



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

**PEPTİK ÜLSERE BAĞLI ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM  
KANAMALI HASTALARDA HELİKOBAKTER PYLORİ  
İNFEKSİYONUNUN TANISINDA 13C NEFES TESTİNİN  
DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Funda ÖZTÜRK**

**Uzmanlık Tezi**

**Antalya, 2005**



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

**PEPTİK ÜLSERE BAĞLI ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM  
KANAMALI HASTALARDA HELİKOBAKTER PYLORİ  
İNFEKSİYONUNUN TANISINDA 13C NEFES TESTİNİN  
DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Funda ÖZTÜRK**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. İnci SÜLEYMANLAR**

**“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”**

**Antalya, 2005**

## **TEŞEKKÜR**

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, oluşturduğu her türlü sosyal ve bilimsel ortam için başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gülşen Yakupoğlu olmak üzere tüm hocalarıma, tez danışmanım Doç. Dr. İnci Süleymanlar'a, tez verilerinin toplanmasında yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Hilmi Dikici, Uzm. Dr. Adil Duman ve Uzm. Dr. Yaşar Tuna'ya teşekkür ederim.

**Dr.Funda ÖZTÜRK**

**Antalya, 2005**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                   | <u>Sayfa No</u> |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|
| KISALTMALAR DİZİNİ                                                | vi              |
| ÇİZELGELER DİZİNİ                                                 | vii             |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                                                  | 1               |
| 2. GENEL BİLGİLER                                                 | 2               |
| 2.1. Peptik Ülser Tanımı                                          | 2               |
| 2.2. Peptik Ülser Hastalığı Epidemiyolojisi                       | 2               |
| 2.3. Peptik Ülser Hastalığı Etyolojisi                            | 2               |
| 2.3.1. Genetik Etkenler                                           | 3               |
| 2.3.2. Çevresel etkenler                                          | 3               |
| 2.3.3. Diğer Hastalıklar                                          | 4               |
| 2.3. 4. Helikobakter Pylori İnfeksiyonu                           | 4               |
| 2.4. Helikobakter Pylori İnfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler | 5               |
| 2.4.1. İnvaziv Testler                                            | 6               |
| 2.4.2. Non-invazif testler                                        | 7               |
| 2.5. Peptik Ülser Hastalığı Komplikasyonları                      | 8               |
| 2.5.1 Üst Gastrointestinal Kanama                                 | 9               |
| 2.5.2. Perforasyon                                                | 10              |

|                                                   | <u>Sayfa No</u> |
|---------------------------------------------------|-----------------|
| 2.5.3. Penetrasyon                                | 10              |
| 2.5.4. Obstrüksiyon                               | 10              |
| 2.6. Üst Gastrointestinal Kanama Tedavisi         | 10              |
| 2.6.1. Endoskopik tedavi                          | 11              |
| 2.6.2. Asit supresyon tedavisi                    | 11              |
| 2.6.3. Cerrahi tedavi                             | 12              |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                | 13              |
| 3.1.Hasta Grupları                                | 13              |
| 3.2.Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri | 13              |
| 3.3. Endoskopi                                    | 14              |
| 3.4. Tanısal Testler                              | 14              |
| 3.5. İstatistiksel Yöntemler                      | 16              |
| 4. BULGULAR                                       | 17              |
| 5. TARTIŞMA                                       | 22              |
| ÖZET                                              | 24              |
| KAYNAKLAR                                         | 25              |

## KISALTMALAR

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| <b>H. pylori</b> | Helikobakter pylori              |
| <b>13C</b>       | 13 Karbon                        |
| <b>12C</b>       | 12 Karbon                        |
| <b>14C</b>       | 14 Karbon                        |
| <b>PÜ</b>        | Peptik ülser                     |
| <b>NSAID</b>     | Nonsteroid antiinflamatuvar drug |
| <b>CLO</b>       | Compylobacter like organism      |
| <b>gis</b>       | Gastrointestinal sistem          |

| <b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>                                                      | <b>Sayfa No</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Çizelge 2.1</b> Kanayan ülserin Forrest sınıflaması                        | <b>9</b>        |
| <b>Çizelge 4.1</b> Hastaların temel demografik bilgileri                      | <b>17</b>       |
| <b>Çizelge 4.2.</b> Kanamalı peptik ülser grubunun temel demografik bilgileri | <b>18</b>       |
| <b>Çizelge 4.3</b> Kanamasız peptik ülser grubunun temel demografik bilgileri | <b>19</b>       |
| <b>Çizelge 4.4</b> Kanamalı peptik ülser grubunun endoskopik bulguları        | <b>19</b>       |
| <b>Çizelge 4.5</b> Nefes testinin CLOtest ve histoloji ile karşılaştırması    | <b>20</b>       |
| <b>Çizelge 4.6</b> Nefes testinin duyarlılığı                                 | <b>21</b>       |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üst gastrointestinal sistem kanaması, peptik ülseri olan hastaların %20-25'inde gözlenip, en sık görülen komplikasyonudur (1,2). Peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal sistem kanamalarında major risk faktörleri; *Helikobakter pylori* infeksiyonu, nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı, stres ve gastrik asit sekresyonudur (3,4). Bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ile ülser rekürrensi ve kanama tekrarı oranları düşer (5,6). Üst gastrointestinal sistem kanaması geçiren hastaların 1/3'ünde bir iki yıl içinde kanamanın tekrarladığı belirtilmiştir (7). *Helikobakter pylori* infeksiyonu tespit edilen peptik ülserli tüm hastalara ülser rekürrensini ve kanama tekrarını önlemek için *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilmelidir (8,9).

