi süresi en az 10 gündür. Ancak ülkemizde klaritromisin direncinin yüksek olması nedeni ile EHS’G 2012 klavuzuna göre standart klasik tedavi geçerli bir tedavi rejimi değildir. Ülkemizdeki 3637 hastayı kapsayan çalışmaların meta-analizinde klasik 3’lü tedavinin son yıllarda etkili olmadığı, düşük eradikasyon başarı oranına (% 68,8) sahip olduğu gösterilmiştir. Bu oran özellikle 2004-2005’ te % 55-

61' dir [107]. 2008' de Uygun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada standart 3' lü tedavide eradikasyon oranını intent to treat % 58, per protokol % 63 bildirmişlerdir [108]. Hiçbir eradikasyon tedavisi %100 etkili değildir. Tedavi rejiminin başarılı olarak değerlendirilebilmesi için eradikasyon başarı oranının en az %80 olması gerekir. Bu da hastanın uyumuna, tedavi süresine ve bakterinin antibiyotiklere karşı olan direnç durumuna göre değişir. *H.pylori* eradikasyonu güç olan bir mikro-organizmadır. İn vitro pek çok antibiyotiğe duyarlı olmasına karşın in vivo tek bir antibiyotikle eradikasyon sağlamak mümkün değildir. İn vivo tedavinin başarılı olmaması; birden fazla ilaca dirençli suşların bulunması, midenin boşalmasına bağlı ilacın midede kalış süresinin kısalması, mukusun mide lümeni ve epitel tarafındaki pH farklılığı, bakterinin mukusun derin tabakalarına yerleşebilmesi yüksek asidite sorunu, aşırı bakteriyel yoğunluk, sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) polimorfizmi, aşırı kilo, sigara içimi ve H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP az'da genetik defekt nedeniyle PPI ile inhibisyon sağlanamaması gibi nedenlere bağlı olarak değişir [109, 110]. Başka enfeksiyonlar için de sıkça tercih edilen klaritromisin ve metronidazol başta olmak üzere antibiyotiklere karşı gelişen direnç tedavi başarısı önündeki en büyük engel olarak gözükmektedir. *H.pylori* için Klaritromisin direnci gelişmekte olan ülkelerde %25-50 arasında değişmektedir. Metronidazol direnci de *H.pylori*'de en yaygın görülen antibiyotik direncidir. Bu durum jinekolojik, paraziter ve dental hastalıklarda sıkça nitroimidazol ve metronidazol kullanımı ile ilişkilidir. Dünya genelinde metronidazol direnci %30-50 arasındadır. Yine dünya genelinde *H.pylori* için amoksisilin ve tetrasiklin direnci %1'den azdır [111]. Türkiye'de klaritromisin direnci 2001 yılından sonra %37'lere kadar yükselmiştir [112]. 2009 yılında Bursa'da yapılan bir çalışmada *H.pylori* suşuna ait antibiyotik direnç profiline bakılmış, amoksisilin, klaritromisin, metronidazol, tetrasiklin ve ciprofloksasin için direnç durumu sırasıyla %3.2, %41, % 41.9, % 3.2 ve % 45 olarak saptanmıştır [113]. EHSG konsensus raporuna göre klasik standart 3'lü tedaviler klaritromisin direnci % 15-20' nin altında, metranidazol direnci % 40' ın altında ise ilk seçenek ampirik tedavide önerilmektedir [104].

