



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNDA YÜKSEK DOZ PROTON
POMPA İNHİBİTÖRÜ VE AMOKSİSİLİN İÇEREN İKİLİ TEDAVİLER İLE
BİZMUT TUZU İLAVE EDİLMİŞ ÜÇLÜ TEDAVİNİN ERADİKASYON
ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Elif Gram Bacaksız

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU

Doç. Dr. Cengiz Ceylan

**HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNDA, YÜKSEK DOZ PROTON
POMPA İNHİBİTÖRÜ VE AMOKSİSİLİN İÇEREN İKİLİ TEDAVİLER İLE
BİZMUT TUZU İLAVE EDİLMİŞ ÜÇLÜ TEDAVİNİN ERADİKASYON
ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Elif Gram Bacaksız

Doç. Dr. Gözde Derviş Hakim

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca, değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, her konuda vakit ayırıp desteklerini esirgemeyen iç hastalıkları kliniği eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Cengiz Ceylan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, tez yazım sürecinde yardım ve desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Harun Akar'a,

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında bana her zaman sevgiyle ve hoşgörüyüyle yaklaşan, değerli fikirlerini ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve yol gösterici olan çok sevdiğim tez danışmanım Doç. Dr. Gözde Derviş Hakim'e,

Tezimin istatistik kısmının hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Asistanlığım boyunca zorlu zamanlarda birlikte çalıştığım, vakit geçirdiğim, güzel anılar biriktirdiğim bütün asistan arkadaşlarıma, bu anılar içinde en değerli ve unutulmazlarını yaşadığım, dostluklarıyla her zaman yanımda olacak olan Dr. Beste Öztepe ve Dr. Ezgi Us'a,

Bütün hayatım boyunca güçlü hissetmemi sağlayan, arkamda olan, desteklerini ve sevgilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen özellikle annem Ayşe Gram ve biricik aileme, bilgi ve deneyimlerini benimle her zaman paylaşan abim Aykut Gram'a

Bu zorlu süreçte beni her zaman motive eden, anlayışla yaklaşan ve sevgisini en büyük desteğim olarak bana her daim hissettiren sevgili eşim Metehan Bacaksız'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii,iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v, vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1.Helikobakter Piloni Tarihçe.....	
2.2.Mikrobiyoloji.....	
2.3.Epidemiyoloji.....	
2.4.Patogenez.....	
2.4.1.Enfeksiyona Konakçı Yanıtı.....	
2.4.2.Helikobakter Piloni ile ilişkili durumlar.....	
2.5.Tanı Yöntemleri.....	
2.6.Tedavi.....	
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1.Araştırma Modeli.....	
3.2.İstatistiksel Analizler.....	
4.BULGULAR.....	30

5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇ.....	46
7.KAYNAKLAR.....	47
8.EKLER.....	
EK 1. Etik Kurul Onay Formu.....	
EK 2. Tez Konusu Onay Formu.....	
EK 3. Özgeçmiş.....	
EK-4 Katıldığı Kongre ve Seminerler.....	
EK-5 Bilimsel Yayınlar.....	

KISALTMALAR

AP-1	Aktivatör protein-1
Bab A	Blood group antigen-binding adhesin
CAG-PAI	Cag Pathogenity Island
Cag A	Cytotoxin associated gene A
CO₂	Karbondioksit
DEA	Demir eksikliği anemisi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPEC	Enteropatojenik Escherichia coli
GIS	Gastrointestinal sistem
Hp	Helikobakter Piloni
HP-NAP	HP nötrofil aktive edici protein
ITP	Immün trombositopeni
Ig	Immünglobülin
ITT	Intention-To-Treat
iNOS	Uyarılabilir nitrik oksit sentetaz
LeB	Lewis b tipi
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MAPkinaz	Mitojen aktive protein
MHC	Major Histocompatibility Complex
NF-KB	Nükleer faktör kappa B
NSAII	Nonsteroid anti enflamatuar
O₂⁻	Süperoksit
ONOO⁻	Peroksinitrit
PAMPS	Patojen ilişkili moleküler reseptörler
PP	Per-protocol
PPI	Proton pompa inhibitörü
PUD	Peptik ülser hastalığı
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
TFF 1	Gastrik treofil proteini
TH	T helper

TLR	Toll-like reseptör
T4SS	Tip IV sekresyon sistemi
Vac A	Vacuolating cytotoxin gene A

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.	Hp tanı testi için endikasyonlar.....
Tablo 2.	Hp saptamada kullanılan endoskopik ve endoskopik olmayan tanı testleri.....
Tablo 3.	Hp’de kullanılan bazı tedavi rejimleri.....
Tablo 4.	Maastricht V’ e göre Hp tedavi algoritması
Tablo 5.	Yüksek klaritromisin direnci olan bölgelerde Hp tedavi algoritması.....
Tablo 6.	Hasta gruplarının cinsiyete göre yüzde dağılımı.....
Tablo 7.	Hasta gruplarının bazı sosyodemografik özelliklere ve şikayetlere göre klasik 3’lü + bizmut, Rabeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol gruplarında dağılımı.....
Tablo 8a.	Klasik 3’lü + bizmut grubunda endoskopik bulguların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı.....
Tablo 8b.	Rabeprazol grubunda endoskopik bulguların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı
Tablo 8c.	Esomeprazol grubunda endoskopik bulguların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı.....
Tablo 8d.	Pantoprazol grubunda endoskopik bulguların tedavi öncesi ve sonrası

dağılımı.....

Tablo 9a. Hasta gruplarının tedavi sonunda klasik 3'lü + bizmut ve Rabeprazol gruplarında eradikasyon oranları.....

Tablo 9b. Hasta gruplarının tedavi sonunda klasik 3'lü + bizmut ve Esomeprazol gruplarında eradikasyon oranları.....

Tablo 9c. Hasta gruplarının tedavi sonunda klasik 3'lü + bizmut ve Pantoprazol gruplarında eradikasyon oranları.....

Tablo 9d. Hasta gruplarının tedavi sonunda Esomeprazol ve Rabeprazol gruplarında eradikasyon oranları.....

Tablo 9e. Hasta gruplarının tedavi sonunda Esomeprazol ve Pantoprazol gruplarında eradikasyon oranları.....

Tablo 9f. Hasta gruplarının tedavi sonunda Rabeprazol ve Pantoprazol gruplarında eradikasyon oranları.....

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Üreaz oluşum mekanizması.....

Şekil 2. Klasik tedavi, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol gruplarında yaş dağılımı.....

ÖZET

Amaç: Helikobakter Piloni (Hp) enfeksiyonunda standart üçlü tedavi uzun zaman birinci basamak tedavi yöntemleri içinde ilk seçilecek tedavi yöntemi olarak öngörülmüştür. Fakat yapılan pek çok çalışma, artan antibiyotik direnç oranları nedeniyle standart tedavi ile eradikasyon oranlarının düştüğünü göstermektedir. Özellikle ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda standart üçlü tedavi rejimi ile eradikasyon başarısının oldukça düştüğü gözlenmiştir. Bu amaçla son yıllarda birçok tedavi rejimi geliştirilmiştir.

Çalışmamızda, yüksek doz proton pompa inhibitörü (ppi) ile amoksisilinden oluşan ikili tedavilerin eradikasyon oranlarının tespit edilmesini ve bunların standart üçlü tedaviye bizmut tuzu eklenmiş tedavi rejimi ile arasındaki eradikasyon oranlarının retrospektif olarak karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, 1 Ocak 2011-1 Haziran 2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'ne daha önce başvurmuş herhangi bir dispeptik yakınma üzerine üst gastrointestinal sistem (gis) endoskopisi sonucu histolojik yöntemle Hp saptanmış olan ve eradikasyon kontrolü histolojik yöntemle yapılmış olan 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar içinden 50 kişilik klasik üçlü tedaviye bizmut eklenmiş tedavi (amoksisilin 1 gr 2x1 + klaritromisin 500 mg 2x1 + ppi 2x1 + bizmut subsitrat 300 mg 2x2), 50 kişilikesomeprazol 40 mg 2x1 + amoksisilin 500 mg 4x1, 50 kişilik rabeprazol 20 mg 2x1 + amoksisilin 500 mg 4x1, 25 kişilik pantoprazol 40 mg 2x1 + amoksisilin 500 mg 4x1 tedavi rejimini almış olan gruplar oluşturuldu. Bu tedavilerin bitiminden 6-8 hafta sonra histolojik yöntemle yapılmış olan eradikasyon kontrollerine bakılarak eradikasyon oranları retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 programında yapılmıştır. Sürekli değerler ortalama ve standart sapma değerleri ile belirtilmiş olup, kategorik veriler yüzde üzerinden belirtilmiştir. Normal dağılım değerlendirmesi Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. Bağımsız grup analizinde; Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-

Kare Testi kullanılmış olup, ikiden fazla grupta sürekli verilerin ortalama değerlendirmesinde ANOVA testi kullanılmıştır. Bağımlı grup analizinde Mc Nemar Testi ve Kappa uyum testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaş değerleri 3'l tedavi + bizmut verilen tedavi grubunda $54 \pm 12,27$ (min-maks:31-78), Rabeprazol grubunda $48 \pm 13,84$ (min-maks:19-77), Esomeprazol grubunda $55 \pm 14,90$ (min-maks:25-83) ve Pantoprazol grubunda $50,16 \pm 11,539$ (min-maks:28-69) idi ($p > 0,05$). Hastaların cinsiyete göre dağılımını incelendiğinde ise; klasik 3'l tedavi + bizmut verilen grubun %58'i ($n=29$), Rabeprazol ve Esomeprazol grubunun %56'sı ($n=28$) Pantoprazol grubunun da %60'ı ($n=15$) kadın cinsiyete sahipti ($p > 0,05$). Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hp pozitif hastaların farklı tedavi seçeneklerine göre eradikasyon oranlarına bakıldığında, klasik 3'l tedavi + bizmut verilen hasta grubunun %78'i ($n=39$) tedavi sonrası eradike olmuş iken , Rabeprazol grubunun %66'sı ($n=33$), Esomeprazol hasta grubunun %58'i ($n=29$), Pantoprazol hasta grubunun da %44' ($n=11$) tedavi sonrasında Hp negatif sonuç vermiştir. Buna göre klasik 3'l tedavi + bizmut tuzu eklenmiş tedavi rejimi ikili tedavilere göre üstün bulunmuştur. Yüksek doz ikili tedaviler kendi aralarında karşılaştırıldığında ise en yüksek eradikasyon oranı rabeprazol ile elde edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Birinci basamak tedavide kullanılan klasik l tedaviye bizmut eklenmiş tedavi ile yüksek doz ikili tedavilerin eradikasyon oranlarına bakıldığında ikili tedavilerin standart tedaviye üstün olmadığı görüldü, her dört grupta da eradikasyon oranları oldukça düşük saptandı. Daha yüksek eradikasyon oranları elde etmek için yapılacak daha ileri çalışmalara ve yeni tedavi protokollerine ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Helikobakter Piloni (Hp), Proton Pompa İnhibitr (ppi), Eradikasyon Tedavileri

ABSTRACT

Objective: In the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp), the standard triple therapy has been considered as the first choice treatment method among the first-line treatment methods. However, many studies have shown that rates of eradication have decreased with standard triple therapy due to increased rates of antibiotic resistance. Especially in Turkey in many studies, the rate of eradication with standard triple therapy regimen was observed to decrease. Therefore, many treatment regimens have been evaluated in recent years.

In our study, we aimed to retrospectively compare the eradication rates of dual therapies (high-dose proton pump inhibitor (ppi) + amoxicillin) with standard triple therapy with bismuth salt.

Materials and Methods: In the study, between 1 January 2011-1 June 2018 T.C. Health Sciences University, Izmir Tepecik Health Research and Application Center, Gastroenterology Clinic patients previously admitted. Patients over 18 years of age who had Hp detected by histological method and performed eradication control histologically were screened retrospectively. 175 patients were included the study and they were randomized for 4 groups of treatment protocols. 50 patients received standart triple therapy added bismuth (amoxicillin 1 g 2x1 + clarithromycin 500 mg 2x1 + ppi 2x1 + bismuth subcitrate 300 mg 2x2), 50 patients received esomeprazole 40 mg 2x1 + amoxicillin 500 mg 4x1, 50 patients received rabeprazole 20 mg 2x1 + amoxicillin 500 mg 4x1 and 25 patients received pantoprazole 40 mg 2x1 + amoxicillin 500 mg 4x1 therapy. Eradication rates were evaluated retrospectively according to the eradication controls performed by histologically after 6-8 weeks after the end of these treatments.

SPSS 22.0 package program was used for statistical analysis. Normal distribution was evaluated by Shapiro-Wilk test. ANOVA, Chi-square test, Mc Nemar test and Kappa compliance test were performed and p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean age values of the patients were $54 \pm 12,27$ (min-max:31-78) in the treatment group receiving triple + bismuth, $48 \pm 13,84$ in the Rabeprazole group (min-max:19-77), $55 \pm 14,90$ in the Esomeprazole group (min-max:25-83) and Pantoprazole group $50,16 \pm 11,539$ (min-max:28-69). There was no significant difference for age and sex disturbances between the groups. When the eradication rates of Hp positive patients according to different treatment options were examined, 78% (n=39) of the patients who received triple + bismuth therapy showed improvement after treatment; 66% (n=33) of the rabeprazole group, 58% (n=29) and 44% (n=11) of Pantoprazole group had Hp negative results after treatment.

According to this, triple + bismuth salt treatment regimen was superior to the dual therapies. The highest eradication rate was obtained with rabeprazole when the high dose dual therapies were compared, but no statistically significant difference was found.

Conclusion: Triple + bismuth therapy was associated with a higher eradication rate of Helicobacter pylori compared with dual therapies in our study. Eradication rates were rather low in four groups. Further studies and new treatment protocols are needed to achieve higher rates of eradication.

KEY WORDS: Helicobacter Pylori (Hp), Proton Pump Inhibitor (ppi), Eradication Treatments

GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu; peptik ülser hastalığı ile ilişkili dünyada en yaygın görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (1).

Hp spiral şekilli, mikroaerofilik ve gram negatif bir bakteridir ve sahip olduğu spiral şekli ve çoklu unipolar multipl flagellaları; insan midesinin asidik ortamında yaşamak için uygun bir ortam sağlar. Hp çeşitli gastrik epitel yüzey reseptörlerini tanır ve bağlanır, bu sayede mukozada kronik olarak kolonize olur. Hp enfeksiyonu klinik olarak karşımıza kronik gastrit, gastrik ülser, duodenal ülser, mide adenokarsinomu ve mide mukozasıyla ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma olarak çıkabilir (2) (3).

Tahminlere göre dünyanın %50'den fazlasının Hp ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %70-80'lere kadar çıkmaktadır (4). Gelişmekte olan ülkelerde çocukların büyük bir kısmı 10 yaşından önce enfekte olmaktadır (5).

İnsanlar Hp'nin majör rezervuarı olarak düşünülmektedir. Hp'nin fekal/oral veya oral/oral maruziyet yoluyla insandan insana bulaşması en muhtemel yol gibi görünmektedir. Oral-oral temas yoluyla bakterilerin ne sıklıkla bulaştığı bilinmemektedir (6) (7). Her ne kadar organizma dental plakta ve tükürükte saptansa da prevalansı düşüktür ve kaynak olması şüphelidir (8). Enfekte olmuş mide sekresyonları geçiş için kaynak olabilir. Yetersiz dezenfekte edilmiş gastrik cihazlar ve endoskoplar iyatrojenik enfeksiyon gelişimine neden olabilir (9).

Hp'nin varlığını saptamak için yapılan testler, üst gastrointestinal sistem (gis) endoskopinin yapıpı yapılmamasına göre invaziv ve non-invaziv testler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Üre nefes testi, dışkı antijen testi ve seroloji non-invaziv testlerdir. Endoskopi bazlı testler ise; histopatoloji, hızlı üreaz testi, kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemleridir (10). Gastrik mukoza histolojisi tanı için gerekli değildir fakat mukozal inflamasyonun şiddeti ve Hp ilişkili prekanseröz lezyonlar (multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi) hakkında bilgi sağlar. Enfeksiyonun saptanmasında altın standart yöntemdir, duyarlılığı ve spesifitesi %95-98 oranında yüksektir (11). Hp'nin başlangıç tanısında esas olarak non-invaziv

yöntemlerden; dışkı antijen testi veya üre nefes testi önerilmektedir. Tedavi sonrası başarılı eradikasyonu göstermede dışkı antijen testi, üre nefes testi ve endoskopi bazlı testler kullanılabilir fakat bu testler tedavi bitiminden en az 6-8 hafta sonra yapılmalıdır (2). Serolojik testler uzun süre pozitif kalacağından tedavi sonrası bakılması önerilmemektedir (12).