*H.pylori* infeksiyonunun tanısında invaziv (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi) ve non-invaziv (üre nefes testi, serolojik testler, *H.pylori* dışkı antijen testi, polimeraz zincir reaksiyonu) testler kullanılmaktadır. Uygun tanı testinin seçimi, hastanın klinik durumuna, popülasyondaki *H. pylori* infeksiyonu prevalansına, kullanılacak testin maliyetine, testin uygulanabilirliğine, test sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerin (antibiyotik ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı) varlığına göre yapılır. Peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal sistem kanamalarında *H. pylori* infeksiyonunun hızlı ve erken tespiti halen önemli bir klinik problemdir. Çeşitli çalışmalarda üst gastrointestinal sistem kanaması sırasında üreaz bazlı testlerin yanlış negatif sonuçlar verebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle üst gastrointestinal sistem kanaması sırasında uygulanan tanı testlerinin dikkatli yorumlanması gereklidir.

Bu çalışmada, peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda, kanamasız peptik ülserli hastalarla karşılaştırıldığında 13 Carbon üre nefes testinin sensitivite ve spesifitelerinin belirlenmesi planlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Peptik Ülser Tanımı**

Peptik ülser gastrointestinal mukozada msklaris mukozayı aşan hasar olarak tanımlanır.

### **2.2. Peptik Ülser Hastalığı Epidemiyolojisi**

Peptik ülser hastalığı toplum sağlığını ilgilendiren hastalıklar arasında ilk sıralarda yer alır. P hastalığı dünyanın her yerinde ve her ırkta görülür. P epidemiyolojisinde ülkeler arasında farklılıklar olduğu gibi aynı ülkenin değişik bölgelerinde de farklılıklar olabilir. Batı toplumlarında P 'in herhangi bir andaki (nokta) prevalansı %1.5-2.5 arasındadır (9). Genel toplumun %10'nunun yaşamlarının herhangi evresinde peptik ülser hastalığına yakalanabileceği kabul edilmektedir (10). Çocukluk ağında en az olmakla beraber her yaşta görülebilir. Yıllık insidansı %0.1-0.3 'tür. Duodenal ülser mide lserinden yaklaşık 4 kat daha fazla görülür. Duodenal lsere en sık 25-55 yaşları arasında rastlanırken, mide ülserine en sık 55-70 yaşları arasında rastlanır. Erkek kadın oranı duodenal ülserde 5:1'den 2:1'e değişen oranlardadır. Gastrik ülserde erkek kadın oranı 2:1 veya daha azdır.

### **2.3. Peptik lser Hastalığı Etyolojisi**

P hastalığı etyolojisinde rol oynayan faktörler dört başlık altında incelenebilir.

1. Genetik etkenler
2. Çevresel etkenler

### 3. Diğer hastalıklar

### 4. H.pylori infeksiyonu

#### 2.3.1. Genetik etkenler

PÜ ailelerde kümelenme gösterir. PÜ 'li hastaların %20-50'sinin ailesinde peptik ülser öyküsü vardır. PÜ hastalarının birinci derece yakınlarında ülser normal popülasyondan 2-3 kat fazla görülür. Bu durumun genetik predispozisyondan mı yoksa çevresel bir faktörden mi (H.pylori pozitifliği gibi) ileri geldiği kesinlik kazanmamıştır.

İkiz çalışmalarında; tek yumurta ikizlerinde PÜ konkordansının %100'den düşük olduğu ancak çift yumurta ikizlerinde daha yüksek olduğu görülmüştür.

O kan grubu olanlarda PÜ daha sık görülmektedir. Peptik ülserde çok sayıda gen marker bağlantısı yapılması PÜ'in her biri farklı genetik temele sahip (genetik heterojenlik) bir'den fazla tipi olduğunu düşündürmektedir

#### 2.3.2. Çevresel etkenler

Peptik ülser etiyolojisinde rol oynayan çevresel etkenler; streoid dışı antienflamatuar ilaçlar(NSAID), kortikosteroidler, sigara kullanımı, alkol kullanımı, psikolojik stres, beslenme alışkanlıkları olarak belirtilmiştir.

NSAI ilaçlar mukozada lokal hasarlar oluşturmaının yanı sıra sistemik etkileri ile prostaglandin sentezini inhibe ederek mukozal hasara yol açarlar. Bu grup ilaçlar mide ülseri prevalansında artmaya yol açmıştır. Ayrıca duodenal ülserde de neden olabilmektedirler. NSAI kullanımı ülserin nüksünden ve komplikasyonlarından sorumludur.

Kortikosteroidler oral yoldan, uzun süreli kullanıldığında doz bağımlı bir şekilde ülser görülme sıklığında artışa neden olmaktadır.

Epidemiyolojik veriler sigara kullanımı ile PÜ arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. PÜ sigara içenlerde içmeyenlere göre tedaviye daha dirençlidir.

Alkol PÜ hastalığında zayıf etyolojik nedenlerden biridir. %10'luk alkol alımı mide asit sekresyonunu uyarır. %40 alkol mukozada eritem ve erozyonlar oluşturur. Kahve mide asit sekresyonunu uyarır.

PÜ'e belirli sterotipik kişilik (Tip A) özellikleri gösteren kişilerde sık rastlanmaktadır. Duyarlı bireylerde stresli dönemlerde asit salgısının arttığı saptanmıştır. Bunlara rağmen PÜ gelişiminde kişilik bozukluklarının ya da stresin bir risk faktörü olduğuna dair kesin veri yoktur.

Herhangi özgül beslenmenin PÜ hastalığı ile bağlantılı olduğuna dair kanıt yoktur.

### **2.3.3. Diğer hastalıklar**

Kronik akciğer, kalp ve damar, karaciğer, böbrek hastalarında, hipertiroidi gibi endokrin hastalıklarda PÜ sıklığının arttığı görülmüştür.

### **2.3.4. Helikobakter pylori infeksiyonu**

H.pylorinin hangi mekanizma ile peptik ülser oluşumuna yol açtığı net bilinmemektedir. Bakteri, intestinal ve mukozal fizyolojik mekanizmalarda önemli değişikliklere yol açmaktadır. H.pylori gastrik asit sekresyonunu artırır, gastrik metaplaziye yol açar, immün yanıtta değişikliklere yol açar, mukozal koruyucu faktörlerin regulasyonunu bozar.