PPI'ların da hem antibiyotiklerin etkinliğini arttırdığı hem de in vitro olarak *H.pylori*'yi inhibe ettikleri gösterilmiştir. Antibiyotik aktivitesi ve stabilitesi (özellikle Amoksisilin için) yüksek pH'larda çok yüksektir. Örneğin *H. pylori*'ye karşı klaritromisin aktivitesi, ortamın pH'sı 7,2'den 5,5'e düşürülünce 16 kat azalmaktadır. Asit sekresyonunu inhibe eden ilaçlardan, mesela omeprazol

klaritromisin'in kan ve gastrik mukoza konsantrasyonunu arttırmaktadır. Omeprazol Amoksisilin'in de mide suyundaki konsantrasyonunu arttırmaktadır [114]. İn vitro çalışmalar Amoksisilin'in antibakteriyel etkisinin gastrik pH'nın 5,5-7,5 arasında iken 8 kat arttığını göstermiştir. Farklı çalışma sonuçları bildirilse de mide asit sekresyonunun etkin inhibisyonu uzun süre sağlanabilirse amoksisilin'in *H. pylori* üzerine etkisi de optimum olmaktadır [115]. İntragastrik ortamda pH 3-6 arasında *H. pylori* çoğalma-bölünme fazında değildir, fakat vitalitesi vardır. Ancak bölünme fazında olmadığından amoksisilin ve klaritromisine duyarlı değildir, yani dirençlidirler. PPI'lar mide pH'nı yükselterek asit-labil antibiyotikleri stabil hale getirirler. PPI'lar antibiyotiklerin gastrik luminal konsantrasyonunu da arttırırlar. Yine PPI'ları metabolize eden CYP2C19 enziminde polimorfizm *H.pylori* eradikasyonunda başarıyı belirleyen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Hızlı metabolize edenlerde PPI plazma konsantrasyonu düşer ve yeterince asit sekresyon inhibisyonu sağlanamaz. Yavaş metabolizörlerde güçlü *H. pylori* eradikasyonu sağlanırken, hızlı metabolize edenlerde *H. pylori* eradikasyonu başarısız olmaktadır. Esomeprazol ve Rabeprazol; CYP2C19'dan fazla etkilendiğinden ya da daha az etkilendiklerinden asit inhibisyonunu daha güçlü olarak yapabilmektedirler. Bazı çelişkili araştırma sonuçları olmakla birlikte; yüksek doz PPI (4x1/gün) ile birlikte amoksisilin 500 mg 4x1/gün 14 günlük tedavi rejimi ile *H. pylori* eradikasyonunda %90'nın üzerinde başarı sağlanmıştır [110].

Biz de çalışmamızda daha önce klasik birinci basamak tedavi alan ancak *H.pylori* pozitif saptanan hastalarda ikinci basamak tedavilerle hybrid tedavisini karşılaştırdık. Bizim sonuçlarımıza göre, hem per protokolde, hem de intent-to-treat analizde grup 2'de ki 2.basamak tedavi protokolünün diğer tedavi gruplarından eradikasyon başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde üstün olduğu saptandı. PPI-Amoksisilin-Tetrasiklin-Bizmut 14 günlük tedavi rejimi ile %80'in üzerinde eradikasyon başarı oranı sağlandı. EHS 2012 klavuzuna göre klaritromisin direnci yüksek olması durumunda bizmut içeren dördütlü tedavi önerilmektedir. Ancak metronidazol direncinin ülkemizde yüksek olması nedeni ile biz çalışmamızda bizmut dördütlü tedavide amoksisilini tercih ettik. Diğer iki grupta kendi arasında eradikasyon başarısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. 2013 yılında Zullo ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı bir çalışmada konkomitant, ardışık ve hybrid tedavi rejimleri karşılaştırılmıştır. Ardışık ve konkomitant tedavi rejimlerinde istenilen eradikasyon oranlarına ulaşılırken hybrid

tedavisinde istenilen eradikasyon başarısı sağlanamamıştır [116]. Tayvan’da 2011 yılında yapılan çok merkezli 117 hastadan oluşan bir çalışmada ise hybrid tedavisinin başarısı değerlendirilmiş ve >%95 eradikasyon sağladığı gösterilmiştir [18]. Bizim yaptığımız çalışmada ise hybrid tedavi rejiminde düşük eradikasyon başarısı (%69,4) elde edildi. Ancak bizim çalışmamızda hybrid grubunda ve diğer gruplarda hasta sayısı yeterli değildi.

