



T. C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Görevlisi: Uzm. Dr. M. Emin PİŞKİNPASA

**HELİKOBAKTER PİLORİ TROMBOSİT VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gülhan İPEK DENİZ

**İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi**

İSTANBUL – 2013

ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca ve tez çalışmam sırasında engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tecrübesini paylaşmaya hazır danışmanım, her zaman akademik kişiliğiyle hepimize örnek olan değerli hocam Uzm. Dr. M.Emin Pişkinpaşa'ya;

Rotasyonlarımız süresince bilgilerini bizlerle paylaşan ve yetişmemiz için katkıda bulunan 5. Dahiliye Eğitim Görevlisi sayın Dr. Esma Altunoğlu'na 4. Dahiliye Eğitim Görevlisi sayın Dr. Füsun Erdenen'e, 1. Dahiliye Eğitim Görevlisi sayın Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na, 2. Dahiliye Eğitim Görevlisi Sayın Mecdi Ergüney'e, 6. Dahiliye Eğitim Görevlisi sayın Dr. Fettah Sametoğlu'na;

Rotasyonlarım süresince yetişmemde katkıları olan Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Eğitim Görevlisi sayın Dr. Muzaffer Fincancı'ya, Radyoloji Eğitim Görevlisi sayın Dr. Yıldırım Savaş'a Yedikule Göğüs Hastalıkları Eğitim Görevlisi, sayın Prof. Dr. Sedat Altun'a, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Eğitim Görevlisi sayın Dr.Osman Karakaya'ya;

Hastanemiz fizik koşullarının düzeltilmesi ve daha kaliteli hizmet verilebilmesi için çalışan başhekimimiz sayın Dr. M. Salih Gürel'e, hastane yöneticisi sayın Doç. Dr. Özgür Yiğit'e;

Tezimi bitirirken bana çok önemli katkıları olan Sayın Süleyman İpek ve Dr. Betül Borkü Uysal'a;

Birlikte çalıştığım, uzmanlık eğitimim boyunca manevi ve bilimsel olarak daima destek olan tüm uzman, asistan doktor ve hemşire arkadaşlarıma;

Benim için her türlü fedakârlığı yapan, beni bu günlere getiren canım ailem

*İyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan, varlığıyla hayatıma anlam katan,
desteklerini her zaman hissettiğim sevgili eşim Mehdi Deniz'e;*

TEŞEKKÜRLER

Sonsuz sevgi ve saygılarımla...

Dr. Gülhan İPEK DENİZ

İstanbul 2013



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. TROMBOSİTLER	5
2.2. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ	7
2.2.1. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Yararları	9
3. HELİKOBAKTER PİLORİ	14
3.1. TARİHÇE	14
3.2. MİKROBİYOLOJİ	16
3.2.1. Taksonomi	16
3.2.2. Morfoloji	16
3.2.3. Fizyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri	17
3.2.4. Boyanma ve Kültür Özellikleri	18
3.2.5. Genetik	19
3.3. DİĞER HELİKOBAKTERLER	19
3.4. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞMA YOLU	20
3.5. PATOGENEZ	22
3.5.1. Kolonizasyondan Sorumlu Olan Virulans Faktörleri	23
3.5.2. Doku Hasarlanmasından Sorumlu Olan Virulans Faktörleri	23
3.5.3. Kolonizasyondan Sorumlu Olan Virulans Faktörleri	23
3.5.4. Doku Hasarlanmasından Sorumlu Olan Virulans Faktörleri	26
3.6. H.P.'YE KARŞI OLUŞAN KONAK CEVABI	29
3.7. H.P. ENFEKSİYONUNUN KLİNİK SONUÇLARI	31
3.7.1. Akut Gastrit	32
3.7.2. Kronik Nanotrofik Yüzeyel Gastrit	33
3.7.3. Kronik Atrofik Gastrit	35
3.7.4. Gastrik Ülser	36

3.7.5. Non-Ülser Dispepsi.....	37
3.7.6. Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı.....	38
3.7.7. Gastrik Adenokanser.....	39
3.7.8. Gastrik Lenfoma.....	41
3.7.9.H.P.'ye Bağlı Olarak Geliştiğı Düşünölen Ekstraintestinal Hastalıklar.....	42
3.8. TEŞHİSE YÖNELİK TESTLER.....	43
3.8.1. Üreaz Testleri.....	44
3.8.2. Gaytada H.P. Antijen Tayin Testleri	49
3.8.3. Serolojik Testler	50
3.8.4. Histolojik İnceleme.....	51
3.8.5. H.P. Kültürü Ve Antibiyotik Rezistans Testleri.....	53
3.9. H.P. ENFEKİYONUNUN TEDAVİSİ.....	53
3.9.1. H.P. Tedavi Klavuzlarında Yer Alan Antibiyotikler.....	55
3.10. ANTİ-H.P. AŞILARI VE KORUNMA.....	59
4. MATERYAL VE METOD.....	61
4.1. OLGULAR	61
4.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	62
4.2.1. Temel İstatistikler.....	62
4.2.2. İkincil Karşılaştırmalar.....	62
5. BULGULAR.....	63
6. TARTIŞMA.....	68
7. SONUÇ.....	76
8. KAYNAKLAR.....	79

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ATP	: Adenosin Trifosfat
ADP	: Adenosin Difosfat
H.P.	: Helikobakter Piloni
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
IL-1	: İnterlokün 1
ITP	: İdiopatik Trombositopenik Purpura
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PGI₂	: Prostaglandin I ₂
TxA₂	: Tromboksan A ₂
VWF	: Von Willebrand Faktör
Ig	: İmmünglobülin
Gp	: Glikoprotein
MALT	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
DNA	: Deoksiribonükleik asit
PG	: Prostaglandin
PDW	: Trombosit dağılım genişliği(TDG)
HbA_{1c}	: Glikolize hemoglobin
PPI	: Proton pompa inhibitörü
VacA	: Vacuolating cytotoxin
CagA	: Cytotoxin-associated antigen
OipA	: Outer membrane inflammatory protein
HSP	: Heat shock protein

H&E	: Hematoksilen ve Eozin
Cag-PAI	: Cag pathogenicity Island
MHC	: Major histocompatibility complex
TNF-alfa	: Tumor nekroz factor alfa
Th	: T hepler
INF	: Interferon
GERH	: Gastro-Özefagial reflü hastalığı
NSAID	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
WHO	: Dünya Sağlık Teşkilatı
CO₂	:Karbondioksit
COX-2	: Siklooksijenaz 2
HP-NAP	:H.P. Nötrofil aktive edici protein

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo1: OTH'ni değiştiren durumlar	9
Tablo2: H.pylori'nin virölans faktörleri ve etkileri	31
Tablo3: H.P.'nin etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülen hastalıklar	43
Tablo4: H.P.tanısında kullanılmakta olan invaziv ve non invaziv testlerin spesifitesi ve sensivitesi	44
Tablo5: H.P. çalışmamızdaki prevelansı dağılımı	64
Tablo6: Çalışmaya alınan olguların cinsiyet dağılımı	64
Tablo7: Cinsiyete göre H.P. '+' ve H.P. '-' durumunun gösterilmesi	65
Tablo8: H.P. ile cinsiyet arasındaki istatistiksel ilişki ki-kare testi ile analizi	65
Tablo9: H.P. '+' ve H.P. '-' olan olguların yaş aralığı ve ortalaması	65
Tablo10: H.P. ile yaş arasındaki istatistiksel ilişki Mann-Whitney testi ile analizi	66
Tablo11: H.P. '+' ve H.P. '-' olgularda Ortalama Trombosit Hacmi	66
Tablo12: H.P. ile ortalama trombosit hacmi arasındaki istatistiksel ilişki Mann-Whitney testi ile analizi	66
Tablo13: H.P. '+' ve H.P. '-' olgularda Trombosit Sayısı	67
Tablo14: H.P. ile trombosit sayısı arasındaki istatistiksel ilişki Mann-Whitney testi ile analizi	67
Tablo15: Odds oranları, regresyon katsayıları, standart hata, istatistik anlamlılık seviyesi (modele etki) ve odds oranlarının %95 güven aralıkları verilmiştir	67

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil1: H.P.'nin şematik görüntüsü	17
Şekil2: Dünya genelinde H.P. enfeksiyonu	22
Şekil3: H.P. mide lümeninden hızla gastrik mukus tabakası içine girerek kendine has koruyucu bir ortam oluşturması	24
Şekil4: H.P. enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen klinik tablolar	32
Şekil5: Üre nefes testi	45
Şekil6: Endoskopik biopsi için önerilen bölgeler	52
Şekil7: Güncelleştirilmiş Sydney Sisteminde kullanılan vizüel analog skala	53
Şekil8: H.P. + çalışmamızdaki prevelansı	64

ÖZET

Amaç: Bu tezin amacı helikobakter pilori ile trombosit ve ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkisiyi belirlemek.

Materyal ve metod: Bu çalışma retrospektif olgu-kontrol çalışmasıdır. Olgular endoskopik biyopsi sonucunda göre helikobakter pilori pozitif ve negatif olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi karşılaştırıldı ve Helikobakter pilori seroprevelansına bakıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 1082'si erkek (%59) ve 752'si kadın (%41) olan toplam 1834 olgu alındı. Cinsiyet ile gruplar arasında istatistiksel önemde anlamlı fark saptanmadı ($p=0.319$).

Helikobakter pilori negatif olgu grubunda ortalama yaş 67.5 ± 15.1 , pozitif hasta grubunda ise 63.4 ± 16.9 saptandı. Yaş ile gruplar arasında istatistiksel önemde anlamlı (Helikobakter pilori pozitif olguların yaşı daha düşüktü, ($p < 0.001$)) fark saptandı.

Ortalama trombosit hacmi ($p=0.397$) (Mann-Whitney testi) ve trombosit sayısı ($p=0.349$) (Mann-Whitney testi) açısından gruplar arasında istatistiksel önemde anlamlı fark saptanmadı. (Çok yönlü analizde de ortalama trombosit hacmi (odds oranı:1.013, %95 güven aralığı:0.978-1.049, $p=0.458$) ve trombosit sayısı (odds oranı:1.000, %95 güven aralığı:1.000-1.001, $p=0.393$) açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Helikobakter pilori seroprevelansı %68,3 olarak saptandı.

Sonuç: Bizim alışmamızda gastroskopi yapılan olgularda mevcut hastalıklarına bakılmaksızın sadece helikobakter pilori pozitifliğinin trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi üzerine etkisi araştırıldı ve birbiri ile ilişkili olmadığı saptandı. Helikobakter pilori yüksek seroprevelans ile önemli sağlık sorunudur ve erken yaşlarda edinilmektedir.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pilori, Trombosit sayısı, Ortalama trombosit hacmi.



SUMMARY

Aim: The aim of this study is to determine the relationship between platelet count, mean platelet volume and helicobacter pylori.

Material and method: This study is a retrospective case-control study. Cases were divided into two groups as helicobacter pylori + and - according to endoscopic biopsy results. Between the groups; age, sex, platelet count and mean platelet volume were compared and seroprevalence of helicobacter pylori was researched.

Findings: 1834 cases including 1082 men (59%) and 752 (41%) women were involved in our study. There was no statistically important difference between the groups in terms of sex ($p=0.319$)

In Helicobacter pylori – groups, the average age of patients were 67.5 ± 15.1 years and in Helicobacter pylori + groups, 63.4 ± 16.9 years. There was statistically important difference between the groups in terms of age (the age of patients with helicobacter pylori were lower than the others ($p < 0.001$)).

There were no statistically important difference between the groups in terms of mean platelet volume ($p=0.397$) (mann- whitney test) and platelet count ($p=0.349$) (mann- whitney test) (and also there were no difference between the groups in terms of mean platelet volume (Odds ratio:1.013, confidence interval=0.978-1.049, $p=0.458$) and platelet count (Odds ratio:1.000, confidence interval=1.000-1.001, $p=0.393$) in the multilateral analysis).

The seroprevalence of helicobacter pylori was determined as 68.3%.

Result: In our study, only helicobacter pylori positivity effect on platelet count and mean platelet volume were researched in patients undergoing gastroscopy, regardless of the current disease, and it was determined that they are not associated with each other. Helicobacter pylori is an important public health problem with high seroprevalence and being acquired at an early age.

Keywords: Helicobacter pylori, Mean platelet volume, Platelet count.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter pilori (H.P.) gastrik dokuda, epitelle mukus arasında yaşayan, kendine özgü kemotaktik özellikleri olan, flagellalı, spiral görünümde, mikraerofilik, gram-negatif üreaz pozitifliği yaşamı ve kolonizasyonu için büyük bir öneme sahip bir bakteridir(44). H.P.'nin şimdiye kadar gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı birçok hastalıkla ilişkili olduğu ve olabileceği ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. H.P.'nin gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak gelişen gastrit tablosu, dünyada en sık karşılaşılan kronik enfeksiyondur ve insanların %50'sinde bu kronik enfeksiyon bulunmaktadır (55). H.P. enfeksiyon tanısının konulması, sadece o anda bulunan enfeksiyon tedavisi için değil, hastalığın ileride oluşturabileceği komplikasyonların önlenmesi içinde önemlidir. Çünkü H.P.'nin gastrit etiyopatogenezindeki rolü anlaşıldıktan sonra H.P. gastritinin peptik ülser (117), atrofik gastrit (118), mide adenokanseri ve lenfoma gelişiminde de (119) etyolojik bir ajan olduğu saptanmıştır. H.P., Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1. derecede karsinogenler arasında kabul edilmiştir (86,120). Ayrıca, H.P. ile ilişkili yapılan son

değerlendirmeler ışığında bu mikroorganizmanın gastroözefagial reflü, özefagus kanseri, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, otoimmün trombositopeni ve gelişme geriliği için bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır (121,122,123,124).

H.P.'nin birçok mikrobiyolojik, biyokimyasal ve genetik özelliklerinin açığa kavuşması ve bunların hastalık patogenezinde yer alabileceğinin bir çok çalışma ile gösterilmesi daha fazla klinik tablo için risk faktörü olabileceğini düşündürmüş ve bununla beraber H.P. enfeksiyonu ile koroner arter hastalığı ve inme arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (125,126,127,128,129,130,131,132). Deneysel olarak kronik gastrit oluşturulan farelerde gastrik mikrosirkülasyonda trombosit agregatlarının dolaştığı, arteriyal hasar sonrası trombosit embolizasyonunun arttığı saptanmıştır (133,134). Bu çalışmalar H.P. enfeksiyonun hayvan modeli üzerinde yapılan çalışmalardır ve lokal olarak gastrik ve mezenterik dolaşımda enfeksiyona bağlı olarak trombosit agregatlarının oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca H.P.'nin bazı türlerinin, vWF ve IgG'nin bakteriye bağlanmasına bağlı olarak, trombositler üzerinde kendilerine uyan reseptörlerle etkileşime girerek trombosit agregasyonunu indüklediği gösterilmiş ve bu bulguların, H.P. enfeksiyonunun koroner arter hastalığının akut fazındaki muhtemel etkisini açıklayabileceği belirtilmiştir (136). Trombositlerin adezyon ve agregasyonuna yol açan bu etkileşim trombositlerin tüketilmesine yol açarken, yine trombositlerin yapısında oluşturdukları değişim ile immün sistem tarafından trombositlere karşı çeşitli otoantikör üretimine neden olabilir ve bu durum trombositopeniye yol açabilir. H.P. enfeksiyonunun eradike edilmesiyle erken dönem MALT Lenfoma'nın tedavi edilebilmesi lenfoid doku üzerine, dolayısıyla da immün sistem üzerine ne kadar etkili olabileceğini göstermiştir ve bilindiği gibi İmmün Trombositopenik Purpura'nın patogenezinde de en önemli mekanizma olarak immün regülasyon mekanizmalarındaki bozukluğun suçlanması bu durum ile aralarında

benzerlik olabileceğini düşündürmüştür. Dolayısıyla H.P. enfeksiyonunun saptanması ve eradikasyonu için kullanılan medikal tedavinin İmmun Trombositopenik Purpura'lı hastalarda da yararlı olabileceği ile ilgili bir takım çalışmalar yapılmış ve sonuç olarak H.P. enfeksiyonunun İTP'nin etiopatogenezinde rol oynayan faktörlerden biri olabileceğine ve bu hasta grubunda ilk adımda H.P.'nin saptanmasının yapılabilecek bir tarama testi olması gerektiğini gündeme getirmiştir.

Sonuç olarak H.P.'nin trombositler ile çeşitli mekanizmalar üzerinden etkileşime girdiği düşünülmektedir.

Batı toplumlarında H.P. prevalansı düşmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde yüksek prevalans ile sorun olmaya devam etmektedir (54). Asid baskılayıcı ve antibiyotik tedavisi ile eradike edilebilir ve yol açacağı komplikasyonlar önlenabilir olan H.P. enfeksiyonunda, tedaviye direnç önemli bir sorun oluşturmaktadır ve tüm dünyada H.P. eradikasyon tedavisine cevap oranlarının azaldığı yönünde görüşbirliği mevcuttur (135). Diğer bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi, H.P. enfeksiyonun tedavisinde de antimikrobiyal ajanlar başlıca kullanılması gereken tedavi yöntemidir. H.P.'nin keşfedildiği ilk yıllarda tedavi yönünden yapılan çalışmalarda, bir antibiyotiğin tek başına kullanılmasının yeterli eradikasyon oranı sağlayamadığı, ancak iki farklı antibiyotiğin birlikte kullanılması durumunda eradikasyon başarı oranı artarken dirençli suşların meydana gelme olasılığının da azaldığı görülmüştür. Ayrıca, H.P.'ye karşı etkili olan antibiyotiklerin bir kısmının etkinliğinin midedeki asidik ortamda önemli oranda azalması nedeniyle, istenen etkinliği gösterebilmeleri amacıyla antibiyotiklerin proton pompa inhibitörleri veya ranitidin bismut sitrat ile birlikte kullanmaları gerekmektedir.

Eradikasyon tedavisinde en etkin olarak bulunan ve üzerinde en çok çalışma yapılan 3 antibiyotik; klaritromisin, amoksisilin ve metronidazol'dür.

Bu tezin amacı: herhangi bir nedenle gastroskopi yapılan hasta grubunda H.P. prevalansının saptanması ve gastroskopik biyopsi ile H.P. varlığının ve ya yokluğunun gösterilmesinin trombosit ve ortalama trombosit hacmi üzerine etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TROMBOSİTLER

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval/yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş ve kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulan kan hücreleridir. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda bulunan normal konsantrasyonu 150-400x10⁹/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositlerde protein sentezi düşük kapasitede gerçekleşir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (1). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve TxA₂(tromboksan A₂) sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyal bandı; trombosit

boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α -granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β -tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (2).

Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920’de Duke tarafından tanımlanmıştır. Herhangi bir nedenle endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında primer hemostaz devreye girer ve trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör (vWF) ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP’lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa’ya bağlı fibrinojen değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir (3). Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI_2 gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır(2). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde birçok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA_2 , ADP,

serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılışı, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (3).

Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında oluşan inflamatuvar süreçte de önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir (4). Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde (α granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenez ve diğer inflamatuvar hastalıkların (enfeksiyon, kanama, otoimmünite, gebelik, ilaç reaksiyonları, malignite, anemi gibi) seyrinde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir.

2.2. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ

Elektronik ölçüm cihazlarından önce ortalama trombosit hacmi, ortalama eritrosit hacmine benzer şekilde, hematokrit tipi mikrosantrifüj tüpünde ölçülen plateletkrit'in trombosit sayısına bölünmesi ile ölçülürdü. Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi, ortalama trombosit hacminin, klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir. Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılarak OTH(ortalama trombosit hacmi) olarak ölçülür. Normal değeri 4,5-8,5 femtolitredir

(ortalama 6,5 femtolitre) (5). Genç erişkinlerde ve çocuklar da daha yüksektir. Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstruel siklusan etkilenmez (6,7).

Trombopoyezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerirler. Klinik olarak İTP’de olduğu gibi, trombosit ömrünün azaldığı durumlarda boyut ve yoğunluğun genç trombosit popülasyonu ile korele olarak arttığı belirlenmiştir. Ciddi trombositopenilerde düşük ortalama trombosit hacmi’nin kanama epizodlarına yatkınlıkla korele olduğu gösterilmiştir (8). Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir (9). Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (9). Ancak trombosit yapımını stimüle eden bir neden varsa ortalama trombosit hacmi sadece artmakla kalmaz, aynı zamanda trombosit dağılım genişliği (TDG ya da PDW) de artar. Myeloproliferatif hastalıklar ve esansiyel trombositozun reaktif trombositozların ayırımında OTH ve PDG önem taşır (10,11). Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir. Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, ploidi ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması, stimülasyonun direkt megakaryosit parçalanması üzerine etkidiğini düşündürmektedir (9). Megakaryositlerdeki nükleer değişiklikler, artan trombosit sayısının izleyen stimülasyonuna bağlı olabilir. Megakaryositlerin artmış trombosit boyutuna proliferatif bir yanıt oluşturduğu, trombosit kitlesi normale döndüğünde hacmin de normale döndüğü gösterilmiştir. Trombosit kitlesinin yerine konamadığı, artmış yıkımla giden

kronik durumlarda OTH yüksekliği, düşük ya da sınırda trombosit sayısı ile birlikte dir. Yetersiz trombopoezi olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise OTH normalden küçük olmaktadır (9).

Yüksek OTH	Düşük OTH
İmmun trombositopenik purpura	Kemik iliği aplazisi
Hereditör makrotrombositoz	Kemoterapi sonrası
Preeklampsi	Hipersplenizm
Hipertiroidi	Reaktif trombositoz
Myokard infarktüsü	Kronik böbrek yetmezliği
Diyabetes mellitus	Sepsis
	Hipotroidi

Tablo 1: OTH’ni değiştiren durumlar

2.2.1. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Yararları

Trombosit stimölasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile ortalama trombosit hacminin ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda trombositopeniler (12,13), trombositozlar (10,11,12), konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek (14), hipotiroidide düşük (15), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (16), splenektomi, mikrositik anemiler, serebral infarktüs (17,18,19), kronik venöz yetmezlik (20), gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi, organik solvent toksisitesi gibi pek çok konuda ortalama trombosit hacminin klinik yararı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin

hazırlanması ile yapılacak ortalama trombosit hacmin ölçümleri, öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir (33).

Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan Platelet faktör 4, β tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Thompson ve arkadaşları OTH ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin trifosfat) ve β tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyonu, ve uyarı sonrası OTH arttıkça ATP ve β tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermiştir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır. Böylelikle OTH tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilir (21,22,5).

