

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

142368

HELICOBACTER PYLORI POZİTİF
HASTALARDA ERADİKASYON TEDAVİSİNİN
ATROFİ, İLTİHAP, AKTİVİTE VE
İNTESTİNAL METAPLAZİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SERHAT ÖCAL

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MURAT PALABIYIKOĞLU

ANKARA-2004

TEŐEKKÜR

YetiŐmemde büyük emekleri geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Bülent Erbay baŐta olmak üzere, tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli đretim yeleri hocalarıma teŐekkürü borç bilirim.

Tez konumun seçimi, çalışmaların yürütülmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve hemen her aŐamada yardımlarını ve deneyimlerini esirgemeyen saygı değer hocalarım Gastroenteroloji Bilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Ali zden'e, tez danıŐmanım Prof. Dr. Murat Palabıyıkğlu'na, Prof. Dr. Arzu Ensari'ye, Prof. Dr. IŐınsu Kuzu'ya; tez çalıŐmamın yürütülmesinde emekleri geçen Gastroenteroloji Bilim Dalı uzman doktorları ve endoskopi laboratuvarı çalıŐanlarına ve her zaman desteğini yanımnda hissettiğim eŐime en içten sevgimi ve teŐekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla
Dr. Serhat cal

İÇİNDEKİLER

1) GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2) GENEL BİLGİLER.....	2
3) HASTALAR VE YÖNTEM.....	20
4) BULGULAR.....	23
5)TARTIŞMA.....	27
6) ÖZET.....	33
7) SUMMARY.....	35
8) KAYNAKLAR.....	37

GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (Hp); peptik ülser hastalığı, kronik gastritis, MALT lenfoma ve mide kanseri patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Hp infeksiyonu mide karsinomu gelişimi için önemli bir faktördür. Özellikle, intestinal metaplazi gelişen kronik atrofik gastrit olgularında metaplastik mukozada Hp infeksiyonunun sürmesi, gastrik malignite açısından büyük risk oluşturmaktadır. Daha da önemlisi, gastrik kanser gelişenlerde Hp infeksiyonu en az bir dekad öncesinde tespit edilmiştir (1).

Bu durum, Hp'nin gastrik kanser gelişimi için sadece relatif bir risk faktörü olmadığını, aynı zamanda karsinogeneze öncülük ettiğini göstermektedir. Hp infeksiyonuna maruz kalma süresi ya da infeksiyonun başlangıç yılı ile riskin büyüklüğü arasında korelasyon vardır (2). Hp seropozitifliği ve mide kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların meta-analizlerinde, Hp infeksiyonunun mide adenokarsinomu gelişme riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir. Artmış seropozitiflik oranı, mide kanserinin hem intestinal, hem de diffüz subtiplerinde gösterilmiştir (3).

Bu çalışmada amaç; intestinal metaplazi gelişen kronik atrofik gastritte Hp eradikasyon tedavisi sonunda oluşan gastrik mukozal değişiklikleri incelemek ve tedavinin, mide kanseri patogeneğinde önemli rol oynayan bu prekanseröz lezyonlara etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

A) HELICOBACTER PYLORI:

Seksenli yılların başlarında Warren ve Marshall, kronik gastrit ve peptik ülserli hastalardan aldıkları mide biyopsi kültürlerinde gram negatif, kamçılı, mikroaerofilik bir basil tanımlamışlardır (4). Hp günümüzde kronik gastritin, peptik ülser hastalığının, mide kanserinin ve MALT lenfomasının etiolojisinde önemli rol oynamaktadır.

Hp prevalansı gelişmiş ülkelerde % 20-60, gelişmekte olan ülkelerde ise % 75-85'lere varan geniş bir aralıkta seyretmektedir. Batı toplumlarında sıklığı giderek azalmaktadır. Bulaş yolu fekal-oral veya oral-oraldir. Hp prevalansı ülke ve yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir (5).

Hp infeksiyonunun alınmasında, çocukluk çağı ve sosyoekonomik koşullar en önemli faktörlerdir. Alt yapı ve çevre sorunlarının çözümü ile hijyenik ortam sağlanması, Hp ile infekte olma olasılığını düşürür (6).

Hp infeksiyonunda risk faktörleri şöyle sıralanabilir:

- 1-Alt gelir grubundaki çocuklar,
- 2-Kalabalık aile ortamı,
- 3-Sosyoekonomik koşulların kötülüğü,
- 4-Ebeveynlerin Hp taşıyıcı olması,
- 5-Sağlık personeli (Ör: Endoskopi lab. çalışanları),
- 6-Yaş (artıkça Hp sıklığı artar) (6).

Tablo 1'de, Türkiye'deki çeşitli yaş gruplarındaki Hp antikor pozitifliği ve yetişkinlerde, farklı şehirlerdeki C-13 nefes testi ile elde edilen Hp infeksiyon yüzdeleri gösterilmiştir. İlk kez 1990 yılında Özden ve ark. tarafından yapılan bu çalışmadan sonra, 2000 yılında aynı bölgede yapılan çalışmada 7-14 yaş grubu çocuklarda Hp pozitifliği % 78.5'dan % 62'ye düşmüştür. Bu düşüş,

ülkemizde sosyoekonomik koşulların kısmen de olsa düzelmesine bağlı olabilir (7).

Yaş grubu	Olgu sayısı	Hp(+) Anti IgG+(%)	Şehir	C-13 üre nefes testi(%)
0-2	68	14.7	İstanbul	69.6
3-6	64	20.3	Ankara	75.9
7-11	99	72.4	Antalya	81.3
12-17	81	84.4	Diyarbakır	73.1
18-24	69	76.8	Erzurum	66.7
26-55	19	84.2	İzmir	63.5

Tablo 1: Türkiye’de farklı yaş grupları ve şehirlerdeki Hp prevalansı

Hp gastrointestinal sistemde çeşitli hastalıklara sebep olabilmektedir. Tablo 2’de, Hp infeksiyonunun neden olduğu çeşitli hastalıklardaki Hp yüzdeleri gösterilmiştir (7).

	Hp prevalansı (%)
HİSTOLOJİK GASTRİT	
Kronik aktif gastrit	70-90
Atrofik gastrit	44-97
İntestinal metaplazi	59-93
Displazi	87-100
NON ÜLSER DİSPEPSİ	41-78
DUODENAL ÜLSER	78-100
GASTRİK ÜLSER	58-96
MALT LENFOMA	80-90
MİDE KANSERİ	59-100

Tablo 2: Gastrointestinal hastalıklarda Hp prevalansı (%)

Mikrobiyoloji ve tanı yöntemleri:

Hp spiral şekilli, mikroaerofilik, yaklaşık 2.5-4 mikron uzunluğunda ve 0.5-1 mikron genişliğinde, gram negatif bir bakteridir. İn vitro yavaş üreyen bir mikroorganizmadır, 37 derecede % 5 oksijenli ortamda, Skirrows besiyeri gibi selektif bir besiyerine veya kanlı agara ekilebilir ve 3-7 gün içinde inkübe edilir (8).

Küçük tek form şeklinde, yarı şeffaf bakteriyel koloniler morfolojik olarak görülebilir ve organizmaların gram boyası ile tipik spiral, çubuk şekilli, uçları künt görünüşleri karakterize edilebilir (8).

Üreme için ortam ideal değilse, Hp'nin kokkoid formları nadiren kültürde görülebilir. Bu kokkoid formlar, düşman çevreye bir adaptasyon olduğunu düşündürmektedir; daha dirençlidirler ve feçeste, içme suyunda, insan konağı dışında olan peryodlarda yaşamalarına imkan verir (8).

Morfolojik karakterizasyona ek olarak organizma katalaz (+), oksidaz (+) ve üreaz (+) olması ile biyokimyasal olarak nitelenebilir. Üreaz, bakterinin hayatta kalması ve kolonizasyonu için gereklidir. Organizmanın yaşaması için ideal olan ortamlarda yapılıdır. Bakterinin total protein ağırlığının % 5'inden fazlasını oluşturur. Bakteriyel üreaz aktivitesi klinik olarak önemlidir; çünkü infeksiyonun tanısında çeşitli invaziv ve non-invaziv testlerin temelini oluşturur (8). Hp'nin virulans faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Flagellalar mukusta yüzmeyi kolaylaştırır,
- 2- Spiral şekil mukusta hareketi sağlar,
- 3- Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirerek bazik ortam oluşturur,
- 4- Bakterinin kendisi mukusu sulandırarak % 35 daha akışkan hale getirir (H⁺ iyonunun geri diffüzyonu artar, NSAİ ilaçların mukozal hasarı artırmasına neden olabilir),

- 5- Mukozal adaptasyonu bozarak diğer risk faktörlerinin etkilerinin artmasına neden olur,
- 6- Salgıladığı süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri ile nötrofillerin fagositozundan korunur,
- 7- Salgıladığı proteaz ve fosfolipaz ile doğrudan mukus ve epitelde hasar oluşturur,
- 8- Isı şok proteinleri ile otoimmünite gelişmesinde rol oynar,
- 9- Cag A(sitotoksin ilişkili gen A): Peptik ulcus,
Bab A(Blood grup antijen–binding adhesin): Duodenal ülser ve adenokanser ile ilişkilidir,
- 10-Vac A(vakuol yapıcı toksin) epitel hücrelerine zarar vererek gastrik mukozada hasar oluşturur.

