



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**HASTANEMİZDE ENDOSKOPIK İNCELEME YAPILAN HASTALARDA
HELICOBACTER PYLORI SIKLIĞI VE KOMORBİD HASTALIKLAR İLE
İLİŞKİSİ**

DR. NECATİ ÇAKI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya ÇAKMUR

KARS-2021



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**HASTANEMİZDE ENDOSKOPIK İNCELEME YAPILAN HASTALARDA
HELICOBACTER PYLORI SIKLIĞI VE KOMORBİD HASTALIKLAR İLE
İLİŞKİSİ**

DR. NECATİ ÇAKI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya ÇAKMUR

KARS-2021

TEŞEKKÜR

Kafkas Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi, tecrübesi ile bizlere her zaman yol gösteren tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız olan Sayın Doç. Dr. Hülya ÇAKMUR' a,

Anabilim Dalı çatısı altında her zaman, her konuda destek olan sevgili asistan arkadaşlarıma,

Rotasyon dönemimizde bilgileri, tecrübeleri ile bize yol gösteren bütün hocalarıma,

Hayatımın her evresinde yanımda olan sevgili anne ve babam ile değerli eşime,

Teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Tarihçe	4
2.3. Bakterioloji	4
2.3.1. Mide Helicobacter Türleri	5
2.3.1.1. Helicobacter Felis	6
2.3.1.2. Helicobacter Mustelae	7
2.3.1.3. Helicobacter Acinonychis	7
2.3.1.4. Helicobacter Heilmannii	7
2.3.3. Helikobakter Pylori.....	9
2.4. Klinik Önemi	11
2.6 Tanı	17
2.7. Tedavi	19
3. MATERYAL & METHOD	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	34
KAYNAKLAR	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Helicobacter pylori enfeksiyonunun dünya çapında yaygınlığı	3
Şekil 2. Helikobakterlerin morfolojisi	6
Şekil 3. Helikobakter Pylori'nin mide epiteline ulaşma diyagramı	10
Şekil 4. Mide anatomisi	11
Şekil 5. Gastrit tanılı mide biyopsisinin immün – histokimyasal boyanması	15
Şekil 6. Gastrit hastalarından alınan insan fundik bezinin immün-histokimyasal boyaması	17

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Helikobakter Pylori'nin sınıflandırılması	5
Tablo 2. Helicobacter pylori enfeksiyonunun tespiti için yaygın olarak kullanılan testler	18
Tablo 3. Gruplar arasında cinsiyet dağılımının istatistiksel karşılaştırılması.....	21
Tablo 4. Gruplara göre yaş dağılımının istatistiksel karşılaştırılması	22
Tablo 5. Gruplar arası komorbid hastalık sayısı istatistiksel karşılaştırılması	22
Tablo 6. Gruplar arası komorbid hastalık dağılımı tablosu	23
Tablo 7. Gruplar arası biyokimyasal parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması	24
Tablo 8. Gruplara göre tam kan sayımı parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması ..	26
Tablo 9. Gruplara göre makroskobik inceleme sonuç dağılımı.....	27
Tablo 10. Komorbidite varlığına göre oluşturulan gruplar arasında bütün parametrelerin karşılaştırılması.....	29

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Gruplara göre cinsiyet dağılım grafiği	21
Grafik 2. Gruplara göre yaş ortalaması grafiği	22
Grafik 3. Gruplar arası biyokimyasal parametrelerin dağılım grafiği	25
Grafik 4. Gruplara göre tam kan sayımı parametrelerinin dağılım grafiği	26
Grafik 5. Gruplara göre makroskobik inceleme sonuç dağılımı.....	25



KISALTMALAR LİSTESİ

Alkalenfosfataz	: ALP
AlaninAminotransferaz	: ALT
AspartatAminotransferaz	: AST
Diabetesmellitus	: DM
Dünya Sağlık Örgütü	: DSÖ
GastroözefagealReflü Hastalığı	: GÖRH
GamaglutamilTransferaz	: GGT
Helicobacteracinonychis	: H. acinonychis
Helicobacterheilmannii	: H. heilmannii
Helicobacterhepaticus	: H. hepaticus
Helicobactermustelae	: H. mustelae
Helicobacterfelis	: H.felis
Helicobacterpylori	: H.pylori
Hipertansiyon	: HT
LaktatDehidrogenaz	: LDH
Proton Pompa İnhibitörleri	: PPI
Sitotoksinİle İlişkili Gen A	: Cag A
Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı	: IARC
Üre nefes testi	: ÜNT
VakuolizeSitotoksinA	: Vac A

ÖZET

Helicobacter pylori (H. pylori), gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek prevalansa sahip olmakla birlikte dünya çapında nüfusun% 50'sini etkileyen, gram negatif spiral şekilli bir bakteridir. H. pylori, kronik veya atrofik gastrit, peptik ülser, mide lenfoma ve karsinomunun en önemli nedeni olup H. pylori enfeksiyonu genellikle erken çocukluk döneminde edinilmekte ve tedavi olmadığında da devam etmektedir.

Çalışmamız 25/06/2020 tarihli Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun verdiği izinden sonra gerçekleştirilmiş olup (Etik No:80576354-050-99/190) çalışmamıza Kafkas Üniversitesi Hastanesi'ne başvurusu sonrasında endoskopik işlem yapılan hastalar alınmış olup çalışmamız retrospektif olarak 2018-2019 yılları arasındaki veriler üzerinden gerçekleştirilmiş ve Genel Cerrahi polikliniğinde oluşturulmuş dosyalar araştırılarak komorbid hastalıklar kaydedilmiş ve hastaların endoskopi raporları hastane veritabanından sorgulanarak kaydedilmiştir. Hastalar H.pylori varlığına göre iki gruba ayrılarak incelenmiş olup gruplar arası istatistiksel karşılaştırma SPSS 20.0 paket programı ile gerçekleştirildi.

Çalışmamıza 91 hasta dahil edilmiş olup hastaların % 37'sinde H.pylori pozitif saptanmış olup, hastaların % 61'i erkek idi. Yaş ortalaması H.pylori pozitif grupta daha düşük olup biyokimyasal parametrelerden vitamin D ve nötrofil sayısı gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık göstermişti. Ayrıca hastaların mide biyopsi örnekleri incelendiğinde ise gruplar arasında en çok pangastritin, sonra sırasıyla antral gastrit ve atrofik gastritin izlendiği görülmüştür. Mide tümörü sadece 4 hastada izlenmiş olup 4 hasta da h.pylori negatif grupta izlenmişti. Makroskobik incelemede bulgu özellikle H.pylori negatif grupta daha yoğun olup 57 hastada gözlenmişti

Sonuç olarak, H.pylori sıklığı ve biyopsi patolojik inceleme sonuçları literatür verileri benzer olup çalışmamızın daha geniş tabanlı popülasyonlarda desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a gram-negative spiral-shaped bacterium that affects 50% of the population worldwide, with a higher prevalence in developing countries. *H. pylori* is the most important cause of chronic or atrophic gastritis, peptic ulcer, gastric lymphoma and carcinoma. *H. pylori* infection is usually acquired in early childhood and continues without treatment.

Our study was carried out after the permission of the Ethics Committee of Kafkas University Faculty of Medicine dated... (Ethics No: 80576354-050-99\190). Patients who underwent endoscopic procedures after their application to Kafkas University Hospital were included in our study. Our study was retrospectively conducted on the data between 2018-2019 and General Surgery Comorbid diseases were recorded by searching the files created in the out patient clinic, and the endoscopy reports of the patients were inquired from the hospital database and recorded. The patients were divided into two groups according to the presence of *H. pylori*, and the statistical comparison between the groups was made with the SPSS 20.0 package program.

91 patients were included in our study, and 37% of the patients were found to be positive for *H. pylori*, and 61% of the patients were male. The mean age was lower in the *H. pylori* positive group, and the biochemical parameters, vitamin D and neutrophil count, showed statistically significant differences between the groups. In addition, when the gastric biopsy samples of the patients were examined, it was observed that pangastritis was the most common among the groups, followed by antral gastritis and atrophic gastritis, respectively. Gastric tumor was observed in only 4 patients, and 4 patients were observed in the *H. pylori* negative group. In the macroscopic examination, the finding was more intense especially in the *H. pylori* negative group and was observed in 57 patients. In conclusion, the frequency of *H. pylori* and the results of biopsy pathological examination are similar to the literature data, and we think that our study should be supported in larger-based populations.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*), dünya çapında nüfusun % 50'sini etkileyen ve gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek yaygınlığa sahip olan gram negatif spiral şeklinde bir bakteridir(1,2). *H. pylori* kronik veya atrofik gastrit, peptik ülser, gastrik lenfoma ve gastrik karsinomun en önemli nedeni olup (3) enfeksiyon prevalansının artmasında önemli bir risk faktörü olarak düşük sosyoekonomik durum değerlendirilmektedir.

Helicobacter pylori'nin klinik özellikleri asemptomatik gastritten gastrointestinal maligniteye kadar değişmektedir. En yaygın belirtisi gastrit olup antral bazlı bir gastrit, enfekte hastaların %95'inde görülüp duodenal ülserlere yatkınlık oluşturmaktadır, daha az yaygın korpus baskın gastrit mide ülserleri için bir risk faktörüdür. Gastrik ülserlerin % 50'si ve duodenal ülserlerin % 80'i bu enfeksiyonla ilişkilidir ve organizmanın yok edilmesi ülser nüks riskini önemli ölçüde azaltmaktadır(4).

H.pylori'nin idiyopatik trombositopenik purpura, demir eksikliği anemisi, B12 vitamini eksikliğindeki rolü iyi bilinmektedir; bakterinin kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik, dermatolojik, baş ve boyun, üro-jinekolojik hastalıklar, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom ile ilişkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (5-11).

H. pylori enfeksiyonu hem invaziv hem de non-invaziv yöntemlerle teşhis edilebilmektedir. Noninvaziv testler, dışkıda *H. pylori* antijenlerinin saptanmasını, serum, idrar ve oral numunelerde *H. pylori*'ye karşı antikorların saptanmasını ve üre nefes testini (ÜNT) içermektedir. İnvaziv testler ise organizmayı tespit etmek için gastrik doku gerektirmekte ve kültür, hızlı üreaz testleri (HÜT), histopatoloji, polimeraz zincir reaksiyonu içermektedir (12).

Biz de çalışmamızda Kafkas Üniversitesi Hastanesi'ne başvurusu sonrasında endoskopik işlem yapılan hastalarda *H.Pylori* enfeksiyonu sıklığını araştırmak, komorbid hastalıklarla ilişkisini değerlendirmek ve bu konuda yapılmış çalışmalara bölgemiz verileri ile katkıda bulunmayı amaçlayarak çalışmamızı gerçekleştirdik.

2. GENEL BİLGİLER

Helicobacter pylori (*H. pylori*), gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek prevalansa sahip, dünya çapında nüfusun %50'sini etkileyen, gram negatif spiral şekilli bir bakteridir (13). *H. pylori*, kronik veya atrofik gastrit, peptik ülser, mide lenfoma ve mide karsinomunun en önemli nedenidir (14); ancak bu komplikasyonlar çocuklarda ve adolesanlarda yetişkinlere göre daha az görülmektedir (15).

H. pylori, 19. yüzyılda yayınlanan ilk rapordan bu yana (16), uzun yıllar boyunca araştırma konusu olmuş bir mikroorganizma olup Doenges, 1938'de otopside insan midelerinin en az % 40'ının spiral organizmalar tarafından istila edildiğini bildirmiştir (17). 1940 yılında, midede spiral bakteri varlığında peptik ülserli hastalarda bizmutun terapötik etkisi olduğu rapor edilmiş olup (18) sonraki yıllarda bu bakteriye olan ilgi azalmıştı. 1982 yılında ise, iki Avustralyalı araştırmacı, Marshall ve Warren, mikrobiyolojiyi yeniden keşfetmiş (19) ve ilk başta onu *Campylobacter pylori* olarak adlandırmışlardı, daha sonra bugünkü isimlendirmesi olan *Helicobacter pylori* adını almıştır (20,21).

