



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

**MİDE ENDOSKOPIK BİYOPSİSİNDE NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPEPLAZİSİ  
VE H. PYLORİ BİRLİKTELİĞİ SAPTANAN HASTALARDA H.PYLORİ  
ERADİKASYON TEDAVİSİ SONRASI KONTROL ENDOSKOPİ İLE  
NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİNİN MEVCUDİYETİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ŞÜKRÜ TANSUHAN ÇETİNER**

**PROF. DR. BÜLENT YILDIRIM**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**ANTALYA 2023**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren ve uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesinden, bilgisinden istifade ettiğim; karşılaştığım her zorlukta desteğini ve yakın ilgisini üzerimde hissettiğim çok sevdiğim hocam, Gastroenteroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bülent Yıldırım'a;

İhtisas eğitimimin her anında büyük katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma;

Beni bugünlere getirirken bin bir emek ve meşakkate göğüs geren, her daim yanımda olan aileme;

Asistanlık sürecinde her daim yanımda olan desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım eşim Esra Çil Çetiner'e;

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Şükrü Tansuhan Çetiner

## ÖZET

### MİDE ENDOSKOPIK BİYOPSİSİNDE NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPEPLAZİSİ VE H. PYLORİ BİRLİKTELİĞİ SAPTANAN HASTALARDA H. PYLORİ ERADİKASYON TEDAVİSİ SONRASI KONTROL ENDOSKOPI İLE NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİNİN MEVCUDİYETİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Şükrü Tansuhan ÇETİNER İç Hastalıkları A.B.D. Antalya, 2023

**Amaç:** Nöroendokrin hücre hiperplazisi ve H. Pylori birlikteliği olan hastalardan H. Pylori eradikasyon tedavisi alan hastalarda kontrol endoskopilerinde NEHH mevcudiyetini saptayarak nöroendokrin hücre hiperplazisi ile H. Pylori ilişkisini saptamayı amaçladık. NEHH premalign bir lezyon kabul edilmekte olup böylece nöroendokrin tümör oluşumunun engellemesinde de H. Pylori eradikasyonun öneminin olup olmadığını saptamayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalında takipli, 01.03.2015 – 01.03.2022 tarihleri arasında üst GIS endoskopisi yapılmış ve mide biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde NEHH ve H.Pylori birlikteliği saptanmış, 18 yaş ve üzeri toplam 100 ( 46 erkek, 54 kadın ortalama yaş  $54 \pm 14,07$ ) hasta dahil edilmiştir. Hastaların ilk endoskopileri ve en az 6 ay ara ile yaptırdıkları ikinci endoskopilerinin patolojik verileri karşılaştırılmıştır.

**İstatistiksel yöntem:** Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maximum değerleri ile sunulmuştur. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, varsayımların sağlandığı bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında ise Independent Samples T test uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki kare testi ve Fisher exact test kullanılmıştır.

**Bulgular:** Yapılan bu çalışmada NEHH ve H. Pylorisi olan hastalarda %55'i kadın olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Eradikasyon sonrası H. Pylori görülmeyen hastalarda kronik ppi kullanımı (%62,1), eradikasyon sonrası H. Pylori görülen hastalarda ise %40,5' dir (p=0,033). Eradikasyon sonrası NEHH saptanmayan hastalarda ise kronik ppi kullanımı

%47,05 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. H<sub>2</sub> reseptör blokörü, NSAİİ ve aspirin kullanımında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Eradikasyon sonrası H. pylori saptanan grupta iki endoskopi arası süre 10 ay , H. Pylori saptanmayan grupta 11 ay olup benzerdir. Endikasyon sonrası nehh görülen grupta söz konusu süre 9 ay olarak ölçülmüşken, nehh görülmeyen grupta bu değer 12 ay olarak saptandı. Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre ya da NEHH varlığına göre karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Eradikasyon sonrası NEHH görülen hastalar ve NEHH görülmeyen hastalar arasında yaş ve cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Eradikasyon sonrası NEHH görülme durumuna göre ortaya çıkan iki hasta grubunda kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsünün varlığı kapsamında istatistiksel açıdan herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır

Eradikasyon sonrası H. Pylori olan hastaların %50'sinde nehh var iken %50'sinde yoktur. Eradikasyon sonrası H. Pylori olmayan hastaların ise %58,6'sında nehh yok iken %41,4'ünde vardır (p=0,392) .

**Sonuç:** NEHH ve H.Pylori ile hastalarda yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. NEHH ve H. Pylori saptanan hastalarda H. Pylori eradikasyonu sonrası yapılan endoskopilerde NEHH varlığı devam eden grupta iki endoskopi arası sürenin 9 ay, NEHH görülmeyen grupta ise ortalama 12 ay süre olması, NEHH düzelmesini daha anlamlı değerlendirmek için yapılacak çalışmalarda iki endoskopi arasındaki sürenin en az 12 ay olması konusunda yol gösterici oldu. Eradikasyon sonrası H. Pylori olmayan hastaların %58,6'sında NEHH olmayıp istatistiksel olarak anlamlı olmasa da eradikasyon sonrası NEHH gerileyen olgu sayısı daha fazla olduğu için, daha fazla hasta sayısı ile geniş kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır

**Anahtar Kelimeler:** Nöroendokrin hücre hiperplazisi, H.pylori, Nöroendokrin tümör

## ABSTRACT

**Objectives:** We aimed to determine the relationship between neuroendocrine cell hyperplasia and H. Pylori by detecting the presence of NECH in control endoscopies in patients with neuroendocrine cell hyperplasia and H. Pylori coexistence who received H. Pylori eradication therapy. NECH is considered a premalignant lesion, so we aimed to determine whether eradication of H. Pylori is important in preventing neuroendocrine tumor formation.

**Material and Method:** The study was followed up in Akdeniz University Hospital Gastroenterology Department, upper GIS endoscopy was performed between 01.03.2015 - 01.03.2022, and the association of NECH and H.Pylori was found in the pathological examination of gastric biopsy materials, a total of 100 (46 men, 54 women, mean age) 18 years and older.  $54 \pm 14.07$ ) patients were included. The pathological data of the patients' first endoscopies and their second endoscopies at least 6 months apart were compared.

**Statistical method:** Conformity of continuous variables to normal distribution was examined by Kolmogorov Smirnov test. Categorical variables in the study were presented with frequency (n) and percentage (%), and continuous variables with mean $\pm$ standard deviation (SD), median (IQR 25-75) and minimum-maximum values. The Mann Whitney U test was used in comparisons of the mean of two independent groups in which the parametric test assumptions were not met, and the Independent Samples T test was used in the comparisons of the mean of two independent groups in which the assumptions were met. Pearson Chi-square test and Fisher exact test were used in the analysis of categorical variables.

**Results:** In this study, 55% of the patients with NECH and H. Pylori were women, and there was no statistically significant difference. Chronic use of ppi is (62.1%) in patients without H. Pylori after eradication, and 40.5% in patients with H. Pylori after eradication ( $p=0.033$ ). In patients without NECH after eradication, chronic ppi use was 47.05%, and no statistically significant difference was found. There was no significant difference between the two groups in the use of H2 receptor blockers, NSAIDs and aspirin.

The interval between two endoscopies in the group with H. pylori after eradication was 10 months, and it was 11 months in the group without H. pylori, which was similar. While the said period was measured as 9 months in the group with nehh after the indication, this value was determined as 12 months in the group without nehh. When compared with the presence of H. Pylori or the presence of NECH after eradication, the difference in age and gender was not statistically significant. There was no statistically significant difference in age and gender between patients with NECH after eradication and those without NECH.

In two patient groups, which emerged according to the incidence of NECH after eradication. There was no statistical difference in the scope of the drugs used and the presence of allergy history.

After eradication, 50% of patients with H. Pylori have nephritis, while 50% do not. On the other hand, 58.6% of the patients without H. Pylori after eradication did not have nehh, while 41.4% had it ( $p=0.392$ ).

**Conclusion:** There was no significant difference in terms of age and gender in patients with NECH and H. Pylori. In the endoscopies performed after H. Pylori eradication in patients with NECH and H. Pylori, the interval between two endoscopy was 9 months in the group with the presence of NECH, and 12 months in the group without NECH. , in studies to evaluate the improvement of NECH more meaningfully, guided that the interval between two endoscopy should be at least 12 months. Although it is not statistically significant, 58.6% of patients without H. Pylori after eradication do not have NECH, since the number of cases in which NECH regressed after eradication is higher, a comprehensive study with a larger number of patients is needed.

**Keywords:** Neuroendocrine cell hyperplasia, H. pylori, Neuroendocrine tumor

## İÇİNDEKİLER

|                                                         |     |
|---------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                          | ii  |
| ÖZET .....                                              | iii |
| ABSTRACT.....                                           | v   |
| İÇİNDEKİLER .....                                       | vii |
| TABLOLAR DİZİNİ.....                                    | ix  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                    | x   |
| KISALTMALAR .....                                       | x   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                   | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                  | 2   |
| 2.1. Nöroendokrin hücre hiperplazisi tanım ve tarihçesi |     |
| 2.2. Nöroendokrin Tümör                                 |     |
| 2.2.1. Etiyoloji                                        |     |
| 2.2.1.1 Kronik PPI Kullanımı                            |     |
| 2.2.1.2 NSAİİ ve Aspirin                                |     |
| 2.2.1.3. H. Pylori Enfeksiyonu                          |     |
| 2.2.2. Epidemiyoloji                                    |     |
| 2.2.3. Sınıflandırma                                    |     |
| 2.2.4. Patofizyoloji                                    |     |
| 2.3. Karsinoid Sendrom                                  |     |
| 2.4. H. Pylori Enfeksiyonu                              |     |
| 2.4.1. Tanım ve Tarihçe                                 |     |

2.4.2. Epidemiyoloji

2.4.3. Mikrobiyoloji

2.4.4. Patofizyoloji

2.4.5. Virölans Özellikleri

2.4.6. H. Pylori ile İlişkili Hastalıklar

2.4.6.1. Akut Gastrit

2.4.6.2. Kronik Gastrit

2.4.6.3. H. Pylori ile İlişkili Kronik İnflamasyon ve Peptik Ülser

2.4.6.4. H. Pylori ve Mide Kanseri

2.4.6.5 H. Pylori ve MALT Lenfoma

2.4.7. Tanı

2.4.7.1. İnvaziv Testler

2.4.7.1.1. Histoloji

2.4.7.1.2. Hızlı Üreaz Testi

2.4.7.1.3. Kültür

2.4.7.2. Non İnvaziv Testler

2.4.8. H. Pylori Tedavisi

2.4.9. Eradikasyonun Kontrolü

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>4. İSTATİKSEL ANALİZ.....</b> | <b>25</b> |
| <b>5. BULGULAR.....</b>          | <b>26</b> |
| <b>6. TARTIŞMA .....</b>         | <b>34</b> |
| <b>7. SONUÇLAR .....</b>         | <b>38</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR .....</b>        | <b>40</b> |

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 1.** Nöroendokrin tümör DSÖ klasifikasyonu 2019

**Tablo 2.** Gastrik nöroendokrin tümör tipleri

**Tablo 3.** Sydney gastrit sınıflaması

**Tablo 4.** H. pylori'nin tanı yöntemlerinin karşılaştırılması

**Tablo 5.** Sosyodemografik özellikler

**Tablo 6.** Kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsü

**Tablo 7.** Eradikasyon sonrası özellikler

**Tablo 8.** Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre

**Tablo 9.** İki endoskopi arası geçen süre

**Tablo 10.** Sigara ve alkol kullanımı

**Tablo 11.** Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre yaş dağılımı

**Tablo 12.** Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre cinsiyet dağılımı

**Tablo 13.** Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsü

**Tablo 14.** Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre iki endoskopi arası geçen süre

**Tablo 15.** Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre sigara ve alkol kullanımı

**Tablo 16.** Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığı göre yaş dağılımı

**Tablo 17.** Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre cinsiyet dağılımı

**Tablo 18.** Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsü

**Tablo 19.** Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre iki endoskopi arası geçen süre

**Tablo 20.** Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre sigara ve alkol kullanımı

## **ŞEKİL LİSTESİ**

**Şekil 1.** H. Pylori enfeksiyonunda mide patolojilerinin oluşumu ve katkıda bulunan faktörler

**Şekil 2.** H. Pylori kolonizasyonu paterni, inflamasyon, asit sekresyonu, gastrik ve duodenal histoloji ve klinik sonuç arasındaki korelasyonlar

## **GRAFİK LİSTESİ**

**Grafik 1.** Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre kronik ppi kullanımı

## **KISALTMALAR**

**APUD:** Amin prekürsör uptake dekarboksilasyon

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**CagA:** Sitotoksin ilişkili antijen

**Cag-PAI:** Sitotoksin ilişki antijen-patojenisite adası

**Cg A:** Kromogranin A

**COX:** Siklooksijenaz

**DNES:** Diffüz nöroendokrin sistem

**DSÖ:** Dünya sağlık örgütü

**ECL:** Enterokromaffin benzeri hücreler

**GİS:** Gastrointestinal sistem

**g-NET:** Gastrik nöroendokrin tümör

**GÖRH:** Gastroözofageal reflü hastalığı

**H2RB:** Histamin 2-reseptör blokerleri

**H. PYLORİ:** Helicobacter Pylori

**HpSA:** H. Pylori stool antigen

**Kb:** Kilobayt

**LCNEC:** Büyük hücreli nöroendokrin kanser

**MALT:** Mukoza ile ilişkili lenfoid doku

**MEN:** Multipl endokrin neoplazi

**MİNEN:** Miks nöroendokrin tümör

**NECH:** Neuroendocrine cell hyperplasia

**NEHH:** Nöroendokrin hücre hiperplazisi

**NET:** Nöroendokrin tümör

**NEK:** Nöroendokrin kanser

**NSAİİ:** Non steroid anti inflamatuvar ilaç

**NSE:** Nöron spesifik enolaz

**PET:** Pozitron emisyon tomografisi veya

**PPI:** Proton pompa inhibitörü

**SCNEC:** Küçük hücreli nöroendokrin kanser

**VacA:** Vakuol yapıcı sitotoksin

**ZES:** Zollinger edison sendrom

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter Pylori (H. Pylori) ülkemizde oldukça sık görülmekte olan bir sağlık sorunudur. Son yıllarda yapılan endoskopilerde nöroendokrin hücre hiperplazisi (NEHH) sayısında da gözle görülebilir bir artış mevcuttur. NEHH saptanan hastaların birçoğunda H.pylori de eşlik ettiğini farketmemiz üzerine çalışmamızda H.pylori ve NEHH saptanan hastaları mercek altına aldık. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde yapılan üst gis endoskopiler sonucunda H. Pylori ve NEHH bir arada olan hastaları retrospektif olarak inceledik ve bilgilerine ulaşabildiğimiz 100 hastadan en az 6 ay ara ile kontrol endoskopileri yapılmış ve H.pylori eradikasyonu almış hastaları tespit ederek, eradikasyon sonrası kontrol endoskopilerde endoskopik bulguları , NEHH gerileyip gerilemediğini araştırdık..Kontrol endoskopilerde H.pylori eradikasyonu sonrası , NEHH oranında azalma görülebilmesi halinde H.pylori ve NEHH arasında ilişkiyi daha açık bir şekilde göstermeyi amaçladık.NEHH'nin nöroendokrin tümöre (NET'e) dönüşme riskini belirten çalışmalar mevcut olup, çalışmamız NEHH'de etyolojiye yönelik H.pylori ile ilişkisini saptamamız durumunda , NEHH olan hastalarda H. Pylori eradikasyonun önemini de ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmayı ve NET insidansında azalmaya da katkıda bulunmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİ**

#### **2.1.1 TANIM VE TARİHÇE**

Nöroendokrin hücreler, sinir hücrelerinden ve/veya nörosekretuar aldıkları nörotransmitter aracılı uyarılar ile hormon salınımını yapan hücrelere verilen isimdir (1). Bu hücrelerin fonksiyonel özellikleri nöroendokrin isminin verilmesinde etkili olmuştur. Nöroendokrin hücrelerin nörotransmitter aracılığıyla uyarılması nöral sistem özelliklerini ve bu uyarılara cevap olarak hormonal salınımı yapması da endokrin sistem özelliklerini göstermektedirler. Böylece nöroendokrin hücreler sinir hücreleri ve endokrin sistem arasında köprü oluşturmaktadır (2).

İlk kez 1870 yılında Alman fizyolog Rudolf P.H. Heidenhain oksintik, chief ve enterik hücrelerden farklı, sarı boyanma özelliği gösteren bir grup gastrointestinal hücrenin varlığını göstermiştir. Rus anatomist ve histolog olan Nikolai K. Kultschitzky tarafından 1897 yılında bu tanım genişletilmiştir. Arm Elo Ciaccio,1907 yılında bu hücreleri enterokromaffin olarak adlandırmış ve enterokromaffin hücre terimini tanımlanmıştır. Fransız cerrah ve anatomist olan Antoni Gosset ve Fransız-Kanadalı patolog olan Pierre Masson 1944 yılında gümüş boyama tekniklerini kullanarak bu hücrelerde gümüş boyanma özelliğini keşfederek bu hücrelere argentaffin hücre olarak isimlendirmişlerdir (3).