Hp infeksiyonunun teşhisi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Tablo 3’de Hp infeksiyonunda kullanılan tanı yöntemleri karşılaştırılmıştır. En güvenilir yöntem kültür olmakla beraber, dezavantajı sensitivitesinin düşük olmasıdır.

Histolojik yöntem, hem Hp hem de gastritin tanısında altın standarttır. Serolojik yöntemler toplu tarama ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır. Biyopsi örneğinde gram boyama ve CLO test en pratik ve ucuz yöntemdir. Pratik çalışmalarda bu iki yöntem beraberce kullanılabilir (6).

Yöntem	Sensitivite	Spesifite	Sürat	Fiyat
Kültür	% 68	% 100	Günler	+
Histoloji	% 98	% 95	Günler	+
Seroloji	% 85-95	% 95	Günler	++
Nefes testi	% 70-80	% 70-80	Günler	+++
Üreaz testi	% 80-100	% 95	Saatler	+

Tablo 3: Hp tanı yöntemlerinin karşılaştırılması

B) H.PYLORI VE GASTRİTİS:

Hp infeksiyonu, daha çok ve daha şiddetli olarak antrumda görülmektedir ve bunun nedeni de Hp'nin önce antrumda kolonizasyon göstermesidir. Zamanla infeksiyon proksimale ilerlemekte ve kronik pangastrit yapabilmektedir (5).

Hp toksinleri, iltihabi reaksiyon, H⁺ iyonları veya amonyak ile mukozal defans zayıflamakta, ya da Hp tarafından yapılan fosfolipaz A2 lipolitik enzimi, ülser oluşumunda etkili olmaktadır. Gastrik mukozada koloni oluşturan bakteri, konakta spesifik humoral immün reaksiyon meydana getirmekte ve kolonizasyon en çok duodenal ülser ve aktif kronik gastritte görülmektedir. Zamanla gastrik glandüler atrofi ve intestinal metaplazi gelişmekte ve metaplazi, özellikle küçük kurvaturda izlenmektedir. Atrofi ve metaplazik değişiklikler gittikçe genişleyip asit yapan mukozada azalmaya, alkalın mukozada artışa neden olmaktadır (5).

Histopatolojik düzeyde, Hp ile oluşturulan tablo, aktif kronik gastrit şeklindedir. Önce kolonizasyon bölgesinde, epitelde düzensizlik, kabalaşma, yüzey epitel hücresi apikalinde müsin kısmında kayıp ve parçalanma olmaktadır. Bu hücreler çoğu zaman dejenerasyon belirtilerinden piknoz göstermekte ve sonunda ölmektedir. Böylece odaksal mikroerozyon ve yüzeyel ülserler gelişmektedir. Hp, erozyona uğramış alanda veya ülserin nekrotik bölgesinde kolonizasyon göstermemektedir. Buradaki iltihabi reaksiyon nötrofil lökosit, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır. İntraepitelyal nötrofil infiltrasyonu sık görülmektedir. Apikal mukus kaybı, epitelyal oyuk ve mikroerozyon, Hp kolonizasyonu için spesifiktir. Bu sahalar direkt sitopatolojik etki yerleridir. Başka yerlerde gerçekleşen gastritte epitelyal oyuk (pit) oluşmamaktadır. Hücrenin apikal mukus kısmının kaybında, belki Hp².

nin lipolitik, proteolitik enzimleri, belki de üreaz enzimi önemli role sahiptir (5).

Hp'ye bağlı akut infeksiyon, bakterinin alınmasından bir hafta sonra mide asit sekresyonunda azalma, epitelde dejenerasyon ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Semptomlar üçüncü ayda kaybolur. Hastaların bir kısmında asit salgısı azalırken, bir kısmında ise asit salgısı artar. Kanda serolojik yanıt görülür, lenfoplazmositer bir infiltrasyon gelişerek kronik aktif gastrit tablosu oluşur. Zamanla korpus ve antrumdaki özel glandların kaybolması ile kronik atrofik gastrit gelişir. Kronik atrofik gastrit üç tiptir;

- 1- **Tip A** (korpusta otoimmün gastrit),
- 2- **Tip B** (antrumda gastrit): Etiyolojisinden % 95 Hp sorumludur,
- 3- **Tip AB** (hem antrum hem korpusta pangastrit) (6).

Hp öncelikli olarak antrumda yerleşir, Tip B veya Tip AB gastrit tablosuna neden olur. Gastrik asit sekresyonu Hp'nin tuttuğu bölgeye göre değişir. Antral tutulumunda, gastrin salgısının artması ile asit sekresyonu artmakta ve duodenal ülser için risk faktörü olmaktadır. Hp'nin korpusa yerleşmesi durumunda ise, paryetal hücrelerin tahrip olması ile asit salgısı azalır. Hp eradikasyonu sonrası asit salınımı farklı oranlarda artış gösterebilir. Hp'nin korpusu tuttuğu tipte, gastrik atrofi gelişmesi ile beraber Hp yoğunluğunda da azalma gözlenir ve bu durum artmış gastrik kanser insidansı ile beraberdir (5). Hp mevcudiyetinde proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisinin uzun süre uygulanması, PPI'nin asit supresyon etkilerinin artmasına ve atrofik gastritin oluşmasına zemin hazırlayabilir (9).

Yapılan çalışmalarda, antral biyopsilerde intestinal metaplazi sıklığı, Hp pozitif hastalarda negatif olanlara göre daha fazla bulunmuştur (% 33.9'a

karşı % 15.2). Bu da, intestinal metaplazi gelişiminde Hp'nin önemli rol oynadığını düşündürmektedir (10).

İntestinal metaplazinin (İM) 3 tipi vardır;

a- **Tip 1 İM:** En sık görülen tiptir. Mide epitel hücrelerinin yerini absorptif hücreler, Paneth hücreleri ve goblet hücreleri almıştır.

b- **Tip 2 İM:** Goblet hücreleri, gastrik tip mün hücreleri arasına dağılmıştır.

c- **Tip 3 İM:** En az görülen tiptir. Goblet hücreleri siyalomünin yerine sülfomünin içerir.

Tip 1 ve Tip 2 İM'nin gastrik benign ve malign hastalıklarla anlamlı ilişkisi saptanmamasına rağmen, Tip 3 İM'nin intestinal tip kanser ile anlamlı ilişkisi bulunmaktadır. Bu da, Tip 3 İM'nin intestinal tip gastrik kanserin patogeneğinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (11).

Atrofik gastrit ve intestinal metaplazide, gastrik antrum ve insisurada Hp sık görülmektedir. Gastrik insisuradaki antralizasyon, Hp'li hastalarda sık gelişir ve bu olay, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi için artmış bir risk ile ilişkilidir (12).

C) H.PYLORI VE MİDE KANSERİ :

Hp infeksiyonu ile gastrik kanser ilişkisinde yoğunlaşan araştırmalar üç temel konu üzerinde devam etmektedir;

- 1- Epidemiyolojik çalışmalar,
- 2- Morfolojik özellikler (gastrit-prekanseroz aşama- kanser),
- 3- Kanser gelişiminde moleküler mekanizmalar.

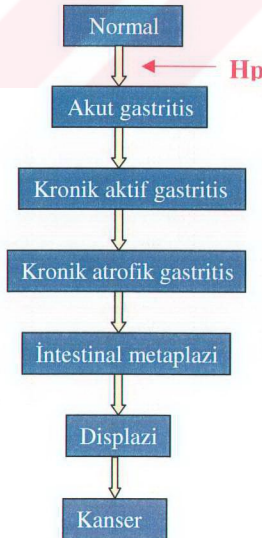
Hp infeksiyonu gastrik kanser için bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalarda, infekte kişilerin infekte olmayanlara göre 3-6 kat daha fazla riske sahip oldukları gösterilmiştir (13). Daha da önemlisi, gastrik kanser geli-

şenlerde Hp infeksiyonu en az bir dekad önce saptanmıştır. Bu durum Hp'nin gastrik kanser gelişimi için sadece rölatif bir risk faktörü olmadığını, aynı zamanda karsinogenezise öncülük ettiğini göstermektedir. Hp infeksiyonuna maruz kalma süresi ya da infeksiyonun başlangıç yılı ile riskin büyüklüğü arasında korelasyon vardır (2).

Gastrik kanser için, Hp infeksiyonu dışında pek çok çevresel faktör (diyet, sigara, alkol, mesleki etkenler vs.) söz konusu olabilir. Özellikle diyetle aşırı tuz tüketiminin, Hp infeksiyonu ile birlikte bulunduğu zaman riski artırıcı bir kofaktör olarak rol oynayacağı belirtilmektedir (12,14,15).

Mide kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümler içinde önemli bir yüzdeye sahiptir. Bunlardan adenokanser, mide malignitelerinin % 90'nını kapsar ve 2 tiptir : 1-İntestinal tip 2- Diffüz tip.