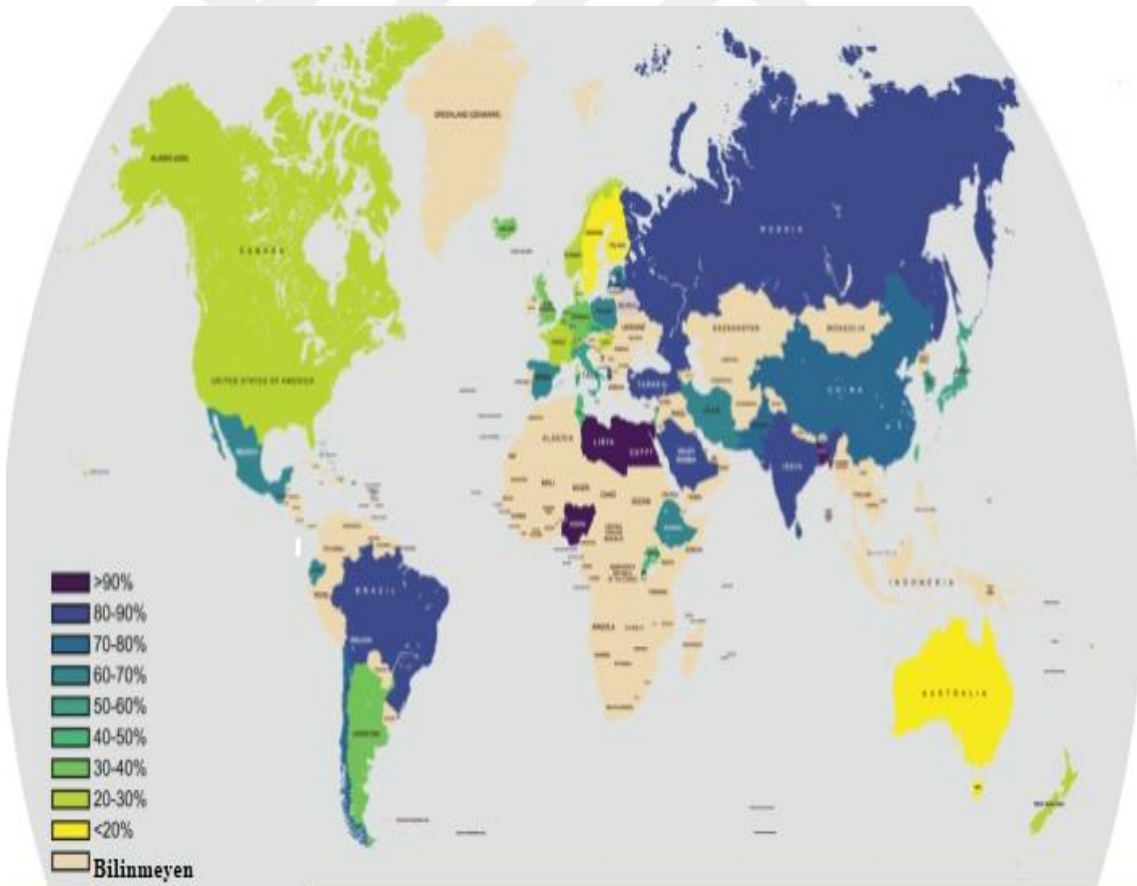
H. pylori'nin ülser kanaması ve mide kanseri riskine bağlı olarak enfeksiyonla ilişkili ölüm oranı nedeniyle bir sağlık sorunu olarak kabul edilebileceğine dair kanıtlar mevcuttur. *H. pylori* ile enfeksiyon, çocuklar ve ergenler de dahil olmak üzere tüm enfekte insanlarda gastrit gelişimi ile sonuçlanmaktadır (22). Peptik ülser hastalığı, dünya çapında ikinci en büyük mortal seyirli kanser olan distal mide adenokarsinomu ve morbiditenin başlıca nedenidir (23). Bununla birlikte, enfekte bireylerin çoğu, yaşamları boyunca asemptomatik seyredebileceği gibi; peptik ülser hastalığı, mukozayla ilişkili lenfoid doku lenfoması ve adenokarsinom dahil olmak üzere birçok farklı klinikle de seyredebilmektedir (24,25).

2.1. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda *H. pylori* küresel yaygınlığı üzerine iki bağımsız sistematik derleme ve meta-analiz yakın zamanda yayınlanmıştır (2,26). Hooi ve arkadaşlarının meta-analizi (2) 1970 ile 2016 arasında yayınlanan çalışmalarını içermekte; 62 ülkeden 183 makale (Afrika'dan 11, Asya'dan 75, Avrupa'dan 66, Latin Amerika ve Karayipler'den 13, Kuzey Amerika'dan 13 ve Okyanusya'dan 5) toplam 531880 kişilik nüfusa sahip 183 makaleden oluşmakta idi. Zamani ve diğerleri tarafından yayınlanan

meta-analizde ise (2000-2017 yılları arasını kapsamakta) daha yeni bir zaman süresi ile ilgili çalışmalar dahil; altı kıtada 73 ülkeden 183 araştırma 410 879 katılımcıyı içermekte idi.

Hooi ve arkadaşlarının çalışmasında (2),H.pylori en yüksek yaygınlık sırasıyla Afrika (% 79.1), Latin Amerika ve Karayipler (% 63.4) ve Asya (54,7%)’ da iken; Kuzey Amerika’da (% 37.1) ve Okyanusya (% 24.4)’da en düşük yaygınlık bulunmuştur. Yazarlar, 2015 yılında küresel olarak yaklaşık 4,4 milyar kişinin enfekte olduğunu ve bunun küresel nüfusun %60,3’ünü oluşturduğunu söylemektedir. Yaygınlığı gelişmekte olan ülkelerde % 50,8 iken gelişmiş ülkelerde % 34,7’ye kadar değişmekte olup genel küresel H.pylori yaygınlığı % 44,3 olarak bildirilmekte idi (26). İbrahim ve arkadaşlarının meta-analizinde ise H.pylori yaygınlığı hem pediatrik popülasyonlarda hem de erişkinlerde erkek cinsiyette daha fazla olduğu raporlanmıştı (27).



Şekil 1. Helicobacter pylori enfeksiyonunun dünya çapında yaygınlığı (28)

2.2. Tarihçe

19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın başlarında, birkaç araştırmacı hayvanların midelerinde spiral mikroorganizmaların varlığını bildirmişti (29). Kısa süre sonra, insanlarda (30), bazıları peptik ülser hastalığı veya mide kanseri olan benzer spiral bakteriler gözlemlendiği bildirildi. Bu bakterilerin peptik ülser hastalığı ve mide kanserinin gelişiminde etiyolojik rolü olabileceği düşünülerek bazı hastalar bazen yüksek dozlarda antimikrobiyal bizmut ile tedavi edilmiştir (31).

İnsan midelerinde gözlenen bakteriler, 1980'lerin başına kadar bakteriyel aşırı çoğalma veya gıda kontaminantları olarak kabul edilmiş iken yakın zamanda Warren ve Marshall çığır açan deneylerini gerçekleştirerek birbirini izleyen 100 hastadan 58'inde bir bakterinin tanımlanmasına, başarılı bir kültürle izole edilmesine ve daha sonra bizmut, amoksisilin veya tinidazol ile enfeksiyonun ortadan kaldırılmasının mümkün olabileceğini belirtmişlerdi (32-35). Keşfedilen organizmaya başlangıçta "Campylobacter benzeri organizma", "gastrikCampylobacter benzeri organizma", "Campylobacterpyloridis" ve "Campylobacterpylori" adı verilmiş iken zamanla bu organizmanın Campylobacter cinsinin üyelerinden farklı olduğu fark edilerek *Helicobacterpylori* olarak adlandırılmıştır(36). Kısa bir süre sonra, bu bakterinin kronik aktif gastrite neden olduğu anlaşılmış ve bu deneklerin bir alt grubunda, özellikle peptik ülser hastalığı, distal mide adenokarsinomları ve mide lenfomaları gibi hastalıkların da gelişebileceği bildirilmiştir(37).

2.3. Bakterioloji

Helicobacter cinsi *Helicobacteraceae* familyası *Campylobacterales*, *Proteobacteria*'nın alt bölümüne ait bir bakteri olup bu aile aynı zamanda *Wolinella* , *Flexispira* , *Sulfurimonas* , *Thiomicrospira* ve *Thiovulum* cinslerini de içermektedir. Bugüne kadar, *Helicobacter* cinsinde 20'den fazla tanınmış tür keşfedilmiş ve birçok tür halen resmi olarak tanınmayı beklemektedir (38). *Helicobacter* cinsinin üyelerinin tümü mikroaerofilik organizmalar olup çoğunda katalaz ve oksidaz pozitifdir ; bazılarında ise üreaz pozitifliği de mevcuttur.

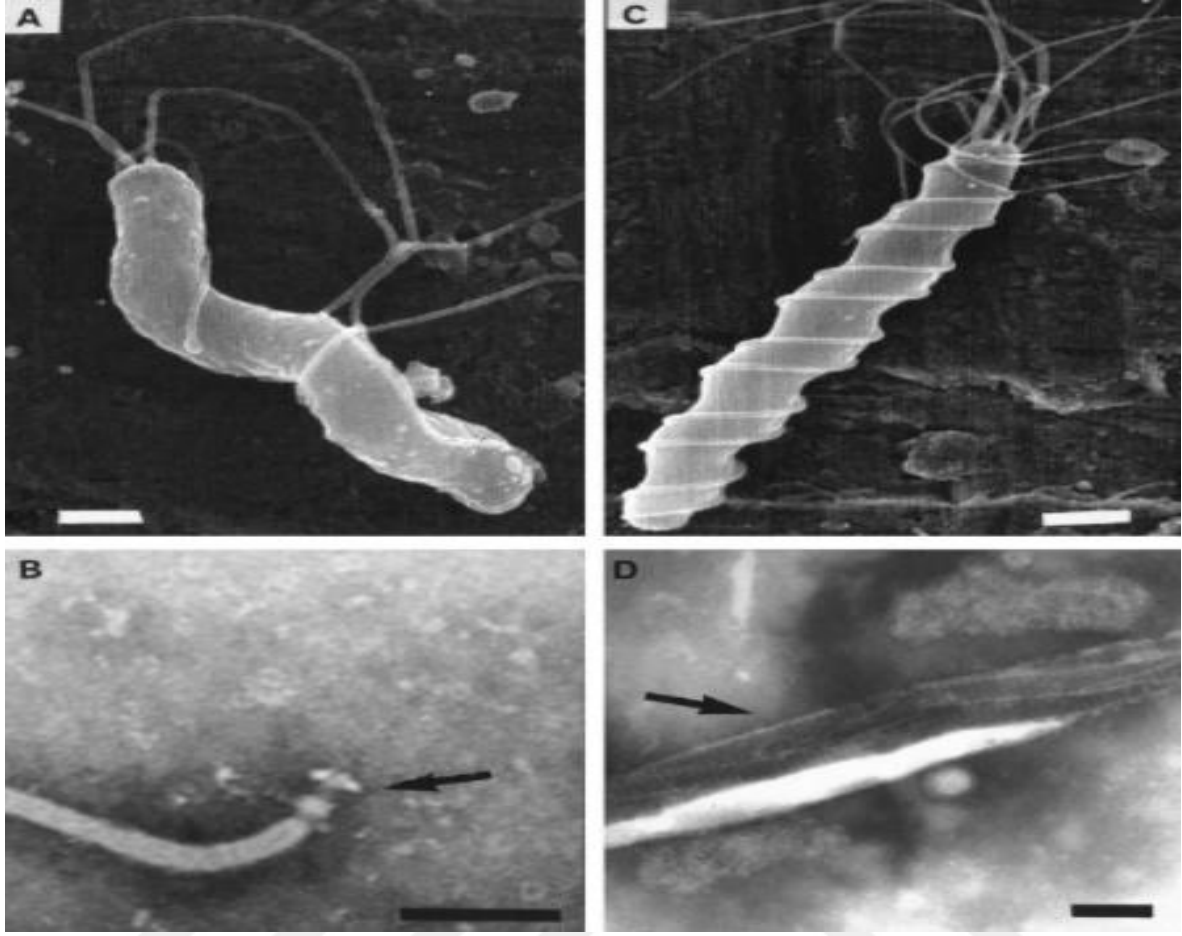
Helicobacter türleri, gastrik Helicobacter türleri ve enterohepatik (nongastrik) Helicobacter türleri olmak üzere iki ana alt gruba ayrılabilir. Her iki grup da yüksek düzeyde bir organ özgülüğü sergilemektedir, öyle ki mide helikobakterleri genel olarak bağırsak veya karaciğeri kolonize edemez ve bunun tersi de geçerlidir (39).

