

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.DAHİLİYE KLİNİĞİ
Şef Uzm. Dr. İsmail EKİZOĞLU

HELİCOBACTER PYLORİ ERADİKASYONUNDA İKİ
HAFTALIK RANİTİDİN BİZMUT
SİTRAT+KLARİTROMİSİN+AMOKSİSİLİN
TEDAVİSİNİN, İKİ HAFTA RANİTİDİN BİZMUT
SİTRAT BİR HAFTA
KLARİTROMİSİN+AMOKSİSİLİN
KULLANIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Abdulhalim ŞENYİĞİT

Koordinatör: Uzm. Dr. Aslan ÇELEBİ

İstanbul 2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım II. Dahiliye Kliniği Şefi Sn. Dr. İsmail Ekizoğlu'na, Şef Yardımcım Sn. Dr. Hayrettin Kunder'a, başasistanlarım Sn. Dr. Kadri Bahtiyar, Sn. Dr. Aslan Çelebi, Sn. Dr. Rıza Alicanoğlu, Sn. Dr. Erhan Sayalı, Sn. Dr. Berrin Karadağ'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Beyoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefi Sn. Dr. A. Hikmet Önal'a, Şef Muavini Sn. Uz. Dr. Zeynep Öner Özcan'a, Gastroenteroloji Uzmanı Sn. Dr. Nevin Bağatur'a, başasistan Sn. Uz. Dr. A. Kürşat Kozok'a, Uz. Dr. Ender Hür'e, ayrıca bütün asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Abdulhalim ŞENYİĞİT

İstanbul 2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	50
ÖZET.....	56
SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR.....	59

GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori, ilk kez Avusturyalı araştırmacı Marshall ve Warren 1982 yılında gastrit ve gastrik ülser tanısı almış hastalardan alınan antral biyopsi örneklerinde mikroskopik olarak gözledikleri küçük,kıvrık,S harfi şeklindeki mikroorganizmanın kültürünü yapmayı başardılar(1).

Marshall ve Warren isimli araştırmacıların izole ettikleri bu bakteri, değişik flagel morfolojisine rağmen *Campylobacter* sınıfı içinde yeni bir tür olarak tanımlandı.Bu bakteri “pyloric *Campylobacter*”olarak tanımlandı.Ancak daha sonra “*Campylobacter pyloridis*”olarak isimlendirildi.

“*Pyloridis*”kelimesinin yanlış olduğu vurgulanarak doğrusunun “*pylori*”olduğu kabul edildi.Bakterinin ismi 1987 yılından sonra *Campylobacter pylori* olarak kabul edildi ve sınıflandırmada yerini böyle aldı.Ancak 1987 yılından başlayarak sınıflandırmada yeni teknikleri kullanılmaya başlandı.Bu tekniklerin başında 16S rRNA çalışmaları gelmekteydi.Bunun yanında DNA-23S rRNA analizleri *C.pylori*’yi de içeren *Campylobacter* cinsini *Wolinella* ve *Flexispira* gibi rRNA süper aile VI’ya bağlı yeni bir grup bakteri içinde gösterdi.

Sınıflandırmadaki asıl önemli adım 1989 yılında yapıldı.Spiral çomak anlamına gelen “*Helicobacter*” isimli yeni bir cins kuruldu ve *C.pylori* bu cinse dahil edildi.Bakteri “*Helicobacter Pylori*” ismini aldı.*Helicobacter* cinsine alınmanın 4 koşulu tanımlandı:1)Kılıflı flagella hücre hareketin varlığı,2)Sıvı besiyerinde harici glikokaliks varlığının gösterilmesi,3)Menakinon-6 varlığının gösterilmesi ve 4)Kromozomal DNA içindeki G + C oranının %35-44 arasında olmasıdır.

1991 yılında Vandamme, daha önce *Campylobacter* cinsinde tanımlanmış iki türü bu cinse dahil etti, *H.cineadi* ve *H.fennelliae*.Yukarıda ifade edilen filogenetik sınıflandırmada kullanılan 4 önemli özellik böylece ikiye indi ve bu özellikler ile diğer rRNA süper aile VI mikroorganizmalarından ayrıldı.Bu özellikler;kılıflı flagella varlığı ve major yağ asit profili içinde heksadekanoik asitin bulunmamasıdır. Bu cins kurulmasından sonra hızla genişleyerek 18 türe ulaştı ve ilgili tür olarak *flexispira rappini* de bu cinsle anılmaya başlandı.

İnsanlarda en sık rastlanan bakteriyel enfeksiyonun, *Helicobacter pylori*'nin yol açtığı gastrit olduğu ve dünya nüfusunun yarısının *Helicobacter pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.1980'li yılların başlarından itibaren yapılan çalışmalarda *H.pylori*'nin duodenal ülser,gastrit,mide kanseri,MALT(mucosa associated lymphoid tissue) lenfoma,primer B hücreli lenfomaya sebep olduğu bulunmuştur(2).Duodenal ülserlerin %95'ine,gastrik ülserlerin ise %60-80'ine *Helicobacter pylori* neden olmaktadır.Genel olarak,bu enfeksiyon tedavi edilmedikçe sürüp gider.Eradikasyon sonu önce polimorflar kaybolur (ortalama 6 hafta),ardında kronik iltihab hücreleri azalır ve gastritin tam rezolüsyonu 1 yılı geçer.12.ayda ancak %56 olguda tam rezolüsyon gözlenmiştir(3).Bu da *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Helicobacter pylori enfeksiyonunda tedavi tamamlandıktan en az dört hafta sonra yapılan duyarlı tetkiklerde *Helicobacter pylori* saptanamaz ise ancak bu durumda eradikasyonun başarı ile yapıldığından söz etmek mümkündür.Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda,eradikasyon sonrası reinfeksiyon son derece nadir olup %1'ler dolayındadır.Gelişmekte olan ülkelerde ise oldukça yüksek oranlarda görülen nüks,önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.Buna karşılık,ülkemizde *Helicobacter pylori* sıklığı %70-80'ler gibi çok yüksek oranlarda olduğu halde reinfeksiyon oranı tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmamızda,ülkemizdeki *Helicobacter pylori* sıklığı ve sosyoekonomik durum göz önüne alındığında kısa sürede optimal bir tedavi sağlayacak,kullanım kolaylığı sağlayan,yan etkileri daha az olan bir tedavi protokolünün etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Peptik ülser hastalığının *Helicobacter pylori* ile ilişkisinin ortaya çıkarılmasına kadar ülser tedavisindeki amaç asit süpresyonu ve semptomlarının baskılanması şeklindeydi. Ancak günümüzde bu anlayış değişmiş ve peptik ülser ve gastrit tedavisinde amaç *Helicobacter pylori* eradikasyonunun sağlanması ve uzun süreli ülser iyileşmesinin temini olmuştur. Sık tekrarlayan, düzelmeyen ya da komplikasyonlu seyreden peptik ülser hastalığı bulunanlar için *Helicobacter pylori* eradikasyonu en uygun tedavi biçimi olabilir. Eradikasyon ve ülser iyileşmesinden sonra ülser hastalığının tekrarlaması seyrek (1 yılda %10'dan az). Bu durum hasta topluluğunda *Helicobacter pylori* reenfeksiyon oranının düşüklüğünü (yılda %1-2) yansıtmaktadır.

Helicobacter pylori dünya nüfusunun yarısında mide antrumunu enfekte eder ve hem akut hem kronik gastroduodenal patolojilerin ana nedenini oluşturur. *Helicobacter pylori*'ye karşı dinamik bir inflamatuvar yanıt geliştiği halde, çoğu insan patojeni kendiliğinden vücuttan atamaz.

EPİDEMİYOLOJİ

Helicobacter pylori prevalansında en çok dikkati çeken özellikleri enfeksiyonun yaşla yakından ilişkisi ve sosyo-ekonomik şartların kötüleşmesi ile belirgin korelasyon göstermesidir. *Helicobacter pylori* prevalansı ile ilgili iki farklı gruplaşma görülmektedir (1),(2). Birinci grupta enfeksiyon çocukluk çağında çok yaygın olarak kazanılmakta ve erişkin dönemdeki popülasyonun büyük kısmı kronik enfekte olarak bulunmaktadır. Bu gruba genellikle sosyo-ekonomik şartların iyi olmadığı geri kalmış ve gelişmekte olan toplumlar girmektedir. Bu tip popülasyonlarda enfeksiyonun 10 yaşındaki prevalansı %40-60, 20 yaşındaki prevalansı %70-90'lara ulaşmakta ve geç erişkin dönemlerde bu oranlarda devam etmektedir. Ülkemizde de enfeksiyon genellikle çocukluk çağında alınmakta ve prevalans açısından bu gruba girmektedir. İkinci grupta ise enfeksiyon çocuk ve gençlerde diğer gruba göre belirgin düşüktür. Yaşla enfeksiyonun prevalansı erişkin dönemlerde artmaya devam etmektedir. Bu gruba genellikle gelişmiş ve sosyo ekonomik şartların daha iyi olduğu toplumlar girmektedir. Bunlarda enfeksiyonun prevalansı 20 yaşında %10-20, 50 yaşında ise %40 civarındadır. Aşırı kalabalık kötü sanitasyon, toplu yaşanan yerler, düşük eğitim düzeyi ve fakirlik enfeksiyonun sıklığını belirgin olarak arttırmaktadır (4).

Türkiye’de yapılmış ilk çalışmada asemptomatiklerde *Helicobacter pylori* sıklığı, 18-24 yaşları arasında %76.8, 25-55 yaşları arasında %84.2 olarak verilmiştir(5). Bu oran gelişmekte olan ülkelerin oranlarına uymaktadır.O yıllarda gelişmiş ülkelerde infeksiyon sıklığı 50 yaş grubunda %50 olarak bildirilmekteydi.Çocukluk çağında yüksek infeksiyon sıklığıda gelişmekte olan ülkelerin sorunudur.Ülkemizde 7-11 yaş grubunda bu oran %72 olarak bulunmuştur(5).Sıklık konusunda ikinci sorun son yıllarda batı ülkelerinde bildirilen düşüş oranını ülkemizde yakalayamamış olmamızdır.İyi sanitasyon ve başarılı eradikasyon sonucu olarak batı ülkelerinde infeksiyon sıklığında son yıllarda yarı yarıya düşüş bildirilmektedir.

Türkiye’de son prevalans durumunu araştıran Ankara ve Konya ortak çalışmasında, kan dönürlerinde 20-29 yaş grubunda %85.9, 60-69 yaş grubunda %88.6 olarak bildirilmiştir(6).Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinin yapmış olduğu bir çalışmada nonülser dispepsili ve duodenal ülserli olgularda son 10 yılda %14 civarında bir azalma olduğu rapor edilmiştir(7).Yine dispeptik yakınmaları olan çocuklarda da infeksiyonun sıklığında bir azalma göze çarpmaktadır.1996 yılına ait bir çalışmada dispeptik çocuklarda *H.pylori* pozitifliği %52.5 iken(8) yeni yapılmış bir çalışmada %42.5 olarak bildirilmektedir(9).

***Helicobacter pylori* mikrobiyolojisi**

Son yıllarda köpek ve diğer et yiyen hayvanların ve insanların gastrik örneklerinde kıvrık spiral spiroket benzeri mikroorganizmalar gösterilmeye başlandı.1982’de Marshall ve Warren gastrit ve gastrik ülserli hastaların antrumlarından alınan biopsilerden kıvrık S harfi şeklindeki mikroorganizmanın kültürünü yaptılar.Önceleri *Campylobacter* sınıfı içinde yeni bir tür olarak tanımlandı ve “*Campylobacter pyloridis*”olarak isimlendirildi.1989 yılında spiral çomak anlamına gelen *Helicobacter* olarak isimlendirilen yeni bir cins kuruldu ve bu cinse dahil edildi.Bakteri *Helicobacter pylori* adını aldı.

Helicobacter pylori tüm dünyada yaygın olup ana konakçısı insandır.Bununla birlikte kümes hayvanları, domuz ve maymunlardan da izole edilmiştir.İnsanda gastrointestinal sistemde yerleşim göstermekle birlikte diş plakları ve feçeste de izole edilmiştir.Sularda ve doğada PCR ile gösterilmesine rağmen buralardan izole edilememiştir.

Helicobacter pylori gram-negatif,S şeklinde veya kıvrık çomak şeklindedir.Uzunluğu 2-4 mikron olup genişliği 0.5-0.9 mikron arasındadır.Sayıları altıyı bulan flagellaları sayesinde

hareketlidir.Ekleme yapılmış kanlı agarda 37°C'de 3-5 gün içinde 1-2 mm çapında yuvarlak koloniler oluşturur.Bakterinin 40 nm kalınlığında glikokaliks veya kapsül benzeri polisakkaritten zengin bir tabaka ile kaplı olduğu gösterilmiştir.

Helicobacter pylori mikroaerofilik olup en iyi %5 oksijen ve %5-10 karbondioksit içeren atmosferde ve çok nemli ortamlarda ürerler .Kan içeren kalp beyin agara %1 Iso Vitalex ilave edilirse ideal besi yeri elde edilir .37°C'de 3-5 günde üreme olur .pH uygun aralığı geniştir, iyi bir üreme 6.9-8 pH da gerçekleşir.Oksijen ile temasa ve safraya oldukça duyarlıdır.

Karbonhidratları ne okside ne de fermente eder .*Helicobacter pylori* katalaz ve sitokrom oksidaz oluşturur. Daha önemlisi yüksek düzeyde üreaz ve alkalen fosfataz oluşturur.

PATOGENEZ:

Motilite ve üreaz üretimi:

Kolonizasyon ve enfeksiyon oluşumu için flagella hareketliliği gereklidir.Bu, *H. mustelae*'nin hareketsiz mutant şuşunun dağ gelinciklerinde kolonize olmamasının gözlenmesiyle kanıtlanmıştır(10).Moleküler düzeyde başarılı bir enfeksiyon için üstünlük oluşturacak şekilde strese uyumda rol oynayan olağandışı bir genetik operanon belirlenmesi *Helicobacter pylori*'de hareketlilik ve kemotaksinin eşgüdümle kontrol edildiğini düşündürmektedir(11). Ancak hareketliliğin artması enflamasyonu sağlayan sitokinlerin uyarılmasını da artırabilir ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu bulunan alanlarda enflamatuvar reaksiyonu güçlendirebilir.

Helicobacter pylori üreazı, öncelikle sitoplazmik bir enzim olmakla birlikte in vivo koşullarda bakteri yüzeyinde de birlikte bulunabilir(12).

Üreaz için açıkça saptanabilen bir dışarı atma mekanizması bulunmadığından bazı bakterilerin otoliziyle söz konusu enzim ve başka sitoplazmik proteinlerin salıverildiği ve daha sonra öteki canlı bakterilerin yüzeyine absorbe olduğu ileri sürülmüştür.Süperoksit dismutaz ve katalaz gibi öteki enzimlerle karşılaştırıldığında eksternal üreaz in vitro inkübasyon süresi uzadıkça çarpıcı şekilde artmaktadır(13).ayrıca süpernatantların ve kültürlerdeki bakteriyel pelletlerin protein profillerinin farklı olması,bütün sitoplazmik proteinlerin özgül olmayan otolizle

salıverilmediğini, üreaz gibi bazılarının selektif olarak salıverildiğini düşündürmektedir. Uzun zamandır yüzey üreazının *Helicobacter pylori*'yi aside maruz kalmaktan koruduğu kabul edilmektedir. Öte yandan Scott ve arkadaşları hücre içi üreaz etkinliğinin dış pH tarafından düzenlendiğini mide asiditesine karşı savunma görevi gördüğünü ve asidik pH da protein sentezini uyardığını bulmuş ve bunların internal üreaz etkinliğinin bakterinin korunmasındaki önemini gösterdiğini belirtmişlerdir(14).

Adezyon:

Adezyonun epitel hücrelerinde IL-8 gibi sitokinleri üretmek üzere uyarılmasındaki önemine ve in vitro koşullarda bakterilerin hücre membranlarına yapıştığının tartışmasız bir şekilde gösterilmiş olmasına karşın *Helicobacter pylori* 'nin patogenezinde tutunma mekanizmalarının oynadığı rol tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır(15). *H. pylori*'de Lewis b adezini bulduğu ileri sürülmüş olmakla birlikte, izole primer mide hücrelerine bakteri bağlanması Lewis antijeni ekspresyonundan bağımsız olduğundan, bunun mide epiteline tutunmayı yönetmekteki önemi tartışmalıdır. Öte yandan *Helicobacter pylori* epitel hücrelerine bağlanma özgüllükleri değişen çok sayıda adezin de eksprese etmektedir ve bu gerçek, yukarıda değindiğimiz hükmü geçersiz kılabilir. Lewis b adezininin patogenezdaki önemiyle uyumlu olarak salgılayıcı olmayan fenotipteki kişilerin (Lewis a+b-) salgılayıcı fenotiplere göre (Lewis a- b+) *Helicobacter pylori* seronegatif olma olasılıkları yüksek ve Ig G yanıtları daha zayıftır(16). Isı şoku proteini (Hsp) B 'nin bir adezin olduğu ileri sürülmüş, adezin olduğu ileri sürülen HpA'nın ise yapışma özelliğine sahip olmadığı bulunmuştur(17).

Enflamasyon gelişmesiyle ilişkili olarak, *Helicobacter pylori* nötrofil etkinleştirici proteini için değişik karbonhidrat bağlanma özgüllükleri bulunduğu belirlenmiştir(18). Dolayısıyla nötrofil etkileştirici protein nötrofilleri etkinleştirerek ve ayrıca mütine bağlanarak farklı işlevsel özellikler gösterebilir. Bazı *Helicobacter pylori* suşları heparan sülfat, sülfatitler ve başka sülfatlı glikokonjugatlara bağlanabilir bu da hücre yüzeyi glukozaminoglikanlarıyla etkileşime yardımcı olabilir ve bağışıklık yanıtını hafifletebilir. *Helicobacter pylori*'nin bir hücre dışı matriks glikoproteini olan laminine bağlanmasını bir lipopolisakkaritle, özgüllüğü *Helicobacter pylori*'nin sialillenmiş belirli oligosakkaridlere bağlanmasına uyan, lektine benzer 25000 Mr'lık bir protein adezini düzenlemektedir. Altındaki matriksle temasın kaybedilmesi sonucu epitel hücrelerinde hızlı apoptoz geliştiğinde *Helicobacter pylori* LPS' nin lamininle etkileşiminin ve daha sonra epitel

hücresi–matriks etkileşiminin bozulması in vivo koşullarda bu LPS tarafından apoptozun uyarılmasını açıklayabilir. Sekretuar Ig A'nın çok hafif inhibe edici etkisi varken, insan sütünün Helicobacter pylori durumundan bağımsız olarak, in vitro koşullarda proteinlerin epitel hücrelerine bağlanmasını inhibe etmesi, tedavi açısından önem taşıyabilir.(19)

Vakuolize eden sitotoksin:

İlk kez 1988'de Leunk tarafından Helicobacter pylori ile inkübe edilen ökaryotik hücrelerde vakuol oluşumu gösterilmiştir. Epitelyal hücrelerin içinde elektron mikroskopisiyle görülebilen vakuollerin oluşmasından sorumlu 87 kDa ağırlığında bu protein Helicobacter pylori türlerinin yaklaşık % 65'inde sekrete edilir. Helicobacter pylori ile ilişkili duodenal ülserlerin hemen hemen tümünde rastlanmaktadır(20). Sentezden sorumlu olan vacA geni tüm bakterilerde bulunmaktadır. Vakuolize edici toksin etkisinin bir işaretleyicisi, 127kDa ağırlığında bir diğer proteini sentezleyen "cytotoxin associated gene A" veya Cag A geni sadece vacA sitotoksik etkisi varlığında gözlenmektedir(21). Duodenal ülser hastalarının ve aktif gastritlilerin birçoğunda bu toksine karşı mukozal Ig A yanıtı saptanmış, ancak günümüzde bunun klinik önemi henüz gösterilememiştir. Yapılan bir başka çalışmada ultrayapısal bulgular vakuollerin endozomal veziküllerin aşırı dilatasyonu ve füzyonu sonucu geliştiğini düşündürmektedir(22).