Correa ve arkadaşlarının intestinal tip mide kanseri için önerdikleri hipotez aşağıdadır (16):



Helicobacter pylori infeksiyonunun karsinogenezisteki rolü:

Hp'nin karsinogenezisteki rolünü açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür:

a) Nötrofil aktivasyonu: CD11a/CD18 ve CD 11b/CD18 nötrofiller Hp infeksiyonu ile indüklenmektedir. Bu nötrofiller, interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ile iletişim kurarlar. Hp infeksiyonu sonuçta, infeksiyon bölgesine nötrofillerin göçüne ve yüzey epiteline adezyonlarına neden olur. Toplanan nötrofiller daha sonra süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen metabolitleri salgılar. Bunlar da DNA hasarına neden olarak mutasyon ve malign transformasyona yol açabilir (17).

b) Hipoklorhidria ve askorbik asit: Hp infeksiyonunda çoğunlukla asit miktarının arttığı, eradikasyon sonrası bunun normale döndüğü, az bir grupta ise infeksiyona cevap olarak kuvvetli bir asit supresyonu olduğu ve eradikasyon tedavisi sonrası normale döndüğü tespit edilmiştir. Bu son grupta ilave olan hipoasidite ve prekanseröz lezyonlar, gastrik atrofi ve kanser gelişimi için uygun zemin teşkil edebilir. Hp infeksiyonu sonucunda neden farklı asit cevapları olduğu tam bilinmemektedir (18,19).

Atrofik gastrit'ten metaplaziye doğru, karsinogenezis zincirinde asit salgılayan paryetal hücrelerin kaybı, gastrik pH'nın artmasına neden olur. Nitratı tüketen bakteriler midede çoğalır ve yüksek pH'da nitrit meydana getirilir. Askorbik asit bu reaksiyonları bloke edebilir (16).

Aşağıdaki gözlemler, mide kanserinin patogenezinde askorbik asitin eksikliğinin rolünü desteklemektedir:

- 1- Askorbik asitin mide suyundaki seviyesi, kronik gastrit, artmış gastrik pH ve Hp infeksiyonunda belirgin şekilde azalmıştır. Bu, kronik gastritten dolayı askorbik asitin bozulmuş sekresyonuna bağlı olabilir (20).
- 2- İntestinal metaplazili hastaların, kontrollerle karşılaştırıldıkları zaman daha düşük serum askorbik asit seviyesine sahip oldukları saptanmıştır.
- 3- Olgu kontrollü çalışmalarda, askorbik asit alımının mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (21).

c) Apoptozis ve Hiperproliferasyon: Bu iki süreç, karsinogenezi-
te önemlidir. Şiddetli DNA hasarını takiben mutasyona uğramış DNA repli-
kasyonundan korunmak için, apoptozis bir koruyucu mekanizma olarak mey-
dana gelir. Destruksiyonla ve glandların kaybı ile meydana gelen atrofik
gastrit, apoptozisle açıklanabilir. Bu hipotez, Hp ile infekte kişilerdeki antral
apoptozis artışının, Hp eradikasyon tedavisini takiben normal bulunması ile
desteklenmiştir (22). Hp'nin başlattığı apoptozisin mekanizması açık değil-
dir. Bir çalışmada, organizmanın hem direkt, hem de indirekt mekanizmalar la
apoptozise neden olduğu öne sürülmüştür. Hp'nin, proinflamatuvar uyarılar
(ör: TNF- α) ile başlatılan apoptozis için epitelyal hücreleri hassas hale getir-
diği düşünülmektedir (23).

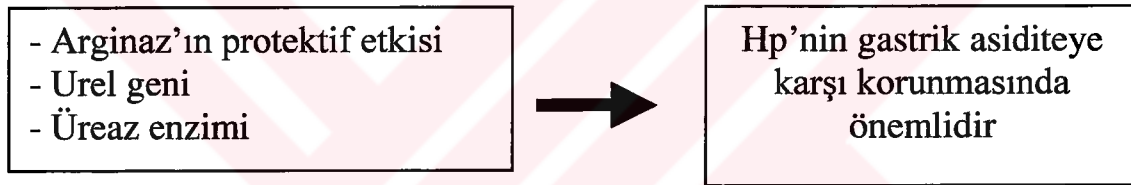
Çoğalan hücreler, apoptozise dirençli olabilir. Hücre gelişimi ve ölüm
arasındaki bu dengenin bozulması, hiperproliferasyon ve neoplazi gelişmesine
neden olmaktadır. Antiapoptozis proteini olan Bcl-2'nin de gastrik displazi
durumunda miktarının artmış olması, bunun bir kanıtıdır (24).

d) İnterlökin-1 β : Bu doku faktörü, mide kanseri patogenezi-
nde önemli olabilir. Bir çalışmada, 393 mide kanserli hasta ve 430 kontrol grubu üze-
rinde İnterlökin-1 β polimorfizmleri karşılaştırılmış, iki spesifik polimorfizm

düşük asit sekresyonu ve gastrik atrofi ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar, Hp'ye bağlı mide kanserinin %38'inin bu alellerin varlığına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. İnterlökin-1 β mide asit sekresyonunun potent bir inhibitörüdür ve Hp varlığı miktarını artırmaktadır (25).

e) EGF(Epidermal Growth Faktör): Hp ile infekte hastalarda potent epitelial mitojen ve onkoprotein olan EGF'nin mukozal seviyesi ile onun reseptörünün (EGFR) kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiştir (14,15).

f) Hp genomundaki kodlanmış proteinler: Son bir iki yıl içinde Hp genomundaki proteinler belirlenmiş ve bu yönde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.



Bab A2 genotipi: Blood-group-antijen-binding adhesion (Bab A) duodenal ülserlilerde ve distal adenokarsinomlarda (özellikle Alman popülasyonunda) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Fladoxin (Fld A): MALT lenfomalı hastalarda daha yaygın ve yüksek olarak bulunmuştur.

Protein C (PC): Bu yol inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde rol oynayan faktörlerden biridir. Hp gastritli hastalarda aktive PC (APC) seviyesi azalmakta APC-PC inhibitör (PCI) kompleksi artmaktadır. APC'nin TNF α sekresyonu üzerindeki inhibitör aktivitesi, Hp gastritindeki mukozal hasarı önlemektedir (26).

Cag A ve Cag-PAI (Cag- associated patogenicity island): Hp'deki Cag A ve Cag-PAI'nın mevcudiyeti hastalığın virülans ve şiddetini artırmasına rağmen ilgili moleküler mekanizmalar son zamanlarda anlaşılmaya başlanmıştır. Homoloji araştırmalarında Cag PAI'nın, Hp spesifik Tip 4 sekresyon sistemini kodladığı anlaşılmıştır. Bu durum, konakçı hücresi içine bakteriyel efektör moleküllerin enjekte edilmesini sağlamaktadır. Neticede, konakçı hücre metabolizmasındaki değişiklikleri takiben proto-onkogenlerin ekspresyonu artmaktadır (27).

Hp infeksiyonlu hastalarda ras p21 protein ve p53 gen ekspresyonu belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu ise, gastrik karsinogenezi stimüle etmektedir (28).

Günümüzde, Hp kronik gastritin esas sebebidir ve gastrik karsinogenezdeki muhtemel major tetikleyicidir. Yaygın atrofi-metaplazili ortamda Hp kolonizasyonu azalır; bu da Hp antikor cevabını azaltır. Hp antikor cevabı zayıf olan özellikle yaşlı hastalarda, gastrik kanser riski artmaktadır. Gastrik kanserli hastalarda intestinal metaplazi peptik ülserlilere göre daha sıktır. Yapılan bir çalışmada, antrum ve korpustaki intestinal metaplazi ile birleşmiş korpus predominant inflamasyon, her iki tip gastrik kanser ile pozitif ilişkili bulunmuştur (29).

D) H. PYLORI TEDAVİSİ:

Hp infeksiyonunun ortadan kaldırılması ile, kronik atrofik gastritte klinik ve histopatolojik iyileşme gözlenmektedir. Duodenal ülserlilerde iyileşme süresi kısalmakta ve nüks oranı azalmaktadır. Klasik ülser tedavilerinden sonra ilk 2 senede % 85 oranında görülen nüks, Hp eradikasyonu ile % 0-20'lere inmektedir. Tedavi ile benzer etkinin mide ülserinde de görüldüğü, hatta lenfomalı olgularda remisyon olduğu iddia edilmektedir (6).

Hp tedavisinde kullanılan çoğu ilaç bakteriyi geçici olarak baskılamakta (supresyon), uzun süreli bir etki (eradikasyon) sağlayamamaktadır. Tedavi bittikten 1 ay sonra (eradikasyon), en az 3 yöntemle infeksiyonun yokluğunun kesinleşmesi durumunda, reenfeksiyon riski senelerce çok az (% 1) olmaktadır. İn vitro çalışmalarda klasik ülser tedavisinde kullanılan antiasit ve anti-sekretuar ilaçların Hp'ye etkisi bulunmamakta, in vivo kullanımlarda ise plaseboya benzer supresyon yapmakta, eradikasyon gerçekleşmemektedir.