Vasküler hastalıklarda OTH: Trombositler, aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombus oluşumunda önemli rol oynarlar. Büyük, yoğun trombositler, küçük olanlardan daha aktiftir, daha fazla granül içerirler trombotik potansiyelleri daha fazladır ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agrege olurlar, daha fazla protrombotik TxA_2 , serotonin, ATP salgırlar, daha fazla yoğun granül içerirler. Farklı boyuttaki trombositlerin intrinsik fonksiyonları benzerse de agregasyon ve granüller içerikleri trombositlerin boyutlarıyla ilişkilidir (21,22).

Akut koroner sendromda OTH: Akut myokard infarktüsü sırasında OTH artmıştır. Artmış OTH akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür. Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve OTH'nin artması, artmış trombopoyetine bağlıdır (23). Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, OTH artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, OTH'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir. Büyük ve aktif trombositler anstabil anjinada koroner arter tıkanması ile ilişkilidir (24,25). OTH myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra OTH'nin artışı reinfarkt riskini de artırır. Kararsız anjinada da OTH yüksektir ve bu

trombüs oluşumunu gösterebileceğinden acil anjioplasti yapılması önerilmektedir. Perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile OTH düzeyleri arasında da pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (5,26,27).

Sigara ve OTH: Sigara içen yaşlılarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir. Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve OTH, sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra OTH %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan OTH aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur (28).

Gebelik ve OTH: OTH, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsini riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda OTH'nin 11fL'den büyük olması, preeklampsinin için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında OTH sabittir (29,30).

Hipertansiyon ve OTH: Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktifler. Esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, HT ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artmıştır (31,32).

Hiperlipidemi ve OTH: Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık g r ld ği tip IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TxA₂  retilirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere göre daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonu azaltılabilir (33,34,35).

Serebrovasküler olay ve OTH: Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, yaşlılardaki en sık görülen nörolojik hastalıklardır. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış OTH bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır. OTH ‘de her 1fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olabilir. OTH inmenin 6. gününde maksimum değere ulaşır, 45 günde normale döner (21,36,5).

Diyabetes mellitus ve OTH: Diyabetes mellitusda büyük trombositlerin varlığı bilinmektedir. Diyabetik hastalarda OTH’nin normal popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Megatrombositler bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumludur. Diyabetes mellitusta hemostaz pretrombotik duruma doğru kayar, mikroanjiopatik geç komplikasyonların oluşmasına yol açar. Sıkı metabolik kontrolün diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların OTH seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla OTH arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda, diyabetes mellitusta olduğu gibi hiperkoagulabil trombositlerden, trombosit fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden çok OTH ‘deki değişikliklerden olduğu rapor edilmiştir. Komplikeasyonlu veya vasküler komplikeasyonsuz diyabetes mellitusta OTH yüksek bulunmuş ancak glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile OTH arasında korelasyon gösterilememiştir (37,21,36,5).

Egzersiz ve OTH: Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama OTH değişmez. Uzun süreli egzersizde ise OTH düşer (38,5)

Kullanılan ilaçların OTH'ne etkileri: Artmış OTH, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan OTH'nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların OTH üzerindeki etkileri açıklanamamıştır. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol OTH'ni artırmış, kinaprilin OTH'ye etkisi olmamıştır. Esansiyel hipertansiyon monoterapide kullanılan alfa blokerler ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitoru (ACEİ), plazma beta tromboglobulini azaltarak trombosit fonksiyonlarını olumlu etkileyebilir, beta bloker ve kalsiyum antagonistlerinin böyle bir etkisi gösterilememiştir (39). Seratonine bağlı artmış OTH dokzazosin ile azaltılabilir, tek başına OTH'ne etkili değildir (40). Losartan TxA_2 'ye bağlı trombosit şekil değişikliğini ve trombosit aktivasyonunu inhibe eder (41). Tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda uzun süreli lovastatin kullanımı ile ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyeleri azalmıştır (42). Pravastatin dışında LDL aferezinin ailevi hiperkolesterolemide OTH'ni azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük tuz alımının 7 günde OTH'ni düşürdüğü görülmüştür. Trombosit agregasyonunu azaltan, akut myokard infarktüsü ve inmede tekrarlayan olayları engelleyen balık yağının OTH üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (21,30).

3. HELİKOBAKTER PİLORİ

3.1. TARİHÇE

H.P. 1875 yılında Alman bakteriyolog G. Bottcher ve arkadaşı Fransız M. Letulla ülser tabanında ve kenarlarında bakteriyel koloniler tespit etmişler ve bu bulgulara dayanarak ilk kez ülserin bakteriyel orijinli bir hastalık olabileceğini ileri sürmüşlerdir. 1881’de patolog C. Klebs’ de bacillus benzeri mikroorganizmaların midede varlığından bahsetmiş, ancak her iki bulgu da o dönemde hak ettiği ilgiyi görememiştir. 1889 yılında W. Jaworski, insan mide suyunda spiral mikroorganizmaların varlığını göstererek bu bakteriye “Vibrio Rugula” ismini vermiş ve bu bakterinin patojenik olabileceğini bildirmiştir. Bizzozero 1893 yılında köpek midesinde spiral bir mikroorganizma gözlemiş, 1906’da Krienitz benzer bir bakteriyi mide kanserli bir hastanın midesinde izole etmiş, buna rağmen asistli ortamından dolayı 1979 yılına kadar mide steril kabul edilmiştir (137). 1910 yılında Hırvat doktor Schwartz, ünlü “no acid, no ülser” sözünü söyleyerek ülser gelişimi için hiperasiditenin olması gerektiği gibi yanlış bir düşünce ortaya atmış ve bu fikir yakın zamana kadar birçok araştırmacı tarafından doğru olarak

kabul edilmiştir. Bu dönemden sonra ülser tedavisinde mide asit salgılanmasını azaltmaya yönelik medikal antiasid tedaviler ve Amerikan cerrah LR. Dragstedt (1893-1975) tarafından geliştirilen vagotomi operasyonları popülerite kazanmıştır. 1954 yılında Amerikan patolog ED. Palmer yayınladığı bir çalışmada 1000 gastrik mukozal biyopsi örneğini histopatolojik olarak incelemiş ve bakteri görmediğini bildirmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak daha önceki çalışmalarda bahsedilen bakterilerin oral içeriğin yutulmasına bağlı bakteriyel kontaminasyona bağlı olduğunu ileri sürülmüştür. O dönemde oldukça kabul gören bu düşünce nedeniyle mide hastalıklarıyla bakteri ilişkisi ne yazık ki gözden düşmüştür (43).

1981 yılında Patolog John Robin Warren, uzun yıllardır incelediği gastrik patoloji piyeslerinde aynı zamanda bakterilerin görülmesi de dikkatini çekmekteydi. Yine aynı hastanede mikrobiyoloji üzerine ihtisas yapan ve uzmanlık tezi için konu arayan Barry Marshall'a bu konuyu açmış ve her iki araştırmacı eski bulguların ışığı altında bu konuda araştırma başlatmışlardır. Hastanenin mikrobiyoloji ve elektronmikroskopi bölümleriyle de işbirliği yaparak 14 Nisan 1982 tarihinde ilk kez H.P.'yi kültüre ederek izole etmeyi başarmışlardır. Marshall, bu ilk bulguları Avustralya gastroenteroloji kongresinde abstrakt olarak sunmak istemiş ancak kabul edilmemiştir. 1983 yılında Viyana'da yapılan "Workshop of Campylobacter Infections"a gönderdiği bildiri ise kabul edilmiş ve oldukça ilgi uyandırmış ve ülserogenez özelliği olan bu bakteriye görünüşünden dolayı "campylobacter-benzeri organizma" adı verilerek, bakterinin varlığı ilk kez kabul edilmiştir.

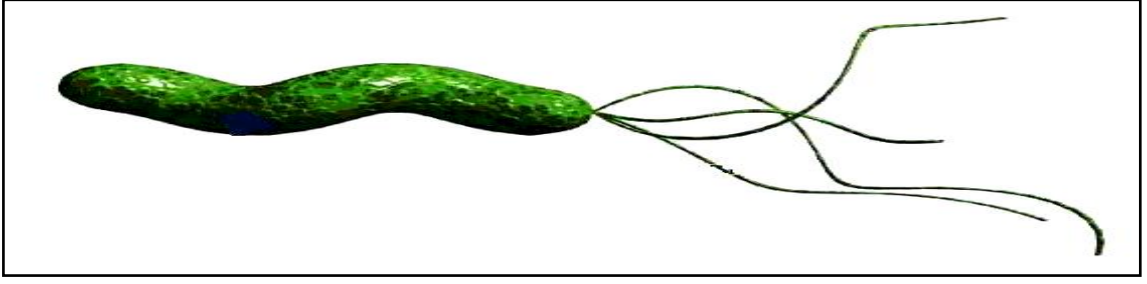
3.2. MİKROBİYOLOJİ

3.2.1. Taksonomi

Marshall ve Warren, ilk kez kronik gastrit veya duodenal ülseri olan hastaların gastrik mukuslarında bu bakteriyi tespit ederek duyurduklarında spiral benzeri görüntüleri nedeniyle “Campylobacter-benzeri bakteri” adını almıştır. Daha sonraları Campylobacter üzerinde çalışmalar yapan mikrobiyolog MB Skirrow ise bu bakteri eğer gerçekten bir campylobacter ise, yerleşim yeri göz önünde bulundurularak “Campylobacter pyloridis” adını almasının daha uygun olacağından bahsetmiş, ancak sonraları isim fonetik olarak düzeltilerek “Campylobacter pylori” olarak değiştirilmiştir. 1989’da Goodwin ve arkadaşlarının yaptıkları genetik çalışmalar sonucunda, bahsedilen bakterinin özellikle 16S rRNA sekansları açısından Campylobacter suşlarından belirgin farklı olduğu ortaya çıkmış ve bunun sonucunda tamamen yeni bir genus olarak “Helicobacter” adını almıştır(44).

3.2.2. Morfoloji

H.P; sporsuz, kıvrık, künt ve yuvarlak uçlu, hareketli yaklaşık 0.5-1 µm çapında, 2-5 µm uzunluğunda, spiral (helical) şeklinde bir bakteridir. Bu bakteri gram negatif ve mikraerofilik bakteri özelliği gösterip en önemli morfolojik özelliklerinden biri, gastrik mukus gibi visköz ortamlarda rahatça hareket etmesine olanak tanıyan 4-6 adet unipolar kılıflı flagellaya sahip olmasıdır [Şekil 1]. Birçok çalışma bakterinin flagellalar yardımıyla serbestçe hareket edebilme yeteneğinin konakta kolonize olabilmesi için şart olduğunu göstermektedir. Flagellaların etrafı, muhtemelen flagella içindeki ligamanların mide içi asidik ortamdan etkilenmesini engellemek amacıyla protein ve lipopolisakkaridlerden oluşan bir kılıfla kaplıdır (45).



Şekil 1: H.P.'nin şematik görüntüsü

3.2.3. Fizyolojik Ve Biyokimyasal Özellikleri

H.P. ancak kanlı agar gibi özel besiyerlerinde, mikraerofilik özelliği olan, CO₂'den zengin 33-40 °C ve pH 6,9-8 arasında olduğu bir ortam sağlandığı zaman üretilir. Dış yüzünde kalın bir glikokaliks tabaka bulunur ve düzgün bir hücre çeperine sahiptir. H.P. karbonhidratları oksidatif ve fermentatif bir yolla parçalayamaz. En önemli özelliği virülans faktörleride olan üreaz, alkalen fosfataz, katalaz ve oksidaz pozitif olmasıdır. Bu enzimler içinde özellikle üreaz oldukça bol miktarda üretilir. Üreaz enziminin gastrik biyopsi örneklerinde direkt tayini veya karbon izotoplu üre kullanılarak indirekt olarak tayini, H.P. teşhisinde önemli testler haline gelmiştir. Üreaz enziminin, bakterinin gastrik ortamda kolonizasyonu ve çoğalması açısından oldukça önemli rolleri mevcuttur. Üreaz tarafından, ortamda bulunan ürenin amonyağa çevrilmesi, bu metabolitin tamponlayıcı etkisi nedeniyle bakterinin midenin asidik ortamında kendisine yaşayabileceği, kısmen nötr bir ortam oluşturmaya katkıda bulunur. Bu enzimin hücre yüzeyinden saçılması, bakterinin konakçı immün mekanizmalarından korunmasını ve direkt etkisiyle de doku hasarına neden olabilir. Bakteri içinde mevcut bulunan katalaz ve superoksidaz enzimleri, inflame gastrik mukozada meydana gelen oksidatif strese bakteriyi koruyarak virulansa katkıda bulunurlar (46). Canlıda spiral şekillidir, üremesi için uygun ortam bulamadığında koksoid (küremsi) bir şekil alabilir (138,139). Koksoid form normal laboratuvar şartlarında kültüre edilemez ancak bu formların da canlı ve hatta enfeksiyöz olduğunu

belirten veriler mevcuttur (140-142). Koksoid formun bakterinin uyuyan (dormant) formu olduğu ve konakçıya ait olan bir çevrede bakterinin hayatta kalmasının sağladığı öne sürölmektedir (143,144). Koksoid şekilli bu formun bakterinin kişiden kişiye bulaşmasında ve antimikrobiyal tedavi sonrasında gelişen relapslardan sorumlu olup olmadığı hala tartışma konusudur.

H.P. nalidiksik asid, trimetoprim, sulfonamidler ve vankomisine dirençli iken penisilin, ampisillin, sefalotin, kanamisin, gentamisin, rifampin ve tetrasikline duyarlıdır. Metronidazol ve klaritromisine karşı değışen oranda direnç bildirilmiştir. Bu nedenle başarılı bir eradikasyon tedavisi için en az iki etkili antibiyotığın bir PPI veya bizmut bileşiiyle kombine edilme ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.

3.2.4. Boyanma ve Kültür Özellikleri

H.P.'yi dokularda gösterebilmek için Hematoksilen-Eozin, Warthin–Starry gümüş boyası, Gram boyama ve Giemsa ile Akridin oranj kullanılmaktadır. Dokuda mukus tabakasının altında, epitelyum hücre yüzeyinde ve lümende görölürler. Doku örneklerinde spiral şekilli olmalarına rağmen kültür ortamında basil yapıda, kıvrık sirküler şekildedir. İdeal olarak biyopsi örneğı hemen kültüre ekilmelidir. Kanlı zengin besi yerinde düzgün, yarı geçirgen, pigmentsiz koloniler oluşturur, şekerleri ise etkilemez. Biyopsi örneğı hemen kültüre ekilemeyecekse taşıma besi yerleri kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan besi yerleri Nutrient broth, Brucella broth, beyinkalp infüzyon broth gibi bir taşıma besi yeri olabilir. Oda ısısı veya +4 °C'de 4-5 saat saklanır. Ekimin ardından inkübasyon nemli, 37°C, mikroaerofilik ortamda yapılmalıdır (145).

3.2.5. Genetik

1997 yılında Tomb JF ve ark. tarafından H.P.'nin genomik yapısının tamamı gösterilmiştir(47). Bakteri tek bir sirküler kromozoma sahip olup, yapılan incelemelerde suşlar arasında sirküler kromozomun belirli bölgelerinde oldukça belirgin farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda geliştirilen REP-PCR yöntemiyle yapılan incelemelerde, iki ana farklı grup H.P. olduğu, bunlardan birinci grubun ön planda basit gastrite neden olurken ikinci grubun ön planda duodenal ülserle neden olduğu görülmüştür. Bu bulgudan yola çıkılarak hastalığa spesifik farklı H.P. suşlarının olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (48). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada H.P. JH. P. 947 isimli geni taşıyan suşların büyük oranda duodenal ülser ve gastrik karsinoma ile birlikte bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak JH. P. 947'inin önemli bir patojenite belirteci olduğu düşüncesi ortaya çıkmıştır (49).

3.3. DİĞER HELİKOBAKTERLER

Helicobakter genusu günümüzde toplam 18 tür içermektedir. Bunlar farklı hayvan türlerinde bulunurlar. 7 tanesi gastrik orijinli, diğer 11 tanesi ise intestinal kanal orijinlidir. H.P. dışında insanda yerleşebilen diğer bir tür H. heilmannii'dir. Bu bakteri insan dışı değişik primatlarda, evcil veya vahşi kedi ve köpeklerde, domuzlarda ve az oranda insanlarda tespit edilmiştir. Bu konuda Dent ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, dispeptik semptomları nedeniyle endoskopik olarak tetkik edilen 1300 hastanın sadece 3 tanesinin H. heilmannii ile enfekte olduğunu görülmüştür(50). H. Heilmannii birçok vakada sadece hafif gastrit tablosu oluşturmalarına rağmen MALT lenfoma ile birlikteliği de gösterilmiştir (51).

3.4. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞMA YOLU

H.P. kronik bir enfeksiyon hastalığının etiyolojik ajanı olup tüm dünyada yaygın olarak bulunmasına rağmen görülme sıklığı bölgeler arasında ve aynı bölgede yaşayan değişik gruplar arasında farklılıklar gösterir. H.P. çocukluk çağında kazanılan bir enfeksiyon olmasına rağmen enfeksiyonun görülme yaşı ile toplumun sosyoekonomik durumu arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında bu bakteriye yakalanma oranı sıfıra yaklaşmışken yine geliştirmekte olan ülkelerin aksine erişkinlerde bu oran sadece % 20-60 dolayındadır (146). Yaşla birlikte enfeksiyonun görülme sıklığı da artmaktadır. Bunun nedeni ise muhtemelen yetişkinlerin çocukluk döneminde aldıkları H.P.'yi halen taşıyor olmaları olabilir.

Geri kalmış ülkelerde çocuklar bakteriyi 2-8 yaşında almakta ve yaşamın ilk dekadının sonunda %75'i enfeksiyonu kazanmış hale gelmektedir (147,148). Geri kalmış ülkelerde ise erişkinlerin % 80 'den fazlası enfektedir. Ndip ve ark.'nın 176 Kamerunlu çocuk arasında yaptığı bir çalışmada H.P. dışkı antijeninin yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir (149). Bu çalışmada 0-2 yaş arasındaki çocuklarda bu antijene rastlanma sıklığı % 38 iken, 7-10 yaş arasındaki çocuklarda ise %71 olarak bildirilmiştir. Ndip ve ark.'a göre bu artıştan düşük sosyoekonomik durum, parmak emme, aynı suda banyo yapma ve uzun süreli meme emme sorumludur. Burkina Faso 'da yapılan bir çalışmada yerli populasyon arasında H.P. seroprevalansı (IgA veya IgG antikor pozitifliği) 0,5-15 yaş arası popülasyonda % 86-100 olarak bulunurken, 16-65 yaş grubunda %40-58 olarak bulunmuş ve bunun nedeni olarak koyunlarla yakın temas içinde olmak gösterilmiştir (150). Çocuklarda erken yaşlarda kazanılmış enfeksiyonun erken dönemde eradike edilmesi ileri yıllarda reenfeksiyon ihtimalini arttırdığı, erişkinlerde ise eradikasyon tedavisi sonrasında reenfeksiyon oranının daha düşük

olduğu belirtilmektedir. Erişkinlerdeki bu durum immun sistemin tekrar enfekte olmayı engelleme özelliğine bağlanmaktadır (150).

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde orta yaşlı bireylerde görülme sıklığı %80-90 arasında iken, aynı yaş grubunda gelişmiş ülkelerde bu oran %20-50 arasında değişmektedir. H.P. sıklığı yönünden Türkiye’de yapılmış ilk çalışma, Özden A ve ark.’ı tarafından asemptomatik bireylerde serolojik olarak H.P.’nin sıklığının araştırıldığı epidemiyolojik çalışmadır (52). Bu çalışmada, H.P. sıklığı, 7-12 yaş grubunda % 79, 13-18 yaş grubunda % 83, 19-24 yaş grubunda % 75, 25-29 yaş grubunda % 96, 30-34 yaş grubunda % 91, 35-39 yaş grubunda %83, 40-65 yaş grubunda ise %94’dür. Yine ülkemizde yakın zamanda kan donörleri üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise, serolojik olarak H.P.’ye rastlanma sıklığı 20-29 yaşları arasında %85,6 ve 60-69 yaşları arasında 88.6 olarak bulunmuştur(53). H.P. enfeksiyonu çoğu kez erken çocukluk döneminde, aile içi bireylerden bakterinin oral yolla alınmasıyla kazanılır.

H.P.’nin asıl bulaşma yolunun ne olduğunu henüz hala tam olarak ortaya konulamamıştır. Endüstrileşmiş ülkelerde başlıca bulaşma yolu kişiden kişiye kusmuk, tükürük veya feçes yoluyla bunlarla beraber iyatrojenik olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelere sular gibi diğer bulaşma yolları da önemli olabilmektedir. Erişkinlerde H.P. enfeksiyonu genellikle kronik bir seyir izler ve spesifik tedavi uygulanmadığı sürece kendiliğinden iyileşmez. Buna karşın çocukluk döneminde, diğer nedenlere bağlı olarak sık antibiyotik kullanımına bağlı olarak, bakterinin spontan eliminasyonu kısmen sık karşılaşılan bir durumdur (54).

Endüstrileşmiş ülkelere hijyenik şartların giderek daha iyi hale gelmesine paralel olarak, özellikle son 10 yıl içinde enfeksiyonun bulaşma hızında belirgin azalma meydana gelmiştir. Ancak gelişmiş ülkelere yaşayan bireylerin hijyenik şartları

yetersiz olan ve bu nedenle prevalansı yüksek olan bölgelere seyahat etmeleri enfeksiyonun devamında rol oynayabilir.



Şekil 2. Dünya Geneline Helikobakter Pilon Enfeksiyonu

3.5. PATOGENEZ

Gastrik mukozanın özellikle asidik ortamından dolayı bakteriyel enfeksiyonlara karşı oldukça iyi korunmasına rağmen H.P.'nin, mukus içerisine girerek kendisini dış etkenlere karşı koruyucu bir ortam oluşturması, mukus içerisinde rahatlıkla hareket ederek zararlı etkenlerden uzaklaşabilmesi, epitelyal hücrelere bağlanabilmesi ve böylelikle immün savunma mekanizmalarından kaçınabilmesi gibi kendine özgü bazı özellikler sayesinde inatçı bir kolonizasyona neden olur. Bu tarz bir kolonizasyonun oluşmasında ve sonrasında, gastrik mukozada hasar oluşmasında çevresel faktörler ve H.P.'nin fenotipik özellikleri yanında, bakterinin sentez ettiği çok sayıda farklı mediatörler de rol oynamaktadır. Virulans faktörleri olarak da adlandırılan bu faktörler, kolonizasyondan sorumlu olanlar ve doku hasarından sorumlu olanlar olarak iki ana gruba ayrılabilir (55).