*H.pylori* eradikasyonu sigara içmeyen grupta sigara içen gruba göre daha yüksek oranda olmasına karşın bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi.

Çalışmamızda grup 1’de ve hybrid grubunda eradikasyon başarısının düşük olduğu, grup 2 de ise tedavi başarısının istenilen düzeyde olduğu görüldü. Klaritromisin ve metronidazol içermeyen bizmutlu dörtlü tedavi, istenilen eradikasyon başarısının sağlanması için uygun bir tedavi rejimi olarak gözükmektedir. Son yıllarda kullanımı artan antibiyotiklere bağlı dirençli ve virülan *H.pylori* suşlarının ortaya çıkması eradikasyon başarısını azaltmaktadır. Bu konuyla ilgili bölgemizde *H.pylori*’ye karşı antibiyotik direncinin araştırılması ve buna göre uygun tedavi rejimlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca PPI’nın daha yüksek dozlarda uygulanması verilen tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin etkinliğini arttırabilir. Daha çok hastayı kapsayan çalışmalar yapılması ile bu konuda net sonuçlar elde edilebilecektir. *H.pylori* eradikasyon oranlarında ki düşüş ve direnç sorunu nedeni ile eradikasyon tedavisi vereceğimiz grubun ve tedavi rejiminin iyi belirlenmesi gerekmektedir.

## 6. SONUC

Bu çalışmada daha önce *H.pylori* infeksiyonu nedeniyle eradikasyon tedavisi almasına rağmen *H.pylori* pozitif saptanan hastalarda ikinci basamak tedavilerle hybrid tedavisi karşılaştırıldı. İkinci basamak tedavi rejimlerinden metronidazol içermeyen bizmut dörtlü tedavinin eradikasyon başarısı diğer tedavi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha başarılı olduğu saptandı. İkinci grupta ki tedavi başarısı istenilen ve beklenen düzeyde olmasına karşın diğer gruplarda ki tedavi başarısı istenilen düzeyde değildi. Ancak çalışmamıza alınan hasta sayısı kısıtlıydı. Bu konuyla ilgili daha çok hastanın katıldığı kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Son yıllarda kullanımı artan antibiyotiklere bağlı dirençli ve virülen *H.pylori* suşlarının ortaya çıkması eradikasyon başarısını azaltmaktadır.

## 7. **KAYNAKLAR**

1. Marshall B, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet* 1984, 323(8390):1311-1315.
2. Everhart JE: Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000, 29(3):559-578.
3. Woodward M, Morrison C, McColl K: An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of clinical epidemiology* 2000, 53(2):175-181.
4. Brown LM: *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic reviews* 1999, 22(2):283-297.
5. Ozden A, Bozdayi G, Ozkan M, Köse KS: Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years. *Turk J Gastroenterol* 2004, 15(3):156-158.
6. 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(1):1215.
7. Group IW: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 61: schistosomes, liver flukes and. *Helicobacter pylori* 1994.
8. Hansen S, Melby K, Aase S, Jellum E, Vollset S: *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer: a nested case-control study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999, 34(4):353-360.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T: Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012, 61(5):646-664.
10. 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. *Clinical Therapeutics* 2006, 28(11):1960-1966.
11. Graham DY, Fischbach L: *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010:gut. 2009.192757.
12. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A: Worldwide H. pylori antibiotic resistance: A systematic. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010, 19(4):409-414.
13. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Ierardi E: Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2011, 2(3):35.
14. Kuo C-H, Kuo F-C, Hu H-M, Liu C-J, Wang SS, Chen Y-H, Hsieh M-C, Hou M-F, Wu D-C: The optimal first-line therapy of *Helicobacter pylori* infection in year 2012. *Gastroenterology research and practice* 2012, 2012.
15. Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U: Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 1998, 3(1):54-58.