Sadece omeprazol ve lansoprazol in vitro ve in vivo olarak bakteriyi geçici olarak suprese etmektedir. Bu etki, antibakteriyel özellikten ziyade asit inhibisyonu ve kombine ajanın anasit ortamda stabilitesinin artması ile açıklanmaktadır. Nitekim, antibiyotiklerin omeprazolle birlikte verilmesi durumunda eradikasyon daha yüksek bulunmaktadır. Yüksek doz ranitidinin de benzer etki yaptığı belirtilmektedir. Günümüzde Hp tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar, proton pompa inhibitörlerinin yanı sıra, bizmut tuzları ve antibiyotiklerdir.

Bir çok antibiyotik in vitro ortamda bakteriyi en küçük miktarda (Minimal İnhibitör Konsantrasyon "MİC") suprese ettiği halde, tedavide tam bir eradikasyon sağlanamamaktadır. Bu durum;

- İlaçların mukozada yeterli yoğunlukta toplanmamaları ve sekrete edilmemeleri,
- Değişik pH'larda özellikle asit ortamda stabilitenin sağlanamaması,
- Midenin boşalması ile ilaçların midede kalış süresinin kısalığı,
- Mukusun lümen ve epitel tarafındaki pH farklılıkları,
- Bakterinin mukusun derin tabakalarına yerleşmesi,
- Bakterinin katalaz aktivitesi ve rezistan suşların bulunması ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Etkin bir eradikasyon için, in vitro çalışmalarda supresyon yapan ajanlardan üst gastrointestinal sistem (GİS) mukozasından sekrete edilen ve her ortamda stabil olanların sık aralıklarla verilmesi önerilmektedir (6).

Bizmut tuzları, metronidazol, amoksisilin, tetrasiklin, klaritromisin ve eritromisin gibi potent ilaçların tek olarak kullanımlarında eradikasyon oranı % 30'lar civarında olmaktadır. Özellikle bizmut tuzları ve omeprazolün etkin antibiyotiklerle kombine edildiği ikili tedavilerde ise oran % 40-80 arasında değişmektedir. Metronidazol'e hassasiyete göre bizmut-metronidazol kombinasyonu ile % 14-80 arasında eradikasyon bildirilmektedir. Omeprazolün klaritromisin veya tetrasiklinle kombinasyonu amoksisiline oranla daha etkili görülmektedir. İkili tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda 3'lü, seyrek olarak ta 4'lü kürler uygulanmaktadır (6).

1-Bizmut Tuzları:

Bu preparatlar yaklaşık 200 yıldır çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıklarında kullanılmaktadır. Önceleri etkilerinin sadece mukozal proteinlere olan affiniteleri nedeniyle, oluşan polimer-glikoprotein kompleksinin ülserli dokuyu kapayarak asit pepsin aktivitesine karşı koruma ile sınırlı olduğu sanılırdı. Son yıllarda ise, prostaglandin sentezi ve bikarbonat sekresyonunu artırmalarının yanısıra, antibakteriyel oldukları da anlaşılmıştır. Elektron mikroskopi çalışmalarda bizmutun mukusta bulunan Hp'nin hücre zarının iç ve dış yüzünde toplanarak mukustan ayrılmasına ve lizisine neden olduğu gösterilmiştir (5,6).

2-Geniş spektrumlu penisilin türevleri (Amoksisilin,Ampisillin):

Penisilin türevleri asit stabil olmaları nedeniyle aç karnına iyi absorbe olurlar ve 6 saat içinde böbrekten atılırlar. İn vitro olarak çok etkin bulunmalarına karşın in vivo etkileri beklenen düzeyde olmamaktadır. Amoksisilinin,

ampisiline oranla 2 misli fazla kan konsantrasyonu sağladığı belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda % 90 gibi supresyon belirtiliyorsa da, ilk ay içinde % 100 relaps gözlenmektedir. Günde 1.5-2 gr olarak kullanımlarda eradikasyon genellikle % 20'yi geçmemektedir. Penisilin türevlerinin dozunun artırılması da, Hp tedavisinde anlamlı olmamaktadır. Yüksek dozlarda bile tek olarak kullanıldığında etkinliği az olan amoksisilin, proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri, bizmut tuzları ile kullanıldığında eradikasyon oranı % 80-90'lara ulaşmaktadır. Bu durum nötr ortamda penisilin türevlerinin mukozaya daha çok penetre olması ile açıklanmaktadır (5,6).

3-Nitrofuran Türevleri (Furazolidon, Nitrofurantoin):

Daha çok üriner sistem infeksiyonlarında, bazende gastroenteritlerde kullanılan bu ilaçların anti-ülser etkilerinden Hp infeksiyonu tanınmadan önce de bahsedilmekteydi. Antiseptik ajan olarak tanımlanan bu grup ilaçlar yüksek konsantrasyonda özellikle gram pozitif ve negatif bakterilere bakteriyostatik ve bakterisid etki gösterirler. İn vitro çalışmalarda, Hp'yi suprese eden nitrofuranların in vivo olarak 70 mg dozda bir hafta süre ile kullanıldıklarında etkili oldukları, solunum testleri ile gösterilmiştir. Ancak bu ilaçlarla yapılan çalışmalarda düşük supresyon oranları elde edilmiştir (5,6).

4-Tetrasiklinler (Doksisiklin, Tetrasiklin):

Yarım asırdır tıpta kullanılan tetrasiklinler her türlü pH'da etkili, asit ortamda stabil, bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Mide ve ince bağırsaklardan her kişide farklı oranlarda absorbe olurlar. Karaciğerde metabolize olduktan sonra safra ve idrarla atılırlar. Tek başlarına kullanıldıklarında Hp'yi uzun süre suprese ettikleri, ancak % 6-30 oranında yetersiz bir eradikasyon sağladıkları belirtilmektedir. Bu nedenle Hp eradikasyonunda tek olarak kullanılması ancak diğer ilaçların kullanılmadığı durumlarda söz konusu olmaktadır.

Tetrasiklinler, bizmut ve metronidazol ile birlikte iki hafta verildiğinde % 90-93 oranında eradikasyon sağlanmaktadır. Tedaviden sonra H2 reseptör antagonistlerine idame dozunda devam edildiğinde, ilk senede nüks oranının % 1' lere indiği ileri sürülmektedir (5,6).

5-Nitrosaminler (Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol):

Bu grup ilaçlar 30-35 yıldır amip, giardia, trikomonas gibi paraziter ve anaerob bakteriyel infeksiyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların Gİ kanaldan emilimi oldukça iyidir. Yapılarında bulunan nitros (NO₂) grubunun redüksiyonu sonucu oluşan metabolitler, bakterinin DNA'sını bozarak bakterisid etki gösterirler. Hp infeksiyonunda daha çok metronidazol ve tinidazol kullanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde Hp türlerinin %75'i bu grup ilaçlara hassas bulunmaktadır. Paraziter infeksiyonun fazla olduğu gelişmiş ülkelerde ise, bu ajanların sık kullanımı sonucu rezistans söz konusu olmaktadır. Nitrosaminlerin bir diğer antibakteriyel ilaçla kullanılması ile rezistans gelişiminin azaldığı belirtilmektedir (Bizmut, penisilin türevleri gibi) (5,6).

6-Makrolid ve Linkosaminler (Eritromisin, Klaritromisin, Roksitromisin):

Bu grup antibiyotikler, özellikle penisilin ve terasiklinlere dirençli gram pozitif ve negatif mikroorganizmalara etkilidir. Bakterilerin protein sentezini bozarak, konsantrasyonuna göre bakteristatik ve bakterisid etki gösterirler. Klaritromisin, aside dayanıklı ve yarı ömrü uzun olması nedeniyle eritromisine tercih edilir. İn vitro çalışmalarda MIC değeri oldukça düşüktür. Gastrik mukozadaki konsantrasyonu oldukça fazla bulunur. Hem kendisi, hem de metabolitleri Hp'ye karşı etkilidir. Tek olarak kullanıldığında bile % 40-60

civarında yüksek eradikasyon sağlar. Omeprazolle kullanıldığında bu oran % 80'lere kadar yükselmektedir (5,6).

7-Kinolonlar ve Florokinolonlar (Siprofloksasin, Ofloksasin, Norfloksasin):

Daha çok üriner sistem ve GİS infeksiyonlarında kullanılan yeni kuşak kinolonlar, bakteri DNA zincirinde bulunan topoizomeraz enzimini etkileyerek bakterisid etki gösterirler. Tek kullanıldıklarında % 10 oranında efektif tirlir. Bu gruptaki ilaçların hepsine kolayca rezistans geliştiği için monoterapi kullanılmazlar. Ancak, tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda 3'lü kombinasyonlarda denenebilir. Ofloksasinin ranitidinle kombinasyonu ile eradikasyona etkili olmasa bile ülser iyileşmesinin hızlandırdığı bildirilmektedir (5,6).