İmmünolojik Yanıt:

Helicobacter pylori ile kolonizasyonu takiben bakterinin salgıladığı kemotaktik proteinlerin de etkisiyle oldukça fazla sayıda nötrofil ve lenfosit enfekte mukozal alana toplanırlar. Mononükleer hücreler IL-2, IL-8, TNF ve serbest oksijen radikalleri salgırlar(23). Nötrofillerden de serbest oksijen radikalleri sekrete edilir. Ancak salgıladığı süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimler sayesinde bakteri nötrofildeki fagositik vakuol içinde bu maddelerin toksik etkilerinden korunmuş olur.

Bu nedenle enfekte kişi tarafından oluşturulan immün yanıt Helicobacter pylori eradikasyonunda etkin olamamaktadır.

Helicobacter pylori ile enfekte hastaların lamina propria tabakasını infiltre eden lenfosit ve plazma hücreleri IgG ve IgA sekresyonu yaparlar(24). Her iki antikor da serum ve tükürük

salgılarına geçerler.Genel olarak Ig G daha sensitiftir;ancak Ig A titresi enfeksiyonu takiben daha kısa sürede azaldığı için yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonun habercisi olabilir.Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda gastrik mukoza hücresi kültürlerinde oluşan bu antikorlar geçirilmiş Helicobacter pylori enfeksiyonunun tanısında kullanılmaktadır(25).

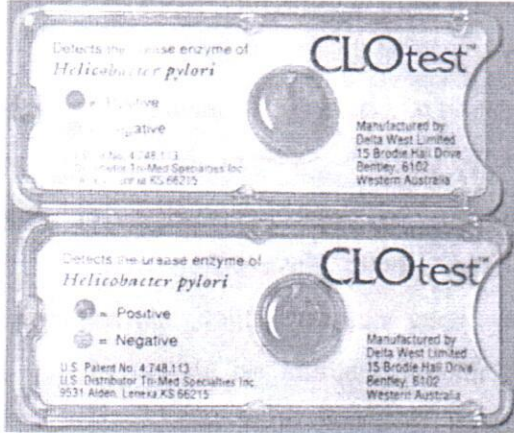
H.PYLORİ TANI YÖNTEMLERİ

H.pylori enfeksiyonunun tanınması için invaziv(endoskopik biyopsilerle yapılan simir,histoloji,kültür ve hızlı üreaz) ve invaziv olmayan(seroloji,13C üre nefes testi,dışkıda H.pylori antijeninin araştırılması-HpSA) testler olarak başlıca iki kategoriye ayrılabilir.İnvazif testler, mide mukozasından endoskopide elde edilen biyopsi örneğinde mikroorganizmayı belirlerken, invazif olmayan testler endoskopi gereksinimini ortadan kaldırmaktadır.

Helicobacter pylori enfeksiyonuna yönelik tanı incelemeleri dispeptik hastaların tedavisinde standart bir işlem haline gelmiştir.Kısa bir süre önce, Avrupa Helicobacter Pylori Çalışma Grubu Helicobacter pylori tanısının pratisyen hekimler düzeyinde başlatılmasını önermiştir(26).Bu enfeksiyona tanı koymanın artık yalnızca gastroenterologların alanına girmediği düşünülürse, invazif olmayan testlerin giderek daha da büyük önem kazanacağı sanılmaktadır.Sonuç olarak tanıda kullanılan invazif testlerin önemi de, çeşitli virulans faktörlerinin saptanması yada söz konusu suşun antimikrobik ilaçlara duyarlılığının belirlenmesi gibi, mide biyopsi örneğinden fazladan edinilen bilgilere dayanacaktır.

İNVAZİF TESLER

Biyopsi Üreaz Testleri:



Resim 1 : Biyopsi Üreaz Testi (CLO TEST)

Helicobacter pylori, *Proteus mirabilis* ya da *Yersinia enterocolitica* gibi öteki üreaz pozitif mikroorganizmalarla karşılaştırıldığında daha büyük miktarlarda üreaz enzimi üretir. Diğer üreaz pozitif bakterilerin aksine, bu özellik *Helicobacter pylori*'nin hızla saptanmasında kullanılabilir.

Ticari kullanımda farklı üreaz testleri bulunmaktadır. Bu değişik testlerin pratik değerleri, ne hızda sonuç verdiklerine de bağlıdır; böylece bunlar hekimin tedavi gerekip gerekmediği konusunda karar vermesinde pratik bir gereç olarak kullanılabilir. Ticari kullanımdaki CLO ve Pylori-Tek testleri karşılaştırılmıştır(27). Pylori-Tek testinin daha kısa sürede sonuç okuma bakımından bir üstünlüğü vardır. Öte yandan özellikle test ilk saat içinde okunmadığında CLO testi daha seyrek olarak yalancı pozitif sonuç vermektedir. Dünya çapında kullanılmakla birlikte piyasaya verilmeyen ve lokal olarak hazırlanan hızlı üreaz testleri de doğru sonuç verir ve ucuzdur. Tamponlanmamış bu çözeltiler birkaç saat sonra okunduğunda yalancı pozitif vermekle birlikte, bu sorun pratik açıdan önemsiz kabul edilebilir. Bu testlerin raf ömrü konusunda bazı kaygılar bulunmaktadır. Çözeltinin 4°C'de beş günden fazla saklanmaması önerilmektedir. Biyopsi örnekleri almadan üreaz aktivitesiyle *Helicobacter pylori* saptanabildiği bildirilmiştir. Mide sıvılarında üreaz aktivitesi analizinin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısında doğru sonuç verdiği izlenimi edinilmiştir(28).

Kültür:

Diğer enfeksiyon hastalıklarının çoğunda olduğu gibi, tanı koymadaki temel yöntem kültürdür. *Helicobacter pylori*'nin saptanmasında kullanılan öteki tekniklerle karşılaştırıldığında, kültürün özgüllüğüne yaklaşılmadığı konusunda genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Şehir merkezi dışındaki hastanelerde kültür yapılabilmeyle birlikte ,merkezler arasında duyarlılığın büyük oranda farklılık gösterdiği düşünülmektedir(29). Daha fazla deneyim kazanıldıkça, kültür sonuçlarında da ilerleme sağlanacağına altını çizmek gerekir. Kültür mikroaerobik koşullarda yapılmakta ve üreme en iyi olarak 37°C'de üç günlük inkübasyondan sonra gerçekleşmektedir. En iyi üretim hızları, seçici ve seçici olmayan besiyerleri kombinasyonlarında elde edilmektedir. Mikroaerobik koşulları oluşturabilmek için ticari gaz üreticisi bulunmadığında, bazı araştırmacılar basit bir mumlu kavanoz sisteminin kullanılabileceği ve ötekilere yakın kültür sonuçları elde edilebileceğini belirtmektedirler(30). Ancak böyle bir yöntemi önermeden önce, bu sonuçların başka araştırmalarda doğrulanmasına gerek vardır. ABD'de klinikte kültür kullanımı hala son derece kısıtlıdır. Avrupa'da ise kültür kullanımı daha olağan bir uygulamadır. Bazı araştırmacılar bütün gastroenterologların rutin olarak kültür yaptırması gerektiğine inanırken, bazıları kültürü

başarısızlıkları için saklamak gerektiğini düşünmektedir. Kültür tedavide kullanılacak ilaçlara duyarlılık testinden yararlanabilme olanağı tanınmaktadır.Çok az antibiyotiğin etkili olduğu görülmüştür.Helicobacter pylori enfeksiyonunun tam iyileşmesinde en sık kullanılan bileşikler olan metranidazol ve klaritromisine karşı kolaylıkla direnç kazanabilmektedir.Helicobacter pylori enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antibiyotiklere direnç düzeyleri arasında dünya çapında bir karşılaştırma yapılması şarttır.çünkü şu anda Helicobacter pylori için standart hale gelmiş bir duyarlılık testi yöntemi yoktur.Araştırmacıların çoğu Helicobacter pylori'nin antimikrobik ilaçlara karşı duyarlılığını ölçmede E-test'in güvenilir bir yöntem olduğunu kabul etmektedirler(31).Ancak metronidazol için, E-test ile öteki yöntemler arasında açıklanamayan farklılıklar ortaya çıkabilmektedir..Metronidazola karşı direnç prevalansı yüksektir ve dünya çapında yükselmesini sürdürerek bu ilacın klinik etkinliğini tehlikeye düşürmektedir .Klaritromisine karşı birincil direnç daha düşük olmakla birlikte, çoğu tedavi düzenlemesinde tedavinin başarısız olacağını gösteren bir tahmin etmeni olduğu belirtilmiştir(32).**Histolji :**



Resim2 : Antralgastrit. Helicobacter pylori(+) (Histolojik görünüm).

Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısında histolojik inceleme yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.Rutin bir H&E boyası ,gerek tedavi gören gerek görmeyen hastalarda Helicobacter pylori'nin saptanmasında ucuz ve genel doğruluğu yeterli bir yöntem olmakla birlikte, araştırmacıların çoğu değiştirilmiş bir Giemsa boyamasını yada Warthin-Starry gümüş boyasını yeğlemektedir(33).Kısa bir süre önce Helicobacter pylori'yi saptamada yüksek duyarlılığa sahip yeni bir gümüş boyası bildirilmiştir(34). Başta Giemsa boyasıyla ilgili olmak üzere, patoloğlar arasında, büyük bir gözlemciler arası değişkenlik söz konusudur.Histolojik incelemenin duyarlılığı ve özgüllüğü, patoloğun deneyimli olmasına bağlı olarak genellikle yüksektir.Saflaştırılmış poliklonal helicobacter pylori antiserumu kullanılan immünohistokimyasal incelemenin özgüllüğünün yüksek ve gözlemciler arası değişkenliğinin düşük olması nedeniyle, temel tanı aracı olarak histoloji kullanıldığında bu yaklaşım önerilmektedir(35).

Histolojik inceleme, enfeksiyonu saptamanın yanında Helicobacter pylori yoğunluğunu, gastrit ağırlığını ve polimorf aktivitesinin, metaplazinin ve atrofinin varlığını gösterebildiğinden, mide mukozasının durumu hakkında da bilgi sağlamaktadır.Ancak şu an için bu

bilgilerin terapötik bir yararı yoktur ve bu nedenle rutin klinik pratikte kullanılmaları mutlaka gerekli değildir(36).

Ülkemizden yeni yapılmış bir çalışmaya göre yukardaki invaziv testlerin sensivite ve spesifiteleeri aşağıda görülmektedir(37).

	SENSİVİTE	SPESİFİTE
HİSTOLOJİ	%100	%86
KÜLTÜR	%63	%100
HIZLI ÜREAZ	%89	%82

Moleküler yöntemler:

Başta polimeraz zincir reaksiyonu(PCR)olmak üzere, *Helicobacter pylori* tanısında değişik moleküler yöntemlerin kullanımı giderek daha büyük bir önem kazanmaktadır.Biyopsi örneklerinde *Helicobacter pylori* DNA'sı saptanmakla birlikte, mide sıvısı, ağız mukozası ve hatta dışkıda bile DNA'yı saptamaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır.DNA tekniklerinin başka bir uygulamasıda, *Helicobacter pylori*'deki farklı genetik virulans faktörlerinin belirlenmesi yada tedavide kullanılan antibiyotiklere direnci şifreleyen nokta mutasyonlarının saptanmasına yöneliktir.Ayrıca karışık enfeksiyonları saptama ,reenfeksiyon ile nüks arasında ayırım yapma yada aynı ailenin bireylerindeki suşların tiplerini belirleme amacıyla suşların sınıflandırılmasına yönelik birçok moleküler tip belirleme yöntemi de geliştirilmiştir.

Bir tanı yöntemi olan helicobacter pylori DNA'sının saptanması :

Endoskopide elde edilen mide biyopsisi örneklerinde *Helicobacter pylori*'yi saptamak için çeşitli PCR testleri geliştirilmiştir.PCR'nin mikroorganizmayı saptamada doğruluk derecesi çok yüksek bir yöntem olduğu kanıtlanmış olmakla birlikte, yalancı pozitif sonuçlara yol açan PCR kontaminasyonu riski, bu yöntemi günlük klinik uygulamalar için uygunsuz kılmaktadır. Formaldehit-süblime ile sabitlenmiş, parafine gömülmüş dokularda PCR'nin başarıyla gerçekleştirilebilmesi, formaldehitte sabitleştirilerek arşivlenmiş dokularda DNA araştırmaları yapabilme olanağı sağlamıştır(38).

Mide sıvısında *Helicobacter pylori* aracılığıyla saptanmasıyla endoskopi gereksiniminin ortadan kalkması, enfeksiyon tanısında çekici bir alternatif olarak ileri sürülmüştür.PCR ile dışkıda *helicobacter pylori* DNA'sının saptanmasına yönelik çabalar

güçlüklerle karşılaşmıştır; çünkü olasılıkla yemeklerdeki sebzelerden kaynaklanan polisakkaritler inhibitör gibi işlev görmektedir. *Helicobacter pylori* ile enfekte edilmiş gonobiyotik farelerde immünomanyetik boncuk ayırma tekniği kullanılarak PCR yardımıyla bakterileri saptamak mümkün olmuştur. Ağız boşluğunun değişik bölgelerinde *Helicobacter pylori* DNA'sının belirleme amacıyla duyarlı bir iç içe (nested) PCR testi kullanılmıştır. Hastaların yalnızca küçük bir bölümünde pozitif sonuç alındığından, ağız boşluğunun kolonizasyon için yeğlenen bir alan olmadığı sonucuna varılmıştır(39).

Hızlı sonuç veren bir PCR oligonükleotid ligasyon testi, *Helicobacter pylori*'de klaritromisine direnç ile ilişkili tek doz değişikliklerini ayırt edebilmektedir. *Helicobacter pylori*'de klaritromisin ve öteki makrolidlere direnç 23S rRNA gen mutasyonlarıyla ilişkilidir. En sık olarak ya 2143 ya da 2144 pozisyonunda bir A-G geçişi görülmektedir. Yüksek düzeyde direncin 2143 pozisyonunda bir A-G geçişi bulunan suşlarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. İşaretlenmiş eritromisin duyarlı suşlara bağlanmasının doza bağımlı olduğu ve dirençli suşlara bağlanmanın söz konusu olmadığı gösterilmiştir. Bu durum ribozomal yapıdaki değişikliğin yol açtığı bağlanma eksikliğinin direnç için ipucu olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Birçok altkültürden sonra da, klaritromisine direncin fenotipik ekspresyonu devam etmiştir(40).

Batı'da sitotoksinle ilişkili gen A (cag A, cytotoxin-associated gene-A) bulunan *Helicobacter pylori* suşlarıyla enfekte hastalarda ülser, atrofi ve intestinal metaplazi gelişme olasılığı daha yüksektir. Çinli hastalarda ise genel olarak cagA pozitif suş prevalansı daha yüksek gibi görünmektedir ve bu nedenle söz konusu hasta topluluğunda peptik ülser varlığının göstergesi olarak kullanılmamaktadır. Japonya'da cag A pozitif suşların prevalansı çok yüksek bulunmuştur. *Helicobacter pylori* de ki virulans faktörlerinin çeşitli genetik göstergeleri "line probe" ters hibridizasyon PCR testi ile aynı anda saptanabilmektedir. Bu yöntem kullanılarak Portekizli ve Hollanda'lı hastalarda, vakuol oluşturan sitotoksin A s1 genotipi varlığı ile peptik ülser hastalığı varlığı arasında büyük ölçüde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Vac A'nın s1 genotipiyle peptik ülser hastalığı varlığı arasındaki aynı güçlü bağlantı, Almanya'da yapılan bir çalışmada belirlenmiştir. Ancak başka çalışmalarda incelenen hasta topluluklarında gastroduodenal hastalık tipini öngörmede vacA genotipini belirlemenin değeri doğrulanamamıştır(41).

İNVAZİF OLMAYAN YÖNTEMLER

Üre-Solunum Testi:



Resim 3:C 13 Testi

H..pylori'nin etkili üre hidrolizine dayanan bir diğer test tipi işaretlenmiş karbon ile yapılan solunum testidir.Bu testte işaretlenmiş karbon izotopu ile hazırlanan üre hastaya ağızdan içirilir.Enfekte kişilerde üre amonyak ve işaretli bikarbonata metabolize olur.Bikarbonat solunumla karbondioksit olarak atılır ve böylece işaretli karbon kantifiye edilebilir.Bu tekniğin orijinal tanımlanması stabil, doğal olarak mevcut olan karbon 13 ile yapıldı.C-13'ün avantajı non-radyoaktif olmasıdır, ancak ölçümü kitle spektrometresi gerektirir.Gerekli ekipman yaygın olarak mevcut olmadığından, C-14 kullanılmaya başlanmıştır.C-14 sintilasyon sayıcısı ile kolaylıkla ölçülebilmektedir.C-14'ün radyoaktivitesinin teorik bir endişe oluşturmamasına karşın, üre ve karbondioksitin hızlı atılmamasından dolayı aslında maruz kalınan miktar çok az olmaktadır.Özefagus-mide-duodenum grafisi ile verilen radyoaktivitenin neden olduğu kemik iliği maruziyetinin C-14 ile verilenden 100 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir(42). Ancak yine de çocuklar ve hamile bayanlarda ve çok sayıda testin gerektiği durumlarda C-14 kullanılmamalıdır.

İşaretili ürenin su içinde içilmesinden 20 dakika sonra elde edilen tek bir örnek değerlendirme için yeterli bulunmaktadır.Solunum testinin duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %100 bulunmuştur.Düşük miktarda da olsa maruz kalınan radyoaktivite ve testin maliyeti dezavantajlarıdır.Ayrıca kişi son iki hafta içerisinde bakterinin üremesini süprese edebilen bir ilaç almışsa, yanlış negatif sonuç elde etme olasılığı vardır(43).Solunum testinin hızı sonucun güvenilirliği ve invazif olmayışı nedeniyle antimikrobia tedavisi sonrası eradikasyonu değerlendirmede tercih edilen test olmalıdır(44).

Mide de Amonyak/üre oranının ölçülmesi:

Üreazın üre üzerindeki etkinliğine bağlı olarak bakterinin varlığında amonyak üreye göre artmakta , amonyak /üre oranı yükselmektedir(45).

Seroloji:

Kronik bir enfeksiyon olan Helicobacter pylori gastriti hem lokal hem de sistemik immün yanıt geliştirebilir.Bu immün yanıt organizmanın gastrik biyopsilerde tespiti (örneğin:monoklonal antikor boyaları) ve non-invazif tanı ve tedavi değerlendirme girişimlerinin temelini oluşturur.Gastrik biyopsilerinde Helicobacter pylori mevcut olan hastalarda Helicobacter pylori tüm hücre antijenine karşı gelişen Ig G ve Ig A tipi antikor titresini , biyopsisi negatif olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur(46).IgM tipi antikor ise enfekte olan kişiler arasında farklılık göstermez .IgG tipi antikor ölçümüm ise en güvenilir olarak ELİSA yöntemi; Helicobacter pylori antikorunu tespit etme bakteriyel aglutinasyon veya kompleman fiksasyon yöntemlerinden daha hassas bulunmuştur.Serolojik testlerde biyopsiye dayanan yöntemler kadar duyarlı ve özgündürler.Ofiste hızlı kullanım için yöntemler geliştirilmiştir .Ofis testlerinde serum yerine tam kan kullanılır.ELİSA testlerin sensitivite ve spesifisite %95 civarındadır,ancak ofiste kullanılmak üzere geliştirilmiş hızlı antikor kitlerinin güvenilirliği azdır. Tüm bu nedenlerden dolayı Ig G tipi ELİSA uygulanır.