Hp tedavisi için pek çok antibiyotik rejimi geliştirilmesine rağmen bunlardan pek azı yüksek eradikasyon oranı sağlamıştır. İlk Maastricht konferansında önerilen ppi, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol içeren üçlü tedavi, dünya çapında düzenlenen tüm konsensus konferansları tarafından önerildiği için evrensel hale gelmiştir (13). Fakat son yapılan çalışmalara bakıldığında standart tedavinin etkinliğini kaybettiğini ve çoğu zaman hastaların sadece %70'inin iyileşmesini sağladığını göstermektedir (14). Buna karşılık amoksisilinin yaygın kullanımına rağmen direnç oranları çok düşüktür. Yüksek klaritromisin direnci olan bölgelerde alternatif tedavi rejimleri gündeme gelmelidir (15). Özellikle antibiyotik direnci yüksek olan ülkelerde, bizmut içermeyen dörtlü tedavi, ardışık tedavi, konkomitan tedavi ve direnç oranı düşük antibiyotiklerle tedavi önerilmektedir (16) (17) (18).

İdeal kişiselleştirilmiş tedavi rejimi enfekte olmuş bireydeki Hp suşunun antibiyotik direncinin belirlenmesidir. Lokal antibiyotik dirençleri ve geçmişteki antibiyotik maruziyeti hakkında edinilen bilgiler de tedavi rejimini belirlemede önemlidir. (19) (20) (21).

Günümüzde Hp enfeksiyonunun tedavisinde klaritromisin ve metronidazole karşı görülen artmış direnç oranları, uzun süreli tedavi rejimleri ve çoklu ilaç kullanımlarına bağlı yan etkilerin artması ve tedaviye uyumun azalması nedeniyle; daha az ilaçlı ve kısa süreli farklı rejimler ön plana çıkmıştır (22) (23).

Bu çalışmada; 14 gün süre ile kullanılan ikili antibiyotik + çift doz ppi + bizmut tuzu kombinasyonu ile değişen tiplerde çift doz ppi + amoksisilin kombinasyonlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Helikobakter Piloni Tarihiçe

Gastrik organizmalar yaklaşık 100 yıl önce gözlemlenmiş ve bu organizmaların gastritle olan ilişkileri 1970'li yıllardan beri bilinmektedir (24). Ancak bu mikroorganizmaların anlamı tam olarak anlaşılamamıştır. 1982 yılında Marshall ve Warren bu gastrik mikroorganizmayı kültürde üretilen *Campylobacter pyloridis* olarak tanımlamıştır, bu isim daha sonraları *Helicobacter pylori* olarak yeniden sınıflandırılmıştır (25).

Hp enfeksiyonu 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından insanlarda Grup 1 karsinojen olarak tanımlanmıştır (26). 2005 yılında Marshall ve Warren bu bakterinin gastrit, peptik ülser ve mide kanserindeki rolünü gösterdiği ve bakteriyi izole ettiği için Nobel ödülünü kazanmışlardır (27).

2.2.Mikrobiyoloji

Hp spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif boyanan, yaklaşık 3.5 µm uzunluğunda ve 0.5 µm genişliğindedir. Kanlı agarda veya 37°C ve %5 oksijenli seçici Skirrow besiyerinde, 3-7 gün boyunca inkübe edildiğinde yavaş büyüyen bir mikroorganizmadır. Organizma ideal olmayan ortam şartlarında kokkoid forma dönebilir. Kokkoid formlar daha dirençlidir ve insan vücudu dışında gaitada ve içilen suda uzun süre hayatta kalmasını sağlar (28).

Morfolojik özelliklerinin yanı sıra organizma üreaz, katalaz ve oksidaz pozitifdir. Mide mukozasında eksprese edilen bakteriyel genler, in vitro gözlemlenen gen modellerinden farklıdır. Bakterinin düşük pH'ya maruz kalması motiliteyle ilgili proteinleri ve üreaz kodlayan genlerin üretimini artırır (29). Üreaz enzimi, hayatta kalması ve kolonize olabilmesi için hayattır ve bakterinin toplam protein ağırlığının

%'5 inden fazlasını oluşturur. Bu enzim üreyi hidrolize ederek alkali amonyak ve karbondioksit (CO₂) üretimini sağlar bakteri bu sayede midenin mukus tabakasına penetre olabilir ve midenin asidik ortamında hayatta kalır (30).

2.3.Epidemiyoloji

Hp enfeksiyonu dünyada en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (1). Tahminlere göre dünyadaki popülasyonun %50'den fazlası bu bakteriyle enfektir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran %70-80'lere varmaktadır (4).

Gelişmekte olan ülkelerde çocukların büyük bir kısmı 10 yaşından önce enfekte olmaktadır (5). Erken çocukluk dönemi boyunca bakterinin temizlenmesi ve yeniden enfeksiyon sık görülen bir olaydır. Esasında Hp enfeksiyonunun serolojik kanıtı; 10 yaşından önceki çocuklarda nadirdir ancak 18-30 yaşları arasında %10'a yükselir, bu oran 60 yaş üstü hastalarda %50'ye yükselir. Yaşla beraber artan bu prevalans yetişkinliğe kadar artan maruziyeti düşündürmektedir (31).

Çocukluk çağı sosyoekonomik durumu enfeksiyonun gelişmesinde önemli bir etkidir. Ayrıca konut yoğunluğu, kalabalık ev, çok sayıda kardeş, yatak paylaşma, akan sıcak suyun yokluğu da enfeksiyonun yüksek oranlarda görülmesinin nedenlerindedir (32).

Yapılan ikili çalışmalar, Hp enfeksiyonuna genetik yatkınlığı destekler. Aynı evlerde yetiştirilen monozigotik ikizlerde, yine aynı evlerde yetiştirilen dizigotik ikizlere göre daha yüksek oranda Hp enfeksiyonu görülmektedir. Ancak birlikte büyüyen ikizlerde Hp, aynı büyüyen ikizlere göre daha fazla görülmektedir. Bu da maruziyette çevresel faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (33).

Hp enfeksiyonunda kesin geçiş yolu belirsizdir. İnsanlar esas rezervuar gibi görünmektedir. Bakterilerin gastro-oral, fekal-oral hatta oral-oral yolla kişiden kişiye bulaşması en olası açıklama gibi gözükmektedir (6) (7). Özellikle akut gastrointestinal

sistem hastalığı sırasında kusma ile bakterinin yayılması aile bireyleri arasında bulaşta yüksek bir risk faktörüdür (34).

Organizma birkaç gün sularda yaşayabilir ve PZR teknikleri kullanılarak belediye su örneklerinde saptanabilir (35). Düzenli olarak nehirlerde, havuzlarda yüzen, nehir suyu içen ve pişmemiş sebze yiyen çocuklarda daha sık enfeksiyon görülmektedir (36).

Tuzlu gıda tüketimi de dirençli Hp enfeksiyonu ihtimalini arttırmaktadır (37). Ayrıca yapılan vaka kontrollü çalışmalarda tuzlanmış gıda tüketimi ile birlikte Hp enfeksiyonunun mide kanseri riskini arttırmada sinerjik bir etkisi olduğunu göstermiştir (38).

Hp ile yeniden enfeksiyon başarılı tedavi sonrası çok beklenen bir durum değildir. Enfeksiyon nüksü en sık orijinal bakteri suşunun tekrar alınmasıyla olur. Bakteriyle yeniden enfeksiyon her yıl kişilerin %2'sinden daha azında görülür. Bu oran yetişkinlerde primer enfeksiyon oluşumuyla benzer bir orandır (39) (40). Yetişkinlerde düşük yeniden enfeksiyon oranı, erişkinlik döneminde enfeksiyon riskini azaltmaktadır, ancak bunda primer enfeksiyonla elde edilen immünitede önemli bir rol oynuyor olabilir (41).

2.4.Patogenez

Midedeki asidik ortam; virüs, bakteri ve diğer mikroorganizmaların midede hayatta kalmasına engel olur ancak Hp midedeki asidik ortamda yaşayabilen nadir bir bakteridir (42). Hp mide mukoza tabakasının içinde veya altında yer aldığı gastrik ortama oldukça uyum sağlar.

Hp, gastrik mukoza ve gastrik metaplazi gelişen gastrointestinal bölgeler için sıkı bir tropizm göstermektedir. Bunun tersi de doğrudur şöyle ki; Hp konakçı tarafından kolonizasyona karşı üretilen antimikrobiyal faktörler sonucu intestinal metaplaziye uğramış gastrik epitel kolonize etmemektedir. Bu olasılık, Hp'nin gastrik

mukozaanın daha derin bölgelerini nadiren kolonize etmesiyle desteklenmektedir. Çünkü burada Hp'nin gelişimini bozan O glikanlar bulunmaktadır (43).

Elektron mikroskopi ile Hp'nin mide epitel yüzeyine, *enteropatojenik Escherichia coli* (EPEC) ile tanımlanmış olana benzer tarzda sıkı bir şekilde bağlandığı doğrulanmıştır (44). Bağlanma işlevi epitelyal hücrenin morfolojik ve işlevsel olarak değişmesine veya daha toksik hale getiren bazı bakteriyel fonksiyonların aktive olmasına neden olabilir. Bağlanma yerinde cag patojenite adasında (cag-PAI) bulunan genler tarafından kodlanan bakteri zar proteinleri; epitelyal hücre membranındaki kanalları açarak bakteriyel faktörlerin sitoplazma ile doğrudan temasını sağlar (45).

Bakteriyel bağlantı, bir dizi adhezin ve dış zar proteini tarafından sağlanır. Hp enfeksiyonu patogenezinde rolü olan 3 Hop proteini saptanmıştır. Bunlar; BabA (HopS), OipA (HopH), and SabA (HopP)'dir (46). Üç adhezin proteini içinden, kan grubu antijeni-bağlayan adhezin A (BabA); konak hücrelerde fukozillenmiş Lewis b tipi (Lewb) kan grubu antijenlerine bağlanmaya aracılık eder (47). OipA, bir adhezin olarak hizmet edebilir, ancak aynı zamanda IL-8 ekspresyonunu artırarak inflamasyonu artırır (48). SabA, sialik asit içeren glikokonjugatlara bağlanmaya aracılık eder (49). Bazı çalışmalar, *babA2* genotipinin; inflamasyon, duodenal ülser ve mide kanseri ile daha sık ilişkili olduğunu düşündürmektedir (50).

Enfeksiyon ile birlikte artmış sınıf II majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri Hp için gösterilen ilk epitelyal hücre reseptörüdür. Sınıf II MHC yoluyla bakteri üreazının epitelyum hücrelerine bağlanması apoptoz için yeterlidir (51). Gastrik treofil proteini (TFF1) Hp için reseptör görevi yaptığı gösterilmiştir (52). Yapılan çalışmalarda genetik olarak, TFF1 eksikliği geliştirilen farelerde, antral adenom geliştiği gözlenmiştir. Bu da TFF1'in gastrik epitel hücre büyümesi üzerinde kontrol görevi olduğunu düşündürür (53).

Patojen ilişkili moleküler reseptörler (PAMPS) Hp'nin konakçıya bağlanmadaki rolleri yönünden incelenmiştir (54). Toll like (benzeri) reseptörler (TLR) çeşitli bakteri molekülleri için farklı spesifiteye sahip bir PAMP ailesidir (55). Örneğin; TLR4 salınımını arttıran sitokin ve Hp partikülleri sonucu TLR4 birçok bakterinin lipopolisakkaridini tanıyabilir. Hp lipopolisakkariti TLR4 ile monositleri ve

gastrik epitel hücre yanıtlarını uyarır (55). TLR 2 dahil olmak üzere diğer PAMPS'lar da Hp tarafından aktive edilir. Bu reseptörler bakteriyel ürünleri bağlayarak hücre sinyalini arttırmaları. Bakterinin ürettiği flagellin, TLR5'e bağlanarak in vitro şartlarda bir yanıtı başlatır. Enfeksiyon patogenezinde TLR'lere Hp bağlanmasının önemini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (56).

Hp, doğrudan veya dolaylı olarak hücre hasara neden olabilen enzimlere sahiptir. Üreaz, organizmanın toplam protein ağırlığının %5'inden fazlasını oluşturur (57). Üreaz enziminin ekspresyonu ve aktivasyonu, bakterinin gastrik mukozada kolonizasyonu için çok önemlidir (58) (59). Üre, bakteriyel üreaz tarafından hidroliz edildiğinde, epitel hücrelere doğrudan zarar verebilen amonyum klorür ve monokloramin gibi bileşikler oluşturabilir. Ek olarak, üreaz enziminin kendisi antijeniktir, konakçı bağışıklık sistemini harekete geçirir ve iltihaplı hücreleri uyararak dolaylı olarak hasara neden olur (60).

Bakteriyel fosfolipazlar, gastrik mukozal bariyerin fosfolipid içeriğini değiştirerek yüzey gerilimi, hidrofobikliği ve geçirgenliğini değiştirebilir (61). Lesitin, fosfolipaz A2 ile lizolesitine (toksik bir bileşik) dönüşmesi hücre hasarına yol açabilir, lipoliz ise gastrik mukusun yapısını ve bütünlüğünü bozabilir (62).

Hp diğer birçok bakteriden daha fazla katalaz enzimi üretir. Bir antioksidan olan bu enzim, organizmayı aktif nötrofiller tarafından serbest bırakılan toksik oksijen metabolitlerinden koruyabilir ve iltihaplı ve hasarlı mide mukozasında hayatta kalmasına ve çoğalmasına izin verebilir (63) (64).

Hp gastrik epitelyuma göç ettikten sonra organizma konakçı hücrelere yapışır ve enflamatuvar yanıtı başlatır. Bakteri ve gastrik epitel arasında etkileşimde önemli rolü olan ve Cag patojenite adası (cag PAI) olarak adlandırılan bakteri DNA segmenti saptanmıştır (65) (66). Cag PAI içindeki genler; bakteriyel makromoleküllerin translokasyonuna izin veren (örn; cag a) bir tip IV sekresyon sistemini (T4SS) oluşturan proteinleri (örn cag e) kodlar. Cag PAI insanlarda gastrit patogenezinde önemli bir rol oynar (65) (67).

Vakuol oluşturucu sitotoksin A (VacA), gastrik epitelyumun üre için geçirgenliğini arttırabilen ve böylece Hp etkinliği için elverişli bir ortam yaratan

pasif üre taşıyıcısı olarak davranır (68). VacA' nın virülansı gastrik epitelyal hücrelerde bir tirozin fosfataz reseptörünün işlevine bağlı olduğunu düşündürmektedir (69). Farklı VacA allellere sahip Hp suşları farklı toksisiteye sahiptir. Hp' nin tüm suşları VacA ekspres eder fakat sadece yarısından fazlası protein tirozin fosfataz ile epitel hücrelerine bağlanan VacA genine sahiptir (70).

Sitotoksin ilişkili gen A (CagA) sitotoksik değildir, antijeniktir ve serolojik olarak saptanabilir. Fonksiyonu bilinmemektedir ancak VacA ekspresyonu için gerekli olduğundan, VacA sitotoksininin transkripsiyonu, atılımı veya işlevinde bir rol oynayabilir (71) . Hp, CagA proteinini, tip IV sekresyon sistemi aracılığıyla gastrik epitelyal hücrelere aktarabilir. Orada tirozin fosforilasyonuna uğrar. Fosfotirozillenmiş CagA da konakçı hücresinde hücre fenotipi proliferasyon ve apoptozu içeren çeşitli sinyal yolları ile etkileşim göstermektedir (71).

VacA ve CagA üreten suşlar daha yoğun doku inflamasyonuna ve sitokin üretimine neden olur. Aynı gen ürünlerinden olan Cag E (picB), interlökin-8 (IL-8) dahil olmak üzere epitelyal sitokinlerin salınımını indükler. Duodenal ülseri olan hastaların yaklaşık %85 ila 100' ü, CagA + suşa sahiptir, ülser geliştirmeyen enfekte hastaların %30-60' ına karşılık gelmektedir. Cag E pozitifliği ayrıca erişkinlerde ve çocuklarda gastroduodenal hastalık ile ilişkili bulunmuştur (72) (73). CagA suşları, prekanseröz lezyonların ve mide kanserinin daha sık görülmesiyle ilişkilidir (74).

2.4.1.Enfeksiyona konakçı yanıtı

Hp, noninvaziv bir organizma olmasına rağmen, güçlü bir inflamatuvar ve immün yanıtı uyarır (75). Konakçı yanıtı mide kanseri gelişiminde direkt rol oynayabilir (76). Gastrik IL-1 artışı ciddi gastrit, gastrik atrofi ve mide kanseri yapan Hp suşları ile kolonizasyonla ilişkilidir (77). IL-10, TNF-alfa, IL-8' de dahil olmak üzere inflamatuvar yanıtın büyüklüğünü düzenleyen diğer genler de kansere yol açan olaylar ile ilişkilendirilmiştir (78) (79).