Tablo 1. Helikobakter Pylori'nin sınıflandırılması (40)

Alem, (Domain / empire)	Bacteria
Şube, (Division / phylum)	Proteobacteria
Sınıf, (Class)	Epsilon proteobacteri
Takım, (Order)	Campylobacterales
Aile, (Family)	Helicobacteraceae
Cins, (Genus)	Helicobacter
Tür, (Species)	Helicobacter pylori

2.3.1. Mide Helicobacter Türleri

Gastrik Helicobacter türleri, mide mukozal yüzeyinde bulunan koşullara adapte olmuş bakteriler olup tüm memelilerin midelerinde Helicobacter cinsinin üyelerinin olabileceği düşünülmektedir. Bilinen tüm gastrik Helicobacter türleri üreaz pozitifdir ve flagella (41) aracılığıyla hareket edebilmektedirler. Üreazın, oldukça asidik mide lümeninde kısa süreli hayatta kalmaya izin verdiği düşünülürken, hareketliliğin mide mukozasının daha nötr pH'ına doğru hızlı harekete izin verdiği düşünülmektedir ve bu iki faktör aracılığıyla bu bakteriler mide mukozasında kolonize olabilmektedir (42). Gastrik Helicobacter türleri, mucus tabakasına doğru üre ve bikarbonat aracılı kemotaktik hareketlilik gösterirler (43). Spiral morfoloji ve flagellar motilite daha sonra viskoz mucus tabakasına nüfuz etmeye yardımcı olur, burada daha fazla nötr pH koşulları olması nedeniyle gastrik Helicobacter türlerinin kolonize olabilmesi gerçekleşir (44).



Şekil 2.Helikobakterlerin morfolojisi (45)

2.3.1.1. Helicobacter Felis

Spiral şeklindeki *H.felis* ilk önce bir kedinin midesinden (46) izole edilmiş ve daha sonra köpeklerde de bulunduğu bildirilmiştir. Daha sonra *H. felis* (47) olarak adlandırılan bu bakteri muhtemelen 1893'te Bizzozero tarafından orijinal olarak tanımlanan *Helicobacter* türüydü (48). *H. felis*, zoonotik potansiyele sahip *Helicobacter* türlerinden birisi olup (49), mikroskopik tanımlama için kullanılabilen tipik periplazmik liflere sahip sarmal bir morfolojiye sahiptir. *H.felis*'in klinik önemi ise köpek ve kedilerde gastrit oluşturması ile ilgili ilişkisi net olmadığı için kedi ve köpeklerde normal mide florasının bir bölümünü oluşturabileceği düşünülmektedir. Ancak aynı zamanda *Helicobacter* enfeksiyonunun (50) fare modellerinde *H.Felis*'in gastrit, epitelial hücre proliferasyonu ve apoptozu indükleyebildikleri (51,52) ve ek olarak gastrik korpusta atrofik gastrite ilerleyebilen mononükleer hücre ağırlıklı inflamatuvar bir yanıtı sebep oldukları bildirilmiştir (53,54).

2.3.1.2. *Helicobacter Mustelae*

Gelincik patojeni *H. mustelae*, *H. pylori*'den kısa bir süre sonra izole edilmiş ve orjinal olarak *Campylobacter pylori* subsp. *mustelae* (55) olarak adlandırılmış iken daha sonra *H. pylori*'den (56) farklı özelliklere sahip olduğu gösterilerek *H. mustelae* (57) olarak adlandırılmıştır. *H. Mustelae*, çok sayıda polar ve lateral kılıflı kamçıya sahip nispeten küçük bir bakteridir. İlginç bir şekilde, *H. mustelae* filogenetik olarak enterohepatik *Helicobacter* türlerine 16S rRNA gen sekansı, üreaz sekansları ve yağ asidi profiline (58) benzerlik göstermektedir.

Gelincik midesi hem anatomik hem de fizyolojik düzeylerde insan midesine benzemektedir (59) ve dağ gelinciklerinde gastrit, mide ülseri, mide adenokarsinomu ve MALT lenfoma tanımlanmıştır (60). *H. mustelae* enfeksiyonu gelincik popülasyonlarında çok yaygın (61) olup *H. mustelae*'nin gelincik midesinin yerleşik florasının bir üyesi olduğu düşünülmektedir. *H. mustelae*, üreaz enzimi (62), motilite (63) ve konakçı kan grubu antijenlerinin moleküler taklidi (64) dahil olmak üzere *H. Pylori*'deki birçok virülans faktörünü taşımaktadır.

2.3.1.3. *Helicobacter Acinonychis*

Çitaların ve diğer büyük kedilerin (eski adıyla *Helicobacter acinonyx*) (65) bir patojeni olan *H. acinonychis*, şu anda *H. pylori*'ye (66) en yakın bilinen akrabadır. *H. acinonychis*'in varlığı, çitaların sık görülen bir ölüm nedeni olan kronik gastrit ve ülserasyon ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir (67). Dahası, *H. acinonychis*'in eradikasyon tedavisi kaplanlarda mide lezyonlarının iyileşmesine yol açmıştır (68). *H. acinonychis*, *H. pylori* enfeksiyonunda kullanıldığı gibi antibiyotik tedavisine duyarlıdır ve antimikrobiyal direnç için benzer mekanizmalar kullanır (69).

2.3.1.4. *Helicobacter Heilmannii*

H. heilmannii başlangıçta *Gastrospirillum hominis* olarak adlandırılmış bir bakteri olup geniş bir konakçı yelpazesine sahip bir *Helicobacter* türü olarak bilinmektedir (70). Köpekler, kediler ve insan olmayan primatlar dahil olmak üzere birçok evcil ve vahşi hayvandan izole edilmiştir ve ayrıca gastritli insanların küçük bir yüzdesinde de gözlenmiştir (71).

İnsan *H.heilmannii* enfeksiyonu, gastrit ve dispeptik semptomlara ve hatta ülserle bile neden olabilmektedir ancak inflamasyon genellikle *H. pylori* pozitif deneklerden daha az belirgin semptom oluşturmakta ve kendiliğinden geçebilmektedir (72). Bir fare enfeksiyon modelinde, hem insan hem de hayvan kaynaklı farklı *H.Heilmannii* izolatlarının gastrik B hücreli MALT lenfomayı indükleyebildiği gösterilmiştir (73).

2.3.2. Enterohepatic Helicobacter Türleri

Enterohepatik *Helicobacter* türleri, insan ve diğer memelilerin ileum, kolon ve safra bezi dahil olmak üzere alt gastrointestinal sistemi kolonize etmektedir. Kronik inflamasyon ve epitel hücre hiperproliferasyonu ile ilişkili neoplazilere ve hepatobiliyer hastalıklara neden olabilmektedirler (74,75). Enterohepatik *Helicobacter* türlerinin grubu, morfoloji, ince yapı, büyüme koşulları ve üreaz virülans faktörünün varlığı veya yokluğu açısından farklılık gösteren birçok farklı türden oluşmaktadır (76).

Enterohepatik patojen *H.hepaticus*, kemirgenleri enfekte ederek kronik aktif hepatite, hepatik tümörlere ve proliferatififolite neden olabilmektedir (77). İlk olarak karaciğerde tanımlanmış olmasına rağmen, *H.hepaticus* kolonizasyonunun birincil bölgesi bağırsaklardır ve midede bulunmamıştır (78). İmmünokompetan farelerde, *H. hepaticus* enfeksiyonu hafif bağırsak iltihabına neden olmakta, ancak bağışıklık yetersizliği olan farelerde iltihaplı bağırsak hastalığının hayvan modellerinde bulunan lezyonlarına benzeyen şiddetli kolit, tiflit ve proktite yol açabilmektedir (79). *H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. muridarum* dahil olmak üzere hepatobiliyer veya bağırsak yolları hastalığı olan kemirgenlerde tanımlanan birkaç *Helicobacter* türü arasındadır (78). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, fareler litojenik bir diyetle beslenerek *H. hepaticus* ve *Helicobacter rodentium* ile enfekte edilmiş ve bu farelerde, 8 haftaya kadar %80 prevalansta kolesterol safra kesesi taşları geliştiği izlenmiştir, bu da enterohepatik *Helicobacter* türleri ile enfeksiyon ve safra taşı oluşumu arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür (80). Buna karşılık, bu fareler *H. pylori* ile enfekte edildiğinde böyle bir ilişki bulunamamıştır(81).

H. hepaticus morfolojik olarak bipolar kılıflı flagellası ile *Campylobacter* türlerine benzemektedir (82). Üreaz, oksidaz ve katalaz pozitif ve β -siklodekstrin takviyeli ortam dahil çoğu standart *H. pylori* büyüme ortamında büyümektedirler (82).

2.3.3. HelikobakterPylori

H. pylori, yaklaşık 3.5 mikron uzunluğunda ve 0.5 mikron genişliğinde spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. İn vitro olarak, kanlı agar üzerinde üç ila yedi gün boyunca yüzde 5 oksijen atmosferinde 37°C'de inkübe edilmiş Skirrow ortamı gibi seçici besiyerinde kültürlenebilen ve yavaş büyüyen bir organizmadır. Küçük, benzer boyutlarda, yarı saydam bakteri kolonileri oluşturmaktadır ve organizmalar morfolojik olarak gram boyama ile tipik spiral veya çubuk şeklindeki görünümleriyle karakterize edilebilmektedirler. Yüksek büyütme mikroskopilerde organizmanın viskoz çözeltilerde hareketliliğini artıran iki ila yedi kutuplu kılıflı flagellaya sahip olduğu da izlenmektedir.

Büyüme ortamı ideal şartları sağlamıyorsa H. pylori'nin kokoid formları bazen kültür ortamında da izlenebilmektedir. Bu kokoid formların düşman çevreye bir adaptasyonu temsil ettiği düşünülmektedir; bu formlar ile bakteri daha dirençli görünmekte ve organizmanın insan konağı dışında dışkıda veya içme suyunda bir süre hayatta kalmasını sağlayabilmektedir.