8-Asit baskılayıcı ajanlar :

Gastriti olan hastalara verildiğinde anti asitlerin etkisi sınırlı olabilir. Bazı çalışmalar Hp yoğunluklarında azalma göstermektedir; ancak herkes aynı fikirde değildir. Genel olarak asit süpresanlar tek başlarına kullanıldıklarında hastalarda Hp üzerine sadece hafif bir etki göstermektedir. H2 reseptör antagonistleri etkisiz görülmektedir, fakat omeprazol ve lansoprazol'ün bir miktar etkisi olabilir. Laboratuvar kültürlerinde omeprazolün düşük dozlarda in vitro etkisi kesinlikle vardır. Hatta lansoprazol ve aktif parçalanma ürünlerinin etkisi daha da fazladır. Hp infeksiyonuna karşı lansoprazol kullanımına dair yayınlar giderek artmaktadır. Halen ikili ve üçlü tedavi kombinasyonlarında omeprazol kadar etkili görülmektedir. Hastalarda omeprazolün yalnız kullanımı, özellikle antrumda bakterinin büyümesini baskılayarak etkili görünmektedir. Ancak, başka yerlerdeki organizmalara, özellikle mide fundusundakilere etkisizdir (30).

EHPSTG (European Helicobacter Pylori Study Group)'u, ideal Hp eradikasyon tedavi rejimini Őu Şekilde tanımlamaktadır;

- Basit, iyi tolere edilebilecek, uygulaması kolay ve ucuz olmalı,
- İlk seçenek 3'lü kombinasyon tedavisi olmalı ve bu kombinasyon tedavisi; PPI veya Ranitidin bizmut sitrat + Klaritromisin + Amoksisilin veya Metronidazol kombinasyonundan oluŐmalđ,
- İlk seçenek tedavinin başarısız olması durumunda kullanılacak tedavi rejimi 4'lü kombinasyon tedavisi olmalı ve bu kombinasyon tedavisi; PPI + Bizmut + Metronidazol + Tetrasiklin kombinasyonundan oluŐmalı.

Grubun ilk seçenek tedavide önerdiĐi ilaçlar dozları ile birlikte Őu Őekildedir; PPI günde 2 kez + Klaritromisin 500mg günde 2 kez + Amoksisilin 1000mg günde 2 kez. Tedavi minimum 7 gún süre ile verilmelidir (31).

HASTALAR VE YÖNTEM

A- Hasta Seçimi: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine dispeptik yakınmalarla başvuran, ilk endoskopik biyopsisinin histopatolojik incelemesinde mide antrumunda intestinal metaplazi tespit edilen, kronik atrofik gastritli, 18 yaş ve üstü hastalar alındı. Çalışmaya alınmama kriterleri: Protokole uymayanlar, gastrik ülseri olanlar, gastrik kanser tanısı olanlar, mide operasyonu hikayesi olanlar, daha önce eradikasyon tedavisi ve/veya uzun süreli proton pompa inhibitörü tedavisi alanlar.

B- Çalışma Düzeni: Protokol, A.Ü. Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Birinci adım olarak, ilk endoskopilerinde, Hp için pre-plorik antrumdan 2adet, ayrıca İM için özellikle şüpheli alanlardan olmak üzere antrumdan multipl biopsiler alınarak biyopsilerinde antral intestinal metaplazi tespit edilen hastaların Hp pozitif ve negatif grupları kendi aralarında Sydney klasifikasyonuna göre karşılaştırıldı. İkinci adım olarak, Hp pozitif olanlara omeprazol 2x20mg, klaritromisin 2x500mg, amoksisilin 2x1gr 14 gün süreyle verildi. Bu hastalardan 6 ay sonra endoskopik kontrol biyopsileri alınarak, histopatolojik inceleme yapıldı ve Hp pozitif grup, tedavi öncesi ve sonrası yine Sydney sistemine göre karşılaştırıldı. Mide biyopsileri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda değerlendirildi.

C- Skorlamalar: Skorlamada Sydney klasifikasyonu kullanıldı (32);

1-Kronik iltihap: Lamina propria'da plazma hücresi ve lenfosit artışı (Hafif, orta, şiddetli);

2-Aktivite: Lamina propria, kript veya yüzey epitelinin nötrofil ile infiltrasyonu

(Hafif: Kript veya yüzey epitelinin 1/3'den azında infiltrasyon,

Orta: Kript veya yüzey epitelinin 1/3-2/3'ünde infiltrasyon,

Şiddetli: Kript veya yüzey epitelinin 2/3'den fazlasında infiltrasyon vardır);

3-Atrofi: Korpus ve antrumdaki özel glandların kaybolması (Hafif, orta, şiddetli);

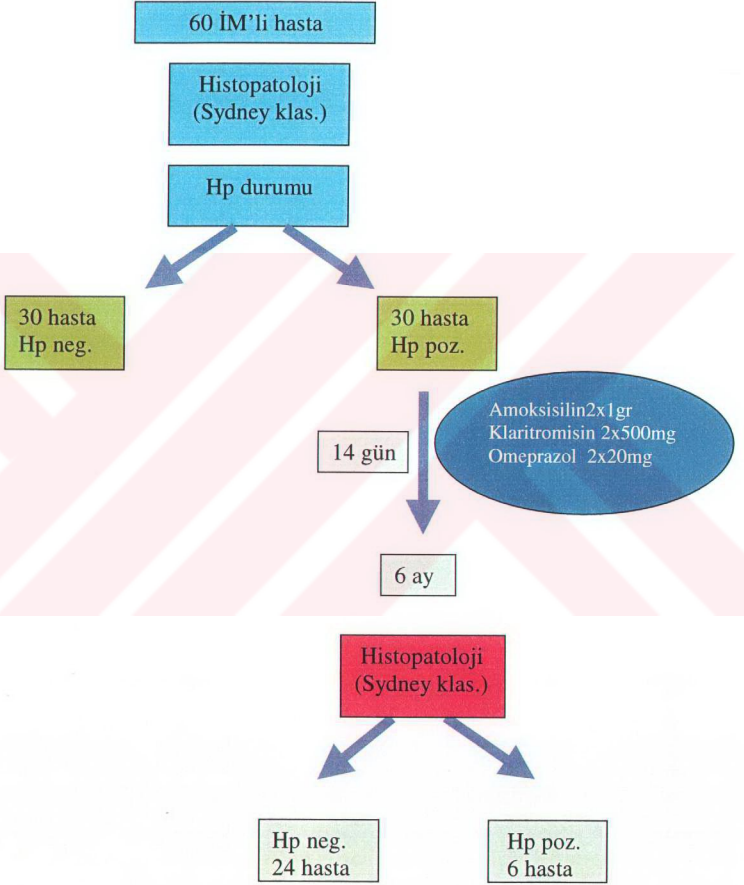
4-İntestinal Metaplazi:

(Hafif: Mukozanın 1/3'den azı tutulmuş,

Orta: Mukozanın 1/3-2/3'ü tutulmuş,

Şiddetli: Mukozanın 2/3'den fazlası tutulmuştur);

D-İstatistik: Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi Hp negatif ve pozitif grupların karşılaştırılması Bağımsız T testi ve Chi-Square testi ile yapıldı. Hp pozitif grupta eradikasyon öncesi ve sonrası karşılaştırma ise Wilcoxon işaret testi ile yapıldı. Eradike olan ve olmayan grup ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. P< 0.05 anlamlı kabul edildi.



Tablo 4: Çalışmanın akışı tabloda gösterilmiştir.

BULGULAR

Toplam 60 antral intestinal metaplazili hasta Hp negatif ve pozitif olmalarına bakılarak 2 gruba ayrıldı. Bu ayırmada belirleyici sadece Hp durumu olduğundan, Hp pozitif ve negatif hastalar kendi aralarında yaş, cins ve Sydney klasifikasyonuna göre karşılaştırıldı (Tablo 5).

	Hp negatif (n=30)	Hp pozitif (n=30)	P
Ortalama yaş (yıl)	56,9 ±2.1	59.2 ± 2.0	0.45
Cinsiyet(K/E) (%)	14/16 (46.7/53.3)	10/20 (33.3/66.7)	0.29
Atrofi (%)			0.11
0	1 (3.3)	0 (0.0)	
1	9 (30)	5 (16.7)	
2	17 (56.7)	15 (50)	
3	3 (10)	10 (33.3)	
İM (%)			0.236
0	0 (0.0)	0 (0.0)	
1	9 (30)	15 (50)	
2	16 (53.3)	10 (33.3)	
3	5 (16.7)	5 (16.7)	
İltihap (%)			<0.001
0	3 (10)	0 (0.0)	
1	16 (53.3)	4 (13.3)	
2	11 (36.7)	21 (70)	
3	0 (0.0)	5 (16.7)	
Aktivite (%)			<0.001
0	15 (50)	0 (0.0)	
1	7 (23.3)	4 (13.3)	
2	5 (16.7)	17 (56.7)	
3	3 (10)	9 (30)	

0:yok 1:hafif 2:orta 3:şiddetli

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri ve patolojik skor değerlendirilmesi

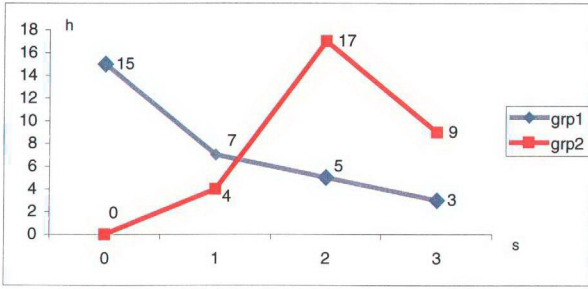
Ortalama yaş Hp negatif grupta 56.9 ± 2.1 , Hp pozitif grupta ise 59.2 ± 2.0 olarak tespit edildi. Ortalama yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.45$).