Nöroendokrin sistem hücreleri vücutta geniş bir yayılım göstermektedirler. Vücutta nöroendokrin hücrelerin en sık görüldüğü organlar ince bağırsak, akciğer, pankreas, mide ve distal kolon-rektum, tiroid ve adrenal bezlerdir (4). Nöroendokrin sistem hücrelerinin, ait oldukları organların köken aldıkları primitif sindirim kanallarında (foregut, mindgut, hindgut) yer alan nöral krest hücrelerinden geliştikleri düşünülmektedir. (5)

Vücutta genel bir yayılım gösteren nöroendokrin hücreler, yapısında yer aldıkları organlarda da farklı dağılım paternleri mevcuttur (6). Tiroid bezinde yer alan parafoliküler C hücreler stroma içerisinde yer alır iken, mide, barsak ve akciğerde yer alan nöroendokrin hücreler mukoza/submukozada içerisinde yer almaktadırlar. Pankreas langherhans hücreleri ve hipofizde adenohipofiz nöroendokrin hücrelerin bir araya gelerek organlarda yaptıkları bölgesel yerleşime örnek verilebilir (4).

Diffüz nöroendokrin sistem (DNES) hücreleri, nöral krestten köken alan, çeşitli aktif peptid hormonların üretiminden sorumlu, vücudun en büyük endokrin sistemini oluşturan hücre grubudur (7). Sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve kromogranin A (Cg A) gibi nöral hücre ilişkili proteinleri eksprese ederler (8). DNES hücrelerinin, APUD (Amin prekürsör uptake dekarboksilasyon) hücreleri, argirofilik veya argentaflin hücreler gibi farklı isimlendirmeleri de vardır (7).

Endokrin hücre hiperplazisinin, endokrin özellikleri olan farklılaşmamış hücrelerin diferansiyasyon yoluna girmesi ve meydana gelen bu hücrelerin, spesifik fizyolojik stimuluslar ve transforme edici ajanlar gibi faktörler aracılığı ile bulunduğu dokuya uyum sağlayıp farklılaşmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (9).

NEHH, mukozada birim alan başına hücre sayısında en az iki kat artışını ifade eden nöroendokrin hücrelerin neoplastik olmayan proliferasyonudur. NEHH morfolojik bir terimdir(10). Nöroendokrin tümör (NET), yavaş büyüyen , nöroamin ve peptid salgılayabilen, nöroendokrin hücre kaynaklı tümörlerdir (11). Nöroendokrin hücrelerin %60–90'ı gastrointestinal ve pankreatik sistemde gelişmekte olup,timüs, akciğer, adrenal gland, mesane, larinks gibi organlar diğer yerleşim yerleridir (12). Gastrin enterokromaffin benzeri hücreler (ECL) üzerinde trofik etkiye neden olur ve hiperplaziden displaziye, displaziden de gastrik NET (g-NET) gelişimine neden olduğu düşünülen çok aşamalı bir süreci aktive etmektedir (13). Hipergastrinemisi olan hastalarda g-NET 'lere değişken derecelerde ECL hücre hiperplazisinin de eşlik etmesi, ECL hücre neoplazilerinin gelişimindeki basamaklı aşamanın varlığını doğrulamaktadır (14).

Karsinoid tümör, gastrointestinal sistemteki(GİS) ECL hücrelerden köken alan ve serotonin salgılayabilen fonksiyonel tümörlerdir (15, 16). Karsinoid sendrom ise hastaların %10'undan daha azında karşımıza çıkmakta olup ileum ve jejunum gibi midgut orjinli tümörlerde daha sık görülmektedir. Karsinoid sendromda semptomlar daha çok epizodik ortaya çıkar.Semptomalara örnek olarak flushing (%84), diyare (%70),bronkokonstrüksiyon ve wheezing (%17), miyopati (%7), ciltte hiperpigmentasyon (%5) verilebilir (17,18).

## **2.2. NET**

NET'ler enterokromaffin benzeri hücrelerden kaynaklanan giste sık rastlanan tümörlerdir (19). Gastrik nöroendokrin tümörler genellikle endoskopi sırasında rastlantısal olarak tespit edilirler. Gastrik polip veya subepitelial lezyon şeklinde görülürler.NET'lerin bulunduğu yer ve köken aldığı duvar katmanı endoskopik ultrasonografi ile belirlenir. Polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon ve submukozal diseksiyon teknikleriyle çıkarılabilir (20). İmmünohistokimyasal boyamalar ile tanı konur ve Ga-68 DOTA Bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitlerle yapılan pozitron emisyon tomografisi veya bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile tümörün yayılımı belirlenir (21).

### **2.2.1. ETİYOLOJİ**

NET etiyojisine bakıldığında, özellikle riskli coğrafi bölgelerde, eşlik eden çevresel ve kişisel özellikler ön planda etyolojide rol oynar.Bunlar yaş, cinsiyet, non-steroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörlerdir.Bunun haricinde H. pylori enfeksiyonu, Zollinger Ellison sendromu (ZES) ve multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 gibi bazı hastalıkların da etiyojide rol oynadığı düşünülmektedir.Endoskopik ve histopatolojik bulgulardan gastrik polip, kronik atrofik gastrit,İntestinal Metaplazi,NEHH veya nöroendokrin hücre displazisi gibi bulguların da hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (22).

#### **2.2.1.1. KRONİK PPI KULLANIMI**

Histamin 2-reseptör blokerleri (H2RB) ve/veya PPI kullanımı hiperasiditeyi baskılayarak serum gastrin düzeylerinde artışa sebep olur. Kronik PPI kullanıcılarının yaklaşık %20 ile %25'inde orta derecede hipergastrinemi (200 ila 400 pg / mL) ve %1'i kadarında ciddi hipergastrinemi (> 400 pg / mL) gelişmektedir (23). Ancak çoğu kronik PPI kullanıcısının G veya ECL hücre miktar ve dağılımında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte bazı hastalarda genellikle lineer ECL hücre hiperplazisi geliştiği tespit edilmiştir (24, 25). Hayvan deneylerinde indüklenen bu hipergastrinemi ortamında oksintik mukozada ECL hücreli tümör ve bitişik mukoza alanında da ECL hücre hiperplazisinin de eşlik ettiğini saptanmıştır (26-27). Buna karşın son 25 yılda dünya çapında milyonlarca hastaya PPI reçete edilmiş olmasına rağmen dökümente edilen nöroendokrin hücre hiperplazisi insidansı bu

sayıya paralel gitmemiştir. Kronik PPI kullanımının etkisini göstermek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **2.2.1.2. NSAİD VE ASPIRİN**

Gastrik mukozal bariyer ve sitoproteksiyonda en önemli rolü oynayan prostaglandinler GİS mukozasını zedelenmelere karşı korur. Aspirin ve diğer birçok NSAİİ türevi ise prostaglandin sentezinde görev alan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe eder ve gastrik lümende topikal etkiyle epitelyal hasar oluşturmaktadır (28). Ancak yapılan bazı çalışmalarda COX-2 ekspresyonunun başta gastrointestinal kanserler olmak üzere, pek çok malign tümörde ve premalign süreçte arttığı saptanmıştır (29). NSAİİ'lerin nöroendokrin hücrelerine etkisini araştıran invitro bir çalışmada hücre kültürlerinde COX-1 ve COX-2 ekspresyonu arttığı saptanmıştır (30). Ancak bu konuda literatürde yapılmış geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır.

#### **2.2.1.3. H. PYLORİ ENFEKSİYONU**

H. pylori enfeksiyonu dünyanın en yaygın bakteriyel enfeksiyonudur. Ülkemizde H. pylori enfeksiyonu %38.5 ile %78.5 arasında değişen prevalanslarda görülmektedir (31, 32). H. pylori ile mide kanseri arasında önemli bir ilişki olduğu ilk olarak epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş ve H. pylori 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından 1. grup karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (33). H. pylori'nin nöroendokrin hücre hiperplazi gelişimindeki etkisi net değildir. Hayvan çalışmalarında H. Pylori'nin NET gelişimine neden olabileceğine dair veriler mevcut olsa da bunlar H. pylori'yi suçlamak için yeterli görülmemektedir (34,35). Kesinleşmiş bir risk faktörü olmasa da H. pylori varlığı gastrik adenokarsinom gelişme riskini artırdığı için biyopsi örneklerinde mutlaka çalışılmalıdır (36). Çalışmamızda da H.Pylori ile NEHH arasındaki ilişki olup olmadığını göstererek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

#### **2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Çeşitli nedenlerle endoskopi yapılmış hastaların yaklaşık %10'unda NEHH görülebilmektedir (37). NET ise tüm GİS tümörlerinin %0,2'sini, gNET ler ise GİS'teki tüm NET 'lerin %11'ini oluşturmaktadır (38). NET, en sık 5. ve 6. dekatta görülmekle beraber tanı anında ortalama yaş 63'tür. Yaşla birlikte sıklığı da artmaktadır (39). Ayrıca birinci derece akrabalarda NET

öyküsü olması, iyi eğitim ve büyük şehirlerde doğma, NET gelişimi için risk olarak gösterilmiştir (40).

### 2.2.3. SINIFLAMA

Dünya Sağlık Örgütü gastrik nöroendokrin tümörlerin sınıflamasını 2019 yılında güncellemiştir (41) (Tablo 1). İyi diferansiye NET'ler düşük (G1), orta (G2) ve yüksek grade'li (G3) olarak sınıflanır. Burada tümörün mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi rol oynamaktadır. Yüksek gradeli tümörlerin daha fazla metastaz ve anjiyoinvazyon yapma potansiyeli vardır (Tablo 2).

| Tablo 1. Nöroendokrin tümör DSÖ klasifikasyonu 2019 (5) |                           |          |                                        |                       |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|----------|----------------------------------------|-----------------------|
| Terminoloji                                             | Diferansiasyon            | Grade    | Mitoz hızı* (mitoz/2 mm <sup>2</sup> ) | Ki-67 indeks* (yüzde) |
| NET, G1                                                 | İyi diferansiye           | Düşük    | <2                                     | <3                    |
| NET, G2                                                 | İyi diferansiye           | Orta     | 2-20                                   | 3-20                  |
| NET, G3                                                 | İyi diferansiye           | Yüksek   | >20                                    | >20                   |
| NEC, small cell type (SCNEC)                            | Kötü diferansiye          | Yüksek   | >20                                    | >20                   |
| NEC, large cell type (LCNEC)                            | Kötü diferansiye          | Yüksek   | >20                                    | >20                   |
| MinEN                                                   | İyi veya kötü diferansiye | Değişken | Değişken                               | Değişken              |

NET: Nöroendokrin tümör, NEC: Nöroendokrin kanser, SCNEC: Küçük hücreli nöroendokrin kanser, LCNEC: Büyük hücreli nöroendokrin kanser, MinEN: Miks nöroendokrin-nonnöroendokrin neoplazm, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

| Tablo 2. Gastrik nöroendokrin tümör tipleri (8) |                        |                       |                     |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Özellikleri                                     | Tip 1 G-NET            | Tip 2 G-NET           | Tip 3 G-NET         |
| Sıklığı                                         | %70-%80                | %5-%10                | %10-%15             |
| Eşlik eden hastalık                             | Kronik atrofik gastrit | MEN tip 1/ZES         | Yok                 |
| Cinsiyet                                        | Kadın > erkek          | Kadın=erkek           | Kadın < erkek       |
| Tümör sayısı                                    | Çok                    | Çok                   | Tek                 |
| Tümör boyutu                                    | <10 mm                 | <10 mm                | >10 mm              |
| Tümör Yeri                                      | Fundus veya korpus     | Fundus veya korpus    | Herhangi bir yer    |
| Histoloji                                       | Genellikle NET G1      | NET G1/G2             | Genellikle NEC G3   |
| İnvazyon derinliği                              | Mukoza veya submukoza  | Mukoza veya submukoza | Herhangi bir katman |
| Serum gastrin                                   | Yüksek                 | Yüksek                | Normal              |
| Gastrik pH                                      | Yüksek                 | Düşük                 | Normal              |
| Metastaz riski                                  | %2-%5                  | %10-%20               | >%50                |
| Prognoz                                         | Çok iyi                | İyi                   | Kötü                |

G-NET: Gastric nöroendokrin tümör, MEN: Multiple endocrine neoplazi, ZES: Zollinger-Ellison sendromu

## 2.2.4. PATOFİZYOLOJİ

- **Tip 1 NET**

Gastrik nöroendokrin tümörlerin %70-80'ini oluşturmakta olup kadınlarda daha sık görülürler. H.Pylori'ye bağlı olarak gelişebilen kronik atrofik gastrit zemininde gastrin salgılayan ECL'de hiperplazi başlayarak ilerleyerek nöroendokrin tümöre kadar dönüşebilmektedir. Diabetes mellitus, tiroiditler, primer biliyer siroz, çölyak gibi otoimmün hastalıklarla beraber görülebilmektedir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomatik olanların da çoğu dispepsi şikâyeti ile yapılan endoskopilerde rastlantısal olarak saptanmaktadır (42,43). Serumda gastrin seviyesi ve kromogranin A seviyesi tanı ve takipte kullanılır. Bu ölçümler yapılırken dikkat edilmesi gereken, PPI tedavisi kesildikten en az 2 hafta sonra yapılmasıdır. Antiparietal hücre antikorları, anti intrinsik faktör antikorları, B12 vitamini seviyeleri ve tiroid paneli bakılması tip 1 NET'te tanı konulmasını kolaylaştırır. Tanı sonrasında 6-12 ayda bir takip edilmesi önerilmektedir (44). Endoskopik olarak orta sertlikte, yuvarlak, multiple, polip görünümünde subsantimetrik veya 1-2 cm çapında lezyonlar olarak görülebilmekle beraber nadiren subepitelial olabilirler (45). Endoskopik ultrasonografi ile incelemede lamina propria veya submukozadan kaynaklı düzenli sınırlı, hipo veya izoeoik olarak görülür. Endoskopik ultrasonografi ile ayrıca perilezyoner lenfadenopati olup olmadığı değerlendirilir (46). Endoskopik olarak polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon veya submukozal diseksiyon teknikleriyle çıkarılırlar. Bu tekniklerle çıkarmanın mümkün olmadığı çok büyük ya da muscularis propia'ya invaze veya çok sayıda lezyonu olan hastalarda midenin subtotal rezeksiyonu (Antrektomi vb.) de düşünülebilir (47). Endoskopik rezeksiyon veya cerrahi tedavi sonrası ilk 3 yıl 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir endoskopik takip yapılmalıdır. Beş yıllık sürvi %100'e yakındır.

- **Tip 2 NET**

Tip 2 NET'lerde patofizyolojisi tip 1 NET'lerden farklıdır. Tip 2 NET'lerde hipergastrinemiye sebep olan ikinci bir odak vardır. Gastrinoma, duodenum veya pankreasta bulunabilir. Zollinger Ellison sendromu veya MEN sendromu komponenti olarak bulunabilir (48). Hastalarda hipergastrinemi ve hiperasiditeye bağlı olarak peptik ülser görülebilmektedir. Duodenumda karşılıklı yerleşmiş iki ülser görünümüne "kissing ulcers" denmektedir ve bu durum endoskopik olarak tespit edilirse Zollinger Ellison sendromunu mutlaka araştırmak gerektirir. Tedavisi gastrinoma odağının cerrahi olarak çıkarılması ve gastrektomidir. Ancak

cerrahi tedavinin uygulanamadığı ya da riskli olduğu hastalarda somatostatin analogu olan oktreotid ile tedavi protokolleri alternatif olarak kullanılabilir. Parathormon, kalsiyum ve gastrin seviyeleri tanı sırasında ve takip esnasında 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir (47). Tip 2 NET'lerde ise 5 yıllık survi %70-90'dır.

- **Tip 3 NET**

Sporadik görülürler. Tip 3 NET'te hipergastrinemi veya hiperasidite olmaz. Hastaların bir kısmı asemptomatiktir. Bir kısmı ise dispeptik semptomlar, demir eksikliği anemisi ve kilo kaybı şikayetleri ile başvurabilirler. Lezyon çoğu zaman tek ve büyüktür, diğer tip NET'lerden farklı olarak genellikle muscularis propria'ya invazidir. Anjiyoinvazyon potansiyeli yüksek olup tanı anında karaciğer metastazı hastaların yarısında bulunur. Karsinoid sendrom karaciğer metastazı olmuş tip 3 NET'lerde görülür. Ancak tüm NET olgularının %1'inde klinik prezentasyon karsinoid sendrom şeklindedir. Metastaz yapmamış tip 3 NET'lerin tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Burada total veya subtotal gastrektomi ve lenfadenektomi uygulanır.

Metastatik tip 3 NET'lerin tedavisinde oktreotid, sistemik kemoterapi (5-fluorouracil ve leucovorin vb.), moleküler hedefe yönelik tedaviler (sorafenib, everolimus vb.), hedefe yönelik radyonüklid tedaviler (indium-DTPAoktreotide, Lutetium-DOTA-Tyr3-oktreotide, YttriumDOTA-Tyr3-oktreotide) multidisipliner onkolojik konseyde değerlendirilir ve hastaya en uygun olanı seçilerek uygulanır (49). Tip 3 NET'te ne yazık ki 5 yıllık sürvi %35'in altındadır.

## **2.3. KARSİNOİD SENDROM**

Karsinoid terimi genel olarak sindirim sisteminden, akciğerlerden, renal hücrelerden veya overler gibi çeşitli organlardan kaynaklanan iyi farklılaşmış nöroendokrin tümörlere verilen addır. Ancak GİS'de Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerisiyle bu tanımlama yerini nöroendokrin tümöre bırakmıştır (50). Daha önce de belirtildiği üzere nöroendokrin karsinom terimi ise, yüksek dereceli ve kötü diferansiye nöroendokrin tümörler için kullanılır.

Karsinoid sendrom, karsinoid tümörlerin spesifik bir prezantasyon şeklidir. Serotonin ve diğer vazoaaktif aminlerin, çeşitli humoral faktörlerin dolaşıma salınması ile oluşan ishal, flushing, venöz telenjektazi, bronkospazm ve birçok minör semptomun eşlik ettiği bir klinik durumdur (51).