3.5.1. Kolonizasyondan Sorumlu Olan Virulans Faktörleri

1. Bakterinin motilitesi (flagellası aracılığıyla)
2. Gastrik mukus tabakası
3. Üreaz enzimi
4. Adherans faktörleri

3.5.2. Doku Hasarlanmasından Sorumlu Olan Virulans Faktörleri:

- 1- Lipopolisakkarid
- 2- Lökosit çağırıcı ve aktive edici faktörler
- 3- VacA (vacuolating cytotoxin)
- 4- CagA (cytotoxin-associated antigen)
- 5- OipA (outer membrane inflammatory protein)
- 6- HspA ve HspB (heat shock protein'leri)

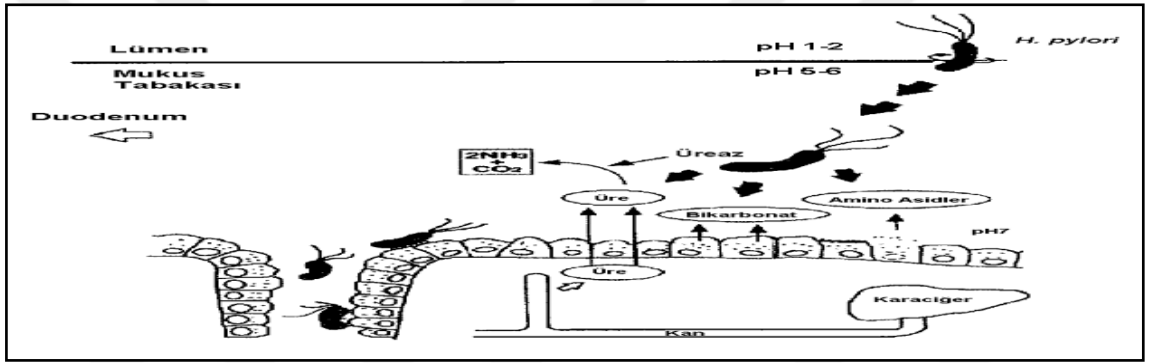
Kolonizasyondan sorumlu olan faktörler, bir çok enterik bakteri için yaşanması mümkün olmayan asidik ortamda, H.P.'nin yaşamını sürdürebileceği korunaklı bir ortam sağlayarak zararlı etkenlerden uzak durabilmesine ve böylece kolonizasyonunu rahatça sürdürebilmesine neden olurken, doku hasarlanmasından sorumlu olan faktörler genel olarak intraepitelyal invazyonu olmayan bu bakterinin gastrik mukozada hasar oluşturmaya katkıda bulunurlar.

3.5.3. Kolonizasyondan Sorumlu Olan Virulans Faktörleri

3.5.3.1. H.P.'nin Flagellası Aracılığıyla Motilitesi

H.P. oral yolla alındıktan sonra gastrik lümenin bakterisidal etkisinden kaçmak amacıyla, sahip olduğu flagellaların yardımıyla hızla pH'ı nötrale yakın olan gastrik

mukus tabakası içerisine girerek, gastrik epitelyal hücrelerin üzerinde ve gastrik pillerin içinde yerleşir (Şekil 3). H.P.'de bulunan flagellalar, bir çift katlı membranla çevrili olup 4-6 adettir ve bu membran nedeniyle büyük oranda asidik intralüminal ortama adapte olmuştur. Uzunluğu 12-15 nm olan üreaz agregatları ve ısı şok proteinleri ile kaplanmış flamenler flaA ve flaB genleri tarafından kodlanır. Hareketlilik için her iki gen de gereklidir. Kılıflı olmaları nedeniyle büyük oranda asidik intralüminal ortama adapte olmuştur. Yapılan çalışmalarda, motilitenin kolonizasyon için şart olduğu ve motiltesini yitirmiş olan mutant H.P. suşlarının kolonize olamadığı gösterilmiştir (56).



Şekil 3. H.P. mide lümeninden hızla gastrik mukus tabakası içine girerek kendine has koruyucu bir ortam oluşturur.

3.5.3.2. Gastrik Mukus Tabakası

Mideden kolona kadar tüm gastrointestinal sistem lüminal yüzeyi, glikoprotein yapısında kalın bir mukus tabakasıyla kaplanmıştır. Bu mukus tabakasının, intraluminal zararlı ajanların diffüzyonuna karşı bir bariyer oluşturma, mikroorganizmaları içine hapsetme, lokal immün sistemle etkileşme ve gıdaların lümen boyunca rahatça hareket edebilmesi için yüzeyi kayganlaştırma gibi önemli özellikleri vardır. Mukus tabakası esas olarak %95'i sudan, geri kalan %5'i ise müsin glikoprotein molekülleri, tuzlar, immunoglobulinler ile hücresel ve serum makromoleküllerinden meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalarda bu mukus tabakasının, epitelyal yüzeyin hemen üzerini örten kalın ve yapışkan mukus tabakası ve bunun üzerinde yer alan ve çok daha gevşek ve kolayca

ayrılabilen gevşek mukus tabakası olmak üzere çok katlı bir yapıya sahip olduğu gösterilmiştir (57). Yukarıda bahsedilen yararlı etkileri gösterebilmesinde mukus tabakasının fiziksel özellikleri önemli rol oynar. Örneğin tüm mukozal yüzeyi kesintisiz olarak kaplayabilmesi için jel yapısında olması gerekmektedir, bunu ise esas olarak yapısındaki sistein aminoasitleri arasındaki disülfid bağları aracılığıyla gerçekleştirir (58). Ayrıca yeterince etkili bir bariyer olabilmesi için belirli bir kalınlığa sahip olması gerekmektedir. Mikroskopik olarak yapılan çalışmalarda, normal bireylerde yapışkan mukus tabakasının mide korpusunda ortalama 80 µm, antrumda ise 154 µm kalınlığında olduğu tespit edilmiştir (59). Mukus tabakasının kalınlığını, mukozal sentez hızı ile lümenal enzimler, mukolitik özelliği olan ilaçlar veya sürtünme sonucunda ortaya çıkan yıkımı arasındaki denge belirler.

Mukus tabakasının bu önemli yararlı etkileri olmasına karşın, aynı zamanda H.P.'nin intralümenal yüksek asidik ortamdan uzak, rahatça yaşayabilmesine olanak veren bir ortam özelliğine de sahiptir. Gastrik kolonizasyondan sonra H.P.'nin büyük bir kısmı mukus tabakası içinde epitelyal yüzeye yakın bir bölgede yerleşir.

3.5.3.3. H.P.'nin Üreaz Aktivitesi

H.P. diğer birçok bakteriden çok daha güçlü bir üreaz enzim sentez gücüne sahiptir. Üreaz enzimi, mukus tabakası içinde üreyi amonyak ve karbon dioksit parçalayarak, H.P.'nin yaşayabileceği alkali bir ortam oluşturur. Amonyak sadece bakteriyi midenin güçlü asit ortamından korumakla kalmayıp, gastrik mukoza hücreleri üzerine doğrudan toksik etkiyle mukoza hücrelerinin gelişimini mitozun S fazında duraklatır ve bu yolla hastalık gelişiminde rol oynar. Amonyak aynı zamanda adezyonda rol alan bir takım proteinlerin sentezi için gerekli nitrojen kaynağıdır. Amonyak, mukus tabakasından hidrojen iyonu geri difüzyonunu da bozmaktadır. Üreaz

enziminin aktivitesi, düşük pH seviyesinde açılarak bakteri içine üre girişine izin veren ve nötral pH seviyelerinde kapanarak üre girişini engelleyen, pH'a bağımlı bir üre kanalı (UreI) tarafından düzenlenir (Şekil 3) (60). Her ne kadar üreaz aktivitesinin, bakterinin yüksek asidik ortamda yaşamasını sürdürebilmesi için önemli bir faktör olmasına rağmen, üreaz-negatif H.P. suşlarının da tam açıklanamayan diğer mekanizmalarla yaşamını sürdürebileceği gösterilmiştir (61). Üreaz enziminin başka bir rolü ise, H.P.'nin protein sentezini sürdürebilmesi için ihtiyaç duyduğu esansiyel nitrojenler için bir kaynak oluşturmaktır. Üreaz virülansta rol aldığı gibi aynı zamanda kolonizasyon için de temel bir faktördür.

3.5.3.4. Adherans Faktörleri

H.P.'nin spesifik olarak gastrik tip epitele bağlanmasına doku tropizimi adı verilir ve bu bakterinin hücre veya mukus yenilenmesi esnasında lümene dökülmesine engel olmaya yarar. H.P. çok sayıda değişik yüzeyel komponentler aracılığıyla gastrik epitelyal hücrelere sıkıca bağlanabilmektedir. Bunların arasında en iyi bilineni, fukozillenmiş Lewis B kan grubu antijenine bağlanan 78 kD ağırlığındaki dış membran proteinidir (BabA). Bunun yanında diğer birçok Hop protein ailesine dahil adhezinler de bakterinin epitelyal hücrelere bağlanmasına aracılık eder. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda özellikle BabA aracılığıyla oluşan adhezyonun, H.P.'ye bağlı gelişen hastalıklarda önemli rolü olduğunu ve hastalığın şiddetini belirleyebileceğini düşündürmektedir ancak değişik çalışmalara ait sonuçlar çelişkilidir (62).

3.5.4. Doku Hasarlanmasından Sorumlu Olan Virulans Faktörleri

3.5.4.1. Lipopolisakkaridler

Diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi, H.P.'nin hücre duvarında da endotoksin özelliğine sahip lipopolisakkaridler bulunmaktadır, ancak bunların etki gücü

son derece zayıf olmasına rağmen proinflamatuvar aktiviteye sahiptir. Bu özelliğiyle LPS'nin Lipid A tabakası CD-14'e bağlanabilir (152).

3.5.4.2. Lökosit Çağırıcı ve Aktive Edici Faktörler

H.P.'nin hücre duvarında lipopolisakkardilerin dışında çok sayıda kemotaktik özellikleri olan, solubl yüzey proteinleri bulunmaktadır. Bunların arasında en güçlü olanları H.P. nötrofil aktive edici protein(HP-NAP,150 kDa ağırlığında) ve immünolojik aktif porinlerdir. Bu kemotaktif faktörler sayesinde monosit ve nötrofiller lamina propriada toplanarak aktive olurlar.

3.5.4.3. VacA (vacuolating cytotoxin)

H.P.'ye ait virulans faktörlerinin en önemlilerinden biri VacA'dır. H.P. suşlarının hepsinde VacA geni bulunmasına karşın, bunların sadece %50'sinde aktif toksin sentezlenebilmektedir. Sekrete edilen 95 kDa ağırlığındaki bu toksin gastrik epitelyal hücre membranlarına girerek burada hekzamerik yapıda anyon selektif, voltaja bağımlı bir kanal meydana getirir. Bu kanal aracılığıyla, H.P.'nin yaşaması için gerekli olan hücre içi bikarbonat ve organik anyonların epitel hücresi dışına çıkarak bakteriye ulaşması sağlanmış olur. VacA aynı zamanda mitokondrial membranlara yönelerek sitokrom C'nin salgılanmasına ve bunun sonucunda asidik vakuollerin oluşmasına ve hücrede apopitozise neden olur. Buna rağmen bu toksinin patojenik rolü halen tartışmalıdır. VacA negatif mutant H.P. suşları hayvan modellerinde kolonize olabildikleri gibi tersine enfekte bireylerde vacA genleri inaktif olan H.P. suşları izole edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak VacA toksininin bakterinin kolonizasyonu için zorunlu olmadığı fikrine varılmıştır (63).

3.5.4.4. CagA (cytotoxin-associated antigen)

Birçok H.P. suşu (Batı ülkelerinde %60-80, Asya ülkelerinde %90'dan fazla) “cag pathogenicity island (cag-PAI)” adı verilen ve 29 farklı virulans genini birarada içeren 37-kb ağırlığında genomik bir fragmant içerirler. En önemli virulans faktörlerinden biri olan cagA, H.P. genomunda yer alan bu gen adasındaki Cag geni tarafından sentezlenir. Sentezlenen 120-kD ağırlığında CagA daha sonra konakçı hücre içine transloke edilir. Bu protein hücre içine girdikten sonra fosforillenir ve SHP-2 tirozin fosfataza bağlanarak konakçı hücrede growth faktöre benzer bir hücresel cevapla sitokin üretimine neden olur.

Xiang ve arkadaşları H.P. suşlarını VacA ve CagA proteinlerini sentez edebilme yeteneklerine göre 2 ana gruba ayırmayı önermişlerdir (64).

Tip I: Tüm H.P. suşlarının %56'sını oluşturular. Bu tür bakteriler hem biyolojik olarak aktif VacA'yı hem de CagA'yı ekspresse ederler. Bu tür suşlarla enfekte olan bireylerde çok daha yoğun bir inflamatuvar yanıt ile beraber çok daha sık peptik ülser ve muhtemelen gastrik kanser görülmektedir.

Tip II: H.P. suşlarının %16'sı bu grup içinde yer alır. Bu tür bakterilerde “cag pathogenicity island (cag-PAI)” tamamen yoktur ve inaktif VacA üretimi mevcuttur. Bu tür bakteriler ile beraber peptik ülser ve gastrik kanser gelişme olasılığı kesin olmamakla birlikte belirgin olarak düşüktür. Bu iki ana grup dışında VacA'yı kısmen ekspresse eden ve “cag pathogenicity island (cag-PAI)” kısmen silinmiş ara formlar da bulunmaktadır.

3.5.4.5. OipA (outer membrane inflammatory protein)

OipA, “cag pathogenicity island (cag-PAI)” ile birlikte bulunan bir dış membran proteinidir. “cag pathogenicity island (cag-PAI)” ile beraber OipA’nın bir arada bulunması daha şiddetli bir inflamatuvar yanıtı neden olur.

3.5.4.6. HspA ve HspB (heat shock proteinleri)

H.P. iki farklı heat shock proteini sentezler (HspA and HspB). Bunlar yüksek derecede antijenik olmasına karşın, patogenezdaki rolleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

3.6. H.P.’YE KARŞI OLUŞAN KONAK CEVABI

H.P. ile enfekte olan bireylerin hemen hepsinde inatçı bir gastrik inflamasyon meydana gelir. Bu inflamatuvar cevap başlangıçta nötrofiller tarafından başlatılırken, daha sonrasında T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar tarafından sürdürülür ve sonuçta epitelyal hücre yıkımına neden olur. Her ne kadar H.P. az da olsa gastrik mukozaya invaze olabilme yeteneğine sahip olabilse de, konak cevabı esas olarak bakterinin epitelyal hücrelere bağlanmasıyla tetiklenir (54). Patojen bakteri, gastrik epitelyal hücrelerin üzerinde bulunan class II major-histocompatibilitycomplex (MHC) moleküllerine bağlanarak hücrelerde apoptozise neden olabilir. Epitelyal hücrelerdeki daha ileri değişiklikler, cag-PAI’de kodlanan proteinlere ve CagA proteininin gastrik epitelyal hücre içine translokasyonuna bağlıdır. H.P. üreazı nötrofillerin ekstrasvazasyonuna ve kemotaksisine katkıda bulunabilir (65).

H.P. ile enfekte bireylerde gastrik epitelyal hücreler artmış miktarda interlökin-1 β , interlökin-2, interlökin-6, interlökin-8, tümör nekroz faktör (TNF)– α , interferon (INF)– γ ve PAF içerir. Bunların içerisinde gastrik epitelyal hücrelerden ekspresse edilen ve güçlü bir nötrofil aktive eden kemokin olan interlökin-8 anahtar bir rol oynamaktadır.

Cag-PAI içeren H.P. suşları, içermeyen suşlara göre çok daha güçlü bir interlökin-8 cevabı meydana getirirler. Bunun yanında H.P.'nin 150-kDa ağırlığındaki yüzey proteini olan nötrofil-aktive edici protein fagosit aktivasyonuna katkıda bulunabilir, ancak bunun klinik sonuçla olan ilişkisi belli değildir(66).

H.P. enfeksiyonu yukarıda bahsedilen hücresel cevapların yanısıra, güçlü bir sistemik ve mukozal cevap da meydana getirir. Bu antikor üretimi, enfeksiyonun eradikasyonuna neden olmamasına rağmen doku hasarına katkıda bulunur. H.P. ile enfekte olan bazı bireylerde gastrik parietal hücrelerde bulunan H/K-ATP az'a karşı bir otoantikor cevabı gelişir ve bu artmış koprus atrofisi ile ilişkilidir.

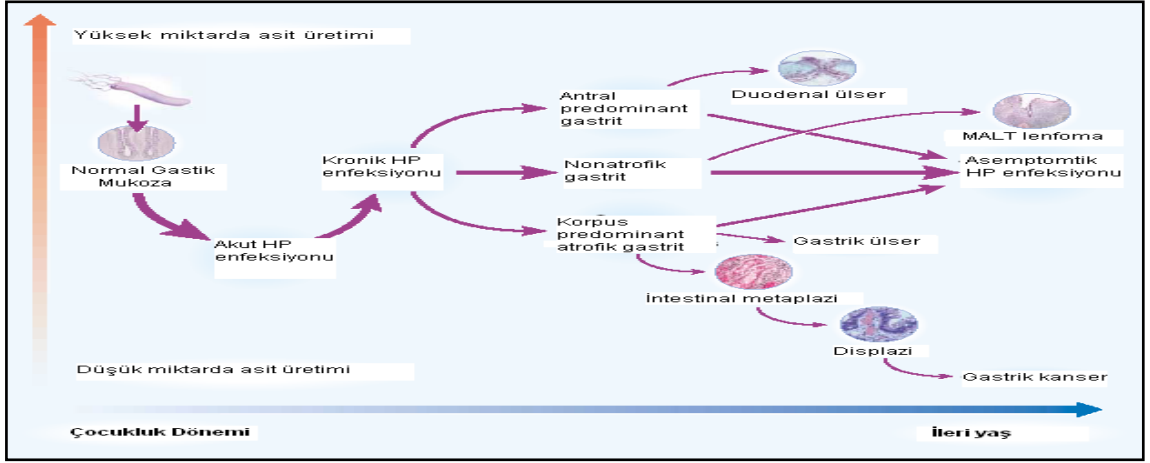
Spesifik immun cevaplar sırasında farklı T hücre subgrupları ortaya çıkar. Bu hücreler mukozal korunmada rol oynarlar. CD4 ekspresse edebilen immatur T hepler (Th)₀ hücreleri 2 farklı fonksiyonel subtipte ayrılabilir: interlökin-2 ve interferon- γ sekrete eden Th₁ hücreleri ile interlökin-4, interlökin-5 ve interlökin-10 sekrete eden Th₂ hücreleri. Th₂ hücreleri ekstrasellüler patojenlere yanıt olarak B hücrelerini stimüle ederken, Th₁ hücreleri daha çok intrasellüler patojenler tarafından aktive edilir. H.P.'nin noninvaziv bir bakteri olması ve güçlü bir humoral cevap oluşturması nedeniyle Th₂ hücre cevabı ön planda beklenmesine rağmen, H.P.'e spesifik gastrik mukozal T hücreleri genellikle Th₁ fenotipi gösterir. Hayvan deneylerinde Th₁ sitokinlerinin gastrit oluşmasına katkısı bulunurken, Th₂ sitokinlerinin gastrik inflamasyona karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (67).

Özellik	Etki
Flajella	Etkin hareket sağlama
Spiral şekil	Mukus içindeki motilite
Katalaz ve Süperoksit dismutaz	Fagositik vakuolde yaşayabilme (H ₂ O ₂ 'den korunarak)
Üreaz	Gastrik asiditeyi tamponlayarak yaşamını sürdürme
Proteaz ve Lipaz	Gastrik mukusu parçalama ve mukus tabakasının koruyucu etkisini azaltma
Nix A	Üreaz için Nikel uptake'ini sağlama
NAP	Nötrofil aktivasyonunu sağlama
Lewis X, Y	Moleküler taklit
Bab A	Lewis b antijeni adhezini
Vac A	Sitotoksisite
Cag A	Sitotoksin oluşumu ve gastrik inflamasyon
Isı sok proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmünite.

Tablo 2. H.P.'nin virülans faktörleri ve etkileri

3.7. H.P. ENFEKSİYONUNUN KLİNİK SONUÇLARI

H.P. enfeksiyonunun klinik seyri oldukça farklılık gösterir. H.P.'nin gastrik mukozada ilk kez kolonizasyonundan sonra hastaların tümünde akut bir gastrit tablosu gelişir. Bu akut inflamasyondan sonra, kronik inflamatuvar hücrelerin hakim olduğu ve ömür boyu devam eden kronik gastrit tablosu meydana gelir. Bu aşamadan sonra hem mikrobiyal hem de konakçı faktörler tarafından belirlenmek üzere; duodenal veya gastrik ülser, mukozal atrofi, gastrik adenokarsinom veya gastrik lenfoma gibi farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir (Şekil 4). Bu klinik tabloların ortaya çıkmasında gastritin dağılımı ve paterni oldukça etkindir. Şöyle ki, H.P. gastritinin en sık formu olan antral-predominant gastritli hastalarda ön planda duodenal ülser gelişirken, korpus-predominant gastrit ve multifokal atrofisi olan hastalarda daha sıklıkla gastrik ülserler, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik karsinoma gelişir.



Şekil 4. H.P. enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen klinik tablolar.

3.7.1. Akut Gastrit

Diğer tüm kronikleşen bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi, H.P. enfeksiyonuna bağlı kronik gastrit gelişmeden önce de akut bir gastrit tablosunun geliştiği bilinmektedir. Gastrit mide mukozasının diffüz inflamasyonudur. Ani olarak, bilinen bir etkenle ortaya çıkmış ve etkenin uzaklaştırılmasıyla düzeliyor ise akut gastritten bahsedilir ancak, H.P. akut gastritlerde nadiren etken olarak saptanabilmektedir. Kronik tip B gastritlerin % 95 'inden H.P. sorumludur (153). Gastrit oluşabilmesi için gerekli kolonizasyon için en iyi ortam antrum mukozasıdır, buna karşın korpusta da görülebilir. Mukus tabakası içine yerleşme ve tutunma hemen daima bir inflamasyonla birliktedir. Bakterinin virülans faktörleri aracılığıyla oluşan hasar sonucu gelişir. Bu konudaki ilk bilimsel bulgular Morris A ve Nicholson G isimli araştırmacıların kendi üzerlerinde yaptıkları deneysel çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır (68). Adı geçen araştırmacılar, başlangıçta endoskopik biyopsi ile H.P.'ye bağlı gastrite sahip olmadıklarını kanıtladıktan sonra bilinçli olarak H.P. kültürü örneklerini oral olarak almışlardır. Her iki araştırmacıda da bir hafta içinde şiddetli epigastrik ağrı, kusma ve aşırı gaz ile ortaya çıkan akut gastrit tablosu gelişmiş ve yapılan kontrol endoskopik biyopsilerinde akut nötrofilik gastritin varlığı tespit edilmiştir. Araştırmacıların

birinde yapılan intragastrik pH takibinde 8. ve 39. Günler arasında açlık gastrik pH seviyesi 7'inin üzerinde seyretmiş ve bu geçici hipoklorhidri tablosunun akut gastrite bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür. Bu iyi dökümanite 21 edilmiş ilk H.P.'ye bağlı akut gastrit tablosu hakkındaki bilgilerden sonra değişik araştırmacılar tarafından da benzer vaka serileri yayınlanmıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada klasik endoskopi temizliği uygulanmasına rağmen endoskopi ve biyopsi forsepslerinde H.P. dekontaminasyonunun tam olarak sağlanamadığı ve buna bağlı olarak yapılan her 1000 endoskopiden sonra yaklaşık 4 hastada akut H.P. gastritinin geliştiği tespit edilmiştir (69). H.P.'ye bağlı akut gastrit tablosu genellikle 3 ay içerisinde kaybolur. Nadir de olsa akut gastrit evresinde konak savunma mekanizmaları aracılığıyla spontan eradikasyon olasılığı olmasına rağmen çoğu kez akut enfeksiyon kronikleşerek ömür boyu devam eden kronik aktif nonatrofik yüzeysel gastrit tablosu gelişmektedir.