Bakteri çok kısa süreli hipoklorhidri yaptıktan sonra kronik infeksiyon basal ve stimüle asit outputunun artmasına yol açar. Gastrin salınımını artırır. Parietal hücreleri stimule eder. H.pylori eradikasyon tedavisinden bir yıl sonra basal ve stimüle asit sekresyonunda azalma saptanmıştır (11).

H.pylorinin oluşturduğu gastrik metaplazi odaklarında ülser gelişme olasılığı normalden beş kat artmıştır (12). H.pylori proteaz salgılayarak midedeki koruyucu mukus proteinlerini parçalar(13). H.pylori infeksiyonu tespit edilen hastaların sadece %10-%15'inde ülser geliştiği için, diğer faktörlerin de ülser gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Pek çok çalışmada duodenal ülserli olguların %95'inde H.pylori infeksiyonu saptandığı bildirilmiştir (14,15). Ayrıca gastrik ülserli hastaların %65-95'inde, gastrik kanserlerin %70-90'nında, asemptomatik hastaların %20-45'inde H.pylori infeksiyonu tespit edilmiştir(14).

Duodenal ülseri olan hastalarda H. pylori infeksiyonu tedavi edildikten sonra ülser rekürrensi insidansında düşme tespit edilmiştir (16,17).

#### **2.4. Helikobakter pylori infeksiyonu tanısında kullanılan testler**

H.pylori tanısında kullanılabilecek sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek testler mevcuttur. Tedaviye karar verilecekse H.pylori için test yapılmalıdır. H.pylori tanısında kullanılan testler iki grupta ele alınır.

1.İnvaziv Tesler (direkt testler-endoskopi gerektirir)

2.Non-invaziv testler

### 2.4.1. İnvaziv testler

1. Histoloji
2. Sitoloji
3. Bakteri kültürü
4. Biyopsi üreaz testi

**Histoloji:** Endoskopi sırasında alınan antrum ve corpus doku örnekleri formalinde fikse edilir. Haematoksilen-eosin, Warthin-Stary veya Giemsa ile boyanır. Tecrübeli patologların elinde altın standart yöntemdir. H.pylori'yi göstermede sensitivite ve spesivitesi %90'dan fazladır (18).

Histopatoloji aynı zamanda gastritin şiddetini, metaplazi ve displaziyi de ortaya koyar. H.pylori dokuda mukus tabakası altında, epitelyum hücresi yüzeyinde, mide bezlerinin lümeninde görülür. Proton pompa inhibitörü veya antibiyotik kullanımı yanlış negatifliğe neden olabilir.

Histopatolojik incelemelerde karşılaşılan en önemli problemlerden biri de bakterinin değişik lokalizasyonlarda farklı yoğunlukta olması nedeniyle yapılan değerlendirme güçlüğüdür. Bu sorunun örnekleme hatasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

**Sitoloji:** Biyopsi örneği lam üzerine sürülerek gram boyası ile boyanırsa gram negatif basiller kolayca görülür. Giemsa boyası da başarılıdır. Sensitivitesinin %98 spesivitesinin %96 oranında olduğu belirtilmiştir(18). Sonuçlar histoloji kadar güvenlidir.

**Bakteri kültürü:** H.pylori mikraerofilik bir bakteridir. Kanlı zengin bir besiyerinde düzgün pigmentsiz, 0.5 mm çapında koloniler oluşturarak ürer. Kültürde başarılı üreme görülebilmesi için biyopsi materyalinin hemen kanlı besiyerine ekilmesi gereklidir. H.pylori enfeksiyonu tanısı için rutin bakteri kültürü yapılması

önerilmemektedir. Uzmanlaşmış laboratuvarlarda üretebilme başarısı %90'nın üstündedir.

**Biyopsi Üreaz Testi:** H.pylori üreaz salgıladığı için üreyi amonyuma çevirir ve ortamın pH'sını yükseltir. Bu nedenle endoskopide alınan biyopsi örneği üreli sıvı besiyerine veya agar jel içine yerleştirilir. Bu besi yerinde pH indikatörü olarak genellikle fenol kırmızısı kullanılır. Testin esas biyopsi örneğinde daha önceden oluşmuş üreaz aktivitesine bağlıdır. Biyopsi materyalinde üreaz varsa üreyi parçalar, açığa çıkan amonyak pH 'ı 7'nin üzerine çıkarır ve renk sarı-kahverengiden pembeye dönüşür.

Biyopsi üreaz testinin sensitivitesi %90-95 spesivitesi ise %95-100 oranındadır(19).

Test, üst gastrointestinal kanama, proton pompa inhibitörü veya antibiyotik kullanımına bağlı yanlış negatif sonuç verebilir. Antibiyotik veya proton pompa kullanımı kesildikten sonra testi uygulamak için optimal bekleme süresi dört haftadır.

#### **2.4.2. Non-invazif testler**

- 1.Seroloji
- 2.Üre nefes testi
- 3.Dışkı antijen testi

**Seroloji:** Serum örneklerinde veya tam kanda H.pylori'ye karşı oluşan spesifik immunglobulin G natüründeki antikorların saptanması esasına dayanır. Toplum taramalarında kullanılan standart testtir. Aktif infeksiyonu gösterdiği gibi, geçirilmiş infeksiyonu da gösterir. Çünkü başarılı bir eradikasyon tedavisinden aylar hatta bazen birkaç yıl sonra bile serolojik testler pozitif olabilir. Serolojik testlerde yanlış negatif sonuçlar, çocuklarda, yaşlılarda, immun yetmezliği olanlarda görülür. Serolojik testler ayrıca tükürük,

tam kan, kapiller kanı ve idrar örnekleri alınarak yapılmakta ise de duyarlılıkları konusunda sağlıklı sonuçlar yoktur (20).

**Üre Nefes Testi:** 13C (non-radyoaktif) veya 14C (radyoaktif) izotopları ile yapılan testler hem kolay hem de güvenilir testlerdir. Ürenin H.pylori tarafından hidrolizi sonrası Co2 ve amonyak oluşur. Her iki testte 15-20 dakika içinde yapılabilir. Bazı klinisyenler radyoaktif izotop içermediği için 13C üre nefes testini uygulamayı tercih eder.