Hp negatif grupta hastaların % 46.7'si kadın, % 53.3'ü erkek iken, Hp pozitif grupta bu oran % 33.3 ve % 66.7 bulundu. Bu iki grup arasında cinsiyet açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=0.29$).

Hp negatif grupta sadece 3 (%10) hastada şiddetli atrofi varken, Hp pozitif grupta 10 (% 33.3) hastada şiddetli atrofi saptandı. Şiddetli intestinal metaplazi ise her iki grupta benzer oranda bulundu. Bu iki grup, intestinal metaplazi ve atrofi açısından karşılaştırıldığında ise, yine anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.23$ ve 0.11).

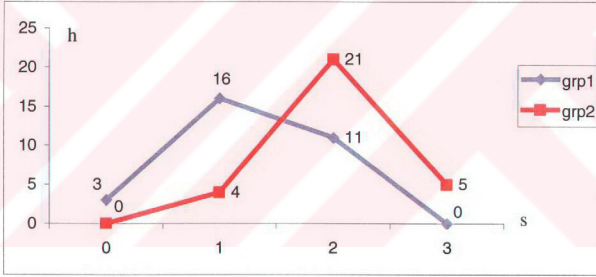
Hp negatif grubun yarısında aktivite saptanmazken, Hp pozitif grupta tüm hastalarda aktivite saptandı. Yine Hp pozitif grupta hastaların % 90'ına yakını şiddetli ve orta derecede aktiviteye sahipti; Hp negatif grupta ise bu oran % 25 civarında bulundu. Yine iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında aktivite, Hp negatif grupta anlamlı olarak az saptandı ($p<0.001$) (Şekil 1).

İltihap açısından değerlendirildiğinde, Hp negatif grupta 3 (%10) hastada hiç iltihap bulunmazken, Hp pozitif grupta iltihap olmayan hasta yoktu. Yine şiddetli iltihaba Hp negatif grupta rastlanmazken, Hp pozitif grupta hastaların 5'inde (% 16.7) şiddetli inflamasyon saptandı. Hp negatif grupta genelde hafif derecede iltihap varken, Hp pozitif grupta daha çok orta derecede iltihap görüldü. Bu iki grup karşılaştırıldığında iltihap, Hp negatif grupta anlamlı olarak az bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 2).



grp1:Hp neg, grp2 : Hp poz., h:hasta sayısı, s:aktivite skoru

Şekil 1:Hp pozitif ve negatif grubun aktivite skoru açısından karşılaştırılması



grp1:Hp neg, grp2 : Hp poz., h:hasta sayısı, s: iltihap skoru

Şekil 2:Hp pozitif ve negatif grubun iltihap skoru açısından karşılaştırılması

Tezin ikinci aşaması olarak, Hp pozitif 30 hastaya 14 gün eradikasyon tedavisi verildikten 6 ay sonra yapılan rebiyopsilerin değerlendirilmesinde, hastaların 24'ünde eradikasyon sağlandığı, buna karşın 6 hastada tedavinin başarısız olduğu saptandı. Eradike olan 24 hastanın başlangıçtaki ve eradikasyon sonrası antrum biyopsileri yine histopatolojik olarak değerlendirildi ve karşılaştırıldı (Tablo 6).

Eradikasyon Sonrası Değişiklikler (n=24)

	<u>Artma</u>	<u>Azalma (p)</u>	<u>Değişiklik yok</u>
Atrofi	3	11 (<0.05)	10
İM	4	13(<0.01)	7
İltihap	0	17(<0.001)	7
Aktivite	0	24(<0.001)	0

Tablo 6: Eradikasyon sonrası histopatolojik değerlendirme ve karşılaştırma

Eradikasyon sonrası atrofi, 3 hastada artarken 11 hastada azalmış, 10 hastada ise değişmemiş bulundu. Atrofi düzeyindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

İntestinal metaplazide de benzer sonuçlar bulundu; 4 hastada intestinal metaplazi skoru artarken, 13 hastada azalmış, 7 hastada ise değişmemiş olduğu görüldü. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Eradikasyon sağlanan hastaların hiçbirinde iltihap artışı görülmeydi; 17 hastada azalmış 7 hastada ise değişmemiş olarak saptandı. Tedavi sonrası olan bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Aktivite, eradike olan 24 hastanın hepsinde azalmış olarak bulundu. Aktivite skoru artan veya değişmeyen hasta saptanmadı. Bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Eradike olmayan 6 hastanın 4'ünde atrofi ve intestinal metaplazi değişmezken, 2 hastada bunların skoru artmış bulundu. Yine eradike olmayan grupta iltihap, 3 hastada değişmezken, 3 hastada azalmış olarak bulundu. Aktivite ise 1 hastada artmış, 2 hastada azalmış, 3 hastada ise değişmemiş olarak saptandı.

Hp eradikasyonu başarısız olan 6 hastanın 4'ünde Hp skoru aynı iken, 2 hastada artmış bulundu.

TARTIŞMA

Bu çalışma, Hp infeksiyonu pozitif olan intestinal metaplazili hastalarda, negatif olanlara göre iltihap ve aktivite artışının daha fazla olduğunu, ayrıca Hp pozitif grubun eradikasyon sonrası tedavi öncesine göre anlamlı histopatolojik düzelme gösterdiğini ortaya koymuştur. Sonuçlar, Hp eradikasyonunun mide kanserinin önlenmesindeki rolünü açıklayan çalışmaları desteklemektedir.

Bakterinin bulunmasından günümüze kadar geçen yirmi yılı aşkın süre içinde, önceleri oportünistik kommensal bir mikroorganizma olup olmadığı tartışmaları yapılmışsa da, bugün için otoimmün ve spesifik gastrit tipleri ile non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara bağlı ülserler bir kenara bırakılacak olursa, gastrit ve ülserin nedeni olduğu kabul edilmektedir. Hatta 'Hp yoksa gastrit yok; gastrit yoksa ülser yoktur' görüşünde olan araştırmacılar vardır (33).

Hp ile kronik gastrit oluştuğunu gösteren bir takım deliller saptanmıştır. Şöyle ki; kronik non-spesifik olguların büyük kısmında Hp izlenirken, spesifik gastrit tiplerinde bakteri yoktur; diğer bir deyişle, gastrite sekonder kolonizasyon olmaz. Hp'yi alanlarda klinik ve histolojik gastrit gelişir. Hp'ye karşı lokal ve sistemik immün yanıt oluşmaktadır ve infeksiyonun antibiyotik ile tedavisinden sonra gastritin iyileştiği gösterilmiştir (34).

Hp uzun süren, muhtemelen hayat boyu devam eden kronik inflamasyona neden olmaktadır. Spontan iyileşme son derece nadirdir. Hp infeksiyonunun kronikleşmesi, infeksiyonu elimine edecek immün sistemin yetersizliğine bağlanabilir.

Kronik süperfisyel gastritin doğal seyrine bakıldığında, onlarca yıl sonra atrofik gastrite gidiş olduğu görülmektedir. Aktif inflamatuvar cevap yeterince regüle edilemezse, epitelial glandüler yapı ve fonksiyon bozulmaya de-

vam eder. Gastrit, atrofi ve intestinal metaplazi antrumdadır, aynı anda antrum ve korpusta olabilir. Hp infeksiyonu, bu gelişimin her aşaması ile, şiddetli atrofi ile infeksiyon sıklığı azalana kadar yakından ilişkilidir. Gastrik atrofının Hp infeksiyonu ile negatif ilişkili olduğu bilinmektedir. Belki de, atrofik mide bakterisi için uygun bir ortam oluşturmamaktadır (35).

Valle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, koloidal bizmut substrat, amoksisilin ve metronidazol ile üçlü tedavi alan ve tedaviye yanıt veren 20 hastada, hem antrum hem de korpusta akut ve kronik inflamasyonun zaman içinde belirgin şekilde azaldığı görülmektedir. Akut inflamasyonun 6 hafta gibi bir sürede hızla kaybolmasına karşın, kronik gastritin rezolüsyonu daha yavaş olmuştur. Altıncı ay sonunda % 15 olguda, 12. ayda % 56 olguda antral mukoza normal bulunmuş, mide mukozasındaki lenfoid agregat da tedaviye cevap verenlerde belirgin derecede azalmıştır. İlk endoskopide % 63 olguda antral biyopside lenfoid agregat varken, 6. ayda olguların % 16'sında izlenmiş, 12. ayda ise hiçbir olguda görülmemiştir (36). Bu çalışmada, granülosit ve mononükleer inflamatuvar hücrelerin yoğunluğu da araştırılmıştır. Hp eradikasyonundan sonra, zamanla ilişkili olarak hem antrum hem de korpus mukozasının subepitelyal tabakasında granülosit ve mononükleer hücre yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Bu azalma granülositler için hızlı, mononükleer hücreler için daha yavaş olmuştur. Hp ile gastrit arasındaki nedensel ilişki, bakterinin klirensi veya eradikasyondan sonra gastritin iyileşmesi gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle antral mukozadaki kronik mononükleer inflamasyon yavaş kaybolmakta, sonuçta mukozanın iyileşmesi uzun zaman alabilmektedir. Antrumdaki kronik inflamasyon 6. ayda 20 hastanın yalnız 3'ünde, 12. ayda 18 hastanın 10'unda iyileşmiştir(36).Çalışmamızda eradikasyon sağlanan 24 hastanın tümünde 6 ay sonra antrumda akut iltihabın belirgin

olarak gerilediği, kronik iltihabın ise 17 hastada azaldığı, 7 hastada değişme-
den kaldığı gözlemlendi. Bu da, akut iltihabın daha hızlı, kronik iltihabın ise daha
geç düzelindiđini düşündürmektedir.