Karsinoid sendromların çoğu nöroendokrin tümörler karaciğer metastaz yaptıktan sonra görülür. Karsinoid tümörlerin barsak obstrüksiyonu ve karın ağrısından sonra hastaların en sık başvuru şekli karsinoid sendromdur (52). Karsinoid sendromda flushing ve ishal en sık semptomlar olup başlangıçta hastaların %73 kadarında görülmekte olup hastalık ilerlemesiyle sıklığı artmaktadır. Flushing karakteristik olarak aniden başlar, vücudun üst kısmında kızarıklık, eritem şeklinde döküntülü bir görünüm oluşmasına verilen addır. Hastalarda sıcak basması gibi tarif edilen bir his oluşur. Karsinoid sendrom tanısı alan hastalarda bu semptomların hepsinin görülmesi şart değildir. Bu klinik tablonun etyolojisinde mediatör olarak serotonin olduğu kabul görmektedir. Serotonin gastrointestinal sistemin enterokromaffin hücrelerinde bulunur (53).

## **2.4. HELİCOBAKTER PYLORİ**

### **2.4.1. TARİHÇE**

H. Pylori'nin yaklaşık 58.000-100.000 yıl önce insanlara bulaşan çok eski bir bakteri olduğu ve birçok farklı coğrafik bölgede çok sayıda genetik çeşitlilikle insanlarla birlikte evrimleştiği kabul görmektedir (54,55). Mide mukozasında spiral bakterilerin varlığı ilk kez 1874 yılında mide ülserli bir hastada G. Bottcher ve M. Letulle tarafından fark edilmiştir. 1924 yılında Luch ve Seth, midenin bazı kısımlarında kaynağını bulamadıkları bir üreaz aktivitesi saptamışlar.

Marshall ve Warren 1983 yılında Noel tatilinde unuttukları kültür kabında işe döndüklerinde yuvarlak, üzerleri düzgün, şeffaf koloniler oluşturmuş bakteriyel çoğalma saptadılar ve benzerliği nedeni ile önce campylobacter-like organism daha sonra da campylobacter pylori olarak tanımladılar, bu buluş o dönemde fizyoloji ve tıp dalında onlara Nobel ödülünün kazandırmıştı. Bundan sonra başlayan yoğun çalışmalarda bakterinin özellikleri ve yol açtığı hastalıklar araştırılmaya başlandı. 1989 yılında Goodwin ve arkadaşları bakterinin campylobacter genusuna sahip olmadığını gösterdi ve helikal görüntüsü nedeni ile ve en sık olarak midede pilor bölgesinden izole edildiğinden dolayı 'helicobacter pylori' olarak tanımlamışlardır (56).

1991 yılında H. Pylori ile gastrik kanser ilişkisi yönünde çalışmalar yapılmış ve 1994 yılında dünya sağlık örgütünün bir dalı olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, H. Pylorinin insanlarda karsinojen olduğunu bildirmiştir. 1994 yılında ABD'de Ulusal Sağlık Enstitüsü de

H. Pylori'nin peptik ülserin başlıca nedeni olduğunu bildirmiştir (57). H. Pylori'nin gastrik non-hodgkin lenfoma ve maltoma'ya etkisi olduğu gösterilmiştir. Maltomalı hastalarda h.pylori eradikasyonu ile tümör boyutunun küçüldüğü tespit edilmiştir(58).

#### **2.4.2. EPİDEMİYOLOJİ:**

H. Pylori'nin prevalansı, geçiş yolları ve risk faktörleri ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının H. Pylori ile infekte olduğu düşünülmektedir (59).

Epidemiyolojik çalışmalar, genel olarak H. Pylori infeksiyonu için en önemli risk faktörünün sosyoekonomik şartlar olduğunu göstermektedir. H. Pylori prevalansı ülkeler arasında ve hatta bir ülkede farklı yerleşim bölgeleri arasında bile farklılıklar göstermektedir (60).

Ülkemizde H. Pylori'ye yönelik epidemiyolojik çalışmalar konusunda, erişkinlerdeki en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan TURHEP çalışmasıdır (61). Bu çalışmada, 18 yaş üstü erişkinlerde 5.549 kişide, 13c üre nefes testi kullanılarak H. Pylori'nin genel prevalansı %82,5 olarak bulunmuş, prevalans erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada H.Pylori prevalansı, Doğu Anadolu Bölgesinde yaşayanlarda en yüksek %88, Güney Anadolu Bölgesinde yaşayanlarda ise en düşük %79 oranda görülmüştür (61).

A. Özden ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda H. Pylori antikoru sıklığını araştırmışlar ve türkiye genelinde 1990 yılında %78.5, 2000 yılında ise türkiye genelinde %66.3 ve 10 yıllık bir dönem içerisinde Türkiye genelinde H. Pylori prevelansında düşme olduğunu göstermişlerdir, gelişmişlikle doğru orantılı olabileceğini desteklemektedir (62,63).

Syam ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, H. Pylori prevelansı açısından cinsiyetler ve yaş grupları arasındaki belirgin fark saptanmamıştır (64).

H. Pylori'nin doğal kaynağı bilinmemekte ve insan dışı rezervuarı kesin olarak gösterilememiştir (65). Temel bulaş yolu fekal-oral olmakla birlikte, oral- oral ya da gastro-oral yolun da rol oynadığı da düşünülmektedir (66).

H. Pylori kolonizasyonu için güçlü risk faktörleri düşük sosyoekonomik durum, kalabalık ve kötü hijyen koğullarında yaşanmasıdır (67). Gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda düşük insidansa

sahip olmasının ana nedeni, sosyoekonomik düzeyin yüksek olması ve artmış antibiyotik kullanımınıdır. Yapılan çalışmalarda ırklar arası fark net olarak gösterilememiştir (68).

### **2.4.3. MİKROBİYOLOJİ :**

H.Pylori, unipolar 4-6 adet kamçısı olan, gram negatif spiral şekilli bir çomakçıktır. Besi yerinde düzgün, pigmentsiz, 0.5 mm çapında koloniler oluşturur. Üreaz, katalaz ve oksidaz aktivitesi gösteren gram negatif bakterilerdir. Mikroaerofilik olan bakteri, 37 °C'de %5 oksijen ve %5-10 karbondioksit içeren çok nemli ortamlarda 5-7 günde ürer. Oda sıcaklığında canlılığını hızla kaybeder, +4 °C 2 gün, -70 °C 'da uzun süre canlı kalabilir. Bakteri için ortamın uygun pH aralığı oldukça geniş olmakla birlikte (5.5-8.5), en iyi üreme pH 6.9-8.0 aralığında gerçekleşir (69,70,71,72,73).

İnsanda mide veya duodenum yüzey epitelinin altında kolonize olur (74). Lamina propriayı geçmez. İnvaziv bir bakteri değildir. Uç kısmından çıkan 4-6 adet flagellası sayesinde, bakteri mide suyunda ve mukus tabakasında rahatça hareket eder (75). H. Pylori süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerini üreterek, nötrofillerin fagositik vakuolünde yok edilmesini önler. H. Pylori aside duyarlı bir bakteridir ve vücuda alındığında mide epiteli ile mide yüzeyini örten mukus tabakası arasında yerleşerek asidden kaçınır (76).

Üreaz salgılayarak üreyi parçalar ve ortaya çıkan amonyum ve bikarbonat ile bazik bir ortam oluşturur. Oluşan bu bazik ortam ile mide asidinin zararlı etkilerinden korunmasını ve bakterinin yaşaması için uygun bir ortam oluşumunu sağlar (77). H. Pylori mide dokusunda mukus altında spiral şekilde, kültürlerde ise sirküler ve basil yapısında görülür. Dokudan alınan örneklerde H. Pylori görüntülemek için Warthin- Starry gümüş boyası, Gram, Hematoksilen-eozin ve Giemsa kullanılabilir. H. Pylori kültürde üretilmesi zor bir bakteridir. En uygun ortam kanlı besi yeridir (78).

### **2.4.4. PATOGENEZ**

H. Pylori, invaziv bir bakteri olmaması, mukus tabakasında barınabilmesi, mide bezleri lümeninde saklanabilmesi, salgılayabildiği antijenik maddeler ve enzimler sayesinde konağın savunma sisteminden etkilenmeden varlığını sürdürebilmekte ve böylece doku hasarına neden olmaktadır. H. Pylori'nin farklı fenotiplere ait alt grupları mevcut olup, suşlar farklı patojenik özellikler taşımaktadır. Konakta taşıyıcılık ve hastalığın kliniğini konağa ait immunolojik faktörler ve bakterinin patolojik özellikleri belirler (79). H. Pylori'nin konağın savunma

mekanizmasına karşı en önemli gücü, katalaz ve süperoksit dismutaz üretmesidir. Bu enzimler ile H. Pylori'nin nötrofiller tarafından fagosite edilmesini engeller (80). Mide epiteline H. Pylori'nin hangi mekanizmalar ile hasar verdiği tam bilinmemek ile beraber salgıladığı üreaz, lipaz, fosfolipaz A, hemolizin, sitotoksin gibi birtakım enzim ve toksinler ile olduğu düşünülmektedir (80,81). Başlangıçta antrum ağırlıklı olarak kolonize olan bakteri, daha sonra korpuse yerleşebilmekte ve pangastrite de neden olabilmektedir. Gastrik metaplaziyle beraber bulbusa da yerleşip, bulbite de neden olabilmektedir (82,83). H.pylori'nin ayrıca musin eritici bir proteaz ve epitel hücrelerinde vakuolizasyona neden olan bir sitotoksin salgıladığı gösterilmiştir. Bu vakuol yapıcı sitotoksin (VacA) H. Pylori enfeksiyonlarının %60'ında tespit edilebilmektedir. VacA ile birlikte eksprese edilen diğer bir protein, sitotoksin ilişkili antijen(CagA)'dır. CagA bakterinin mide mukozasına tutunmasını sağlar. CagA (+) H. Pylori enfeksiyonunda, duodenum ülseri ve adenokanser olguları daha sık görülmektedir(84). H.pylori epitel hücre yüzeyi ve intraepitelyal alanda; kan grubu antijenlerine, lewis A ve lewis B antijenlerine, siyalize proteinlere, bağ dokuda, laminin, fibronektin ve kollajene bağlanıp bu yapıların bütünlüğünü bozar. Boren ve ark. H. Pylori'nin mide mukozasına tutunmasının kan grubu antijenleri tarafından yönetildiğini ve buna uyan adezinlerin bakterinin hücre yüzeyinde bulunması gerektiğini göstermişlerdir (85).

#### 2.4.5. VİRÜLANS ÖZELLİKLERİ:

- **Motilite:** H. Pylori 'nin bu özelliği spiral şekilli ve flajellalarının olması sağlar (86).
- **Üreaz:** H. Pylori'nin midenin asidik ortamında yaşamasını ve kolonize olmasını sağlayan üreaz, üreyi amonyak ve karbondioksit hidrolize eder ve epitel hücrelerinde hasar meydana getirir (86).
- **Katalaz ve Süperoksit Dismutaz:** Bu enzimler H. Pylori 'yi polimorfonükleer lökositler tarafından öldürülmesini engeller (86).
- **Isı Şok Proteini (Hsp):** H. Pylori, HspA ve HspB olmak üzere iki adet ısı şok proteini (heat shock protein) üretir (87). HspA ve HspB üreaz ile birlikte salgılanır ve bu da üreaz aktivitesini artırır (86).
- **Fosfolipaz:** Fosfolipaz A2 ve C, sürfaktan tabakasının fosfolipidlerini yıkarak HP 'nin mide epiteli ile yakın temasını olanaklı hale getirir (88).
- **CagA:** Çoğu H. Pylori türü, 37 Kb (kilobayt) ağırlığında 29 gen içeren Cag-patojenisite adasına (Cag- PAI) sahiptir ve bu gen tarafından konak hücrelerine 120 Kb ağırlığında Cag A proteini transloke edilir (89,90). Konak epitel hücrelerine

girdikten sonra Cag A fosforile olur, SHP-2 tirozin fosfataza bağlanır böylece hücresel cevaba ve sitokin üretimine yol açar. Bu mekanizma ile de inflamasyon oluşturur (91). CagA geni taşıyan H. Pylori suşlarının IL-8 yanıtı oluşturmalarının diğer suşlara göre çok daha güçlü olduğu saptanmıştır. Bu durum CagA pozitif olan suşların oluşturduğu enfeksiyonda inflamasyonun daha şiddetli olduğunu gösterilmiştir. Bu bilgilere göre IL-8 üretiminde cagA proteinin rolü olduğu düşünülmekteydi (92,93,94). İlerleyen zamanlarda yapılan çalışmalarda; IL-8 üretimini CagA proteini doğrudan değil de Cag PAI de kodlanan diğer proteinlerin etkisiyle ve dolaylı olarak arttırdığı fikri ön plana çıkmıştır (94).

- **VacA:** H. Pylori' nin virülans faktörlerinden biridir. Bu genin kodladığı toksin gastrik epitelyal hücrelerinde sitoplazmik vakuolizasyona neden olur. Yapılan hücre kültürlerinde H. Pylori' nin bu toksini, pH 5 ve daha düşük pH değerlerinde aktive olduğu tespit edilmiştir. H. Pylori suşlarının tamamında bu gen bölgesi bulunmasına karşılık suşların ancak yaklaşık %50'sinde gen aktif olarak çalışıp vacA proteini üretmektedir. (95,96,97).

VacA toksini, kendisini epitelyal hücre zarı içine sokarak voltaja bağımlı bir kanal oluşturur. Bu kanal yoluyla bikarbonat ve organik anyonlar salınarak bakteriye besin sağladığı düşünülmektedir. VacA aynı zamanda mitokondriyal zarı hedef alarak sitokrom c salınımına ve apoptozise de sebep olmaktadır (98).

VacA geni, cag PAI' nin bir parçası değildir. Ama cag PAI olmaksızın da vacA toksini genellikle salgılanamamaktadır. Cag PAI' den deneysel olarak cagA geni çıkarılmış organizmalarda vacA salgılanması devam ettiği görülmektedir. Dolayısıyla, cagA geni ile vacA proteini arasında fonksiyonel bir bağlantısı bulunamamıştır (99).

H. Pylori, cagA ve vacA proteinlerinin varlığına göre iki tipe ayrılmaktadır:

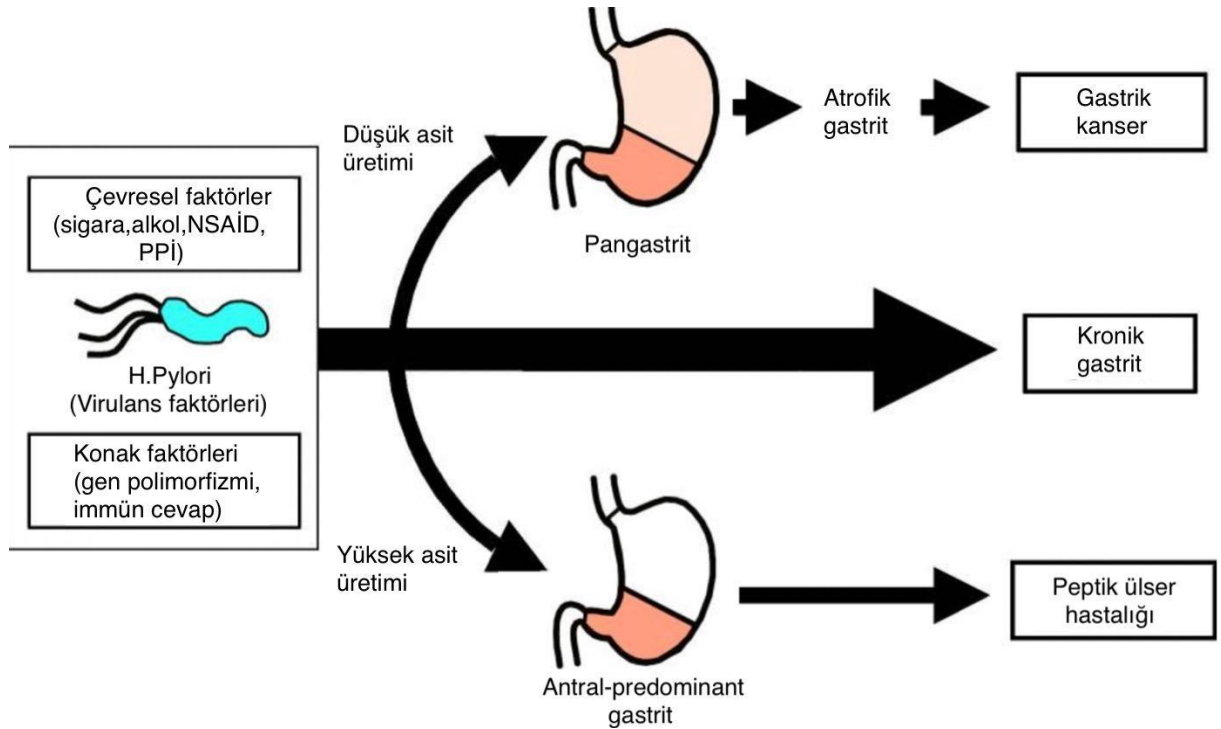
Tip I (Ülserojenik Suşlar): Epitel hücresinde VacA ve CagA üreten iki gen içerir ve bütün duodenal ülserli olgular bu grup ile infektir.

Tip II (Ülserojenik Olmayan Suşlar): Peptik ülser oluşturmazlar. Cag A ve Vac A geni içermeyen bakterileridir.