14C izotopu içeren test minimal (yaklaşık 1 microCi) radyasyon yayar. Yayıdığı radyasyon miktarı az bile olsa, bu testi çocuk ve yaşlılarda kullanmamak daha doğrudur. Testin sensitivitesi %88-95, spesifitesi %95-100 oranındadır (19).

Proton pompa inhibitörü ve antibiyotik kullanan hastalarda yanlış negatif sonuç alınabilir (21,22). Yanlış negatif sonuçları engellemek için testi antibiyotik kullanımı sonrası dört hafta, proton pompa inhibitörü kullanımı varsa tedavi bittikten iki hafta sonra uygulamak gereklidir (23).

**Dışkı Antijen Testi:** Dışkıda H.pylori antijenlerinin varlığının enzim immünassay yöntemi ile gösterilmesine dayanır. Testin sensitivitesi %74, spesifitesi %98 oranındadır (24). Dışkı antijen testi eradikasyon tedavisinin başarılı olup olmadığını belirlemekte oldukça faydalıdır. Proton pompa inhibitörü ve antibiyotik kullanımına bağlı yanlış negatif sonuçlar alınabilir.

## **2.5. Peptik ülser hastalığı komplikasyonları**

1. Üst gastrointestinal sistem kanaması
2. Perforasyon
3. Penetrasyon
4. Obstruksiyon(tıkanma)

### 2.5.1 Üst gastrointestinal kanama

Üst gastrointestinal sistem kanamaları, özofagusun üst kısmı ile Treitz ligamanı arasında herhangi bir yerden lümen içine olan kanamaları kapsar.

1996 yılında Amerika Birleşik Devleti'nde yapılan, 1000 hastanın prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, üst gastrointestinal sistem kanaması ile hastaneye başvuran hastaların %55'inde peptik ülser hastalığı tespit edildiği bildirilmiştir (25). Peptik ülserle bağlı üst gastrointestinal kanamalarında major risk faktörleri; helikobakter pylori infeksiyonu, nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı, stres ve gastrik asit sekresyonudur (3,4).

Üst gastrointestinal sistem kanamasına bağlı mortalite oranı %3-10 arasındadır (26,27). PÜ bağlı üst gastrointestinal sistem kanamalarının %80'i kendiliğinden durur. Hemodinamik yönden stabil olmayan bütün kanamalı hastalar yoğun bakıma yatırılmalıdır. Bundan sonraki yaklaşımın ne olacağına dair temel yönlendirici ülserin endoskopik görünümüdür.

Peptik ülser kanamasının endoskopik görünümüne göre yapılan ilk sınıflamalarından biri Forrest ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Sınıflama uzun yıllardır kullanılmaktadır.

**Çizelge 2.1.** Kanayan ülserin Forrest sınıflaması

|             |                               |
|-------------|-------------------------------|
| <b>I A</b>  | Aktif fışkırır tarzda kanama  |
| <b>I B</b>  | Aktif sızıntı şeklinde kanama |
| <b>II A</b> | Görünen damar                 |
| <b>II B</b> | Yapışmış pıhtı                |
| <b>II C</b> | Düz nokta                     |
| <b>III</b>  | Temiz taban                   |



### **2.5.2. Perforasyon**

Peptik ülser hastalığının en önemli komplikasyonudur. Ülserin mide duvarının bütün katlarını geçerek periton boşluğuna ilerlemesi ve buraya açılmasıdır. Ani başlayan ve hızla hastayı ölüme kadar götürebilen bir tablo ortaya çıkarır. Perfore olmaya en yatkın ülserler kurvaturalarda ve düodenum ön duvarında olanlardır. Arka duvar ülseri ise daha çok etraftaki organlara yapışır ve penetre olur.

### **2.5.3. Penetrasyon**

Perfore olan ülser bazen komşu organlara fibröz adhezyon bağları ile yapışır ve penetre olur. Hem gastrik, hem duodenal ülserlerin en sık penetre olduğu organ pankreastır. Medikal tedavi sonuç vermez. Bu hastaların kesin tanısı per-operatif konur. Bu hastalar cerrahi olarak tedavi olur.

### **2.5.4. Obstrüksiyon**

Daha çok pilor kanalı, duodenum ve prepilorik ülserlerin komplikasyonu olarak gelişir. Kanama ve perforasyona göre daha nadir görülür. Patogeneğinde ülserin yaptığı inflamasyon, spazm, ödem, musküler hipertrofi ve nedbe dokusunun kontraksiyonu vardır.

## **2.6. Üst gastrointestinal kanama tedavisi**

Üst gastrointestinal sistem kanamalarında tedavide hangi yaklaşımın uygulanacağı hastanın kliniğine ve ülserin endoskopik bulgularına göre seçilir. Üst gastrointestinal sistem kanama tedavisi üç başlık altında incelenebilir.

1. Endoskopik tedavi
2. Asit supresyon tedavisi
3. Cerrahi tedavi

### **2.6.1. Endoskopik tedavi**

Peptik ülserle bağılı üst gastrointestinal sistem kanamalarının endoskopik tedavisinde termal koagulasyon, sklerozan madde injeksiyon tedavisi, argon plasma koagulasyon, hemostatik klips ve çeşitli kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır.

Endoskopik tedavinin en basiti, saf su, serum fizyolojik, epinefrin (1:10.000) veya fibrin kullanılarak yapılan injeksiyon tedavisidir. Aktif kanamayı kontrol eder ve kanama tekrarını azaltır (28,29). Bipolar veya mültipolar elektrokoagulasyon, heater prop, microdalga koagulasyon, lazer veya argon lazer gibi birçok termal yöntem endoskopik olarak ülser kanamasını durdurur. İnjesiyon tedavileri ile koagulasyon tedavileri kombine olarak kullanıldığında tekrar kanama oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir (30,31).