16. Gisbert JP, Calvet X: Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clinical and experimental gastroenterology* 2012, 5:23.
17. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, Ripani C, Tomaselli G, Attili A: A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000, 14(6):715-718.
18. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY: Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter* 2011, 16(2):139-145.
19. Brooks G, Butel J, Morse S: Tumor viruses and oncogenes. *Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology 21st Ed New York: Connecticut Appleton and Lange* 1998:543-565.
20. Blaser M: *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. *Principles and practice of infectious diseases 6nd ed, Philadelphia, Churchill Livingston* 2005, 214:2557-2567.
21. Logan RP: Adherence of *Helicobacter pylori*. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1996, 10(Sup1):3-15.
22. Makola D, Peura DA, Crowe SE: *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *Journal of clinical gastroenterology* 2007, 41(6):548-558.
23. Goodwin C, Worsley B: Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993, 22(1):5-19.
24. Olfat FO, Zheng Q, Oleastro M, Voland P, Borén T, Karttunen R, Engstrand L, Rad R, Prinz C, Gerhard M: Correlation of the *Helicobacter pylori* adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2005, 44(2):151-156.
25. Das JC, Paul N: Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *The Indian Journal of Pediatrics* 2007, 74(3):287-290.
26. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, de Boer W, Quint W: Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998, 115(1):58-66.
27. Blaser MJ: Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992, 102(2):720-727.
28. Suzuki M, Miura S, Suematsu M, Fukumura D, Kurose I, Suzuki H, Kai A, Kudoh Y, Ohashi M, Tsuchiya M: *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 1992, 263(5):G719-G725.
29. Nomura AM, Pérez-Pérez GI, Lee J, Stemmermann G, Blaser MJ: Relation between *Helicobacter pylori* cagA status and risk of peptic ulcer disease. *American journal of epidemiology* 2002, 155(11):1054-1059.
30. Bağlıcakoğlu M: Bölgemizde *Helikobakter pylori*'nin ilk seçenek ampirik tedavisinde ardışık (sequential) ve birleşik (concomitant) protokollerin diğer rejimlerle karşılaştırılması. *Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi* 2011, Uzmanlık tezi.

31. Farinati F, Della Libera G, Cardin R, Molari A, Plebani M, Rugge M, Di Mario F, Naccarato R: Gastric antioxidant, nitrites, and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Journal of clinical gastroenterology* 1996, 22(4):275-281.
32. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, van der Merwe SW: An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007, 445(7130):915-918.
33. Pounder R, Ng D: The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1995, 9(2):33-40.
34. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G: Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 2000, 181(4):1359-1363.
35. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T: Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *Jama* 1999, 282(23):2240-2245.
36. Perry S, De La Luz Sanchez M, Yang S, Haggerty TD, Hurst P, Perez-Perez G, Parsonnet J: Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* 2006, 12(11):1701-1708.
37. Webb P, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell D, Elder J, Forman D: Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *Bmj* 1994, 308(6931):750-753.
38. GRAHAM DY, KIMURA MK, TAKEDA H, MIYAZAKI KM: Relationship of *Helicobacter Pylori* to Serum Pepsinogens in an Population. *Gastroenterology* 1992, 102:760-766.
39. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC: High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer research* 1999, 59(19):4823-4828.
40. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Adam E: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991, 100(1495):501.
41. Crowe SE: Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *UpToDate* 2015.
42. Megraud F: Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1994, 9:85-91.
43. Dore MP, Bilotta M, Vaira D, Manca A, Massarelli G, Leandro G, Atzei A, Pisanu G, Graham DY, Realdi G: High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Digestive diseases and sciences* 1999, 44(6):1161-1164.
44. Goodman KJ, Correa P, Aux HJT, Ramirez H, DeLany JP, Pepinosa OG, Quiñones ML, Parra TC: *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *American journal of epidemiology* 1996, 144(3):290-299.
45. Schwarz S, Morelli G, Kusecek B, Manica A, Balloux F, Owen RJ, Graham DY, Van der Merwe S, Achtman M, Suerbaum S: Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathog* 2008, 4(10):e1000180.