3.7.2. Kronik Nonatrofik Yüzeysel Gastrit

H.P.'nin neden olduğu en sık patolojik tablo çoğu kez semptomsuz olarak seyreden ancak spesifik olarak tedavi edilmedikçe ömür boyu devam eden antrum predominant kronik nonatrofik yüzeysel gastrit tablosudur (vakaların %95-100'ünde).Endoskopik olarak incelendiğinde çoğu vakada patolojik bir lezyon saptanmamakla beraber az sayıda hastada özellikle antrumda kısmi bir hiperemi ve ödem dikkati çekebilir. Endoskopik biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde mukozada nötrofillerle birlikte diffüz bir lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu izlenir. Bu inflamasyonda izlenen akut inflamatuvar hücreler olayın “akut” olmasından çok “aktif” olduğunun bir işaretidir. Bu bulgulara ilave olarak germinal merkezleri olan lenfoid foliküllerin varlığı H.P. enfeksiyonu için karakteristiktir ve inflamasyonun lenfositlerden oluşan bu bölümüne “mucosa associated lymphoid tissue–MALT” adı verilmektedir. H.P. ile enfekte olmayan bireylerde zaman zaman glanduler mukoza ile

muskularis mukoza arasında lenfosit agregatları izlenebilmesine rağmen hemen hiçbir zaman lenfoid foliküller görülmez(70). Ayrıca biyopsi örneklerinin özellikle spesifik boyamalar uygulandığında yüzeysel mukus tabakası ile epitel yüzeyi arasında H.P. kolaylıkla gösterilebilmektedir.

Kronik nonatrofik yüzeysel gastriti bulunan hastalarda normal bireylere oranla, açlık ve yemekle stimüle edilen gastrin seviyesinin %35-45 daha yüksek olduğu, aşırı gastrin salgılanmasının ise hastalarda hiperasiditeye neden olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir(71). Mevcut fizyolojik patolojinin, inflamatuvar yanıtla bağlı olarak geliştiği düşünülmeyle beraber, yine de tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tarif edilen bu klinikopatolojik tablo halen yeryüzünde yaşanan her iki insandan birinde bulunmakta ve büyük bir kısmı semptomsuz olarak hayatlarına devam etmektedirler. Ancak vakaların küçük bir bölümünde halen yeterince aydınlatılamamış nedenlerle iki farklı tablo ortaya çıkabilmektedir. Vakaların %5-15'inde gastrik hipersekresyonla beraber antral predominant gastrit devam etmekte iken duodenal ülser meydana gelebilmektedir, ancak bu tarz bir tablonun gastrik kanser gelişmesi açısından risk taşımadığı düşünülmektedir. Çok daha az bir vaka grubunda ise dekatlarla ifade edilen süre içinde inflamasyonun devam etmesi nedeniyle, zamanla mide glandlarında azalma ile beraber multifokal atrofik gastrit ve sonrasında total gastrik atrofi, bu zeminde intestinal metaplazi ve displazi gelişimi ile beraber sonuçta gastrik ülser, gastrik adenokarsinom ve çok daha nadir olarak gastrik lenfoma ortaya çıkabilmektedir. Bu sürecin hızında kişisel, çevresel, genetik faktörlerin yanı sıra bakteriye ait virulans faktörlerinin de rolü vardır (72).

3.7.3. Kronik Atrofik Gastrit

H.P.'ye bağı kronik nonatrofik yüzeyel gastriti bulunan vakaların her yıl %1-3'ünde kronik inflamasyonun tahribatı nedeniyle gastrik mukozada atrofi gelişmektedir (73). Bu tarz ilerleme sonucunda 3 farklı tip atrofik gastrit meydana gelir: 1-antrum predominant atrofik gastrit; 2-korpus predominant atrofik gastrit (diffüz korporal atrofik gastrit); ve 3-hem antrum hem de korpusu ilgilendiren multifokal atrofik gastrit.

Bu üç farklı tip atrofik gastritin, öncesinde var olan kronik gastritin bulunduğu bölge ile yakından ilişkisi olduğu düşünülmektedir (antral predominant yüzeyel gastrit, eğer ilerleyecekse, sıklıkla antral predominant atrofik gastrite ilerler). Atrofinin ilerlemesiyle beraber, H.P.'nin yerleşebileceği normal yüzeyel epitelyum hücrelerinin yerini intestinal metaplazi almaya başlar ve bu nedenle aktif H.P.'nin varlığı azalmaya başlar. Her ne kadar bu tür hastalarda H.P.'yi histolojik tespit etmek güç olsa da, serolojik olarak yüksek titrede antikorun bulunması ve tedavi sonrası takiplerde seviyesinin düşmesi nedeniyle, az miktarda da olsa canlı H.P.'nin halen gastrik mukozada yaşamaya devam ettiği düşünülmektedir.

Nonatrofik yüzeyel gastritten atrofik gastrite geçişte hangi mekanizmaların rol oynadığı halen tartışmalıdır. En çok suçlanan H.P. enfeksiyonuna karşı gelişen kronik inflamatuvar yanıt olmasına karşın, çevresel faktörlerin de oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. Bu düşüncüyü destekleyen en önemli bulgu belirli coğrafik bölgelerde bulunan hastalarda (Afrika kökenli Amerikalılar, İskandinav ve Asya'da yaşayanlar gibi) daha sık atrofik gastrit görülmesidir.

Kronik yüzeyel gastritten atrofik gastrite geçiş hızı da değişik klinik tablolarda farklılıklar gösterir. Örneğin, duodenal ülseri olan hastalarda hemen hiçbir zaman korpusta atrofik gastrit gelişmemesine rağmen, gastrik ülseri olan, duodenal ülseri

nedeniyle vagotomi uygulanan veya uzun süre PPI kullanan hastalarda daha sık ve hızlı atrofik gastrit gelişmektedir (74). Uzun süreli PPI kullanan H.P. ile enfekte hastalarda mide korpusunda, gastrik adenokarsinom açısından risk oluşturan, atrofik gastrit tablosunun daha sık gelişmesi nedeniyle, bu tarz bir tedaviyi gerektiren hastalarda (şiddetli GERD gibi), tedavi öncesi H.P.'nin test edilerek pozitif ise tedavi edilmesi önerilmektedir, ancak bu konu halen tartışmalıdır (75).

Atrofik gastrit zemininde gelişen intestinal metaplazi ve gastrik displazi, adenokanser gelişmesi açısından risk taşır. Mevcut bulgular şiddetli multifokal atrofik gastriti bulunan vakalarda gastrik kanser gelişme riskinin normal bireylere oranla 90 kat arttığını göstermektedir (76).

3.7.4. Gastrik Ülser

20. yy'ın başlarında stress ve diyet peptik ülser gelişiminden başlıca sorumlu tutulan faktörler olmasına karşın, 1950'li yıllarda dikkatler mide asid salgılanmasına çevrilmiş ve anti-asid tedavi ön plana geçmiştir. Ancak 1980'li yıllarda H.P.'nin keşfi ve NSAID kullanımının ülser gelişimindeki rolü ortaya konunca, gastrik ve duodenal ülser gelişiminde başlıca bu iki etkenin rol oynadığı ortaya çıkmıştır.

Yapılan çalışmalarda duodenal ülseri olan hastaların %90'ının ve gastrik ülseri olan hastaların ise %60-70'inin H.P. ile enfekte olduğunu göstermiştir. Her ne kadar H.P.'nin peptik ülser gelişimine neden olduğu kesin olarak bilinmesine rağmen tüm mekanizmalar halen tam olarak ortaya konamamıştır. H.P. ile enfekte olan bireylerin ancak %3-25'inde hayatlarının herhangi bir döneminde peptik ülser geliştiği hesap edilmiştir (77). Bu bulgudan yola çıkarak peptik ülser gelişiminde konağa ait faktörlerin yanında, enfekte eden H.P. suşunun virulans özelliklerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Konağa ait olan faktörler, özellikle H.P.'ye karşı gelişen inflamatuvar

cevabın şiddetini belirlerken, bu cevabın gelişmesinde belirli H.P. suşlarına ait farklı virulans faktörleri önemli rol oynamaktadır. Bu virulans faktörleri arasında en önemlisinin VacA olduğu düşünülmektedir. VacA genin sekanslarının suşlar arasında farklılık gösterdiği ve belirli genotipik özelliklere sahip olan suşların çok daha sıklıkla peptik ülserle neden olduğu tespit edilmiştir (78). Diğer bir virulans faktörü olan CagA da enflamasyonun ve ülserin ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda, H.P. ile enfekte peptik ülser hastalarının % 100'ünde Cag A (+) iken, sadece gastriti olan hastaların % 60-62'sinde cag A (+) olduğu tespit edilmiştir (79).

Peptik ülser hastalığı ile beraber H.P. enfeksiyonu bulunan hastalarda, enfeksiyonun eradikasyonu ülserin doğal seyrini dramatik bir şekilde etkilemektedir. Gastrik veya duodenal ülser nedeniyle H.P. eradikasyonu yapılan hastalarda 1 yıl içinde ülser tekrarlama riski %10'un altında iken, sadece PPI ile tedavi edilenlerde bu oranın %60-80 civarında olduğu tespit edilmiştir (80).

3.7.5. Non-Ülser Dispepsi

Non-ülser dispepsili hastalarda artmış bir sıklıkta H.P. enfeksiyonun bulunduğu iyi bilinmesine rağmen, eradikasyon tedavisinin bu hasta grubunda dispeptik yakınmaları ortadan kaldırmada ne oranda etkili olduğuna dair halen bir fikir birliği yoktur. Bu konuda yapılmış olan çok sayıda randomize çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda yapılmış çalışmaların incelendiği iki büyük metaanalizde de farklı sonuçlara varılmıştır. ABD'de yapılan bir derleme çalışmasında, H.P. eradikasyonunun non-ülser dispepsili hastalarda semptomlar üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (81). Buna karşın daha sonra yapılan ve daha geniş vaka gruplarının değerlendirilmeye alındığı diğer bir meta-analiz değerlendirmesinde, eradikasyon tedavisinin küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı olarak semptomları geriletmediği sonucuna varılmıştır (82). H.P. pozitif fonksiyonel (non-ülser) dispepsi tanısı

alan hastalar için Maastricht 2-2000 raporunda eradikasyon tedavisinin önerilebilecek bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir, ancak bu konuda tam bir kanaate varmak için daha fazla sayıda yapılacak randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.7.6. Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı

Son 10 yıl içinde gelişmiş olan ülkelerde H.P. prevalansında gözlenen düşmeye peptik ülser sıklığında azalma eşlik etmesine karşın, gastro-özofageal reflü hastalığı (GERH) görülme sıklığında belirgin artış izlenmiştir (83). Bu bulgu H.P. enfeksiyonunun GERH gelişmesini engelleyen koruyucu bir etkisi olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Bu düşünce bazı çalışmalarda doğrulanmasına rağmen (84), geniş çaplı yapılan randomize çalışmalarda H.P. ile GERH arasında bir ilişki tespit edilememiştir (85).

Teorik olarak H.P. enfeksiyonu, PPI'ların asit baskılayıcı etkilerini arttırmakta ve enfeksiyonun eradike edilmesi durumunda GERH'nın daha zor tedavi edilmesine yol açabilmektedir. Ancak böyle bir etkinin klinik etkisi muhtemel olarak oldukça azdır.

Halen özellikle Cag+H.P. suşlarının reflüye karşı koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından reflü yakınmaları olan hastalarda eradike edilmemesinin daha uygun olacağı belirtilmekle beraber, bu hastaların kronik H.P. enfeksiyonu nedeniyle distal gastrik kanser açısından daha yüksek bir risk altında oldukları unutulmamalıdır.

Maastricht 2-2000 raporunda H.P. eradikasyonunun GERD gelişmesine veya mevcut GERD hastalığının şiddet kazanmasına neden olduğu konusundaki düşüncelerin yersiz olduğunun artık bilindiğini ve gerekli hasta gruplarında H.P. eradikasyonunu engellememesi gerektiği bildirilmekte ve uzun dönem asid süpresyon tedavisi ihtiyacı olan hastalarda, H.P.'nin test edilerek tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir.

3.7.7. Gastrik Adenokanser

1994 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından, H.P.'yi tip 1 karsinojen olarak sınıflandırmak için yeterli miktarda epidemiyolojik ve histolojik bulgunun varolduğu bildirilmiştir (86,120). Benzer şekilde Maastricht 2-2000 ve 3-2005 konsensus raporlarında dudoenal ülser ve gastrik kanser gelişme riski açısından H.P.'nin eradike edilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir.

Gastrik kanserli hastalarda gerçek H.P. prevalansını tespit etmek, kanser veya atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi öncü lezyonların varlığında enfeksiyonun ortadan kalkması nedeniyle oldukça güçtür. 12 farklı çalışmanın bir arada değerlendirildiği bir meta-analizde, 1228 gastrik non-kardiya kanseri olan hastada H.P. bulunma olasılığının 5-9 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı değerlendirmede H.P. varlığının kardiya kanserleri gelişmesine katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır (87). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, Uemura ve ark.'ları H.P. ve gastrik kanser birlikteliğini doğrulamışlardır (88). Yaptıkları çalışmada, 1526 enfekte olan ve olmayan hastayı ortalama 7-8 yıl takip etmişler ve bu süre sonunda enfekte bireylerin %2.9'unda gastrik kanser geliştiği ancak enfekte olmayan hiçbir hastada bu malignitenin gelişmediğini tespit etmişlerdir. Gastrik kanser gelişme riskinin, duodenal ülserli hastalar hariç, diğer tüm hasta alt gruplarında (gastrik ülser, hiperplastik polip ve non-ülser dispepsili hastalarda) arttığını görmüşlerdir.

İntestinal tip gastrik kanser gelişmesinde, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi iyi bilinen öncü lezyonlardır. Japonya'da yapılan bir çalışmada, atrofik gastrit görülme sıklığını 20 yaşından önce %9.4'den, 60 yaş ve üzerinde %70'in üzerine çıktığını ve bu sıklıkta H.P. varlığının önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (89). Genel olarak H.P. ile enfekte bireylerde atrofik gastrit sıklığı %82.9 iken, enfekte olmayan bireylerde %9.8 olarak bulunmuştur. İntestinal metaplazi ise enfekte bireylerde %43.1 oranında

bulunurken, enfekte olmayan bireylerde sadece %6.2 oranında tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişiminin yaşlanmadan ziyade H.P.'nin varlığına bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür. Ancak enfeksiyonun gastik atrofi ve intestinal metaplazi gelişimine nasıl katkıda bulunduğu konusunda bilgiler sınırlıdır ve eradikasyon tedavisi sonrasında, bu lezyonların gerileyip gerilemeyeceği konusunda yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir, ancak genel olarak eradikasyonun kısmen de olsa bu lezyonları geriletebileceğine inanılmaktadır.

H.P.'nin moleküler düzeyde gastrik epitelde meydana getirdiği değişiklikler oldukça komplekstir ve bakteriye ve konağa ait birçok faktör rol oynar. Yapılan çalışmalarda, gastrik epitelde proliferasyon/apoptozis dengesinin, meydana gelen H.P. enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen genetik değişiklikler ve farklı gen ekspresyonları nedeniyle bozulduğu ve genel olarak hücresel döngü hızında artmanın gastrik adenokanser gelişmesinde esas etken olduğu fikrine varılmıştır.

Yine yakın zamanda üzerinde durulan diğer önemli bir konu, H.P. enfeksiyonu nedeniyle gastrik epitelde meydana gelen şiddetli COX-2 ekspresyonudur. Wambura ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 160 non-ülser dispepsili ve gastrik kanserli hastada COX-2 ekspresyonu ile beraber gastrik proliferasyon ve apoptozis indekslerini incelemişlerdir (90). Bu çalışmada, non-ülser dispepsisi olan hastalarda gastrik COX-2 ekspresyonunun H.P. ile enfekte olan vakalarda olmayanlara göre belirgin olarak daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca, gastrik kanseri olan bireylerde COX-2 ekspresyonu, H.P. ile enfekte olsun veya olmasın tüm non-ülser dispepsili vakalardan çok daha belirgin olarak ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada COX-2 ekspresyonu ile apoptotik/proliferatif indeks arasında negatif bir korelasyonun olduğu görülmüştür, bu bulgu COX-2 ekspresyonunun gastrik mukozada epitel hücre kinetiğinde bozulmaya neden olduğu sonucunu doğurmuştur. Birçok yeni yapılan

çalışmada da yukarıdaki çalışmaya benzer sonuçlara ulaşılması nedeniyle, yakın zamanda gastrik kanser gelişimi açısından yüksek riskli olan bireylerde COX-2 inhibitörleri ile tedavi üzerinde durulmaktadır.

Gastrik kanser gelişmesinde diğer bir konu, H.P. enfeksiyonuna bağlı olarak gastrik mukozada meydana gelen reaktif oksijen radikalleri nedeniyle, gastrik epitelyal DNA'da irreversibl hasar meydana gelmesidir. En şiddetli oksidatif stresin VacA (+) suşlarda meydana gelmesi ve gastrik kanserlerle bu suşun ön planda birarada olması bu bulguyu desteklemektedir.

3.7.8. Gastrik Lenfoma

Midenin primer Non-Hodgkin lenfoması (NHL) nadir görülen bir hastalıktır ve tüm mide tümörlerinin yaklaşık %3-6'nı oluşturmaktadır. Bu tümör sıklıkla 50 yaş üzerinde, özellikle 70'li yaşlarda, epigastrik ağrı, dispepsi, bulantı ve kusma gibi nonspesifik semptomlar ile ortaya çıkmaktadır.

Normal gastrik mukozada organize lenfoid doku bulunmaması nedeniyle primer gastrik NHL gelişebilmesi için öncelikle mide mukozası içinde, bir uyarı sonrası mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) olarak adlandırılan organize bir lenfoid dokunun gelişmesi gereklidir. Sonrasında aynı uyarının devam etmesi durumunda, malign transformasyona uğrayan MALT dokusundan NHL gelişimi meydana gelir. Günümüzde varolan bilgiler ışığında, bu tetik mekanizmasının H.P. olduğu bilinmektedir.

İn-vitro olarak yapılan deneysel çalışmalarda, MALT gelişiminin erken dönemlerinde, genetik olarak değişmiş lenfoid hücrelerin tamamen otonom olarak çoğalmadığı, gelişimin kısmen H.P. ile ilişkili proteinler ve T lenfositlere bağlı olarak

yürütüldüğü gösterilmiştir. Bu bulgu midenin primer low grade, B hücreli MALT lenfomasında H.P. eradikasyonunu ilk seçilecek tedavi yöntemi haline getirmiştir (91).

Bu tür malignitelerde hangi tür tedavinin uygulanacağına karar vermeden önce mutlaka tümörün grade'inin iyice tespit edilmesi, tümörün yayılım paterni ve derinliğinin belirlenmesi ve nodal bir lenfomanın dışlanmış olması gerekmektedir. Bu değerlendirmelerden sonra H.P. pozitif gastrik primer low grade, B hücreli MALT lenfoma tanısı alan hastaların tümünde eradikasyon tedavi verilmeli ve sonuçlar yakından takip edilmelidir. Yapılan çalışmalarda eğer tümör mukoza ve submukozada sınırlı ise (EI1) vakaların %70-90'ında komplet remisyon gözlenmiştir, ancak daha ilerlemiş vakalarda (EI2) bu oran belirgin olarak daha düşüktür. Bu nedenle stage II-IV arası olan low-grade MALT lenfomalı hastalarda esas tedavi kemoterapi veya cerrahidir, ancak bu tedavilere ilave olarak H.P. eradikasyon tedavisi yine de önerilmektedir.

High-grade lenfoması olan hastalarda da cerrahi veya kemoterapiden önce H.P. eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Bu öneri, high-grade lenfomada kısmen low-grade lenfoma komponentlerinin de olduğunun gösterilmesi ve eradikasyon tedavisine bu komponentlerin cevap vermesi nedeniyle oluşturulmuştur. Ayrıca, az sayıda hasta üzerinde yapılan birkaç çalışmada, primer high-grade B hücreli lenfomalı hastaların çoğunun tanı esnasında stage (EI1) döneminde olduğu ve bu dönemde yapılacak H.P. eradikasyon tedavisinin %50 vakada başarılı olabileceği gösterilmiştir, ancak daha uzun süreli takip edilmiş geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır (92).

3.7.9. H.P.'ye Bağlı Olarak Geliştiği Düşünülen Ekstraintestinal Hastalıklar

Yapılan değişik çalışmalarda birtakım ekstraintestinal hastalıklarda H.P. görülme sıklığının, diğer bireylere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Tablo 3) (93).

Ancak bu çalışmaların çoğunun az sayıda hasta üzerinde yapılan kontrolsüz çalışmalar veya vaka serileri olması nedeniyle kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurmak zordur.

-
- Demir eksikliği anemisi
 - Koroner arter hastalığı
 - Serebrovasküler hastalıklar
 - Migren
 - Gebeliğe bağlı kusma
 - Otoimmün trombositopenik purpura
 - Ani çocuk ölümü
 - Gelişme geriliği
 - Acne rosacea
 - Kronik ürtiker
-

Tablo 3. H.P.'nin etyolojisinde rol oynadığı ileri sürülen hastalıklar

3.8. TEŞHİSE YÖNELİK TESTLER

H.P. enfeksiyonunun varlığını tespit edebilmek amacıyla çok sayıda farklı noninvaziv (üre nefes testleri, gayta H.P. antijen tayini ve serolojik testler) ve invaziv tanı yöntemleri (hızlı üreaz testleri, histolojik inceleme ve kültür) geliştirilmiştir. Bu tanı yöntemleri arasında, uygun testin seçiminde hastanın klinik durumunun (aktif kanamasının olup olmaması gibi) ve hastalığın hangi döneminde olduğunun (tedavi öncesi veya sonrası, intestinal metaplazi varlığı gibi) gözönünde bulundurulması gereklidir. Kullanılacak her bir testin kendine özgü spesifite ve sensivitesi bulunmaktadır.