### **2.6.2. Asit supresyon tedavisi**

İnvitro çalışmalar ile asidik pH 'nın pıhtılaşmayı geçiktirdiğini ve pepsin gibi proteolitik enzimlerin aktivitesine olanak sağlayarak pıhtı erimesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu kanamada , histamin-2 reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörü verilmesinin temelini oluşturur. Çeşitli çalışmalarda asit supresyonunun etkinliğini gösterebilmek için histamin-2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörlerinin etkinliği araştırılmıştır. Bir çalışmada peptik ülserle bağılı üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda bir proton pompa inhibitörü olan omeprozolün intravenöz uygulaması placebo ile karşılaştırıldığında tekrar kanama oranlarının omeprozol grubunda düşük olduğu

gösterilmiştir (32). Buna karşılık histamin-2 reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda hayal kırıklığı yaratan sonuçlar bildirilmiştir (33,34,35). Mevcut çalışmaların sonuçlarına göre üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda intravenöz proton pompa inhibitörlerinin kullanımı en uygun asit supresyon tedavisidir.

### **2.6.3. Cerrahi tedavi**

Üst gastrointestinal sistem kanamalarında endoskopik tedavilerin başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedavi gerekli olur.

Üst gastrointestinal sistem kanamalarında cerrahi tedavi endikasyonları;

1. Hemodinaminin uygun sıvı tedavisine rağmen stabil olmaması(üç üniteden fazla kan transfuzyonu gerektirmesi),
2. Kanama stabilize olduktan sonra veya iki kez yapılan endoskopik tedavi sonrası yeniden kanama başlaması
3. Günlük üç ünite kan transfuzyonu gerektiren devam eden yavaş kanamadır.

Uygulanan cerrahi tedaviler trunkal vagatomi, pyloroplasti, gastrojejunostomidir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Hasta grupları**

Çalışmaya Aralık 2004 - Haziran 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilimdalı servisinde takip edilen peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal sistem kanamalı ve herhangi bir nedenle istenen üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldıktan sonra kanama bulgusu olmayan peptik ülser tanısı alan toplam 78 hasta alınmıştır.

Grup 1: Hematemez ve/veya melana tespit edilen ve yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde yakın zamanda geçirilmiş kanama veya aktif kanama bulguları tespit edilen toplam 47 peptik ülserli hasta çalışmaya alınmıştır. Mukozal bütünlüğün, 5mm'den daha derin olacak şekilde bozulduğu alanlar peptik ülser olarak tanımlanmıştır. Ülsere ait kanama bulguları Forrest ülser sınıflamasına göre değerlendirildi.

Grup 2: Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde kanama bulgusu olmayan peptik ülserli toplam 31 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların kimlik bilgileri, geçmişte H.pylori infeksiyonu eradikasyon tedavisi alıp almadıkları, asetil salisilik asit ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ve son dört hafta içinde antibiyotik veya proton pompa inhibitörü kullanımları sorgulandı.

#### **3.2. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri**

Çalışmaya yetişkin (18 yaşından büyük) peptik ülser ve/veya peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal sistem kanaması olan erkek veya kadınlar, çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışma hakkında bilgilendirilmiş hastalar alındı. Endoskopi öncesi son dört hafta içinde antibiyotik ve/veya proton pompa inhibitörü kullananlar, daha

önce H.pylori eradikasyon tedavisi alanlar, geçirilmiş mide operasyonu ve kanser tanısı olanlar çalışmaya alınmadı.

### 3.3. Endoskopi

Histolojik inceleme için endoskopi sırasında standart forseps ile antrumdan 1, corpustan 2 biyopsi ayrıca endoskopik üreaz testi için antrumdan 1, corpustan 1 biyopsi alındı.

Ülserlerinin durumuna göre; aktif arteriyel fışkırır tarzda kanama (forrest Ia), sızıntı tarzında kanama (forrest Ib) ve görünür damar bulgusu olan (forrest IIa), mevcut ve tekrarlayan kanama yönünden yüksek riskli ülseri hastalara, heater prob termakogülasyonu (Gold Prob, microinvaziv) ile beraber, 1/10.000 Adrenalin (2-20 cc) veya polidokonol %1 (2-5cc) uygulamalarından birisiyle terapötik girişim uygulandı. Gastrik ülserlerden mide kanserini ekarte etmek için biyopsi örnekleri alındı.

### 3.4. Tanısal Testler

**Endoskopik Üreaz Testi (CLOtest):** Çalışmada Ballard Medikal tarafından üretilen hızlı üreaz testlerinden biri olan CLOtest kullanıldı. Bu test fenol kırmızısı ve üreaz içeren bir agar jelden oluşur. Testin sonucu 24 saat sonra değerlendirildi. Sarı renkli agar jelin kırmızı renge dönmesi pozitif sonuç olarak kabul edildi. Test materyali üretici firmanın önerdiği şekilde 2-8° 'de buzdolabında saklandı.

**13C-Üre Nefes Testi:** Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde kanamalı veya kanamasız peptik ülser saptanan hastalara endoskopi sonrası 13C-üre nefes testi uygulandı. Her bir kutuda 75 mg 13C-Üre testi içeren Helicobakter Test INFAI kullanıldı. İlk tüplere nefes örnekleri alınıp 200 ml 'lik portakal suyu

hemen içirildi. Test kiti içindeki  $^{13}\text{C}$ -re tozu suyla karışırıldı. Bu karışım hiç bekletilmeden iirildikten 30 dakika sonra ikinci nefes örnekleri alınıp test sonlandırıldı. Nefes testi analizleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda İsoepe Ratio Mass Spectrometer ile analiz edildi. Nefeste bulunan karbondioksitteki  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  oranı hesaplandıktan sonra eğer  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  oranının 0' dakika ve 30' dakikada ki değeri arasındaki fark 4.0%'n üzerindeyse Helikobakter pylori infeksiyonu pozitif olarak kabul edildi.

**Histoloji:** alışmada alınan patolojik preparatlar diğer test sonuçlarından haberdar olmayan tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Preparatlar Hemotoksilen-Eozin ile boyandıktan sonra mukusun bozulduğu alanlar mikroskopta incelendi. Bakteri görülemeyen alanlar Diff-quick boyasıyla tekrar değerlendirildi. H.pylori tespit edilirse hastaların histolojik incelemesi pozitif olarak kabul edildi.