İnfekte olguların çoğu uzun yıllar ülserasyon oluşturmada asemptomatik kalır. Bunun sebebinin bakteriye ve konağa ait faktörler olduğu düşünülmektedir. Klinik tablo ise konak faktörlerinin yanı sıra bakterinin virulans faktörleri, sosyal ve çevresel faktörlere de bağlıdır. H. Pylori virulans faktörleri aracılığı ile gastrik mukozaya kolonize olur, konak defans mekanizmalarına karşı korunur ve konak dokusunu hasarlandırır.

#### 2.4.6. H. PYLORİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

H. Pylori'nin gastrik kolonizasyonu enfekte olan bütün bireylerde histolojik olarak gastriti indükler ancak yalnızca küçük bir kısmında bu kolonizasyonun herhangi bir belirgin klinik belirtisini geliştirir. H. Pylori pozitif olan hastaların hayat boyu peptik ülser geliştirme riskinin %10 ila 20 ve distal mide kanseri geliştirme riskinin %1 ila 2 olduğu düşünülmektedir (100, 101, 102). H. Pylori enfeksiyonunun varlığında bu patolojilerin gelişme riski, çoğunlukla gastritin şekli ve ciddiyeti ile ilgili olan çeşitli bakteriyel, konakçı ve çevresel faktörlere bağlıdır (103).



ŞEKİL 1. H. Pylori enfeksiyonunda mide patolojilerinin oluşumu ve katkıda bulunan faktörler (103)

#### 2.4.6.1 AKUT GASTRİT

Akut H. Pylori hastaları genellikle asemptomatiktir ya da hafif dispeptik semptomlar ile prezente olur. Bu nedenle daha az araştırıldığından, spontan akut enfeksiyon fazına ilişkin veriler azdır. H. pylori kaynaklı akut gastrit, büyük ölçüde kasıtlı veya yanlışlıkla H. pylori yutan veya kontamine materyalle prosedürler uygulanan sağlıklı gönüllülerin raporlarından gelir (104,105,106,107). Son zamanlarda, H. pylori enfeksiyonu için bir insan yükleme modeli tanıtıldı; H. pylori'nin iyi karakterize edilmiş bir laboratuvar suşu ile sağlıklı gönüllülerin kasıtlı enfeksiyonu ile enfeksiyonun akut fazının kontrollü çalışmalarına izin verdi (108). Bu çalışmalarda H. pylori ile kolonizasyonun akut fazının dolgunluk, mide bulantısı ve kusma gibi geçici nonspesifik dispeptik semptomlarla prezente olduğu ve bunun hem proksimal hem de distal mide mukozasında önemli inflamasyon ve pangastrit ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Midede genellikle aylarca sürebilen hipoklorhidri mevcuttur. Hastalar H. Pylori ile kontamine oduktan sonra ilk kolonizasyonun ardından gastritin kendiliğinden temizlenip düzeleceği ya da devam edip edemeyeceğinin ne sıklıkta meydana geldiği açık değildir. Geçmiş yıllarda akut gastritin, hasta uygun antibiyotiklerle tedavi edilmektedirken hemen her zaman aktif kronik gastrite dönüşmesi beklenmekteydi. Ancak küçük çocukların seroloji veya nefes testleri ile takip çalışmaları, bu yaş grubundaki bazı hastalarda enfeksiyonun kendiliğinden kaybolabileceğini düşündürdü (109, 110, 111). Bu takip çalışmaları ile erişkinlerde atrofik gastrit gelişimi gibi belirli koşullar dışında enfeksiyonun kendiliğinden kaybolduğu gözlenmemiştir. Bununla birlikte, homozigotik ikizler üzerinde yapılan araştırmalar ister birlikte ister ayrı büyümüş olsunlar, H. Pylori'ye bir uyum olduğunu göstermiştir (112). Heterozigotik ikizlerde böyle bir uyum gözlenmedi. Bu, bazı bireylerin H. pylori kolonizasyonuna eğilimli olduğunu, bazılarının ise kolonizasyonu önleyebileceğini veya yerleşmiş bir enfeksiyonu temizleyebileceğini düşündürmektedir. Bu hipotez, gelişmekte olan birçok ülkede H. pylori'ye maruz kalma düzeyinin genç yaşlarda çok yüksek olduğu ve yine de bazı kişilerin hiçbir zaman kalıcı H. pylori geliştirmedeği gözlemiyle de desteklenmektedir.

#### 2.4.6.2 KRONİK GASTRİT

Kronik H. pylori gastritli hastalar, peptik ülser hastalığının komplikasyonları veya mide atrofisi, bağırsak metaplazisi, mide kanseri ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi kronik enfeksiyonun gastroduodenal komplikasyonları ile kendini gösterebilir (53). H. pylori kalıcı hale geldiğinde gastrit dağılımı ve asit sekresyonu seviyesinin yakın bir ilişkisi mevcuttur. Bu ilişki, asit salgılanması ve düzenlenmesinin bakteriyel büyüme ve bununla ilişkili mukozal inflamasyona ile alakalıdır. Böylelikle H. pylori enfeksiyonunun sonuçlarının belirlenmesinde çok önemlidir. İntakt asit sekresyonu olan deneklerde, H. pylori daha çok asit salgılayan parietal hücrenin bulunduğu mide antrumunu kolonize eder. Bu kolonizasyon, antrum baskın gastrit ile ilişkilidir. Bu olgularda gastrik korpus örneklerinin histolojik olarak değerlendirmesi, sınırlı alanda kronik inaktif inflamasyonu ve yüzeysel olarak kolonize olan H. pylori'yi ortaya koymaktadır. Herhangi bir mekanizma nedeniyle asit sekresyonu bozulmuş deneklerde, antrum ve korpusta bakterilerin daha eşit bir dağılımı vardır (113). Asit sekresyonundaki azalma, parietal hücrelerin kaybı ile oluşan atrofik gastritin bir sonucu olabilir ya da asit salgılama kapasitesi bozulmadan da parietal hücre fonksiyonu vagotomi veya proton pompa inhibitörleri (PPI'ler) gibi asit baskılayıcı ilaçlar tarafından inhibe edildiğinde meydana gelebilir (113).

Parietal hücre fonksiyonunu güçlü bir şekilde baskılayan interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dahil olmak üzere sitokinler gibi lokal inflamatuvar faktörler, korpus mukozasında ortaya çıkan aktif inflamasyonu ve enfeksiyonun akut fazına paralel olarak hipoklorhidriyi daha da artırır. Bu hipoklorhidrideki artış çeşitli gözlemlerle gösterilmektedir. Örneğin ilk olarak, H. pylori korpus gastriti sıklıkla hipoklorhidri ile ilişkilidir ve eradikasyon tedavisi ile bu hastalarda asit salgısının artmaktadır (114,115). İkincisi, H. Pylori korpus gastriti, ÜFE'lerin asit baskılayıcı etkilerini artırır (116). Sonuç olarak, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olan H. pylori pozitif hastaların PPI tedavisine hem semptomların gerilemesinde hem de özofajitin iyileşmesi açısından daha hızlı yanıt verilmesi beklenmektedir, ancak bu etki minimaldir ve günlük klinik uygulamada büyük ölçüde göze çaracak bir farklılık görülmemektedir (113). Bu da GÖRH tedavisi için PPI tedavisinin dozuna kara verirken H. pylori durumunun dikkate alınmasına ihtiyaç duyulmadığı anlamına gelir. Aktif korpus gastritinin asit baskılayıcı etkilerini destekleyen üçüncü bir gözlem de yakın tarihli önemli araştırmalarda proinflamatuvar genotiplere sahip deneklerin korpus baskın pangastrit riskinin

daha yüksek olduğunu ve onları atrofik gastrit, bağırsak metaplazisi ve mide kanserine yatkın hale getirdiğinin gösterilmiş olmasıdır (118).

| GASTRİT PATERNİ                                                                                             | GASTRİK HİSTOLOJİ                                                                                                     | DUODENAL HİSTOLOJİ                                                                                      | ASİT SEKRESYONU | KLİNİK DURUM                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>PAN-GASTRİT</p>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Kronik inflamasyon</li> <li>-Atrofi</li> <li>-İntestinal metaplazi</li> </ul> | -Normal                                                                                                 | -Azalmış        | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Gastrik ülser</li> <li>-Gastrik kanser</li> </ul> |
|  <p>ANTRAL-PREDOMİNANT</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Kronik inflamasyon</li> <li>-Polimorf aktivitesi</li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Gastrik metaplazi</li> <li>-Aktif kronik inflamasyon</li> </ul> | -Artmış         | -Duodenal ülser                                                                           |

**Şekil 2.** H. pylori kolonizasyonu paterni , inflamasyon, asit sekresyonu, gastrik ve duodenal histoloji ve klinik sonuç arasındaki korelasyonlar (103)

#### 2.4.6.3. H. PYLORİ İLE İLİŞKİLİ KRONİK İNFLAMASYON VE PEPTİK ÜLSER

H. Pylori ile kolonize olan hastaların bir kısmında; konağın, bakterinin ve çevresel faktörlerin etkisi ile immün yanıt, bakteriyi eradike etmeye yeterli olmaz. Genellikle asemptomatik kronik gastrit olarak devam eder (119). Bu durum H. Pylori eradikasyonu ile kaybolur. Bakteri ilk olarak midenin antral bölgesinde gastrit yapar, daha sonra korpusa da ilerleyerek pangastrit yapabilir. Gastrik inflamasyon paterni ile hastalık riski ilişkilidir. Antral predominant gastrit duodenal ülser ile ilişkilidir. Pangastrit de gastrik ülser ve adenokarsinom ile ilişkilidir. Bu ilişkiler duodenal ülseri olan H. pylori ile kolonize olan hastaların nadiren de olsa gastrik adenokarsinom geliştirebildiklerini açıklamaktadır (120). Gastrik kolonizasyonun nasıl duodenal ülserle sebep olabildiği yakın zamanda açıklığa kavuşturulabilmektedir. H. pylori'nin tetiklediği gastrit, P hücrelerinden salınan somatostatin miktarını azaltmaktadır. Somatostatin de gastrin salınımını inhibe ettiği için bu hastalarda gastrin seviyesi artmaktadır, artan gastrin seviyesi gastrik korpusta yemekle stimüle olan asit sekresyonunun artmasına yol açmaktadır. Bu artmış asit sekresyonu ise duodenumda koruyucu gastrik metaplaziyi indüklemektedir ve duodenum H. pylori ile kolonize olur böylelikle inflame ve ülserle olabilmektedir. Gastrik ülserasyon ve adenokarsinom patogenezi, her iki durumda

pangastrit veya korpus predominant gastritte arttığı halde çok iyi anlaşılamamıştır. İnflame gastrik korpus daha az asit üretmekte olduğundan hipergastrinemiye rağmen hipoklorhidri gözlenir. Gastrik ülserler daha çok antral ve korpus mukoza bileşkesinde gözlenir ve bu bölge özellikle inflame olmaktadır (121,122).

#### **2.4.6.4. H. PYLORİ VE MİDE KANSERİ**

Gastrik kanser, progresif DNA hasarlanmasından ve uzun süreli epitelyal hasar varlığından kaynaklanmaktadır. DNA hasarlanma mekanizmasının inflamatuvar hücrelerin ve asiditesi bozulan midede hayatını sürdüren bakterilerin ürettiği, reaktif oksijen ve nitrojen türlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Histolojik olarak mide kanseri, Lauren sınıflamasına göre, intestinal ve diffüz olarak sınıflandırılmaktadır (123). Aynı hastadan farklı zamanlarda alınan ve yıllarca süren gastrik biyopsilerin uzun süren analizleri, intestinal tip gastrik adenokarsinom gelişiminin basamaklı olduğunu göstermiştir. Bunlar basit gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve displazi olarak basamaklandırılmıştır. Fakat diffüz tip gastrik adenokarsinom, direkt olarak gastrik adenokarsinomdan gelişebilir (124).

Peptik ülser veya gastrik adenokarsinom gelişen hastalarda daha çok CagA pozitif suşlarla kolonizasyon olması dikkat çekicidir. Artmış hastalık riskini en iyi tanımlayan konakçı faktörlerin ise IL-1-beta gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu ve H. pylori tarafından stimülasyonunun artmasına yol açan genetik polimorfizmler olduğu düşünülmektedir. Bu polimorfizme sahip H. pylori pozitif bireylerde, gastrikadenokarsinom açısından artmış risk altındadırlar (125). Buna ek olarak gastrik adenokarsinom gelişmesinde çevresel faktörler de etkili olmaktadır. Sigara içmek, tuz ve koruyucu maddeleri yoğun olarak içeren yiyeceklerden oluşan diyetin H. pylori pozitif bireylerde peptik ülser ve kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Antioksidanlar ve vitamin c'nin ise kanserden koruyucu olduğu düşünülmektedir (126).

#### **2.4.6.5. H. PYLORİ VE GASTRİK MALT LENFOMASI**

Normal gastrik mukozada inflamatuvar hücreler yoktur. H. pylori enfeksiyonu, mukozada akut inflamasyondan sorumlu polimorfonükleer hücrelerin ve kronik inflamasyondan sorumlu mononükleer hücrelerin infiltrasyonuna yol açar. Bu histopatolojik bulgu aktif kronik gastrittir. İnflamasyonun süresi ilerledikçe mide mukozasında lenfoid infiltrasyon hâkim duruma geçebilir. H. pylori tüm mide mukozasında saptanabilse de korpusta genellikle

inflamasyon hafif ve yüzeyseldir hatta bazen yoktur. H. pylori enfeksiyonunun doğal seyrinde inflamasyon antrumdan korpusa ilerler genellikle ve sonuçta asit sekresyonunda azalma, pariyetal hücre kaybı ve atrofi gelişir. Normalde mide mukozasında lenfoid doku bulunmaz. Yalnızca kronik H. pylori enfeksiyonunda mide mukozasında lenfoid doku görülür. MALT lenfoma olgularının %72- 98'inde H. pylori pozitifliği saptanmıştır. H. pylori eradikasyonundan sonra lokalize mide MALT lenfomasında tam veya kısmi gerileme görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (127,128).

#### **2.4.7. TANI**

H. pylori tanısında kullanılan testlerin sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Testler başlıca iki grupta ele alınabilir;

1. İnvaziv testler
2. İnvaziv olmayan testler

##### **2.4.7.1. İNVAZİV TESTLER**

İnvaziv testler, üst GİS endoskopisi yapılarak alınan gastrik biyopsi örneklerinin incelenmesine dayanmaktadır. Endoskopi genç dispeptik hastaların tanısında, eğer alarm semptomu yok ise genellikle önerilmemektedir. Fakat yaşlı hastalarda ve alarm semptomları olanlarda maligniteyi dışlamak için önerilmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan invaziv testlerde ciddi bir artış mevcuttur.

###### **2.4.7.1.1. Histoloji**

Endoskopi ile antrum ve korpustan alınan biyopsi materyali, modifiye giemsa veya gümüş boyama gibi özel boyama yöntemleri ile incelenmektedir. Eğer biyopsi örnekleri hem antrum hem de korpustan alınırsa, histolojik olarak inflamasyonun paterni, atrofi, metaplazi ve displazi hakkında da bilgi verir (129). Histolojik evreleme Sydney sınıflamasına göre yapılmaktadır. Akut inflamasyon, kronik inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi ve H. pylori varlığı olarak 5 farklı skora subgrupuna göre 0-1-2-3 olarak evrelendirilir (Tablo 3).

|                                  |   |                                    |        |
|----------------------------------|---|------------------------------------|--------|
| <b><u>Kronik İnflamasyon</u></b> |   | <b><u>Atrofi</u></b>               |        |
| Normal(2-5 lenfosit, plazma hc)  | 0 | Yok                                | 0      |
| Hafif (40 x 10 hücreden az)      | 1 | Hafif                              | 1      |
| Orta (40 x 11-20 hücre)          | 2 | Orta                               | 2      |
| Şiddetli (21 hücreden fazla)     | 3 | Şiddetli                           | 3      |
| <b><u>Akut İnflamasyon</u></b>   |   | <b><u>İntestinal metaplazi</u></b> |        |
| Yok                              | 0 | Hafif                              | < %30  |
| Hafif (5'ten az PMNL)            | 1 | Orta                               | %30-60 |
| Orta (5-10)                      | 2 | Şiddetli                           | > %60  |
| Belirgin (11'den fazla )         | 3 |                                    |        |
| <b><u>H. pylori</u></b>          |   |                                    |        |
| Yok                              | 0 |                                    |        |
| Hafif (1-3 bakteri)              | 1 |                                    |        |
| Orta (Bakteri tabakası)          | 2 |                                    |        |
| Şiddetli (Bakteri kütleleri)     | 3 |                                    |        |

Tablo 3: Sydney gastrit sınıflaması

#### 2.4.7.1.2. Hızlı üreaz testi

Üst gis endoskopi yapılabilen hastalarda en güvenilir test, biyopsi temelli üreaz testidir. Hızlı üreaz testi için alınan biyopsi örnekleri, üre ve indikatör içeren jel içerisine konur. H. Pylori, üreaz varlığında üreden amonyak oluşturarak ortamı bazikleştirir. Bunun sonucunda biyopsi materyalinin bulunduğu ortamda renk sarı kahverengi renkten pembeye dönüşür. Testin sensitivitesi %90-98, spesifitesi %97-100 olarak bildirilmiştir. PPI kullanımı, antibiyotik kullanımı ve biyopsi materyalinin yetersiz oluşu yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Midede üreaz aktivitesi olan stafilokok, streptokok vs. gibi bakteriler varlığında ise, nadir de olsa yanlış pozitif sonuç görülebilmektedir (130).