Gastrik epitelyal hücreler, bakterinin hedefi olmasının yanı sıra konakçı yanıtında da önemli bir rol oynar. Hp ile uyarılan epitelyal hücrelerdeki genlerin

ekspresyonu bir dizi sinyal mekanizması ile kontrol edilen transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. En fazla çalışılan transkripsiyon faktörleri nükleer faktör kapp B (NF-KB) ve aktivatör protein-1 (AP-1)'dir. Bunlar geniş bir proinflamatuvar sitokin yanıtını ve hücrel adezyon moleküllerinin üretimini kontrol eder (80). Hp gastrik epitel hücrelerden, NF-KB üretimini sağlar, bu yoğun nötrofil infiltrasyonu ve IL-8 seviyeleri ile koreledir (80).

IL-8 genindeki polimorfizmlerin, enflamasyona ve mide kanseri ile ilişkili diğer premalign değişikliklere yol açtığından bu yol özellikle ilgi çekicidir. Epitelyal hücrelerin NF-KB ve AP-1'i aktive etmesi mitojen aktive protein (MAP kinaz) gibi çeşitli sinyal yollarını başlatır (81) (82) . MAP kinaz kaskadı proliferasyon, inflamatuvar yanıt, ve hücre hayatta kalımı gibi geniş hücrel fonksiyonları düzenler. Epitelyal hücrelerdeki oksidatif DNA hasarı Hp enfeksiyonu ile artar. Bu durum, hastalığın önlenmesinde vitamin C gibi antioksidanların artan rolüne bir ilgi yaratmaktadır (83).

CagA ve VacA'yı eksprese eden bakteriler, IL-8'in daha güçlü indükleyicileridir. CagA / VacA pozitif suşlar, Hp enfeksiyonunun klinik belirtileri olan hastalarda daha sık görülür; dolaylı olarak, IL-8'in gastroduodenal hastalıkta önemli bir patofizyolojik rol oynayabileceğini düşündürmektedir (84). TNF-alfa, iltihaplı mukoza tarafından IL-8 üretimini de arttırabilir. Hp'nin başarılı şekilde yok edilmesinin ardından, hem TNF-alfa hem de IL-8 için mRNA'nın mukozal seviyeleri, lokal inflamasyondaki azalmaya paralel olarak azalır (85).

Hp enfeksiyonu T ve B lenfositlerinin, fagositik hücrelerin ve diğer immün hücrelerin aktivasyonuna rağmen ciddi bir inflamatuvar yanıtla sonuçlanır. Bir bakteri faktörü olan Hp nötrofil aktive edici protein (HP-NAP) endotelial hücrelere nötrofil yapışmasını sağlayan, monosit ve nötrofil kemotaksisini NADPH oksidaz enzimi ve reaktif oksijen ara ürünlerinin üretimini uyaran bir proteindir (86).

Hp gastriti sonucu oluşan inflamatuvar yanıt ile salınan TNF-alfa ve IFN-gama nötrofilleri aktive eder ve HP-NAP'ın etkisini arttırır. Hücreler apoptoza uğrar ve fagositler tarafından uzaklaştırılır (2). Yine Hp enfeksiyonu sırasında gastrik mukozada uyarılabilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) seviyelerinin artmış olduğu gözlenmiştir. NO ve süperoksit (O₂⁻) nötrofiller tarafından üretilir ve güçlü bir oksidan ve indirgeyici ajan olan peroksinitrit (ONOO⁻) oluşumu için reaksiyona girer. Bu

ürünlerin antimikrobiyal etkileri olmasına rağmen çok miktarda salınımları mide mukoza hasarına yol açar.

T lenfosit yardımcı (Th1) hücreleri IFN-gama ve TNF-alfa üretimi yoluyla hücre aracılı immün yanıtı artırır. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-10 ve TGF-beta üretir. Th2 hücreleri mukozal IgE ve IgA salınımını artırır (87). T hücre aktivasyonu daha ciddi inflamasyon ve gastroduodenal hastalığa sebep olur. Hp ile enfekte bireylerin mukozasında aktive CD4+ T lenfositler tarafından üretilen IL-17 seviyeleri artmıştır (88) (89). IL-17 gastrik epitelyal hücreler tarafından IL-8 üretimini artırır. IL-8 sayesinde nötrofil aktivasyonu artar. Th1 hücreleri tarafından üretilen IFN-gama ve TNF-alfa, IL-8 gibi çoğu genin ekspresyonunu artırır. Bu sitokinler aynı zamanda bakteri bağlanması ve bakteri yükünü artırır (90).

TNF-alfa, IFN-gama ve IL-1B, gastrik mukoza hücrelerinde Fas antijen ekspresyonunu artırır (91). Th1 hücreleri, Th2 hücrelerine göre daha yüksek oranda Fas ligand eksprese eder. Bu da epitelyal hücre ölümünü artırır (92). Bu teori mide mukozasındaki H-K ATPaz proton pompalarına özgü Th1 hücrelerinin Fas-FasL etkileşimi ile hedef hücreleri öldürerek, otoimmün gastritte rol oynamasıyla doğrulanmıştır (93).

2.4.2.Hp enfeksiyonu ile ilişkili durumlar

Kronik Hp enfeksiyonu ile ilişkili hastalıklar; kronik aktif gastrit, peptik ülser hastalığı (PUD), gastrik adenokarsinoma ve gastrik lenfoma (MALToMa)'dır. İnsan midesinin Hp ile enfeksiyonu, başlangıçta mukozanın yüzeyel katmanlarını etkileyen gastrite yol açar. Bazı durumlarda, özellikle de çocukluk döneminde, enfeksiyon kısa sürelidir, ancak tipik olarak enfeksiyon, yaşam boyu süren 'kronik aktif gastrit' şeklinde adlandırılan bir gastrit paterni ile sonuçlanır. Daha önce bahsedildiği gibi, enfeksiyon tarafından indüklenen kemokinler, kronik inflamasyonun (lenfositler, makrofajlar) karakteristik hücrelerine eşlik eden nötrofiller ve diğer hücrelerle sürekli bir akut enflamatuar reaksiyona yol açar.

Kronik olarak enfekte bireylerin çoğu, %10-%15' i, PUD, mide adenokarsinomu veya MALToma geliştirmek için asemptomatiktir. Bir bireyin, kronik enfeksiyonun bu komplikasyonlarını geliştirip geliştirmedigine katkıda bulunan faktörler arasında bakteriyel virülans faktörleri, konakçı immün yanıtını düzenleyen genler (sitokinler ve bunların reseptörleri), diyet ve diğer çevresel faktörler yer almaktadır (94) (95). Daha önce bahsedildiği gibi, Hp, insan konakçıda sadece mide tipi epitelyumu kolonize eder. Mide dışında, yemek borusu veya duodenumda gelişen mide metaplazisi veya bir Meckel divertikülünde kolonize olabilir. Hp enfeksiyonuna bağlı duodenal ülser tam olarak neyin yol açtığı net olarak bilinmemektedir, ancak antral kolonizasyonla ilişkili hiperasiditenin duodenumun gastrik metaplazisine yol açtığı düşünülmektedir, böylece mikroorganizma kolonize olabilmekte ve bazı kişilerde duodenal ülser yol açabilmektedir. Gastrik ülserler ve mide adenokarsinomu, mide bezlerine zarar vererek atrofik gastrit ve ilişkili hipoklorhidri veya aklorhidriye yol açan midenin proksimal kolonizasyonu (pangastrit) olduğunda daha sık görülür. Atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi dahil olmak üzere mide kanserinin öncü lezyonları, kronik enfeksiyondan kaynaklanır, ancak bu tür bireylerin hepsinde enfeksiyon kanıtı saptanamayabilir (96).

Antral predominant non-atrofik gastrit saptanan hastalarda, antrumda düşük somatostatin seviyelerinin yol açtığı hiperasidite durumu mevcuttur. Gastrin seviyeleri de enfekte olmayan kontrollere göre artmıştır. Bu grupta duodenal ülser ve ülser olmadan dispepsi ortak olarak görülür (97) (98). Pangastriti olanlarda mide yanması gibi dispeptik yakınmalar olmayabilir. Eradikasyon tedavisi sonrası sekreter fonksiyonların düzelmesiyle enfekte bireylerde mide yanması gelişebilir. Çalışmalar, CagA pozitif suşların, Barrett özofagusu ve özofageal adenokarsinomun azalmış sıklığı ile daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu negatif ilişki Doğu ülkelerinde daha yüksek oranda gibi görünmektedir (99). Buna ek olarak mide kanseri dünyada kanserle ilişkili ölümlerde önde gelen nedenlerdendir ve enfeksiyon ilişkili kanserler içinde de ilk sıralardadır (100). Mide kanserine yakalanma riskinin büyük ölçüde Hp enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir, cag PAI taşıyan suşlar, negatif suşlara kıyasla mide kanseri oluşumu ile daha yüksek bir ilişkiye sahiptir (101).

Geçtiğimiz iki yılda Raynaud sendromu, skleroderma, idiopatik ürtiker, akne rosacea, migren, tiroidit ve Guillain Bare sendromu gibi mide dışı hastalıklar ile Hp enfeksiyonu arasında bir ilişki saptanmıştır fakat bu ilişkiyi destekleyen veriler zayıftır (102). İmmün trombositopeni (ITP) ve demir eksikliği anemisi (DEA) ile Hp enfeksiyonu arasında daha yüksek oranda kanıtları olan bir ilişki mevcuttur ve bu durumda eradikasyon tedavisi düşünülmelidir (103) (104) (105).

3.Tanı Yöntemleri

Hp tanı testleri sadece klinisyen test sonucu pozitif çıkan bir hastayı tedavi edecekse tavsiye edilmektedir (19).

Test yapılması mutlaka önerilen endikasyonlar; MALT lenfoma, aktif peptik ülser hastalığı ya da dökümente edilmiş komplike veya komplike olmayan peptik ülser hastalığı ve erken evre mide kanseridir.

Hp tanı testi için diğer endikasyonlar, yarar sağladığı yönünde daha sınırlı kanıtlar olduğu için tartışmalıdır (106). Bu tartışmalı durumlar; 60 yaşın altında alarm semptomu olmayan, henüz araştırılmamış dispepsi semptomu olan hastalar (alarm semptomlar; erken doygunluk, açıklanamayan kilo kaybı, disfaji, tekrarlayan kusmalar, ailede mide kanseri öyküsü), kronik non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAI) kullanım öyküsü olan ve uzun süreli düşük doz aspirin kullanacak hastalar, açıklanamamış DEA ve ITP tanısı alan yetişkinlerdir (107) (108). (Tablo 1)

Tablo 1: Hp tanı testi için endikasyonlar

<i>Standart</i>
Aktif PUD (gastrik veya duodenal ülser)
Daha önce Hp tedavisi almamış, PUD öyküsü
Gastrik MALT-lenfoma (düşük dereceli)
Erken evre mide kanseri nedeniyle endoskopik mide rezeksiyonu yapılmış hastalar
Araştırılmamış dispepsi
<i>Tartışmalı</i>
Fonksiyonel dispepsi
Kronik PPI kullanımı
Kronik NSAII kullanımı
Açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve immün trombositopeni
Birinci derece akrabada mide kanseri
Mide kanserinin yüksek prevalansla görüldüğü bölgelerden birinci jenerasyon göç

Ailesinde mide kanseri öyküsü olanlar ve Hp'nin yüksek prevalansla görüldüğü batılı ülkelerden birinci jenerasyondan göç öyküsü olanlar hariç, asemptomatik bireylerde mide kanserini önlemeye yönelik test yapılması önerilmemektedir (109) (110) (111).

Hp enfeksiyonuna tanı koymak için endoskopik ve endoskopik olmayan yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler Hp'yi direkt (histoloji, dışkı bakteri antijeni, kültür) ya da indirekt (üreaz saptanması ya da antikor yanıtı) olarak saptayabilir (112) (113). (Tablo 2) En uygun metod seçimi; klinik durum, Hp prevalansı, test uygunluğu ve maliyetine göre değişebilir. Daha önce ppi ya da antibiyotik kullanılmış olması test sonuçlarını etkileyebilir (19).

Tablo 2: Hp saptamada kullanılan endoskopik ve endoskopik olmayan tanı testleri

<i>Endoskopik olmayan testler</i>	<i>Avantajları</i>	<i>Dezavantajları</i>
Seroloji	Kolay ulaşım Ucuz İyi NPD	Kötü PPD (eğer Hp prevalansı düşükse) Tedavi sonrası kullanışlı değil.
Üre nefes testi	Aktif enfeksiyonu gösterir Tedavi öncesi-sonrası kullanılabilir	Doğruluk ppi ve antibiyotik kullanımından etkilenir
Dışkı antijen testi	Aktif enfeksiyonu gösterir Tedavi öncesi sonrası kullanılabilir	Doğruluk ppi ve antibiyotik kullanımından etkilenir
<i>Endoskopik testler</i>	<i>Avantajları</i>	<i>Dezavantajları</i>
Histoloji	Mükemmel sensitifite- spesifite Gastrik mukoza hakkında bilgi verir	Pahalı Doğruluk ppi ve antibiyotik kullanımından etkilenir
Hızlı üreaz testi	Hızlı sonuç	Endoskopi gerektirir Tedavi sonrası doğruluk az
Kültür	Spesifite \approx %100 Antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir	Üretilmesi zor Pahalı Ulaşımı zor
PCR yöntemi	Mükemmel sensitifite- spesifite Antibiyotik direnci belirlenebilir	Ulaşımı zor Pahalı Standardizasyonu yok

NPD, negatif prediktif değer; PPD, pozitif prediktif değer.

Gastrik biyopsi olarak Hp tanısı koymak için endoskopik gastroduodenoskopi yapılması şart değildir. Eğer başka nedenlerle endoskopi yapıldıysa üç yöntemle mide biyopsi materyalinde mikroorganizma saptanabilir. Bunlar hızlı üreaz testi, histoloji ve kültürdür. Yöntemin seçimi, klinik durum, maliyet ve test doğruluğuna göre değişebilir (19). Genel olarak her kişiden hem antrum hem de korpustan bir ya da iki biyopsi materyali alınmalıdır.

Klavuzlar, başlangıçta hem ucuz hem etkili hem de doğruluk payının yüksek olmasından dolayı hızlı üreaz testini önermektedir (15). Mide mukozası biyopsi materyali bakteri üreaz aktivitesi tespiti için pH indikatörü içeren ortama konulur. Bakteri üreazı, üreyi parçalar sonuçta ortamdaki pH'yı alkaliye çeviren amonyak oluşur ve renk değişimi olur (114). Testin sensitivitesi %90-95, spesifitesi %95-100 civarındadır (114) (115). Testin doğruluk payı antibiyotik, bizmut içeren bileşikler, asit salgısı inhibe edici ilaçlar, özellikle ppi kullanımı nedeniyle azalabilir (116). Bu yüzden bu ilaçları kullanan bireylerde testin negatif saptanması Hp enfeksiyonunu dışlamaz. Testin duyarlılığını arttırmak için ilacın kesilmesi ve testin birkaç hafta ertelenmesi gerekmektedir.

Hp tanısı için mide mukoza histolojisi şart değildir fakat mukozadaki inflamasyonun şiddeti hakkında ve prekanseröz lezyonların saptanmasında katkı sağlar (117). Bu yüzden histoloji bakterinin saptanmasında altın standart yöntemdir. Sensitivitesi %95, spesifitesi %98 dolaylarındadır (118). Düzenli ppi alan hastalarda bakterinin midede ki dağılımı ve yoğunluğu değişkenlik gösterebilir, örneğin ppi alan hastalarda midenin antrumundan korpusuna doğru proksimal yönde bir göç olduğu gözlenmiştir. Bu da yanlış negatifliklere yol açabilir. (19) (117).

Hp'nin kültürde üretilmesi zordur. Çünkü yavaş ve zor üreyen bir bakteridir ve üremesi için özel bir ortam ve büyüme çevresi gerekebilir (119) (120).

Seroloji, klinik pratikte kullanılan en popüler noninvaziv testtir. Enfeksiyon sistematik bir immün yanıt başlatır. ELİSA yöntemi sayesinde serumda bakteriye karşı gelişmiş olan IgG antikoru saptanabilir (117) (120). IgA ve IgM'yi saptayan testler daha az güvenilirdir ve önerilmez (117). Serolojinin sensitivitesi oldukça yüksektir (%90-100) fakat özellikle Hp prevalansının düşük olduğu bölgelerde spesifitesi (%76-96) değişkendir. Bu yüzden enfeksiyonun daha az görüldüğü bölgelerde serolojinin

doğrulanması amacıyla, üre nefes testi, dışkıda antijen testi ve endoskopik bazlı testler kullanılabilir. Tedavi sonrası kontrol için endoskopi yapılarak biyopsi alınması eğer klinik olarak endoskopi gerekliyse önerilir. Böyle hastalarda kalıcı enfeksiyonu atlamamak açısından midede multipl alanlardan örnekleme yapmak önemlidir. Çünkü daha önce kullanılan antibiyotik ve antisekretuar ilaçlara bağlı bakterinin midedeki dağılım ve yoğunluğu değişebilmektedir. Bu testler tedavinin tamamlanmasından sonra 6-8 haftadan önce yapılmamalıdır çünkü daha erken yapılan testler yanlış negatif sonuçlara yol açabilir (122).