**H.pylori İnfeksiyonu Tanısı:** Hastalar histolojik değerlendirme ve CLO testin herikisi de birlikte pozitif ise H.pylori ile infekte kabul edildi.

### 3.5 İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler “SPSS 13.0 for MS Windows” programıyla yapıldı. Ortalama değerler üç ardışık atımdan elde edildi ve ortalama  $\pm$ SD olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma Chi-Square testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırması Student t testi ile, grup içi fark Tukey testi ile yapıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki iki yönlü olarak Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Gruplar arasındaki ortalama değer farkları, ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünüldü.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Aralık 2004 - Haziran 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilimdalı poliklinik ve servisinde takip edilen peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal sistem kanaması ve poliklinik takibinde peptik ülser tanısı alan toplam 78 hasta alınmıştır. Olguların 27'si kadın (%34,6) , 51'i erkekti (%65,4). Ortalama yaşları  $55,8 \pm 1,7$  olarak bulundu. Hastaların %64,1'inde komorbid hastalık bulunmaktaydı. Daha önce geçirilmiş üst GİS kanama hikayesi %21,8 hastada, asetil salisilik asit kullanımı %44,9 hastada, sigara içme oranı %46,2 ve alkol kullanma oranı %61,3 olarak saptandı. Varfarin sodyum kullanan 2, ADP reseptör blokerleri olan tiklopidin ve klopidoğreli kullanan 4 ve steroid kullanan 3 hasta bulunmaktaydı (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.1** Hastaların temel demografik bilgileri

|                                               |                |
|-----------------------------------------------|----------------|
| <b>Hasta sayısı</b>                           | 78             |
| <b>Yaş ortalaması (yıl)</b>                   | $55,8 \pm 1,7$ |
| <b>Cinsiyet (K/E)</b>                         | %34,6, %65,4   |
| <b>Komorbid hastalık</b>                      | %64,1          |
| <b>Daha önce geçirilmiş GİS kanama öyküsü</b> | %21,8          |
| <b>Asetil salisilik asit kullanımı</b>        | %44,9          |
| <b>Sigara içme oranı</b>                      | %46,2          |
| <b>Alkol kullanma oranı</b>                   | %10,3          |

Hastalar kanamalı peptik ülser grubu (grup1) ve kanamasız peptik ülser grubu (grup2) olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'e 47 hasta, grup 2'ye 31 hasta alındı. Grup 1'in yaş ortalaması  $57 \pm 2,4$  ve 36'sı kadın (%25,5) , 68'i erkek (%74,5) olarak bulundu. Hastaların %63,3'ünde komorbid hastalık bulunmaktaydı. Daha önce geçirilmiş



üst GIS kanama hikayesi %27,7 hastada, asetil salisilik asit kullanımı %51,1 hastada, steroid olmayan anti inflamatuvar kullanımı %44,7 hastada, sigara içme oranı %46 ve alkol kullanma oranı %6,8 olarak saptandı (Çizelge 4.2.).

**Çizelge 4.2.** Kanamalı peptik ülser grubunun (Grup1) temel demografik bilgileri

|                                                    |              |
|----------------------------------------------------|--------------|
| <b>Hasta sayısı</b>                                | 47           |
| <b>Yaş ortalaması (yıl)</b>                        | 57±2.4       |
| <b>Cinsiyet (K/E)</b>                              | %25.5, %74.5 |
| <b>Komorbid hastalık</b>                           | %63,8        |
| <b>Daha önce geçirilmiş GIS kanama öyküsü</b>      | %27.7        |
| <b>Asetil salisilik asit kullanımı</b>             | %51.1        |
| <b>Non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı</b> | %44.7        |
| <b>Sigara içme oranı</b>                           | %46          |
| <b>Alkol kullanma oranı</b>                        | %6.4         |

Grup 2'nin yaş ortalaması 53±2,2 ve 36'sı kadın (%48,4) , 68'i erkek (%51,6 ) olarak bulundu. Hastaların %64,5'ünde komorbid hastalık bulunmaktaydı. Daha önce geçirilmiş üst GIS kanama hikayesi %12,9 hastada, asetil salisilik asit kullanımı %35,5 hastada, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı %61,3 hastada, sigara içme oranı %46,8 ve alkol kullanma oranı %16 olarak saptandı (Çizelge 4.3.).

**Çizelge 4.3** Kanamasız peptik ülser grubunun (Grup2) temel demografik bilgileri

|                                                 |              |
|-------------------------------------------------|--------------|
| <b>Hasta sayısı</b>                             | 31           |
| <b>Yaş ortalaması (yıl)</b>                     | 53±2.2       |
| <b>Cinsiyet (K/E)</b>                           | %48.4, %51.6 |
| <b>Komorbid hastalık</b>                        | %64.5        |
| <b>Daha önce geçirilmiş GİS kanama öyküsü</b>   | %12.9        |
| <b>Asetil salisilik asit kullanımı</b>          | %35.5        |
| <b>Non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımı</b> | %61.3        |
| <b>Sigara içme oranı</b>                        | %46.8        |
| <b>Alkol kullanma oranı</b>                     | %16          |

Grup 1'in endoskopik bulgularına bakacak olursak, duodenal ülseri olan grupta Forrest IIC ülser en sık olarak izlendi (%52,9), Forrest IIA ülser 2. sıklıkta saptandı (%23,5). Forrest IB, Forrest IIB Forrest IA daha az sıklıkta saptandı. Gastrik ülseri olan grupta ise yine Forrest IIC ülser en sık olarak izlendi (%68,4). Forrest IIA Forrest III, Forrest IB, Forrest IIB Forrest IA, daha az sıklıkta saptandı (Çizelge 4.4.).