46. Malaty HM, Evans Jr DJ, Abramovitch K, Evans DG, Graham DY: Helicobacter pylori infection in dental workers: a seroepidemiology study. *The American journal of gastroenterology* 1992, 87(12):1728-1731.
47. Tytgat G: Endoscopic transmission of Helicobacter pylori. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1994, 9:105-110.
48. Rowland M, Kumar D, Daly L, O'connor P, Vaughan D, Drumm B: Low rates of Helicobacter pylori reinfection in children. *Gastroenterology* 1999, 117(2):336-341.
49. Versalovic J, Fox JG: Helicobacter. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH *Manual of Clinical Microbiology, USA, ASM pres*, 2003, 8 th edition p: 915-928.
50. Graham-Lomax K, Graham DY: Contemporary Diagnosis and Management of H Pylori-associated Gastrointestinal Diseases: Handbooks in Health Care; 2005.
51. Ovalı Ö, Baylan O: Klinik ve mikrobiyolojik açıdan Helicobacter pylori. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2004, 34:135-146.
52. Özden A: Helicobacter pylori'nin yüz yıllık hikayesi. İşte Helicobacter pylori. *Ankara, Nürol Matbaacılık: Türk Gastroenteroloji Derneği* 1995:1-3.
53. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ: Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *The Medical Journal of Australia* 1985, 142(8):436-439.
54. Rocha GA, Queiroz D, Mendes EN, Barbosa A, Lima JG, Oliveira CA: Helicobacter pylori acute gastritis: histological, endoscopical, clinical, and therapeutic features. *The American journal of gastroenterology* 1991, 86(11):1592-1595.
55. Karltonen T, Niemelä S, Lehtola J, Heikkilä J, Mäentausta O, Räsänen O: Campylobacter-like organisms and gastritis: Histopathology, bile reflux, and gastric fluid composition. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1987, 22(4):478-486.
56. Basu PP: Helicobacter Pylori infection: an overview. *Research* 2014.
57. Paull G, Yardley J: Pathology of C. pylori-associated gastric and esophageal lesions. *Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease Igaku Shoin Medical Publishers New York* 1989:73-98.
58. 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.
59. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, Koskenpato J, Sotka M, Turunen M, Sandström R: 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. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2003, 15(8):885-891.
60. Correa P: Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer research* 1992, 52(24):6735-6740.
61. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB: Helicobacter pylori infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *The American journal of gastroenterology* 1999, 94(7):1834-1840.

62. Marshall BJ, McGeachie D, Rogers P, Glancy R: Pyloric Campylobacter infection and gastroduodenal disease. *The Medical Journal of Australia* 1985, 142(8):439-444.
63. Tytgat G, Langenberg M, Rauws E, Rietra P: Campylobacter-like organisms (CLO) in the human stomach. In: *Gastroenterology: 1985*: WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106-3399; 1985: 1620-1620.
64. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE: Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995, 109(3):681-691.
65. Wyatt J, Rathbone B, Dixon M, Heatley R: Campylobacter pyloridis and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *Journal of Clinical Pathology* 1987, 40(8):841-848.
66. Peura DA: Ulcerogenesis: integrating the roles of Helicobacter pylori and acid secretion in duodenal ulcer. *The American journal of gastroenterology* 1997, 92(4 Suppl):8S-13S; discussion 13S-16S.
67. Konturek PC, Ernst H, Konturek S, Bobrzyński A, Faller G, Klingler C, Hahn E: Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of Helicobacter pylori. *Gut* 1997, 40(4):463-469.
68. Humans IWGotEoCRt: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994, 61:1-241.
69. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011, 61(2):69-90.
70. Group ES: An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *The Lancet* 1993, 341(8857):1359-1363.
71. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M: Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The lancet oncology* 2012, 13(6):607-615.
72. Crowe SE: Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Current opinion in gastroenterology* 2005, 21(1):32-38.
73. Blaser M, Parsonnet J: Parasitism by the "slow" bacterium Helicobacter pylori leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *Journal of Clinical Investigation* 1994, 94(1):4.
74. El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan C-C, Rothman N: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000, 404(6776):398-402.
75. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, Stanford JL, Mayne ST, Goedert J, Blot WJ: Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003, 124(5):1193-1201.
76. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, Lang R, Bauer S, Saur D, Gerhard M, Prinz C: Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during Helicobacter pylori infection. *Gut* 2004, 53(8):1082-1089.