4.Tedavi

Hp eradikasyonu için pek çok tedavi rejimi geliştirilmiştir. Buna rağmen çok az tedavi rejimi yüksek eradikasyon oranlarına sahiptir. Daha önce etkili olan antibiyotik rejimlerine karşı artan Hp direnci endişe vericidir ve terapötik stratejilerin değiştirilmesini gerektirir (123). Ayrıca Hp antibiyotik direnç oranları hakkında tedaviye rehberlik eden sınırlı veri vardır. Tedavi rejimi seçimi yapılırken, (biliniyorsa) yerel antibiyotik direnç paternleri, daha önce alınan antibiyotikler, spesifik antibiyotik allerjileri, maliyet, yan etki ve uygulama kolaylıkları dikkate alınmalıdır (124).

Hp enfeksiyonu tedavisinde ilk 1997 yılında Maastricht konferansında önerilen ppi- klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol içeren üçlü tedavi, dünya çapında üretilen tüm konsensus konferansları tarafından önerildiği için evrensel hale gelmiştir (13). Bununla birlikte, en yeni veriler, bu kombinasyonun bir miktar etkinliğini kaybettiğini ve çoğu zaman hastaların yalnızca %70' inde iyileşme sağladığını göstermektedir (14). Bu başlangıçta tedavide önerilen %80 oranının altındadır (125).

Bu endikasyon için yeni ilaç geliştirilmemesine rağmen, son yıllarda bilinen antibiyotiklerin farklı kombinasyonlarını kullanarak bir dizi çalışma yapılmıştır (Tablo 3). Bu kombinasyonlar içinde; ardışık tedavi, 5 gün ppi + amoksisilin, devamındaki 5 günlük periyotta ppi + klaritromisin + metronidazolün (veya tinidazol) kullanıldığı rejimdir (126) (127).

Diğer bir kombinasyon, üç antibiyotiğin bir ppi ile birlikte alınmasıdır (bizmut içermeyen dördümlü tedavi) (128) (129).

Bizmut sitratlar, Hp'nin motilitesini inhibe eder, morfolojik yapısını bozar ve Hp'nin büyümesini baskılar. Bizmutun kuvvetli bir anti Hp etkisi olduğu ve in vitro direnç görülmediği uzun süre önce kanıtlanmıştır (130) (131). Bu yüzden ikili, üçlü, dördümlü eradikasyon rejimlerinin bir komponenti olarak kullanılabilir (132).

Tablo 3. Helikobakter Piloni'de kullanılan bazı tedavi rejimleri

Standart 3'lü rejim	PPI + amoksisilin + klaritromisin
Ardışık tedavi	5 gün PPI + amoksisilin sonraki 5 gün PPI + klaritromisin + metronidazol
Eş zamanlı (konkomitan) tedavi	PPI + amoksisilin + klaritromisin + metronidazol
Hibrid tedavi	PPI + amoksisilin ile 7 gün sonraki 7 gün PPI + amoksisilin + klaritromisin + metronidazol
Bizmut içeren dördümlü tedavi	PPI + bizmut + tetrasiklin + metronidazol
Bizmut içermeyen dördümlü tedavi	Üç antibiyotik + PPI

Standart üçlü tedavinin etkinliğindeki azalma nedenleri arasında, yüksek mide asiditesi, yüksek bakteri yükü, bakteri suş çeşitliliği sayılabilir ancak en önemli neden klaritromisine karşı artan direnç oranlarıdır. Avrupa'da görülen küresel klaritromisin direnç oranları, 1998 yılında %9'dan 2008-2009' da %17,6'lara yükselmiştir. En güncel verilere bakıldığında, klaritromisin direnç oranları, İtalya ve Japonya'da %30'a, Türkiye'de %40'a, Çin'de %50'ye, İsveç ve Tayvan'da %15'lere kadar yükselmiştir (133).

Avrupa İlaç Ajansı'nın bakteriyel enfeksiyon tedavisi için belirtilen tıbbi ürünlerin değerlendirilmesine ilişkin tavsiyesinin ardından, belirli bir antibiyotiğe duyarlılıklarına göre üç kategori tanımlanabilir; genellikle duyarlı (%0-10 dirençli), tutarsız (%10-50 dirençli) ve genellikle dayanıklı (>%50 dirençli). Hp şu an Kuzey Avrupa hariç ikinci kategoriye girmektedir (15).

Hp eradikasyon oranı, tedavi verilen tüm olgulara (ITT: *Tanıdan tedaviye analiz*) ve sadece kontrole gelmiş olan olgulara (PP: *Protokole göre analiz*) göre ayrı ayrı belirlenmektedir. Hp tedavisinde başarı göstergesi olarak, altın standart, %90'ın üzerinde ITT kür oranı kabul edilmektedir. 1990'larda %90'ın altında ITT kür oranlarına sahip tedavi protokolleri Hp eradikasyonu için önerilmezken, son klavuzlara göre eradikasyon oranı %80'in üzerinde olan rejimler kabul edilebilir tedaviler olarak gösterilmiştir (134).

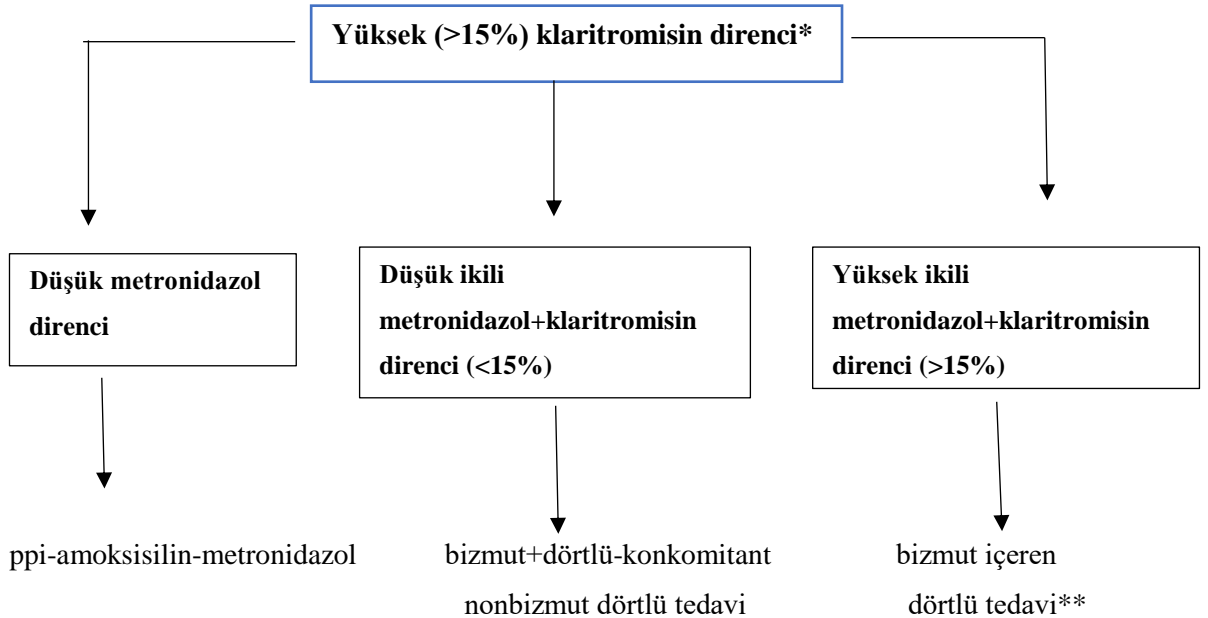
Eğer bir toplumdaki direnç ve duyarlılık paternleri biliniyorsa herhangi bir rejim için eradikasyon oranları tahmin edilebilir. Eradikasyon tedavisinin başarısı, dirençli suş varlığına, bölgesel direnç oranlarına ve kişinin daha önce kullanmış olduğu antibiyotiklere bağlıdır (135). (Tablo 4)

Tablo 4: Maastricht V'e göre Hp tedavi algoritması

<i>Düşük klaritromisin direnci olan bölgeler</i>	<i>Yüksek klaritromisin direnci olan bölgeler</i>
1.Basamak: Klaritromisin içeren tedaviler Ya da Bizmut içeren dörtlü tedavi	1.Basamak: Bizmut içeren dörtlü tedavi ya da ardışık tedavi ya da Bizmut içermeyen dörtlü tedavi
2.Basamak: Bizmut içeren dörtlü tedavi ya da levofloksasin içeren tedaviler	2.Basamak: Levofloksasin içeren üçlü tedavi
3.Basamak: Eğer mümkünse antimikrobiyal duyarlılık testi	3.Basamak: Eğer mümkünse antimikrobiyal duyarlılık testi

Yüksek klaritromisin direnci (>15%) olan bölgelerde tedavi seçimi metronidazol direncine göre belirlenmelidir. Metronidazol direncinin ihmal edilebilir düzeylerde olduğu bölgelerde (örneğin, Japonya) üçlü tedavide klaritromisin yerine metronidazol kullanılması hala yüksek eradikasyon oranları sağlamaktadır (136). Klaritromisin ve metronidazol ikili direncinin %15 üstü olduğu bölgelerde bizmut içeren dördü tedaviler önerilmektedir. Klaritromisinden kaçınılması ve direnç oranı düşük olan antibiyotiklerin (amoksisilin, tetrasiklin, furazolidon, rifabutin) kullanılması önerilmektedir (137). Yüksek klaritromisin ve metronidazol direnci olan bölgelerde, bizmut kullanımı mümkün değilse levofloksasin, rifabutin ve yüksek doz ikili tedavi (amoksisilin + ppi) kullanılabilir (138) (139) (140). Eğer tetrasiklin ulaşımı mümkün değilse, furazolidon-metronidazol veya amoksisilin-metronidazolün kombine edildiği bizmut içeren dördü tedaviler kullanılabilir (141) (142). Yine bizmut eklenen üçlü rejimler de (PPI, amoksisilin, klaritromisin veya levofloksasin) kullanılabilir (Tablo 5) (143) (144).

Tablo 5. Yüksek klaritromisin direnci olan bölgelerde Hp tedavi algoritması



*Nüfus beklentileri ne olursa olsun daha önce klaritromisin veya metronidazol almış bireyler ikili direnç için yüksek riskli olarak kabul edilmelidir.

**Eğer bizmut uygun değilse, levofloksasin, rifabutin ve yüksek doz terapiler (amoksisilin + ppi) kullanılabilir. Eğer tetrasiklin uygun değilse bizmut içeren dörtlü tedavide furazolidon-metronidazol veya amoksisilin-metronidazolün kombine edilebilir.

Maastricht V konferansında, bizmut içeren dörtlü rejimle tedavi süresinin 14 güne uzatılması önerilmiştir. Farklı bölgelerde yapılan son çalışmalarda, 10-14 gün verilen, bizmut içeren dörtlü tedavi ile eradikasyon oranı %85 ve üstü saptanmıştır (145). 10 günlük ve 14 günlük tedaviler ile eradikasyon oranlarına bakıldığında belirgin fark saptanmamıştır (146). Bizmut içeren rejimlerle tedavi süresi en azından 10 gün olması, metronidazol direncinin yüksek olduğu bölgelerde ise tedavinin 14 güne tamamlanması önerilmektedir (147).

Klaritromisin direnci üçlü ve ardışık tedavilerin etkinliğini, metronidazol direnci ardışık terapinin etkinliğini, ikili metronidazol ve klaritromisin direnci konkomitan ve hibrid terapilerin etkinliğini zayıflatır. Klaritromisin direnci olan bölgelerde, bütün bizmut içermeyen dörtlü terapilerin üçlü terapiye karşı üstün olduğu düşünülmektedir (148) (149).

Metronidazol direncinin yüksek, fakat klaritromisin direncinin düşük olduğu bölgelerde; ilaç dozu, sıklığı ve antibiyotik süresi arttırılarak metronidazol direncinin üstesinden gelinebileceği gösterilmiştir (148).

Konkomitan terapi, bizmut içermeyen terapiler içinde antibiyotik direncinin üstesinden gelmek için tercih edilmesi gereken uygun bir tedavi rejimidir. Ardışık tedavi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, konkomitan terapinin etkinliği tedavi süresine bağlı olarak değişmektedir. Aynı tedavi süresinde ise ardışık tedaviye göre etkinliği önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (150) (151).

Yine Maastricht V konferansına göre, bizmut içermeyen terapilerle tedavi süresi 14 güne çıkarılması önerilmektedir. Yapılan pek çok randomize kontrollü çalışmada, daha uzun tedavi süreleriyle daha yüksek eradikasyon oranları elde edildiği gösterilmiştir (152) (153). Yapılan bir çalışmada standart ve 'optimize' konkomitan

rejim (yeni kuşak ppi- günde iki defa verilen 40 mg esomeprazol ve 14 günlük tedavi) karşılaştırıldığında, 'optimize' konkomitan terapiyle daha yüksek bir eradikasyon oranı elde edilmiştir (%91 ve %86) (154).

Klaritromisin direnci düşük olan bölgelerde, Maastricht V Konferansı'na göre bizmut içeren standart rejim, hala birinci basamak tedavide önerilmektedir. Bizmut içeren dörtlü rejimlerde alternatif olabilir (155).

Hp, düşük pH'larda (pH 3-6) replikatif olmayan formdadır, pH arttığında ise replikatif faza geçer böylece antibiyotiklerin etkisi artar (156). İkili tedavilerin etkinliği için yüksek doz ppi'nin gerekli olduğunu, yine üçlü tedavide günde iki kez ppi'nin tek bir günlük dozdan daha etkili olduğunu gösteren dolaylı kanıtlar, eski pek çok metaanalizden elde edilmiştir (157). Ek olarak, standart üçlü tedavinin kür oranları, ppi metabolizmasında önemli rol oynayan CYP2C19 ve MDR polimorfizmine göre değişkenlik gösterir (158). Bir metaanaliz, yüksek ppi metabolizörlerinin daha düşük eradikasyon oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (158). Maastricht V konferansında, yüksek ppi metabolizör oranının fazla olduğu Avrupa ve Kuzey Amerika'da, CYP2C19 polimorfizminden daha az etkilenen esomeprazol ve rabeprazolün tercih edilmesi önerilmiştir. Yapılan metaanalizlerde, standart dozlara göre yüksek doz ppi kullanımı ile görülen kür oranları %6-10 oranında artmaktadır (159). Esomeprezol ve rabeprazol genel olarak daha yüksek eradikasyon oranları sağlar, özellikle günde iki defa 40 mg esomeprazol ve 20 mg rabeprazol ile sonuçlar diğer ppi'lara kıyasla daha iyidir (160).

Yine Maastricht V konferansında üçlü terapilerin tedavi süresini 14 güne uzatmanın eradikasyon oranlarını arttıracığı görüşü sunulmuştur. Bu konuda yapılan dört metaanalizin hepsi de benzer sonuçlar vermiştir. 7 günlük tedavi süresine göre, 10 günlük tedaviyle eradikasyon oranlarında %4, 14 günlük tedaviyle ise %5-6 oranında artış olmaktadır. Yan etki oranlarında ise herhangi bir farklılık yoktur (161) (162).

Bizmut içeren dörtlü terapilerle tedavi başarısızlığı sonrası, flourokinolon içeren üçlü ya da dörtlü rejimler önerilmektedir. Yüksek kinolon direnci olan bölgelerde bizmut tuzlarının diğer antibiyotiklerle kombinasyonu veya rifabutin içeren rejimler bir seçenek olabilir. Teorik olarak, bizmut içeren dörtlü tedavi ile başarısızlık

sonrası daha uzun süre ve yüksek dozlarda aynı terapi tekrarlanabilir fakat bu çok uygun görünmemektedir (163) (164).

Üçlü terapilerle tedavi başarısızlığı sonrasında, bizmut içeren dörtlü tedavi veya flourokinolon içeren üçlü veya dörtlü terapiler ikinci basamak tedavi olarak önerilir. Yapılan çalışmalarda benzer eradikasyon oranları elde edilmiştir (165). Artan levofloksasin direnci tedavinin etkinliğini azaltabilir. Böyle durumlarda bizmut içeren dörtlü terapi tercih edilmelidir (166).

Bizmut içermeyen terapilerle tedavi başarısızlığı sonrası, bizmut içeren dörtlü terapi veya flourokinolon içeren terapiler tercih edilmelidir. Yapılan pek çok çalışmada, farklı bizmut içermeyen terapilerle başarısızlık sonrası, kurtarma terapisi olarak ppi + levofloksasin + amoksisilin kullanımı ile toplamda %78 gibi bir eradikasyon oranı elde edilmiştir (167) (168) (169).