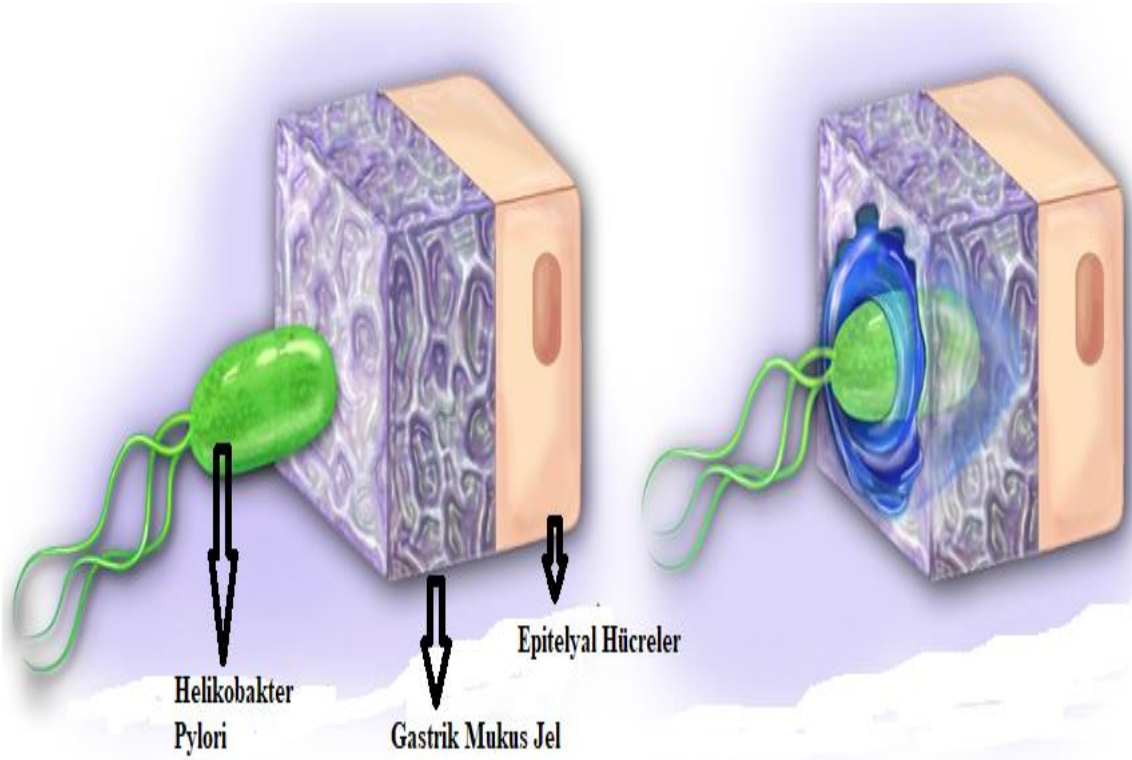
Morfolojik karakterizasyona ek olarak, organizma biyokimyasal olarak katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif olarak karakterize edilebilir. Üreazın hayatta kalması ve kolonizasyonu için hayati önem taşıdığı ve organizmanın toplam protein ağırlığının yüzde 5'inden fazlasını oluşturduğu bildirilmektedir. Bakteriyel üreaz aktivitesi klinik olarak önemlidir çünkü enfeksiyonu teşhis etmek için çeşitli invaziv ve invazif olmayan testlerin temelini oluşturmaktadır(83).

H. pylori'nin gastrik adaptasyonu: Organizmanın üreaz, motilite ve mide epiteline yapışma yeteneği, onun mide ortamında hayatta kalmasına ve çoğalmasına izin veren faktörlerdir (84).

Üreaz aktivitesinin, bakteriyel hareketliliğin veya bağlanmanın bozulması H. Pylori kolonizasyonunu engellemektedir(85). Bakteriyel üreaz, mide lümen üresini hidrolize ederek mide asidini nötralize etmeye yardımcı olan ve organizma etrafında koruyucu bir bulut oluşturarak mide mukus tabakasına nüfuz etmesini sağlayan amonyak oluşturmaktadır (86). H. pylori'nin pH bağımlı üre kanalını kodlayan üreaz gen kümesi içinde spesifik bir gen (ureI) bulunur (87). Organizmanın dışındaki pH düştüğünde, üre kanalı, ürenin iç hareketinin uygun bir hücre içi pH'ı sürdürmesine izin vererek bakterinin asit ortamında hayatta kalmasını sağlamaktadır.

Bakterinin spiral şekli, kamçısı ve ürettiği mukolitik enzimler mukus tabakasından mide yüzey epiteline geçişini kolaylaştırmaktadır(83). Öte yandan, mide mäsini, konağı H. pylori enfeksiyonuna karşı koruyan doğal bir antibiyotik görevi görmektedir (88).

H. pylori daha sonra spesifik reseptör aracılı adezyon yoluyla mide epitel hücrelerine bağlanmaktadır (şekil 3). (84). Bağlanma, bakteriyel yüzey adezinlerinin spesifik epitel hücre reseptörlerine bağlanmasına bağılı olmasına rağmen, konakçı faktörler bu süreci modüle edebilmektedir(89).



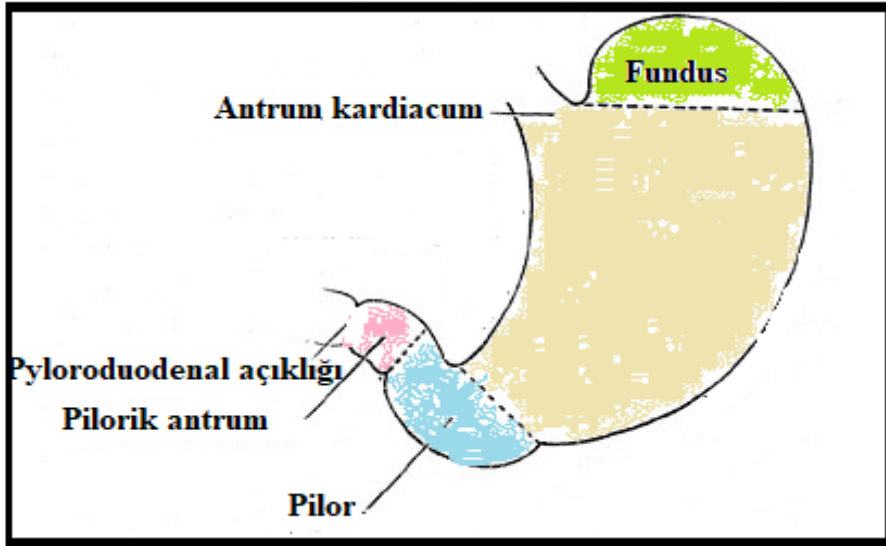
Şekil 3.HelikobakterPylori'nin mide epiteline ulaşma diyagramı (90)

H. pylori enfeksiyonunda gastrit ve ülser gibi klinik hastalıkların oluşumuna yol açan dört önemli bileşen vardır. İlk olarak, H. pylori'nin üreaz aktivitesi midenin asidik ortamına karşı koymada önemli bir rol oynamaktadır. İkincisi, flagella-aracılı hareketlilik, H. pylori bakterisinin konakçı mide epitel hücrelerine doğru hareket etmesine yardımcı olmaktadır. Üçüncüsü konakçı hücre reseptörleri ile etkileşime giren bakteriyel adhezinlerdir ki bu da başarılı kolonizasyona ve kalıcı enfeksiyona yol açmaktadır. Son olarak, sitotoksin ile ilişkili gen A (Cag A) ve H. pylori tarafından salınan ve konakçı doku hasarına yol açan vakuolize sitotoksin A (VacA) içeren birçok efektör protein / toksin vardır. H. pylori gastritinde eozinofiller, nötrofiller, mast

hücreleri ve dendritik hücreler uyarılırken hem akut hem de kronik inflamasyon görülebilmektedir. Mide epitel tabakası ayrıca doğuştan gelen bağışıklığı başlatmak için kemokinleri salgılamakta ve gastrit - ülser oluşumuna yol açarak konakçı dokuya daha fazla zarar veren nötrofilleri aktive etmektedir (91).

2.4. Klinik Önemi

İlk olarak Kyoto Küresel Uzlaş Raporu'nda, H. pylori gastritinin etkilenen kişinin herhangi bir semptomu, komplikasyonu veya buna bağlı hastalığı olup olmadığına bakılmaksızın bulaşıcı bir hastalık olarak kabul edilmesi gerektiği kabul edilmiştir (92). Avrupa Maastricht V/Florence konsensüs bildirisi de benzer şekilde H. pylori enfeksiyonu olan herhangi bir kişinin patojeni ortadan kaldırmak için tedavi görmesi gerektiğini raporlamıştır (93). Her iki raporda da H. pylori'nin öngörülemeyen bir şekilde ülser hastalığına, mide karsinomuna ve mide MALT lenfomasına yol açabileceği iddia edilmiş ve patojenin başarılı bir eradikasyonu ile H.pylori'nin neden olduğu gastritin iyileştirilerek gelişebilecek komplikasyonların önlenilebileceği bildirilmiştir. Ancak bu konuda tartışma halen devam etmektedir ve ileriye dönük NHANES çalışmasında, H. pylori durumu ile genel mortalite arasında 10.000 kişilik bir grupta bir ilişki tespit edilemediği bildirilmiştir (94).



Şekil 4.Mide anatomisi (95)

H. pylori ile kolonizasyon kendi başına bir hastalık olarak kabul edilmemektedir, ancak üst gastrointestinal sistemde ve hepatobiliyer sistemde çeşitli klinik bozukluklar

ile ilişkilendirilebilmektedir. Bu nedenle H. pylori için yapılan testlerin tek başına hiçbir anlamı olmayıp peptik ülser hastalığı gibi altta yatan bir durumun nedenini bulmak için veya ailesel mide kanseri olan deneklerde olduğu gibi hastalığın önlenmesi amacıyla yapılmalıdır. Bu durumlarda, pozitif bir test sonucu tedavi için destek oluşturmakta iken negatif bir test sonucu, diğer etiyolojik faktörleri veya önleyici tedbirleri arama ihtiyacını gösterebilmektedir.

H. pylori ile mide kolonizasyonu tüm enfekte bireylerde histolojik olarak gastriti indükleyebilse de, sadece küçük bir grupta klinik izlenmektedir. H. pylori pozitif hastaların ömür boyu ülser hastalığı geliştirme riskinin % 10 ila % 20 arasında olduğu ve distal mide kanseri gelişme riskinin ise % 1 ila % 2 arasında olduğu tahmin edilmektedir (96-97). H. pylori enfeksiyonu varlığında bu bozuklukların gelişme riski, çoğunlukla gastritin şekli ve şiddeti ile ilgili olan çeşitli bakteriyel, konakçı ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (95).

H. pylori ile kolonizasyon, nötrofilik ve mononükleer hücrelerle hem antrum hem de korpusta mide mukozasının infiltrasyonuna yol açmaktadır (Şekil 3). Bu kronik aktif gastrit, H. Pylori kolonizasyonu ile ilgili ilk durumdur ve diğer H. pylori ile ilişkili bozukluklar özellikle bu kronik enflamatuar süreçten kaynaklanmaktadır.

Enfeksiyonun akut fazına ilişkin veriler azdır ve büyük ölçüde H. Pylori ile kontamine materyal ile oluşturulan prosedürler geçiren deneklerin raporlarından gelmektedir (98,99). Son zamanlarda, H. pylori enfeksiyonu için bir insan modeli tanıtılmış; iyi karakterize edilmiş bir H. Pylori suşu ile sağlıklı gönüllülerin enfeksiyonu ile enfeksiyonun akut fazının kontrollü çalışmalarına izin verilmiştir (100). H. pylori ile kolonizasyonun akut fazının, dolgunluk, bulantı ve kusma gibi geçici spesifik olmayan dispeptik semptomlarla ve hem proksimal hem de distal mide mukozasında veya pangastritte önemli enflamasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu aşama genellikle aylarca sürebilen hipoklorhidri ile ilişkili olarak nitelendirilmiş ve bu ilk kolonizasyonun ardından kendiliğinden iyileşmenin gerçekleşip gerçekleşmediği halen bilinmemektedir. (102-103). Bununla birlikte, homozigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalar, H. pylori durumlarında, birlikte ya da ayrı büyümüş olsalar da, bir benzerlik olduğunu (104) göstermiş iken heterozigotik ikizler arasında böyle bir uyum gözlenmediği bildirilmişti. Bu durum bazı bireylerin H. Pylori kolonizasyonuna eğilimli olduğunu, bazılarının ise kolonizasyonu önleyebileceğini göstermekte idi. Bu hipotez,

gelişmekte olan birçok ülkede, H. pylori'ye maruz kalma seviyesinin genç yaşlarda çok yüksek olduğu (yani% 90) ve yine de bazı bireylerin hiçbir zaman kalıcı H. pylori enfeksiyonu geliştirmedeği gözlemiyle de desteklenmektedir.