Yakın zamanda ülkemizde yapılan bazı çalışmalara göre invaziv ve non-invaziv testlerin spesifitesi ve sensivitesi Tablo 4'de gösterilmiştir (94,95).

Test	Spesifite (%)	Sensivite (%)
Histoloji	100	86
Kültür	63	100
Hızlı üreaz testi	89	98
Ürü nefes testi	88	100
Seroloji	58	73
Gayta H.P. antijen Testi (H.P.SA)	94	95

Tablo 4. H.P. tanısında kullanılmakta olan invaziv ve non-invaziv testlerin spesifitesi ve sensivitesi

3.8.1. Üreaz Testleri

H.P.'nin güçlü bir üreaz üreticisi olduğunun belirlenmesinden sonra bu enzimin bakterinin tanısında bir marker olarak kullanılabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Bu bulgudan yola çıkarak günümüzde en sık kullanılan testler olan üre nefes testleri ve hızlı üreaz testleri ortaya çıkmıştır.

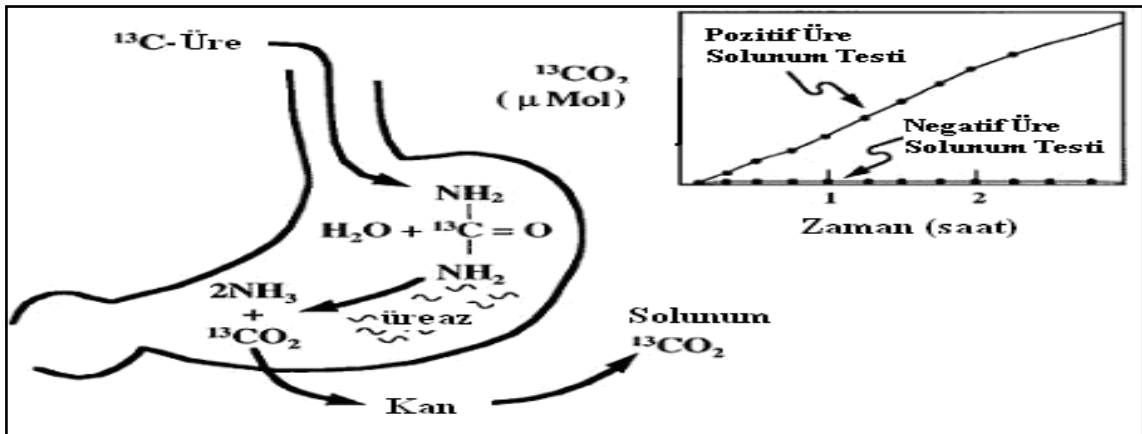
3.8.1.1. Üreaz Enziminin Fizyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

Mobley ve ark.'larının yaptıkları çalışmada H.P.'nin protein yapısının %10'unun üreaz enzimi tarafından oluşturulduğunu tespit etmişlerdir(96). Aynı araştırmacılar üreaz enziminin optimum 45 °C'de aktif olduğunu ve asit ortamda hızla denatüre olarak pH 4.5'dan daha asit ortamlarda inaktif olduğunu tespit etmişlerdir. Ağız florasında bulunan bakterilerin üreaz sentez etme yetenekleri olmasına rağmen, tükürük ile yutulan enzimin midenin asidik ortamında hızla denatüre olması nedeniyle, üreaz testlerini olumsuz etkilemesi pek mümkün değildir. Benzer şekilde H.P. tarafından üretilen üreaz enziminin gastrik lümene geçmesi durumunda hızla denatüre olmaktadır. Bu nedenle aktif üreaz sadece H.P.'nin yerleştiği ve nötral pH'a sahip olan mide mukus tabakasının altında bulunur. Bu bölgede bulunan H.P.'ye ait üreaz enzimin tespit edilebilmesi amacıyla, noninvaziv bir yöntem olan üre nefes testleri ile endoskopik biyopsi

örneklerinde üreaz varlığını tespiti yönelik olarak geliştirilen hızlı üreaz testleri günümüzde en sık kullanılan tanı yöntemleridir.

3.8.1.2. Üre Nefes Testleri

Üre nefes testleri H.P. varlığını göstermekte kullanılan noninvaziv bir testtir. H.P. içerdiği yüksek miktarda üreaz aktivitesi nedeniyle ortamda bulunan üreyi CO_2 ve amonyak'a çevirir (Şekil 5). Bu bilgiden yola çıkarak, değişik radyoaktif maddelerle işaretlenmiş ürenin oral verilmesi ile ortaya çıkacak olan işaretli CO_2 'in solunum havasında tespitine dayanan farklı üre nefes testleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu testlerden radyoaktif bir izotop olan ^{14}C ile işaretlenmiş üre kullanılarak yapılan testte kullanılmakta olan izotopun radyoaktivitesi çok düşük olmasına rağmen özellikle çocuklarda, gebe kadınlarda ve prodüktif çağda olan kadınlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. ^{13}C ile işaretlenmiş üre kullanılarak yapılan testte ise kullanılan izotopun stabil ve nonradyoaktif olması nedeniyle tüm hasta gruplarında güvenle kullanılabileceği düşünülmektedir(97).



Şekil 5. Üre nefes testi.

^{13}C -işaretli üre nefes testinin H.P. teşhisinde son derece güvenilir kalitatif bir test olduğu bir çok çalışmada doğrulanmıştır (sensivitesi %88, spesifitesi %100). Ancak testin güvenilirliğini etkileyebilecek birçok faktör bulunmaktadır.

Substrat ve Substrat Hidrolizi

Üreaz aktivitesi memeli dokularında bulunmamasına rağmen bakteriler arasında yaygın olarak bulunmaktadır. Oral florayı oluşturan bakteriler arasında da çok sayıda üreaz aktivitesi taşıyan bakteriler bulunmaktadır. Bu nedenle oral alınan ürenin oral bakteriler tarafından parçalanması yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu sorunu aşmak için tablet veya midede açılan kapsül formunda üre kullanılarak testin uygulanması düşünülmüş, ancak tablet veya kapsülün mide içinde dissolüsyonu ve dağılımı farklı olabileceğinden tercih edilmemiştir. Bu sorunu aşmak için diğer bir yöntem, test öncesi ağız temizliğinin yapılmasıdır. Ancak günümüzde kullanılan ticari kitlerde, böyle bir ön hazırlığa gerek olmadığı ve testin uygulanma süresinden önce oral hidrolize bağlı CO₂'in ortamdan uzaklaştığı gösterilmiştir.

H.P. dışı bakterilerin üreaz aktivitesi nötral veya üzeri pH değerlerinde mevcuttur, ancak H.P.'nin üreaz aktivitesi pH değerinden etkilenmektedir. Bu nedenle test meal olarak kullanılan sitrik asit ortam pH'ını düşürerek H.P. dışı bakterilerin üreaz aktivitesini engelleyerek yanlış pozitiflik olasılığını ortadan kaldırmaktadır.

Kullanılan substrat miktarının doğru sonuç elde edilmesinde çok önemli olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen erişkinlerde 75 mg ¹³C ile işaretlenmiş ürenin en uygun miktar olduğu düşünülmektedir.

Solunum Örneklerinin Alınması

Analizin yapılacağı cihazın özelliklerine bağlı olarak farklı şekillerde solunum örnekleri alınmaktadır. Eğer analizde mass spektrofotometre kullanılacak ise, kan alma tüplerine benzer şekilde cam veya plastik kapaklı tüpler içine alınması uygundur. Eğer analizde infrared yöntemi uygulanacak ise, 150-400 ml hacimli CO₂ geçirmeyen balon benzeri torbalar içinde solunum örnekleri gönderilmelidir.

¹³CO₂'in Tespiti

¹³C-işaretli ürenin hidrolizi sonucunda ortaya çıkan ¹³CO₂ belirli bir süre sonunda (test meal alındıktan 20-40 dakika sonra) optimal olarak solunum havasında tespit edilebilmektedir. Bu amaçla standart olarak mass spektrometri cihazı kullanılmakla beraber yeni geliştirilen bir yöntem olan infrared spektrometri cihazı da kullanılabilir. Bu yöntemler ile solunum havasındaki ¹³CO₂/¹²CO₂ oranı değerlendirilmektedir.

Test Yemekleri

Test esnasında kullanılan ¹³C-işaretli ürenin mide içinde kalış süresini uzatmak ve tüm mide mukozasına yayılmasını sağlamak amacıyla değişik test yemekleri kullanılmıştır. Bunların arasında sitrik asit solusyonlarının diğerlerine üstün olduğu görülmüştür. Sitrik asit solusyonları diğer test yemeklerine göre çok daha erken dönemde ve daha fazla miktarda üreaz aktivitesinde artmaya neden olmaktadır. Bu amaçla günümüzde kullanılan standart kitlerde ¹³C-işaretli üre verilmeden hemen önce hastalara 200 cc portakal suyu içirilmektedir.

¹³C-işaretli Üre Nefes Test Sonuçlarını Etkileyen Durumlar

Hastanın yakın zamanda antibiyotik, bizmut bileşikleri veya PPI kullanması H.P. seviyesini düşürerek yanlış negatif sonuçların alınmasına neden olabilir. Bu nedenle, genel olarak kabul edilen testin uygulanmasından önceki 1 ay içinde antibiyotik ve bizmut bileşiklerinin, 2 hafta içinde ise PPI'ların kullanılmaması önerilmektedir. Herhangi bir dönemde alınacak pozitif sonuç H.P. varlığını güvenilir bir şekilde kanıtlamasına rağmen, eradikasyonun kanıtlanması amacıyla kullanılacağı zaman tedavi sonrası en az 4 hafta beklenmesi gerektiği düşünülmektedir. H₂-reseptör blokerleri, bakteriyel yükü azaltmadığından dolayı testin duyarlılığını etkilemeyeceğinden, eğer

tedavi sonrası asit süpresyonu gerekiyorsa bu 4 haftalık dönemde seçilecek tedavi yöntemidir.

3.8.1.3. Hızlı Üreaz Testleri

Gastrik mukus tabakası içindeki üreaz enzimini tespit etmeye yönelik diğer bir test, gastrik biyopsi örneklerinin kullanıldığı hızlı üreaz testleridir. İnvaziv bir test olmasına karşın, patolojik incelemeye gerek olmaması nedeniyle son derece ucuz olması ve spesifitesinin %89 sensitivitesinin %98’le patolojik incelemeye yakın sonuçlar vermesi, sadece H.P. tespit edilmesi gereken durumlarda seçilecek tanı yöntemi olmasına yol açmıştır. Ancak bu yöntemin de duyarlılığını etkileyebilen bir çok faktör mevcuttur (98).

Hızlı Üreaz Testinin Duyarlılığını Etkileyebilen Faktörler

Eğer hastada aşırı tükürük salgılanması varsa, ya da mide içerisine alkali safra reflüsü oluyorsa, bu alınacak gastrik biyopsi örneklerinin yüzeyindeki pH’ın >6 olmasına neden olur, bu durum ise bazı hızlı üreaz testlerinde zayıf bir pozitif reaksiyona neden olabilir. Benzer şekilde, uzun süreli PPI kullanan bazı hastalarda gastrik mukozada üreaz enzimi üreten bazı bakterilerin (Klebsilla, Proteus mirabilis gibi) kolonize olması da hızlı üreaz testlerinde geç dönemde yanlış pozitif reaksiyona neden olabilmektedir.

Tersine, aklorhidrinin varlığı durumunda yanlış negatif hızlı üreaz test sonuçları ile karşılaşılabilir. Bu durumun, intralüminal yüksek pH değerleri nedeniyle H.P.’nin kendi üreaz enzimi tarafından haraplanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, test öncesi en az 2 hafta PPI kullanımının bırakılması önerilmektedir. Benzer şekilde, hastaların çoğunda enfeksiyonun mukozayı yama tarzında tutması ve

biyopsi alınan bölgede intestinal metaplazinin bulunması da testin duyarlılığını azaltabilmektedir.

3.8.2. Gaytada H.P. Antijen Tayin Testleri

H.P.'yi noninvaziv bir yöntemle tespit edebilmek amacıyla yapılan çalışmalarda, H.P. antijenlerini gaytada tespit etme fikri ortaya çıkmıştır. Bu tarz testlerde poliklonal anti-H.P. antikorları kullanılmaktadır. Dilüe edilmiş gayta örnekleri peroksidaz ile konjuge edilmiş poliklonal antikorlar ile karıştırılarak 1 saat kadar oda ısısında bekletilir ve sonrasında bağlanmayan materyel için yıkama işlemi uygulanır. Bu işlemden sonra, renk reaksiyonu verecek olan bir substrat sıvıya eklenerek 10 dakika daha beklenir, ortamda bağlı H.P. antijeni olması durumunda bir renk reaksiyonu meydana gelir. Son olarak bir stop solusyonu eklenerek, sonuçlar spektrofotometrik olarak okunur. Üretici firma tarafından belirlenen değerlere uygun olarak sonuç; pozitif, negatif veya şüpheli olarak raporlanır (99).

Hastadan alınacak gayta örneklerinin 2-8 °C'de 3 gün ve -20 °C'de süresiz olarak test yapılınca dek saklanabileceğinden, özellikle araştırma amaçlı olarak geniş hasta grupları üzerinde yapılacak çalışmalarda bir avantaj sağlayabilir.

Böyle bir testin devam etmekte olan aktif enfeksiyonu tespit etmenin yanında tedavi sonrası erken dönemde başarıyı tespit etmekte de yeri vardır. Yapılan çalışmalarda, testin sensitivitesi %94, spesifitesi %95 olarak tespit edilmiştir (100). Van't Hoff ve ark.'ı tarafından yapılan bir çalışmada, tedavi sonrası eradike olan hastaların büyük bir bölümünde, 5. günden sonra gaytada H.P. antijen testinin negatifleştiğini tespit edilmiştir.

3.8.3. Serolojik Testler

H.P. tanısında en çok kullanılan yöntemlerin başında serolojik testler gelmektedir. Testin non-invaziv olması, öncesinde herhangi bir hasta hazırlığının gerekmemesi ve hazır kitler sayesinde laboratuvar dışında da uygulanabilmesi tercih sebebidir. Ancak bu testin uygulanmasına karar verileceği zaman testin uygulandığı toplumdaki H.P. prevalansı ile testin spesifite ve sensitivitesi gözönünde bulundurulmalıdır (101).

3.8.3.1. H.P.'ye Karşı Gelişen Normal İmmün Cevap

Akut H.P. enfeksiyonu esnasında gelişen immün cevap hakkındaki bilgiler son derece azdır. Laboratuvar çalışanları gibi ilk defa enfeksiyonu aldığı düşünülen insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, akut H.P. enfeksiyonundaki immün cevabın diğer akut bakteriyel enfeksiyonlardakine benzer şekilde meydana geldiği görülmüştür; 14. günden itibaren Anti-H.P. IgM antikorları kanda belirmeye başlarken, 21. günden itibaren Anti-H.P. IgG antikorları ortaya çıkar. Anti-H.P. IgM antikorlarının seviyesi 3. aya kadar tedricen azalarak tespit edilemeyecek seviyelere düşerken, bu süreden sonra sadece Anti-H.P. IgG antikorları kanda tespit edilebilir. Anti-H.P. IgA cevabı ise hastadan hastaya değişmekle beraber vakaların %80'inde serumda ve vücut salgılarında tespit edilebilmektedir.

3.8.3.2. Testler

H.P.'nin keşfinden çok kısa süre sonra kanda mevcut olan Anti-H.P. IgG antikorlarının tespitine yönelik olarak çok sayıda farklı test ortaya çıkmıştır. Genel olarak yakın zamanda kullanılmakta olan ELISA yöntemi ile %90-95 spesifite ve sensitivite ile H.P. varlığı tespit edilebilmesine rağmen, ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda birbirinden oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir. Telaku S ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serolojinin sensitivitesi %56.8, spesifitesi %33 olarak

bulunmasına rağmen (102), Aksoy DY ve ark.'ı tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise serolojinin sensitivitesi %58, spesifitesi %73 olarak bulunmuştur (94). Bu iki çalışmadan da anlaşılabacağı üzere ülkemizde seroloji testleri azımsanamayacak oranda H.P. pozitifliğini saptamada eksik kalmaktadır ve yanlış pozitiflik verebilmektedir.

Sensivite ve spesifitedeki bu düşüklüğün yanı sıra, eradike edilen hastalarda antikor seviyesinin 6-9 ay kadar yüksek olarak devam etmesi testin sonuçlarının yorumlanmasında problemlere yol açmaktadır, bu nedenle bu testin sadece tedavi planlanmakta olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmektedir. Cutler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tedavi sonrası 6-9 ay içinde serum IgG seviyesinde %50'den fazla bir azalmanın eradikasyonu %100 spesifite ve %98 sensitivite ile tespit edebileceği gösterilmiştir (103).

3.8.4. Histolojik İnceleme

H.P.'nin histopatolojik olarak teşhisi günümüzde en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Bu yöntem ile, tipik morfolojik ve boyanma özellikleri sayesinde H.P.'yi kolayca tanıma olanağı sağlanırken, aynı zamanda mevcut gastritin paterni ve buna eşlik edebilecek premalign değişiklikler veya malign lezyonları da tanımak mümkün olabilmektedir (104).

H.P.'yi tespit edebilmek amacıyla çok sayıda farklı boyama metodları geliştirilmiştir. Bu boyalar içinde rutin Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyası dışında, çok daha spesifik boyalar olan modifiye Giemsa, Warthin-Starry, Gimenez, Genta ve immunohistokimyasal H.P. antikor boyaları sayılabilir. Bu boyalar içinde immunohistokimyasal boyama metodu, oldukça yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle, histolojik incelemelerde "gold standard" haline gelmiştir.

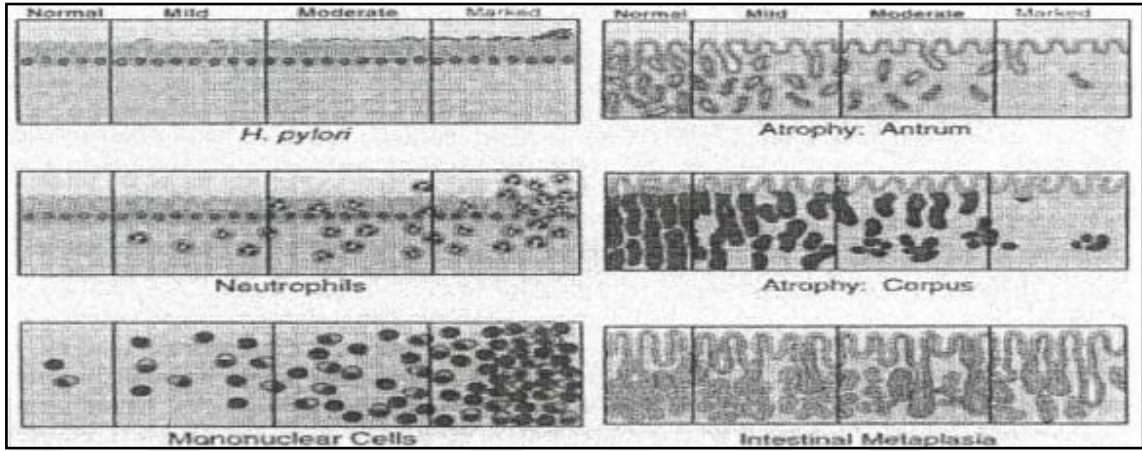
Bütün bu geliştirilen boyama yöntemlerine rağmen, H.P.'nin histopatolojik olarak tespitinde ve mevcut gastrit ve ona eşlik edebilecek premalign ve malign lezyonların tanınmasında ve raporlanmasında patologlar arasında belirgin farklılıklar görülebilmektedir. Bu yüzden ilki 1990 yılında ortaya konan ve 1994 yılında revize edilen gastritin ve buna eşlik eden lezyonların sınıflandırılması ve derecelendirilmesine yönelik olarak “the updated Sydney System (Güncelleştirilmiş Sydney Sistemi)” olarak bilinen bir sistem geliştirilmiştir (106). Bu sisteme göre, midedeki patolojik tablonun çeşidi ve dağılımını tam olarak tespit edebilmek amacıyla; pilora 2-3 cm mesafede olmak üzere hem küçük kurvatura hem de büyük kurvaturadan birer biyopsi, kardiyanın 8 cm aşağısında hem küçük kurvatura hem de büyük kurvaturadan birer biyopsi ve son olarak insisura angularisten 1 biyopsi olmak üzere her incelemede toplam 5 biyopsi örneğinin alınması önerilmektedir (Şekil 6).



Şekil 6. Endoskopik biyopsi için önerilen bölgeler.

Alınan biyopsi örneklerinin, laboratuvarın teknik kapasitesi ve tercihi doğrultusunda, standard Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyası dışında spesifik boyalarla boyanması ve buna ilave olarak intestinal metaplazinin değerlendirilebilmesi amacıyla Alcian-blue/periodic acid Schiff boyası ile boyanması önerilmektedir. Bu boyamalar sonrasında, antrum ve korpus için ayrı ayrı değerlendirilmek üzere; H.P. yoğunluğu, nötrofilik infiltrasyon, mononükleer infiltrasyon, atrofi ve intestinal

metaplazinin yok, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere derecelendirilmesine olanak sağlayan bir vizüel analog skala geliştirilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Güncelleştirilmiş Sydney Sisteminde kullanılan vizüel analog skala

Bu değerlendirmelerden sonra muhtemel etyolojik ajan (H.P.,NSAID vs), kronik gastritin paterni (antral predominant, korpus predominant veya indetermine), atrofi ve intestinal metaplazinin paterninin (multifokal veya diffüz) ayrı ayrı belirtilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir.

3.8.5. H.P. Kültürü Ve Antibiyotik Rezistans Testleri

H.P. teşhisinde kültürün gold standart olmasına karşın, bu testi uygulayabilecek laboratuvar sayısının son derece az olması, işlemin pahalı ve zaman alıcı olması nedeniyle günümüzde sadece araştırma amacıyla kullanılmaktadır (107). Ancak standart tedaviye dirençli hastalarda duyarlılık testlerinin uygulanması zorunluluğu ortaya çıktıkça gelecekte çok daha sık başvurulacak bir yöntem olacağı düşünülmektedir.(108).