77. Ding S-Z, Minohara Y, Fan XJ, Wang J, Reyes VE, Patel J, Dirden-Kramer B, Boldogh I, Ernst PB, Crowe SE: Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infection and immunity* 2007, 75(8):4030-4039.
78. Moss S, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt P: Induction of gastric epithelial apoptosis by Helicobacter pylori. *Gut* 1996, 38(4):498-501.
79. Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman PM: Helicobacter pylori induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infection and immunity* 1999, 67(8):4237-4242.
80. Varro A, Noble PM, Pritchard DM, Kennedy S, Hart CA, Dimaline R, Dockray GJ: Helicobacter pylori Induces Plasminogen Activator Inhibitor 2 in Gastric Epithelial Cells through Nuclear Factor- $\kappa$ B and RhoA Implications for Invasion and Apoptosis. *Cancer research* 2004, 64(5):1695-1702.
81. Peek RM, Moss SF, Wang S, Holt PR, Tham KT, Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Miller GG, Atherton JC: Helicobacter pylori cagA<sup>+</sup> strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *Journal of the National Cancer Institute* 1997, 89(12):863-868.
82. Lee S-A, Kang D, Shim K, Choe J, Hong W, Choi H: Effect of diet and Helicobacter pylori infection to the risk of early gastric cancer. *Journal of epidemiology* 2003, 13(3):162-168.
83. Kwon H-J, Won Y-S, Nam K-T, Yoon Y-D, Jee H, Yoon W-K, Nam K-H, Kang J-S, Han S-U, Choi I-P: Vitamin D3 upregulated protein 1 deficiency promotes N-methyl-N-nitrosourea and Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis in mice. *Gut* 2011:gutjnl-2011-300361.
84. You W-c, Zhang L, Gail MH, Chang Y-s, Liu W-d, Ma J-l, Li J-y, Jin M-l, Hu Y-r, Yang C-s: Gastric dysplasia and gastric cancer: Helicobacter pylori, serum vitamin C, and other risk factors. *Journal of the National Cancer Institute* 2000, 92(19):1607-1612.
85. Feiz HR, Mobarhan S: Does vitamin C intake slow the progression of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected populations? *Nutrition reviews* 2002, 60(1):34.
86. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972, 29(1):252-260.
87. Lydyard P, Grossi C: Secondary lymphoid organs and tissues. *Immunology* 1996.
88. Suerbaum S, Michetti P: Helicobacter pylori infection. *New England Journal of Medicine* 2002, 347(15):1175-1186.
89. Wotherspoon A, Diss T, Pan L, Isaacson P, Doglioni C, Moschini A, de Boni M: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *The Lancet* 1993, 342(8871):575-577.
90. Raderer M, Streubel B, Woehrer S, Puespoek A, Jaeger U, Formanek M, Chott A: High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clinical cancer research* 2005, 11(9):3349-3352.
91. Inagaki H, Nakamura T, Li C, Sugiyama T, Asaka M, Kodaira J, Iwano M, Chiba T, Okazaki K, Kato A: Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to Helicobacter pylori eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *The American journal of surgical pathology* 2004, 28(12):1560-1567.