Kolonizasyon kalıcı hale geldiğinde, asit sekresyon seviyesi ile gastrit dağılımı arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu korelasyon, asit salgısı ve regülasyonu üzerindeki bakteriyel büyüme ile ilişkili mukozal enflamasyonun etkilerine karşı asidin bakteriyel büyüme üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu etkileşim, H. pylori enfeksiyonunun sonuçlarının belirlenmesinde oldukça önemlidir. İntakt asit sekresyonu olan deneklerde, H. pylori özellikle az sayıda asit sekretuar parietal hücrenin mevcut olduğu mide antrumunu kolonize etmektedir. Bu kolonizasyon modeli, antrum ağırlıklı gastrit ile ilişkilidir. Bu vakalarda mide korpus örneklerinin histolojik değerlendirmesi, sınırlı kronik inaktif inflamasyonu ve yüzeysel olarak kolonize olan düşük sayıda H. pylori bakterisini ortaya çıkarmaktadır. Herhangi bir mekanizma nedeniyle asit sekresyonu bozulan deneklerde ise, antrum ve korpusta daha eşit bir bakteri dağılımı izlenmektedir ve korpustaki bakteriler, korpusta baskın bir pangastrite yol açan mukoza ile daha yakın temas halindedir (105). Asit salgılanmasındaki azalma, atrofik gastritin bir sonucu olarak parietal hücrelerin kaybına bağlı olabilir, ancak asit salgılama kapasitesi sağlam olduğunda da parietal hücre işlevi özellikle vagotomi veya asit baskılayıcı ilaçlar tarafından engellenerek de asit salgısı azaltılabilmektedir. (105). Korpus mukozasının ortaya çıkan aktif enflamasyonu, interlökin-1p (IL-1p) dahil olmak üzere sitokinler gibi lokal enflamatuvar faktörler, parietal hücre fonksiyonu üzerinde güçlü bir baskılayıcı etkiye sahip olduğundan, enfeksiyonun akut fazına paralel olarak hipoklorhidriyi daha da artırabilmektedir.

H. pylori corpus gastriti sıklıkla hipoklorhidri ile ilişkilidir ve eradikasyon tedavisi bu deneklerde asit sekresyonunun artmasına neden olmaktadır (106,107). Ayrıca H. Pylori corpus gastriti, proton pompa inhibitörlerinin (PPI) asit baskılayıcı etkilerini artırmaktadır (108). Sonuç olarak, gastroözofagealreflü hastalığı (GÖRH) olan H. pylori pozitif hastalar, hem semptomların hem de özofajit iyileşmesi açısından PPI tedavisine biraz daha hızlı yanıt verebilirler (109).

Mide veya duodenal ülserler (genellikle peptik ülserler olarak adlandırılır), midenin muskularis mukozasından en az 0,5 cm penetre olan mukozal hasar olarak tanımlanmaktadır (Şekil 4). Mide ülserleri çoğunlukla midenin daha küçük eğriliği

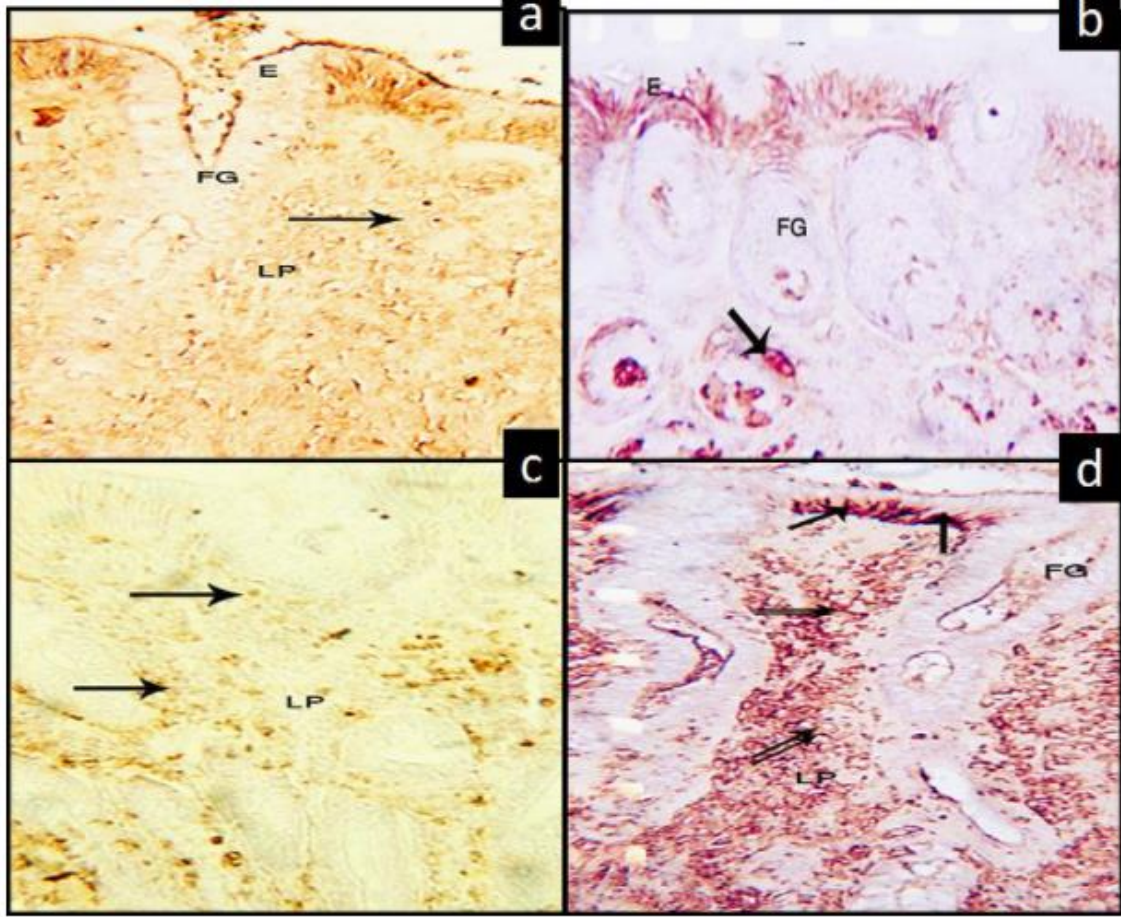
boyunca, özellikle korpustan antruma mukozal geçişte ortaya çıkmaktadır (110). Duodenal ülserler ise genellikle mide asidine en çok maruz kalan bölge olan duodenalbulbusta meydana gelmekte olup batı ülkelerinde duodenal ülserler mide ülserlerinden yaklaşık dört kat daha sık olarak izlenmektedir. Duodenal ülserler özellikle 20 ila 50 yaşları arasında ortaya çıkarken, mide ülserleri ağırlıklı olarak 40 yaşın üzerindeki kişilerde ortaya çıkmaktadır.

Hem mide hem de duodenal ülser hastalıkları, H. pylori ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. H. Pylori'nin keşfinden sonraki ilk on yılda dünyanın her yerinden gelen raporlarda, H. pylori enfeksiyonu varlığında duodenal ülserlerin yaklaşık %95 ve mide ülserlerinin ise % 85 oranda meydana geldiği bildirilmekte idi. Birkaç kohort çalışması, H. pylori-pozitif deneklerde yaşam boyu ülser hastalığı riskinin, H. pylori-negatif deneklerden (111) 3 ila 10 kat daha yüksek olduğunu ve H. pylori-pozitif deneklerin% 10 ila 15'inin ülser geliştirdiğini raporlamakta idi (112). H. pylori'nin ortadan kaldırılması ülser hastalığının doğal seyrini önemli ölçüde değiştirmekte ve ülser nüksünü neredeyse tamamen engellemektedir (113-116).

Gatroözefagealreflü hastalığı (GÖRH), uzun zamandır H. Pylori kolonizasyonundan bağımsız olarak yani H. pylori- pozitif ve H. pylori- negatif deneklerde aynı sıklık ve şiddette meydana geldiği düşünülmektedir. Bu görüş, GÖRH hastaları arasında H. Pylori prevalansının kontrollerinkine benzer olduğunu öne süren kesitsel gözlemlere dayanmakta idi (117). Bununla birlikte, daha ileri çalışmalar, H. pylori'nin GÖRH gelişimine karşı koruyabileceğini ve bu nedenle konakçılarına da faydalı olabileceğini ileri sürmekte idi (118).

Mide mukozası normalde lenfoid doku içermez, ancak MALT neredeyse her zaman H. pylori ile kolonizasyona yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Nadir durumlarda, bu dokudan monoklonal bir B hücresi popülasyonu ortaya çıkabilir ve bir MALT lenfoma oluşturmak için yavaşça çoğalabilir. MALT lenfoma teşhisi için histolojik kriterler ve poliklonal reaktif infiltratlardan farklılaşma tartışmalıdır. Özellikle tanı, rutin mikroskopi sırasında histolojik görünüme ve immünohistokimya veya PCR gibi moleküler tekniklerle klonalitenin gösterilmesine dayanır. Neredeyse tüm MALT lenfoma hastaları H. pylori pozitif (119)'tir. Pozitif denekler, gastrik MALT lenfoma gelişimi için önemli ölçüde artmış riske sahiptir(120). Tanısal tartışmalar ve bu bozukluğun görece nadir olması nedeniyle, H. pylori- pozitif deneklerde kesin insidans

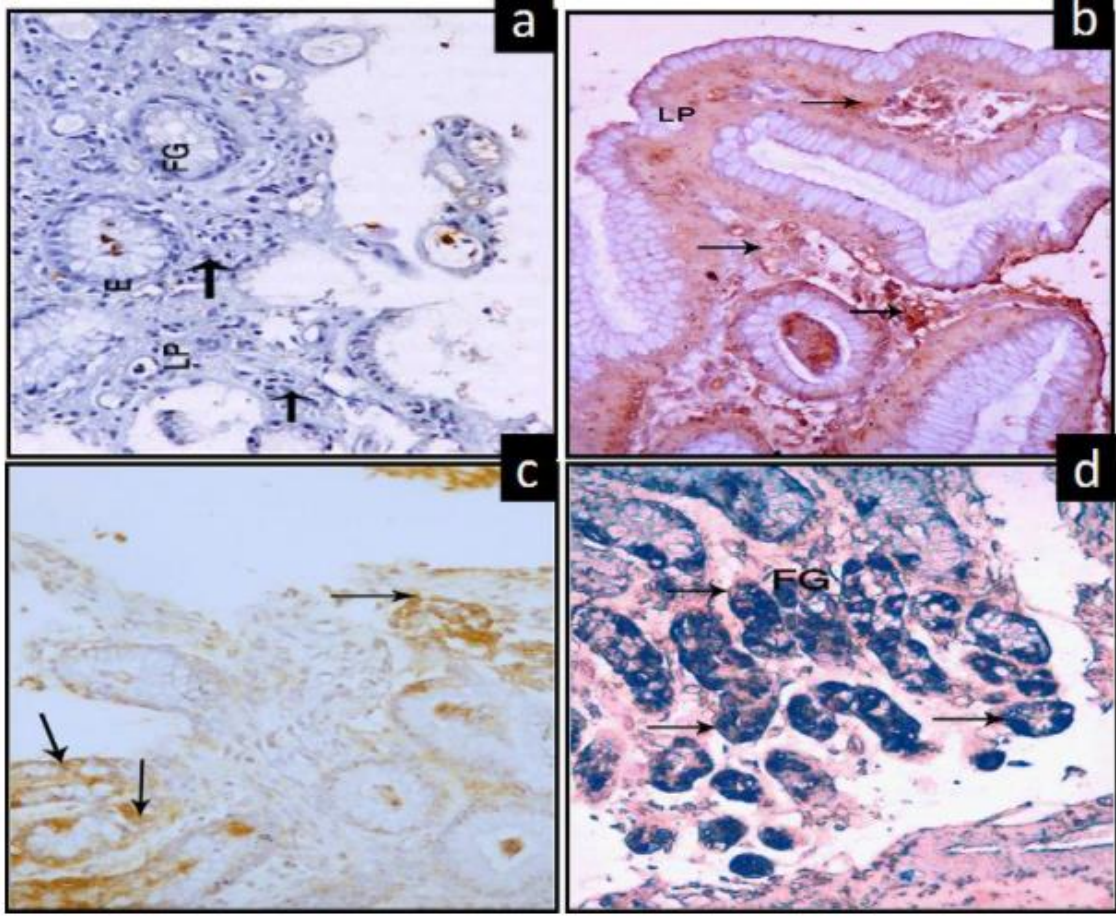
bilinmemektedir, ancak MALT lenfomaları, H. pylori- pozitif deneklerin % 1'inden daha azında görülmektedir. Genel olarak, bu hastaların yaklaşık % 60 ila 80'i, H. pylori eradikasyonunun ardından tam remisyona ulaşır, yaklaşık %10'unda ise minimal rezidüel hastalık belirtileri olmaya devam eder ve geri kalanında ise hiçbir yanıt oluşmaz (121).