3.9. H.P. ENFEKİYONUNUN TEDAVİSİ

H.P.'nin ilk keşfedildiği 1982 yılından itibaren giderek artan sayıda yapılan tedavi çalışmalarında görülmüştür ki, bakteriye ve konağa ait faktörler, bakterinin yerleşim bölgesi, kullanılan ilaçların mide ortamında stabilliğini yitirmesi veya mukus tabakası altında yerleşen bakteriye yeterince ulaşamamaları gibi çok sayıda olumsuz faktöre

bağlı olarak, eradikasyon oranları, uygulanan topluma göre değişmek üzere, genellikle istenen seviyelere ulaşamamaktadır. Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla yapılan klinik çalışmalarda çok sayıda değişik antibiyotikler ve yardımcı ilaçlar tek tek veya değişik kombinasyonlar şeklinde denenmiştir. Mevcut bilimsel bulguların bir araya getirilerek değerlendirilmesi amacıyla 1994 yılında yapılan “The National Institutes of Health Consensus Development Conferance” da H.P. enfeksiyonuna yönelik olarak ilk kez geliştirilmiş bir ulusal tedavi kılavuzu önerilmiştir. Bu klavuz 1997 yılında güncellenmiş, en son olarak 1998 yılında “Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology” tarafından güncellenerek Amerika’ya yönelik bir tedavi kılavuzu olarak yayınlanmıştır (109). Benzer şekilde 1996 yılında Hollanda’nın Maastricht kentinde “European Helicobacter Pylori Study Group” tarafından düzenlenen konsensus toplantısında, Avrupa’nın birçok ülkesinden katılan konusunda deneyimli araştırmacılar tarafından bir tedavi ve takip klavuzu hazırlanmıştır (110). Her iki raporda da H.P.’nin yeterli eradikasyonunun sağlanabilmesi için mutlaka kombinasyon tedavi rejimlerinin uygulanması gerektiği vurgulanmıştır.

İlk Maastricht raporuna istinaden tedavi endikasyonları ve bunun hangi yolla gerçekleştirileceği konusunda özellikle ilk basamak sağlık hizmetlerinde yaşanan karışıklıklar nedeniyle ve H.P. hakkındaki bilgilerde meydana gelen önemli ilerlemeler nedeniyle konsensus toplantısı 2000 yılında tekrar edilmiş ve gerek ilk basamak sağlık hizmetlerinde gerekse gastroenteroloji uzmanlık düzeyinde olmak üzere bütün klinik uygulamalara uyarlanabilecek pratik bir takip ve tedavi klavuzu olan “Maastrich 2-2000 Konsensus Raporu” ortaya çıkarılmıştır (111). Halen Avrupa’da ve diğer bir çok ülkede en çok kabul gören bu raporda belirtilen ifade ve öneriler, kendilerini destekleyen verilerin bilimsel kanıt güçlerine göre 5 farklı seviyede değerlendirilmiştir; i. iyi tasarlanmış ve gerekli kontrol gruplarına yer verilerek yapılmış çalışmalardan elde

edilen kanıtlar, *ii.* iyi tasarlanmış, kohort veya vaka kontrollü çalışmalardan elde edilmiş ancak bir bakıma kusurlu veya dolaylı olarak ikna edici kanıtlar, *iii.* vaka çalışmaları, tasarlanmasında ciddi kusuru olan veya yalnızca indirekt olarak izlenim uyandıran kanıtlar, *iv.* klinik deneyimler, ve *v.* görüş belirlemek açısından yetersiz kanıtlar. Ayrıca mevcut önerilerin değeri *i.* şiddetle önerilir, *ii.* önerilebilir ve *iii.* kuşkulu olarak 3 farklı düzeyde ifade edilmiştir. H.P. ile enfekte bireylerin büyük bir kısmının dispeptik yakınmaları nedeniyle öncelikle ilk basamak hekimleri tarafından değerlendirilerek tedavi edileceği ve bu hekimlerin endoskopi gibi ileri inceleme yöntemlerine sahip olamayacakları göz önünde bulundurularak, takip ve tedavi yaklaşımları ilk basamak hekimleri ve gastroenteroloji uzmanları için ayrı ayrı tanımlanmıştır.

Daha sonra tekrar düzenlenen Avrupa Helicobacter Çalışma Grubunun Maastricht 3-2005 Uzlaş Raporu'na göre H.P. pozitifliği saptanan komplikasyonlu ya da komplikasyonsuz peptik ülser, MALT Lenfoma, atrofik gastrit, gastrik kanser sonrası durumlarda, ailede 1. derece akrabalarda gastrik kanser öyküsü olanlarda ve klinisyeni tarafından bilgilendirildikten sonra hastaların eradike olma isteği durumlarında H.pylorinin eradikasyonu önerilmektedir. Ayrıca immün trombositopenik purpura (ITP), demir eksikliği anemisi ve uzun dönem NSAII kullanımı olan H.P. pozitifliği saptananan olgularda da eradikasyon önerilmektedir. Yine son uzlaş raporuna göre H.P. eradikasyonun gastrik adenokanser gelişme riskini azalttığı ifade edilmiştir, bu nedenle tedaviye prekanseröz lezyonların gelişiminden önce başlamanın uygun olacağı ifade edilmiştir (154,155).

3.9.1. H.P. Tedavi Klavuzlarında Yer Alan Antibiyotikler

H.P. enfeksiyonunun tedavisinde antibiyotikler mide asiditesi nedeniyle her zaman beklenen etkiyi gösterememektedir. Bu nedenle tedaviye proton pompa inhibitörleri (PPI) veya ranitidin bismut sitrat gibi asiditeyi azaltacak ajanların

eklenmesi gerekmektedir. PPI 'lar benzimidazol türevi ilaçlar olup yarı ömürleri bir iki saat civarında olmasına rağmen parietal hücrelerde yeni proton pompa sentezini gerektirdikleri için etkileri çok daha uzun süren ilaçlardır (156,157). Lipofilik oldukları için parietal hücre membranını rahatlıkla geçeler ve asidik parietal hücre kanaliküllerine girerler. Asidik olan bu ortamda protonlanan ilaç aktif form haline geçer ve asidik parietal hücre kanaliküllerine girerler. Asidik olan bu ortamda protonlanan ilaç aktif form haline geçer ve H/K ATP az enzimi ile kovalen bir bağ oluşturarak asit salgısını geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. PPI'ların H.P. tedavisinde asit sekresyonunu azaltıcı etkilerinin yanı sıra antimikrobiyal etkileri de mevcuttur. Bu etkinin temeli henüz tam anlaşılamamış olsa da görüşler bakterinin üreaz enzimini inhibe etmesinden dolayı bakteri üzerinde antimikrobiyal etki doğurduğu savını desteklemektedir, ancak bu antimikrobiyal etki bakteriyi sadece suprese etmekte tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Bu nedenle PPI kullanan hastalarda zaman zaman tanıda yanlış negatif sonuçlar oluşmaktadır (158). Bütün bu bilgiler değerlendirildiğinde kombinasyon tedavileri gündeme gelmektedir. Kombinasyon tedavilerinde bir veya iki tane antimikrobiyal ajanın olması tedavi ihtimalini yükseltmekte ve bakterinin ilaca karşı direnç geliştirmesini de büyük ölçüde engellemektedir. Antibiyotik tedavisi kesildikten sonra toplam 2 aya varan hatta eradikasyon sağlanamayan olgularda daha uzun süreli PPI tedavisi öneren yayınlar bulunmaktadır (159). Kombinasyon tedavilerinde kullanılan başlıca antibiyotikler amoksisilin, klaritromisin, metranidazol, tetrasiklidir. Maaschicht 2-2000 ve 3-2005 Uzlaş Raporu'na göre öncelikle önerilen birinci sıra tedavide proton pompa inhibitörleri (PPI) b.i.d. (veya ranitidine Bizmuth sitrate), amoksisilin 1gr b.i.d. (veya metronidazol) ve klaritromisinin 500 mg b.i.d. kullanıldığı en az 7 günlük tedavi rejimi önerilmekle beraber son uzlaş raporunda bu tedavi süresinin 14 gün olmasının daha etkili olabileceği ifade edilmiştir. 2751 kişilik

bir Fransız çalışmasının sonuçlarına göre klasik üçlü tedavi tedavi süresi 7 ve 10 gün olarak belirlendiğinde eradikasyon oranları sırasıyla %70.6 ve %83.9 olarak saptanmıştır (154,160). Dispeptik şikâyeti olan her hastaya eradikasyon tedavisi başlanması, çocukluk çağından başlayarak hemen her infeksiyon için uygunsuz antibiyotik başlanması ve başlanılan tedavilerin yarım bırakılması gibi nedenler yüzünden günümüzde mevcut antibiyotiklere özellikle de klaritromisin ve metranidazole karşı değişik oranlarda direnç gelişimi söz konusudur. Türkiye’de 66 kişilik bir çalışmada 1999’da %16.7 olan klaritromisin direnci 2001 yılında %37.5’e yükselmiştir. Direnç sorunun yanı sıra hastalardaki tedaviye uyumsuzluk, sigara kullanımı, ileri yaşlı olma da eradikasyon başarısını etkileyen diğer faktörler olarak bilinmektedir. Ayrıca pek çok çalışmada ülser dışı dispepsi vakalarında peptik ülser vakalarına göre göreceli olarak daha düşük eradikasyon oranları elde edilmiştir (161). Metranidazole karşı Amerika Birleşik Devletlerinde % 54’e varan direnç gelişimi bildirilirken klaritromisine karşı ABD ‘de % 7-11, Fransa ‘da ise % 10 direnç gelişimi bildirilmiştir (54,162). Amoksisiline karşı direnç gelişimi nadirken tetrasikline karşı direnç gelişimini ortaya koyabilecek yeterli çalışma yoktur. Birinci sıra tedavi ile başarısızlık durumunda sıklıkla ikinci sıra tedavi rejiminde PPI, bizmuth subsalisilat/subsitrat, metronidazol ve tetrasiklinin yer aldığı dörtlü tedavi rejimi kullanılır. Ayrıca Levofloksasin içeren 10 günlük rejimin de sıklıkla ikinci sıra tedavi olarak önerilmektedir (163).

3.9.1.1. Amoksisilin

İn vitro duyarlılık testlerinde H.P.’ye karşı en etkin antibiyotik olarak amoksisilin görülmesine karşın, oral olarak alındığında etkinliği asidik ortamda hızla azalmaktadır. Bu nedenle klasik eradikasyon tedavilerinde bu antibiyotik ile beraber mutlaka bir antisekretuvar ilacın da kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Amoksisiline karşı

rezistans gelişmesi son derece nadirdir. En sık görülen yan etkiler deri döküntüleri, kandidiazis ve ishaldir.

3.9.1.2. Klaritromisin

Makrolid grubu bir antiyotik olan klaritromisin, asit ortamda etkinliği azalmasına rağmen, hızla absorbe olur ve H.P.'ye karşı oldukça etkili bir antibiyotiktir. Klaritromisin direnci ülkeden ülkeye değişmekle birlikte %15 civarındadır. Doz arttırımı, metronidazolde olduğu gibi, dirençli vakaların tedavisinde fayda göstermez. Bu nedenle ilk basamak tedavisinde klaritromisinli rejim kullanılmasına rağmen başarılı olunamayan vakalarda ikinci basamak tedavide farklı bir antibiyotiğin kullanılması tavsiye edilmektedir. Yan etki olarak en sık ağızda tat bozukluğu meydana gelir.

3.9.1.3. Metronidazol

Metronidazol, H.P.'ye karşı oldukça etkin olan ve etkinliği gastrik pH'dan etkilenmeyen bir antibiyotiktir. Öncü ilaç olan bu antibiyotik oral olarak alındıktan sonra, etkili olabilmesi için bakteriyel nitroredüktazlar tarafından aktive edildikten sonra, aktif olarak tükrük ve gastrik sıvılara salgılanır. H.P.'de bulunan birçok enzim metronidazolu inaktive edebilme yeteneğine sahiptir, bu nedenle etkili olabilmesi için yeteri kadar yüksek dozda kullanılması gerekir ve etkinliği, klaritromisine benzemeksizin, doza paralel olarak artar. Antibiyotiğin kullanılmasında primer rezistan önemli bir sorun oluşturmaktadır. Özellikle antibiyotiğin sık kullanıldığı gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %50'e kadar çıkabildiği bildirilmektedir, ancak bu problem kullanılan dozun arttırılması ve klaritromisin ile birlikte kullanılması ile kısmen ortadan kaldırılabilir. Bu antibiyotik nisbeten sık yan etkilere yol açar. En sık görülen yan etkiler, ağızda metalik tat, ishal ve kusmadır.

3.9.1.4. Bizmut Bileşikleri

Bizmut bileşikleri, bizmut subsalisilat ve bizmut subsitrat, topikal etkili antibakteriyel ilaçlardır ve etkilerini periplazmik alanlarda birikerek bakteri duvarının parçalanmasıyla göstermektedir. Önemli bir sistemik yan etkisi yoktur, dil, diş ve gaytada siyahlaşmaya neden olabilir.

3.9.1.5. Furazolidon

Nitrofuran grubu bir antibiyotik olan furazolidon, birçok bakterinin, bu arada H.P.'nin, hücre içi enzimleri ile etkileşime girerek geniş bir antibakteriyel etki oluşturur. Uzun yıllar Çin'de peptik ülser tedavisinde ampirik olarak kullanılmakta olan bu antibiyotiğin H.P. üzerinde etkili olduğunun tespit edilmesinden sonra, 1998 yılında yayınlanan Asya-Pasifik Konsensus Raporunda önerilen tedavi rejimleri içinde yer almıştır (113).

3.9.1.6. Kinolonlar

İkinci basamak tedavide 10 günlük levofloksasin ile tedavi önerilmektedir(163).

3.10. ANTİ-H.P. AŞILARI VE KORUNMA

H.P. enfeksiyonunda korunma ve tedavide belki de en ilgi çekici çalışmalar aşı üzerinde yoğunlaşmaktadır. İnsanlarda en sık kolonize olabilen ve tedavisi son derece güç ve pahalı olan bu bakteriye karşı geliştirilecek etkin bir aşı, bu önemli problemin kontrol altına alınabilmesine olanak tanıyacaktır.

Bu konuda ilk çalışmalar 1990 yılında başlamıştır ve hayvan modellerine dayanarak H.P.'e karşı etkili bir aşı geliştirilmesinin mümkün olabileceği umidini doğurmuştur. Yapılan çalışmalarda H.P. enfeksiyonuna karşı koruyucu immünitinin, antikor üretimi ile değil, IL-4 ve 10 salınmasına neden olan T-helper tip 2 hücreleri tarafından sağlandığı görülmüştür (114).

Aşı geliştirilme çalışmalarında halen birçok sorun çözülmeye çalışılmaktadır. Öncelikle güvenli bir şekilde immün cevabı stimüle edebilecek adjuvan bir madde bulunması konusunda yapılan çalışmalarda, kolera toksini ve E. Coli heat-labil toksini spesifik H.P. antijenleri ile beraber kullanılmış ve değişik başarı oranları elde edilmiştir (115). Diğer önemli bir konu olan aşının hangi yolla verileceği konusunda yapılan çalışmalarda, nazal veya rektal yolla aşı uygulanmasının, oral yolla verilmesi durumunda aşılama sonrası gastrit gelişme riski nedeniyle, tercih edilmesi düşüncesini doğurmuştur. Ayrıca, tüm gastrik mukozayı sterilize etmek halen denenmekte olan aşılar ile mümkün olamamaktadır (116). Halen ucuz, güvenli ve etkin bir aşı geliştirilmesi konusunda yoğun çalışmalar devam etmektedir.

4. MATERYAL VE METOD

4.1. OLGULAR

Çalışmamıza İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'ne 2005-2012 yılları arasında başvurmuş ve dahiliye servisinde herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan ve endoskopik biyopsi sonucuna göre *Helikobakter pilori* pozitif veya negatif saptanan hastaların eş zamanlı alınan hemogram tetkiklerindeki trombosit ve ortalama trombosit hacmi ile ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

6000 hasta dosyası tarandı ancak 1834 hastanın dosyasına eksiksiz olarak ulaşıldı. 1834 dosyada hastanın yaşı, cinsiyeti, ortalama trombosit hacmi, trombosit sayısı, endoskopik biyopsi sonuçları kaydedildi. Çalışmaya alınan olguların yaşları 20 ile 102 yıl arasında değişmekte olup ortalama 64.7 ± 16.5 yıl olarak hesaplandı. Olguların 1082'si (%59) erkek; 752'si (%41) kadındı ve hastalar endoskopik biyopsi sonucuna göre H.P. '+' ve H.P. '-' olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların ortalama trombosit hacmi, trombosit sayısı ölçümü Gene-S cihazında coulter yöntemi ile yapıldı. Hastaların H.P. durumunu endoskopik girişim ile alınan biyopsi sonucuna göre değerlendirildi.

4.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

4.2.1. Temel İstatistikler

Temel istatistikler ile hastaların özellikleri özetlenmiştir. Sayısal parametrelerin özetlenmesinde ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır.

İstatistik anlamlılık sınırı (p) 0.05 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS ver 12.0 programı ile yapılmıştır.

4.2.2. İkincil Karşılaştırmalar

Karşılaştırmalarda değişkenin normal dağılıp dağılmamasına göre parametrik veya non parametrik istatistiksel yöntemler kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher).

Normal dışı dağılan sayısal parametreler için iki grup arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılan sayısal parametreler için iki grup arası karşılaştırmalarda Student t testi kullanılmıştır.

Bağımlı değişkenle bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin gösterilmesi amacıyla lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

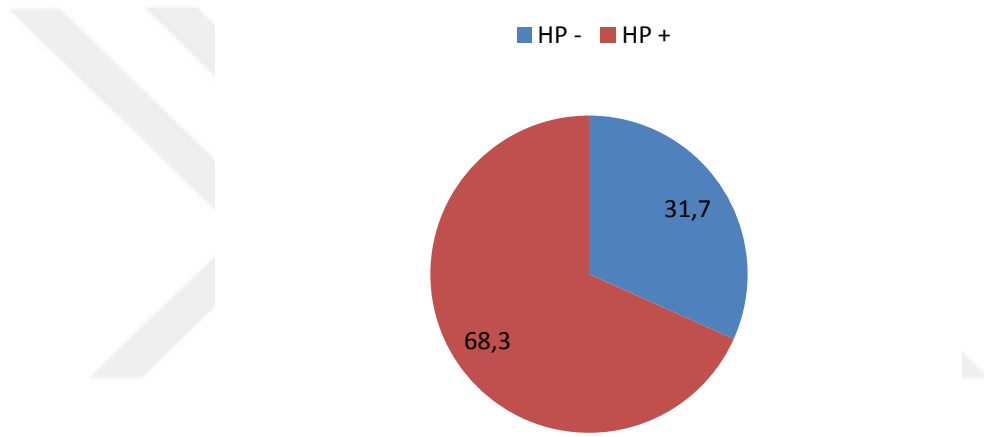
5. BULGULAR

Bu çalışmamızda; İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde 2005-2012 yılları arasında dahiliye polikliniğine başvurmuş ve dahiliye servisinde yatan, herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan ve endoskopik biyopsi sonucuna göre *Helicobacter pylori* pozitif veya negatif saptanan hastaların eş zamanlı alınan hemogram tetkiklerindeki trombosit ve ortalama trombosit hacmi ile ilişkisinin değerlendirilmesi retrospektif olarak incelendi. Toplam 6000 dosya incelendi. Ancak 1834 olgunun dosyasına eksiksiz olarak ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, endoskopik biyopsi bulguları sonucunda *Helicobacter pylori*'nin '+' veya '-' olması incelendi. Olgular endoskopik biyopsi sonucuna göre H.P. '+' ve H.P. '-' olarak iki gruba ayrıldı.

	Sayı	Yüzde
Yok	581	31.7
Var	1253	68.3
Toplam	1834	100.0

Tablo 5. H.P.'nin çalışmamızdaki prevelansı.

Helicobakter pilori pozitif olan 1253 ve negatif olan 581 olgu ile toplam 1834 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. H.P. pozitifliğinin prevelansı %68.3 olarak saptandı. Bu oran gelişmekte olan ülkelerdeki H.P prevelansı ile uyumlu idi.



Şekil 8. H.P. + çalışmamızdaki prevelansı

	Sayı	Yüzde
Erkek	1082	59.0
Kadın	752	41.0
Toplam	1834	100.0

Tablo 6. Çalışmaya alınan olguların cinsiyet dağılımı

1834 olgu çalışmamıza katıldı. 1082'si (%59) erkek, 752'si (%41) kadındı.

		HP		
		Yok	Var	Toplam
Erkek	Sayı	749	749	1082
	Yüzde	69.2	69.2	100.0
Kadın	Sayı	248	504	752
	Yüzde	33.0	67.0	100.0
Toplam	Sayı	581	1253	1834
	Yüzde	31.7	68.3	100.0

Tablo 7. Cinsiyete göre H.P. ‘+’ ve H.P. ‘-’ durumunun gösterilmesi.

H.P. ‘+’ kadın olgu sayısı 504 (%67), H.P. ‘-’ kadın olgu 248 (%33); H.P. ‘+’ erkek olgu 749 (%69.2), H.P. ‘-’ erkek olgu sayısı 333 (%30.8) idi.

Test	p
Ki-kare testi	0.319

Tablo 8. H.P. ile cinsiyet arasındaki istatistiksel ilişki ki-kare testi ile analizi

Ki-kare testine göre cinsiyetler arasında Helikobakter pilori açısından fark saptanmadı ($p=0.319$). Cinsiyet Helikobakter pilori için bir risk faktörü değildir.

	Sayı	Ortalama	Ortanca	Std. sapma	Minimum	Maksimum
Tüm grup	1834	64.7	68	16.5	20	102
HP yok	581	67.5	71	15.1	20	96
HP var	1253	63.4	66	16.9	20	102

Tablo 9. H.P. ‘+’ ve H.P. ‘-’ olan olguların yaş aralığı ve ortalaması

Çalışmamıza alınan olguların tüm grup yaş aralığı 20 ile 102 yıl arasında idi. (ortalama 64.7 ± 16.5) H.P. ‘-’ hasta grubunda yaş aralığı 20 ile 96 yıl (ortalama 67.5 ± 15.1), H.P. ‘+’ hasta grubunda yaş aralığı 20 ile 102 yıl idi (ortalama 63.4 ± 16.9).

Test	p
Mann-Whitney U testi	<0.001

Tablo 10. H.P. ile yaş arasındaki istatistiksel ilişki Mann-Whitney testi ile analizi

Helikobakter pilori ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) fark saptandı. H.P. + olanların yaşları daha düşük saptandı.

	Sayı	Ortalama	Ortanca	Std Sapma	Minimum	Maksimum
Tüm Grup	1834	8.7	8.5	3.8	0	121
HP yok	581	8.6	8.5	1.4	0	13.7
HP var	1253	8.8	8.5	4.5	0	121

Tablo 11. H.P. ‘+’ ve H.P. ‘-’ olgularda Ortalama Trombosit Hacmi

H.P. + olan hasta grubunda ortalama trombosit hacmi 8.8 ± 4.5 , H.P. – olan hasta grubunda ise 8.6 ± 1.4 idi.