#### 2.4.7.1.3. Kültür

En spesifik yöntemdir ama H. pylori zor izole olduğundan duyarlılığı kötüdür. Kanlı besiyerinde kültüre edilir. Gram boyamadaki tipik görünümü vardır ve oksidaz, katalaz, üreaz testleri pozitifdir. Kültürde aynı zamanda antibiyotik duyarlılığı da tespit edilebilir ve bu klinik

zor vakalarda kullanılabilir. Yakın zamanda antibiyotik ve PPI kullanımı yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir (131).

#### **2.4.7.2. NON İNVAZİV TESTLER:**

**a) Serolojik testler:** H. pylori serolojik testi (anti Hp IgG) tedavi öncesi enfeksiyonun tanısı için yaygın kullanılmakta olup ucuz bir yöntemdir. H. pylori enfeksiyonu gastrik mukozada lokal olmasının yanında sistemik immün yanıtı da yol açarak, serumda spesifik IgG ve IgA artışına ve midede de sekretuar IgA ve IgM artışına sebep olur (132). Özgül IgM antikorları kısa süreli olarak artar, IgG ve IgA ise enfeksiyon süresince artar ve tedavi edilmez ise hep yüksek kalır. Tedaviyi izleyen aylarda eradikasyon sağlanırsa IgG ve IgA düzeyleri düşmeye başlar ancak IgG hiçbir zaman tamamen negatifleşmez. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, tedavi öncesi ve tedavi bitiminden itibaren üç-altı ay sonra olacak şekilde iki titrasyonun karşılaştırılmaktadır (132,133). Ayrıca tükürük salgısında antikor testleri ve idrarda serolojik testler de geliştirilmektedir. Antikor düzeylerinin tedavi sonrası kullanımı oldukça sınırlıdır. Kullanılan antijene göre duyarlılık ve özgüllük değişmekte olup % 80-100 arasındadır (134,135,136). Serolojik yöntemlerin avantajları ucuz, hızlı, uygulanması kolay ve non-invaziv olmasıdır. Epidemiyoloji çalışmaları için ideal bir test olmasına rağmen kısa dönem antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılması önerilememektedir.

**b) Üre nefes testi:** Midedeki H. Pylori kaynaklı üreaz aktivitesine bağlı olup, aktif enfeksiyonu %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllük ile tespit etmektedir. Bu test yüksek özgüllük ve duyarlılıktadır. Üre nefes testi hem hastalığın başlangıçtaki tanısı hem de eradikasyon tedavisinin takibinde kullanılabilir. Eradikasyon tedavisinin doğrulanmasında yanlış negatif sonuçları engellemek için antibiyotik tedavisinin bitiminden dört hafta geçtikten sonra uygulanmalıdır. Üre nefes testi 6 yaşın üstündeki çocuklarda güvenilirdir ancak daha küçük çocuklarda daha ileri doğrulamayı gerektirmektedir (137). Bakteriyel eradikasyondan bağımsız olarak, üreaz enziminin oluşumunu baskılayan antibiyotikler, bizmut tuzları ve proton pompa inhibitörleri kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Gastrik rezeksiyon öyküsü olan olgularda substrat-bakteri kontakt zamanı kısa süreli olduğu için testin sensitivitesi

azalır (138). Biyopsiye dayalı yöntemlerin tersine, üre nefes testinde bakterilerin midedeki dağılımı dağınık yamalar biçimindeyken bile H. Pylori varlığını değerlendirebilir.

**c) Dışkı örnekleri için kullanılan tanı yöntemleri:**

**1. Dışkıda spesifik antijen arayan testler:** H. Pylori stool antigen (HpSA), üre nefes testine en iyi alternatif olduğu düşünülmektedir (139). Özellikle üre nefes testine uyum problemi yaşayan küçük yaşta çocuklar ya da nörolojik defisitli hastalar için ideal bir yöntemdir. HpSA testi, tedaviden en az 8 hafta sonra yapılması şartıyla enfeksiyonun takibi için de uygundur.

**2. Dışkı kültürü:** Dışkıda safra asitleri yoğun bir şekilde bulunur, H. Pylori de safra asidine aşırı duyarlıdır. Bu sebeple H. Pylori'nin dışkı kültüründe üretilmesi oldukça zordur (133). Kültür için Wilkins-Chalgren agar kullanılabilir ancak optimal şartlarda bile izolasyon şansı %10'u geçmez (139).

**3. Dışkıda H. pylori DNA arama:** Dışkının polimeraz zincir reaksiyonu inhibitörleri açısından zengin oluşu ve DNA örneklerinin yapısında bozulma meydana gelmesi nedeni ile yalancı negatif sonuçlar verebilmektedir (133).

| Yöntem                 | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) |
|------------------------|----------------|--------------|
| Histopatoloji          | 93-99          | 95-99        |
| Kültür                 | 77-95          | 100          |
| PCR                    | 95-99          | 95-99        |
| Hızlı Üreaz Testi      | 65-95          | 60-90        |
| Üre Nefes Testi        | 90-95          | 89-95        |
| Seroloji               | 88-95          | 86-95        |
| Dışkı antijen testleri | 90-94          | 98-99        |

Tablo 4. H. pylori'nin tanı yöntemlerinin karşılaştırılması (140).

#### 2.4.8. TEDAVİ

*H. pylori*, in vitro olarak birçok antibiyotiğe duyarlıdır ancak bu antibiyotiklerin hepsi monoterapi olarak kullanıldığında in vivo şartlarda başarısız olur. Enfekte hastalarda en etkili tek ilaç klaritromisin'dir. Klaritromisin 10-14 gün süreyle günde iki kez kullanıldığında yaklaşık % 40 eradikasyon oranına sahiptir (141,142,143). Monoterapinin etkinliğinin olmaması *H. pylori*'nin nişiyle ilgili olup viskoz bir mukus tabakasında daha düşük pH'ta bulunur. Özellikle günde iki kez dozlanan ppi ile amoksisilini birleştiren ikili tedaviler, bazı ülkelerde hala kullanılmakta olsa da ikili tedavilerin yerini üçlü tedaviler almıştır. Üçlü tedavilerde iki antibiyotiği bir bizmut bileşiği veya bir ppi ile birleştirir. Diğer bir seçenek de dörtlü terapilerdir; dörtlü terapilerde bizmut bileşiğini ve PPI'yi iki antibiyotikle birleştirerek verilir. Bizmut bileşiklerinin tam etki şekli bilinmez ancak *H. Pylori*'nin bu bileşiklere hem in vivo hem de in vitro duyarlı olduğu gösterilmiştir (144,145,146). Tetrasiklin, amoksisilin, sıklıkla metranidazol ve tinidazolün tercih edildiği imidazoller ve makrolid grubundan bazı ajanlar (özellikle klaritromisin, bazen azitromisin) *H. Pylori* eradikasyon tedavisinde en yaygın kullanılan ajanlardır. Son zamanlarda rifabutin ve furazolidon kullanımı teşvik önerilmektedir (147,148,149,150,151,152). Ancak etkinlikleri sınırlı olduğundan ve genellikle hastalar furazolidonu tolere edemediğinden, bu iki antibiyotikler metronidazole dirençli izolatları barındıran hastalarda ikinci basamak kurtarma tedavisi olarak tercih edilmektedirler (153,154,155). Nadiren siprofloksasin ve ilgili florokinolanların, rifampin, streptomisin gibi antibiyotiklerin kullanıldığı bildirilen olgular mevcuttur ancak yukarıda bahsettiğimiz temel ilaç tedavilerine ciddi bir avantajı saptanamamıştır (156,157,158). Yukarıda bahsedilen özellikler üçlü ve dörtlü tedavilerle, *H. Pylori* eradikasyonunda % 80'in üzerinde eradikasyon sağlanmıştır. Çeşitli dozlarda ve sürelerde uygulanmak üzere ilaç kombinasyonları üzerinde çalışılmış, ancak hiçbiri sürekli bir şekilde % 90 ila %95'i aşan oranda eradikasyon seviyelerine ulaşamamıştır. Başarısızlıkların sebebi incelendiğinde genellikle yan etkiler nedeniyle yetersiz tedavi uyumu ve antimikrobiyal direncin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu antimikrobiyal direnç, başarısız eradikasyon tedavileri de dahil olmak üzere daha önce antibiyotik tedavisi görmüş hastalarda yaygın olarak görülmektedir (159).

#### **2.4.9. ERADİKASYONUN KONTROLÜ**

Son yıllarda gittikçe artan antibiyotik direnci nedeniyle H. pylori eradikasyonunun başarısı düşmekte olup, eradikasyon yapılan tüm hastalarda eradikasyonun başarısının doğrulanması yapılmalıdır (160,161). Eradikasyon doğrulanma yöntemleri; üre nefes testi, dışkı antijen testi veya endoskopi bazlı testlerdir. İki kür antibiyotik tedavisinden sonra inatçı H. Pylori enfeksiyonu olan hastalarda kültür ve duyarlılık için endoskopi yapılarak biyopsi alınmalıdır. Eradikasyon doğrulama testleri, antibiyoterapi tamamlandıktan en az dört hafta sonra yapılmalıdır. Yanlış negatif sonuçları azaltmak için PPI testten iki hafta önce kesilmelidir. Hastalarda eradikasyondan sonra antikor pozitifliği devam edebileceğinden, eradikasyonu doğrulamak için serolojik testler yapılmamalıdır (162).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

- Hasta tanımı ve sayısı: 1 Mart 2015 ile 1 Mart 2022 tarihleri arasında üst Gis endoskopi yapılmış olan ve mide biyopsisinde NEHH ve H. pylori saptanan ve en az 6 ay sonra yapılmış kontrol endoskopileri bulunan bireyler.

- Araştırmaya alınma kriterleri

- 18 yaş üstü olmak

- Mide endoskopisinde nöroendokrin hücre hiperplazisi saptanması

- Mide endoskopisinde helicobacter pylori saptanması

- Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi alması

- Araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- 18 yaş altı olmak

- Nöroendokrin tümör tanısı almış olmak

### 4. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maximum değerleri ile sunulmuştur. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, varsayımların sağlandığı bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında ise Independent Samples T test uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki kare testi ve Fisher exact test kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

## 5.BULGULAR

Tablo 5’ de çalışmada yer alan tüm hastaların gösterdiği sosyodemografik özellikler görülmektedir. Buna göre, hastaların %54’ü kadın, %46’sı erkektir. Ortalama yaş değeri 54,39±14,07 yıl iken ortalama yaş değeri 53,5(45-66,5) yıldır. Yaş değişkeninin aldığı minimum değer 20 yıl, maksimum değer 78 yıldır.

Tablo 5. Sosyodemografik özellikler

| Değişkenler (N=100) | Ort±SS      | Medyan (IQR)  | Min-Max |
|---------------------|-------------|---------------|---------|
| Yaş (yıl)           | 54,39±14,07 | 53,5(45-66,5) | 20-78   |
| Cinsiyet            | Sayı (n)    | Yüzde (%)     |         |
| Erkek               | 46          | 46            |         |
| Kadın               | 54          | 54            |         |

Hastaların %53’ünün Kronik ppi, %7’sinin Nsaii, %1’inin H2 reseptör ve %22’sinin Aspirin kullandıkları belirlenmiştir. Alerji öyküsü olan hastaların oranı %11’dir (Tablo 6).

Tablo 6. Kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsü

| Değişkenler (N=100)          | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|------------------------------|----------|-----------|
| <b>Kronik ppi kullanımı</b>  |          |           |
| Yok                          | 47       | 47        |
| Var                          | 53       | 53        |
| <b>Nsaii kullanımı</b>       |          |           |
| Yok                          | 93       | 93        |
| Var                          | 7        | 7         |
| <b>H2 reseptör kullanımı</b> |          |           |
| Yok                          | 99       | 99        |
| Var                          | 1        | 1         |
| <b>Aspirin kullanımı</b>     |          |           |
| Yok                          | 78       | 78        |
| Var                          | 22       | 22        |
| <b>Alerji öyküsü</b>         |          |           |
| Yok                          | 89       | 89        |
| Var                          | 11       | 11        |

Eradikasyon sonrası nehh görülen hastaların oranı %45 iken, bu dönemde H. Pylori varlığı %42 olarak hesaplanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Eradikasyon sonrası özellikler

| Değişkenler (N=100)                          | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|----------------------------------------------|----------|-----------|
| <b>Eradikasyon sonrası nehh varlığı</b>      |          |           |
| Yok                                          | 55       | 55        |
| Var                                          | 45       | 45        |
| <b>Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığı</b> |          |           |
| Yok                                          | 58       | 58        |
| Var                                          | 42       | 42        |

Eradikasyon sonrası H. Pylori olan hastaların %50'sinde nehh var iken %50'sinde yoktur. Eradikasyon sonrası H. Pylori olmayan hastaların ise %58,6'sında nehh yok iken %41,4'ünde vardır. Bu oranlar istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (p=0,392) (Tablo 8).

Tablo 8. Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre

| Değişkenler                      | Eradikasyon sonrası h pylori varlığı, n(%) |            | p*    |
|----------------------------------|--------------------------------------------|------------|-------|
|                                  | Yok (n=58)                                 | Var (n=42) |       |
| Eradikasyon sonrası nehh varlığı |                                            |            | 0,392 |
| Yok                              | 34(58,6)                                   | 21(50)     |       |
| Var                              | 24(41,4)                                   | 21(50)     |       |

\*Pearson Ki-Kare testi.

Hastaların iki endoskopi arasında geçirdikleri ortalama süre  $13 \pm 9$  ay, bu sürenin ortanca değeri 10(6-16) ay ve minimum ve maksimum değerleri ise sırasıyla 6 ve 41 ay olarak hesaplanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. İki endoskopi arası geçen süre

| Değişkenler                    | Ort $\pm$ SS | Medyan (IQR) | Min-Max |
|--------------------------------|--------------|--------------|---------|
| İki endoskopi arası geçen süre | $13 \pm 9$   | 10(6-16)     | 6-41    |

Tablo 10’da hastaların sigara ve alkol kullanımlarına ilişkin dağılımlar yer almaktadır. Buna göre sigara kullanım oranı %35 ve alkol kullanım oranı %8’dir.

Tablo 10. Sigara ve alkol kullanımı

| Değişkenler (N=100)     | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-------------------------|----------|-----------|
| <b>Sigara kullanımı</b> |          |           |
| Yok                     | 65       | 65        |
| Var                     | 35       | 35        |
| <b>Alkol kullanımı</b>  |          |           |
| Yok                     | 92       | 92        |
| Var                     | 8        | 8         |

Eradikasyon sonrası nehh varlığı görülen hastalar ile görülmeyen hastaların oluşturdukları gruplara ilişkin yapılan analizlerin sonuçları aşağıda yer almaktadır. Eradikasyon sonrası nehh görülen hastalarda yaşı aldıkları ortalama değer  $53,69 \pm 14,81$  yıl iken, nehh görülmeyen hastalarda bu değer  $55,24 \pm 13,22$  yıldır. Buna göre, yaş değişkeni kapsamında söz konusu iki grup arasında herhangi bir anlamlı farklılığa rastlanmamıştır ( $p=0,695$ , Tablo 11).

Tablo 11. Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre yaş dağılımı

| Değişkenler | Eradikasyon sonrası nehh varlığı, <i>Ort±SD</i> |                   | <i>p</i> <sup>†</sup> |
|-------------|-------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
|             | Yok (n=55)                                      | Var (n=45)        |                       |
| Yaş (yıl)   | $53,69 \pm 14,81$                               | $55,24 \pm 13,22$ | 0,695                 |

<sup>†</sup>independent Samples T test.

Tablo 12’de bu kez bu gruplarda cinsiyet değişkeninin anlamlı bir farklılık yaratıp yaratmadığı analiz edilmiş, ancak söz konusu değişken temelinde iki grup benzer bulunmuştur ( $p=0,493$ ). Nehh görülen hastaların %57,8’i kadın iken, nehh görülmeyen gruptaki kadınların oranı %50,9’dur. Erkeklerin dağılımları ise, nehh görülen grupta %42,2 ve nehh görülmeyen grupta %49,1’dir.

Tablo 12. Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre cinsiyet dağılımı

| Değişkenler | Eradikasyon sonrası nehh varlığı, <i>n (%)</i> |            | <i>p</i> <sup>*</sup> |
|-------------|------------------------------------------------|------------|-----------------------|
|             | Yok (n=55)                                     | Var (n=45) |                       |
| Cinsiyet    |                                                |            | 0,493                 |
| Erkek       | 27(49,1)                                       | 19(42,2)   |                       |
| Kadın       | 28(50,9)                                       | 26(57,8)   |                       |

\*Pearson Ki-Kare testi.

Tablo 13'ye göre, kronik ppi kullanımı oranları eradikasyon sonrası nehh görülen grupta %48,9, görülmeyen grupta %56,4'tür. Nsaii kullanımı ise aynı gruplar için sırasıyla %8,9 ve %5,5 değerlerini almıştır. Eradikasyon sonrası nehh görülmeyen grupta hiçkimse H2 reseptör kullanmamışken, söz konusu ilacın nehh görülen gruptaki kullanım oranı %2,2'dir. Aspirin ise nehh görülen grupta %20, görülmeyen grupta %23,6 oranında kullanılmaktadır. Nehh görülen hastalarda alerji öyküsüne sahip olanların oranı %11,1, diğer gruptaki hastalarda alerji öyküsüne sahip olanların oranı %10,9'dur. Eradikasyon sonrası nehh görülme durumuna göre ortaya çıkan iki hasta grubunda kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsünün varlığı kapsamında istatistiksel açıdan herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tablo 13. Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsü

| Değişkenler                  | Eradikasyon sonrası nehh varlığı, <i>n</i> (%) |            | <i>p</i> * |
|------------------------------|------------------------------------------------|------------|------------|
|                              | Yok (n=55)                                     | Var (n=45) |            |
| <b>Kronik ppi kullanımı</b>  |                                                |            | 0,456      |
| Yok                          | 24(43,6)                                       | 23(51,1)   |            |
| Var                          | 31(56,4)                                       | 22(48,9)   |            |
| <b>Nsaii kullanımı</b>       |                                                |            | 0,698      |
| Yok                          | 52(94,5)                                       | 41(91,1)   |            |
| Var                          | 3(5,5)                                         | 4(8,9)     |            |
| <b>H2 reseptör kullanımı</b> |                                                |            | 0,450      |
| Yok                          | 55(100)                                        | 44(97,8)   |            |
| Var                          | 0(0)                                           | 1(2,2)     |            |
| <b>Aspirin kullanımı</b>     |                                                |            | 0,662      |
| Yok                          | 42(76,4)                                       | 36(80)     |            |
| Var                          | 13(23,6)                                       | 9(20)      |            |
| <b>Alerji öyküsü</b>         |                                                |            | 0,999      |
| Yok                          | 49(89,1)                                       | 40(88,9)   |            |
| Var                          | 6(10,9)                                        | 5(11,1)    |            |

\*Pearson Ki-Kare, Fisher Exact Test.