Konakçı ile ilgili faktörler (yaş,immün kompetan durum) ve konakçı organizma etkileşimi (enfeksiyon süresi ,bakteriyel yük) antikor titresini etkileyebilir.Tedavi edilmemiş kişilerde antikor titresini yüksek kalır ve zamanla artabilir.Başarılı eradikasyonu takiben antikor titresinde düşme 6 ay veya daha uzun zaman alabileceğinden tedavi sonrası başarıyı

değerlendirmede antikor titreleri kullanılmamalıdır(47).Enfeksiyonun spontan yok olması nadir olduğundan, antibiyotik tedavisi uygulanmadıkça pozitif serolojik testin mevcut enfeksiyonu yansıttığı kabul edilmelidir.“Serolojik skar” bakteriyel eradikasyondan sonrada devam edebileceğinden yanıtını takipte güvenilir değildir.

Tükürükte *Helicobacter pylori* antikorları tespitite kullanılabilir.Tükürüğün toplanması non-invaziftir, nispeten kolaydır ve çocuklar dahil pek çok hasta grubunda mümkündür. Ancak tükürükteki antikorlar serumdakilerle iyi korele olmasına karşın, tükürüğü değerlendirmedeki yöntemsel problemler ve kontamine olmamış materyal elde etmenin güçlüğünden dolayı yaygın kullanılmamaktadır.Tükürük dışında gingival transuda veya idararda da *Helicobacter pylori* antikoru gösterilmiş, ancak hiçbirisi standardize edilmemiştir.

KLİNİK TABLOLAR

Enfeksiyon etmeninin alınması, çoğu vakada ağrı, bulantı, kusma, gaz, baş ağrısı, halsizlik gibi semptomlara yol açan akut gastrite neden olur.Bu dönemde histolojik olarak mide epitel hücrelerinde dejenerasyon ile birlikte, çoğu polimorf nüveli lökositlerden oluşan akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir.Mide asit sekresyonu baskılanır.Az sayıda vakada kendiliğinden iyileşme olabilmekte ise de çoğunlukla birkaç hafta devam eden bu akut semptomatik gastrit ardından, normal bir asit üretimi ile semptomatik olmayan kronik gastrit gelişir.Bu dönemde histolojik olarak akut inflamatuvar hücrelerin sayıca azaldığı, buna karşın kronik inflamatuvar hücrelerin hakim olduğu infiltrasyon gözlenir.Böylece tedavi edilmeyen hastaların çoğunda değişik derecelerde kronik gastrit ile birlikte mikroorganizma yıllarca hatta yaşam boyu varlığını sürdürür.

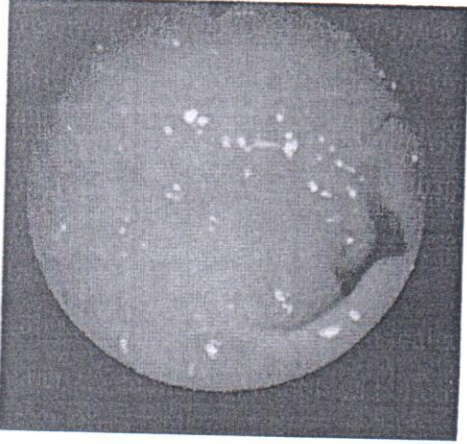
GASTRİT VE HELİCOBACTER PYLORİ

Yaygın olarak kullanılan sınıflamaya göre ,neden olan etmenler ve birlikte bulunduğu hastalıklar temel alınarak gastritler üç büyük grupta toplanır(48):

- 1.Eroziv ve hemorajik gastrit(NSAİİ,alkol,ağır stres,fiziksel travmalar)
- 2.Non eroziv nonspesifik gastritler
- 3.Spesifik gastritler.

Kuzey Amerika ve batı ülkelerinin çoğunda en sık görülen gastrit tipi kronik veya kronik aktif gastrit adıyla tanınan noneroziv nonspesifik gastritlerdir.Bu gruptaki gastritlerin otoimmün gastrit,

gastrit adenokarsinom ile birlikte olan gastrit ve mide ameliyatlarından sonra kalan parçada gelişen gastrit gibi nadir nedenler dışında çok büyük bölümü *Helicobacter pylori*'ye bağlı gastritlerdir.



Resim 4: Endoskopik görünümde antral gastrit. Helicobacter pylori (+)

Helicobacter pylori'nin gastrite yol açtığını destekleyen üç veri grubu vardır. Birinci olarak *Helicobacter pylori*'yi ağız yoluyla alan iki gönüllüde akut enflamatuvar gastrit geliştiği gözlenmiştir(48). Ancak gönüllülerden birinde tedaviden sonra da kronik aktif gastritin devam etmesi gelecekte insanlar üzerinde çalışma yapma olasılığını çok azaltmıştır. Yine gönüllülerde asit salgısının incelendiği çalışmalarda, yanlışlıkla yapılan inokülasyon bir gastrit salgısına yol açmıştır.

İkinci olarak domuzlarda yapılan çalışmalarda kronik inflamasyon ve insandaki kronik aktif gastrite benzeyen histolojik tabloya *Helicobacter pylori*'nin eşlik ettiği gözlenmiştir(49).

Üçüncü olarak *Helicobacter pylori*'nin tedavi ile tümüyle ortadan kaldırıldığı olgularda gastritin iyileştiğinin gözlenmesidir(50).

Mikroorganizma midenin hem korpus hem de antrum bölgesine yerleşebilmesine karşın inflamasyon antrumda belirgindir. Asit salgılayan bölümün mikroorganizmaya dirençli olduğu düşünülmektedir.

Histolojik olarak en sık lamina proprianin üst bölümünde belirgin nötrofil ve mononükleer hücrelerden oluşan infiltrasyon ile seyreden orta derecede yüzeysel gastrit gözlenir. Mide epitelinde orta derecede dejeneratif değişiklikler ve orta derecede mukus azalması mevcuttur.

DUODENUM ÜLSERİ VE HELICOBACTER PYLORI



Resim 5:Endoskopik görünümde akut duodenal ülser

Duodenum ülseri patogeneğinde çok sayıda etmenin rol aldığı bilinmektedir.Bu faktörler:

- 1.Parietal hücre kitlesinde artış
- 2.Bazal asit sekresyonunda artış
- 3.Postprandiyal asit ve gastrin sekresyonunda artış
- 4.Asit ve gastrin sekresyonunun inhibisyonundaki azalma
- 5.Mide boşalmasındaki artış
- 6.Duodenal asit yüklenmesinde artış
- 7.Mukozal direncin azalması
- 8.Genetik ve çevresel faktörler(Helicobacter pylori ve sigara)
- 9.Diğer faktörler(birlikte bulunan kronik hastalıklar,ilaç kullanımı gibi)

Özetle etyopatogeneze den mukoza hasarına yol açabilecek agresif faktörler ile mukoza bütünlüğünü sağlayan defansif faktörler arasındaki dengenin agresif faktörler lehine bozulması sorumludur.Duodenum ülserli hastaların %95'inden fazlasında antrumda enflamasyon ve Helicobacter pylori'nin bulunması Helicobacter pylori'nin duodenum ülseri oluşmasında ana etmen olduğunu göstermektedir.Geri kalan %5 olgunun çoğu NSAİİ kullanımına,nadiren Zollinger-Ellison sendromu , Crohn hastalığı ve açıklanamayan nedenlere bağlı gelişmektedir(51).

Mikroorganizmanın hangi mekanizmalarla duodenum ülserine yol açtığı henüz tüm açıklığı ile belirlenememiştir. *Helicobacter pylori*'nin postprandiyal gastrin salınımını arttırdığı bilinmektedir. Bu durumun *Helicobacter pylori*'nin antrumda somatostatin salgılayan hücrelere etkisi, üreaz aktivitesiyle oluşan amonyağın asidin gastrin salınımı üzerindeki baskılayıcı mekanizmayı bozması gibi faktörlerle gerçekleştiği ileri sürülmüştür. Gastrin salınımındaki artışın pariyetal hücrelere etkisi ile mide asit salınımını arttırdığı, duodenumun bulbus bölgesine daha fazla asit gelmesine, bu durumun da gastrik metaplaziye yol açtığı düşünülmektedir. Metaplazik epitelde daha sonra *Helicobacter pylori* kolonizasyonunun ortaya çıktığı, bunun ikincil bir enflamatuvar sürece neden olduğu bu şekilde kronik enflamasyon ile zayıflayan mukozada artmış asit ve pepsin aktivitesi ile duodenitis ve duodenal ülser geliştiği ileri sürülmektedir(52).

Johnson ve arkadaşları bir çalışmalarında duodenal ülserli veya aktif duodenitli olguların hemen hepsinde duodenumda *Helicobacter pylori*'nin varlığını gösterdiklerini bildirmişlerse de bu konu ile ilgili diğer çalışmalarda bu derece bir birliktelik gözlenmemiştir(53).

Duodenum ülserli vakalarda %95'in üzerinde antral gastritin varlığı bilinmekle birlikte iki hastalık arasında basitçe neden sonuç ilişkisini kurmak zordur. Sipponen ve arkadaşları gastriti olan ve olmayan iki grup vakayı on yıllık takip ettikleri bir çalışmada gastriti olmayan grupta %0.8 gastritli vakalarda %12.8 oranında peptik ülser geliştiğini gözlemişlerdir(52). Benzer çalışmalarda da gastritli vakalarda peptik ülser gelişimi oranı %10-15 arasında saptanmıştır. Bu durum duodenal ülser gelişiminde antral gastrit ve *Helicobacter pylori*'nin ana etmen olduğunu ancak başka faktörlerinde rol oynadığını göstermektedir. Bu konuyla ilgili olarak çeşitli araştırmacılar *Helicobacter pylori*'nin farklı suşlarının ülser oluşumuna neden olduğunu özellikle 120 kDa proteinine sahip suşların ülser oluşturma eğiliminde olduğunu iddia etmektedir(53).

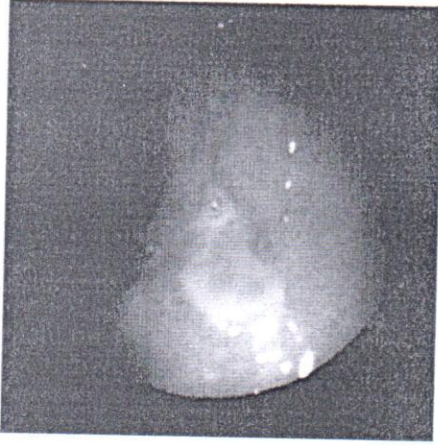
MİDE ÜLSERİ VE *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori'nin mide ülseri etiyopatogenzindeki rolü duodenal ülserde olduğu kadar açıkça ortaya konmamıştır. Mide ülserli olguların % 70'inde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun varlığı ortaya konmuştur. Kalan % 25 vakada NSAİİ kullanımı % 3 olgu Zolinger Ellison sendromu, % 2 olguda diğer faktörlere bağlıdır. Mide ülseri konusunun duodenum ülseri kadar derin incelenmiş olmamasına karşın enfeksiyonun tümüyle ortadan kaldırıldığı olgularda ülser yineleme oranının belirgin derecede azaldığı belirtilmektedir(54).

HELICOBACTER PYLORI İLE MALİGNİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Helicobacter pylori ile ilgili iki kanser tipi tanımlanmıştır. Biri mide MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) lenfomasıdır, diğeri ise mide adenokarsinomudur.

Adenokarsinom:



Resim6:Erken Evre Gastrik Kanser

Tüm dünyada mide kanseri, kanserler arasında ikinci sırada bulunmaktadır. Prevalansı yüksek bölgeler Brezilya, Kolombiya, Kore, Çin, ve Japonya'dır(55). Histolojik olarak mide kanserinin iki tipi vardır, biri diffüz (anaplastik) diğeri ise intestinal (iyi differensiye adenokarsinoma)'dır. İntestinal tipin prevalansı, üçüncü dünya ülkelerinde Helicobacter pylori ile birlikte artmaktadır. Birçok epidemiyolojik çalışmada mide kanseri ile Helicobacter pylori arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır(56).

Helicobacter pylori enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan kronik inflamasyon zaman içerisinde gastrik atrofi ve hipoklorhidriye neden olur. Mide asit salgısının azalması, diyetle bulunan nitratları N-nitrozo bileşiklerine dönüştüren ve diğer karsinojenik maddelerin oluşumuna yol açan fekal organizmaların midede kolonizasyonunu kolaylaştırır. Normal mide sıvısının mutajenik aktiviteyi azalttığı ve DNA hasarını engellediği gösterilmiştir(57). Normal mide bir konsantrasyon gradientine karşı lümene nitrit ve reaktif oksijen metabolitlerinin güçlü bir inhibitörü olan askorbik

asit salgılar. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun midenin askorbik asit salgılaya kabiliyetini azalttığı, midedeki tüm serbest C vitamininin inaktif dehidroaskorbik asit şeklinde bulunduğu gösterilmiştir. Bütün bu karsinojenik faktörlerin gastrik atrofinin neden olduğu epitel hücre proliferasyonu ile birleştğinde karsinogenez için gereken zeminin oluştuğu düşünülmektedir.

Tablo 1: *Helicobacter pylori* tanı yöntemlerinin karşılaştırılması

Endoskopi Maliyet Yorum			
HİSTOLOJİ	Gerekli	+++	Antrumdan iki biyopsi önerilir.
ÜREAZ TESTİ	Gerekli	+	H.pylori tanısında tercih edilen endoskopik tanı yöntemidir.
KÜLTÜR	Gerekli	+++	Teknik olarak zor, Antibiyotik rezistan vakalarda şüphelenildiğinde tercih edilmelidir.
C-13 SOLUNUM TESTİ	Gerekmez	++	Hamilelerde çocuklarda ve multiple testlerin gerektiği durumlarda tercih edilmeli, yaygın olarak mevcut olmayabilir.
C-14 SOLUNUM TESTİ	Gerekmez	++	Düşük doz radyoaktiviteye maruz kalma, antibiyotik tedavisinin başarısını izlemede uygun
SEROLOJİ	Gerekmez	+	Antibiyotik tedavisinin yakın dönem sonucunu değerlendirmez.

Aspirin ve NSAİİ Kullanımı

Uzun zamandan bu yana dünyada H.pylori pozitifliğinin aspirin ve NSAİİ'nin zararlı etkisini artırıp artırmadığı konusu tartışılmaktadır. 1997'de CHAN(58) 8 hafta naproksen (750mgr/gün) verilen hastalarda endoskopik bulgular ve H.pylori ilişkisini araştırmıştır. H.pylori pozitifliği olanlarda ülser sıklığı %26 iken negatif grupta %3 bulunmuştur ($p<0.002$). Daha sonra da endoskopik olarak yukardaki bulguyu destekleyen çalışmalar bildirilmiştir. Son 2 yıldır artık sinerjistik etki düşünülmektedir ve H.pylori risk faktörleri arasına alınmıştır. Bu sene yayınlanan bir

derlemede, NSAİİ verilmesi planlana dispepsi ülser veya kanama anemnezi olan tüm hastalara H.pylori testinin yapılması ve eradikasyonu önerilmektedir. Eğer NSAİİ kullanımı uzun sürecekse ve hastanın ülser anemnezi varsa, eradikasyon sonu PPI koruyucu tedavisi sadece nonselektif NSAİİ kullananlara değil NSAİİ (COX-2 inhibisyonu yapan) verilenlere bile uygulanması istenmektedir.Düşük doz aspirin kullanımı planlanan tüm hastalara (dispepsi,ülser,kanama anemnezine bakılmaksızın) hem H.pylori eradikasyonu hemde ardından PPI koruyucu tedavi gerekli görülmektedir. Eradikasyon tedavisi uygulanan tüm hastalarda tedavinin başarılı olup olmadığının da takibi önerilmektedir(59).

TEDAVİ

Helicobakter pylori eradikasyonu oldukça güçtür ve genellikle birden fazla ilacın kombine kullanımı gerekir.Halen Helicobakter pylori eradikasyonunda % 100 etkili olduğu gösterilmiş hiçbir ajan yoktur.Tek ajan kullanıldığında etkinliğin düşük oluşu ya da antimikrobiyal ajanlara direnç gibi nedenlerle Helicobakter pylori tedavisi hep problem olmuştur.Bu problemin üstesinden gelmek üzere iki ya da daha fazla antimikrobiyal ajanın antisekretuar ajanlarla kombine kullanımı tedavi etkinliğinde artışla sonuçlanmıştır(60).Değişik antibiyotik rejimleriyle yapılan tedavilerin analizleri, üçlü tedavinin Helicobakter pylori tedavi eradikasyonundaki başarı oranının (ortalama % 80-82) ikili tedavi rejimlerinden (% 48) ve tek ajanla yapılan (% 18) daha üstün olduğunu göstermektedir.Ancak bu tedavi rejimlerinin pek çoğunda yan etkiler ve hastaların tedaviyi tolere edebilirliği de problem olmaktadır.Ancak tedavi maliyetleri de işini diğer bir cephesini oluşturmaktadır(61).

Günümüzde kabul gören görüşe göre ideal bir tedavi rejimi iyi tolere edilebilmeli ve her şeyden önce yüksek oranda bir eradikasyon sağlamalıdır .Hastada semptomatik düzelmenin yanısıra kullanımı kolay olmalı, yan etkiler açısından güvenilir olmalı ve maliyeti de çok yüksek olmamalıdır. Helicobakter pylori eradikasyonunda kullanılan ajanların midede uygun konsantrasyonda etkin dağılımı tedavinin başarısını ve eradikasyonu etkileyen en önemli faktördür. Helicobakter pylori'nin mide lümeninde, mide mukus tabakası içerisinde ,gastrik epitel yüzeyinde ve muhtemelen de gastrik epitel içerisinde yaşadığı bilindiğinden, kullanılacak ilaçlarında bu belirtilen kompartmanlarda etkin konsantrasyonlara ulaşması tedavinin başarısı için önemlidir.Alınan ilaçlar bu bölgeye iki yolla ulaşır:1).Oral olarak alınan ilaçlar mideden geçerken bu bölgede topikal olarak etki gösterirler,2).İnce barsaklardan absorbe olduktan sonra sistemik etki

gösterirler ve mukozadan bu bölgelere iletilirler. Alınan her bir ilacın tedavi etkinliğini belirleyen diğer önemli faktörler ise şunlardır: İlacın formülasyonu, mide asiditesi, mide boşalması, midenin peristaltik karıştırma fonksiyonunun etkinliği (topikal etkiyi belirleyen faktörler), intestinal emilim, ilacın metabolizması, mide kanlanmasıdaki değişiklikler, gastrik epitel permeabilitesi (sistemik etkiyi belirleyen faktörler) ve mukus bariyeri (her iki yoldan etkiyi belirleyen faktör) (62).

Tedavide kullanılan ilaçlar::

Bizmut tuzları:

Bizmut tuzları esas olarak subsitrat ve subsalisilat tuzları şeklindedir ve *Helicobacter pylori*'ye karşı eradikasyon rejimlerinin pek çoğunda kullanılmıştır. Plazmada etkinliği çok düşüktür (% 0.5 'den az) ve bu nedenle *Helicobacter pylori*'ye karşı topikal olarak etkilidir. Elektron mikroskopik çalışmalarla mukus ve epitelial yüzey proteinlerine bağlandığı, ayrıca *Helicobacter pylori* için uygun bir yerleşim bölgesi olan gastrik pililerin içine de girdiği gösterilmiştir. Bizmut tuzları gastrik mukozal yüzeydeki *Helicobacter pylori* hücre duvarını etkiler. Topikal etki ile hücre duvarını etkiler ve lizis mikroorganizmanın ölümüne yol açar. Sitoprotektif etkisi nedeniyle de (prostaglandinlerin stimülasyonu ve antisekretuar etki) ülser iyileşmesine yardım eder. Ranitidin bizmut sitrat (RBC) ve koloidal bizmut sitrat (CBC) suda çözünürlük özellikleriyle diğer bizmut tuzlarından ayrılırlar. Bu nedenle gastrointestinal sistem emilimleri artmıştır. Böylece intrasellüler bölgeye ve gastrik mukus tabakasına penetrasyonu artar. Gastrik pH artışı her ikisinde çözünürlüğünü artırır. Bizmut tuzlarının kullanımının diğer ajanlara özellikle de metranidazola karşı direnç gelişimini azalttığı düşünülmektedir. Genellikle iyi tolere edilir. Ancak dilde ve /veya gıyada siyahlaşmaya yol açar. Ayrıca aspirin kullananlarda salisilizm akılda tutulmalıdır. Bizmut subsitrat kronik kullanıldığında nörotoksisiteye yol açabilir (63).