Test	P
Mann-Whitney U testi	0.397

Tablo 12. H.P. ile ortalama trombosit hacmi arasındaki istatistiksel ilişki Mann-Whitney testi ile analizi

H.P. ‘+’ veya H.P. ‘-’ olan hasta grupları ile ortalama trombosit hacmi arasında bir ilişki yoktur ($p=0.397$).

	Sayı	Ortalama	Ortanca	Std Sapma	Minimum	Maksimum
Tüm Grup	1834	246.07	226	130.8	4	1308
HP yok	581	242.6	220	125.4	19	866
HP var	1253	247.5	229	133.2	4	1308

Tablo 13. H.P. ‘+’ ve H.P ‘-’ olgularda Trombosit Sayısı

Çalışmaya alınan olguların trombosit sayısı H.P. ‘+’ olan hasta grubunda en düşük 4/mm³ ve en yüksek 1308/mm³ (ortalama 247.5±133.2) iken, H.P. ‘-’ olan hasta grubunda ise en düşük 19/mm³ ve en yüksek 866 /mm³ (ortalama 242.6±125.4) idi.

Test	P
Mann-Whitney U testi	0.349

Tablo 14. H.P. ile trombosit sayısı arasındaki istatistiksel ilişki Mann-Whitney testi ile 'analizi

H.P. ‘+’ veya H.P. ‘-’ olan hasta grupları ile trombosit sayısı arasında bir ilişki yoktur.(p=0.349)

Lojistik regresyon modelinde bağımlı değişken HP (Yok / Var) olarak alınmıştır.

	B	Ortalama	Ortanca	Std Sapma	%95 güven aralığı	
					Alt	Üst
Trombosit	0.000	0.000	0.393	1.000	1.000	1.001
MPV	0.013	0.018	0.458	1.013	0.978	1.049

Tablo 15. Odds oranları, regresyon katsayıları, standart hata, istatistik anlamlılık seviyesi (modele etki) ve odds oranlarının %95 güven aralıkları verilmiştir.

Endoskopik biyopside H.P.’nin ‘+’ veya ‘-’ saptanmasının ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısı üzerine direkt etkisinin olmadığı bulunmuştur.

6. TARTIŞMA

Helikobakter pilori enfeksiyonu dünyada sık rastlanılan kronik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve her yaş grubunda karşımıza çıkabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu enfeksiyon, erken çocukluk yaşlarında kazanılmakta olup enfeksiyon tedavi edilmezse yıllarca hatta hayat boyu devam edebilmektedir. Bu nedenle enfeksiyonun önlenmesinde pediatrik yaş grubunun hedef alınması gerekmektedir. H.P.'nin patogenezinde rol aldığı kesin olarak gösterilmiş olan veya henüz kesinleşmemiş, ancak kuvvetli ilişkili olabileceği düşünülen birçok gastrointestinal ve ekstra intestinal hastalık söz konusudur. Bu sebeple eradikasyon başarısı ve re-enfeksiyon riskinin önlenmesi çok önemlidir. Avrupa Helikobakter Çalışma Grubunun Maastricht 2-2000 Uzlaş Raporu'na göre eradikasyon tedavisi, H.P.'nin yaptığı birçok gastrointestinal hastalığın seyrini düzelttiği ve progresyonu engellediği için şiddetle önerilmektedirken, ekstra intestinal manifestasyonlarda ise eradikasyonun genel olarak yapılması tavsiye edilmemektedir. Aynı Raporda eradikasyon tedavisinin, tanımlanabilir diğer risk faktörleri tespit edilememiş kardiyovasküler hastalıklarda veya

tam tanı konamamış olan anemili ve trombositopenili hastalarda uygulanmasının düşünülebileceği belirtilmektedir. Son yayınlanan Maastricht 3-2005 Uzlaş Raporu'na göre ise eradikasyon tedavisinin kesin endikasyonları Maastricht 2-2000 Uzlaş Raporu'nda desteklenen benzer gastrointestinal hastalıklar için önerilmektedirken,(H.P. pozitifliği saptanan aktif veya komplikasyonsuz peptik ülser, MALToma, atrofik gastrit, gastrik kanser rezeksiyonu sonrası, ailede 1.derece akrabalarda gastrik kanser öyküsü olanlarda ve klinisyeni tarafından bilgilendirildikten sonra hastanın isteği doğrultusunda) ekstra intestinal klinik tablolarda ise eradikasyon, sadece H.P. pozitifliği saptanan immün trombositopenik purpura ve açıklanamayan demir eksikliği anemisi olgularına verilebilir denmiştir. İlişkili olduğu düşünülen diğer ekstra intestinal hastalıklarda eradikasyon tedavisinin etkisi kanıtlanmamıştır (154).

Son zamanlarda H.P. pozitifliği saptanan immün trombositopenili olgularda eradikasyon tedavisi ve sonucu ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmakta ve çeşitli görüşler öne sürülmektedir. Bu çalışmamızın amacı da; herhangi bir nedenle İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne başvurup üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan ve endoskopik biyopsi sonucunda H.P. negatif veya pozitif saptanan olguların eş zamanlı alınan hemogram tetkiklerinde trombosit ve ortalama trombosit hacmi ile ilişkinin olup olmadığını araştırmak ve çıkacak veriler doğrultusunda H.P. eradikasyonunun immün trombositopenili olgularda gerekliliğini açıklamaktır.

Çalışmamızda H.P. pozitif olan 1253 ve negatif olan 581 olgu ile toplam 1834 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Endoskopik biyopsi sonucuna göre 2 hasta grubu oluşturuldu. Çalışmamıza alınan olguların tüm grup yaş aralığı 20 ile 102 yıl arasındaydı. (ortalama 64.7 ± 16.5) (H.P. negatif hasta grubunda yaş aralığı 20 ile 96 yıl arasındayken (ortalama 67.5 ± 15.1), H.P. pozitif hasta grubunda yaş aralığı 20 ile 102 yıl

arasındaydı (ortalama 63.4 ± 16.9)). H.P. ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) fark saptandı. H.P. pozitif olan olguların yaş aralığı daha düşük saptandı.

Yaş ile H.P. pozitifliğinin ilişkisi konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Logan ve Walker'ın yaptığı 2001 yılındaki çalışmaya göre yaş ve düşük sosyoekonomik durum ile birlikte H.P. seropozitiflik oranı da artmaktadır. Bunun nedeni ise; erken çocukluk döneminde bu mikroorganizma ile muhtemel karşılaşma ve bu yaş grubunda H.P. tespitinin maliyetli ve güç olmasından dolayı mikroorganizmanın yetişkin döneme taşınması olarak açıklanmıştır (146). Yine Ndip ve ark.'nın 176 Kamerunlu çocuk arasında yaptığı bir çalışmada H.P. dışkı antijen pozitifliğinin erken çocukluk çağından itibaren saptandığı ve yaşla birlikte artış gösterdiğini bildirilmiştir (149). İrlanda'da da 4742 katılımcıyla yapılan bir araştırmada H.P. seropozitifliğinin yaşla arttığı ve sosyoekonomik düzeyle ters orantılı olduğu raporlanmıştır (164). Bu çalışmalarda yaş ile H.P. pozitifliği arasında belirgin olumlu bir korelasyon söz konusu olmasına karşın, Burkina Faso 'da yapılan bir çalışmada yerli populasyon arasında H.P. seroprevalansı (IgA veya IgG antikor pozitifliği) 0.5-15 yaş arası popülasyonda % 86-100 olarak bulunurken, 16-65 yaş grubunda %40-58 olarak bulunmuştur. Bu durumun özellikle koyunlarla yakın temasla ve aynı ortamı paylaşmakla ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca çocuklarda erken yaşlarda kazanılmış enfeksiyonun erken dönemde eradike edilmesi ile ileri yıllarda re-enfeksiyon ihtimalini arttırdığı, erişkinlerde ise eradikasyon tedavisi sonrasında re-enfeksiyon oranının daha düşük olduğu belirtilmektedir. Erişkinlerdeki bu durum immun sistemin tekrar enfekte olmayı engelleme özelliğine bağlanmaktadır (150).

Ülkemizde H.P. enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. H.P. enfeksiyonunun saptanmasında çeşitli tanı metodları bulunmaktadır. Bunlar invaziv ve non invaziv testlerdir. İnvaziv testler; kültür, histolojik incelemeler, biopsi örneğinde hızlı üreaz

testi, moleküler tanı yöntemlerinden oluşurken, invazif olmayan testler ise; üre nefes testi, serolojik yöntemler, dışkı kültürü, pcr ve dışkıda antijen testlerini içermektedir. Bu testlerin her birinin duyarlılık ve özgüllüğü birbirinden farklı olup, H.P.'i saptama konusunda farklı oranlara yol açabilirler. H.P. epidemiyolojisi ile ilgili ilk çalışma Özden ve ark.'nın yapmış olduğu asemptomatik H.P. (+) serolojiye sahip kişilerin yaşlara göre dağılımı şu şekildedir; 7-12 yaş grubunda % 79, 13-18 yaş grubunda % 83, 19-24 yaş grubunda % 75, 25-29 yaş grubunda % 96, 30-34 yaş grubunda % 91, 35-39 yaş grubunda %83, 40-65 yaş grubunda ise %94'tür (52). Abasıyanık ve ark.'nın 1 ile 82 yaş arasındaki 309 kişide yaptığı bir çalışmada ise, serum H.P. IgG antikor seroprevalansının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada 1-9 yaş arasındaki olgularda antikor prevelansı %42 iken, 60-69 yaş arasındaki olgularda antikor prevelansı %100 olarak bulunmuştur (151). Yine ülkemizde yakın zamanda Karaaslan ve ark.'ı tarafından gönüllü kan donörleri üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise, serolojik olarak H.P.'ye rastlanma sıklığı 20-29 yaşları arasında %85.6 ve 60-69 yaşları arasında %88.6 olarak bulunmuştur (53). Bizim çalışmamızda ise H.P. pozitifliğinin prevelansı endoskopik biyopsi ile histolojik incelenmesi sonucunda %68.3 olarak bulundu. Bu oran ülkemizde daha önce yapılan çalışmalara göre biraz düşük olmakla beraber gelişmekte olan ülke seroprevelansı ile uyumluydu.

H.P. ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında enfekte erkek ve kadın oranı birbirine yakın olmakla birlikte erkek cinsiyetin enfeksiyon için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (149,165). Ancak bizim olgularımızın 1082'si (%59) erkekti, 752'si (%41) kadındı. Cinsiyetle H.P. pozitifliği arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0.319$).

ITP; erişkin ve çocuklarda trombositlere karşı oluşan otoantikorların trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile karakterize, tanısı trombositopeniye neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile

konulan edinsel bir hastalıktır. Trombositopeninin derecesine göre kanama bulguları gelişir ve bazen hayati tehdit edici kanamalar olabilir. Tedavide ana hedef trombosit değerini tamamen normale getirmek değil, major organ kanamasını önleyebilecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmaktır. İmmünsüpresif tedavi gerektiren ITP ‘de birinci basamak tedavi steroiddir. Tedaviye hızlı yanıt için de IVIg ve anti-D kullanılır. İkinci basamak tedavi ise splenektomi olup, splenektomi yapılamayacak veya yapıldığı halde kanayan ya da refrakter olan olgularda trombopoyetin reseptör agonistleri, monoklonal antikor olan rituximab ve diğer tedavi seçenekleridir. Diğer tedavi seçenekleri arasında olan H.P. eradikasyon tedavisi ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. 1998 yılında bazı Japon araştırmacılar peptik ülseri olan kronik immün trombositopenik olguda verilen proton pompa inhibitör tedavisi ile trombosit sayısının yükseldiğini rapor etmişlerdir (166). Hemen sonrasında Gasbarrini ve ark.’nın yapmış olduğu bir başka çalışmada da çalışmaya alınan immün trombositopenik olguların bir kısmında eradikasyon tedavisi ile anti platelet antikorlarının kaybının olduğu iyileşme gösterilmiştir (167). Yine Çin’de yapılan 31 İTP’li hastanın 21’inde eradikasyon ile kür sağlanarak trombosit sayısının arttığı gösterilmiş olsa da diğer 10 hastada herhangi bir yanıt gösterilememiştir (168). 2007 yılında çeşitli çalışma ve meta-analizlerin değerlendirilmesi sonucunda eradikasyon tedavisine tam veya kısmi yanıt veren immün trombositopenili olgular Japonya ve İtalya’da %50 civarındayken, Fransa, Kuzey Amerika ve İspanya’da daha düşük oranlarda saptanmıştır (169). ITP’ li olgularda H.P. eradikasyonu ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma doğrultusunda düzenlenen Maastrich 3-2005 Uzlaş Raporu’nda bu durum, H.P.’nin ekstra intestinal manifestasyonları başlığı altında eradikasyonun önerildiği hastalık grubuna dahil edilmiştir ve nihayetinde Uluslararası Konsensus Raporu ‘nda ITP’nin tanı ve tedavi yaklaşımında H.P. için tarama testlerinin ilk basamak testleri arasına girmesine klavuzluk etmiştir (170). Her

ne kadar ITP' nin tanı ve tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak H.P.'nin saptanması ve eradikasyonunu önerilse de farklı görüş belirten çalışmalar da bulunmaktadır. 2001 yılında Michel ve ark.'ı tarafından Fransa'da yapılan bir çalışmaya alınan ITP'li olguların H.P. seroprevelansının düşük olduğu ve kontrol grubu ile benzer oranda saptandığı ve tedaviye yanıtları açısından da bir farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (171). Yine 74 ITP' li olgu ile yapılan başka bir çalışmada, H.P. pozitifliği %22 oranında saptanmış ve bu olgulara eradikasyon tedavisi verilmiş, başarılı eradikasyon alan olguların sadece birinde anlamlı trombosit yükselmesi meydana gelmiştir (172). Rajantie ve ark.'nın yapmış olduğu bir diğer çalışmadaki ITP' li hastaların hiç birinde H.P. varlığı saptanmamıştır (173). ITP'li hastaların bir kısmında olumlu yanıt alınırken bir kısmında olumsuz yanıtın alınması ile ilgili yapılan bir çalışma ile önemli bir sonuç belirten Veneri ve ark.'ı bu tabloyu; trombositopeninin derecesi ve süresine, H.P.'nin çeşitli virulans faktör ve suşlarına, enfekte kişilerin genetik özelliklerine, tedaviye verilen yanıtla bağlı olduğunu savunmuşlardır (174). Bütün bu sonuçlar doğrultusunda H.P. enfeksiyonunu yeniden irdelemek gerekirse; H.P. çeşitli virulans faktörlerine sahip bir bakteridir. Bu virulans faktörleri içinde salınan çeşitli enzimler, toksinler, bakterinin yapısı etkilidir. Sonuçta bunlara karşı hücrel ve humoral immün sistem devreye girerek, çeşitli antikor ve sitokinler üretilmekte ve proinflamatuvar bir süreç başlamaktadır. Bu süreç aynı zamanda anti-inflamatuvar yolağı da stimüle etmekte ve bu durum bir denge halinde ilerleyip genelde konağın lehine sonuçlanmaktadır. İşte bu süreçte oluşabilecek bir aksaklık, konağın immünitesinde bozukluğa yol açarak ikincil fırsatçı enfeksiyöz ajanlara ortam hazırlayabilirken, bazen de konağın kendi hücrelerine karşı otoinflamatuvar yanıtın oluşmasına yol açmaktadır. Bu oto-inflamatuvar yanıt, enfeksiyöz ajana karşı oluşan antikorların meydana getirdiği antijen-antikor kompleksinin çeşitli dokularda birikmesi veya enfeksiyöz ajanın antijenik

yapısı ile çeşitli dokuların çapraz reaksiyon ile benzerlik göstermesinden dolayı bunlara karşı organizmanın antikor üretmesi sonucunda oluşabilir. Bu olayların muhtemel sonucu ise oto-immünedir. Sonuç olarak bu tablonun engellenmesinde en önemli adım başlangıç enfeksiyonun tedavisidir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda ITP'li hastalarda trombosit sayısında meydana gelen artışta esas etkili olan faktörün H.P. eradikasyon tedavisi için kullanılan antibiyotikler olduğu gösterilmiştir (175,176,177,178).

Biz de çalışmamızda herhangi bir nedenle üst gastrointestinal endoskopi yapılan ve endoskopik biyopsi sonucunda H.P. pozitif veya negatif saptanan hastalarda bu durumun, eş zamanlı alınan trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi üzerine etkisinin olup olmadığını araştırdık. Çalışmaya alınan olguların trombosit sayısı H.P. '+' olan hasta grubunda en düşük 4/mm³ ve en yüksek 1308/mm³ (ortalama 247.5±133.2) iken, H.P. '-' olan hasta grubunda ise en düşük 19/mm³ ve en yüksek 866 /mm³ (ortalama 242.6±125.4) olarak saptandı. H.P. '+' olan hasta grubunda ortalama trombosit hacmi 8.8±4.5, H.P. '-' olan hasta grubunda ise 8.6±1.4 olarak değerlendirildi. H.P. pozitifliği ile trombosit sayısı (p=0.349) ve ortalama trombosit hacmi (p=0.397) arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Yani H.P.'nin varlığı trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi değerleri üzerinde negatif bir etki yaratmadı.

Sonuç olarak H.P. çeşitli coğrafik bölgelerde farklı prevalanslarda yaygın olarak bulunan önemli sağlık problemlerinden biridir. Etiyolojisinde kesin risk faktörü olduğu ve hala kesinleşmemiş, araştırma safhasında olan birçok klinik tabloyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Oluşturduğu tüm klinik tabloların temelinde immün sistem üzerindeki etkisi suçlanmaktadır. ITP hastalığının patogenezinde de immün sistem regülasyonu ile ilgili bozukluklar etkilidir. Bu yönüyle her iki tablo arasında benzer

mekanizmaların bulunması eradikasyon tedavisini gerekli kılsa da, bazı hastalarda yanıtızlığın olması sadece H.P. pozitifliğinin risk faktörü olmadığını göstermektedir. Acaba yanıt veren olgularda ITP altta yatan H.P.'nin neden olduğu gizli bir MALT Lenfomanın habercisi mi, veya kullanılan antibiyotiklerin immunmodulator, anti-inflamator etkililerinin indüklediği baskılanmış trombopoyezis mi? Ya da antibiyotik tedavisi ve ITP ile ilişkili olabilecek, saptanamayan ikincil bakterilerin eradikasyonunu ile çapraz reaksiyonların ve anti platelet antikorların ortadan kalkması, veya özellikle ITP ile ilişkili olabilecek H.P. suşların varlığı, kişisel genetik farklılıklar mı veya farklı coğrafik özellikler mi? Ya da sadece bir rastlantı mı? Bu soruları açığa kavuşturmak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ

İnflamasyon, canlı dokunun canlı, cansız her türlü yabancı etkene veya içsel/dışsal doku hasarına verdiği sellüler (hücreyel), humoral (sıvısal) ve vasküler (damarsal) bir seri vital yanıttır. İnflamasyon normalde patolojik bir durum olmasına karşın, oluşan reaksiyon fizyolojik olarak vücudun gösterdiği bir tepkidir. Kanın hücreyel elemanlarından olan trombositler de bu önemli süreçte yer almaktadır ve reaksiyon boyunca kemik iliği ve periferik kanda yapım yıkım oranı genelde dengede kalmaktadır. Ancak bu fizyolojik süreç patolojik bir tabloya dönüşürse organizmada bu denge kırılır ve klinik olarak anlamlı olabilecek trombositoz veya trombositopeni durumu söz konusu olur.

İmmün Trombositopenik Purpura bilindiği üzere trombositopeni yapabilecek bir nedenin saptanamaması durumunda, trombositopeni ve vücutta görünür cilt, mukoza lezyonları ile karakterize otoimmün edinsel bir hastalıktır. Selim bir hastalık gibi görünse de ITP, bazen major organ kanamalarına yol açarak hayati tehlike arz edebilir ve bazende tedaviye yanıtsızlık, nüks gibi problemleri doğurabilir. Steroidler birçok diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Geniş etki spektrumu olan steroidlerin maalesef çok sayıda istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Bunlardan biri peptik ülser gelişimidir. Dolayısıyla bir taraftan ITP tedavi edilmeye çalışılırken diğer taraftan H.P. ile sinerjistik etki peptik ülser aktivasyonuna yol açabilir. Bu durum aynı zamanda bir bakteriyel enfeksiyon olan H.P. 'nin yol açtığı inflamasyonun yeniden tetiklenmesi anlamına gelmektedir. İnflamasyonun yol açtığı immün sistemin devreye girmesi ile birlikte zaten ITP 'de bozuk olan immün regülasyonun aktivasyonuna ve mevcut trombosit sayısının azalmasına neden olabilir.

Bir diğ er istenmeyen steroid yan etkisi ise imm un s upresyon oluşturmasıdır. Bu durum organizmada ikincil enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Sonuçta; antijen antikor komplekslerine veya çapraz reaksiyonlar ile oluşan otoimm unite gelişebilir. Bu mekanizma da ITP ‘nin seyrini olumsuz etkiler. Dolayısıyla ITP hastalarında enfeksiyonun saptanması ve tedavi edilmesi son derece önemlidir. Çeşitli  alışmalarda ITP hastalarında, gerek H.P. eradikasyonu, gerekse saptanamayan ikincil enfeksiyonların tedavisinin önemi anlatılmaya çalışılmıştır. Bununla beraber farklı görüş belirten çalışmalarda bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir bölümünde; ITP hastalarında H.P. seroprevelansına bakılmış ve sonuç olarak normal populasyon ile benzer hatta daha düşük oranlar saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada ITP olgularının bir kısmında H.P. eradikasyonu ile trombosit sayısında yükselme yanıtın alınamaması veya yanıt alınan olgularda ise kısa bir süre sonra tekrar trombosit sayısının düşmesi gözlenmiştir. Bu sonuçlar H.P. pozitifliğinin ve eradikasyonunun ITP etiyopatogenezinde risk faktörü olmadığını düşündürmüştür.

Tüm dünyada sık rastlanılan bir bakteriyel ajan olan H.P. ITP tanısında birinci basamak tarama testleri arasındadır. H.P. hemen hemen birçok toplumda yüksek seroprevelansa sahiptir. Dolayısıyla günümüzde ITP tanılı olgu sayısı ve başarılı H.P. eradikasyonu ile trombosit yükselme yanıt oranlarının daha yüksek olması beklenirdi. Fakat bu durum şu an için söz konusu değildir. Bizim  alışmamızda gastroskopi yapılan olgularda mevcut hastalıklarına bakılmaksızın sadece H. P. pozitifliğinin trombosit sayısı üzerine etkisinin olup olamadığına bakıldı. Sonuç olarak birbiri ile ilişkili olmadığı saptandı. ITP, kronik, devamlılık gösteren, remisyon ve n kslerle seyreden ve bazen hayati tehlikeye neden olabilecek kanamalara neden olabilen; tedavisinde çok sayıda, pahalı, yan etki profili fazla ve immün sistemi etkileyen ilaçların uzun süre kullanılması gereken bir hastalıktır. Buradan çıkarılması gereken en önemli sonuç, basit,

ucuz, non-invaziv yöntemlerle saptanabilmesi nedeniyle H.P. eradikasyonun gerekliliğidir. H.P. eradikasyonun faydalı sonuçlarını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Sonuç olarak; ITP olgularında H.P. enfeksiyonunu saptamak ve eradike etmek, H.P. 'nin indüklediği trombositopeniyi düzelterek, bu olgularda hayati öneme sahip bir sonucu doğurabilir. Ancak trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve H. P. enfeksiyonu arasındaki ilişkinin açığa kavuşması için daha detaylı klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.