92. Labenz J, Malfertheiner P: Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997, 41(3):277-280.
93. Vicari J, Falk GW, Richter JE: Helicobacter pylori and acid peptic disorders of the esophagus: is it conceivable? *The American journal of gastroenterology* 1997, 92(7):1097-1102.
94. Blum AL, Talley NJ, O'Moráin C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, Louw JA, Stubberöd A, Theodórs A, Sundin M: Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *New England Journal of Medicine* 1998, 339(26):1875-1881.
95. Franceschi F, Gasbarrini A: Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007, 21(2):325-334.
96. Realdi G, Dore MP, Fastame L: Extradigestive Manifestations of Helicobacter pylori Infection (Fact and Fiction). *Digestive diseases and sciences* 1999, 44(2):229-236.
97. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y: Effects of a Helicobacter pylori eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2006, 91(10):1436-1437.
98. Veneri D, Krampera M, Franchini M: High prevalence of sustained remission of idiopathic thrombocytopenic purpura after Helicobacter pylori eradication: a long-term follow-up study. *Platelets* 2005, 16(2):117-119.
99. McColl KE: Helicobacter pylori infection. *New England Journal of Medicine* 2010, 362(17):1597-1604.
100. Mégraud F: How should Helicobacter pylori infection be diagnosed? *Gastroenterology* 1997, 113(6):S93-S98.
101. Vaira D, Vakil N: Blood, urine, stool, breath, money, and Helicobacter pylori. *Gut* 2001, 48(3):287-289.
102. Dunn B, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori Clin Microbiol Rev* 1997, 10:720-741.
103. Trevisani L, Sartori S, Ruina M, Caselli M, Abbasciano V, Grandi E, Forini E: Touch Cytology (A Reliable and Cost-Effective Method for Diagnosis of Helicobacter pylori Infection). *Digestive diseases and sciences* 1997, 42(11):2299-2303.
104. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ: Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007, 56(6):772-781.
105. Lacy B, Talley N, Locke Gr, Bouras E, DiBaise J, El-Serag H, Abraham B, Howden C, Moayyedi P, Prather C: Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012, 36(1):3-15.
106. Chan FK, To K, Wu JC, Yung M, Leung W, Kwok T, Hui Y, Chan HL, Chan CS, Hui E: Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *The Lancet* 2002, 359(9300):9-13.
107. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Savas MC, Simsek I: Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clinical Therapeutics* 2006, 28(11):1960-1966.

108. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Safali M, Ilgan S, Karaeren N: Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clinical Therapeutics* 2008, 30(3):528-534.
109. Bytzer P, O'Morain C: Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2005, 10:40-46.
110. ÖZDEN A: Proton Pompa İnhibitörlerinin *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu Tedavisindeki Etkinlikleri.
111. Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG: *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *The Lancet infectious diseases* 2006, 6(11):699-709.
112. Baglan PH, Bozdayi G, Ozkan M, Ahmed K, Bozdayi AM, Ozden A: Clarithromycin resistance prevalence and *IcaA* gene status in *Helicobacter pylori* clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *JOURNAL OF MICROBIOLOGY-SEOUL-* 2006, 44(4):409.
113. Bakir OS, Ozakin C, Keskin M: [Antibiotic resistance rates of *Helicobacter pylori* isolates and the comparison of E-test and fluorescent in situ hybridization methods for the detection of clarithromycin resistant strains]. *Mikrobiyoloji bulteni* 2009, 43(2):227-234.
114. Peterson W: The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1997, 11(S1):21-25.
115. Sjöstedt S, Sagar M, Lindberg G, Wikström B, Nord C, Seensalu R: Prolonged and profound acid inhibition is crucial in *Helicobacter pylori* treatment with a proton pump inhibitor combined with amoxicillin. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1998, 33(1):39-43.
116. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, Ruggiero V, D'Ambrosio P, Castorani L, Bonfrate L, Vannella L, Hassan C, Portincasa P: Concomitant, sequential, and hybrid therapy for *H. pylori* eradication: a pilot study. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2013, 37(6):647-650.