**Çizelge 4.4.** Kanamalı Peptik Ülser Grubunun (Grup 1) Endoskopik bulguları

|                       | <b>Forrest Ia</b> | <b>Forrest Ib</b> | <b>Forrest IIa</b> | <b>Forrest IIb</b> | <b>Forrest IIC</b> | <b>Forrest III</b> |
|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>düodenal ülser</b> | %2.9              | %11.8             | %23.5              | %8.8               | %52.9              | %0.0               |
| <b>Gastrik ülser</b>  | %5.3              | %5.3              | %10.5              | %0.0               | %68.4              | %10.5              |

Grup 1'in nefes testleri sonuçları, histoloji ve CLO test sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Hastalar histoloji ve CLO test sonuçları birlikte pozitif ise H. pylori infeksiyonu pozitif olarak kabul edildi. Histoloji ve CLO testi negatif 6 hastanın (%20.7) nefes testi sonucu pozitif bulunurken, nefes testi negatif olduğu halde histoloji ve CLO testi pozitif olan sadece 1 hasta(%4.2) tespit edildi. (Çizelge 4.5)

**Çizelge 4.5. Nefes testinin CLOtest ve histoloji ile karşılaştırılması**

|                    |                |               | CLOtest+histoloji |                | Total         |
|--------------------|----------------|---------------|-------------------|----------------|---------------|
|                    |                |               | Pozitif           | Negatif        |               |
| <b>Nefes Testi</b> | <b>pozitif</b> | Sayı          | 23                | 6              | 29            |
|                    |                | %nefes testi  | %79.3             | %20.7          | %100          |
|                    | <b>negatif</b> | Sayı          | 1                 | 17             | 18            |
|                    |                | % nefes testi | %4.2<br>%5.6      | %73.9<br>%73.9 | %100<br>%38.3 |

Üst gastrointestinal sistem kanamalı grup (Grup1) ve kanamasız peptik ülser grubunun (Grup2) nefes testi sensitivitesi ve spesivitesi karşılaştırıldı. Grup1 'deki hastalarda nefes testi sensitivitesi %96, spesivitesi %74 olarak bulunurken, Grup 2'deki hastaların nefes testi sensitivitesi %86, spesivitesi %100 olarak bulundu. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Çizelge 4.6** Nefes testi duyarlılığı

|                    | <b>Kanamalı grup</b> | <b>Kanamasız grup</b> | <b>P</b> |
|--------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| <b>Sensitivite</b> | <b>% 96</b>          | % 86                  | 0.05*    |
| <b>Spesivite</b>   | <b>% 74</b>          | % 100                 | 0.05*    |

## 5. TARTIŞMA

Üst gastrointestinal sistem kanaması peptik ülseri olan hastaların %20-25'inde gözlenen en sık görülen peptik ülser komplikasyonudur (1,2). Peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal sistem kanamalarında major risk faktörleri; *Helikobakter pylori* enfeksiyonu, non steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı, stres ve gastrik asit sekresyonudur(3,4). *Helikobakter pylori* enfeksiyonu tespit edilen peptik ülserli tüm hastalara ülser rekürrensini ve kanama tekrarını önlemek için *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilmelidir (8,9).

*H.pylori* enfeksiyonunu tanısında invaziv (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi) ve non-invaziv (üre nefes testi, serolojik testler, *H.pylori* dışkı antijen testi, polimeraz zincir reaksiyonu) testler kullanılmaktadır. Uygun tanı testinin seçimi, hastanın klinik durumuna, popülasyondaki *H. pylori* enfeksiyonu prevalansına, kullanılacak testin maliyetine, testin uygulanabilirliğine, test sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerin (antibiyotik ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı) varlığına göre yapılır.

Peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal sistem kanamalarında *H. pylori* enfeksiyonunun hızlı ve erken tespiti halen önemli bir klinik problemdir. Çeşitli çalışmalarda üst gastrointestinal kanama sırasında üreaz bazlı testlerin yanlış negatif sonuçlar verebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle üst gastrointestinal kanama sırasında uygulanan tanı testlerinin dikkatli yorumlanması gereklidir. *H.pylori* enfeksiyonunun erken ve hızlı tanısı eradikasyon tedavisinden fayda görecektir hastaların doğru belirlenmesini sağlayacaktır.

Bu çalışmada, peptik ülserle ilgili üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda, kanamasız peptik ülserli hastalarla karşılaştırıldığında 13 Carbon üre nefes testinin sensitivite ve spesifitelerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Pek çok çalışmada üst gastrointestinal sistem kanaması sırasında *H.pylori*

infeksiyonunun tespiti için serolojik testler kullanılmıştır. Bu test uygulaması kolay, hızlı sonuç alınabilen bir testtir. Ancak serolojik testler aktif H.pylori infeksiyonunu gösterememektedir. Üre nefes testinin en büyük avantajı kolay uygulanabilir bir test olmasıdır.

Çalışmada prospektif olarak 78 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların histoloji ve CLO test sonuçları birlikte pozitif olarak kabul edildi. Çalışmamızda üst gastrointestinal kanama sırasında nefes testinin sensitivitesi %96 , spesifitesi % 74 , olarak bulundu. Bu sonuçlar Winiarski ve ark. bulduğu sonuçlarla koreledir (35). Üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastaların %100'ünde, kanaması olmayan hastaların % 93.5'inde H.pylori pylori pozitif saptandı. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında H.pylori pozitiflik oranı daha yüksek bulundu (14). Bu sonucun Türkiye'deki H.pylori sıklığının yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca hasta seçiminde antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanan hastaların dışlanması titiz davranılması, nefes testi duyarlılığının diğer çalışmalara göre yüksek çıkmasında etkili olabilir. Konturek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada H.pylori infeksiyonunun tespitinde nefes testinin duyarlılığı kanamalı ve kanamasız ülserli hastalarda değerlendirilmiş, nefes testinin duyarlılığında iki grup arasında bir fark olmadığı belirtilmiştir (36). Çalışmalarda nefes testinin duyarlılığının değişik oranlarda çıkmasının nedeni farklı gold standart testlerin kabul edilmesi ve hasta gruplarındaki farklılıklar nedeniyle olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızın sonuçlarına göre 13C-üre nefes testi üst gastrointestinal kanamalı hastalarda H.pylori infeksiyonu tespitinde kullanılabilecek, duyarlılığı yüksek non-invazif bir testtir.