İkinci basamak tedaviler ile de başarısızlık sonrası antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır. Klaritromisin, levofloksasin ya da rifabutın direnci üçlü terapilerin başarısız olmasında majör etken olabilir. Yüksek klaritromisin direnci olan bölgelerde duyarlılık testleri eşliğinde üçlü terapi, ampirik konkomitan terapiye göre daha iyi sonuçlar verebilir (170). Bizmut içeren dörtlü terapi ile elde edilen eradikasyon oranı antibiyotik dirençlerinden daha az etkilenir. Tetrasiklin direnci oldukça nadirdir ve tedavi başarısızlığına yol açması, metronidazol direncinin ise eradikasyon oranlarında belirgin azalma yapması beklenmez (171) (172).

Birinci basamak (klaritromisin bazlı) ve ikinci basamak (bizmut içeren dörtlü rejim) terapiler ile tedavi başarısızlığı sonrası flourokinolon içeren rejimler önerilmektedir. Fakat yüksek direnç oranı olan bölgelerde bizmutun farklı antibiyotiklerle kombine edilmesi ya da rifabutın içeren rejimler kurtarma terapisi olarak düşünülebilir (173).

Birinci basamak (üçlü ya da bizmut içermeyen dörtlü tedavi) ve ikinci basamak (flourokinolon içeren tedavi) terapiler ile tedavi başarısızlığı sonrası, bizmut içeren dörtlü terapiler önerilmektedir. Bizmut içeren terapiler yüksek eradikasyon oranı sağlar ve klaritromisin ve flourokinolon direncinden etkilenmez (174).

Birinci basamak (bizmut içeren dörtlü tedavi) ve ikinci basamak (flourokinolon içeren tedavi) terapiler ile tedavi başarısızlığı sonrası klaritromisin bazlı üçlü ya da

dörtlü tedaviler önerilir. Yine bizmut tuzlarının daha önce kullanılmayan iki antibiyotikle kombine edilmesi de bir seçenek olabilir (175).

Penisilin allerjisi olan bireylerde, düşük klaritromisin direnci olan bölgelerde ilk basamak tedavi, ppi + klaritromisin + metronidazol kombinasyonu önerilir. Yüksek klaritromisin direnci olan bölgelerde bizmut içeren dörtlü tedavi rejimi önerilir (176) (177). Kurtarma tedavisi olarak levofloksasin iyi bir alternatiftir fakat bazı bölgelerde artan direnç oranları etkinliğini değiştirebilir. Kronik akciğer hastalığı olan bireyler daha önce flourokinolon kullanmış olabileceği için levofloksasin kullanılmaması kuvvetle tavsiye edilir. Mümkün olduğunca reçete etmeden önce levofloksasin duyarlılığının test edilmesi önerilir (178).

Eradikasyon sonrası testler Hp için tedavi alan tüm hastalara yapılmalıdır. Eradikasyon, antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından 6-8 hafta sonra yapılan bir üre nefes testi, fekal antijen testi veya üst gis endoskopi ile doğrulanabilir. Alınan ppi tedavisi testten bir ila iki hafta önce kesilmelidir (179). İki antibiyotik tedavisi sonrası persistan Hp enfeksiyonu olan hastalarda kültür ve duyarlılık için endoskopi yapılarak biyopsi alınmalıdır.

Hp eradikasyon tedavisinin ardından 6 ay ya da 1 yıl sonra görülen nüks oranları, yeniden enfeksiyondan ziyade aynı enfeksiyonun rekürrensiyle ilişkilidir. Bu nedenle eradikasyon sonrası 4 hafta sonra kontrol süresi sorgulanmıştır ve 6-8 hafta olması önerilmiştir (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Modeli

Çalışma tek merkezli, tanımlayıcı, retrospektif bir çalışmadır. Çalışma; 1 Ocak 2011-1 Haziran 2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'ne daha önce başvuran 18 yaş ve üstü 175 kişilik Hp tanısı almış olan hasta grubunda retrospektif olarak gerçekleştirildi. Bu hastalar içinden 50 kişilik klasik üçlü tedaviye bizmut eklenmiş tedavi (amoksisilin 1 gr 2x1 + klaritromisin 500 mg 2x1 + ppi 2x1 + bizmut subsitrat 300 mg 2x2), 50 kişilik esomeprazol 40 mg 2x1 + amoksisilin 500 mg 4x1, 50 kişilik rabeprazol 20 mg 2x1 + amoksisilin 500 mg 4x1, 25 kişilik pantoprazol 40 mg 2x1 + amoksisilin 500 mg 4x1 tedavi rejimini almış olan gruplar oluşturuldu. Tedavi gruplarında yer alan hastaların hepsinin tanı ve tedavi sonrası eradikasyon kontrollerinin üst gis endoskopisi ile yapılmış olması önemsendi, üst gis endoskopisi yapılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dahil etme kriterleri; 18 yaşından büyük olması, histolojik yöntemle Hp saptanmış ve eradikasyon kontrolü üst gis endoskopi yapılarak yine histolojik yöntemle yapılmış olması idi.

Çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 28/06/2018 tarih ve 2018/7-14 karar numarasıyla etik kurul onayı almıştır.

3.2. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 programında yapılmıştır. Sürekli değerler ortalama ve standart sapma değerleri ile belirtilmiş olup, kategorik veriler yüzde üzerinden belirtilmiştir. Normal dağılım değerlendirmesi Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. Bağımsız grup analizinde; Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare Testi kullanılmış olup, ikiden fazla grupta sürekli verilerin ortalama değerlendirmesinde ANOVA testi kullanılmıştır. Bağımlı grup analizinde Mc Nemar

Testi ve Kappa uyum testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

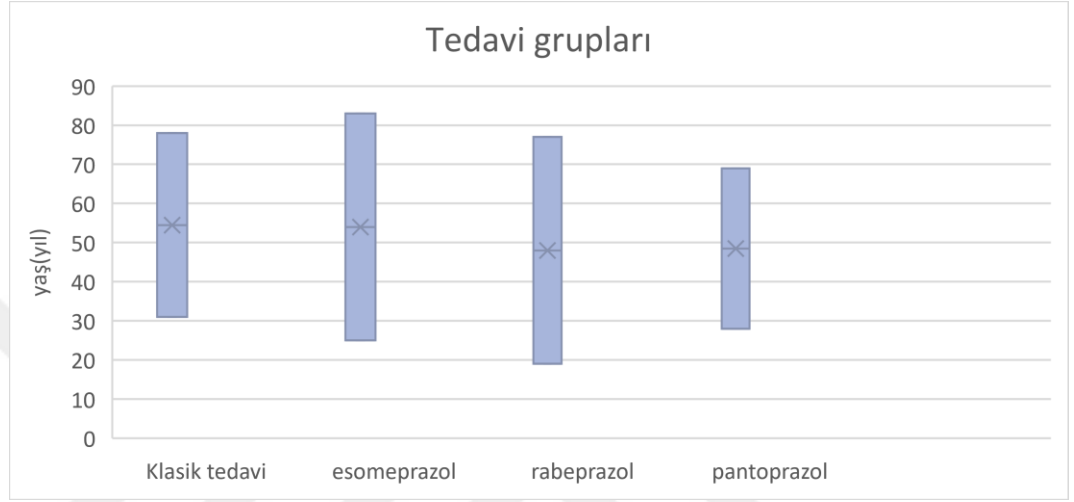
Çalışmaya, 1 Ocak 2011-1 Haziran 2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'ne daha önce başvurmuş olan herhangi bir gastroenterolojik yakınma nedeniyle üst gis endoskopisi yapılarak histolojik yöntemle Hp saptanmış, 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak tarandı. Tedavi gruplarında yer alan hastaların hepsinin tanı ve tedavi sonrası üst gis endoskopisi yapılmış olması önemsendi, üst gis endoskopisi yapılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu hastalar içinden 50 kişilik klasik 3'lü tedaviye bizmut eklenmiş tedavi (amoksisilin + klaritromisin + ppi + bizmut subsitrat) grubu, 50 kişilik yüksek doz esomeprazol + amoksisilin tedavi grubu, 50 kişilik yüksek doz rabeprazol + amoksisilin grubu, 25 kişilik yüksek doz pantoprazol + amoksisilin tedavi grubu oluşturuldu. Hasta grupları arasında sayı eşitlenmeye çalışıldı ancak 2011-2018 yılları arasında yapılan taramada eradikasyon tedavisi alan yeterli hasta verisi elde edilemedi.

Çalışmada; hastaların ortalama yaş değerlerine bakıldığında, klasik 3'lü tedaviye bizmut eklenmiş tedavi grubunda $54,58 \pm 12,438$ (min-maks:31-78), Rabeprazol grubunda $48,46 \pm 13,835$ (min-maks:19-77) Esomeprazol grubunda $54,82 \pm 14,759$ (min-maks:25-83) Pantoprazol grubunda $50,16 \pm 11,539$ (min-maks:28-69) idi (şekil 2).

Yaş dağılımlarına göre incelendiğinde ise; klasik 3'lü + bizmut tedavi grubundaki hastaların %36'sı (n=18), Rabeprazol hasta grubunun %56'sı (n=28), Esomeprazol grubunun %34'ü (n=17) ve Pantoprazol grubunun da %48'i (n=12) 50

yaş altında yer alırken, klasik 3'lü + bizmut tedavi grubunun %64'ü (n=32), Rabeprazol grubunun %44'ü (n=22), Esomeprazol grubunun %66'sı (n=33) ve Pantoprazol grubunun da %52'si (n=13) 50 yaş ve üzerinde yer almaktaydı.



Şekil 2. Klasik tedavi, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol gruplarında yaş dağılımı

Hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde ise; Klasik 3'lü + bizmut tedavi grubunun %58'i (n=29), Rabeprazol ve Esomeprazol grubunun %56'sı (n=28), Pantoprazol grubunun ise %60'ı (n=15) kadın cinsiyete sahipti (p=0,985). Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta gruplarının cinsiyete göre yüzde dağılımı

Cinsiyet (yüzde dağılım)	Klasik 3'lü + bizmut (%)	Esomeprazol (%)	Rabeprazol (%)	Pantoprazol (%)
Erkek	%42	%44	%44	%40
Kadın	%58	%56	%56	%60

Hastaların ayrıca polikliniğe geliş şikayetlerine göre gruplarda dağılımı incelendi. Buna göre, Klasik 3'lü + bizmut tedavi grubunun %68'i (n=34), Rabeprazol grubunun %100'ü (n=50), Esomeprazol grubunun %52'si (n=26), Pantoprazol grubunun da %96'sı (n=24) dispepsi şikayetinden yakınmaktaydı.

Bunun yanı sıra, Klasik 3'lü + bizmut tedavi grubunun %42'si (n=21), Rabeprazol grubunun %56'sı (n=28), Esomeprazol grubunun %30'u (n=15), Pantoprazol grubunun da %24'ü (n=6) karın ağrısı şikayetinden yakınmaktaydı.

Son olarak hastalarda şişkinlik şikayeti varlığı incelendiğinde; Klasik 3'lü + bizmut grubunun %28'i (n=14), Rabeprazol grubunun %38'i (n=19) ve Esomeprazol grubunun %10'u (n=5), Pantoprazol grubunun da %28'i (n=7) bu şikayetten yakınmaktaydı (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta gruplarının bazı sosyodemografik özelliklere ve şikayetlere göre klasik tedavi, Rabeprazol, Esomeprazol ve Pantoprazol gruplarında dağılımı

	Klasik 3'lü+bizmut	Rabeprazol	Esomeprazol	Pantoprazol	p-değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş ortalaması	54,58 ±12,43	48,46 ±13,83	54,82 ±14,75	50,16 ±11,53	0,065
Cinsiyet					
Kadın	29 (58)	28 (56)	28 (56)	15 (60)	0,985
Erkek	21 (42)	22 (44)	22 (44)	10 (40)	
Dispepsi					
Var	34 (68)	50 (100)	26 (52)	24 (96)	*
Yok	16 (32)	0 (0)	24 (48)	1 (4)	
Karın ağrısı					
Var	21 (42)	28 (56)	15 (30)	6 (24)	0,017
Yok	29 (58)	22 (44)	35 (70)	19 (76)	
Şişkinlik					
Var	14 (28)	19 (38)	5 (10)	7 (28)	0,014
Yok	36 (72)	31 (62)	45 (90)	18 (72)	
Total	50 (100)	50 (100)	50 (100)	25 (100)	

*Hücrelerdeki sayı azlığı nedeni ile değerlendirilemedi.

Tedavi grupları çeşitli endoskopik bulgulara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılımına göre sınıflandırıldı. Klasik 3'lü + bizmut tedavi grubunda hastaların tamamında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası antral gastrit varlığı bulundu. Rabeprazol gruplarında da hastaların %98'inde (n=49) hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası antral gastrit tespit edildi. Hastalarda pangastrit varlığı incelendiğinde; Klasik 3'lü + bizmut tedavi grubunun %26'sında (n=13) hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası pangastrit varlığı tespit edildi. Rabeprazol grubunda ise; tedavi öncesi hastaların %26'sında (n=13) pangastrit varlığı tespit edilirken, tedavi sonrasında bu oran %12 (n=6) olarak tespit edildi (p=0,015) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası antral gastrit ve pangastrit bulgularında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=1,000, p=0,125, sırasıyla).

Klasik 3'lü + bizmut tedavi grubunda, hastaların tedavi öncesi %38'inde (n=19) bulbit tespit edilirken, tedavi sonrasında da %20'sinde (n=10) bulbit saptandı. Rabeprazol grubunun tedavi öncesi %22'sinde (n=11) bulbit saptanırken tedavi sonrası %14'ünde (n=7) bulbit bulgusu tespit edildi (p=0,151) ve istatistiksel olarak

anlamli bulunmadı. Rabeprazol grubu ve klasik 3'lü + bizmut grubu arasında, tedavi sonrası (p=0,595) ve tedavi öncesi (p=0,126) fark istatistiksel olarak anlamli bulunmadı.

Tedavi öncesi mide ülseri, klasik 3'lü + bizmut tedavi grubunun %14'ünde (n=7), tedavi sonrası %6'sında (n=3) tespit edildi. Tedavi öncesi Rabeprazol grubunun %6'sında (n=3), tedavi sonrası %4'ünde (n=2) mide ülseri saptandı. Her iki gruba bakıldığında tedavi öncesi (p=0,318) ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı. Son olarak bu grupta hastalarda bulbusta ülser varlığı değerlendirildiğinde, tedavi öncesi Klasik 3'lü + bizmut grubunun %16'sında (n=8) pozitif bulgu tespit edilirken, tedavi sonrası %2'sinde (n=1) saptandı (p=0,659) ve istatistiksel olarak anlamli bulunmadı. Rabeprazol grubunun ise tedavi öncesi %8'inde (n=4), tedavi sonrası %2'sinde (n=1) bulbusta ülser tespit edildi (p=0,001) ve istatistiksel olarak anlamli bulundu. Gruplar arasındaki tedavi öncesi (p=0,318) ve sonrası fark istatistiksel olarak anlamli bulunmadı (Tablo 8a, Tablo 8b).