Metronidazol:

Oral yolla alımı takiben biyoyararlanımı % 100 'dür. İntravenöz yolla uygulamayı takiben gastrik sıvıdaki konsantrasyonu yaklaşık dört katıdır. Bu etki pH'dan bağımsızdır ve gastrik asiditedeki değişikliklerden etkilenmez. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda orta derecedeki etkinliğine karşın mide lümenine aktif sekresyonu sonucu ilacın gastrik konsantrasyonu yüksektir. İyonize olmamış formu lipofilik özelliği nedeniyle sistemik dolaşımdan kolayca gastrik epitelini geçerek gastrik sıvıya diffüze olur. İyonize olmamış formu bakteri hücre duvarından da

penetre olarak intrasellüler olarak etkisini gösterir ve *Helicobacter pylori*'nin hücre DNA'sını etkiler. Bu etki gastrik asiditeden bağımsızdır ve pH değişikliğinden etkilenmez. Ancak *Helicobacter pylori*'ye karşı etkili olabilmesi için gastrik lümene aktif olarak sekresyonu gereklidir. İlacın başka endikasyonlarla yaygın olarak kullanıldığı bölgelerde ilaca karşı direnç söz konusudur. Bu mekanizma tedavi rejimlerinin etkinliğini azaltan önemli bir faktördür. Bizmutla kombine olarak kullanımı sinerjistik etki yapar. En sık rastlanan yan etki nöropati, ağızda metalik tat, alkolle birlikte alındığında yüzde kızarma ve gastrointestinal semptomlardır(64).

Amoksisilin:

Amoksisilin *Helicobacter pylori* hücre duvarı sentezini inhibe eder. Gastrik asiditede stabil iken nötral pH'da aktivitesi en fazladır. Metronidazole karşılaştırıldığında daha az absorbe olmaktadır ve biyoyararlanımı %60-70'dir. Gastrik sıvılarda aktif sekresyon nedeniyle konsantrasyonu yüksektir, ancak ilacı trivalan bir lipofilitesi vardır ve mukus ve epitel tabakalarına penetrasyonu değişik pH değerlerinde farklılıklar gösterir. pH değerindeki artış ilacın plazma biyoyararlanımı ve stabilitesini artırırken, gastrik epitelden absorpsiyonunu azaltır. Oral alımı takiben çok yüksek bir lokal konsantrasyona erişir. *Helicobacter pylori* amoksisiline hassastır ve henüz direnç rapor edilmemiştir. Yan etkiler diyare ve allerjik reaksiyondur. Doza bağımlı olarak psödomembranöz enterokolit rapor edilmiştir(65).

Tetrasiklin:

Helicobacter pylori üzerindeki etkisi amoksisiline benzer. Ancak bu iki ajan birlikte kombine olarak kullanılmaz. Tetrasiklinin bakteriyel protein sentezini inhibe ettiği bilinmektedir. Düşük pH'da mukus glikoproteinlerine bağlanır ve topikal olarak gastrik epitelyal yüzeye etkisi azalır. Ancak asit süprese edici ajanlarla kullanıldığında *Helicobacter pylori* eradikasyonunda başarılı sonuçlar alınmıştır. Yiyecekler tetrasiklinin sistemik absorpsiyonunu azaltırlar. Ancak *Helicobacter pylori* tedavisinde topikal etkisi nedeniyle önemi yoktur. Tetrasiklin fotosensitivite ve gastrointestinal yakınmalara yol açabilir. Gebelerde kullanımı kontrindikedir(66).

Klaritromisin:

Klaritromisin geniş spektrumlu bir makrolid antibiyotiktir ve bakteriyal protein sentezini inhibe eder. Asidik ortamda oldukça stabildir ve *Helicobacter pylori* 'ye karşı oldukça etkilidir. İlacın yarı ömrü pH 2'de 1 saat kadarken , pH 7'de 70 saate ulaşır. Bu nedenle asit suprese edici ilaçlarla birlikte kullanımı *Helicobacter pylori* eradikasyonundaki etkinliğini arttıran önemli bir faktördür. Tıpkı metronidazol gibi aktif bir metaboliti vardır. Tek başına kullanıldığında rezistans gelişimi görülür. Ne yazık ki gastrik sıvıdaki konsantrasyonu düşüktür ve bakterisidal aktiviteyi etkiler. En önemli avantajı yan etki azlığıdır. Tat duyusunda değişiklik en sık rastlanan yan etkidir(67).

Proton pompa inhibitörleri:

Son yıllarda gözlemler *Helicobacter pylori* eradikasyonunda antibiyotiklerle kombine olarak kullanılan proton pompa inhibitörlerinin sinerjistik etki yaptıklarını ortaya koymuştur. Bu gruptaki ilaçlar H⁺/K⁺/ATPaz'ın potent inhibitörüdürler enterik kaplı formda mevcuttur. Yan etkileri genellikle çok azdır. Ancak bu grup ilaçlar tedavi maliyetlerini arttırmaktadırlar.

Fransa ve Japonya'da yapılan çalışmalar omeprazol ve lansoprazolün in vitro şartlarda *Helicobacter pylori* çoğalmasını inhibe ettiğini göstermiştir. Bu bulgulara göre lansoprazolün metabolitleri ana moleküle göre daha potenttir. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı sonucu, gün içerisinde yaklaşık 16 saatlik bir süre boyunca gastrik pH 3.0-4.0 civarındadır. Proton pompa inhibitörlerinin klaritromisin ve amoksisilinle sinerjistik etkisi gözlenirken, metronidazolle böyle bir etki yoktur. Üreaz aktivitesi *Helicobacter pylori*'nin asidik ortamlarda sürdürebilmesi için önemlidir. Ancak ortam pH'sı nötral pH'nın üzerine çıkartılacak olursa hücre membran potansiyeli bozulur. Bu pH aralığında dış üreaz aktivitesi toksik etki gösterir ve bakteriyal otolizle sonuçlanır. Üresiz ortamda pH 4.0-8.0 aralığında bakteri yaşamını sürdürebilirken, optimum çoğalma ancak pH 6.0-8.0 aralığında olur. İç üreaz aktivitesi transmembran potansiyeli devam ettirir ve sabit pH'de protein sentezi yapılır. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı antral yüzeyde pH'ı nötral tarafa doğru kaydırır ve az miktarda otoliz ve bakteriyel süpresyona yol açar. Bunun yanı sıra fundustaki pH'ı yükselterek bakterilerin çoğalmasını stimüle eder. Kombine olarak antibiyotik kullanımı sırasında çoğalan bakteri popülasyonundaki artış sinerjistik etki ile sonuçlanır. Çünkü

amoksisilin ve klaritromisin'in etkili olabilmesi için mikroorganizmanın çoğalıyor olması gerekir(67).

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda hem omeprazolün hem de lansoprazolün *Helicobacter pylori* üreazı için potent bir inhibitör olduğunu göstermiştir.Doza bağımlı olan bu etki proton pompa inhibitörlerinin bakteriyel üreazının sülfidril grubuna kovalent bağlanması ile açıklanabilir.İlginç bir gözlem olarak bu etki bakteriyel üreazın inhibitörü olarak bilinen asethidroksamik asidin etkisinden daha potenttir.Üreaz aktivitesinin hem patogenezdaki rolü hem de bakteri metabolizmasındaki önemi düşünülecek olursa, proton pompa inhibitörlerinin kombinasyonlarda kullanımı tedavi etkinliğinde artışa yol açmaktadır.Önümüzdeki yıllarda bu gruptaki diğer moleküllerinde kullanıma girmesi ile bu konuda daha fazla çalışmalar yapılacaktır(68).

Buraya kadar bahsedilen ve ülkemizde de bulunan bu tedavi ajanlarının kullanım doz ve süreleri tablo2'te görülmektedir.Ancak bu ilaçların tek kullanımı yerine kombine olarak kullanımların sinerjistik etki yaratacağı ve direnç gelişimini önleyeceği de hatırd tutulmalıdır.

Tablo 2:*H.pylori eradikasyon tedavisinde kullanılan ajanlar ve dozları*

İLAÇ	DOZ(mg/gün)	SÜRE(gün)
Omeprazol	40	7-14
Lansoprazol	60	7-14
Amoksisilin	2000	7-14
Tetrasiklin	2000	7-14
Bizmut Subsitrat(CBS)	400	14
Metronidazol	750-1000	7-14
Klaritromisin	1000	7-14
Ranitidin Bizmut Sitrat	800	7-14

Antimikrobiyal ajanlara direnç:

Günümüzde kullanılan değişik tedavi rejimleri ve ilaç seçeneklerine karşılık eradikasyon hızı yaklaşık % 80-90'lardadır.Başarısızlıkla sonuçlanan tedavilerde hastaların tedaviyi tam uygulayıp uygulamadıklarının yanı sıra kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı rezistansın da rolü

vardır. Spesifik bir ajana karşı antimikrobiyal rezistans, organizmanın bulunduğu enfeksiyon bölgesine ulaşan ilaç konsantrasyonunun mikroorganizmanın çoğalmasını inhibe etmek için gerekli olan ilaç konsantrasyonu (MIC) ile karşılaştırılması ile kararlaştırılır. Bir bakteri türü MIC'dan daha yüksek bir ilaç konsantrasyonunda aktivitesini sürdürüyorsa ya da in vivo olarak o bölgedeki ilaç konsantrasyonundan daha yüksek antibiyotik konsantrasyonlarında yaşamını sürdürebiliyorsa dirençten bahsedilir. Pratikte plazma ve enfeksiyon bölgesindeki doku konsantrasyonu önem arz eder. Ancak ilaçların pek çoğu için MIC değerleri gastrik pH ile ilişkilidir ve kişiden kişiye farklılık gösterir. Tablo 3'te *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ve diğer ilaçlara karşı rezistans gelişimi ile ilgili bilgiler görülmektedir(69).

Tablo 3: *H.pylori* tedavisinde kullanılan değişik ajanlara karşı direnç

Rezistans gelişmeyenler	Rezistans gelişenler
Amoksisilin ve diğer beta-laktamlar	Floroquinolar(ofloksasin,siprofloksasin,norfloksasin)
Nitrofuratoin,furozalidon	5-nitroimidazol türevleri(metronidazol,tinidazol)
Bizmut tuzları	Makrolidler(klaritromisin,azitromisin,eritromisin),klindamisin
Proton pompa inhibitörleri	Tetrasiklin,rifampin

Klinik açıdan pek çok tedavi rejiminde yer alan nitroimidazollere ve makrolid grubu antibiyotiklere karşı direnç önemlidir. Metronidazol ve tinidazol *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan ve nitroimidazol grubunda yer alan ajanlardır. Bu iki ilaç arasında çapraz direnç söz konusudur. Metronidazol bakteriye penetre olduktan sonra etkisini gösterir. Ancak aktif bir metaboliti de mevcuttur. Ancak metabolitin aktif hale gelebilmesi için düşük redoks potansiyeli gereklidir. Metronidazole duyarlı ve dirençli suşlarda bakterinin rdxA geninde (oksijene duyarsız NADPH nitro-redüktaz kodlayan) nokta mutasyonları şeklinde farklılıklar saptanmıştır(70).

Makrolid grubu antibiyotiklerden biri olan klaritromisin günümüzde *Helicobacter pylori*'ye karşı en yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Bu grup ilaçlar arasında in vitro etkisi en fazladır ve gastrik pH değişiminden en az etkilenendir. Bakteri ribozomlarına bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Makrolid grubu antibiyotiklere karşı değişik direnç mekanizmaları gelişmektedir. Örneğin ribozomlara bağlantı noktasında değişiklikler, enzimatik olarak ilacın

inaktivasyonu, bakteri membranının ilacı geçirgenliğinde değişiklik ve ilacın aktif olarak hücre dışına atılması.Klaritromisine dirençli *Helicobacter pylori* suşlarında 23 S rRNA genindeki bir nokta mutasyonu sonucu bakteri ribozomlarının klaritromisin afinitesi azalmaktadır ve MIC değeri de buna bağlı olarak artmaktadır.Ayrıca diğer makrolid grubu antibiyotikler içinde çapraz direnç söz konusudur(71).

Helicobacter pylori suşlarının değişik coğrafi bölgelerde farklı antibiyotiklere karşı direnç yüzdeleri Tablo 4’de görülmektedir.Verilen antibiyotiklere karşı bazı *Helicobacter pylori* suşlarında direnç vardır ve bu primer direnç olarak bilinir.Bazen de daha önceki başarısız tedavi sırasında dirençli *Helicobacter pylori* suşları ortaya çıkar ve sekonder direnç olarak bilinir.İster primer isterse de sekonder olsun kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı direnç varlığı tedavi rejiminin etkinliğini önemli ölçüde azaltır. *Helicobacter pylori* tedavisinde dirençli suşların gelişimi, monoterapi yerine birden fazla ilacın kombine kullanımı ve enfeksiyon bölgesinde ilaç konsantrasyonunun etkin düzeyde olması ile en aza indirilir.Bu nedenle hastalara tüm ilaçları tedavi süresince uygun şekilde almalarının hatırlatılması son derece önemlidir. *Helicobacter pylori* tedavisinde asit süprese edici ajanların kullanımı tedavi etkinliğini arttıran ve direnç gelişimi mekanizmalarını kontrol eden önemli bir faktördür.Proton pompa inhibitörleri kullanılan tedavi rejimleri dirençli suşları eradike etmektedir.Buna ilaveten ***RBC(ranitidin bizmut sitrat) ve klaritromisin kullanılan ikili ya da üçlü tedavi rejimlerinin bazı rezistan suşların eradikasyonunu sağladığı gösterilmiştir***(72).

Tablo-4:Helicobacter pylori tedavisinde farklı coğrafik bölgelerde saptanan antibiyotik direnç oranları

İlaçlar	Ortalama direnç oranı(%)	Saptanan alt ve üst sınır(%)	coğrafi bölgeler
Metronidazol (tinidazol)	30-40	<10->90	Avrupa<%10-59 G.Amerika%30-80 Afrika%70-90 Asya,Pasifik%20-70
Klaritromisin(azitromisin, eritromisin,roksitromisin)	2-10	<1-17	Avrupa<%5 ABD,Kanada%2-13 Asya,Pasifik %2-10
Ciprofloksasin (oflaksosin,norfloksasin)	<1	1-5	Avrupa,ABD
Tetrasiklin	<1	0-5	Avrupa,Avustralya

Tedavinin başarısını etkileyen faktörler:

Günümüzde en etkili tedavilerin kullanımı sonucunda bile *Helicobacter pylori* eradikasyonu % 90 oranında gerçekleşmekte ve hastaların % 10'unu *Helicobacter pylori* pozitif olarak kalmaktadırlar.Tedavi ile ilişkili ya da ilişkisiz pek çok faktör kullanılan kombinasyon tedavilerinin başarısını etkilemektedir (Tablo 5).Son zamanlarda yapılan çalışmalarla, cagA (-) suşlar da tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasında önemli rol oynamaktadırlar.Bir çalışmada 7 gün süreyle aynı üçlü tedaviyi alan cag A (+) hastalarda eradikasyon hızı % 87 iken, cag A (-) hastalarda % 69 olarak bulunmuştur(73).

Tablo 5:Tedavi başarısını etkileyen faktörler

<i>Tedaviyle ilişkili faktörler</i>	<i>Tedaviyle ilişkisi olmayan faktörler</i>
Doz Süre Kullanım sıklığı İlaç metabolizması İlacın tolere edebilirliği İlaç etkilişimi Rejimde yer alan ilaçlar Tedavi sırasında ilaca direnç gelişimi Çalışma dizaynındaki farklılıklar	Toplumda antibiyotik direnç oranı Çalışmaya dahil edilen grup(Örn.peptik ülser/nonülser dispepsi) Kültürel faktörler bağlı olarak tedavinin uygulanabilirliği Çalışma dizaynındaki farklılıklar

Tedavide kullanılan rejimlerin eradikasyon hızları:

Günümüzde kullanılan değişik tedavi rejimleri,metronidazol veya klaritromisine karşı direnç varlığının eradikasyon hızlarına olan etkileri de göz önüne alınarak tablo Tablo 6 ve 7’te özetlenmiştir. Tablo 8 ve 9’da ise ülkemizde değişik merkezlerde yapılmış çalışmaların tedavi rejimleri, süreleri ve eradikasyon hızları görülmektedir.