## ÖZET

H. Pylori infeksiyonunun eradikasyonu ile ülser rekürrensi ve kanama tekrarı oranlarının azaldığı bilinmektedir. H.pylori infeksiyonunun tanısında invaziv (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi) ve non-invaziv (üre nefes testi, serolojik testler, H.pylori dışkı antijen testi, polimeraz zincir reaksiyonu) testler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, peptik ülsere bağlı üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda, kanamasız peptik ülserli hastalarla karşılaştırıldığında 13 Carbon üre nefes testinin sensitivite ve spesifitelerinin belirlenmesi planlanmıştır.

Çalışmaya Aralık 2004 - Haziran 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı servisinde takip edilen peptik ülsere bağlı üst gastrointestinal sistem kanamalı ve herhangi bir nedenle istenen üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldıktan sonra kanama bulgusu olmayan peptik ülser tanısı alan toplam 78 hasta alınmıştır.

Üst gastrointestinal sistem kanamalı grup (Grup1) ve kanamasız peptik ülser grubunun (Grup2) nefes testi sensitivitesi ve spesivitesi karşılaştırıldı. Grup1 'deki hastalarda nefes testi sensitivitesi %96, spesivitesi %74 olarak bulunurken, Grup 2'deki hastaların nefes testi sensitivitesi %86, spesivitesi %100 olarak bulundu. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızın sonuçlarına göre 13C-üre nefes testi üst gastrointestinal kanamalı hastalarda H.pylori infeksiyonu tespitinde kullanılabilecek, duyarlılığı yüksek non-invazif bir testir.

## KAYNAKLAR

1. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A. Eradication of *helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointestinal Endosc* 1995; 45: 1-4.
2. Mueller X» Rothenbueler JM, Amery A, Harder F. Bleeding peptic ulcer: an audit of conservative management. *J Royal SocMed*1994r 87: 132-4
3. Hunt, RH, Malfertheiner, P, Yeomans ND. Critical issues in the pathophysiology and management of peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:685.
4. Hallas ML, Auritsen L, Villadsen HD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:438.
5. Graham, DY, Hepps, KS, Ramirez FC. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:939
6. Bayerdorffer, E, Neubauer, A, Rudolph B. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591.
7. Laine L. *Helicobacter. pylori* and complicated ulcer diseases. *Am J Gastroenterol* 1996; 100:52-59S
8. Bayerdorffer, E, Neubauer, A, Rudolph B. *Helicobacter pylori* infection and MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1996;342:351.
9. Hopkins, R3, Girardi, LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. *Gastroenterology* 1996; 110:1244



10. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:206
11. El-Omar, EM, Penman, ID, Ardill JE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109:681
12. Peura DA. Ulcerogenesis: integrating the roles of *Helicobacter pylori* and acid secretion in duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:8S.
13. Isenberg N, McQuaid M, Laine L, Walsh A. Acid-Peptic Disorders. In: *Textbook of Gastroenterology*, Second Edition, Yamada, T (Ed), JP Lippincott, Philadelphia 1995. p.1347.
14. Tytgat G, Langenberg W, Rauws E, Rietra P. Campylobacter-like organism (CLO) in the human stomach. *Gastroenterology* 1985; 88:1620
15. Borody, TJ, George, LL, Brandl, S. *Helicobacter pylori* negatif ve duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1154.
16. Sipponen P, Varis K, Fraki O. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis: A clinical follow-up study of 454 patients. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:966.
17. Leoci C, Lerardi E, Chiloiro M. Incidence and risk factors of duodenal ulcer. *3 Clin Gastroenterol* 1995; 20:104.
18. Huang MS, Wang WM, Wu DC. Utility of brushing cytology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Acta Cytol* 1996; 40:714.
19. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2330.
20. Chiba N, Veldhuyzen Van Zanten SJ. <sup>13</sup>C-Urea breath tests are the noninvasive method of choice for *Helicobacter pylori* detection.

- Can J Gastroenterol 1999; 13:681.
21. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn F. Effect of Proton Pump Inhibitors and Antacid Therapy on C Urea Breath Tests and Stool Test for Helicobacter Pylori Infection. Am j Gastroenterol 2004; 99:823.
  22. Laine L, Estrada R, Trujillo M. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for Helicobacter pylori. Ann Intern Med 1998; 129:547
  23. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S. Prolonged effect of omeprazole on the 14-C urea breath test. Am J Gastroenterol 1996; 91:89.
  24. Leodolter A, Wolle K, Wex T. Evaluation of a novel rapid H. pylori stool antigen test: is a reliable diagnosis now possible In the doctor's office? Gastroenterology 2003; (suppl). Abstract ID 105161.
  25. Jutabha R, Jensen M. Management of severe upper gastrointestinal bleeding in the patient with liver disease. Med Clin North Am 1996; 80:1035.
  26. Panos MZ, Walt RP. Current management of bleeding peptic ulcer. Drugs 1993; 46: 269-80.
  27. Langman MJS. Upper gastrointestinal bleeding: the trials of trials. Gut 1985; 26: 217-20.
  28. Llach J, Bordas JM, Salmeron JM. A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage. Gastrointest Endosc 1996; 43:117
  29. Chung SC, Leong HT, Chan AC. Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers: A bprospective randomized trial. Gastrointest Endosc 1996; 43:591.
  30. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R. Randomized trial of medical

- or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002; 123:407
31. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: A randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:1.
32. Lau JY, Sung JJ, Lee KK. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343:310.
33. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H<sub>2</sub> antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage: implications of randomized trials. *N Engl J Med* 1985; 313:660.
34. Walt RP, Cottrell J, Mann SG. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. *Lancet* 1992; 340:1058.
35. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: The efficacy of intravenous H<sub>2</sub>-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1137
36. Konturek SJ, Bielanski W, Bobrzynski A et al. Upper gastrointestinal bleeding does not interfere with the effectiveness of urea breath test in detecting of *Helicobacter pylori* in human. *Gastroenterology* 1999;116:A220