Hp eradikasyonunun gastrit üzerine etkisi, duodenal ülseri olan bir grup
hastada araştırılmıştır (37). Aktif duodenum ülseri veya gastrik ülseri olan
hastaların antrumunda gastrit aktivitesi, Hp kolonizasyonu, epiteliyal
lezyonlar, total inflamatuvar hücreler yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca,
duodenum ülseri olanlarda duodenal aktivite skoru, Hp kolonizasyonu,
gastrik metaplazi ve total immün inflamatuvar hücreler artmıştır . Omeprazol
ve amoksisilin ile yapılan başarılı eradikasyon tedavisinden 1 hafta sonra gibi
erken bir dönemde, bakteri kolonizasyonu antrumda kaybolmuş, gastroduo-
denitis aktivitesi anlamlı derecede azalmış, epiteliyal lezyonlar aynı şekilde
kaybolmuştur. Total immün-inflamatuvar hücrelerin, özellikle de plazma hü-
creleri ve lenfositlerin gerilemesi çok daha yavaş olmuştur. Hastaların çoğun-
da, tedavinin bitiminden 6 ay sonra bile lenfositler ve Ig A plazma hücreleri
hala normal sayıların üzerinde bulunmuştur. Bu rezidüel immünkompetan
hücrelerin, lokal immünitinin sağlanması ve Hp rekolonizasyonunun önlen-
mesindeki rolleri, halen araştırılan bir konudur. Mukozal hasarın esas neden-
lerinin ortadan kalkması, ülser nüksünün önlenmesinde çok önemlidir. Ayrı-
ca, Hp eradikasyonunu izleyen 6 ay içinde duodenal mukozada gastrik meta-
plazinin devam ettiği görülmüş, buna karşın Hp, aktivite, epiteliyal hasar ve
inflamasyon skorlarının antrum ve duodenumda azaldığı saptanmıştır (37).
Araştırmamızda, bu çalışmayla benzer sonuçların yanısıra, antral intestinal
metaplazi skorunda da anlamlı azalma gözlemlendi.

Di-Napoli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kronik atrofik
gastriti olan 50 hastaya 10 gün süre ile uygulanan bizmut, amoksisilin,

tinidazol tedavisinden sonra % 69 olguda gastrit aktivitesinin azaldığı, ancak atrofinin irreverzibl olduğu görülmüştür (38). Çalışmamızda ise, eradikasyon ile atrofide 6 ay sonra belirgin azalma olduğu saptandı, hasta grubunda eradikasyon sonrası atrofi 3 hastada artarken, 11 hastada azaldı, 10 hastada da değişmeden kaldı.

Fossati ve arkadaşlarının çalışmasında, histolojik incelemede Hp ve intestinal metaplazisi olan hastalarda omeprazol 20 mg 1x1 ve amoksisilin 2x1 gr 15 gün kullanılmış ve 6 ay sonra hastalar tekrar histolojik olarak değerlendirilmiştir. Eradikasyon sağlanan grupta inflamasyonun ve aktivitenin anlamlı olarak düzeldiği, buna karşın intestinal metaplazide anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür (39).

Yamada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 87 Hp pozitif hasta tedavi edilerek, 29 Hp pozitif hasta ise tedavisiz takip edilmiş, tedavi alan grupta ortalama 22 ay sonra yapılan kontrol biyopsilerinde, korpusta atrofi skoru azalırken antrumda bir değişiklik saptanmamış, intestinal metaplazi açısından ise, ne korpusta ne de antrumda bir düzelmeye görülmemiştir. Tedavi alan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise, atrofi ve intestinal metaplazi için anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak, eradikasyon tedavisinden yaklaşık 2 yıl sonra korpustaki atrofinin düzelebileceği belirtilmiştir (40).

Ohkusa ve arkadaşlarının araştırmasında, 1 hafta proton pompa inhibitörü ve antibiyotik alan Hp pozitif hastalara tedaviden sonra 1-3 ve 12-15 aylar arası tekrar biyopsiler yapılmış; eradike olan grupta inflamasyon ve nötrofil aktivitesinin 1-3 ayda belirgin şekilde azaldığı saptanmış, ayrıca korpustaki glandüler atrofi ve antrumdaki intestinal metaplazide de 12-15 ayda iyileşme gözlenmiştir. Tedaviden önce korpus atrofisi olan grupta

iyileşme % 89 oranında iken, yine tedaviden önce antrumda İM olan grupta iyileşme % 61 olarak saptanmıştır. Bu çalışma, başarılı eradikasyon tedavisi ile prekanseröz lezyonların bir çok hastada düzelebileceğini düşündürmektedir. Araştırmamız ile paralel sonuçlar içeren bu çalışmada 6.ayda biopsi yapılmamış, ancak 1 yılın sonunda antral intestinal metaplazide belirgin düzelme gözlenmiştir. Yine korpusta atrofinin düzelmesi, Hp eradikasyonu ile mide kanseri ilişkisinin ne derece önemli olduğunu göstermektedir (41).

Sung ve arkadaşları ise, Hp pozitif bir kısım hastaya tedavi verirken bir kısmını da tedavisiz takip etmişlerdir. Eradikasyondan 1 yıl sonra yapılan histolojik değerlendirmede, tedavi alan grupta akut ve kronik gastrit hem korpusta hem de antrumda azalırken, İM'nin sadece antrumda azaldığı saptanmış, tedavi verilmeyen grupta ise akut ve kronik gastrit ile atrofinin belirgin arttığı, intestinal metaplazi açısından tedavi alan ve almayan grup arasında fark bulunmadığı saptanmıştır (42). Araştırmamızda, bu çalışmadaki tedavi almayan gruba benzer şekilde, eradikasyon tedavisi başarılı olmayan 6 hastanın 4'ünde atrofi ve intestinal metaplazi skorları değişmezken, 2 hastada artmış olarak bulundu.

Liya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 5 yıllık takipte eradikasyon sağlanan grupta antrumdaki intestinal metaplazide değişiklik izlenmemiş, tedavi almayan grupta ise anlamlı bir ilerleme saptanmıştır. Yine tedavi alan grupta 5 yıllık takipte, hem antrum hem de korpustaki atrofide anlamlı gerileme gözlenmemiştir (43).

Lenfoid agregat ve foliküller, Hp infeksiyonu sonucunda gelişebilirler ve bunun sonucunda midede MALT lenfoma oluşabilir. Lenfoid agregatların era-

dikasyondan 1 yıl sonra azaldığı ve 2 yıl sonra hemen tümünün kaybolduğu gösterilmiştir (44,45,46).

Sonuç olarak, Hp eradikasyonu; akut ve kronik iltihabı azaltıp mukozal iyileşmeyi hızlandırarak, ileride gelişebilecek olası maligniteleri önleyebilir. Ayrıca, prekanseröz lezyonlar olan gastrik atrofi ve intestinal metaplazide belirgin düzelme sağlayarak, bunların da ileride kanserleşmesini engelleyebilir.

Ülkemizde infeksiyon çocukluk çağında kazanılarak, ileri yaşlara kadar devam ettiğinden, mide kanseri açısından Hp infeksiyonu büyük bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle intestinal metaplazi ve Hp birlikteliği tespit edilen hastalar tedavi edilmelidir. Gastrik atrofi ve intestinal metaplazinin ancak bir yılda gerilediğini gösteren yayınların yanı sıra, eradikasyon sonrası 7. yılda bile hala düzelmediğini gösteren araştırmalar da bulunmaktadır. Bu çalışma, eradikasyon ile antrumda intestinal metaplazi, atrofi, aktivite ve iltihap skorlarında anlamlı düzelme sağlanabileceğini ve eradikasyonun mide kanseri gelişiminin engellenmesinde önemli olduğunu vurgulamaktadır.