Tablo 6:H.pylori tedavisinde kullanılan rejimler ve metronidazol direncinin eradikasyon hızına etkisi

Araştırmacı	Tedavi kombinasyonu	Süre (gün)	Eradiaksiyon(%) (Metro-H)	Eradikasyon(%) (Metro-D)
Bizmut tuzlar ile üçlü standart tedavi				
Logan	CBS-Amoks-Metro	7	93	19
Burette	CBS-Amoks-Metro	10	90	63
Rautelin	CBS-Amoks-Metro	14	91	63
Noach	CBS-Tetra-Metro	7	96	38
Lerang	BSN-Tetra-Metro	10	91	78
Bir antisekretuvar ilaçla düşük doz üçlü tedavi				
Bouchard	Lanso-Amox-Metro	10	76	50
Lerang	Ome-Amox-Metro	10	96	77
Thijs	Ome-Amox-Metro	7	95	69
Miyaji	Lanso-Amox-Metro	14	87	42
Harris	Lanso-Clari-Metro	7	92	75
Moayyedi	Ome-Clari-Tini	7	90	93
Lind	Ome-Clari-Metro	7	95	76
Georgopoulos	Ome-Clari-Metro	7	100	57
Buckley	Ome-Clari-Metro	7	98	57
Lerang	Ome-Clari-Metro	10	94	94
Peitz	Ome-Clari-Metro	7	94	88
Üçlü standart tedaviye ilave antisekretuvar ilaçlarla dördümlü tedavi				
Van der Hulst	CBS-Tetra-Metro-Ome	7	96	82
Graham	BSS-Tetra-Metro-Lanso	10	96	41.2

Tablo 7:H.pylori tedavisinde kullanılan değişik rejimler ve klaritromisin direncinin eradikasyon hızına etkisi

Araştırmacı	Tedavi kombinasyonu	Süre (gün)	Eradiaksiyon (Clari-H)	Eradiaksiyon (Clari-D)
İkili tedavi				
Burette	Ome-Clari	14	62.5	-
Cayla	Ome/Lanso-Clari	14	64.5	25
Schütze	Rani-Clari	12	62	20
Miyaji	Lanso-Clari	14	64	12
Üçlü tedavi				
Cayla	Ome-Clari-Amox	14	83	30
Lamouliatte	Lanso-Clari-Amox	14	98	25
Burette	Ome-Clari-Amox	12	88	50
Burette	Lanso-Clari-Amox	10	96	50
Wützer	Ome-Clari-Amox	10	92	50

Amox:Amoksisilin;Ome:omeprazol;Lanso:lansoprazol;Clari:klaritromisin;
Metro:metronidazol;Rani:ranitidin ;H:hassas ; D:dirençli

Tablo 8: Türkiye’de kullanılan tedavi rejimleri ve H.pylori eradikasyon hızları

Araştırmacı Merkez	Tedavi kombinasyonu ve Doz	Süre (gün)	Eradiaksyon (%)
GATA	Ome(40mg)-Metro(750mg)	14	86
Ankara Üniv.	Ome(40mg)Metro (750mg)	14	68
Ege Üniv.	Ome(40mg)-Clari(1gr)	14	57
İÜ.Cerrahpaşa	Ome(40mg) –Clari(1.5gr)	14	73
Hacettepe Üniv.	Ome(40mg) –Clari(0.5gr)	14/7	83
Ankara Üniv.	Ome(40mg) –Clari(1.5gr)	28/14	66
Ankara Üniv.	Ome(40mg)-Amox(2gr)	14	46
İÜ.Cerrahpaşa	Ome(40mg)- Amox(2gr)	14	46.6
Dicle Üniv.	Ome(40mg)- Amox(2gr)	14	79
19 Mayıs Üniv.	Ome(40mg)- Amox(2gr)	14	80
Selçuk Üniv.	Sucral(4gr)- Amox(1.5gr)	28/14	40
Ankara Üniv.	CBS(1.2gr)-Metro(1.5gr)- Amox(2gr)	14/7/7	27
Uludağ Üniv.	CBS(1.2gr)- Metro(1.5gr)-Amox(2gr)	14	73
İÜ.Cerrahpaşa	CBS(1.2gr)-Tetra(2gr)- Clari(750mg)	14	58
Ankara Üniv.	CBS(1.2gr)-Orni(1gr)- Amox(2gr)	14	58
Ankara Hast.	Sucral(4gr)-Orni(750mg)- Amox(2gr)	42/14/14	54
19 Mayıs Üniv.	Rani(300mg)- Metro(1.5gr)- Amox(2gr)	42/14/14	82
Ege Üniv.	RBS(400mg)- Amox(1gr) –Clari(1gr)	7	96.5
Ege Üniv.	Lanso(60mg)- Amox(1gr) –Clari(1gr)	7	93.3

Tablo9:Ülkemizde 2002,2003 Ulusal Gastroenteroloji Kongre'lerinde bildirilen sonuçlar

	SÜRE	KOMBİNASYON	ERADİKASYON %
TELEKU S(İSTANBUL)(73)	2 HAFTA	L-A-K	%73.7
KAYAÇETİN E(KONYA)(74)	2 HAFTA	P-A-K	%76.4
GÜLİTER S(KIRIKKALE)(75)	2 HAFTA	L-A-K	%56.5
KARAKAN T(ANKARA)(76)	2 HAFTA	L-A-K	%72
ALKIM H(ANKARA)(77)	2 HAFTA	O-A-K	%70
KAYAÇETİN E(KONYA)(74)	2 HAFTA	O-A-K	%68.4
ALKIM H(ANKARA)(77)	2 HAFTA	L-A-K	%67
TELEKU S(İSTANBUL)(73)	1 HAFTA	L-A-K	%70
SİVRİ B(ANKARA)(78)	1 HAFTA	P-A-K	%63.6

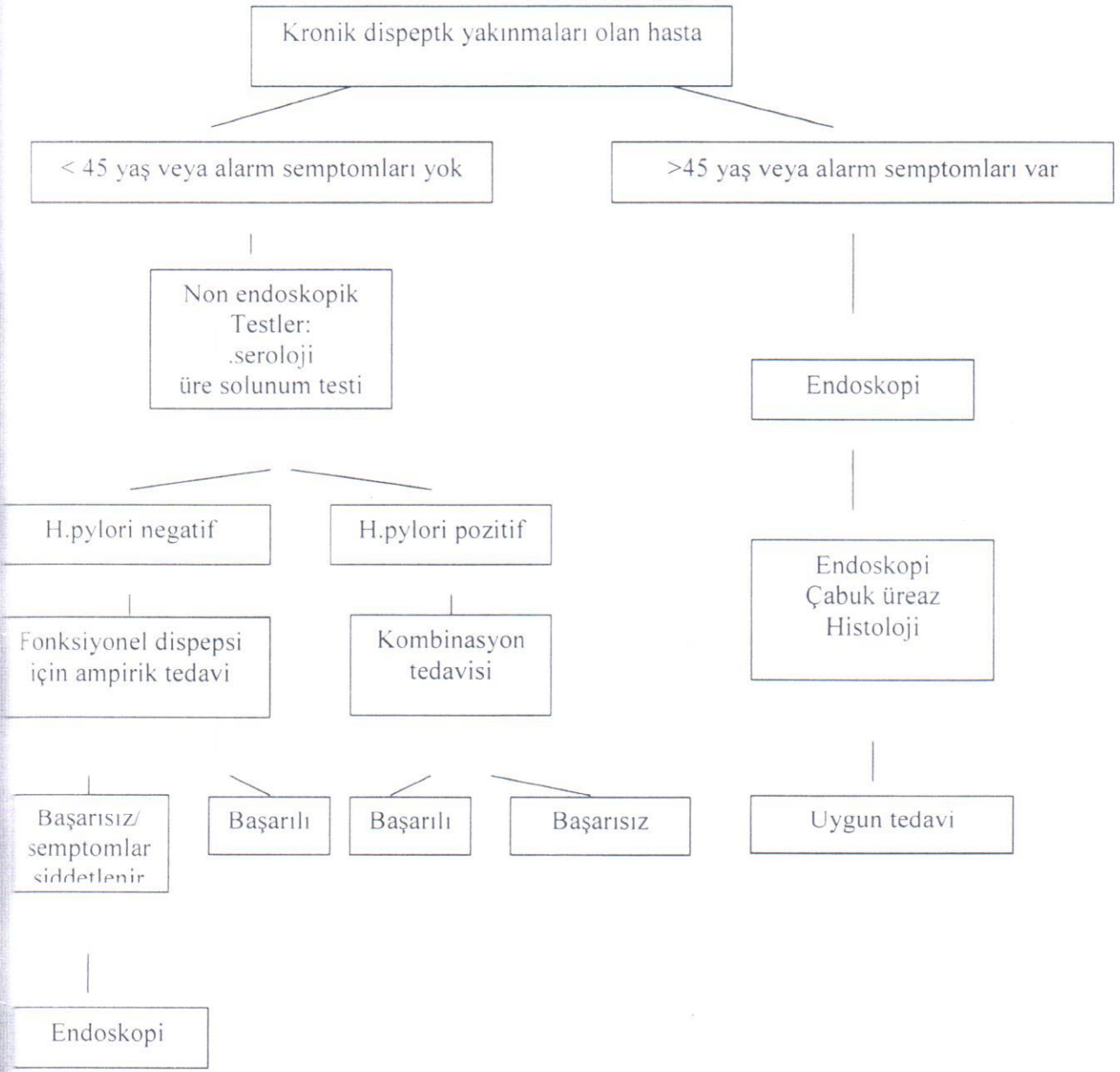
O:omeprazol P;pantoprazol A:amoksisilin K;klaritromisin L;lansoprazol

Peptik ülserlerin önemli bir kısmında etken olarak saptanırken, bir grup hastada da salisilat ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı hipersekretuar patalojiler vb. bulgular ülser nedeni olarak karşımıza çıkar.Kronik dispeptik yakınmaları olan bir hasta ile karşı karşıya olan bir hekim öncelikle detaylı bir öykü almalı ve dikkatli bir fizik muayene yapmalıdır.

Genel olarak kabul edilen , hasta 45 yaş altı ise ve gastrointestinal sistem kanaması, kilo kaybı, anemi, sedimantasyon yüksekliği, yutma güçlüğü, bulantı, kusma gibi alarm semptomları yoksa nonendoskopik testlerden seroloji ve üre soluk testi yapılabilir.Bu testlerin sonucunda Helicobacter pylori pozitif saptanırsa kombinasyon tedavilerinden birisi başlanmalıdır.Eğer testler sonucunda Helicobacter pylori negatif ise hastada fonksiyonel dispepsi varlığı düşünülerek ampirik olarak tedavi başlanmalıdır.

Eğer hasta 45 yaş üzerinde ya da alarm semptomların bir veya birkaçı var ise,mutlaka endoskopi yapılmalı ve endoskopik işlem sırasında histopatolojik inceleme ya da biyoposiden üreaz testi yapılmalıdır.Eğer Helicobacter pylori varlığı gösterilmişse uygun bir kombinasyon tedavisi başlanmalıdır.

Dispeptik yakınmaları olan hastaya yaklaşım:



Başarısızlıkla sonuçlanan hastalarda yeniden tedavi:

Başarısızlıkla sonuçlanan hastaların yeniden tedavisinde izlenecek yeni stratejiler ise şunlardır:1).Aynı tedaviyi tam doz daha uzun süreli uygulamak.2).Daha önce kullanılan antibiyotikleri göz önünde bulundurarak başka bir tedavi rejimi denemek.3).proton pompa inhibitörlerinin yer aldığı dörtlü tedavi rejimleri ya da ranitidin bizmut subsitrat içeren üçlü tedavileri denemek.The European Helicobacter Pylori Study Group(EHPSG) başarısızlıkla sonuçlanan eradikasyon tedavilerinden sonra daha önceki rejimi ve antibiyotik duyarlılığını gözden geçirmeyi ve başarısızlıkla sonuçlanan üçlü tedavilerden sonra proton pompa inhibitörlerinin bulunduğu dörtlü rejimlerin kullanılmasını önermektedir. Asian-Pasific Consensus ise aynı tedavi rejimini tam doz daha uzun süre kullanmayı önermektedir. Metronidazol içeren bir tedavi rejimi başarısızlıkla sonuçlandığında, eğer aynı tedavi verilecekse metronidazol yerine amoksisilin kullanılmalıdır.Amerika Birleşik Devletleri'nde ise tedavi süreleri daha uzundur ve 14 gün olarak belirlenmiştir(80).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Beyoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteoloji polikliniklerine 2000-2001 tarihleri arasında dispepsi ve/veya epigastrik ağrı ile başvuran , endoskopik incelemelerinde duodenum ülseri ,gastrit ve /veya duodenit ,antral biyopsilerinde ise H.pylori enfeksiyonu saptanan 40 hasta alındı.H.pylori varlığı üst gastrintestinal sistem endoskopisi sırasında antrumdan ve korpustan ikişer adet ve lezyon şüpheli (hiperemi ,ödem,ülserli alan, vs.)bölgelerden alınan biyopsi örneklerinde etkenin histopatolojik olarak modifiye Giemsa boyasıyla incelemede gösterilmesi ve üreaz (CLO) testi ile belirlendi.Biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi hastanemiz patoloji servisinde yapıldı.

Endoskopik incelemede fiberoptik gastroskopi (Pentax FG 32)kullanıldı.Işık kaynağı olarak Olympus CLE 10 , aspiratör cihazı olarak ise Epnell compact 25 kullanıldı.Endoskopi cihazının dezenfeksiyonu Glutaraldehyde solüsyonu (% 2'lik Cidex içinde 20 dakika bekletilerek) ile sağlandı.Antrumdan alınan biyopsi örneklerinden birisi üreaz testi için kullanıldı ,diğer örnekler 5 cc formalin izine konularak patoloji laboratuvarına gönderildi.Burada alkol, aseton, ksilin ve parafin sentezlerinden geçirilerek parafne gömüldü.Parafine gömülü dokulardan yaklaşık 5 mikrometrelilik kesitler alındı.Kesitlerin bir kısmı hematoksilen eosin ile boyanarak ,diğer kesitler ise H.pylori için modifiye Giemsa yöntemi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.Üreaz 60. dakikadada değerlendirildi.Histopatolojik olarak H.pylori (+),Üreaz (+) olan 40 hastanın 20 'sine (1.Grup): *iki hafta süreyle ranitidin bizmut sitrat tb günde iki kez 400 mg, klaritromisin tb günde iki kez 500 mg, amoksisilin tb günde iki kez 1000 mg verildi.Hastaların 20 'sine (2.Grup):İki hafta süreyle ranitidin bizmut sitrat 400 mg,bir hafta süreyle klaritromisin tb günde iki kez 500 mg ve amoksisilin tb günde iki kez 1000 mg verildi.*Tedavinin tamamlanmasından 6 hafta sonra hastaların semptomlarındaki değişiklikler kaydedildi ve tekrarlanan endoskopik tetkik ve biyopsiler aynı yöntemlerle incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların endoskopiden 4 hafta öncesine kadar bizmut bileşikleri ,antibiyotik ve antiülser tedavi almamış olmasına dikkat edildi.Ülser cerrahisi geçirmiş olan, kronik hastalığı olan (böbrek yetersizliği ve karaciğer yetersizliği gibi), kortikosteroid , NSAİİ kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

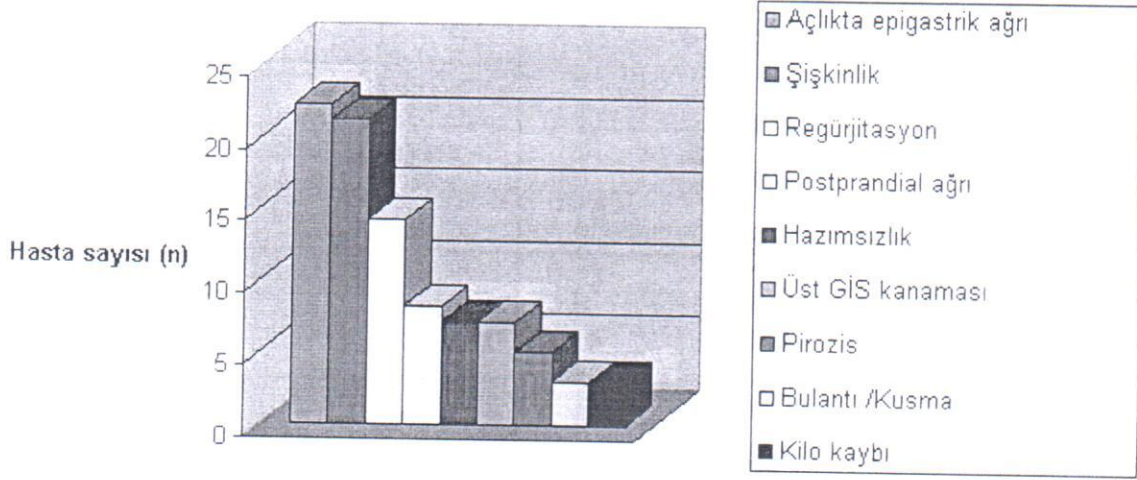
İSTATİKSEL YÖNTEM

İstatiksel analizlerde normal dağılım kontrolü için Shapiro-Wilks ve Lilliefors testleri uygulanmıştır. Dağılımı normal olanlarda parametrik (eşlenmemiş-t testi), olmayanlarda ise non-parametrik (Mann-Whitney U) testler kullanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

A.Dermografik özellikler

Grafik1 :Basvuru sırasındaki yakınmalar



Üst gastrointestinal sistemin endoskopik muayenesinde gastrit ve / veya duodenal ülser gözlenen ve antral mukoza biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesinde H.pylori enfeksiyonu saptanarak çalışma kapsamına alınan birinci grupta: 7 kadın,13 erkek bunların yaş ortalaması: 48.20 ± 11.84 ,ikinci grupta 9 erkek, 11 kadın ,bunların yaş ortalaması 45.30 ± 14.74 .İki grupta toplam 40 hasta(18 kadın ,22 erkek) bütün bir grup halinde incelendiğinde ;yaş ortalaması 46.20 ± 13.24 bulunmuştur.

TABLO 1:OLGULARIMIZIN YAŞ GRUPLARI VE CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMLARI

	CİNS		Yaş Ortalaması
	Kadın	Erkek	
GRUP I	7	13	48.20 ± 11.84
GRUP II	11	9	45.30 ± 14.74
Toplam	18	22	46.20 ± 13.24

		Cinsiyet	
Yaş Grubu	Hasta Sayısı	Kadın	Erkek
<19	1	0	1
20-29	4	3	1
30-39	10	6	4
40-49	10	4	6
50-59	7	3	4
>60	8	2	6
Toplam	40	18(%45)	22(%55)

B.Semptomların değerlendirilmesi

Hastaların başvuru sırasındaki yakınmaları ağırlıklı olarak açlıkta epigastrik ağrı (%55) ,şişkinlik (%52,5) regürjitasyon (%35) ve bunları postprandiyal ağrı,hazımsızlık,üst GİS kanaması, pirozis ,bulantı ,kusma ve kilo kaybı yakınmaları bulunmaktaydı.

Yakınma	Hasta sayısı	Oranı (%)
Açlıkta epigastrik ağrı	22	55
Şişkinlik	21	52,5
Regürjitasyon	14	35
Postprandial ağrı	8	20
Hazımsızlık	7	17,5
Üst GİS kanaması	7	17,5
Pirozis	5	12,5
Bulantı /Kusma	3	7,5
Kilo kaybı	3	7,5

C.Tedavi sonuçları

ERADİKASYON

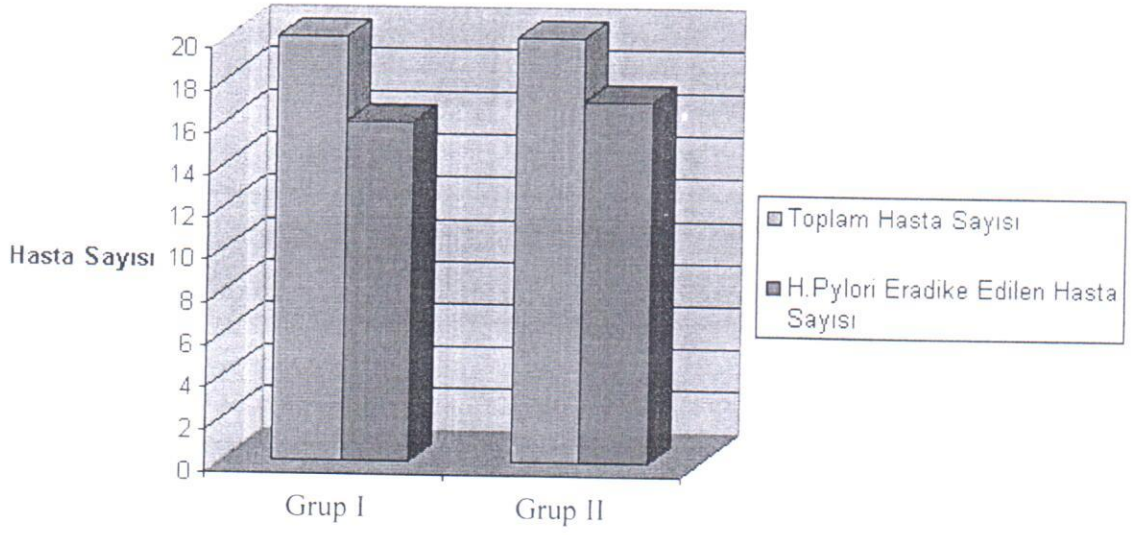
(1.Grup):Hastaların 20'sine iki hafta süreyle, ranitidin bizmut sitrat tb günde iki kez 400 mg,klaritromisin tb günde iki kez 500 mg,amoksisilin tb günde iki kez 1000 mg verildi.

(2.Grup):Hastaların 20'sine iki hafta süreyle ranitidin bizmut sitrat tb günde iki kez 400 mg,bir hafta süreyle klaritromisin tb günde iki kez 500 mg ve amoksisilin tb günde iki kez 1000 mg verildi.

	HP Eradike Edilen Hasta		P
	N	%	
GRUP I	16	80	AD*
GRUP II	17	85	

- AD: $p > 0.005$ için kullanılmıştır.

Grafik 2: Helicobacter Pylori Eradikasyonu



Grup I de 20 olgunun 16'inde (%80).

Grup II'de 20 olgunun 17'sinde (%85) Helicobacter pylori eradikasyonu sağlandı **ancak** bulunan bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($P > 0.05$).

II.ENDOSKOPİK TANI YÖNÜNDEN

1.Duodenal ülser:

Her iki grupta da endoskopik olarak birinci grupta 4 duodenal ülserli(%20) hasta,ikinci grupta 3 duodenal ülserli hasta tespit edilmiş ve bunların hepsi(%100) de tedavi sonrası düzelmiştir. Her iki grupta da duodenal ülser iyileşme hızı yönünden fark olmadığı görülmüştür.