Hastaların iki endoskopi arasında bekledikleri sürelerle ilişkin analiz sonuçlarının yer aldığı tablo 14, bu değişken çerçevesinde iki grubun benzer olduğunu ortaya koymaktadır ( $p=0,254$ ). Endikasyon sonrası nehh görülen grupta söz konusu süre 9(6-13) olarak ölçülmüşken, nehh görülmeyen grupta bu değer 12(7-17) olmuştur.

Tablo 14. Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre iki endoskopi arası geçen süre

| Değişkenler                    | Eradikasyon sonrası nehh varlığı, <i>Medyan (IQR)</i> |            | p <sup>a</sup> |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------|------------|----------------|
|                                | Yok (n=55)                                            | Var (n=45) |                |
| İki endoskopi arası geçen süre | 12(7-17)                                              | 9(6-13)    | 0,254          |

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Test.

Eradikasyon sonrası nehh varlığının görüldüğü hastaların %33,3'ü sigara kullanmakta, %11,1'i ise alkol tüketmektedir. Bu oranlar eradikasyon sonrası nehh varlığının görülmediği hastalarda %36,4 ve %5,5 olarak ölçülmüştür. Bu oranlara istatistiki açıdan bakıldığında, sigara veya alkol kullanımında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir (Tablo 15,  $p>0,05$ ).

Tablo 15. Eradikasyon sonrası nehh varlığına göre sigara ve alkol kullanımı

| Değişkenler             | Eradikasyon sonrası nehh varlığı, <i>n(%)</i> |            | p*    |
|-------------------------|-----------------------------------------------|------------|-------|
|                         | Yok (n=55)                                    | Var (n=45) |       |
| <b>Sigara kullanımı</b> |                                               |            | 0,752 |
| Yok                     | 35(63,6)                                      | 30(66,7)   |       |
| Var                     | 20(36,4)                                      | 15(33,3)   |       |
| <b>Alkol kullanımı</b>  |                                               |            | 0,462 |
| Yok                     | 52(94,5)                                      | 40(88,9)   |       |
| Var                     | 3(5,5)                                        | 5(11,1)    |       |

\*Pearson Ki-Kare, Fisher Exact Test.

Tablo 16'dan itibaren çalışmada yer alan hastalar, eradikasyon sonrası H. Pylori görülme durumuna göre iki gruba ayrılmış ve ilgili analizler yapılmıştır. Buna göre, tablo 16'daki sonuçlar söz konusu gruplarda yaş değişkeninin benzer dağıldığını ifade etmektedir ( $p=0,750$ ).

Tablo 16. Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığı göre yaş dağılımı

| Değişkenler | Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığı, <i>Ort±SD</i> |             | p†    |
|-------------|------------------------------------------------------|-------------|-------|
|             | Yok (n=58)                                           | Var (n=42)  |       |
| Yaş (yıl)   | 54,67±14,45                                          | 54,00±13,70 | 0,750 |

†independent Samples T test.

Eradikasyon sonrası H. Pylori görülen gruplarda kadınların oranı %47,6 iken erkeklerin oranı %52,4'tür. H. Pylorinin rastlanmadığı gruptaki kadınların oranı %58,6 ve erkeklerin oranı %41,4'tür. Yapılan istatistiki analiz sonucuna göre bu fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo 17,  $p=0,276$ ).

Tablo 17. Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre cinsiyet dağılımı

| Değişkenler | Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığı, <i>n (%)</i> |            | p*    |
|-------------|-----------------------------------------------------|------------|-------|
|             | Yok (n=58)                                          | Var (n=42) |       |
| Cinsiyet    |                                                     |            | 0,276 |
| Erkek       | 24(41,4)                                            | 22(52,4)   |       |
| Kadın       | 34(58,6)                                            | 20(47,6)   |       |

\*Pearson Ki-Kare testi.

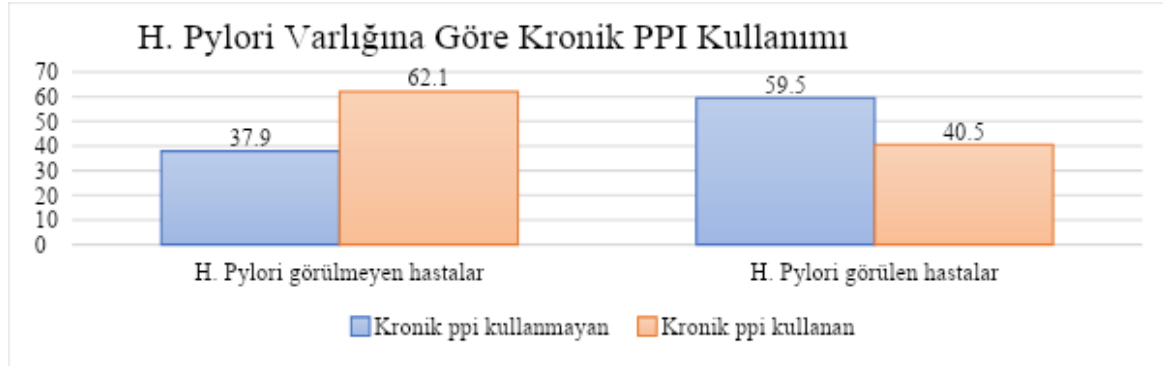
Tablo 18’de analize konu olan gruplarda ilaç kullanımı ve geçmiş alerji öyküsü değişkenleri çerçevesinde fark olup olmadığına ilişkin yapılan analizin sonuçları yer almaktadır. Sonuçlara göre, kronik ppi kullanımında gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır ( $p=0,033$ ). Eradikasyon sonrası H. Pylori görülmeyen hastalarda kronik ppi kullanımı (%62,1), eradikasyon sonrası H. Pylori görülen hastalara göre (%40,5) istatistiki olarak daha yüksek bulunmuştur (Grafik 1). Diğer ilaç kullanımlarında veya alerji öyküsünde ise gruplar arasında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tablo 18. Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsü

| Değişkenler                  | Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığı, <i>n</i> (%) |            | <i>p</i> *   |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|--------------|
|                              | Yok (n=58)                                          | Var (n=42) |              |
| <b>Kronik ppi kullanımı</b>  |                                                     |            | <b>0,033</b> |
| Yok                          | 22(37,9)                                            | 25(59,5)   |              |
| Var                          | 36(62,1)                                            | 17(40,5)   |              |
| <b>Nsaii kullanımı</b>       |                                                     |            | <b>0,696</b> |
| Yok                          | 53(91,4)                                            | 40(95,2)   |              |
| Var                          | 5(8,6)                                              | 2(4,8)     |              |
| <b>H2 reseptör kullanımı</b> |                                                     |            | <b>0,999</b> |
| Yok                          | 57(98,3)                                            | 42(100)    |              |
| Var                          | 1(1,7)                                              | 0(0)       |              |
| <b>Aspirin kullanımı</b>     |                                                     |            | <b>0,544</b> |
| Yok                          | 44(75,9)                                            | 34(81)     |              |
| Var                          | 14(24,1)                                            | 8(19)      |              |
| <b>Alerji öyküsü</b>         |                                                     |            | <b>0,350</b> |
| Yok                          | 50(86,2)                                            | 39(92,9)   |              |
| Var                          | 8(13,8)                                             | 3(7,1)     |              |

\*Pearson Ki-Kare, Fisher Exact Test.

Grafik 1. Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre kronik ppi kullanımı



Eradikasyon sonrası H. Pylori görülen hastaların oluşturduğu grup ile görülmeyen hastaların oluşturduğu grup, iki endoskopi arası geçen süre değişkeni kapsamında benzer dağılım sergilemiştir (Tablo 19,  $p=0,462$ ). Söz konusu değer H. Pylori görülen grupta 10(7-16)'dır. Diğer grupta ise 11(6-15) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 19. Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre iki endoskopi arası geçen süre

| Değişkenler                    | Eradikasyon sonrası H. Pylori varlığı,<br>Medyan (IQR) |            | p <sup>u</sup> |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|------------|----------------|
|                                | Yok (n=58)                                             | Var (n=42) |                |
| İki endoskopi arası geçen süre | 11(6-15)                                               | 10(7-16)   | 0,462          |

<sup>u</sup>Mann-Whitney U Test.

Tablo 20'de sigara ve alkol kullanımına ilişkin dağılımlar eradikasyon sonrası H. Pylori varlığına göre ortaya çıkan iki grup kapsamında görülmektedir. Sigara kullanım oranları H. Pylori görülen hastalarda %38,1, görülmeyen hastalarda %32,8 değerini almıştır. Alkol tüketiminde ise oranlar H. Pylori görülen hastalarda %11,9, görülmeyen hastalarda %5,2 olmuştur. Söz konusu oranlar istatistiki açıdan benzerdir ( $p>0,05$ ).

Tablo 20. Eradikasyon sonrası h pylori varlığına göre sigara ve alkol kullanımı

| Değişkenler             | Eradikasyon sonrası h pylori varlığı, n (%) |            | p*    |
|-------------------------|---------------------------------------------|------------|-------|
|                         | Yok (n=58)                                  | Var (n=42) |       |
| <b>Sigara kullanımı</b> |                                             |            | 0,581 |
| Yok                     | 39(67,2)                                    | 26(61,9)   |       |
| Var                     | 19(32,8)                                    | 16(38,1)   |       |
| <b>Alkol kullanımı</b>  |                                             |            | 0,275 |
| Yok                     | 55(94,8)                                    | 37(88,1)   |       |

## 6.TARTIŞMA

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde üst endoskopisi yapılmış, alınan biyopside NEHH ve H. pylori birlikte saptanmış hastalar retrospektif olarak incelendi. Ardından bu hastalardan H. Pylori eradikasyonu almış hastalar seçildi. Bu hastalardan da kontrol endoskopisi yapılmış ve 2 endoskopi arasında en az 6 ay olan 100 hasta random seçildi. İki endoskopi arasında geçen süre histolojik bulguların düzelmesi için yeterli süre geçmesi istendiği için bu şekilde belirlendi. Elde edeceğimiz sonuçlarla histopatolojik bulgulardaki gerileme süresi hakkında da fikir edinerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. H. Pylori eradikasyonu dörtlü eradikasyon rejimi ile yapılmıştı. Hastalarda eradikasyon tedavisi amoksisilin klavunat 2x1000 mg 2 hafta, metranidazol 3x 500 mg 2 hafta, bizmut 2x2 tablet 2 hafta, ppi 2x1 2 hafta , ardından da 2 hafta ppi 1x1 kullanılarak yapılmıştı.

NEHH son yıllarda sıklığı oldukça artmış olan premalign bir lezyon olarak kabul edilmekte olup, mukozada birim alan başına nöroendokrin hücre sayısında en az iki kat artışını ifade eder, NET'e dönüşen vakalar bildirilmekte olup malignite gelişimi açısından önem arz etmektedir.H. Pylori ise toplumun büyük çoğunluğunu infekte eden dünyadaki en yaygın bakteridir. NEHH saptanan hastalarda H. Pylori sıklıkla görülmekte olup NEHH gelişimine katkıda bulunduğunu öne süren çalışmalar mevcut. Hastanemizde yapılan endoskopilerde de H. Pylori ve NEHH birlikteliğinin sıklıkla görüldüğü farkedilmiş olup, NEHH gelişimi ve süreç içerisinde NET gelişiminde etyolojide H. Pylorinin rolü olduğu düşündürmektedir. Böylece H. Pylori eradikasyonu sonrasında NEHH yok olup olmamasının da etyolojide rol oynayıp oynamadığı ile ilgili destekleyecek bir bulgu olacağını ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Ayrıca etyolojide rol oynayabileceği düşünülen sigara ve alkol kullanımı, nsaii kullanımı, ppi kullanımı, H2 reseptör blokör kullanımı, eşlik eden alerji

varlığını inceledik. Ayrıca hala tartışmalı da olsa H. Pylorinin mide kanserinde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcut ve toplumumuzda oldukça sık saptanmaktadır (164,164). H. Pylorinin mide kanseri etyolojisinde rol oynadığı konusundaki araştırmalarda H. Pylori eradikasyonu sonrası prekanseröz lezyonlardaki gerileme araştırılmıştır. Ancak farklı çalışmalarda farklı sonuçlar olup konu hala tartışmalıdır. H. pylori'nin nöroendokrin tümör gelişimindeki etkisi açık değildir. Hayvan çalışmalarında NET gelişimine neden olabileceği ve Japonlarda sporadik tip NET gelişiminde yer alabileceğine dair veriler olsa da bunlar H. pylori'yi suçlamak için yeterli görülmemektedir (38,39). Ancak H. Pylori'nin NEHH etyolojisinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcut olup, NEHH'in NET'e dönüşümü olduğunu gösteren çalışmalar da olduğu için NET etyolojisindeki H. Pylori rolü ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatür incelendiğinde nöroendokrin hücre hiperplazisi ile ilgili çalışma sayısının oldukça kısıtlı olduğu görüldü. H. Pylori eradikasyonu sonrası prekanseröz lezyonlarda ve mide kanserinde gerileme olup olmadığı araştırılmış ancak literatürdeki çalışmalarda gastrik nöroendokrin hücre hiperplazisindeki gerileme hakkında herhangi bir net veri bulunmamaktadır (165). H. Pylori eradikasyonu sonrası NEHH'de gerileme olup olmadığını ortaya koyan ilk çalışma olarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Prekanseröz lezyonların H. Pylori eradikasyonu sonrası gerilemesi ile ilgili çalışmalara değinecek olursak örneğin mide kanserine bağlı ölüm oranının 100 binde/153 olduğu Çin'de yapılan bir çalışmada H. pylori (+) prekanseröz lezyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisi mide kanseri riskini azaltmazken; H. pylori (+) prekanseröz lezyon olmayan hastalarda eradikasyon tedavisi sonrasında mide kanser gelişmesinin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (166)

Lingjun YanYing Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada H.pylori eradikasyonun mide kanserini önleme üzerindeki etkisini araştıran 26,5 yıllık takipte randomize kontrollü çalışma sonucunda, hastaların histopatolojik tanıları sonraki kontroller sırasındakilerle karşılaştırdığımızda, H pylori tedavi kolunda plasebo grubuna kıyasla daha düşük mide lezyonu ilerlemesi oranları gözlemlenmiştir (  $P < 0,05$ ). H pylori tedavisi alan bireylerde, farklı kontrol zaman noktalarında plasebo grubuna kıyasla mide lezyonunun ilerleme riski önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Ek olarak, takip süresi boyunca gastrik lezyon değişikliklerine ilişkin genelleştirilmiş tahmin denklemi analizi, H pylori'nin önemli bir ana etkisi olduğunu göstermiştir (167)

Ji Hyung Nam ve ark. Kore'de 632 hasta üzerinde yaş ile OLGA ve OLGIM skorları dağılımının incelendiği kesitsel çalışmada H. pylori pozitiflik oranının %59 (373/632) olduğunu ve özellikle ciddi gastrit olarak tanımlanan OLGA/OLGIM 43 evre III,IV hastaların H. Pylori eradikasyonu başarılı ve başarısız her iki grupta da ileri yaşta (>40 yaş) anlamlı oranda yüksek bulunduğunu bulmuşlardır.( $p<0.01$ ) Ayrıca her iki grup için yaş, sigara içimi ve H.pylori pozitifliği bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir.Bu nedenle 40 yaşın altındaki hastalarda daha sonra prekanseröz lezyonların engellenmesi amaçlı H.pylori eradikasyonunu gerekliliği sonucuna ulaşmışlardır. (168)

Timo U. Kosunen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise H. Pylori eradikasyonu sonrası mide kanseri riskinin arttığını göstermiştir.H. Pylori pozitif bulunduğu ileri tetkik yapılmadığı için mide kanseri tanısının atlandığı ve H. Pylori eradikasyonu sonrası ilk 6 ayda mide kanseri insidansında 2 kat artış olduğu gösterilmiştir (169).

Yapılan bu çalışmada NEHH ve H. Pylorisi olan hastalarda %55'i kadın olup, ortalama yaş değeri  $54,39\pm14,07$  yıl iken ortanca yaş değeri  $53,5(45-66,5)$  yıldır. Eradikasyon sonrası Nehh görülen hastaların % 57,8'i kadın iken, nehh görülmeyen gruptaki kadınların oranı %50,9 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin H. Pylori eradikasyonu sonrası H. Pylori saptanan ve saptanmayan grup arasında ya da NEHH saptanan ve saptanmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı sağlanmadı. Daha geniş serilerle yapılacak çalışmalarda nöroendokrin hücre hiperplazisi ile kadın cinsiyet arasındaki fark açılabilir. Literatürde Nehh saptanan olguların daha çok kadın cinsiyette ve 50 yaş üzeri daha sık görüldüğünü destekleyen çalışmalar mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmasa da veriler literatürü destekler niteliktedir. (170) H. Pylori enfeksiyonunda ise literatür çalışmalarında genel olarak yaş ve cinsiyette anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (64).