Şekil 4. Gastrit tanılı mide biyopsisinin immün – histokimyasal boyanması (129)

Kısaca; H.pylori enfeksiyonu, kronik gastrit, peptik ülser hastalığı (mide ve duodenal ülserler), MALT lenfoma ve mide karsinomuna kadar bir dizi bozuklukla ilişkilendirilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) kuruluşu Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC), MALTOMA ve mide karsinomu ile açık ilişkiye dayanarak 1994 yılında H. pylori'yi sınıf I kanserojen ilan etmiştir (122). Akut H. pylori gastriti genellikle asemptomatiktir ancak hafif epigastrik hassasiyet, bulantı, kusma da izlenebilmektedir(123,124). Çoğunlukla mide antrumunu tutmakta olup endoskopide

akut enfeksiyon genellikle laminapropriada sayısız nötrofilik infiltrasyon şeklinde izlenmektedir. Kronik H.pylori gastriti ise dünya nüfusunun üçte ikisini etkilemektedir (125). Genellikle midenin antrumunda ve gövdesinde tespit edilmekte olup H. pylori genellikle mide epitel hücrelerine bitişik mide mukus tabakasında ve ayrıca mide çukurlarında bulunur. Başlangıçta asit üretimi gastrin artışı ve somatostatinin azalmasıyla yükselirken daha sonra gastrin ve paryetal hücrelerin devam eden inflamasyonu ve kaybına bağlı olarak asit sekresyonu azalır ve sonuçta atrofi ve bağırsak metaplazisine yol açar (126). Kronik proton pompası infüzyonu kullanımı da düşük asit salgılanmasına katkıda bulunur. Duodenal ülserler tipik olarak antral baskın gastrit, minimal atrofi ve artmış asit üretimi ile ilişkilidir. Mide ülserleri ve mide karsinomu tipik olarak yaygın gastrit ile ilişkilidir, korpus baskındır, atrofi ve bağırsak metaplazisine sahiptir ve asit üretimi azalır. H. pylori pozitif hastalarda yaşam boyu ülser hastalığı geliştirme riski % 10 ila % 20 ve distal mide kanseri gelişme riski % 1 ila % 2'dir (127). H. pylori, mikrovasküler disfonksiyon ve sitokin agregasyonuna yol açan trombosit aktivasyonunu ve agregasyonu kolaylaştırmak için vonwillebrand faktörü ile etkileşime girer, bu durum hastalarda izlenebilen kardiyovasküler belirtileri ve ilişkili idiyopatik trombositopeniyi de açıklayabilir (128).



Şekil 6. Gastrit hastalarından alınan insan fundik bezinin immün-histokimyasal boyaması (129)

2.6 Tanı

Kan testleri, H.pylori antikorlarının varlığını tespit etmekle birlikte, kan antikorları, bakterinin tamamen ortadan kaldırılmasından yıllar sonra da tespit edilebilmektedir. Enfeksiyonu teşhis etmede faydalı olabilseler de kararlı ve başarılı bir eradikasyon için tercih edilmemektedirler.

Üre nefes testi (ÜNT), midede H.pylori varlığının tespiti için güvenli, kolay ve doğru bir test olarak değerlendirilebilmektedir. Üre içeren bir kapsülü yuttuktan on ila yirmi dakika sonra, bir nefes örneği toplanır ve etiketli karbondioksit nefesi için analiz edilmektedir. Pozitif bir test, aktif bir enfeksiyon olduğunu göstermektedir. Endoskopi ise, enfeksiyonun yanı sıra iltihaplanma ve ülserlerin teşhisi için güvenilir bir testtir. Endoskopi ayrıca biyopsilerle gastritin ciddiyetinin yanı sıra ülser, MALT lenfoma ve kanser varlığının belirlenmesine de izin vermektedir.

Dışkı örneği ile dışkıda H.pylori antijeninin bulunup bulunmadığını belirlemek için bir H.pylori antikoru kullanılmaktadır. Dışkı testi, tedaviden sonra eradikasyonun etkili olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir. H.pylori testi aşağıdaki hastalarda endike olup bu hastalar şunlardır;

- 1) Aktif peptik ülser hastalığı olan (duodenal veya mide),
- 2) Daha önce tedavi edilmemiş peptik ülser hastalığı öyküsü olan,
- 3) Düşük dereceli gastrik MALT lenfoma ile,
- 4) Erken mide kanserinin endoskopik rezeksiyonu olanlar,
- 5) Araştırılmamış dispepsi şikayeti olan 55 yaşından küçük (alarm semptomları olmayan) bireyler..

Helicobacterpylori'nin tespiti için mevcut testler kısaca aşağıdaki gibidir:

- antikor testleri,
- üre nefes testleri,
- dışkı antijen testleri,
- endoskopik biyopsiler (130,131).

Tablo 2. Helicobacterpylori enfeksiyonunun tespiti için yaygın olarak kullanılan testler

ÖLÇEK	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK
Endoskopik olmayan testler		
Antikor testi (serum)	% 88 -94	% 74-88
Antikor testi (tam kan)	% 67-85	% 75-91
Enzime bağlı immünosorbent testi (serum)	% 86-94	% 78-95
Dışkı antijen testi	% 94	% 92
Üre nefes testi	% 90-96	% 88-98
Endoskopik testler		
Üreaz testi (biyopsi)	% 88-95	% 95-100
Histoloji	% 93-96	% 98-99
Kültür	% 80-98	%100
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	>% 95	>% 95

2.7. Tedavi

H. pylori'nin ortadan kaldırılması, proton pompa inhibitörü (PPI) gibi uygun ilaçlar kesildikten sonra bile genellikle ülserlerin ve ülser komplikasyonlarının nüks etmesini önlemektedir. H. pylori'nin ortadan kaldırılması, MALT lenfoma gibi mide rahatsızlıklarının tedavisinde önemlidir. H. pylori'nin mide kanserini önlemek için tedavisi ise tartışmalı olarak değerlendirilmektedir.

H. pylori tedavisi, H.pylori testi pozitif olan tüm hastalara önerilmelidir (132). H.pylori'nin ortadan kaldırılması direnç gelişimi nedeniyle zor olabilmektedir. Bu nedenle, iki veya daha fazla antibiyotik ile birlikte PPI ve / veya bizmut içeren bileşiklerle birlikte tedavi verilmektedir. Çalışmalar, H.pylori'nin klaritromisine direncinin, daha önce klaritromisine veya diğer kimyasal olarak benzer makrolid antibiyotiklere (eritromisin gibi) maruz kalan hastalarda yaygın olduğunu göstermiştir. Metronidazole karşı H.pylori direnci ise, daha önce metronidazole maruz kalmış hastalar arasında yaygın olmaktadır. En yaygın kullanılan başlangıç tedavisi üçlü tedavi olmakla birlikte bir PPI, amoksisilin ve klaritromisinden oluşur. Bizmut bazlı rejimlerde olduğu gibi, hasta klaritromisin direncinin arttığı bir bölgedeyse klaritromisin yerine metronidazol kullanılabilmekte ve bu da düşük maliyetli olma avantajına sahiptir (133).

3. MATERYAL & METHOD

Çalışmamız 25/06/2020 tarihli Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun verdiği izinden sonra gerçekleştirilmiş olup (Etik No:80576354-050-99/190) çalışmamız Kafkas Üniversitesi Hastanesi'ne başvurusu sonrasında endoskopik işlem yapılan hastalar alınmış olup çalışmamız retrospektif olarak 2018-2019 yılları arasındaki veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Genel Cerrahi polikliniğinde oluşturulmuş dosyalar araştırılarak komorbid hastalıklar kaydedilmiş ve hastaların endoskopi raporları hastane veri tabanından sorgulanmıştır.

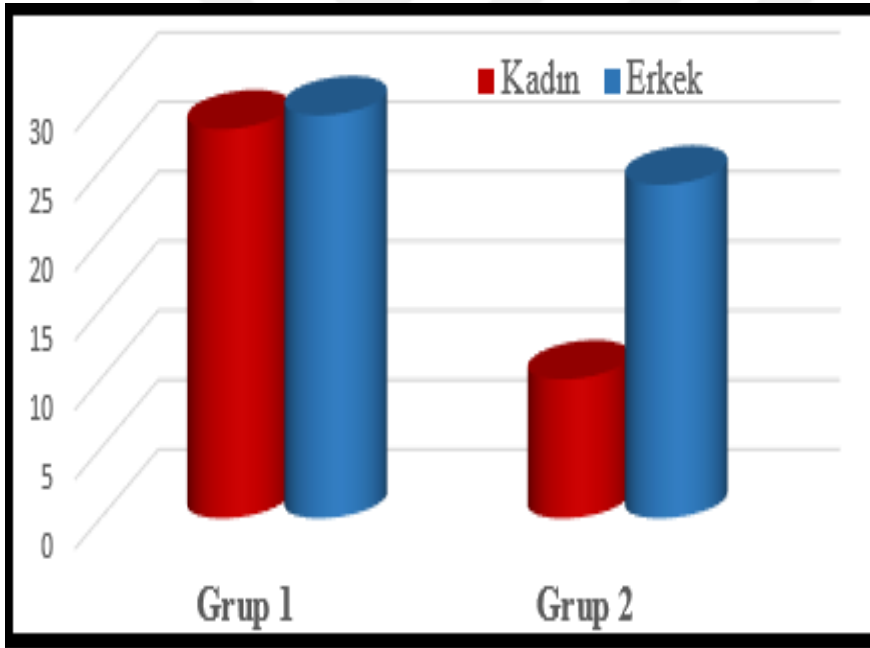
Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi, SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, nitel veriler yüzde olarak; normal dağılmayan veriler median olarak ifade edildi. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile sürekli değişkenlerin dağılımı araştırıldı. Normal dağılıma uyan veriler için bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında student-t testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmalarında ise ANOVA testi kullanıldı; normal dağılıma uymayan veriler için ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Sürekli verilerden oluşan değişkenler arasındaki korelasyonun tespiti için ise pearson ve spearman korelasyon testleri kullanıldı ve tüm analizlerde min. anlamlı değer $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 91 hasta H. Pylori negatif (grup 1) ve pozitif (grup 2) olan şeklinde ikiye ayrılarak gruplandırıldı ve bu gruplara göre istatistiksel analiz gerçekleştirildi. Buna göre grup 1’ de kadın ve erkek sayısı birbirine yakın iken grup 2’ de erkek hasta yoğunluğu izlenmiş ve gruplar arasında cinsiyetin istatistiksel analizinde (Ki-Kare testi) anlamlı farklılık saptanmıştı (p:0,048) (tablo-1)(grafik1).

Tablo 3. Gruplar arasında cinsiyet dağılımının istatistiksel karşılaştırılması

Gruplar	Kadın	Erkek	p
Grup 1	28 (%30,4)	29 (% 31,5)	0,048
Grup 2	10 (% 10,8)	24 (% 26,0)	

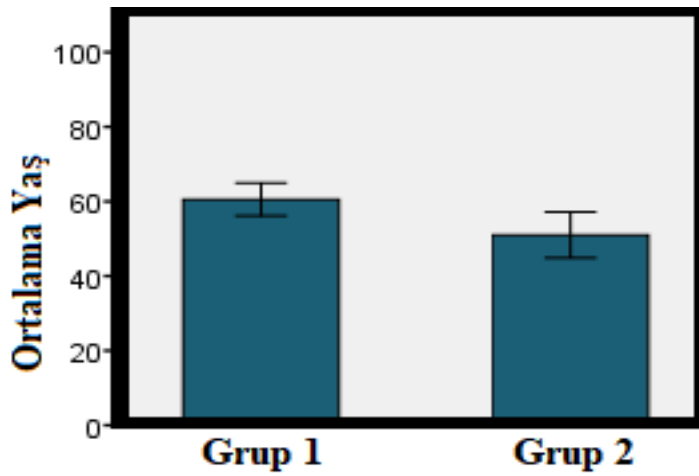


Grafik 1. Gruplara göre cinsiyet dağılım grafiği

Çalışmamıza alınan hastaların yaş dağılımı incelenmek istendiğinde yaş verileri normal dağılıma uyduğu için iki grup arası karşılaştırma için Student-T testi uygulanmış olup buna göre grup 2'deki kişilerin yaş ortalaması daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermişti (tablo-2)(grafik 2).