	<i>GRUP I</i>		<i>GRUP II</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Tedavi Öncesi</i> <i>Duodenal ülser</i>	4	20	3	15
<i>Tedavi Sonrası</i> <i>Duodenal ülser</i>	0	0	0	0

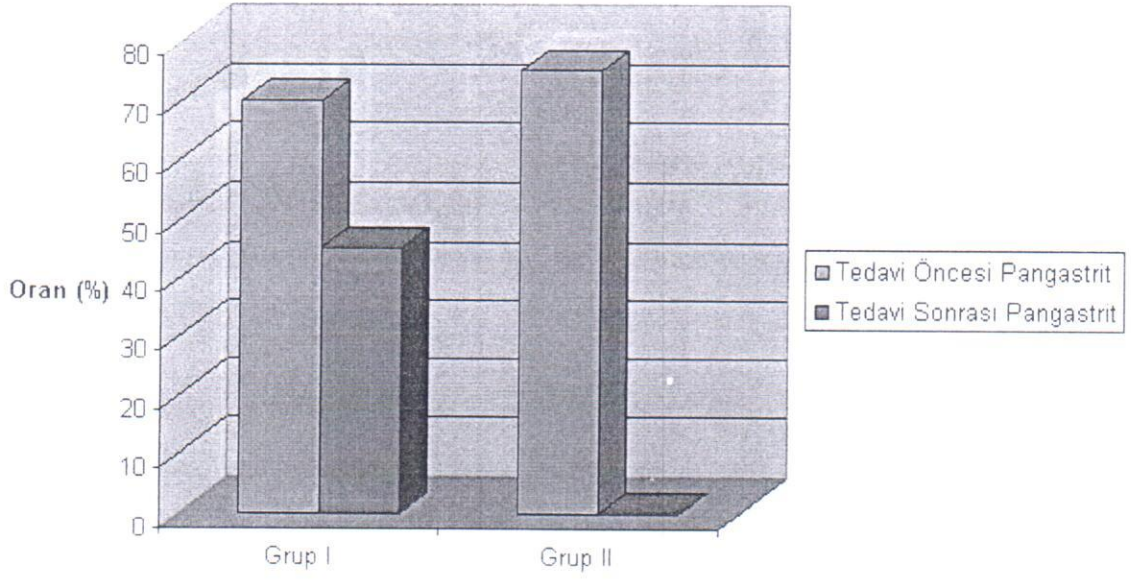
2.Pangastrit:

Birinci grupta tedavi öncesi 14 hastada(%70), ikinci grupta 15 hastada (%75) endoskopik olarak pangastrit tespit edilmiş tedavi sonrası 2.grupta tüm hastalarda iyileşme tespit edilirken (%100), grup I'de 5 hastada iyileşme tespit edilmiştir(%25).

İkinci grupta pangastrit iyileşme hızı birinci gruba göre daha iyidir.

	<i>GRUP I</i>		<i>GRUP II</i>		<i>P</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>Tedavi Öncesi</i> <i>Pangastrit</i>	14	70	15	75	AD
<i>Tedavi Sonrası</i> <i>Pangastrit</i>	9	45	0	0	<0.0001

Grafik 3:Pangastrit Oranları

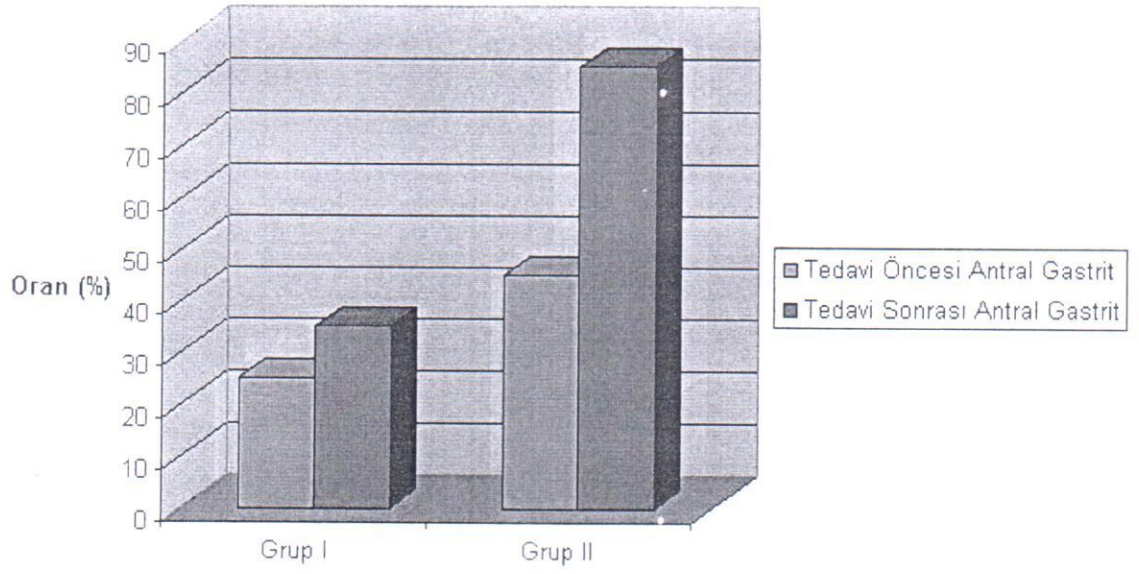


3.Antral gastrit:

Grup I'de tedavi öncesi 5 (%25) tedavi sonrası 7 (%35) , grup II'de tedavi öncesi 9(%45) tedavi sonrası 17 (%85) hastada endoskopik olarak antral gastrit tespit edilmiş bu sonuç pangastritlerin bir kısmının tedaviyle antral gastrite dönüştüklerini, karşılaştırma yapıldığında grup II de bu dönüşümün daha fazla olduğunu gösteriyor.

	GRUP I		GRUP II		P
	N	%	N	%	
Tedavi Öncesi Antral gastrit	5	25	9	45	AD
Tedavi Sonrası Antral gastrit	7	35	17	85	<0.0001

Grafik 4: Antral Gastrit Oranları



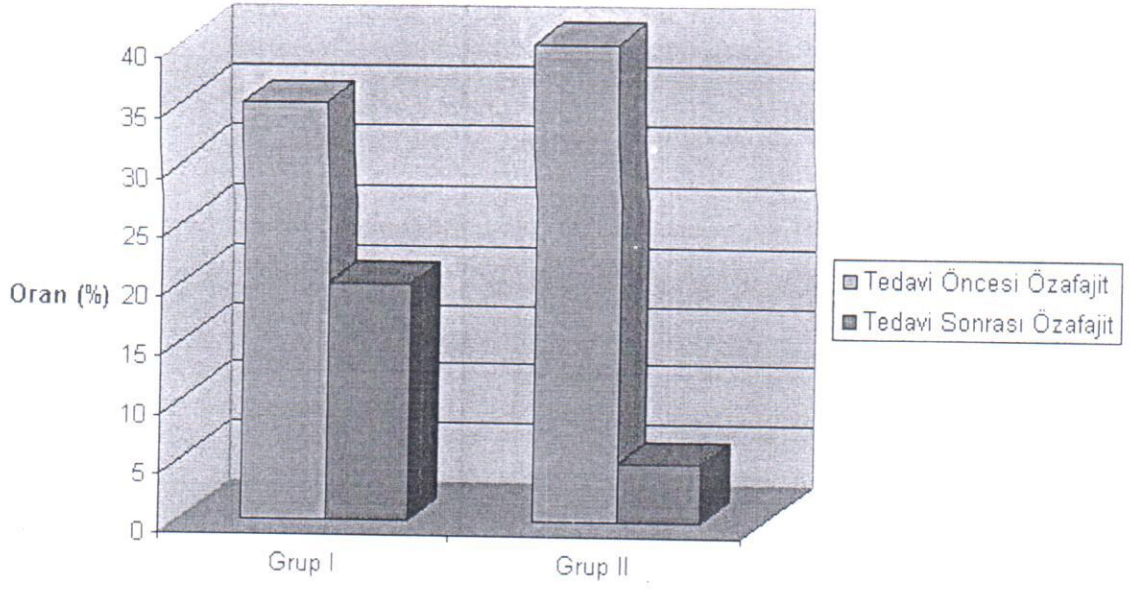
4.Özefajit:

Endoskopik olarak; grup I'de tedavi öncesi 7 (%35),tedavi sonrası 4 (%20) özefajit tespit edilmiş, grup II'de tedavi öncesi 8 (%40) tedavi sonrası bu grupta özefajitlerin sadece 1 tanesi dışında tamamı iyileşmiştir.

İkinci grup'ta özefajit iyileşme hızı anlamlı olarak birinci gruba göre daha iyidir.

	GRUP I		GRUP II	
	N	%	N	%
Tedavi Öncesi Özefajit	7	35	8	40
Tedavi Sonrası Özefajit	4	20	1	5

Grafik 5:Özafajit Oranları



III.HİSTOPATOLOJİK YÖNDEN

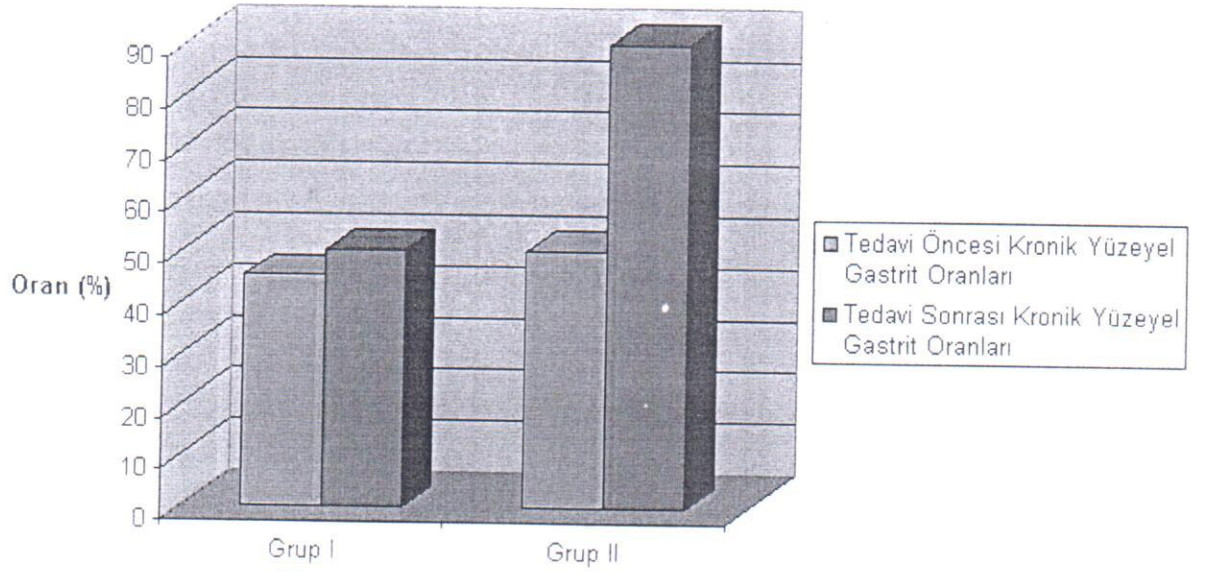
1.Kronik yüzeyel gastrit:

Histopatolojik olarak Grup I'de tedavi öncesi 9 (%45), tedavi sonrası 10 (%50) hastada,Grup II'de tedavi öncesi 10 (%50) tedavi sonrası 18 (%90) hastada kronik yüzeyel gastrit tespit edilmiştir.

Bu sonuca bakarak kronik aktif diffüz gastritli vakaların bir çoğunun kronik yüzeyel gastrite dönüştüğü söylenebilir.

	GRUP I		GRUP II		p
	N	%	N	%	
Tedavi Öncesi Kronik yüzeyel gastrit	9	45	10	50	AD
Tedavi Sonrası Kronik yüzeyel gastrit	10	50	18	90	<0.0001

Grafik 6:Kronik Yüzeyel Gastrit Oranları



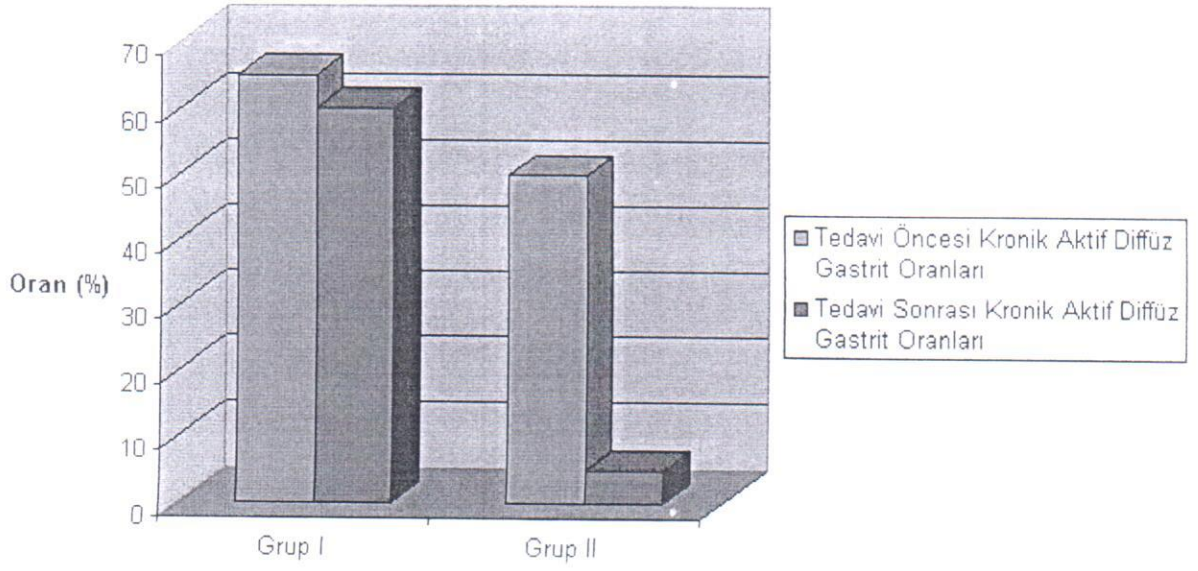
2.Kronik aktif diffüz gastrit:

Histopatolojik olarak Grup I'de tedavi öncesi 13 (%65) ve sonrası 12 (%60) ,Grup II'de tedavi öncesi 10 (%50), tedavi sonrası 1 (%5) hastada kronik aktif diffüz gastrit tespit edilmiştir.

Kronik aktif diffüz gastrit iyileşme hızı ikinci grupta birinci gruba göre anlamlı olarak daha iyidir.

	GRUP I		GRUP II		p
	N	%	N	%	
Tedavi Öncesi Kronik aktif diffüz gastrit	13	65	10	50	AD
Tedavi Sonrası Kronik aktif diffüz gastrit	12	60	1	5	<0.0001

Grafik 7:Kronik Aktif Diffüz Gastrit Oranları



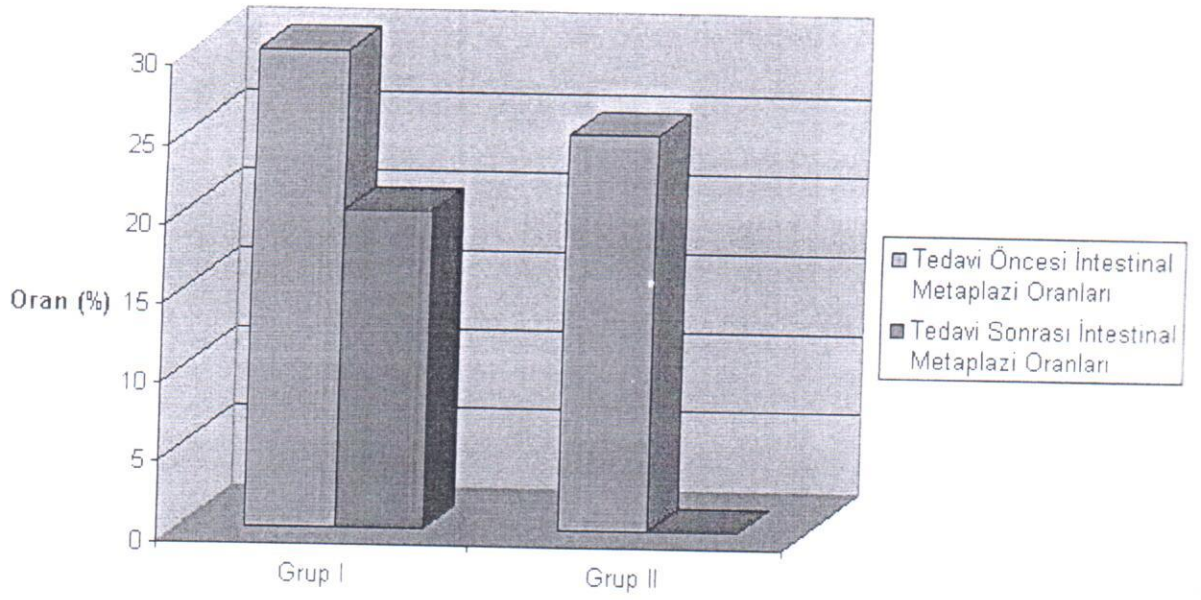
3.İntestinal metaplazi:

Histopatolojik olarak grup I'de tedavi öncesi 6 (%30) tedavi sonrası 4 (%20) hastada intestinal metaplazi tespit edilmiş,grup II'de tedavi öncesi 5(%25) hastada tespit edilmişken tedavi sonrası bu grupta bütün hastaların iyileştiği görülmüştür.

İntestinal metaplazi iyileşme hızı ikinci grupta anlamlı olarak daha fazladır.

	GRUP I		GRUP II	
	N	%	N	%
Tedavi Öncesi İntestinal metaplazi	6	30	5	25
Tedavi Sonrası İntestinal metaplazi	4	20	0	0

Grafik 8:İntestinal Metaplazi Oranları



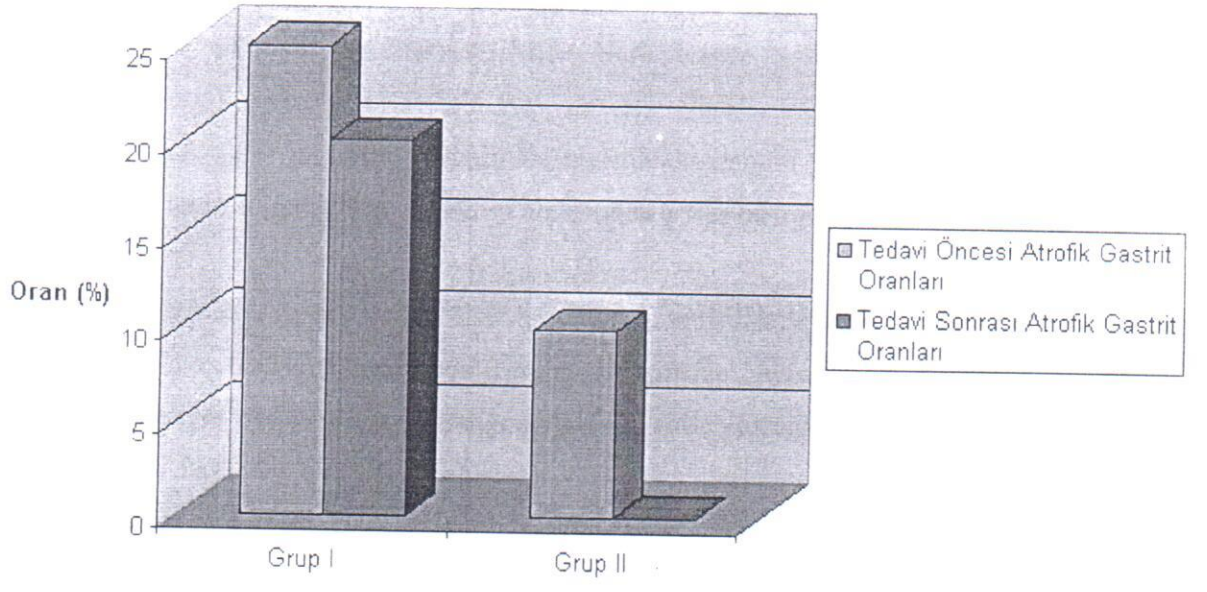
4.Atrofik gastrit:

Histopatolojik olarak grup I'de tedavi öncesi 5 (%25) ve sonrası 4 (%20) hasta atrofik gastrit tespit edilmiş.grup II'de tedavi öncesi atrofik gastrit tespit edilen 2 (%10) hasta tedavi sonrası iyileşme göstermiştir.