8. KAYNAKLAR

1. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition.1991 W. B. Saunder Company Ğhiladephia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397.
2. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. Dan Med Bull.1992 Apr;39(2):110-27.
3. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A.Unstable angina and non-ST-elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. Cardiology 1 st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001.p.2.13.1-19.
4. Elliot WJ. Cardiovascular risk factors. Which ones can and should be remedied? Postgrad med 1994;96:49-50,53-4,58.
5. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombositi volume parameters. Jnl Medical Science 1994;15:1-15.
6. Graham SS, Traub B, et al. Automated trombositi sizing parameters on a normal population. Am J Clin Pathol 1987;87:365-369.

7. Bain JB. Trombosit count and trombosit size in males and females. Scand J Haematol 1985;35:77-79.
8. Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. Br Med J 1982 aug;
9. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. Clin Lab Med. 1993 Dec;13(4):937-50.
10. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. Clin Chem. 1997 Jun;43(6 Pt 1):1072-6.
11. Sehayek E, Ben-Yosef N, Modan M, Chetrit A, Meytes D. Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytosis. Am J Clin Pathol. 1988
12. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. Am J Hematol. 1984 Feb;16(2):161-70.
13. Corash L, Chen HY, Levin J, Baker G, Lu H, Mok Y. Regulation of thrombopoiesis: effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. Blood. 1987 Jul;70(1):177-85.
14. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. Am J Hematol. 1988 Mar;27(3):190-3.
15. Van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, Halie MR, Doorenbos H. Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. Thromb Haemost. 1987 Dec 18;58(4):964-5.

16. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax*. 1988 Jan;43(1):61-4.
17. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology*. 1994 May;45(5):361-5.
18. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke*. 1991 Jan;22(1):17-21.
19. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke*. 1995 Jun;26(6):995-9.
20. Davis WP, Graham P. The effect of hypotonicity on the mean platelet volume of patients with thrombo-embolism. *Clin Lab Haematol*. 1992;14(4):307-14.
21. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
22. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a determinant of trombosit function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
23. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
24. Pizulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in trombosit size and count in unstable angina compared to stable angina or non cardiac chest pain. *European Heart Journal* 1998;19:80-84.
25. Butkiewicz A, Kemona H, Dymicka V, et al. In unstable angina, trombosit activation and β thromboglobulin. *Kardiologia Polska* 2003;58.
26. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean trombosit volume and myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:1000-1001.

27. Bath P, Alpert C, et al. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-626.
28. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.
29. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993;7:104-113.
30. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of trombosit size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-1411.
31. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991 ;121:389-394.
32. Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
33. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997;28:1-15.
34. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.
35. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases trombosit activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-2449.

36. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter:a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Trombosits 2000;11:379-387.50
37. Vinik A, Erbas T, Nolan R, et al. Trombosit dysfunction in type 2 Diabetes. Diabetes Care 2001;24:1476-1482.
38. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. Lipids 2002;37:901-906.
39. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on trombosit function in essential hypertension. Hypertens Res 2000;23:567-571.
40. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin an α -1 adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human trombosit. J Human Hypertension 2001;15:203-207.52
41. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Anjiotensin II can induce and potentiate shape change in human trombosit: effect of losartan. J Human Hypertension 2000;14:581-585.
42. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombosit. Ann Hematol 1992;64:196-201.
43. Özden A. Midenizdeki yabancı H.P.. Ankara: Fersa Matbaacılık Ltd Şti 2003.
44. Windsor HM, O'Rourke J. Bacteriology and taxonomy of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29(3):633-48.
45. Dechant KL, Noble S. Erdosteine. Drugs 1996; 52(6): 875-81.
46. Thompson JC, Taylor DN. Helicobacter pylori. Current Treatment Options in Infectious Disease 2000; 2:283-93.

47. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388:539-47.
48. Go MF, Chan KY, Versalovic J, et al. Cluster analysis of *Helicobacter pylori* genomic DNA fingerprints suggests gastroduodenal disease-specific associations. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:640-6.
49. Santos A, Queiroz DM, Menard A, et al. New pathogenicity marker found in the plasticity region of the *Helicobacter pylori* genome. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(4):1651-5.
50. Waleed K Al Hamoudi, Lesley Alpert, Andrew Szilagyi. *Helicobacter* 2006;11:446-450.
51. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii* associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118:821-8.
52. Özden A, Dumlu Ş, Dönderci Ö ve ark. *Helicobacter Pylori* infeksiyonun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 4:665-8.
53. Karaaslan H, Bektaş M, Soydan İ ve ark. Türkiye’de gönüllü kan donörlerinde *Helicobacter pylori* seroprevalansı. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14(suppl 1):SB03/1.
54. Suerbaum S., Michetti P. Medical Progress: *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15):1175-1186.
55. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3):649-70.
56. Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1989; 57:1119-25.

57. Hott K. "Gastric mucus", a mysterious and interesting substance. Trends in Glycoscience and Glycothecnology 2000; 12:59-68.
58. Gum jr JR. Human mucin glycoproteins: varied structures predict diverse properties and spesific functions. Biochem Soc Trans 1995; 23:795-9.
59. Atuma C. Gastrointestinal mucosal protective mechanisms. Acta Univer Upsal 2000; 1-60.
60. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, et al. A H⁺-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization. Science 2000; 287:482-5.
61. Itoh T, Yanagawa Y, Shingaki M, et al. Isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa and characterization of the isolates. Microbiol Immunol 1987; 31:603-14.
62. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. Science 1998; 279:373-7.
63. Komoniewska H, Bek T, Jozwiak J, et al. Pathogenicity of helicobacter pylori infection 2005;8:602-610.
64. Kaklıkkaya N, Cubukcu K, Aydın F, et al. Significance of cagA status and vacA subtypes of H.P. in determining gastric histopathology. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006;21:1042-1047.
65. Tufano MA, Rossano F, Catalanotti P, et al. Immunobiological activities of Helicobacter pylori porins. Infect Immun 1994; 62:1392-9.
66. Chmielan M, Michetti P. Inflammation, Immunity, Vaccines for Helicobacter Pylori infection 2006;11:21-26.

67. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, et al. Helicobacter pylori-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFNgamma, gene-deficient mice. *J Immunol* 2000; 165:1022-9.
68. Morris A, Nicholson G. Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raises fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:192-9.
69. Tytgat GN. Endoscopic transmission of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:105-10.
70. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24:577-83.
71. El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, et al. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 109:681-91.
72. Yardley CH, Hendrix CF. Gastritis, gastropathy, duodenitis and associated ulcerative lesions. In: Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: JP Lippincott; 1999.
73. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. *Lancet* 1995; 345:1525-8.
74. Maaroos H, Salupere V, Uibo R, et al. Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:198-204.
75. Kuipers EJ, Lee A, Klinkenberg-Knol EC, et al. The development of atrophic gastritis—Helicobacter pylori and the effects of acid-suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:331-40.

76. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis. statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985; 35:173–7.
77. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcers: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:2-17.
78. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Megraud F, et al. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999; 116:823-30.
79. Peek RM, Miller AA, Tham KT, et al. Detection of *Helicobacter pylori* gene expression in human gastric mucosa. *Am Soc for Microbial* 1995; 33:28-32.
80. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116:705-8.
81. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for H.P. in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Int Med* 2001; 15:1177-85.
82. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000; 321: 659-64.
83. Delaney B, McColl K. Review article : *Helicobacter pylori* and gastrooesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:32-40.
84. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999; 45:181-5.

85. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. H.P. eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1120-6.
86. Fischbach W, Chan A, Wong B. *Helicobacter pylori* and gastric malignancy. *Helicobacter* 2005;10:34-39.
87. *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49:347-53.
88. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
89. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; 6:294-9.
90. Wambura C, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Effect of *Helicobacter pylori*-induced cyclooxygenase-2 on gastric epithelial cell kinetics: implication for gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2002; 7:129-38.
91. Akamatsu T, Mochizuki T, Okiyama Y, et al. Gastric MALT lymphoma with and without *H.pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:86-95.
92. Morgner A, Miehlke S, Fischbach W, et al. Complete remission of primary high-grade B cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001; 19:2041-8.
93. Nilsson H, Pietroiusti A, Gabrielli M, et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2005;10:54-65.
94. Aksoy DY, Aybar M, Özaslan E, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (H.P.SA) for the detection of *Helicobacter pylori*

- infection and comparison with other methods. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1047-9.
95. Özden A, Bozdayı G, Sarıoğlu M, ve ark. *Helicobacter pylori* stool antijeninin kültür ve seroloji ile karşılaştırılması. *Güncel Gastroenteroloji* 2001; 5:113-6.
 96. Mobley HL, Cortesia MJ, Rosenthal LE, et al. Characterization of urease from *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1988; 26:831-6.
 97. Graham DY, Klein PD. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*. ¹³C-urea breath test. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:885-93.
 98. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*. Urease tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:871-8.
 99. Vaira D, Menegatti M, Ricci C, et al. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*: Stool tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:917-23.
 100. İslam S, Weilert F, Babington R, et al. Stool Antigen Testing for the diagnosis and confirmation of eradication of *helicobacter pylori* infection. *Internal Medicine Journal* 2005;35:526-529.
 101. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4):853-62.
 102. Telaku S, Aslan M, Bağdatlı Y, ve ark. The value of stool antigen test (H.P.SA) for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Endoskopi* 2001; 12:109-14.
 103. Cutler AF, Prasad VM, Santogade P. Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication. *Am j Med* 1998; 105:18-20.
 104. Vaira D, Gatta L, Ricci C, et al. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 1): 16–23.

105. El-Zimaity HM, Al-Assi MT, Genta RM, et al. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: Number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1962-4.
106. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161–81.
107. Perez GI. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*. Culture, including transport. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 879-84.
108. Glupczynski Y, Labbe M, Hansen W, et al. Evaluation of the E test for quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1991; 29:2072-5.
109. 109.Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2330-8.
110. European *Helicobacter Pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41:8-13.
111. P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'moran, et al. & The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EH.P.SG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection–The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-80.
112. Megraud F, Marshall BJ. How to Treat *Helicobacter pylori*. First-Line, Second- Line, and Future Therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 759-73.

113. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1-12.
114. Sutton P. Progress in vaccination against *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2001; 19:2296-3000.
115. Michetti P, Kreiss C, Kotloff KL, et al. Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. *Gastroenterology* 1999; 116:804-12.
116. Kubota E, Tanida S, Joh T, et al. Oral vaccination against *Helicobacter pylori* with recombinant cholera toxin B subunit. *Helicobacter* 2005;10:345-352.
117. Cohen H. Peptic Ulcer and *Helicobacter Pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000 29(4): 775-89.
118. Fontham ETH, Ruiz B, Perez A, et al. Determinants of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(7):1094-1101.
119. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 593-607.
120. Eslick GD, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9): 2373-79.
121. Cremonini, F., Di Caro, S., Delgado -Aros, S., Sepulveda, A., G., Gasbarrini, A., Camilleri, M.: Meta-analysis: The Relationship Between *Helicobacter Pylori* Infection and Gastro-oesophageal Reflux Disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 18:279-289, 2003.

122. Emilia, G., Longo, G., Luppi, M., Gandini, G., Morselli, M., Ferrara, L., Amarri, S., Cagossi, K., Torelli, G.: Helicobacter Pylori Eradication Can Induce Platelet Recovery in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*, 97:812-814, 2001.
123. Kurekci, A.E., Atay A.A., Sarıcı S.U., Yesilkaya, E., Senses Z., Okutan, V., Ozcan, O.: Is There a Relationship Between Childhood Helicobacter Pylori Infection and Iron Deficiency Anemia? *J. Trop. Pediatr* (baskıda) 2005.
124. Ozden, A.: Helicobacter Pylori Epidemiyolojisi. İşte Helicobacter Pylori, Gastrit, Peptik Ülser. Ankara, Nurol Matbaacılık : 18-26, 1994.
125. Danesh, J., Youngman, L., Clark, S., Parish, S., Peto, R., Collins, R., For the International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborative Group.: Helicobacter Pylori Infection and Early Onset Myocardial Infarction: Case Control and Sibling Pairs Study. *Br. Med. J.*, 319:1157-1162, 1999.
126. Gunn, M., Stephens, J., Thompson, J., Rathbone, B., Samani, N.: Significant Association of Cag A Positive Helicobacter Pylori Strains with Risk of Premature Myocardial Infarction. *Heart*, 84:267-271, 2000.
127. Mendall, M.A., Goggin, P.M., Molineaux, N., Levy, J., Toosy, T., Strachan, D., Camm, A.J., Northfield, T.C.: Relation of Helicobacter Pylori Infection and Coronary Heart Disease. *Br. Heart J.*, 71:437-439, 1994.
128. Ossei-Gerning, N., Moayyedi, P., Smith, S., Braunholtz, D., Wilson, J.I., Axon, A.T., Grant, P.J.: Helicobacter Pylori Infection is Related to Atheroma in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Cardiovasc. Res.*, 35:120-124, 1997.
129. Patel, P., Mendall, M.A., Carrington, D., Strachan, D.P., Leatham, E., Molineaux, N., Levy, J., Blakeston Cseymour, C.A., Camm, A.J., Northfield,

- T.C.: Association of *Helicobacter Pylori* and *Chlamydia Pneumoniae* Infections with Coronary Heart Disease and Cardiovascular Risk Factors. *Br. Med. J.*, 311:711-714,1995.
130. Pellicano, R., Mazzarello, M., Morelloni, S., Allegri, M., Arena, V., Ferrari, M., Rizetto, M., Ponzetto, A.: Acute Myocardial Infarction and *Helicobacter Pylori* Seropositivity. *Int. J. Clin. Lab. Res.*,29:141-144,1999.
 131. Piatroiusti, A., Diomedi, M., Silvestrini, M., Cupini, L.M., Luzzi, I., Gomez-Miguel, M.J., Bergamaschi, A., Magrini, A., Carrabs, T., Velini, M., Galante, A.:Cytotoxin-associated gene-A Positive *Helicobacter Pylori* Strains Are Associated with Atherosclerotic Stroke.*Circulation*, 106:580-584,2002.
 132. Rupprecht, H.J., Blankenberg, S., Bickel, C., Rippin,G., Hafner, G.,Prellwitz, W., Schlumberger, W., Meyer, J.: Impact of Viral and Bacterial Infectious Burden on Long-term Prognosis in Patients with Coronary Artery Disease.*Circulation*,104:25-31,2001.
 133. Aguejouf, O., Mayo, K., Monteiro, L., Doutremepuich, F., Doutremepuich, C., Megraud, F.: Increase of Arterial Thrombosis Parameters in Chronic *Helicobacter Pylori* in Mice . *Thromb. Research*, 108:245-248,2003.
 134. Elizalde, I.J., Gomez, J., Panes,J., Lozano, M., Casadevall, M., Ramirez, J., Pizcueta, P., Marco, F., Diaz de Rojas, F., Granger, D.N., Pique, J.M.:Platelet Activation in Mice and Human *Helicobacter Pylori* Infection. *J. Clin. Invest.*, 100:996-1005,1997.
 135. Kearney DJ. Retreatment of *Helicobacter Pylori* infection after initial treatment failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5): 1335-39.
 136. Byrne, M.F., Kerrigan, S.W., Corcoran, P.A., Atherton, J.C., Murray, F.E., Fitzgerald, D.J., Cox, D.M.: *Helicobacter Pylori* Binds von Willebrand Factor

- and Interacts with GP1b to Induce Platelet Aggregation. *Gastroenterology*,124:1846-1854,2003.
137. Altındış M,Özdemir M. H. Pylori ve tanısı.Kocatepe Tıp Dergisi 2003;2:1-12.
 138. 138.Benaissa, M., Babin, P., Quellard, N., Pezenec, L., Cenatiempo, Y., and Fauchere, J. L. Changes in *Helicobacter pylori* ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. *Infect Immun*, 64: 2331-2335, 1996.
 139. Berry, V., Jennings, K., and Woodnutt, G. Bactericidal and morphological effects of amoxicillin on *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*, 39: 1859-1861, 1995.
 140. Cellini, L., Allocati, N., Angelucci, D., Iezzi, T., Di Campli, E., Marzio, L., and Dainelli, B. Coccoid *Helicobacter pylori* not culturable in vitro reverts in mice. *Microbiol Immunol*, 38: 843-850, 1994.
 141. Cole, S. P., Cirillo, D., Kagnoff, M. F., Guiney, D. G., and Eckmann, L. Coccoid and spiral *Helicobacter pylori* differ in their abilities to adhere to gastric epithelial cells and induce interleukin-8 secretion. *Infect Immun*, 65: 843-846, 1997.
 142. Shahamat, M., Mai, U., Paszko-Kolva, C., Kessel, M., and Colwell, R. R. Use of autoradiography to assess viability of *Helicobacter pylori* in water. *Appl Environ Microbiol*, 59: 1231-1235, 1993.
 143. Eaton, K. A. and Krakowka, S. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*, 62: 3604-3607, 1994.
 144. West, A. P., Millar, M. R., and Tompkins, D. S. Survival of *Helicobacter pylori* in water and saline. *J Clin Pathol*, 43: 609, 1990.

145. Dunn, B. E., Vakil, N. B., Schneider, B. G., Miller, M. M., Zitzer, J. B., Peutz, T., and Phadnis, S. H. Localization of *Helicobacter pylori* urease and heat shock protein in human gastric biopsies. *Infect Immun*, 65: 1181-1188, 1997.
146. Logan, R. P. and Walker, M. M. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Bmj*, 323: 920-922, 2001.
147. Megraud, F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther*, 9 *Suppl* 2: 85-91, 1995.
148. Everhart, J. E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*, 29: 559-578, 2000.
149. Ndip, R. N., Malange, A. E., Akoachere, J. F., MacKay, W. G., Titanji, V. P., and Weaver, L. T. *Helicobacter pylori* antigens in the faeces of asymptomatic children in the Buea and Limbe health districts of Cameroon: a pilot study. *Trop Med Int Health*, 9: 1036-1040, 2004.
150. Cataldo, F., Simpore, J., Greco, P., Ilboudo, D., and Musumeci, S. *Helicobacter pylori* infection in Burkina Faso: an enigma within an enigma. *Dig Liver Dis*, 36: 589-593, 2004.
151. Abasiyanik, M. F., Tunc, M., and Salih, B. A. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 50: 173-177, 2004.
152. Covacci, A., Falkow, S., Berg, D. E., and Rappuoli, R. Did the inheritance of a pathogenicity island modify the virulence of *Helicobacter pylori*? *Trends Microbiol*, 5: 205-208, 1997.

153. Peterson, W. L., Fendrick, A. M., Cave, D. R., Peura, D. A., Garabedian-Ruffalo, S. M., and Laine, L. *Helicobacter pylori*-related disease: guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med*, 160: 1285-1291, 2000.
154. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Bazzoli, F., El-Omar, E., Graham, D., Hunt, R., Rokkas, T., Vakil, N., and Kuipers, E. J. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 56: 772-781, 2007.
155. Cavallaro, L. G., Egan, B., O'Morain, C., and Di Mario, F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 11 Suppl 1: 36-39, 2006.
156. Playford, R. J., Podas, T., and Modlin, I. Pantoprazole, Prout and the proton pump. *Hosp Med*, 60: 500-504, 1999.
157. Welage, L. S. and Berardi, R. R. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 40: 52-62; quiz 121-123, 2000.
158. Vanderhoff, B. T. and Tahboub, R. M. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician*, 66: 273-280, 2002.
159. Pilotto, A., Perri, F., Leandro, G., and Franceschi, M. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the outcome of reflux esophagitis and chronic gastritis in the elderly. A randomized, multicenter, eight-month study. *Gerontology*, 52: 99-106, 2006.
160. Broutet, N., Tchangoue, S., Pereira, E., Lamouliatte, H., Salamon, R., and Megraud, F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy--results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 17: 99-109, 2003.

161. Suzuki, T., Matsuo, K., Ito, H., Sawaki, A., Hirose, K., Wakai, K., Sato, S., Nakamura, T., Yamao, K., Ueda, R., and Tajima, K. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med*, 119: 217-224, 2006.
162. Megraud, F. and Malfertheiner, P. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: summary of a meeting at the Fourth United European Gastroenterology Week, September 20, 1995. *Helicobacter*, 1: 118-121, 1996.
163. Gisbert, J. P. and Pajares, J. M. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter*, 10: 363-372, 2005.
164. Murray, L. J., McCrum, E. E., Evans, A. E., and Bamford, K. B. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int. J. Epidemiol*, 26: 880-887, 1997.
165. Replogle, M. L., S. L. Glaser, R. A. Hiatt, and J. Parsonnet. 1995. Biologic sex as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in healthy young adults. *Am. J. Epidemiol.* 142:856–863.
166. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: report from an International Working Group. *Blood*. 2009;113:2386–93.
167. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998;352:878
168. Wu S, Li Y, Jian Z, Tang F. et al. Anti-*Helicobacter pylori* treatment in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Central South University. Medical science*. 2009 Dec;34(12):1251-4.

169. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob Chemother* . 2007;60:237–46
170. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–86.
171. Michel M, Khellfar M, Desforges L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2002;162:1033-6.
172. Graham DY, Malat HM, Evans DJ Jr, Klein PD, A'dam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in a asymptomatic in the United States. Effect of age, race and socioeconomic Status. *Gastroenterology* 1991;100:1495-501.
173. Rajantie J, Klemola T. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Blood* 2003;101:1660
174. Veneri D, Bonani A, Franchini M, Fedrizzi A, and Pizzolo G,. Idiopathic thrombocytopenia and *Helicobacter pylori* infection: platelet count increase and early eradication therapy. *Blood Transfus*. 2011 July; 9(3): 340–342.
175. Ohe M, and Hashino S,. Successful treatment with erythromycin for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Korean J Hematol*. 2011 June; 46(2): 139–142.
176. Simanek R, Panzer S, Lechner K, Pabinger I. Late spontaneous remissions in severe adult autoimmune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2007;86:705–10
177. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995;98:436–42.

178. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, Sautebin L, Rombola L, Carnuccio R, et al.
Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther.*
2000;292:156–63