Hastaların 53'ünün Kronik ppi, %7'sinin Nsaii, %1'inin H2 reseptör ve %22'sinin Aspirin kullandıkları belirlenmiştir. Alerji öyküsü olan hastaların oranı %11'dir. Etiyolojide rol oynadığı düşünülen ilaçlardan NSAİİ'ler, H2 reseptör blokörlerinin H. Pylori eradikasyonu sonrası sonrası H. pylori saptanan ve saptanmayan grup arasında ya da NEHH saptanan ve saptanmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı sağlanmadı. Kronik ppi kullanımında ise eradikasyon sonrası H. Pylori görülmeyen hastalarda kronik ppi kullanımı (%62,1), eradikasyon sonrası H. Pylori görülen hastalara göre (%40,5) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,033$ ). Çalışmamızda kronik ppi kullanımının H. Pylori eradikasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir. H. pylori eradikasyonunda ppi

kullanımının önemini literatürü destekler şekilde sonuç elde edildi. Ancak H. Pylori eradikasyonu sonrası NEHH saptanmayan 34 hastadan 16 hastanın kronik ppi kullanımı olduğu saptandı ve NEHH saptanmayan hastalarda kronik ppi kullanımı olanlar %47,05, kronik ppi kullanımı olmayan hastalar %52,95 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Literatürde ise NEHH ve kronik ppi kullanımı arasındaki ilişki tartışmalı olsa da çalışmalar çoğunlukla kronik ppi kullanımının asiditeyi bozarak NEHH oluşumuna yol açtığını desteklemekte, bizim çalışmamızda kronik ppi kullanmayan hastalarda %52,95 ile daha çok nehh saptanmamış olduğu destekleyici olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için literatür ile korele bir sonuç saptanmadı (24, 25).

Hastalarda sigara kullanım oranı %35 ve alkol kullanım oranı %8 olarak saptanmıştır. Eradikasyon sonrası nehh varlığının görüldüğü hastaların %33,3'ü sigara kullanmakta, %11,1'i ise alkol tüketmektedir. Bu oranlar eradikasyon sonrası nehh varlığının görülmediği hastalarda %36,4 ve %5,5 olarak ölçülmüştür. Bu oranlara istatistiki açıdan bakıldığında, sigara veya alkol kullanımında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir (Tablo 15,  $p>0,05$  Sigara kullanım oranları H. Pylori görülen hastalarda %38,1, görülmeyen hastalarda %32,8 değerini almıştır. Alkol tüketiminde ise oranlar H. Pylori görülen hastalarda %11,9, görülmeyen hastalarda %5,2 olmuştur. Söz konusu oranlar istatistiki açıdan benzerdir ( $p>0,05$ ). Literatürde sigara ve alkol kullanımı ile H. Pylori arasında ilişki gösteren çalışmalar mevcut iken bizim çalışmamızda anlamlı bir sonuç saptanmadı. NEHH ile sigara ve alkol ilişkisi literatüre bakıldığında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (171,172).

Hastaların iki endoskopi arasında bekledikleri sürelerle ilişkin analiz sonuçlarının yer aldığı tablo 14, bu değişken çerçevesinde iki grubun benzer olduğunu ortaya koymaktadır ( $p=0,254$ ). Eradikasyon sonrası nehh görülen grupta söz konusu süre 9(6-13) olarak ölçülmüşken, nehh görülmeyen grupta bu değer 12(7-17) olmuştur. Çalışmamızda iki endoskopi arası geçen süre en az 6 ay olarak alınmış olup, bu bulgularla nehh gerilene olgulardaki ortalama süre 12 ay saptanmış olup, iki endoskopi arası en az 12 ay olarak yapılacak çalışmalarda daha doğru sonuçlara yol açacağını düşündürmüştür. Böylelikle nehh gerilemesi için geçecek süre konusunda literatürde katkıya bulunduk.

Eradikasyon sonrası H. Pylori görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında iki endoskopi arası geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. H. Pylori görülen grupta 10 ay iken H. Pylori görülmeyen grupta 11 ay olarak hesaplanmıştır. H. Pylori eradikasyon tedavisi

aldıktan sonra kontrol endoskopi yapılırken süre açısından herhangi bir sınır olmadığını desteklemektedir.

Eradikasyon sonrası H. Pylori olan hastaların %50'sinde nehh var iken %50'sinde yoktur. Eradikasyon sonrası H. Pylori olmayan hastaların ise %58,6'sında NEHH yok iken %41,4'ünde vardır. Bu oranlar istatistiksel açıdan benzer bulunsa da H. Pylori eradike olan kesimde nehh gerileyen hasta sayısı daha fazladır ( $p=0,392$ ). Daha fazla hasta sayısı ile yapılarak, iki endoskopi arasındaki süre daha uzun olarak tutularak anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

- 1) Çalışmamız retrospektif olup H. Pylori eradikasyonu aldığı tespit edilen ve 2. Kez endoskopi yapılmış hastalar tespit edildiği için hasta sayısı sınırlı olup, daha fazla hasta sayısı ve daha uzun sürede yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 2) Nöroendokrin hücre hiperplazi değişiminin saptanması için geçen süre ortalama 12 ay saptanmış olup en az 12 ay ara ile yapılan kontrol endoskopilerin daha doğru sonuç vereceğini düşündürmektedir.

## 7.SONUÇLAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Anabilimdalı'nda takipli olan hastalardan 01.03.2015 – 01.03.2022 tarihleri arasında NEHH ve H. Pylori saptanmış, H. pylori eradikasyon tedavisi almış ardından en az 6 ay sonra kontrol endoskopisi olan 100 hasta çalışmaya dahil edildi.

1) Yapılan bu çalışmada NEHH ve H. Pylorisi olan hastalarda %55'i kadın olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

2) Eradikasyon sonrası H. Pylori görülmeyen hastalarda kronik ppi kullanımı (%62,1), eradikasyon sonrası H. Pylori görülen hastalara göre (%40,5) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,033$ ). Ancak H2 reseptör blokörü, NSAİİ ve aspirin kullanımında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Eradikasyon sonrası NEHH saptanmayan hastalarda kronik ppi kullanımı %47,05 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

3) H. pylori saptanan ve H. Pylori eradikasyonu sonrası endoskopi yapılması arasındaki süre, eradikasyon sonrası H. Pylori saptanmaya devam eden ve H. Pylori saptanmamış olgular arasında benzer sürelerdedir, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

4) Eradikasyon sonrası H. Pylori saptanan ve saptanmayan grup arasında yaş ve cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

5) H. Pylori eradikasyonu sonrası NEHH saptanan ve NEHH saptanmayan iki grup arasında sigara ve alkol tüketiminde anlamlı bir fark saptanmadı.

6) Eradikasyon sonrası NEHH görülen hastalar ve NEHH görülmeyen hastalar arasında yaş ve cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

7) Eradikasyon sonrası NEHH görülme durumuna göre ortaya çıkan iki hasta grubunda kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsünün varlığı kapsamında istatistiksel açıdan herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır

8) Endikasyon sonrası nehh görülen grupta söz konusu süre 9 ay olarak ölçülmüşken, nehh görülmeyen grupta bu değer 12 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da NEHH gelişmesi ve gerilemesi ile ilgili fikir vermektedir. Eradikasyon sonrası H. Pylori görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında ise iki endoskopi arası geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

9) Eradikasyon sonrası H. Pylori olan hastaların %50'sinde nehh var iken %50'sinde yoktur. Eradikasyon sonrası H. Pylori olmayan hastaların ise %58,6'sında NEHH yok iken %41,4'ünde vardır. Bu oranlar istatistiksel açıdan benzer bulunsa da H. Pylori eradike olan kesimde nehh gerileyen hasta sayısı daha fazladır ( $p=0,392$ ).

10) Bu konuda yapılacak daha kapsamlı, daha uzun endoskopi aralıkları belirlenerek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

- (1) Klöppel G, “Neuroendocrine neoplasms: Two families with distinct features unified in one classification (German version),” *Pathologe*, 2019; vol. 40, no. 3, pp. 211–219, doi: 10.1007/s00292-019-0594-3.
- (2) Hall JE, Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, 13.baskı, sayfa. 426, Elsevier ,1168, 2017.
- (3) de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(1):3-17.
- (4) DeLellis RA. “The neuroendocrine system and its tumors: an overview,” *Am. J. Clin. Pathol*, 2001; vol. 115 Suppl, no. May, pp. 5–16.
- (5) Eşrefoğlu M. Genel Histoloji, 2. baskı, sayfa. 149, İstanbul Tıp Kitabevi, 2016
- (6) Hall JE, Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, 13.baskı, sayfa. 426, Elsevier ,1168, 2017.
- (7) Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The lancet oncology*. 2008;9(1):61-72.
- (8) Yener O, Demiral G, Aksoy F, Erengül C, Ülgen N. Karsinoid tümöre bağlı gelişen intestinal iskemi: Olgu sunumu. *Turkish Journal of Surgery*. 2010;26(2):112-4.

- (9) Kumar V, Abbas A, and Robbins SL. Robbins Basic Pathology, Tenth Edition pp 87, Elsevier, 93
- (10) Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W, Dayal Y, Dayan A, Falkmer S, et al. Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion*. 1988;41(4):185-200.
- (11) Yener O, Demiral G, Aksoy F, Erengül C, Ülgen N. Karsinoid tümöre bağlı gelişen intestinal iskemi: Olgu sunumu. *Turkish Journal of Surgery*. 2010;26(2):112-4.
- (12) YALÇIN K, URAKÇI Z, BEŞTAŞ R, UÇMAK F. Diffüz karaciğer metastazı ile başvuran bir hastada fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümör: olgu sunumu. *akademik gastroenteroloji dergisi*. 2010;9(1):27-31.
- (13) Cavalcoti F, Zilli A, Conte D, Ciafardini C, Massironi S. Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: fact or coincidence? *Scandinavian Journal of gastroenterology*. 2015;50(11):1397-403.
- (14) M Zhao C, Chen D. The ECL cell: relay station for gastric integrity. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(1):98-108.
- (15) Cavalcanti MS, Gönen M, Klimstra DS. The ENETS/WHO grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: a review of the current state, limitations and proposals for modifications. *International journal of endocrine oncology*. 2016;3(3):203-19.
- (16) Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group EGW. Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2012;23(suppl\_7): vii124-vii30.
- (17) Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The lancet oncology*. 2008;9(1):61-72.
- (18) Mamikunian G, Vinik A, O'Dorisio T, Woltering E, Go V. Neuroendocrine tumors: a comprehensive guide to diagnosis and management. Los Angeles (CA): Interscience Institute; 2009. 3, 2017.

- (19) Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-959.
- (20) Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2016; 22:6817-6828.
- (21) Laird AM, Libutti SK. Management of Other Gastric and Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020; 29:253-266.
- (22) Orlando LA, Lenard L, Orlando RC. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(10):2482-9.
- (23) Orlando LA, Lenard L, Orlando RC. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(10):2482-9.
- (24) Jianu CS, Lange OJ, Viset T, Qvigstad G, Martinsen TC, Fougner R, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(1):64-7.
- (25) Jianu C, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sørđal Ø, Mårvik R, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(7):644-9.
- (26) Tielemans Y, Håkanson R, Sundler F, Willems G. Proliferation of Enterochroma nlike Cells in Omeprazole-Treated Hypergastrinemic Rats. *Gastroenterology*. 1989;96(2):723-9. 30. Larson H. Plasma gastrin and gastric enterochromaffin-like cell activation and proliferation: studies with omeprazole and ranitidin intact and antrectomized rats. *Gastroenterology*. 1986; 90:391-9.
- (27) Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1985; 108:53-69.
- (28) Eminler AT, Uslan M, Köksal AŞ, Parlak E. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Önlenmesi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(3):333-8.

- (29) Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia–dysplasia–adenocarcinoma sequence. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):990-6.
- (30) Detjen KM, Welzel M, Wiedenmann B, Rosewicz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit growth of human neuroendocrine tumor cells via G1 cell-cycle arrest. *International journal of cancer*. 2003;107(5):844-53.
- (31) Sari YS, Sander E, Erkan E, Tunalı V. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of *Helicobacter pylori* in Istanbul, Turkey. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(11):1706-11.
- (32) Saruc M, Ozden N, Turkel N, Ayhan S, Demir M, Tuzcuoglu I, et al. Functional dyspepsia: relationship between clinical subgroups and *Helicobacter pylori* status in Western Turkey. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2003;36(6):747-51.
- (33) Humans IWGotEoCRt. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: International Agency for Research on Cancer; 1994.
- (34) Kagawa J, Honda S, Kodama M, Sato R, Murakami K, Fujioka T. Enterocromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter*. 2002;7(6):390-7.
- (35) Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J-i, Yoshimura A, Mochizuki T, Motoyama H, et al. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(3):579-85.
- (36) Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage J. the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(10):1071-84.
- (37) Bordi C, D'Adda T, Pilato FP, Ferrari C. Carcinoid (ECL cell) tumor of the oxyntic mucosa of the stomach: a hormone-dependent neoplasm? *Progress in surgical pathology*: Springer; 1988. p. 177-95.
- (38) Van Eeden S, Offerhaus GJA. Historical, current and future perspectives on gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Virchows Archiv*. 2006;448(1):1-6.

- (39) Wang J, Wei B, Albarracin CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC cancer*. 2014;14(1):147.
- (40) Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: A nation-wide epidemiologic study from Sweden. *International journal of cancer*. 2001;94(3):444-8.
- (41) Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76:182-188.
- (42) Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Sougioultzis S, Kaltsas G. Gastric Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47:645-660.
- (43) Carvão J, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Libânio D. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract: A Focused Review and Practical Approach for Gastroenterologists. *GE Port J Gastroenterol* 2021; 28:336- 348.
- (44) Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, Bibb JA, Chen H, Rose JB. Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2019; 12:1179551419884058.
- (45) Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2016; 22:6817-6828.
- (46) Han J, Chang KJ. Endoscopic Ultrasound-Guided Direct Intervention for Solid Pancreatic Tumors. *Clin Endosc* 2017; 50:126-137.
- (47) Laird AM, Libutti SK. Management of Other Gastric and Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020; 29:253-266.
- (48) Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, Fusaroli P, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000; 343:551-554.
- (49) Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31:844-860.
- (50) Gürsan N, “Gastritlerin Sınıflandırılması ve Derecelendirilmesi,” *Eajm*, vol. 38, pp. 113–118, 2006.
- (51) Weil C, “[K] inische schrift Übersichten Gastroenteropancreatic Endocrine Tumors,” pp. 433–459, 1985.

- (52) Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, Wojdemann M, Deacon CF, Mortensen PB, et al, In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(8): p. 2884-8.
- (53) Leja J, “Novel markers for enterochromaffin cells and gastrointestinal neuroendocrine carcinomas,” *Mod. Pathol*, vol. 22, no. 2, pp. 261–272, 2009, doi: 10.1038/modpathol.2008.174.
- (54) Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2016;21(Suppl 1): 3-7.
- (55) Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20(36): 12781-12808.
- (56) Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19
- (57) NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-9.
- (58) Anonymous. Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
- (59) Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
- (60) Malaty, H.M., Graham, D.Y.: Importance of Childhood Socioeconomic Status on the Current Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection. *Gut*, 35 (6): 742-5, 1994
- (61) Ozaydin N1, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the <sup>13</sup>C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013; 13:1215.
- (62) Ozden A, Bozdayı G, Ozkan M, Kose KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15:156-8.

- (63) Veldhuyzen-von-Zonten SJ, Pollak PT, Best LM, et al. Increasing prevalence of *Helicobacter pylori* infection with age: continuous risk of infection in adults rather than cohort effect. *J infect Dis* 1994; 169:434-7.
- (64) Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, et al. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: a preliminary study. *PLoS One* 2015;10: e0140186.
- (65) Özden A. *Helicobacter pylori*. Ğinde Özden A, Ğahin B, Yılmaz U ve Soykan Ğ. (Yazarlar) *Gastroenteroloji*. Ankara: Fersa Matbaacılık Ltd. Ğti., 2002:113-26
- (66) Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter Pylori*. In Feldman M, Scharschmidt and Sleisenger (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*. Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2004: 732-45
- (67) Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88.
- (68) Graham DY, Malaty HM, Go MF. Are there susceptible hosts to *Helicobacter pylori* infection? *Scand J Gastroenterol* 1994; 205:6-10.
- (69) Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.) *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998. p.604-17.
- (70) Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(2):205-14.
- (71) Mangan TF. (Çeviri: Pınarbaşı B) *Mayo Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005:47-55.
- (72) Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:559-78.

- (73) Versolovic J, Fox JG. *Helicobacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: American Society For Microbiology 1999. p.727-38.
- (74) Bhattacharjee M, Bhattacharjee S, Gupta A, et al. Critical role of an endogenous gastric peroxidase in controlling oxidative damage in *H. pylori*-mediated and nonmediated gastric ulcer. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 731-43
- (75) Goodwin, C.S., Armstrong, J.A.: Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 9:1–13, 1990.
- (76) Özden A. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu. Ali Özden, ( editör) Mikrop ve Mide Hastalıkları.: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2004: 263-79.
- (77) Knigge KL. The role of *Helicobacter pylori* in gastrointestinal disease. *Postgrad Med* 2001; 110: 71-2.
- (78) Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 21-42.
- (79) Moran AD. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996;31: 22-31.
- (80) Fennertray MB. *Helicobacter pylori*. Review Article *Arch Intern Med* 1994; 153:721-7.
- (81) Monteiro L, Gras N, Megraud F. Magnetic immuno-PCR assay with inhibitor removal for direct detection of *Helicobacter pylori* in human feces. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3778-80.
- (82) Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:1-5.
- (83) Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 43-57.