Atrofik gastrit iyileşme hızı ikinci grupta anlamlı olarak daha iyidir.

	GRUP I		GRUP II		p
	N	%	N	%	
Tedavi Öncesi Atrofik gastrit	5	25	2	10	AD
Tedavi Sonrası Atrofik gastrit	4	20	0	0	<0.001

Grafik 9:Atrofik Gastrit Oranları



TARTIŞMA

Helicobacter pylori dünyadaki en yaygın enfeksiyondur ve en yaygın gastroduodenal patolojilerin bir bölümü ile ilişkilidir. Artık *Helicobacter pylori* eradikasyonunun yalnızca duodenum ülserini iyileştirmekle kalmayıp, ülserde yinelemeleri, hatta komplikasyonları da önlediğini gösteren önemli kanıtlar vardır. Bu nedenle, duodenum ülseri bulunan bütün hastalarda eradikasyon tedavisi uygulanması gerektiği konusunda görüş birliği sağlanmıştır(81).

Helicobacter pylori peptik ülser hastalığının multifaktöryal olan etiyopatogenezinde ana risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun eradike edilmesiyle peptik ülser hastalığının tedavi edilebileceğini kanıtlamış olmakla birlikte, ajanın mukozal hasar ve ülserasyon oluşturan mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak eradikasyon için, halihazırda bir yaklaşım birliği sağlanamamıştır.

Peptik ülserle ait komplikasyon sıklığının son 20 yıl içerisinde belirgin olarak azaldığı kaydedilmektedir. Bununla birlikte yaşla doğru orantılı olarak komplikasyon sayısının arttığı da bir gerçektir. Bunun yaşla birlikte *Helicobacter pylori* prevalansının artması ve NSAİİ kullanımının fazlalaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Peptik ülserle bağlı komplikasyonlar (kanama, perforasyon, penetrasyon ve obstrüksiyon) hem *Helicobacter pylori* hem de NSAİİ kullanımı sonucu gelişen ülserlerde görülmekle birlikte NSAİİ ülserlerinde kanama ve perforasyon oranı daha fazla, obstrüksiyon sıklığı ise nispeten daha azdır(82).

Önceleri peptik ülser hastalığının bir komplikasyonu olarak gösterilen intraktibilite ise, etkili anti-ülser ilaçların geliştirilmesi ile giderek azalma eğilimi göstermektedir.

Komplikasyon gelişmesi konusunda hangi hastaların predispoze olduklarını ayırtdebilecek fizyopatolojik faktörler hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte komplike ülseri olan hastaların, daha önce komplikasyon öyküsü bulunmayan hastalarla karşılaştırılmasında başka bir komplikasyona maruz kalma yatkınlıklarının daha fazla olduğu da bir gerçektir. Duvara derince penetre olmuş kronik ve yoğun fibröz ülserler yoğun fibrotik bir skar oluşturur ve bu nedenle geç iyileşir, vasküler yapılara yayılır ve serozaya ulaşabilirler. Uzamış ülser

öyküsü bulunanlarda da komplikasyon oranı yüksek olamakla birlikte bazı hastalarda ise komplikasyon gelişene kadar semptomlar silik veya hiç olmayabilir.

Kanama en sık rastlanan komplikasyon olup hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir(83). Kanama gastrik ülserden çok duodenal ülserden olmaktadır. Ülser kanamalarında primer patolojik mekanizma 3 predispozan faktör söz konusudur:

1. Asit
2. Helicobacter pylori
3. NSAİİ alımı.

Perforasyon: Peptik ülserlere bağlı perforasyonlar %60 duodenal, %20 santral, %20 mide korpusunda görülür. Perfore ülserleri 1/3 – 1/2'si NSAİİ alımı ile ilişkilidir. Helicobacter pylori ülselerinin muhtemelen olguların geri kalan kısmında etkili olduğu düşünülmekte ancak elde yeterli veri bulunmamaktadır.

Mide çıkış obstrüksiyonu: Olguların çoğu duodenal veya pilor kanalı ülserleri olup gastrik ülserler ancak %5'inden sorumludur. Spazm, ödem, inflamasyon, ülser veya inflamatuvar değişikliklere bağlı gelişen pilorik dismotilite hızlı reversible faktörler arasında sayılabilir. Fibroz, skar, deformite ise yavaş fakat kalıcı obstrüksiyon nedenleridir.

Penetrasyon: Ülserlerin %20'sinde penetrasyon oluşur ancak bunların pek azı klinik bulgu verir.

Kısmen bakterinin etkin savunma gücü, kısmen de tedaviye karşı gelişen direnç, ilaçlara bağlı yan etkiler ve hastaların uyum güçlüğü gibi çeşitli faktörler nedeniyle tedavinin bakteri eradikasyonunda bazen yetersiz kalabildiği gözlenmektedir. Klinisyen olarak sıklıkla karşılaştığımız problemlerden biri olan gastrit veya peptik ülser hastalığının tedavisi için birçok seçenek bulunmaktadır. Bu nedenle Uluslararası Sağlık Birliği konferansında 1994 yılında alınan karar doğrultusunda *peptik ülser hastalığı olan tüm bireyler ; gerek ilk saptandığında, gerekse bilinen bir ülser nedeniyle idame tedavisi almakta olduğu sırada veya komplike ve refrakter ülser hastalığı ile başvuran , ayrıca helicobacter pylori varlığı saptanan tüm hastalara eradikasyon tedavisi uygulanması kesin olarak önerilmektedir(84)*. Dispeptik yakınmalarla başvuran olan Helicobacter pylori (+) hastalar için eradikasyon tedavisi tartışmalıdır. MALT

lenfoma , asemptomatik gastrit ve atrofik gastrit varlığında tedavi uygulaması ise henüz deneysel aşamadır(85).

Uzun zamandan bu yana dünyada H.pylori pozitifliğinin aspirin ve NSAİİ'nin zararlı etkisini artırıp artırmadığı konusu tartışılmaktadır.1997'de CHAN(58) 8 hafta naproksen (750mgr/gün) verilen hastalarda endoskopik bulgular ve H.pylori ilişkisini araştırmıştır. H.pylori pozitifliği olanlarda ülser sıklığı %26 iken negatif grupta %3 bulunmuştur($p<0.002$).Daha sonra da endoskopik olarak yukardaki bulguyu destekleyen çalışmalar bildirilmiştir.Son 2 yıldır artık sinerjist etki düşünülmektedir ve H.pylori risk faktörleri arasına alınmıştır.Bu sene yayınlanan bir derlemede, NSAİİ verilmesi planlana dispepsi ülser veya kanama anemnezi olan tüm hastalara H.pylori testinin yapılması ve eradikasyonu önerilmektedir. Eğer NSAİİ kullanımı uzun sürecekse ve hastanın ülser anemnezi varsa, eradikasyon sonu PPI koruyucu tedavisi sadece nonselektif NSAİİ kullananlara değil NSAİİ (COX-2 inhibisyonu yapan) verilenlere bile uygulanması istenmektedir.Düşük doz aspirin kullanımı planlanan tüm hastalara (dispepsi,ülser,kanama anemnezine bakılmaksızın) hem H.pylori eradikasyonu hemde ardından PPI koruyucu tedavi gerekli görülmektedir. Eradikasyon tedavisi uygulanan tüm hastalarda tedavinin başarılı olup olmadığının da takibi önerilmektedir(59).

Helicobacter pylori ile enfekte olan kişilerin çoğu asemptomatiktir.Bu nedenle ülkemizde ve dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre toplumun % 50 ile % 92'sinde görülebilen bir enfeksiyon olduğu gözlenmektedir(86). Bazı araştırmacılar mukozanın iyileşmesi ,toplumda bakteri rezervuarının azaltılması ve ileride oluşabilecek peptik ülser hastalığı,atrofi,metaplazi ve malign lezyonların önlenmesi açısından bu olgularda eradikasyonu önermektedirler(87).

Tedavi açısından bir diğer tartışmalı grup kronik non-ülser dispepsi(NUD) olgularını içermektedir.Günümüze kadar yapılan çalışmalarda Helicobacter pylori enfeksiyonu ile NUD arasında kesin bir bağlantı bulunmamasına rağmen ,Tall ey(87) ve McCarthy(88) gibi bazı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda eradikasyon ile dispeptik semptomlarda belirgin azalma bildirilmektedir.

Endoskopi ünitelerine başvuran hastaların çoğunun NUD vakaları olduğu bilinmektedir.Bu hastaların Helicobacter pylori durumu hakkında bilgi sahibi olmak

gerekmektedir.Bu nedenle gastroduodenoskopi ile birlikte histopatolojik inceleme bakterinin görülmesi yanısıra gastrik aktivasyonu, atrofi, metaplazi ve MALT(mucosa associated lymphoid tissue) gibi beraberinde olabilecek diğer patolojik bulguların da saptanması açısından bugün en değerli test olarak kabul edilmektedir.Kliniğimizde bu hastaların süregelen yakınmalarına bir çözüm getirebilmek için endoskopik ve histopatolojik inceleme yapılmakta, Helicobacter pylori varlığı ,atrofi,intestinal metaplazi ve lenfoid doku hiperplazisi açısından da bilgi edindikten sonra bu hastalara Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi uygulanmaktadır.

Her ne kadar Tygat(85) ailelerinde mide kanseri veya MALT' oma anamnezi olan kişilerde atrofi veya metaplazi gelişiminde eradikasyon tedavisi öneriyorsa da ,Helicobacter pylori enfeksiyonunun yarattığı *"enfeksiyon-artmış DNA devinimi –DNA hasarı –metaplazi-displazi-kanser"* döngüsünü kırabilmek ;eğer varsa atrofi, metaplazi ve MALT dokusunun oluşumunun ilerlemesini önlemek amacıyla eradikasyon tedavisinin bu olgularda henüz patoloji gelişmeden mutlaka yapılması gerektiğine inanıyoruz.Duodenal ülserli hastalarda rekürensini önlenmesi amacıyla eradikasyon yapılması kesinlik kazanmıştır.duodenal ülser tedavisinde günümüzde kullanıma giren proton pompa inhibitörleri ile tam olarak başarı sağlanmaktadır.Bardham tarafından peptik ülserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca 40 mg omeprazol tedavisi ile hastaların %96'sında , devamlı H2 reseptör blokeri kullanan hastaların ise %57'sinde iyileşme sağlanmıştır(89).Ancak bu konuda en büyük problem ülser rekürensidir.Rekürensi belirleyen en önemli faktör H.pylori enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımı olarak bildirilmiştir.Benzer çalışmalardada tedavi sonrası H.pylori enfeksiyonu varlığında 12 ay içinde %70'lerden %90'lara varan oranlarda ülser rekürensi gözlenmiştir(90).Oysa eradikasyon sağlanan olgularda bu oran %2'lere kadar gerilediği saptanmıştır(91).Yaklaşık 2 yıllık takiplerde ülser rekürensi ortalama %5 olarak belirlenmiştir(92).

NSAİİ alan mide ülserli hastaların yaklaşık %50'sinde H.pylori enfeksiyonu saptanmış olmakla birlikte enfeksiyonun mukoza hasarını artırdığı veya ülser oluşumunu kolaylaştırdığı yoluda kesin kanıt bulunmamaktadır(93).Yinede bu hastalarda eradikasyon yoluyla gastrik mukozayı iyileştirerek ülser riskini azaltmak akılcı görülmektedir.Logan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada omeprazol kullanan hastalarda antral gastritin düzeldiği,ancak bakterilerin fundusa göç ederek buradaki gastrit aktivitesini artırdığı gözlenmiştir(94).Bazı araştırmacılar tedaviden 6 veya 12 ay sonra geç dönemde alınan antral ve korpus biyopsi materyallerinin gastrik aktivasyonu yönünden tekrar değerlendirilmesi gerektiği üzerinde durmaktadır.Ancak bu konuda henüz standart kriterler konulamamıştır(95).

Son yıllarda yapılan çok sayıdaki klinik denemeye karşın *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu için altın standart oluşturan tedavi belirlenebilmiş değildir;bu nedenle hem birinci hem de ikinci basamak sağlık kuruluşlarında önemli boyutta bir fikir ayrılığı yaşanmaktadır.

İdeal *helicobacter pylori* tedavisinin güvenli,ucuz,uyulması kolay ve iyi tolere edilebilir olması gerekir.Ayrıca, katı bir tedavi yönelimli analizde yüksek eradikasyon hızı sağlanmalı ve minimum antimikrobik ilaç direncine yol açmalıdır(96). İlaçların mikroorganizmaların doğal ortamı olan mide epitel hücreleri arası kavşaklardaki mide mukus tabakasına kolayca penetre olmaması ,başarılı bir eradikasyonun önünde önemli bir engeldir.Tedavinin etkinliğini belirleyen etmenler arasında ,sık direnç gelişimi ve hastanın uyum derecesi önem taşır.Kısa ve kolay uygulanabilen bir tedavi düzenlemesinde hasta uyumu daha iyidir.

Bugüne dek en etraflıca incelenen düzenlemeler ,bir,iki,ya da üçlü antimikrobik ilaç(genellikle amoksisilin,klaritromisin,tetrasiklin ve bir nitroimidazol),bir proton pompa inhibitörü (PPI) ve bir H2 reseptör antagonisti olan ranitidin bizmut sitrat ya da bizmut sitrattan oluşmaktadır.Bizmuta dayalı standart üçlü tedavi (tripotasyum disitrato bizmutat +metranidazol ve tetrasiklin), başarılı eradikasyon hızlarına karşın yan etki profili PPI'ne göre daha fazla olması nedeniyle zamanla yerlerini PPI'lara dayalı ilaç kombinasyonlarına bırakmıştır(97).

Misiewicz ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli ve tek kör bir çalışmada ,dört anti *helicobacter pylori* düzenlemesi karşılaştırılmış eradikasyon hızları:(1)lansoprazol,amoksisilin,ve klaritromisin %90 ;(2)lansoprazol,amoksisilin,ve metranidazol %73;(3)lansoprazol,klaritromisin ve metranidazol %91;(4) omeprazol, amoksisilin ve metranidazol % 83 olarak bulunmuştur(98).Beklenildiği gibi *Helicobacter pylori*'de metranidazol direnci bulunduğunda metranidazole dayanan düzenlemeler metranidazol içermeyenden önemli ölçüde daha az etkili olmuştur.Lim ve arkadaşları da ülsersiz dispepsili (NUD) hastalarda lansoprazol,amoksisilin ve klaritromisinden oluşan üçlü tedaviyi kullanmış ve %88'lik bir eradikasyon hızı elde etmişlerdir(99).Chey ve arkadaşları metranidazol ya da bizmut subsalisilat içeren iki lansoprazol / klaritromisin esaslı düzenlemenin etkinliklerini değerlendirmiş ve benzer sonuçlar (sırasıyla, %87 ve %85)almışlardır(100).Peptik ülserli hastalarda lansoprazol/klaritromisinle birlikte bizmut kullanan Scott da buna yakın bir eradikasyon hızı (%84) saptamıştır(101).Khira ve arkadaşları klaritromisin artı metranidazol içeren tedavi düzenlemesine lansoprazol ya da ranitidin eklenmesinin etkilerini karşılaştırmış ,iki grupta da beklenmedik ölçüde

tatmin edici ve birbirine yakın eradikasyon hızları bildirmişlerdir(sırasıyla %88 ve % 92)(102).Son olarak .Caselli ve arkadaşları yeni geliştirilen kısa süreli düşük dozlu üçlü tedaviyi (bir hafta lansoprazol ve üç gün azitromisin + metronidazol) klasik Bazzoli düzenlemesiyle (omeprazol/klaritromisin/tinidazol) karşılaştırmış, yüksek bir eradikasyon hızı saptamışlardır(%91'e karşılık %93)(103).

Kilit önemdeki bilgilerin çift kör yöntemli çalışmalardan sağlanması beklenirken, ikili tedavinin üçlü tedaviden daha az etkili olduğu belirtilmiştir.Artık en fazla proton pompa inhibitörü içeren düzenlemeler kullanılmaktadır.Kısa süreli bir haftalık düzenlemenin en umut verici tedavi yaklaşımı olduğu düşünülmektedir.Çalışmamızda da bir haftalık ve iki haftalık tedavi rejimleri karşılaştırıldığında *Helicobacter pylori* eradikasyonu yönünden istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir.

ÖZET

Çalışmamıza Beyoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteoloji polikliniklerine 2000-2001 tarihleri arasında dispepsi ve / veya epigastrik ağrı ile başvuran , endoskopik incelemelerinde duodenal ülseri , gastrit ve / veya duodenit , antral biyopsilerinde ise H.pylori enfeksiyonu saptanan 40 hasta alındı.

Üst gastrointestinal sistemin endoskopik muayenesinde gastrit ve / veya duodenal ülser gözlenen ve antral mukoza biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesinde H.pylori enfeksiyonu saptanarak çalışma kapsamına alınan birinci grupta: 7 kadın,13 erkek bunların yaş ortalaması: 48.20 ± 11.84 ,ikinci grupta 9 erkek 11 kadın ,bunların yaş ortalaması 45.30 ± 14.74 .İki grupta toplam 40 hasta(18 kadın ,22 erkek) bütün bir grup halinde incelendiğinde ;yaş ortalaması 46.20 ± 13.24 bulunmuştur.

Hastaların başvuru sırasındaki yakınmaları ağırlıklı olarak açlıkta olan epigastrik ağrı (%55) ,şişkinlik (%52.5), regürjitasyon (%35) ve bunları postprandiyal ağrı(%20),hazımsızlık(%17.5),üst gastrointestinal sistem kanaması(%17.5), pirozis(%12.5) ,bulantı -kusma(%7.5) ve kilo kaybı(%7.5) yakınmaları izlemektedir.

Bu çalışmada birinci gruptaki hastalara **iki hafta** süreyle ranitidin bizmut sitrat tb günde iki kez 400 mg ,**bir hafta** klaritromisin tb günde iki kez 500 mg, amoksisilin tb günde iki kez 1000 mg verildi.

İkinci gruptaki hastalara **iki hafta** süreyle ranitidin bizmut sitrat tb günde iki kez 400 mg, klaritromisin tb günde iki kez 500 mg ve amoksisilin tb günde iki kez 1000 mg verildi. Hastaların tedavilerinin tamamlanmasından 6 hafta sonra tekrarlanan endoskopik tetkik ve biyopsiler incelenmiş:

Grup I de 20 olgunun 16'sında (%80),

Grup II'de 20 olgunun 17'sinde(%85) Helicobacter pylori eradikasyonu sağlanmış,ancak bulunan bu değer,istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($P>0.05$).

Uygulanan her iki tedavide eradikasyon sağlanan olgularda gastrit aktivitelerinin azaldığı tespit edilmiştir.

Endoskopik ve histopatolojik olarak;

Her iki grupta da duodenal ülser iyileşme hızı yönünden fark olmadığı görülmüştür. İkinci grupta pangastrit iyileşme hızı birinci gruba göre daha iyidir. Pangastritlerin bir kısmının tedaviyle antral gastrite dönüştüklerini, karşılaştırma yapıldığında grup II de bu dönüşümün daha fazla olduğunu gösteriyor. İkinci grup'ta özefajit iyileşme hızı anlamlı olarak birinci gruba göre daha iyidir.