Tablo 4. Gruplara göre yaş dağılımının istatistiksel karşılaştırılması

Gruplar	n	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	p
Grup 1	57	60,54 $\pm$ 16,48	0,011
Grup 2	34	51,00 $\pm$ 17,70	



Grafik 2. Gruplara göre yaş ortalaması grafiği

Çalışmamıza alınan hastaların komorbid hastalık sayısı ile gruplar arası ilişki araştırılmak istenmiş ve komorbid hastalık sayısı normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Buna göre gruplar arasında komorbid hastalık sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştı (tablo 3)(tablo 4).

Tablo 5. Gruplar arası komorbid hastalık sayısı istatistiksel karşılaştırılması

	n	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	p
Grup 1	57	0,65 $\pm$ 0,87	0,363
Grup 2	34	0,74 $\pm$ 0,82	

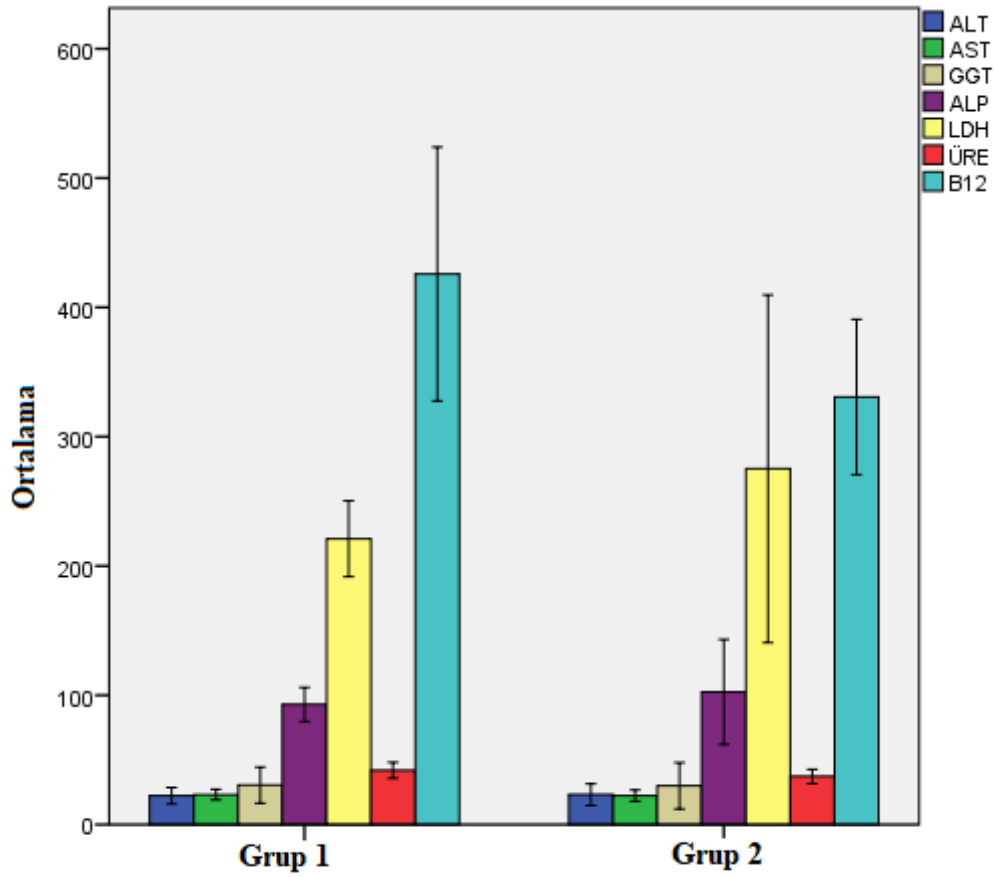
Tablo 6. Gruplar arası komorbid hastalık dağılımı tablosu

	Grup 1	Grup 2
Yok	32	18
DM	4	5
HT	6	2
DM+HT	3	0
Hiperlipidemi	2	2
DM+Hiperlipidemi	2	0
HT+Hiperlipidemi	1	1
DM+HT+Hiperlipidemi	2	0
KAH	1	2
DM+KAH	1	1
HT+KAH	1	3
KAH+Hiperlipidemi	0	2
Gut Artriti	0	1

Çalışmamıza alınan gruplar arasında biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel farklılık araştırılmak istenmiş, biyokimyasal parametre verileri normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Buna göre gruplar arasında sadece vitamin D istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermişti (p:0,040) (tablo5) (grafik 3).

Tablo 6. Gruplar arası biyokimyasal parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması

	Gruplar	n	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	p
ALT	Grup 1	57	22,32 $\pm$ 24,06	0,994
	Grup 2	36	23,56 $\pm$ 24,22	
AST	Grup 1	57	23,11 $\pm$ 15,62	0,878
	Grup 2	36	22,36 $\pm$ 12,42	
GGT	Grup 1	57	30,51 $\pm$ 52,72	0,114
	Grup 2	35	29,97 $\pm$ 52,35	
ALP	Grup 1	57	92,88 $\pm$ 49,67	0,410
	Grup 2	35	102,54 $\pm$ 118,05	
LDH	Grup 1	57	221,02 $\pm$ 110,72	0,779
	Grup 2	36	273,06 $\pm$ 386,07	
Üre	Grup 1	57	41,89 $\pm$ 23,06	0,523
	Grup 2	36	37,19 $\pm$ 15,76	
Vitamin B12	Grup 1	57	425,83 $\pm$ 370,09	0,235
	Grup 2	36	330,87 $\pm$ 172,20	
Folat	Grup 1	57	9,37 $\pm$ 4,81	0,130
	Grup 2	36	7,62 $\pm$ 2,92	
Vitamin D	Grup 1	57	15,57 $\pm$ 10,24	0,040
	Grup 2	36	17,50 $\pm$ 7,67	

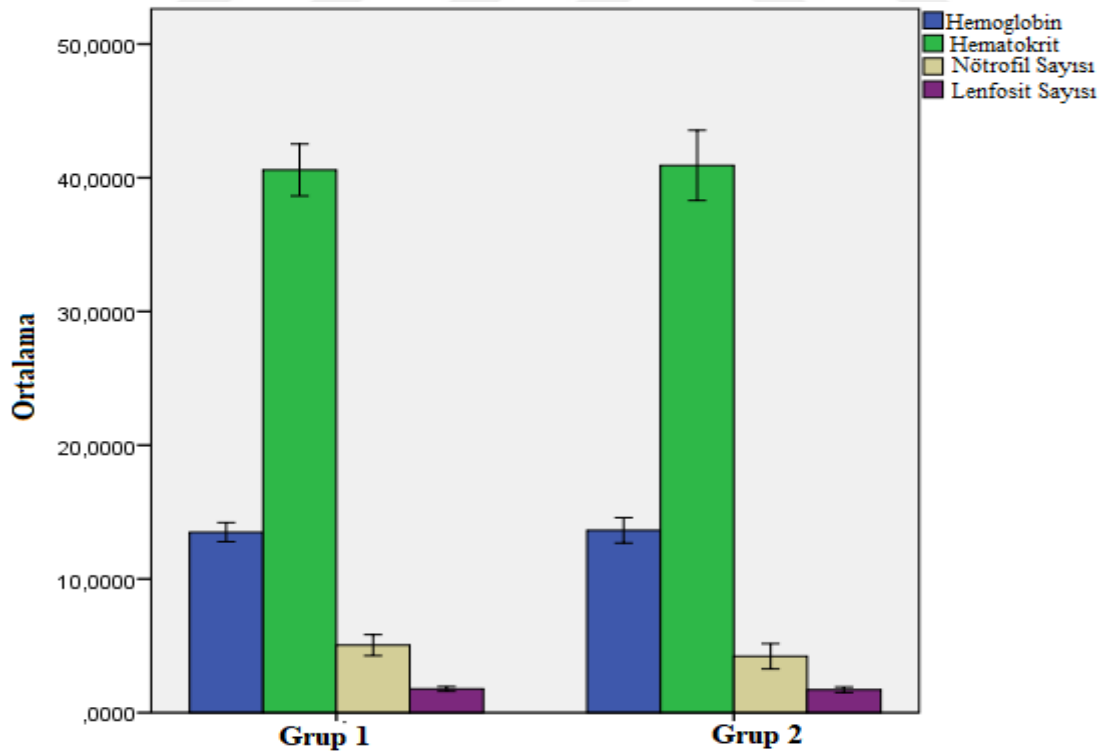


Grafik 3. Gruplar arası biyokimyasal parametrelerin dağılım grafiği

Çalışmamıza alınan grupların tam kan sayımı parametreleri verilerine göre istatistiksel karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmış olup buna göre sadece nötrofil sayısı grup 1’de daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştı ($p:0,007$)(tablo 6)(grafik 4).

Tablo 7. Gruplara göre tam kan sayımı parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması

	Gruplar	n	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	p
Hemoglobin	Grup 1	57	13,49 $\pm$ 2,71	0,987
	Grup 2	36	13,62 $\pm$ 2,78	
Hematokrit	Grup 1	57	40,58 $\pm$ 7,30	0,994
	Grup 2	36	40,92 $\pm$ 7,75	
Nötrofil Sayısı	Grup 1	57	5,05 $\pm$ 2,95	0,007
	Grup 2	36	4,21 $\pm$ 2,80	
Eozinofil Sayısı	Grup 1	57	0,18 $\pm$ 0,22	0,677
	Grup 2	36	0,16 $\pm$ 0,12	
Lenfosit Sayısı	Grup 1	57	1,78 $\pm$ 0,66	0,583
	Grup 2	36	1,70 $\pm$ 0,60	
Platelet sayısı	Grup 1	57	279859 $\pm$ 81776	0,148
	Grup 2	36	251527 $\pm$ 82821	