Tablo 8a. Klasik 3'lü + bizmut grubunda endoskopik bulguların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p-değeri
	Klasik bizmut n (%)	3'lü+ n (%)	Klasik bizmut n (%)	3'lü+ n (%)	
Antral gastrit					
<i>Var</i>	50 (100)		50 (100)		
<i>Yok</i>	0 (0)		0 (0)		
Pangastrit					
<i>Var</i>	13 (26)		13 (26)		p=0,234
<i>Yok</i>	37 (74)		37 (74)		
Bulbit					
<i>Var</i>	19 (38)		10 (20)		
<i>Yok</i>	31 (31)		40 (80)		
Mide ülseri					
<i>Var</i>	7 (14)		3 (6)		
<i>Yok</i>	43 (86)		47 (94)		
Bulbusta ülser					
<i>Var</i>	8 (16)		1 (2)		p=0,659
<i>Yok</i>	42 (84)		49 (98)		
Total	50 (100)		50 (100)		

Tablo 8b. Rabeprazol grubunda endoskopik bulguların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p-değeri
	Rabeprazol n (%)	Rabeprazol n (%)	
Antral gastrit			
<i>Var</i>	49 (98)	49 (98)	
<i>Yok</i>	1 (2)	1 (2)	
Pangastrit			
			p=0,015
<i>Var</i>	13 (26)	6 (12)	
<i>Yok</i>	37 (74)	44 (88)	
Bulbit			
			p=0,151
<i>Var</i>	11 (22)	7 (14)	
<i>Yok</i>	39 (78)	43 (86)	
Mide ülseri			
<i>Var</i>	3 (6)	2 (4)	
<i>Yok</i>	47 (94)	48 (96)	
Bulbusta ülser			
			p=0,001
<i>Var</i>	4 (8)	1 (2)	
<i>Yok</i>	46 (92)	49 (98)	
Total	50 (100)	50 (100)	

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Klasik 3'lü + bizmut tedavi grubu ve Esomeprazol grupları değerlendirildi. Esomeprazol grubunda hastaların %96'sında (n=2) tedavi öncesi, %94'ünde (n=47) tedavi sonrası antral gastrit tespit edildi. Hastalarda pangastrit varlığı incelendiğinde, Esomeprazol grubunda tedavi öncesi hastaların %28'inde (n=14) pangastrit varlığı tespit edilirken, tedavi sonrasında bu oran %24 (n=12) olarak tespit edildi (p=0,226) ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Esomeprazol ve klasik 3'lü + bizmut grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası pangastrit bulgusunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=1,000). Esomeprazol grubunun tedavi öncesi %22'sinde (n=11) bulbit pozitif bulunurken tedavi sonrası %18'inde (n=9) bulbit saptandı (p=0,073). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tedavi sonrasında (p=1,000) ve tedavi öncesinde (p=0,126) bulbit varlığında, Klasik 3'lü + bizmut grubu ve Esomeprazol grubu arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmadı. Tedavi öncesinde Esomeprazol grubunun %16'sında (n=8) mide ülseri tespit edilirken, tedavi sonrası yine %16'sında (n=8) mide ülseri tespit edildi. Klasik 3'lü + bizmut ve esomeprazol grubuna bakıldığında tedavi sonrasında (p=0,200) ve tedavi öncesinde (p=1,000) mide ülserinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Son olarak hastalarda bulbusta ülser varlığı değerlendirildiğinde, tedavi öncesi Esomeprazol grubunun %10'unda (n=5) tespit edilirken tedavi sonrası %4'ünde (n=2) pozitif tespit edildi (p=0,054) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Klasik 3'lü + bizmut ve esomeprazol grubuna bakıldığında tedavi sonrasında ve tedavi öncesinde (p=0,554) bulbusta ülser, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo 8c)

Tablo 8c. Esomeprazol grubunda endoskopik bulguların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p-değeri
	Esomeprazol n (%)	Esomeprazol n (%)	
Antral gastrit			
<i>Var</i>	48 (96)	47 (94)	
<i>Yok</i>	2 (4)	3 (6)	
Pangastrit			
<i>Var</i>	14 (28)	12 (24)	p=0,226
<i>Yok</i>	36 (72)	38 (76)	
Bulbit			
<i>Var</i>	11 (22)	9 (18)	p=0,073
<i>Yok</i>	39 (78)	41 (82)	
Mide ülseri			
<i>Var</i>	8 (16)	8 (16)	
<i>Yok</i>	42 (84)	42 (84)	
Bulbusta ülser			
<i>Var</i>	5 (10)	2 (4)	p=0,054
<i>Yok</i>	45 (90)	48 (98)	
Total	50 (100)	50 (100)	

Pantoprazol grubunda tedavi öncesi hastaların tamamında antral gastrit varlığı saptandı. Tedavi sonrasında hastaların %8'inde (n=2) antral gastritte düzelme

gözlendi. Pangastrit tedavi öncesi hastaların %36'sında (n=9), tedavi sonrası %20'sinde (n=5) saptandı (p=0,211) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bulbit tedavi öncesi hastaların %32'sinde (n=8), tedavi sonrası ise hastaların %24'ünde (n=6) saptandı (p=0,002). İstatistiksel olarak anlamlı bulundu. Mide ülseri ise tedavi öncesi hastaların %4'ünde (n=1) varken tedavi sonrası aynı oranda devam ettiği saptandı. Bulbusta ülser oranı tedavi öncesi %12 (n=3) oranında mevcutken tedavi sonrası %4 (n=1) oranında saptandı (p=0,006) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 8d).

Tablo 8d. Pantoprazol grubunda endoskopik bulguların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p-değeri
	Pantoprazol n (%)	Pantoprazol n (%)	
Antral gastrit			
<i>Var</i>	25 (100)	23 (92)	
<i>Yok</i>	0 (0)	2 (8)	
Pangastrit			p=0,211
<i>Var</i>	9 (36)	5 (20)	
<i>Yok</i>	16 (64)	20 (80)	
Bulbit			
<i>Var</i>	8 (32)	6 (24)	p=0,002
<i>Yok</i>	17 (68)	19 (76)	
Mide ülseri			
<i>Var</i>	1 (4)	1 (4)	
<i>Yok</i>	24 (96)	24 (96)	
Bulbusta ülser			p=0,006
<i>Var</i>	3 (12)	1 (4)	
<i>Yok</i>	22 (88)	24 (96)	
Total	25 (100)	25 (100)	

Tablo 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, ve 9f'de Hp pozitif hastaların farklı tedavi seçeneklerine göre eradikasyon oranları gösterilmektedir. Buna göre, klasik 3'lü + bizmut hasta grubunun %78'i (n=39) tedavi sonrası iyileşme gösterirken, Rabeprazol grubunun %66'sı (n=33), Esomeprazol hasta grubunun %58'i (n=29), Pantoprazol hasta grubunun da %44'ü (n=11) tedavi sonrasında Hp negatif sonuç vermiştir. Buna

göre, klasik 3'lü + bizmut hasta grubunun %78'i (n=39) tedavi sonrası eradikasyon gösterirken, Rabeprazol grubunun %66'sı (n=33), Esomeprazol hasta grubunun da %58'i (n=29) tedavi sonrasında Hp negatif sonuç vermiştir. Buna göre klasik 3'lü + bizmut tedavi rejimi ikili tedavilere göre üstün bulundu. Yüksek doz ikili tedaviler kendi aralarında karşılaştırıldığında en yüksek eradikasyon oranı rabeprazol ile elde edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 9a. Hasta gruplarının tedavi sonunda klasik 3'lü + bizmut ve Rabeprazol gruplarında Hp eradikasyon oranları

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p değeri
	Klasik 3'lü+bizmut n (%)	Rabeprazol n (%)	Klasik 3'lü+bizmut n (%)	Rabeprazol n (%)	
Hp (+)					
Hayır	0 (0)	0 (0)	39 (78)	33 (66)	0,181
Evet	50 (100)	50 (100)	11 (22)	17 (34)	
Total	50 (100)	50 (100)	50(100)	50 (100)	

Tablo 9b. Hasta gruplarının tedavi sonunda klasik 3'lü + bizmut ve Esomeprazol gruplarında Hp eradikasyon oranları

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p- değeri
	Klasik 3'lü+bizmut n (%)	Esomeprazol n (%)	Klasik 3'lü+bizmut n (%)	Esomeprazol n (%)	
Hp(+)					
Hayır	0 (0)	0 (0)	39 (78)	29 (58)	0,032
Evet	5 (100)	50(100)	11 (22)	21 (42)	
Total	50(100)	50 (100)	50(100)	50(100)	

Tablo 9c. Hasta gruplarının tedavi sonunda klasik 3'lü + bizmut ve Pantoprazol gruplarında Hp eradikasyon oranları

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p- değeri
	Klasik 3'lü+bizmut n (%)	Pantoprazol n (%)	Klasik 3'lü+bizmut n (%)	Pantoprazol n (%)	
Hp(+)					
<i>Hayır</i>	0 (0)	0 (0)	39 (78)	11 (44)	0,003
<i>Evet</i>	50(100)	25(100)	11 (22)	14 (56)	
Total	50(100)	25(100)	50(100)	25 (100)	

Tablo 9d. Hasta gruplarının tedavi sonunda Esomeprazol ve Rabeprazol gruplarında Hp eradikasyon oranları

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p- değeri
	Esomeprazol n (%)	Rabeprazol n (%)	Esomeprazol n (%)	Rabeprazol n (%)	
Hp(+)					
<i>Hayır</i>	0 (0)	0 (0)	29 (58)	33 (66)	0,410
<i>Evet</i>	50 (100)	50 (100)	21 (42)	17 (34)	
Total	50 (100)	50 (100)	50 (100)	50 (100)	

Tablo 9e. Hasta gruplarının tedavi sonunda Esomeprazol ve Pantoprazol gruplarında eradikasyon oranları

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p- değeri
	Esomeprazol n (%)	Pantoprazol n (%)	Esomeprazol n (%)	Pantoprazol n (%)	
Hp(+)					
Hayır	0 (0)	0 (0)	29 (58)	11 (44)	0,252
Evet	50 (100)	25 (100)	21 (42)	14 (56)	
Total	50 (100)	25 (100)	50 (100)	25 (100)	

Tablo 9f. Hasta gruplarının tedavi sonunda Rabeprazol ve Pantoprazol gruplarında eradikasyon oranları

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p- değeri
	Rabeprazol n (%)	Pantoprazol n (%)	Rabeprazol n (%)	Pantoprazol n (%)	
Hp (+)					
Hayır	0 (0)	0 (0)	33 (66)	11 (44)	0,068
Evet	50 (100)	25 (100)	17 (34)	14 (56)	
Total	50 (100)	25 (100)	50 (100)	25 (100)	

5.TARTIŞMA

Hp enfeksiyonu, peptik ülser hastalığı ile ilişkili dünyada en yaygın görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (1). Hp ile enfekte pek çok hasta asemptomatiktir fakat kronik gastrit, fonksiyonel dispepsi, gastrik ve duodenal ülsere yol açabilir. (%1-%10) (180). Daha da önemlisi gastrik adenokarsinoma (%0,1-3) ve MALT lenfomaya (<%0,01) neden olabilir (181).

Çalışmamıza histopatolojik yöntemle Hp tanısı alan 175 hasta dahil ettik. Bu hastaların gastrik biyopsileri incelendiğinde %10,9'unda (n=19) mide ülseri, %11,4'ünde (n=20) bulbusta ülser, %11,4'ünde (n=20) hastada intestinal metaplazi, %9,7'sinde (n=17) atrofi saptandı.

Hp enfeksiyonunda iki antibiyotik ve bir ppi'dan oluşan standart üçlü tedavi rejimi uzun zaman birinci basamak tedaviler içinde ilk seçilecek tedavi yöntemi olarak öngörülmüştür. Fakat son yapılan çalışmalara bakıldığında standart tedavinin etkinliğini kaybettiği ve çoğu zaman hastaların sadece %70' inin iyileşmesini sağladığını göstermektedir (14). Bunda en büyük etken klaritromisin, metronidazol ve levofloksasine karşı artan direnç oranlarıdır. Çin'de 910 vakanın incelendiği bir çalışmada, klaritromisin direnç oranının %27,6 olduğunu göstermiştir (182). Bazı çalışmalar, Amerika ve Avrupa popülasyonunda klaritromisin direnç oranlarının 2009'da sırasıyla %29,3 ve %11,1 olduğunu göstermiştir (183). Türkiye'de Kocazeybek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada klaritromisin direnci %24,86 olarak belirlendi (184).

1413 hastayla yapılan bir çalışmada, klasik tedavinin 2003 yılından 2012 yılına kadar olan eradikasyon oranlarına bakıldığında, eradikasyon oranları 2003 yılından 2012 yılına kadar %93,5'ten %78,8'e kadar düştüğü gözlemlendi. Yine aynı çalışmada sigara içmenin ve kadın cinsiyetin tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğu gösterildi (185). Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,065), (p=0,524).

Maastricht V konsensüs raporunun yeni versiyonu birinci basamak tedavi önerilerini güncelledi ve bizmut içeren dördümlü tedaviyi, klaritromisin direnç oranının %15-20'yi geçtiği bölgelerde ilk basamak tedavi olarak önerdi. Son zamanlarda

yapılan birkaç çalışma klaritromisin veya levofloksasin içeren rejimlere bizmut eklenmesinin yüksek direnç bölgelerinde bile etkinliği arttırdığını doğrulamıştır (186). Bizmut tuzları etkisini topikal olarak gösterir ve %1'den daha azı emilir. Etkisi pH bağımlıdır ve asidik pH'ta çözünmez (187). Ülser iyileşmesine katkıda bulunur. Hp'deki birçok enzimi inhibe ederek antibakteriyel etki de gösterir (188).

Venerito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada birinci basamak tedavide standart üçlü tedavi ile bizmut içeren dördümlü tedavi karşılaştırıldığında klasik üçlü tedavi ile eradikasyon oranı %68,9 iken bizmut içeren dördümlü tedavi ile bu oran %77,6 bulunmuştur (189). Türkiye'de yapılan, ardışık tedavi ve bizmut eklenmiş ardışık tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ardışık tedaviye bizmut eklenmesinin eradikasyon oranlarını arttırması öngörülmüştür. Çalışmanın sonucunda her iki grup eradikasyon oranları sırasıyla %74,6, %73,7 olarak belirlenmiş ve bizmut eklenmesiyle beklenen artış elde edilememiştir (190). Türkiye'de Ergül ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada standart üçlü tedaviye bizmut eklenmiş ve eradikasyon oranları %90,7 saptanmıştır. Çalışmada istenilen oran elde edilmesine rağmen klasik üçlü tedavi alan bir grupta karşılaştırması yapılmamıştır (191). Wu ve arkadaşlarının yaptığı standart üçlü tedavi ile bizmut eklenmiş üçlü terapinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada eradikasyon oranları sırasıyla %74,7 ve %81,8 olarak belirlendi (192). Bu çalışmada da bizmut eklenmesi istenilen eradikasyon oranlarının elde edilmesini sağlayamamıştır. Taiwan'da yapılmış bu çalışmada, klaritromisin direnci %15'in altında olması nedeni tedavi süresi 7 gün olarak belirlenmiş, ancak 7 günlük tedavi süresinin yüksek eradikasyon oranı elde etmek için az olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda klasik üçlü tedavi + bizmut içeren rejimle elde edilen eradikasyon oranı %78 olarak saptandı. 2006 yılında, Türkiye'deki standart üçlü tedavinin 10 yıllık eradikasyon oranlarına bakılacak olursa %60'lara dek düştüğü gözlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen %78'lik eradikasyon oranı istenilen başarıyı sağlayamamış olsa da %60'lık eradikasyon oranlarına göre bizmut eklenmesinin başarıyı arttırdığı gösterildi.

Standart tedavi rejimiyle elde edilen düşük eradikasyon oranları nedeniyle farklı tedavi protokolleri denenmiştir, Yüksek doz ppi ve amoksisilin kombine edildiği ikili tedaviler birinci basamak tedavide veya kurtarma tedavisi olarak kullanılması

gündeme gelmiştir ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İkili tedaviler daha az ilaç içermesi, düşük amoksisilin direnci, hasta uyumunun yüksek olması ve yan etki profilinin daha az olması gibi avantajlara sahiptir. Bazı çalışmalar yüksek doz ikili tedavilerin %90'ın üstünde eradikasyon oranlarına sahip olduğunu gösterse de bu konuda tartışmalı görüşler mevcuttur ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Amoksisiline direnç genel olarak azdır. Şu anda amoksisilin direnç oranları Çin'de %1-5 gibi oldukça düşüktür, gelişmiş ülkelerde ise bu oran daha da düşüktür (193). Kanterçeken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizde amoksisilin direnç oranları %0-3 gibi oldukça düşük oranda saptandı (194). İntragastrik pH artışı amoksisilinin etkinliğini artırır. Bu nedenle ppi' lar eradikasyon tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır. Anti-sekretuar etkilerinin yanı sıra gastrik mukozada antibiyotiklerin bozulmasını engelleyerek hem dolaylı hem de doğrudan antibakteriyel etkinliği mevcuttur (195). Hastaların ppi'lara verdiği yanıt, CYP2C19 ve MDR polimorfizmine bağlı olarak ilacı metabolize etme kapasitesi ile belirlenir. Bu polimorfizm eradikasyon oranlarını oldukça etkiler. Yüksek ppi dozları ile istenen gastrik pH düzeyi sağlanarak, yüksek metabolizörlerde bile önemli bir eradikasyon oranı sağlanabileceği öngörülmüştür. Bazı metaanalizler omeprazol ve lansoprazol içeren üçlü tedavilerin başarı oranlarının CYP2C19 polimorfizminden etkilendiğini gösterirken, rabeprazol ve esomeprazol içeren rejimlerde böyle bir etki gösterilmemiştir. Rabeprazolün esas olarak non-enzimatik yollarla metabolize olmasından dolayı, CYP2C19 polimorfizminden en az etkilenen ppi olarak öngörülmüştür (196) (197) (198) (199). Yapılan bir metaanaliz, yüksek doz ppi'ların eradikasyon oranlarını standart dozlara kıyasla %6-10 oranında arttırdığını göstermiştir. Esomeprazol ve rabeprazol dozlarının 20 mg'dan 40 mg'a kadar artırılması, kür oranlarını %8-12 oranında arttırabilir (200). İntragastrik pH'ın 5 ya da üstünde olması tedavi başarısı için oldukça önemlidir. Bu ppi doz sıklığı, CYP2C19 polimorfizmi, IL-1b genotipini içeren bir dizi faktör tarafından kontrol edilir.