- (84) Hazell SL, Lee a, Brady L, et al. Campylobacter pyloridis and gastritis associated with intracellular spaces and adaptation to an enviroment of mucus important factors in colonization of the gastric epithelium. J Infect Dis 1986; 153:658.
- (85) Boren T, Falk P, Roth KA et al. Attachment of Helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. Science 1993; 262:1892-5.
- (86) Glass, G.B.J.; Pitchumoni, C.S.: Atrophic Gastritis. Human Pathol., 6: 219, 1975.
- (87) Kansau, I., Labigne, A.: Heat Shock Proteins of Helicobacter Pylori. Aliment. Pharmacol. Ther., 10(Suppl 1): 51-56, 1996.
- (88) Hunt, R.N: The Role of Heicobacter Pylori in Patogenesis: The Spectrum of Clinical Outcomes. Scand. J. Gastroenterol., 31 (220): 3-9, 1996
- (89) Suerbaum S and Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347(15):1175-86.
- (90) Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of Helicobacter pylori Cag A into gastric epithelial cells by type IV secretion. Science 2000; 287:1497-500.
- (91) Higashi H, Tsutsumi R, Muto S. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori Cag A protein. Science 2002; 295:683-6.
- (92) Maeda, S., Ogura, K., Yoshida, H., Kanai, F., Ikenoue, T., Kato, N., Shiratori, Y., Omata, M.: Major Virulence Factors CagA and VacA are Commonly Positive in Helicobacter Pylori Isolates in japan. Gut, 42 (3): 338-43, 1998.
- (93) Suerbaum, S., Michett,, P. : Helicobacter Pylori Infection. N. Engl. Med., 347 (15): 1175-86, 2002
- (94) Yamaoka, Y., Kita, M., Kodama, T., Sawai, N., Tanahashi, T., Kashima, K., Imanishi, J.: Chemokines in the Gastric Mucosa in Helicobacter Pylori Infection. Gut, 42 (5): 609-17, 1998

- (95) Köksal, F.: *Helicobacter Pylori Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler*, 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Bildiri Özet Kitabı, s. 99-111, Ankara 2004.
- (96) Massari, P., Manetti, R., Burrone, D., Nuti, S., Norais, N., Rappuoli, R., Telford, J. L.: Binding of the *Helicobacter Pylori* Vacuolating Cytotoxin to Target Cells, *Infect. Immun.* 6: 3981-3984, 1998
- (97) Prinz, C., Hafsi, N., Volland, P.: *Helicobacter Pylori* Virulence Factors and the Host Immune Response: Implications for the Therapeutic Vaccination, *Trends in Microbiology*, 11 (3): 134-138, 2003.
- (98) Szabo, I., Brutsche, S., Tombola, F., Moschioni, M., Satin, B., Telford, J.L., Rappuoli, R., Montecucco, C., Papini, E., Zoratti, M.: Formation of Anion-selective Channels in the Cell Plasma Membrane by the Toxin VacA of *Helicobacter pylori* is Required for its Biological Activity. *EMBO J.*, 18 (20): 5517-27, 1999
- (99) Evans, D.G., Queiroz, D.M., Mendes, E.N., Evans, D.J.Jr. : *Helicobacter Pylori* CagA status and s and m Alleles of VacA in Isolates from Individuals with a Variety of H. pylori-associated Gastric Diseases. *J. Clin. Microbiol.*, 36 (11): 3435-7, 1998
- (100) Ernst, PB ve BD Altın. 2000. *Helicobacter pylori*'nin hastalık spektrumu: gastroduodenal ülser ve mide kanserinin immünopatogenezi. *Annu. Rev. Mikrobiyoloji*. 54: 615-640.
- (101) Kuipers, EJ 1999. İnceleme makalesi: *Helicobacter pylori* ve mide kanseri arasındaki bağlantıyı keşfetmek. *Besin. Eczane. Orada*. 13: 3-12.
- (102) Kuipers, EJ, JC Thijs ve HP Festen. 1995. Peptik ülser hastalığında *Helicobacter pylori* prevalansı. *Besin. Eczane. Orada*. 9 (Ek 2): 59-69.
- (103) *Clin Microbiol Rev.* 2006 Temmuz; 19(3): 449–490.  
doi: 10.1128/CMR.00054-05

- (104) Graham, DY, LC Alpert, JL Smith ve HH Yoshimura. 1988. İyatrojenik *Campylobacter pylori* enfeksiyonu, epidemik aklorhidrinin bir nedenidir. *Am. J. Gastroenterol.* 83: 974-980. [
- (105) Marshall, BJ, JA Armstrong, DB McGeachie ve RJ Glancy. 1985. Pilorik *Campylobacter* için Koch'un varsayımlarını yerine getirme girişimi. *Med. J. Avusturya* 142: 436-439.
- (106) Morris, A. ve G. Nicholson. 1987. *Campylobacter pyloridis*'in yutulması gastrite neden olur ve açlık mide pH'ını yükseltir. *Am. J. Gastroenterol.* 82: 192-199.
- (107) Sobala, GM, JE Crabtree, MF Dixon, CJ Schorah, JD Taylor, BJ Rathbone, RV Heatley ve ATR Axon. 1991. Akut *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: klinik özellikler, lokal ve sistemik bağışıklık tepkisi, mide mukozal histolojisi ve mide suyu askorbik asit konsantrasyonları. *Bağırsak* 32: 1415-1418.
- (108) Graham, DY, AR Opekun, MS Osato, HM El-Zimaity, CK Lee, Y. Yamaoka, WA Qureshi, M. Cadoz ve TP Monath. 2004. İnsan gönüllülerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için meydan okuma modeli. *Bağırsak* 53: 1235-1243.
- (109) Granstrom, M., Y. Tindberg ve M. Blennow. 1997. 6 aylıktan 11 yaşına kadar izlenen bir çocuk kohortunda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun seroepidemiolojisi. *J. Clin. Mikrobiyoloji.* 35: 468-470.
- (110) Malaty, HM, DY Graham, WA Wattigney, SR Srinivasan, M. Osato ve GS Berenson. 1999. Çocuklukta *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun doğal seyri: çift ırklı bir toplulukta 12 yıllık takip kohort çalışması. *Klinik bulaştırmak. Dis.* 28: 279-282.
- (111) Perez-Perez, GI, RB Sack, R. Reid, M. Santosham, J. Croll ve MJ Blaser. 2003. Kızılderili çocuklarda geçici ve kalıcı *Helicobacter pylori* kolonizasyonu. *J. Clin. Mikrobiyoloji.* 41: 2401-2407.
- (112) Malaty, HM, L. Engstrand, NL Pedersen ve DY Graham. 1994. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: genetik ve çevresel etkiler. İkizler üzerine bir araştırma. *Ann. Stajyer. Med.* 120: 982-986.

- (113) Kuipers, EJ, AM Uytterlinde, AS Pena, HJ Hazenberg, E. Bloemena, J. Lindeman, EC Klinkenberg-Knol ve SG Meuwissen. 1995. Asit baskılayıcı tedavi sırasında *Helicobacter pylori* ile ilişkili korpus gastrit artışı: uzun vadeli güvenlik için çıkarımlar. *Am. J. Gastroenterol.* 90: 1401-1406.
- (114) El-Omar, EM, K. Oien, A. El-Nujumi, D. Gillen, A. Wirz, S. Dahill, C. Williams, JES Ardill ve KEL McColl. 1997. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve kronik asit hiposekresyonu. *Gastroenteroloji* 113: 15-24.
- (115) Ruiz, B., P. Correa, ETH Fontham ve T. Ramakrishnan. 1996. Antral atrofi, *Helicobacter pylori* kolonizasyonu ve gastrik pH. *Am. J. Clin. Pathol.* 105: 96-101.
- (116) Verdú, E., D. Armstrong, R. Fraser, F. Viani, J.-P. Idström, C. Cederberg ve AL Blum. 1995. Omeprazol ile tedavi sırasında *H. pylori* durumunun intragastrik pH üzerindeki etkisi. *Bağırsak* 36: 539-543.
- (117) Holtmann, G., C. Cain ve P. Malfertheiner. 1999. Mide *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, proton pompası inhibitörü pantoprazol ile tedavi sırasında reflü özofajitin iyileşmesini hızlandırır. *Gastroenteroloji* 117: 11-16.
- (118) El-Omar, EM, M. Carrington, WH Chow, KE McColl, JH Bream, HA Young, J. Herrera, J. Lissowska, CC Yuan, N. Rothman, G. Lanyon, M. Martin, JF Fraumeni, Jr. ve CS Rabkin. 2000. Artmış mide kanseri riski ile ilişkili interlökin-1 polimorfizmleri. *Doğa* 404: 398-402.
- (119) Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 2:1-12.
- (120) Sakagami T, Vella J, Dixon MF, et al. The endotoxin of *Helicobacter pylori* is a modulator of host-dependent gastritis. *Infect Immun* 1997; 65: 3310-6 46
- (121) Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13: 851-6

- (122) Memik F. Her yönüyle peptik ülser.,2003: 49-89
- (123) Sugiyama T. Development of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 12-20.
- (124) Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, et al. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71: 297-301.
- (125) Fidan I, Türet S. H. *pylori* enfeksiyonunda patogenezi ve tanı. *Enfeksiyon Dergisi*;1999; 13: 455-60.
- (126) Carlson SJ, Yokoo H, Vanagunas A. Progeression of gastritis ta monocional B-Cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of *Helicobacter pylori*. *JAMA* 1996; 275:937-89.
- (127) Ferraccioli GF, Sorrentino D, De Vita S, Casatta L, Labombarda A, Avellini C, Dolcetti R, Di Luca D, Beltrami CA, Boiocchi M, Bartoli E. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pyiori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut* 1996; 83: 837-40.
- (129) Carlson SJ, Yokoo H, Vanagunas A. Progeression of gastritis ta monocional B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of *Helicobacter pylori*. *JAMA* 1996; 275:937-89.
- (129) Sakagami T, Vella J, Dixon MF, et al. The endotoxin of *Helicobacter pylori* is a modulator of host-dependent gastritis. *Infect Immun* 1997; 65: 3310-6
- (130) Rogge JD, Wagner DR, Carrico R.J at al. Evaluation of a new urease reagent strip for detection of *Helicobacter pylori* in gastric specimens. *Am j gastroenterol.*, 1995 (11): 1965-69.

- (131) Usta Y, Özen H. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 136-45.
- (132) Dunn, B. E., Hartley C., Blaser, M. J.: *Helicobacter Pylori*, *Clinical Microbiology Reviews*, 10 (4): 720-741, 1997
- (133) Yılmaz, Y. A., *Helicobacter Pylori*: Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35: 182-186, 2004
- (134) Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. *Helicobacter pylori*. *Clinical microbiology Reviews* 1997; 720-741.
- (135) Ho B, Marshall B J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: Serologic testing. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 853-863.
- (136) Perez GIP, Salomaa A, Kosunen T U, Daverman B. Evidence that *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than *cagA*- strains. *Gut* 2002; 50:295-298.
- (137) Oderda G, Rapa A, Bona G. Diagnostic tests for childhood *Helicobacter pylori* Infection: Invasive, Noninvasive or Both. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:482-4.
- (138) Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med*. 1996; 100:35-41.
- (139) Köksal, F.: *Helicobacter Pylori Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler*, 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Bildiri Özet Kitabı, s. 99-111, Ankara 2
- (140) Akyön Y. *Helicobacter pylori*: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35; 182-86. 004.
- (141) Graham, D. Y., A. R. Opekun, and P. D. Klein. 1993. Clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Gastroenterol*. 16:292-294.
- (142) Megraud, F. 1995. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 7(Suppl. 1):S49-S54.

- (143) Peterson, W. L., D. Y. Graham, B. Marshall, M. J. Blaser, R. M. Genta, P. D. Klein, C. W. Stratton, J. Drnec, P. Prokocimer, and N. Siepmann. 1993. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trial. *Am. J. Gastroenterol.* 88:1860-1864.
- (144) Armstrong, J. A., S. H. Wee, C. S. Goodwin, and D. H. Wilson. 1987. Response of *Campylobacter pyloridis* to antibiotics, bismuth and an acid reducing agent in vitro—an ultrastructural study. *J. Med. Microbiol.* 24:343-350.
- (145) Lambert, J. R., and P. Midolo. 1997. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 11:27-33.
- (146) Megraud, F., and H. Lamouliatte. 2003. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17:1333-1343.
- (147) Perri, F., V. Festa, and A. Andriulli. 1998. Treatment of antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *N. Engl. J. Med.* 339:53.
- (148) Perri, F., V. Festa, R. Clemente, M. Quitadamo, and A. Andriulli. 2000. Rifabutin-based 'rescue therapy' for *Helicobacter pylori* infected patients after failure of standard regimens. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 14:311-316.
- (149) Ebrahimi-Darjani, N., S. Mirmomen, F. Mansour-Ghanaei, P. Noormohammadpoor, R. Sotodehmanesh, B. Haghpanah, and H. Bahrami. 2003. The efficacy of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in Iranian patients resistant to metronidazole-based quadruple therapy. *Med. Sci. Monit.* 9: PI105-PI108.
- (150) Fakheri, H., S. Merat, V. Hosseini, and R. Malekzadeh. 2004. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19:89-93.
- (151) Guo, C. Y., Y. B. Wu, H. L. Liu, J. Y. Wu, and M. Z. Zhong. 2004. Clinical evaluation of four one-week triple therapy regimens in eradicating *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.* 10:747-749.
- (152) Xiao, S. D., W. Z. Liu, D. H. Xia, S. J. Jiang, R. N. Wang, Z. H. Zhang, and W. W. Xu. 1990. The efficacy of furazolidone and metronidazole in the treatment of chronic gastritis

associated with *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori*—a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hepato-Gastroenterology* 37:503-506.

(153) Gisbert, J. P., and J. M. Pajares. 2002. Review article: *Helicobacter pylori* “rescue” regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16:1047-1057.

(154) Megraud, F. 2000. Strategies to treat patients with antibiotic resistant *Helicobacter pylori*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 16:507-509.

(155) Parente, F., C. Cucino, and G. Bianchi Porro. 2003. Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig. Liver Dis.* 35:523-528.

(156) Dresner, D., W. Coyle, R. Nemec, R. Peterson, T. Duntemann, and J. M. Lawson. 1996. Efficacy of ciprofloxacin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *South. Med. J.* 89:775-778.

(157) Forsmark, C. E., C. M. Wilcox, J. P. Cello, W. Margareten, B. Lee, M. Sachdeeva, J. Satow, and M. A. Sande. 1990. Ciprofloxacin in the treatment of *Helicobacter pylori* in patients with gastritis and peptic ulcer. *J. Infect. Dis.* 162:998-999.

(158) Sanaka, M., Y. Kuyama, M. Yamanaka, and M. Iwasaki. 1999. Decrease in serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG antibodies during antituberculosis therapy: the possible eradication by rifampicin and streptomycin. *Am. J. Gastroenterol.* 94:1983-1984.

(159) Megraud, F. 2004. Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection. *Drugs* 64:1893-1904.

(160) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ, European *Helicobacter* Study Group *Gut.* 2012;61(5):646.

(161) Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212.

(162) Cutler AF, Prasad VM, Santogade P *Am J Med.* 1998;105(1):18.

- (163) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med.1991;325:1132-1136.
- (164) Ouakaa-Kchaou A, Elloumi H, Gargouri D, Kharrat J, Ghorbel A. Helicobacter pylori and gastric cancer. Tunis Med 2010; 88:459-461.
- (165) Mohar A, Ley C, Guarner J, et al: High frequency of precancerous lesions of gastric cancer associated with Helicobacter pylori and response to treatment, in Chiapas, Mexico. Gac. Med Mex 2002;138(5): 405-10.
- (166) Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zhenq TT et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China. Jama 2004; 291:187-194.
- (167) Lingjun Yan<sup>1</sup>, Ying Chen<sup>2</sup>, Fa Chen<sup>1</sup>, Tao Tao<sup>1</sup>, Zhijian Hu<sup>1</sup>, Junzhuo Wang<sup>1</sup>, Jianwang You<sup>3</sup>, Benjamin C Y Wong<sup>4</sup>, et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Gastric Cancer Prevention: Updated Report From a Randomized Controlled Trial With 26.5 Years of Follow-up. PMID: 35364066 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.039
- (168) Ji Hyung Nam et al. OLGA and OLGIM Stage Distribution According to 58 Age and Helicobacter pylori Status in the Korean Population.2014 John Wiley & Sons Ltd, HelicobacterISSN 1523-5378 doi: 10.1111/hel.12112.
- (169) Timo U. Kosunen, Anna A. Nieminen, Arto Kokkola, Perttu Arkkila, Eero Pukkala, Incidence of gastrointestinal malignancies increases in persons received eradication therapy for Helicobacter pylori: A cohort study , 2023 doi:10.1111/hel.12979
- (170) Yu J-Y, Wang L-P, Meng Y-H, Hu M, Wang J-L. Classification of gastric neuroendocrine tumors and its clinicopathologic significance. World journal of gastroenterology. 1998;4(2):158.
- (171) M.C. Bateson Cigarette smoking and Helicobacter pylori infection 1993 Oca;69(807):41-4, doi: 10.1136/pgmj.69.807.41
- (172) Shi-Yu Liu, Xin-Chen Han , Jan Sun, Guang-Xia Chen, Xiao-Ying Zhou&Guo-Xin Zhang , Alcohol intake and Helicobacter pylori infection: a dose–response meta-analysis of