ÖZET

Helicobacter pylori; peptik ülser hastalığı, kronik gastritis, MALT lenfoma ve mide kanseri patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Hp infeksiyonu mide karsinomu gelişimi için önemli bir faktördür. Özellikle intestinal metaplazi gelişen kronik atrofik gastrit olgularında, metaplastik mukozada Hp infeksiyonunun sürmesi gastrik malignite açısından büyük risk oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızın amacı, intestinal metaplazi gelişen kronik atrofik gastritte Hp eradikasyon tedavisi sonunda oluşan gastrik mukozal değişiklikleri incelemek ve tedavinin, mide kanseri patogeneğinde önemli rol oynayan bu prekanseröz lezyonlara etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya 60 hasta alındı. Birinci adım olarak, ilk endoskopik biyopsilerinde antral intestinal metaplazi tespit edilen hastaların Hp pozitif ve negatif grupları kendi aralarında Sydney klasifikasyonuna göre karşılaştırıldı. İkinci adım olarak, Hp pozitif olanlara omeprazol 2x20 mg, klaritromisin 2x500 mg, amoksisilin 2x1 gr 14 gün süreyle verildi. Bu hastalardan 6 ay sonra kontrol endoskopi ile antral biyopsi alınarak histopatolojik inceleme yapıldı ve Hp pozitif grup, tedavi öncesi ve sonrası yine Sydney klasifikasyonuna göre karşılaştırıldı.

Sonuç olarak bu çalışma, Hp infeksiyonu pozitif olan intestinal metaplazili hastalarda negatif olanlara göre iltihap ve aktivite artışının daha fazla olduğunu, ayrıca Hp pozitif grubun eradikasyon sonrası tedavi öncesine göre anlamlı histopatolojik düzelme gösterdiğini ortaya koymuştur. Ülkemizde infeksiyon çocukluk çağında kazanılıp ileri yaşlara kadar devam ettiğinden, bu açıdan bakıldığında mide kanseri açısından Hp infeksiyonu tedavisi büyük

önem taşımaktadır. Bulgular, Hp eradikasyonunun, mide kanserinin önlenmesindeki rolünü açıklayan diğer çalışmalara destek vermektedir.



SUMMARY

Helicobacter pylori plays a striking important role in the pathogenesis of peptic ulcer, chronic gastritis, MALT lymphoma and stomach cancer. *Helicobacter pylori* infection is an important factor for gastric carcinoma development. Continuity of *Helicobacter pylori* infection is a major risk factor especially for chronic atrophic gastritis patients having intestinal metaplasia.

The aim of our study was to examine gastric mucosal changes occurring after *Helicobacter pylori* eradication treatment in chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia and to assess the effects of the treatment on these premalignant lesions.

Sixty patients were enrolled into the study. As the first step, *Helicobacter pylori* positive and negative groups of patients with antral intestinal metaplasia determined by the first endoscopic biopsies have been compared within each other according to Sydney classification. Then, omeprazole 2x20 mg, claritromycine 2x500 mg and amoxicillin 2x1gr have been given to *Helicobacter pylori* positive patients for 14 days. Six months later, histopathologic examination has been carried out through antral biopsies that have been taken from these patients by control endoscopy and pre and posttreatment results of *Helicobacter pylori* positive group have been compared according to Sydney classification .

The degree of inflammation and activity in patients with intestinal metaplasia having *Helicobacter pylori* infection were much higher when compared to *Helicobacter pylori* negative ones. It also showed that *Helicobacter pylori* positive group had histopathological recovery after eradication in terms of atrophy and intestinal metaplasia when compared with pre-treatment period. Since the infection is acquired during childhood period in

our country, *Helicobacter pylori* treatment has great importance when premalignant gastric lesions are concerned. This study supports other studies explaining the role of *Helicobacter pylori* eradication in prevention of stomach cancer.



KAYNAKLAR

- 1-Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22(1): 89-104.
- 2-Grimley CE, Holder RL, Loft DE, et al. Helicobacter pylori-associated antibodies in patients with duodenal ulcer, gastric and oesophageal adenocarcinoma (abstract). Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11(5): 503-509.
- 3-Eslick GD, Julie E, Lynette L, et al. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: A meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999; 94(9): 2373-9.
- 4-Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1: 1273-1274.
- 5-Farthing MJG, Patchett SE, et al. Helicobacter infection. British Med Bull 1998; 54(1): 39-251.
- 6-Özden A. İşte Helicobacter Pylori. Türk Gastroenteroloji Derneği 2000.
- 7-Özden A. Midenizdeki yabancı Hp. Türk Gastroenteroloji Derneği 2001.
- 8-Goodwin CS, FRCPath, Worsley BW, et al. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 1993; (1)22: 5-19.
- 9-Chan FKL, Sung JJY, et al. How does H. pylori infection interact with NSAID? Best Practise & Research 2000; 14(1): 161-172.
- 10-ME Craanen, Dekker W, Blok P, et al. Intestinal metaplasia and helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. Gut 1992 ; 33: 16-20.
- 11-ME Craanen, Dekker W, Blok P, et al. Prevalance of subtypes of intestinal metaplasia in gastric antral mucosa. Dig Dis Sci 1991; 36(11): 1529-1536.

- 12-Harry Hua-Xiang Xia, Kalantar JS, Talley NJ, et al. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body and fundus(Antralization): A link between H. pylori infection and intestinal metaplasia? *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (1):114-121.
- 13-Bernstein CN, Embil JM, McKeown I, et al. Seroprevalance of Helicobacter pylori, incidence of gastric cancer and peptic ulcer-associated hospitalizations in a Canadian Indian population. *Dig Dis Sci* 1999; 44(4): 668-674.
- 14-Brenner H, Arndt V, Stürmer T,et al. Individual and joint contribution of family history and H. pylori infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88(2): 274-279.
- 15-Coyle WJ, Sedlack RE, Nemec R, et al. Eradication of H. pylori normalizes elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its reseptor. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(10):2885-2889.
- 16-Correa P, Chen VW ,et al. Gastric cancer. *Cancer Surv* 1994; 19/20: 55-76.
- 17-Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TRJ, et al. H. pylori stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut* 1994; 35: 179-185.
- 18-Nardone G, Staibano S, Rocco A, et al. Effect of Helicobacter pylori infection and its eradication on cell proliferation, DNA status and oncogene expression in patients with chronic gastritis. *Gut* 1999; 44: 789-799.
- 19-Rugge M, Busatto G, Cassaro M, et al. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma: H. pylori genotype and associated gastritis phenotype. *Cancer* 1999; 85 (12): 2506-2511.

- 20-Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M, et al. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 97: 357-63.
- 21-Block G. Vitamin C and Cancer prevention: the epidemiologic evidence (abstract). *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 270-282.
- 22-Jones NL, Shannon PT, Cutz E, et al. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *H. pylori* infection. *Am J Pathol* 1997; 151(6): 1695-1703.
- 23-Wagner S, Beil W, Bock CT, et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *H.pylori*: Evidence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1836-1847.
- 24-Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J, et al. Immunohistochemical evidence of aberrant Bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1994; 73(12): 2900-4.
- 25-El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer (abstract). *Nature* 2000; 404(6776): 398-402.
- 26-Van Doorn L, Sanna R, Blaser MJ, et al. Distinct variants of *Helicobacter pylori* *cag A* are associated with *vacA* subtypes. *J Clin Microbiol* 1999; 37(7): 2306-11.
- 27-Peek Jr RM, Blaser MJ, Mays DJ, et al. *Helicobacter pylori* strain-specific genotypes and modulation of the gastric epithelial cell cycle. *Cancer Res* 1999; 59:6124-6131.
- 28-Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Analysis of p53 gene mutations in *Helicobacter pylori*-associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol* 1999; 5: 474-477.

- 29-Saxena A, Moshynska O, Kanthan R, et al. Distinct B cell clonal bands in *Helicobacter pylori* gastritis with lymphoid hyperplasia. *J Pathol* 2000; 190: 47-54.
- 30-Richard V. Heatley. *Helicobacter Pylori El Kitabı* 1998 S: 36-37.
- 31-Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Feb; 16(2); 167-180.
- 32-Dixon MF. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
- 33-Tygat GN. Long- term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(suppl. 205): 38-44.
- 34-Morgan D, Kraft W, Bender M, et al. Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988 ; 95: 1178-1184.
- 35-Martin JB. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992; 102: 720-727.
- 36-Valle J, Seppela K, Sipponen P, et al. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1057-1065.
- 37-Solcia E, Villani L, Fiocca R, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* on gastritis in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(suppl.201): 28-34.

- 38-Di-Napoli A, Petrino R, Boero M, et al. Quantitative assessment of histologic changes in chronic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1992; 45 (9): 796-798.
- 39-Fossati D, Alvisi C, Frego R, et al. No change in intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. Pathological aspects of *Helicobacter pylori* infections (abstract) 2000; 104.
- 40-Yamada T, Miwa H, Fujino T, et al. Improvement of gastric atrophy after *Helicobacter pylori* eradication therapy (abstract). *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(5): 405-410.
- 41-Ohkusa T, Fujiki K, Yokoyama T, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134(5): 380-6.
- 42-Sung JJ, Lin SR, Ching JYL, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119(1): 7-14.
- 43-Liya Z, Sung JJY, Sanren L, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J* 2003; 116(1): 11-14.
- 44-AK Jain. Should we eradicate *Helicobacter pylori* to improve gastric histology? *Indian J Gastroenterol* 2002; 21: 7-10.
- 45-Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on the development of MALT, gland atrophy and intestinal metaplasia of the antrum (abstract). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000; 63(4): 279-87.

46-Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, et al. Long-term follow-up of gastric histology after H. pylori eradication (abstract). J Gastroenterol Hepatol 1996; 11(7): 670-3.