Bir ppi ve amoksisilin kombinasyonunun kullanıldığı ikili tedavi ilk olarak 1989'da araştırıldı ve yalnızca ppi veya yalnızca amoksisilin ile yapılan tedaviden daha iyi bir eradikasyon oranı (%62,5) ile sonuçlandı (201). Günde üç kez verilen 40 mg omeprazol ve 750 mg amoksisilin içeren yüksek doz ikili tedavi ilk olarak 1995

yılında önerilmiş ve Hp eradikasyonu için %90 daha fazla bir eradikasyon oranı vermiştir (202).

Furuta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastalarda CYP2C19 genotip durumuna göre, rabeprazol/amoksisilin ikili tedavisinin eradikasyon oranları karşılaştırıldı. Zayıf metabolizörlerde eradikasyon oranı %93,8 gibi oldukça yüksekti fakat homozigot hastalarda %60,6 gibi oldukça düşük saptandı (203). Bu sayede ikili tedavilerin başarısının yüksek ölçüde CYP2C19 polimorfizminden etkilendiği gösterildi.

Shirai ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı, standart rejim ile tedavi başarısızlığı sonrası ikinci basamak kurtarma rejimi olarak, yüksek doz rabeprazol + amoksisilin içeren ikili tedavinin metronidazol içeren üçlü tedaviyle karşılaştırıldığı çalışmada; ikili tedavi ile %90,9 gibi yüksek bir eradikasyon oranı elde edildi (204). Shirai ve arkadaşlarının daha önce, CYP2C19 pozitif hastalarda rabeprazol ile yaptıkları çalışmada, ppi'ın günde dört defa 10 mg olarak verilmesinin, günde iki defa 20 mg olarak verilmesine göre çok daha yüksek oranda gastrik asit supresyonu sağladığı izlenmiştir. Bu çalışmada dikkat çeken ppi dozlarının verilmiş sıklığının artırılması ile ikili tedavinin kurtarma rejimi olarak kullanılması yüksek bir eradikasyon oranı sağlamıştır. Yine Goh ve arkadaşlarının yaptığı rabeprazol içeren ikili tedavide eradikasyon oranları %71,8 olarak saptandı (205). Malezya'da yapılan bu çalışmada, o bölgede klaritromisin direnci %15'in altında olarak belirtilmiş. Aynı zamanda ppi günde üç defa verilmiş ve tedavi sonrası kontrol üre nefes testi ile yapılmış. Bizim çalışmamızda rabeprazol içeren ikili tedavi rejimiyle elde edilen eradikasyon oranı %66 olarak saptandı. Daha düşük eradikasyon oranı elde edilmesinin nedeni olarak, eradikasyon kontrolünün daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip histopatolojik yöntemle yapılmasının bakteri tanımlama oranını arttırmış olabileceği düşünüldü. Yine ppi dozunun günde iki defa verilmiş olmasının, daha düşük oranlı veya kısa süreli asit supresyonu yapmış olması da önemli bir etken olarak düşünüldü.

Graham ve arkadaşlarının 36 hasta ile yaptığı bir çalışmada, yüksek doz esomeprazol + amoksisilin içeren tedavi rejimiyle %72,2 gibi yeterli olmayan bir eradikasyon oranı elde edildi. (206). Bu çalışmada yavaş ppi metabolizörleriyle %90

ve üstü gibi bir eradikasyon oranı ön görülmesine rağmen, günde üç defa verilen 40 mg esomeprazol ile istenilen başarı sağlanamadı. Daha yüksek doz ve sıklıkta ppi ile ya da daha uzun etkili ppi'lar kullanılarak daha fazla çalışma yapılması önerildi. Wei Chen Tai ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 2 haftalık esomeprazol 40 mg 3x1 + amoksisilin 70 mg 4x1 verildiği tedavi bizmut içermeyen dörtlü tedavi ile karşılaştırıldı. Bizmut içermeyen tedaviyle eradikasyon oranı %86,7 ikili tedaviyle ise %91,7 olarak saptandı. Aynı çalışmada amoksisilin direnç oranı %0, klaritromisin %14,6, metronidazol %33,7 olarak belirlenmiştir (207). Tedavi başarısında anahtar faktör amoksisiline karşı direncin olmaması ve günde üç defa 40 mg olarak verilen esomeprazol ile intragastrik pH 6 ve üstünde sağlanması ile açıklanmıştır. 2011 yılında Güney Kore'de Park ve arkadaşları tarafından 21 kişilik hasta grubunda yapılan başka bir çalışmada, esomeprazol günde 2 defa verilmiş ve eradikasyon oranı %66,7 olarak belirlenmiştir (208). Bizim çalışmamızda ise 50 kişilik esomeprazol + amoksisilin rejimiyle %58 gibi düşük bir eradikasyon oranı elde ettik. Bu nedenle eradikasyon oranlarını arttırmak için daha yüksek doz ve sıklıkta ppi kullanımı gerekebileceği ya da hastaların CYP2C19 polimorfizmi belirlendikten sonra bu rejimin tercih edilebileceği düşünüldü.

Literatürde yüksek doz pantoprazol içeren ikili tedavi rejimiyle ilgili yapılan bir çalışma görülmedi. Dolayısıyla bizim çalışmamız ikili tedaviler arasında pantoprazolü de içeren ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Ancak retrospektif olarak hasta taranması sırasında, 25 kişilik hasta grubundan elde edilen eradikasyon oranı %44 olarak belirlendi. Esomeprazol ve rabeprazol içeren ikili rejimlere göre oldukça düşük eradikasyon oranı içeren bu grup için daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarla sonucun değişebileceği düşünüldü.

Dört kontrollü randomize çalışmayı içeren bir metaanalizde, kurtarma tedavisi olarak kullanılan yüksek doz ikili tedavilerin diğer rejimlerle benzer etkinlik ve yan etki oranlarına sahip olduğu görüldü. İkili tedavilerin Hp eradikasyonu için önerilen diğer kurtarma tedavileriyle karşılaştırılabilir olduğu fakat birinci basamak tedavide kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu gösterildi (209).

Düşük direnç oranının amoksisiline karşı avantajına rağmen, farklı çalışmalarda yüksek doz ikili terapilerin eradikasyon oranlarının değişken olduğu

görülmüştür. Hp eradikasyonu için birinci basamak veya kurtarma rejimi olarak yüksek doz ikili tedavinin etkinliğini, yan etkilerini ve hasta uyumunu inceleyen sadece birkaç randomize, büyük ölçekli prospektif çalışma yapılmıştır. Eradikasyon oranlarındaki bu değişkenlik verilen doz ve sıklığındaki değişkenlik nedeniyle oluşan intragastrik pH farklılıklarından dolayı olabilir. Bunları açıklamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Hp tedavisinde başarı oranları birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlar içinde, intragastrik pH ve antimikrobiyal ajanlara karşı artan direnç oranları tedavi rejimlerinin başarısını azaltan en önemli faktörlerdendir. Bu durum bütün dünyada büyük sorun teşkil etmektedir. Bu amaçla Hp eradikasyonunda yeni tedavi protokolleri geliştirmek için pek çok çalışma yapılmıştır hala da yapılmaya devam edilmektedir. Yüksek doz ppi ve amoksisilinden oluşan ikili terapilerin birinci basamak ya da kurtarma rejimi olarak kullanıldığı çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur ve bu çalışmalarda değişen eradikasyon oranları elde edilmiştir.

Bizim çalışmamız üç farklı ikili tedavinin aynı çalışmada yer alması ve daha önce literatürde yer almayan pantoprazolü de içeren ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır. İstenilen düzeyde eradikasyon oranlarının daha yüksek doz ve sıklıkta ppi verilerek sağlanabileceği düşünülmüştür. Fakat bu durumun hasta uyumunu azaltması gibi bir dezavantajı olabilir. Yine eradikasyon oranları arttırmak için CYP2C19 polimorfizminden daha az etkilenecek daha uzun etkili yeni ppi'lerin kullanımı gündeme gelebilir. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Misiewicz JJ. Helicobacter pylori Past, present and future. Scand J Gastroenterol 1992; 27:25-9.
2. Morgan, Douglas r. ve Crowe, Sheila e. Helicobacter pylori Infection. Mark Feldman. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia : ELSEVIER, 2016, s. 856,861.
3. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:449-90.
4. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2:33.
5. Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al. Age-specific incidence of Helicobacter pylori. Gastroenterology 2006; 130:65-72.
6. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 2008; 134:306-23.
7. Brown LM. Helicobacter pylori: Epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev 2000; 22:283-97.
8. Burgers R, Schneider-Brachert W, Reischl U, et al. Helicobacter pylori in human oral cavity and stomach. Eur J Oral Sci 2008; 116:297-304.
9. 2000, Brown LM. Helicobacter pylori: Epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev ve 22:283-97.
10. Versalovic J. Helicobacter pylori. Pathology and diagnostic strategies. Am J Clin Pathol 2003; 119:403-12.
11. el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29:863-9.
12. Marchildon P, Balaban DH, Sue M, et al. Usefulness of serological IgG antibody determinations for confirming eradication of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1999; 94:2105-8.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of helicobacter pylori infection the Maastricht consensus report. The European helicobacter pylori study group (EHPSG). Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:1e2.
14. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143e53.

15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64.
16. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313e25.
17. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556e63.
18. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, et al. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109e18.
19. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808-25.
20. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter*.
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-81.
22. A. Zullo, V. Rinaldi, S. Winn. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 715-18.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*.2007; 56: 772-81.
24. Marshall BJ. History of the discovery of *C. pylori*. In: *Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*, Blaser MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York 1989. p.7.
25. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311.
26. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1994;61:1–241.
27. Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005; 96: 835-43.
28. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5.
29. Merrell DS, Goodrich ML, Otto G, et al. pH-regulated gene expression of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2003; 71:3529-39.

30. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986; 39: 353-65.
31. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: A family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38:407-17.
32. Porras CJ, Nodora J, Sexton R, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control* 2013; 24:209-15.
33. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, et al. Co-twin study of the effect of environment and dietary elements on acquisition of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Epidemiol* 1998; 148:793-7.
34. Perry S, de la Luz SM, Yang S, et al. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1701-8.
35. Queralt N, Bartolomé R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* 2005; 98:889.
36. Goodman KJ, Correa P, Tenganá Aux HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144:290.
37. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, et al. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85:474.
38. Lee SA, Kang D, Shim KN, et al. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003; 13:162.
39. Borody TJ, Andrews P, Mancuso N, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate, in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:529.
40. Archimandritis A, Balatsos V, Delis V, et al. "Reappearance" of *Helicobacter pylori* after eradication: implications on duodenal ulcer recurrence: a prospective 6 year study. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28:345.
41. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:45.
42. Lee A. The *Helicobacter pylori* genome—New insights into pathogenesis and therapeutics. *N Engl J Med* 1998; 338:832-3.
43. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004; 305:1003-6.
44. Dytoc M, Gold B, Louie M, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* and attaching-effacing *Escherichia coli* adhesion to eukaryotic cells. *Infect Immun* 1993; 61:448.

45. Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:14648.
46. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:449.
47. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279:373.
48. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:7533.
49. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 2002; 297:573.
50. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006; 130:188-206.
51. Fan X, Gunasena H, Cheng Z, et al. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165:1918-24.
52. Clyne M, Dillon P, Daly S, et al. *Helicobacter pylori* interacts with the human single-domain trefoil protein TFF1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:7409-14.
53. Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, et al. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. *Science* 1996; 274:259-62.
54. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1:135-45.
55. Su B, Ceponis PJ, Lebel S, et al. *Helicobacter pylori* activates Toll-like receptor 4 expression in gastrointestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2003; 71:3496-502.
56. Smith MF, Mitchell A Jr, Li G, et al. TLR2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278:32552-60.
57. Hu LT, Mobley HL. Purification and N-terminal analysis of urease from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1990; 58:992.
58. Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun*. 1991;59:2470-2475.
59. Eaton KA, Krakowka S. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 1994;62:3604-3607.
60. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:57.

61. Nilius M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:65.
62. Slomiany BL, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic activity of Campylobacter pylori: effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1273.
63. Nilius M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:65.
64. Hazell SL. Urease and catalase as virulence factors of Helicobacter pylori. In: *Helicobacter pylori* 1990, Menge H, Gregor M, Tytgat GN, et al (Eds), Springer Verlag, Berlin 1991.
65. Blaser MJ, Atherton JC. Helicobacter pylori persistence: Biology and disease. *J Clin Invest* 2004; 113:321-33.
66. Naumann M, Crabtree JE. Helicobacter pylori-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol* 2004; 12:29-36.
67. Elliott SN, Ernst PB, Kelly CP. The year in Helicobacter pylori 2001: Molecular inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 17:s12-18.
68. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, et al. The Helicobacter pylori VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* 2001; 108:929.
69. Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of Helicobacter pylori. *Nat Genet* 2003; 33:375.
70. Yahiro K, Wada A, Nakayama M, et al. Protein-tyrosine phosphatase alpha, RPTP alpha, is a Helicobacter pylori VacA receptor. *J Biol Chem* 2003; 278:19183-9.
71. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:5791.
72. Day AS, Jones NL, Lynett JT, et al. cagE is a virulence factor associated with Helicobacter pylori-induced duodenal ulceration in children. *J Infect Dis* 2000; 181:1370.
73. Fallone CA, Barkun AN, Göttke MU, et al. Association of Helicobacter pylori genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:659.
74. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125:1636.

75. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:29.
76. Macarthur M, Hold GL, El-Omar EM. Inflammation and cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286:G515-20.
77. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006; 130:188-206.
78. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Chow. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124:1193-201.
79. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125:364-71.
80. Naumann M, Crabtree JE. *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol* 2004; 12:29-36.
81. Elliott SN, Ernst PB, Kelly CP. The year in *Helicobacter pylori* 2001: Molecular inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 17:s12-18.
82. Maeda S, Yoshida H, Ogura K, et al. *H. pylori* activates NF-kappaB through a signaling pathway involving IkappaB kinases, NF-kappaB-inducing kinase, TRAF2, and TRAF6 in gastric cancer cells. *Gastroenterology* 2000; 119:97-108.
83. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002; 123:985-91.
84. Tummuru MK, Sharma SA, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 1995; 18:867.
85. Moss SF, Legon S, Davies J, Calam J. Cytokine gene expression in *Helicobacter pylori* associated antral gastritis. *Gut* 1994; 35:1567.
86. Satin B, Del Giudice G, Della B, et al. The neutrophilactivating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med* 2000; 191:1467-76.
87. Haeberle HA, Kubin M, Bamford KB, et al. Differential stimulation of interleukin-12 (IL-12) and IL-10 by live and killed *Helicobacter pylori* in vitro and association of IL-12 production with gamma interferon-producing T cells in the human gastric mucosa. .
88. Luzzi F, Parrello T, Monteleone G, et al. Up-regulation of IL-17 is associated with bioactive IL-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *J Immunol* 2000; 165:5332-7.

89. Sebkova L, Pellicano A, Monteleone G, et al. Extracellular signal-regulated protein kinase mediates interleukin 17 (IL-17)-induced IL-8 secretion in *Helicobacter pylori*-infected human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2004; 72:5019-26.
90. Lehmann FS, Terracciano L, Carena I, et al. In situ correlation of cytokine secretion and apoptosis in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G481-8.
91. Wang J, Fan XJ, Lindholm C, et al. *Helicobacter pylori* modulates lymphoepithelial cell interactions leading to epithelial cell damage through Fas/Fas Ligand interactions. *Infect Immun* 2000; 68:4303-11.
92. Rudi J, Kuck D, Strand S, et al. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand system in *Helicobacter pylori*-induced gastric epithelial apoptosis. *J Clin Invest* 1998; 102:1506-14.
93. D'Elis MM, Bergman MP, Azzurri A, et al. H(+),K(+)-atpase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 2001; 120:377-86.
94. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:713-39.
95. Torres J, Correa P, Ferreccio C, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control* 2013; 24:249-56.
96. Fennerty MB. Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy. *Gastroenterology* 2003; 125:586-90.
97. Levi S, Beardshall K, Haddad G, et al. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers: the gastrin link. *Lancet* 1989;1:1167-8.
98. Gillen D, El-Omar EM, Wirz AA, et al. The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *Helicobacter pylori*-infected healthy subjects. *Gastroenterology* 1998;114:50-7.
99. McColl KE. *Helicobacter pylori* and oesophageal cancer—Not always protective. *Gut* 2007; 56:457-9.
100. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607-15.
101. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125:1636-44.
102. Goodman KJ, Joyce SL, Ismond KP. Extragastric diseases associated with *Helicobacter pylori* infection. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8:458-64.
103. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006; 17:71-7.

104. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, et al. Helicobacter pylori eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenia purpura patients. *J Clin Invest* 2008; 118:2939-49.
105. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: A review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:453-9.
106. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980-2000. *Ann Oncol* 2004; 15:1425.
107. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2324-37.
108. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: Resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2621-6.
109. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, et al. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: A state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2100-15.
110. González CA, Pardo ML, Liso JM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: A long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer* 2010; 127:2654-60. .
111. Coupland VH, Lagergren J, Konfortion J, et al. Ethnicity in relation to incidence of oesophageal and gastric cancer in England. *Br J Cancer* 2012; 107:1908-14.
112. Versalovic J. Helicobacter pylori. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:403-12.
113. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:280-322.
114. Versalovic J. Helicobacter pylori. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:403-12.
115. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:280-322.
116. Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:823-9.
117. Versalovic J. Helicobacter pylori. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:403-12.
118. el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:863-9.

119. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:403-12.
120. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:280-322.
121. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646.
122. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212.
123. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Malfertheiner, P, ve diğerleri. 2016.
124. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212.
125. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143–53.
126. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313–25.
127. Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556–63.
128. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604–17.
129. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, et al. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109–18.
130. Marshall B. J., Armstrong J. A., Francis G. J., Nokes N. T., Wee S. H. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion*. 1987;37:16–30. doi: 10.1159/000199555.
131. Midolo P. D., Lambert J. R., Kerr T. G., Tee W. In Vitro Synergy Between Ranitidine Bismuth Citrate and Tetracycline or Clarithromycin Against Resistant Strains of *Helicobacter pylori*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1999;.
132. M. L. Worku, R. L. Sidebotham, and Q. N. Karim, “Effects of ranitidine bismuth citrate on *Helicobacter pylori* motility, morphology and survival,” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 13, no. 6, pp. 753–760, 1999.

133. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:514–33.
134. Gerrits MM, Arnoud HM, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:699–709.
135. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Malfertheiner P, et al. *Gut* 2017 ve doi:10.1136/gutjnl-2016-312288, 66:6–30.
136. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, et al. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:468–71.
137. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Malfertheiner P, et al. *Gut* 2017 ve doi:10.1136/gutjnl-2016-312288, 66:6–30.
138. Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012;143:55–61.e1; quiz e13–14.
139. Toracchio S, Capodicasa S, Soraja DB, et al. Rifabutin based triple therapy for eradication of *H. pylori* primary and secondary resistant to tinidazole and clarithromycin. *Dig Liver Dis* 2005;37:33–8.
140. Ince AT, Tozlu M, Baysal B, et al. Yields of dual therapy containing high-dose proton pump inhibitor in eradication of *H. pylori* positive dyspeptic patients. *Hepatogastroenterology* 2014;61:1454–8.
141. Liu WZ, Xie Y, Cheng H, et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis* 2013;14:211–21.
142. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:802–7. e1.
143. Hinostroza Morales D, Díaz Ferrer J. [Addition of bismuth subsalicylate to triple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: efficiency and adverse events]. *Revista de gastroenterología del Perú: órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterolo.*
144. Srinarong C, Siramolpiwat S, Wongcha-um A, et al. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for *Helicobacter pylori* treatment in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9909–13.
145. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40: 171–7.

146. Dore MP, Farina V, Cuccu M, et al. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days. *Helicobacter* 2011;16:295–300.
147. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343–57.
148. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013;381:205–13.
149. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587.
150. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, et al. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing ‘concomitant therapy’ versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109–18.
151. Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:23–34.
152. Treiber G, Wittig J, Ammon S, et al. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002;162:153–60.
153. Kongchayanun C, Vilaichone RK, Pornthisarn B, et al. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant *Helicobacter pylori* eradication therapy in Thailand. *Helicobacter* 2012;17:282–5.
154. McNicholl A, Molina-Infante J, Bermejo F, et al. Non-bismuth quadruple concomitant therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: standard vs. optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice. *Helicobacter* 2014;19:11.
155. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Malfertheiner P, et al. *Gut* 2017 ve doi:10.1136/gutjnl-2016-312288, 66:6–30.
156. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:413–31.
157. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1149e56.
158. Padol S, Yuan Y, Thabane M, et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1467e75.

159. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:546e7.
160. Tang HL, Li Y, Hu YF, et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013;.
161. Calvet X, Garcia N, Lopez T, et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603e9.
162. Haydee B, Salvana A, Ang ELR, et al. Duration of proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology*;138,5, suppl. 1:S-340.
163. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:45–9.
164. Gisbert JP. Letter: third-line rescue therapy with levofloxacin after failure of two treatments to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1484–5.
165. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:843–61.
166. Saracino IM, Zullo A, Holton J, et al. High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:363–5.
167. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, et al. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple ‘sequential’ or ‘concomitant’ treatment to eradicate *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 2014;146:S-394.
168. Pontone S, Standoli M, Angelini R, et al. Efficacy of *H. pylori* eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2010;42:541–3.
169. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, et al. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Hel.*
170. Cosme A, Lizasoan J, Montes M, et al. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance. *Helicobacter* 2016;21: 29–34.
171. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-la.

172. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, et al. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter*.
173. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209–21.
174. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:628–38.
175. Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1134–40.
176. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1041e6.
177. Rodriguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Rios-Bedoya CF, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracyclin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Dig Dis Sci* 20.
178. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis* 2010;42:287e90.
179. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808.
180. Smith SM, O'Morain C, McNamara D *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7; 20(29):9912-21.
181. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb; 43(4):514-33.
182. Cheng H. Prevalence of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics and its Influence on Treatment Outcome in China: A Multicenter Clinical Study. *Wei Chang Bing Xue*. 2007;12:525–530.
183. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19:409–414.
184. Prevalence of Primary Antimicrobial Resistance of *H. pylori* in Turkey: A Systematic Review. B, Kocazeybek ve HB1., Tokman. 2016 Aug;21(4):251-60.
185. Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. Kim, Sung Eun ve Park, Moo In. 2015.

186. Cao Z, Chen Q, Zhang W, Liang X, Liao J, Liu W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scandinavian journal of gastroenterology*. .
187. Paradies HH. In *Helicobacter Pylori Gastritis and Peptic Ulcer*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 1990. Bismuth — from the element to the tablet: The general chemistry of bismuth with relevance to pharmacy and medicine.
188. Keogan DM, Griffith DM. Current and potential applications of bismuth-based drugs. *Molecules*. 2014;19(9):15258–97.
189. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013; 88: 33-45 [PMID: 23880479 DOI: 10.1.
190. The impact of bismuth addition to sequential treatment on *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study. *Basyigit, Sebahat, ve diğeri*. 2015.
191. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study. Ergül B, Doğan Z, Sarıkaya M, Filik L. *Helicobacter*. 2013 Dec; 18(6):454-8.
192. Adding Bismuth to Rabeprazole-Based First-Line Triple Therapy Does Not Improve the Eradication of *Helicobacter pylori*. Wu, Meng-Chieh, ve diğeri.
193. Chinese Medical Association of Gastroenterology with *Helicobacter pylori* Study Group Research Group. Fourth National Consensus Report on Issues *Helicobacter pylori* infection. *Wei Chang Bing Xue*. 2012;17:618–626.
194. Kantarçeken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, Aladağ M, Hilmioğlu F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Turk J Gastroenterol* 2000; 11: 1-6.
195. Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, Shaw PN, Idström JP, Cederberg C, Spiller RC. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology*. 1996;111:358-367.
196. Tang HL, Li Y, Hu YF, et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013;.
197. Padol S, Yuan Y, Thabane M, et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1467–75.

198. Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:532–41.
199. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:414–25.
200. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646-664.
201. Unge P, Gad A, Gnarpe H, Olsson J. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric *Campylobacter pylori* in patients with antral gastritis? A pilot study. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;167:49-54.
202. Bayerdörffer E, Miehle S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, Heldwein W, Klann H, Simon T, Schmitt W. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology*. 199.
203. Effects of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by dual therapy with rabeprazole plus amoxicillin. T1, Furuta, ve diğerleri. 2001 Jun;11(4):341-8.
204. Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M, Kajimura M, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A, Furuta T. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regi.
205. Goh KL, Manikam J, Qua CS. High-dose rabeprazole-amoxicillin dual therapy and rabeprazole triple therapy with amoxicillin and levofloxacin for 2 weeks as first and second line rescue therapies for *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol*.
206. Graham DY, Javed SU, Keihanian S, Abudayyeh S, Opekun AR. Dual proton pump inhibitor plus amoxicillin as an empiric anti-*H. pylori* therapy: studies from the United States. *J Gastroenterol*. 2010;45:816-820.
207. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial. Tai, Wei-Chen. basım yeri bilinmiyor : *J Antimicrob Chemother* doi:10.1093/jac/dkz046.
208. Dual Therapy Trial Using Esomeprazole and Amoxicillin as Third-line Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Park, Hyun Kyung. basım yeri bilinmiyor : *Clin Endosc*. 2011 Sep; 44(1): 33–37.

209. Efficacy and safety of high-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* rescue therapy: A systematic review and meta-analysis. CP, Gao, ve diğerleri. basım yeri bilinmiyor : J Dig Dis., 2016.

210. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. Dig Liver Dis 2010;42:287e90.



EK 1. Tez Konusu Onay Formu



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi
Girişimsel olmayan Etik Kurulu



Etik KOMİSYONUNUN ADI	SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	SBÜ İzmir Tepecik SUAM
TELEFON	0 232 469 69 69 - 6128 / 6708
FAKS	
E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	
	ARAŞTIRMA ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ KODU	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI VE UZMANLIK ALANI	Prof. Dr. Harun AKAR İç Hastalıkları Asistan Dr. Elif GRAM İç Hastalıkları
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/ 7-14	Tarih: 28/06/2018
	Prof. Dr. Harun AKAR ve Asistan Dr. Elif GRAM'ın sorumlusu olduğu "Helicobakter Pylori'de Yüksek Doz Proton Pompa İnhibitörü ve Amoksisilin İçeren İkili Tedavilerle Standart Üçlü Tedavinin Eradikasyon Oranlarının Karşılaştırılması" isimli araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	SBÜ İzmir Tepecik SUAM Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu.
---------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Perinatoloji	SBÜ Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erhan DEMİRHAN	K.B.B Hastalıkları	SBÜ Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İbrahim UYAR	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBÜ Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yeliz PEKÇEVİK	Radyoloji	SBÜ Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Hülya PARILDAR	Aile Hekimliği	SBÜ Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Ali KANIK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Eda KARADAĞ ÖNCEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel DEMİRAL SEZER	İç Hastalıkları	SBÜ Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Mustafa İNCESU	Ortopedi ve Travmatoloji	SBÜ Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. İnanç KARAKOYUN	Tıbbi Biyokimya	SBÜ Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Murat YEŞİLARAS	Acil Tıp	SBÜ Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ülkü KÜÇÜK	Tıbbi Patoloji	SBÜ Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Işıl KÖSE GÜLDOĞAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	SBÜ Tepecik SUAM	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burçin ABUD	Kalp Damar Cerrahisi	SBÜ Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Zafer KOZACIOĞLU	Üroloji	SBÜ Tepecik SUAM	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

SBÜ İzmir Tepecik SUAM Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu karar Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 18/01/2019-E.2195



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

10/3
Di



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Elif GRAM BACAKSIZ'ın Tez
Konusu Onayı

İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Elif GRAM BACAKSIZ'ın tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0 216 418 96 16 Faks:0 216 418 96 20
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Pınar CEYLAN
Unvanı: Veri Giriş Personeli V.

EK-2 Tez Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 18/01/2019-E.2195



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

10/3
Di



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Elif GRAM BACAKSIZ'ın Tez
Konusu Onayı

İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Elif GRAM BACAKSIZ'ın tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	ELİF GRAM BACAĞSIZ
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	İZMİR TEPECİK SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	15.01.2019
Karar No:	125
Tez Konusu:	() Uygundur. (X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

EK-3 Özgeçmiş

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Elif GRAM BACAKSIZ

Doğum Yeri ve Tarihi: Samsun 27.11.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni Durum: Evli

İletişim Adresi ve Telefonu: İzmir - 05066108583

E-mail: elifgram@gmail.com

Yabancı Dil: İngilizce

II. Eğitimi

2015 Ocak- Halen

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi-İç Hastalıkları Kliniği-Asistan Hekim

2014 Eylül-2015 Ocak

T.C. Sağlık Bakanlığı Samsun Asarcık Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim

2008-2014

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uluslararası Poster Bildiriler

1. **Gram E**, Ekinci F, Ugur M, Turemis C, Akay E, Tanrısev M, Kayıkcıoğlu S. Hyperlipidemic nephrotic syndrome associated with renal vein thrombosis. 2nd Joint Meeting On Lipid, Lipoproteins And Hypolipidaemic Therapy. 2015
2. Ekinci F, Ugur M, Soyaltın U, **Gram E**, Elyigit F, Yıldırım D, Kayıkcıoğlu S, Cakir E, Akar H. Hypertensive and normokalemic primary aldosteronism in a geriatric

patient with an aldosterone-producing adenoma. 2nd Joint Meeting On Lipid, Lipoproteins And Hypolipidaemic Therapy.2015

Ulusal Poster Bildiriler

1. Oztepe AB, Ozyol E, **Gram E**, Yarkici H, Akar H. P-03 - Valproik asit kullanımına bağlı gelişen trombositopeni.2.Aydin İç Hastalıkları.2017
2. Ozyol E, Oztepe AB, **Gram E**, Yarkici H. P-20 – Nefes darlığı ile başvuran olguda saptanan idiyopatik konstriktif perikardit.2. Aydin İç Hastalıkları Günleri.2017
3. Koseli I, **Gram E**, Erturk E, Oztepe B, Ozyol E, Ceylan C, Görgün G. PS-58 Olasılıkla Kronik Benzin Maruziyetine bağlı Granülositer Seri Aplazisi ve Rektal Apseye Sekonder Gelişen Septik Şok. Buhasder 7. Tepecik Enfeksiyon Günleri Sempozyumu.2017
4. Koseli I, **Gram Bacaksiz E**, Tosun F, Coluoglu E, Akar H. Vitamin b12 ve demir eksikliğinin altında yatan etiyojisi; çölyak hastalığı. 6.Bozyaka Hematoloji Sempozyumu.2018
5. Tosun F, **Gram Bacaksiz E**, Ozalp FR, Demiral Sezer S, Akar H. Vitamin b12 eksikliğinin altında yatan sıvı; vitamin b 12 eksikliği bir ipucu olabilir mi?. 6.Bozyaka Hematoloji Sempozyumu.2018
6. Koseli I, Kocak Uckun S, **Gram E**, Coluoglu E, Akar H. Multinodüler guatr nedeniyle yapılan lenf nodu örnekleme sonucu Hodgkin Lenfoma tanısı.İç Hastalıkları Kış Okulu 2018.2018
7. Ersoy E, Oztepe AB, **Gram E**, Ozyol E, Peker A. P-41 / Nötropenik ateş ile takip edilen hastada gelişen propiltiourasile bağlı toksik hepatit olgusu.1. Aydin İç Hastalıkları Günleri.2016
8. Komac A, Tanrisev M, Soyaltın U, Öner Ö, Yıldırım D, Türemis C, **Gram E**, Akar H. PS-067 / Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan Bir olguda Wegener Granüloamatöz Tedavisi. 17. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi.2015

9. Turemis C, Gülle S, Komac A, Yıldırım H, **Gram E**, Sönmez U, Akar H. P- 155 / Perikardiyal Effüzyon ve Bisitopeni İle Başvuran Leishmania Olgu Sunumu. BUHASDER 6. Tepecik Enfeksiyon Günleri Sempozyumu. 2015

SCI veya SCI Expanded haricindeki uluslararası indeksler tarafından taranan hakemli dergilerde yayınlanmış Araştırma Makalesi, Derleme ve Olgu Sunumu

1. Gülle S,Taskiran E, **Gram E**, Ekmekci S, Sürmeli Z, Akar Harun (2017).Gastric adenocarcinoma with bone marrow carcinomatosis complicated with cancer related thrombotic microangiopathy: A case report. J Case Rep Images Oncology 2017;3:44–47. doi:10.5348/Z10-2017-39-CR-10.

2. Ugur MC, Ekinci F, Karadeniz T, **Gram E**, Colak H. Case Report: Scleroderma Renal Crisis Presenting as Thrombotic Microangiopathy.Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi.2016;25(0):071-074.

3. Komac A, **Gram E**, Gulec F, Akar H (2017). Secret Underlying Unexplained Abdominal Pain, Neurological Symptoms and Intermittent Hypertension: Acute Intermittent Porphyrin.BANTAO Journal 2017; 15(1): 35-38; 10.1515/bj-2017-0009.

Türk Tıp Dizini Tarafından Taranan Ulusal Dergilerde Yayınlanmış Araştırma Makalesi, Derleme ve Olgu Sunumu

1. Komac A, Elyigit F, **Gram E**, Akar H (2016). Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Palyatif Bakım Ünitesi'nde yatan hastaların retrospektif analizi.İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi.2016;2(1):1-3

2. Yıldırım Demirci T ,Soyaltın UE, Develi A, Yıldırım Yüce D, **Gram E**, Engin B, Ugur MC, Akar H. Neurofibromatosis with cholangiocarcinoma: A Case Report.Tepecik Eğit Hast Derg.2015; 25(3):209-211DOI:10.5222/terh.2015.209