İntestinal metaplazi iyileşme hızı ikinci grupta anlamlı olarak daha fazladır. Kronik aktif diffüz gastritli vakaların bir çoğunun kronik yüzeysel gastrite dönüştüğü söylenebilir. Kronik aktif diffüz gastrit iyileşme hızı ikinci grupta birinci gruba göre anlamlı olarak daha iyidir. Atrofik gastrit iyileşme hızı ikinci grupta anlamlı olarak daha iyidir.

Ranitidin bizmut sitrat 400mgr 2x1+ klaritromisin 500mgr 2x1 + amoksisilin 1000mgr 2x1 üçlü tedavisinin iki haftalık ,iki hafta ranitidin bizmut sitrat 400 mgr 2x1 + bir hafta klaritromisin 500mgr 2x1 + amoksisilin 1000mgr 2x1 kullanımlarında Helicobacter pylori eradikasyonu açısından anlamlı fark olmadığı ancak histopatolojik olarak kronik aktif diffüz gastrit,kronik yüzeysel gastrit, intestinal metaplazi ve atrofik gastrit iyileşmesinde, iki haftalık tedavinin daha üstün olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak ;ranitidin bizmut sitrat 400mgr 2x1 + klaritromisin 500mgr 2x1 + amoksisilin 1000mgr 2x1 üçlü tedavisinin iki haftalık, iki hafta ranitidin bizmut sitrat 400mgr 2x1 + bir hafta klaritromisin 500mgr 2x1 + amoksisilin 1000mgr 2x1 kullanımlarında Helicobacter pylori eradikasyonu açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Ancak histopatolojik olarak kronik aktif diffüz gastrit,kronik yüzeysel gastrit,intestinal metaplazi ve atrofik gastrit iyileşmesinde iki haftalık tedavinin daha üstün olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1.Marshall,B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis.Lancet 1:1273-1275,1983
- 2.Ökten A. Gastroenterohepatoloji. İstanbul Tıp Fakültesi Ders Kitabı.Nobel Tıp Kitabevi 2001;46-49
- 3.Valle J,Seppala K,Sipponen P,Disappearance of gastritis after eradication of Helicobacter pylori :a morphometric study.Scand J Gastroenterol.1991;26:1057-62
- 4.Graham DY ,Malaty HM ,Evans DG , et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States .Effect of age, race and socioeconomic status .Gastroenterology 1991 ;100:1495-501
- 5.Özden A,Dumlu Ş,Döderici Ö,Çetinkaya H,Soylu K,Özkan H,Balcı M,Sarioğlu M,Uzunlimoğlu Ö. Helicobacter pylori infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiyojisi.Gastroenteroloji 1992;4:665-8
- 6.Karaaslan H,Bektaş M,Soykan İ,Bozkaya H,Bahar K,Özden A.Türkiyede gönüllü kan donörlerinde Helicobacter pylori seroprevalansı.Türk Gastroenterol 2003;14(suppl 1):SB03/1.
- 7.Telaku S,Tanrıver T,Hatemi İ,Dğusoy G,Göksel S,Uzunismail H. Helicobacter pylori negative duodenal ülserler artıyor mu?Endoskopi 2003;14:85-90.
- 8.Gürakan F,Koçak N,Yüce A. Helicobacter pylori serology in childhood.Turk Pediatr 1996;38:329-34.
- 9.Sokucu S,Suoğlu OD,Türkkan E,Elkabes B,Özden T,Saner G. Helicobacter pylori infection in Turkish childhood with gastroenterology symptoms and evaluation of serology.Turk Pediatr 2002;44:102-8.

10. Andrutis KA ,Fox JG,Schauer DB,Marini RP,Li X ,Yan L et al Infection of the ferret stomach by isogenic flagella mutant strains of *H.mustelae*.
Infect Immun 1997 ;65:1962-66
11. Beier D,Spohn G, Rappuoli R, Scarlato V .Identification and characterization of an operon of *H.pylori* that is involved in motility and stress adaptation.
J Bacteriol 1997 ;179:4676-83
12. Dunn BE ,Vakil NB, Schneider BG ,Miller MM,Zitzer JB ,Peutz T,Phandis SH .Localisation of *H.pylori* urease and heat shock protein in human gastric biopsies .*Infect Immun* 1997 ;65:1181-88
13. Mori M,Suzuki M,Kai A,Miura S,Ishii H,Catalase and superoxide dismutase secretion from *H.pylori*.*Helicobacter* 1997;2 :100-105
14. Scott DR,Weeks D ,Hong C,Postius S Role of internal urease in acid resistance of *H.pylori* *Gastroenterology* 1998;114:58-70
15. Rieder G,Hatz RA,Moran AP,Walz A,Stolite Menders G.Role of adherence in IL-8 induction in *H.pylori* associated gastritis .*Infect Immun* 1997;65:3622-3630
16. Ilver D,Arnqvist A,Ogren J,Frick IM,Kersulyte Dincecik ET et al.*H.pylori* adhesin binding fucosylated histo blood group antigens revealed by retagging.
Science 1998 ;279 :373-377
17. Jonos AC ,Logan RPH ,Foyne S Cockayne A, Wren BW .A flagellar sheath protein of *H.pylori* is identical to HpaA,putative N-acetylneuraminylactose-binding hemagglutinin,but isn't an adhesin for AGS cells .*J.Bacteriol* 1997 ;179:5643-5647
18. Namavar F Sparrius M, Veerman ECI ,Neutrophil activating protein mediates adhesion of *H .pylori* to sulphated carbohydrates on high molecular weight salivary mucin .*Infect Immun* 1998;66:444-447

19. Clyne M, Thomas J, Weaver L, Drummm B .In vitro evaluation of antibodies against H.pylori in inhibing adherence of organism to gastric cells.
Gut 1997 ;40:731-738
20. Lank RD .Production of cytotoxin by H:pylori Rev Infect. Disease
1991 ;13:686-689
21. Blaster MJ,H.pylori phenotypes associated with peptic ulceration.
Scand J Gastroenterol. 1994 ;205:1-5
22. Fiocca R,Luinetti O,Villani L,Epithelial cytotoxicity immun responses and inflammatory components of H.pylori gastritis.
Scand J Gaastroenterol.1994 ;205: 11-21
- 23.Ernst .PB,Jin,Y,Reyes,V.E,Crowe,S,E:The role of local immune response in pathogenesis of peptic ulcer formation.Scand Jgastroenterol 29(205):22_28,1994
- 24.Crabtree,J.E,taylor,J.O.,Wyatt,J.I.e al:mucosal humoral imune response to Helicobacter pylori in patients with duodenitis.Dig Dis Sci 44:768-771,1991
- 25.Kosunen.T.,Seppala .K ,Sarna,S ,Sipponen,P :Diagnostic value of decreasing Ig G ,Ig A and Ig M antibody titers after eradication of Helicobacter pylori.Lancet 339:893-899.1992
- 26.The European Helicobacter pylori Group .Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection .The Maastricht consensus report.
Gut 1997;41:8-13
- 27.Elitsur Y;Hill I,Lichtman SN ;Rosenberg AJ .Prospective comparison of rapid üreas tests for diagnosis of Helicobacter pylori infection in symptomatic children:pediatric multicenter study.Am J Gastroenterol 1998;93:217-19
- 28.Mokuolu AO ,Sigal SH ,Lieber CS ,Gastric juice ureas activity as a diagnostic test for Helicobacter pylori infection.Am. J Gastrol 1997 ;92:644-48

- 29.Cutter AF Diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection.
Gastroenterologist 1997;5:202-212
- 30.Fan XG ,Li TG .Growth of *Helicobacter pylori* candle jars.J .Med Microbiol 1997;46:354-355
- 31.de Boer WA .Diagnosis of *H. pylori* infection.Review of diagnostic techniques and recommendations for their use in different clinical settings.
Scand J Gastroenterol Suppl 1997;223:35-42
- 32.Tompkins DS;Perkin J,Simith C . Failed treatment of *Helicobacter pylori* infection associated with resistance of clarithromycin .*Helicobacter* 1997;2:185-187
- 33.Fallone CA .Loo VG , Lough J , Barkun AN.Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori* 1999;2:32-35
- 34.Doglioni C,Turrin M , Macri E.Germana B.: a new silver staining method for *Helicobacter pylori* . J Clin pathology 1997;50:461-464
- 35.Jonkers D , Stobberingh E, de Burine A . Evaluation of immunohistochemistry for the detection of *H. pylori* in gastric mucosal biopsies. J Infect.1997;35 :149-154
- 36.Schoite GH, van Dornn LU, Quint WG, Lindeman J.Polymerase chain reaction for the deection of *H .pylori* in formaldehyde-sublimate fixed,paraffin-embedden gastric biopsies .Diag Mol Pathol 1997;6:238-243
- 37.Aksoy DY,Aybar M,Özaslan E,Kav T,Engin D ,Eecis S,Altınok G,Hasçelik G,Uzunlinoğlu B,Arslan S.Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection and comparison with other methods.Hepatogastroenterology 2003;50:1047-9.
- 38.Mravak –Stipetic M, Gall-Trosei K, Lukac J, Pavelic J.Detection of *Helicobacter pylori* in various oral lesions by nested polymerase chain reaction.
J Oral Pathol Med 1998;27:1-3

39. Go MF, Cissell L, Graham DY. Failure to confirm association of *vacA* gene mosaicism with duodenal ulcer disease. *Scand j gastrol* 1998;33:132-136
40. Hulten K, Gibril A, Skold O, Engstrand L. Macrolide resistance in *H. pylori*: mechanism and stability in strains from clarithromycin treated patients. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997;45:2550-2553
41. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *H. pylori* infection. *Gastroenterology clinics of North America* 1993;22:105-15
42. Westblom TU. Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Immuno Invest* 1997;26:163-174
43. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In Feldman M, Scharschmidt, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. WB Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania 1998; pp 604-609
44. Fennerty MB. *Helicobacter pylori*. Review article *Arch Intern Med*. 1994; 153: 721-727
45. Reilly TG, Poynon V, Sanders DSA, et al. Comparison of serum salivary and rapid whole blood diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and their validation against endoscopy based tests. *Gut* 1997; 40 : 2219-2223
46. Graham DY, Klein PD. *Camphylobacter Pyloridis Gastritis*: The past, the present and speculations about the future. *Am J Gastroenterol* 1987;82(4):283-86
47. Weinstein WM. Gastritis and gastropathies. *Gastrointestinal Disease*. Edt. Sleisenger MH, Fordtran JS. Fifth edition. Philadelphia. WB Saunders 1993; Volum 1, 545-46
48. Marshall BJ, Armstrong JA, Mc Geachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric camplobacter. *Med. J. Aust.* 1985;142:436-439

49.Kraukowka S,Morgan DP,Kraft NG,Leunk RD.Establishment of gastric *Campylobacter pylori* infection in the neonatal gnotobiotic piglet.
Infect Immun 1987;55:2789-2796

50.Rauws EAJ,Langenberg W,Houthoff HJ,Zonen HC,Tygat GNJ.*Campylobacter pyloridis* associated chronic active antral gastritis.*Gastroenterology* 1998;94:33-40

51.Axon ATR.*Helicobacter pylori* infection.
Journal of Antimicrobiol Chemotherapy 1993; 32 (Supp A) 61-68

52.Sipponen P,Sappölö K,Aarynen M ,et al.Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer.A case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer patients with gastritis.*Gut* 1989;30:922-929

53.CovvacciA,Censini S,Bugnoli M et al.Molecular characteristic of the 128 kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer *Proc Natl A Cod Sci USA* 1993;90:5791-5795

54.Graham DY,Lew GM,Klein PD,et al.Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection and the long term recurrence of gastric and duodenal ulcer .
A randomised,controlled study.*Ann.Int.Med* 1992;116:705-708

55.Eurogast Study Group.An International association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer.*Lancet* 1993;341:1359-1362

56.Correa P,Fox S,Fontham E et al.*Helicobacter pylori* and gastric carcinoma.Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks.*Cancer* 1990;66:2569-2574

57.Brambillo G,Cavano M, Faggin P,Maura A Pino A,Ricci R et al.Genotoxic effects in rodents given high oral doses of ranitidine and sodium nitrate.*Carcinogenesis* 1983;4:1281-1285

58.Chan FK,Sung JJ,Chung SC.Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal-antiinflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers.*Lancet* 1997;350:975-9.

59.Hunt RH,Bazzoli F.Should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for Helicobacter pylori infection and treated if positive?Implication for primer risk of ulcer relapse after initial healing.*Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:9-16.

60.Tytgat GNJ.Review article :Treatments that impact favourably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence .
Aliment Pharmacol Ther.1994 ;8:359-68

61.Hunt RH. Helicobacter pylori eradication .Practical.
Gastroenterol 1994 ;18 (suppl):42-48

62.Goddard AF ,Sherwood PV.Bioavailability of antimicrobials after oral and parenteral administration .In :Hunt RH , Tygat GNJ ,eds. H Basic mechanisms to clinical cure .London .Klu-wer Academic Publishers,1998: 392-7

63.Lambert JR,Midolo P.The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infection .*Aliment Pharmacol Ther* 1997 ;11 (suppl 1):27-33

63.Erah PO,Goddard AF,Barrett DA,et al.The stability of amoxicillin ,clarithromycine and metronidazole in gastric juice :relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection .*J Antimicrob Chemother* 1997;39:5-12

65.Cardaci G,Lambert JR,king RG,et al .reduced amoxicillin uptake into human gastric mucosa when gastric juice pH is high.*Antimicrob Agents. Chemother* 1995;39:2084-2087

66.MacAdam A .The effect of gastrointestinal mucus on drug absorbtion.
Adv Drug del 1993;11:201-20

67.Pipkin GA,Williamson R,Wood JR.Review article :one week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of Helicobacter pylori.
Aliment Pharmacol Ther 1998;12:823-37

68. Labenz J. Omeprazole plus amoxicillin: Efficacy of various treatment regimens to eradicate *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993;88:491-494
69. Megraud F. resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 ;11(suppl 1):43-53
70. Edwards DI. Nitroimidazole metabolism and resistance in *h*. In :Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. London .Kluwer Academic Publishers, 1998:382-391
71. Tompkins DS, Perkin J, Smith C. Failed treatment of *Helicobacter pylori* infection associated with resistance of clarithromycin. *Helicobacter* 1997;2:185-187
72. Huang JQ, Hunt RH. Treatment after failure :the problem of 'non-responders' *Gut* 1999;45 (suppl 1):140-144
73. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al . Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992 ;102 :493-496
74. Teleku S, Hatemi İ, Erdamar S, Bal K, Uzunismail H. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda 1 ve 2 haftalık lansoprazol-amoksisilin-klaritromisin protokollerinin karşılaştırılması. *Turk J Gastroenterol* 2002;13(suppl 1):PB 4/46
75. Kayaçetin E, Çam S. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda pantoprazol, omeprazol ve ranitidine-bizmut sitrat grubunun karşılaştırılması. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(suppl 1):PB 08/5.
76. Güliter S, Keleş H, Koluşu E, Canver B. lansoprazol-amoksisilin-klaritromisin tedavi rejiminin ilk basamak *Helicobacter pylori* eradikasyonunda yeri. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(suppl 1):PB 08/10.
77. Karakan T, Dumlu Ş, Değertekin B, Doğan İ, Görgül A, Ünal S. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda 14 günlük lansoprazol, amoksisilin, levofloksasin ile

lansoprazol,amoksisilin,klaritromisin tedavilerinin kıyaslanması. Turk J Gastroenterol 2003;14(suppl 1):PB 08/32.

78.Alkım H,İşcan M. Helicobacter pylori eradikasyonunda ranitidine-bizmut sitratlı ve proton pompa inhibitörlü kombinasyonların etkinliğinin karşılaştırılması. Turk J Gastroenterol 2003;14(suppl 1):PB 08/36.

79.Sivri B,Şimşek İ,Hülagu S,Kadayıfçı A,Tüzün N,Akarsu M,Uraz S, Savaş MC,Koruk M,Boztaş A.Duodenal ülser iyileşmesi ve Helicobacter pylori eradikasyonunda bir haftalık pantoprazol,amoksisilin ve klaritromisinden oluşan üçlü tedavinin güvenilirliği ve tolere edilebilirliği. Turk J Gastroenterol 2003;14(suppl 1):SB 07/33.

80.Lam SK,Talley NJ.Helicobacter pylori consensus :report of the 1997 Asia pacific consensus conference on the management of Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:1-12

81.Kurata JH.Epidemiology of peptic ulcer.Sem.Gastrintest.Dis.1993;4:5-13

82.Silverstein Fe, Graham DY,Senior J,et al.Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non steroidal antiinflammatory drugs.An.Int.Med.1995;123:241

83.Graham DY. complications of peptic ulcer disease and indications for surgery in: Sleisenger MH & Fordtrans Js eds.Gastrointestinal and liver disease.Pathophysiology,diagnosis,management.Philadelphia WB Saunders, 1989:925

84.Consensus Conferense. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease.JAMA.1994;41:5-7

85.Tygat G.N.Y:Current indications for helicobacter pylori eradication therapy.Scand.J.Gastroentrol.31 suppl.1996;215:70-73

86.Graham DY ,Malaty HM ,Evans DG , et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States .Effect of age, race and socioeconomic status .Gastroenterology 1991 ;100:1495-1501

87. Talley N.J.: A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori* positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994;106:1174-1183
88. McCarthy C., Collis R.M. et al.: Long term prospective study of *Helicobacter pylori* in NUD. *Dig. Dis. Sci.* 1997;40:114-117
89. Soll A.H.: Gastric, duodenal and stress ulcer. In Sleisenger *Gastrointestinal Disease* 5th ed./editors. Sleisenger M.H., Fordtran J.S., Philadelphia Saunders; VI, 580-652, 1993
90. Rauws E.A.J., Tytgat G.N.J.: Eradication of *Helicobacter pylori* cures duodenal ulcer disease. *Lancet* 1990;1:1233-1235
91. Laine L.A.: *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. *Am. J. Med.* 1996;100:52-59
92. Labenz J., Tillenburg B.: Long term consequences of *Helicobacter pylori* eradication: Clinical aspects. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996;31 Suppl. 215:111-115
93. Kim J.G., Graham D.Y., misoprostol study group: *Helicobacter pylori* infection and development of gastric and duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89:203-206
94. Logan R.P., H., Wallor M.M., Misiewicz J.J. et al.: changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12-16
95. Howden C.W.: Clinical expressions of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Med.* 1996;100:27-34
96. NIH. Medical treatment of peptic ulcer disease. *JAMA* 1996;275:622-628
97. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;41:1-23
NIH. Medical treatment of peptic ulcer disease. *JAMA* 1996;275:622-628

98. Misiewicz JJ. Lansoprazole Helicobacter pylori study group. One week triple therapy for Helicobacter pylori : a multicentre comparative study: Gut 1997;41:735-739
99. Lim AG, Walker C; Chambers S. Helicobacter pylori eradication using a 7 day redgiment of low-dose clarithromycin, lansoprazole and amoxycilline. Aliment. Pharmacol. Ther. 1997;11:537-540
100. Cher WD, Fisher L, Barnett JL et al. Bismuth subsalicylate instead of metranidazole with lansoprazole and clarithromycin for Helicobacter pylori infection : a randomised trial. Am J Gastroenterol 1997;92:1483-1486
101. Scott BB. Bismuth containing single antibiotic 1 week therapy for Helicobacter pylori eradication. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998;12:277-279
102. Khira K, Satoh K, Taniguchi Y et al Comparison of ranitidine and lansoprazole in short term olw dose triple therapy for Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol ther 1997;11:511-514
103. Caselli M, Trevisani L et al. Short term low dose triple therapy with azitromycine, metronidazole and lansoprazole appears highly effective for the eradication of Helicobacter pylori. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1997;9:45-47