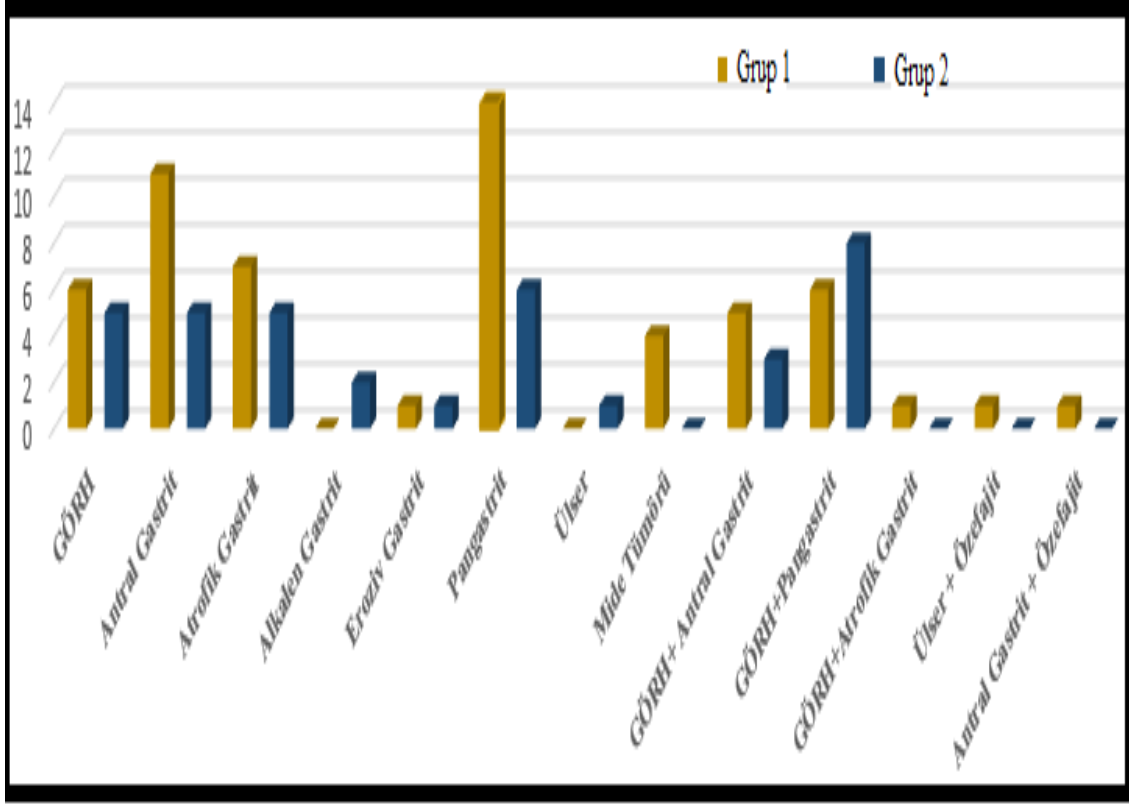


Grafik 4. Gruplara göre tam kan sayımı parametrelerinin dağılım grafiği

Çalışmamıza alınan hastaların mide biyopsi örnekleri incelendiğinde ise gruplar arasında en çok pangastritin, sonra sırasıyla antral gastrit ve atrofik gastritin izlendiği görülmüştür. Mide tümörü sadece 4 hastada izlenmiş olup 4 hasta da grup 1’ de izlenmişti. Makroskopik incelemede bulgu özellikle grup 1 de daha yoğun olup 57 hastada gözlenmişti (tablo 7).

Tablo 8. Gruplara göre makroskopik inceleme sonuç dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Toplam
GÖRH	6	5	11
Antral Gastrit	11	5	16
Atrofik Gastrit	7	5	12
Alkalen Gastrit	0	2	2
Eroziv Gastrit	1	1	2
Pangastrit	14	6	20
Ülser	0	1	1
Mide Tümörü	4	0	4
GÖRH+ Antral Gastrit	5	3	8
GÖRH+Pangastrit	6	8	14
GÖRH+Atrofik Gastrit	1	0	1
Ülser + Özefajit	1	0	1
Antral Gastrit + Özefajit	1	0	1
Toplam	57	36	93



Grafik 5. Gruplara göre makroskobik inceleme sonuç dağılımı

Çalışmamıza alınan hastalar komorbidite varlığına göre gruplara ayrılarak parametrelerin gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği araştırılmış olup; buna göre komorbidite olmayan grupta hastaların yaş ortalaması komorbidite olan gruba göre daha düşük olup ayrıca vitamin D, folat ve LDH komorbidite olmayan grupta daha yüksek olarak tespit edilmişti (tablo 8).

Tablo 9.Komorbidite varlığına göre oluşturulan gruplar arasında bütün parametrelerin karşılaştırılması

	Komorbidite Varlığı	n	Ortalama $\pm$ Std. Sapma	p
Yaş	Yok	51	50,43 $\pm$ 17,49	<0,001
	Var	42	64,33 $\pm$ 14,03	
Vitamin B12	Yok	51	373,62 $\pm$ 358,04	0,079
	Var	42	407,83 $\pm$ 245,48	
Vitamin D	Yok	51	18,62 $\pm$ 10,54	0,024
	Var	42	14,41 $\pm$ 7,80	
Folat	Yok	51	9,42 $\pm$ 3,86	0,020
	Var	42	8,10 $\pm$ 4,50	
ALT	Yok	51	21,98 $\pm$ 26,08	0,613
	Var	42	23,79 $\pm$ 21,47	
AST	Yok	51	22,18 $\pm$ 14,38	0,853
	Var	42	23,60 $\pm$ 14,56	
GGT	Yok	51	20,76 $\pm$ 20,03	0,124
	Var	41	42,17 $\pm$ 73,89	
ALP	Yok	51	84,12 $\pm$ 38,86	0,063
	Var	41	112,02 $\pm$ 114,11	
LDH	Yok	51	240,45 $\pm$ 326,15	0,026
	Var	42	242,02 $\pm$ 125,36	
Üre	Yok	51	36,57 $\pm$ 19,58	0,052
	Var	42	44,33 $\pm$ 21,19	
Hemoglobin	Yok	51	13,41 $\pm$ 2,96	0,889
	Var	42	13,70 $\pm$ 2,43	
Hemotokrit	Yok	51	40,20 $\pm$ 8,10	0,929
	Var	42	41,33 $\pm$ 6,60	
Nötrofil	Yok	51	4,80 $\pm$ 2,56	0,387
	Var	42	4,63 $\pm$ 3,30	
Eozinofil Sayısı	Yok	51	0,19 $\pm$ 0,25	0,707
	Var	42	0,55 $\pm$ 0,07	
Lenfosit Sayısı	Yok	51	1,77 $\pm$ 0,63	0,531
	Var	42	1,72 $\pm$ 0,65	
Platelet Sayısı	Yok	51	271392 $\pm$ 79929	0,466
	Var	42	265857 $\pm$ 87253	

5. TARTIŞMA

1983 yılında Warren ve Marshall tarafından gastrit hastalarının mide biyopsilerinde tanımlandığı günden bu yana H.pylori ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çoğunlukla çocukluk yaşlarda edinilmekte ve yaşam boyu devam edebilmekte olan H. pylori enfeksiyonunun oranı yaş, ırk, aile üyeleri ve ülkenin sosyoekonomik düzeyi ile yakından ilişkilidir (134). Biz de çalışmamızda Kafkas Üniversitesi Hastanesi'nde mide biyopsi incelemesi yapılan hastalarda H.pylori sıklığını ve komorbid hastalıklar ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza alınan hastalar H.pylori negatif (57 hasta) ve pozitif (34 hasta) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. H.pylori pozitif grupta erkek hasta sayısı kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş olup erkek hasta sayısı daha fazla idi. Bu durum Martel ve ark.'nın 2006 yılında yayınladığı metaanaliz verileri ile benzerlik göstermekte olup Martel ve ark. çalışmalarında H.pylori ile ilişkili hastalıkların çoğunluğunun erkek cinsiyet ile ilişkili olduğunu ve cinsiyetin H. pylori enfeksiyonu için bir risk faktörü olabileceğini bildirmiştir (135). Ayrıca Moshkowitz ve ark.'nın 28746 hasta üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada Martel ve ark.'na benzer şekilde H.pylori enfeksiyonunun kadınlara oranla erkeklerde daha fazla saptandığını belirtmiş ve bunun erkeklerde sigara ve alkol tüketiminin kadınlara oranla daha fazla olması ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir (136). Klein ve ark. (137) da gerçekleştirdikleri çalışmalarında H. pylori'nin neden olduğu enfeksiyon oranında erkek üstünlüğü olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda literatür verilerine benzer şekilde H.pylori pozitif grupta erkek üstünlüğü olduğunu saptamış; bunun sigara ve alkol tüketimi ile ilişkili olabileceği gibi, hormonal etkiden kaynaklanabileceğini düşündüğümüzü ve ileri çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

H.pylori, en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyon etkenlerinden biri olup dünyanın bazı bölgelerinde %50'lere varan insidansa sahip olarak değerlendirilmektedir (138). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar H.pylori' nin yaş ile birlikte hastalık sıklığının arttığını göstermektedir (139-140). Salles ve ark. 'nın yayınladığı derlemede H. Pylori enfeksiyonunun yaşla birlikte artan kronik gastrik Gram-negatif bir enfeksiyon olduğunu ve çocukluk çağında edinilen H. pylori enfeksiyonunun, peptik ülser hastalıkları, gastrikprekanseroz lezyonlar ve mide

lenfomaları (MALT) gibi mide patolojilerine yol açan bir dizi olayı tetikleyebileceği ve ileri yaşlarda dikkat edilmesi gerektiğini belirtmişlerdi (139). Liou ve ark. 2008 yılında yayınladığı çalışmalarında yaşlı hastalarda H.pylori'nin daha sıklıkla izlendiğini belirtmiş ve ayrıca H. pylori enfeksiyonundan sonra en ciddi klinik sonuç olan mide kanserinin genellikle yaşlılarda görüldüğünü, H. pylori pozitif hastalarda mide asidi sekresyonunun yaşla birlikte azaldığını ve bunun da muhtemelen yaşlı hastalarda fundal atrofik gastrit prevalansının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (140). Bizim çalışmamızda ise literatür verilerinden farklı olarak H.pylori pozitif hastaların yaş ortalaması daha düşük olup literatür verileri ile farklılık göstermekte idi. Bu durumun Seo ve ark.'nın üreaz aktivitesini etkileyen faktörleri araştırdığı çalışmalarında belirttiği gibi (141) biyopsi alınan bölge ve yaş ile birlikte üreaz aktivitesi değişimi ile ilgili olabileceğini ve ileri çalışmalar ile aydınlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

H.pylori ile ilişkili hastalıklarda biyokimyasal parametrelerdeki değişimler incelendiğinde ise çalışmamızda sadece vitamin D seviyesi grup 2'de grup 1'e (H.pylori varlığına göre oluşturulan gruplarda) göre istatistiksel olarak yüksek idi. Salehi ve ark. 2014 yılında 107 hasta üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada H.pylori ile ilişkili hastalıklarda hipertransaminazami olabileceğini, sebebi bilinmeyen transaminaz enzim yüksekliklerinde H.pylori enfeksiyonunun araştırılması gerektiğini ve eradikasyon tedavisi ile transaminaz seviyesinde istatistiksel azalmalar olabileceğini belirttiği çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da grup 2 ALT ortalaması grup 1'e göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemişti (142). Sürmeli ve ark.'nın 2018 yılında yayınladığı 254 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada H.pylori pozitif olan bireylerde D vitamini anlamlı derecede daha düşük olarak belirtilmişti (143). Chen ve ark.'nın 2016 yılında yayınladığı çalışmada 2113 hasta çalışmaya alınmış ve H. pylori enfeksiyonu ile serum D vitaminin kronik gastritte sistemik bağışıklık tepkisi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Chen ve ark. H.pylori pozitif grupta D vitamini seviyesini H.pylori negatif gruba göre daha düşük olarak saptamıştı (144). Ayrıca İtalya'da yapılan bir çalışmada, H. pylori ile ilişkili gastritli hastaların serum D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğunu bildirmişler ancak çalışmada yaş tabakalandırma analizinden sonra H. pylori olan ve olmayan bireyler arasında ortalama D vitamini düzeyinde istatistiksel bir farklılık olmadığı da

belirtilmişti (145). Bizim çalışmamızda da D vitamini seviyesi her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterse de literatürün aksine grup 2’de yani H.pylori pozitif grupta daha yüksek ortalama saptanmıştı. Bu durumun D vitamini sentezinde önemli rol oynayan ultraviyole B (UVB) radyasyonuna maruz kalmadaki farklılıklar ile açıklanabileceğini ve genel olarak hastalarımızda D vitamini seviyesinin 20’nin altında olmasının da bu fikrimizi desteklemeye yardımcı olduğunu düşünmekteyiz.

H. pylori midede lokal inflamasyona ve sistemik humoral immün yanıtı neden olmaktadır. Vakaların çoğunda asemptomatik, kronik bir inflamasyon vardır. H. pylori enfeksiyonu dünya çapında bir sorun olarak değerlendirilmekte ve kronik gastrite en sık neden olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı, H. pylori’yi 1994 yılında bildirmiş ve insanlarda 1. sınıf kanserojen olarak kabul etmiştir. H. pylori, daha az asidik bir ortam olduğu için mide antrumuna düzensiz olarak yerleşmeye meyillidir. H. pylori midede salınan çeşitli kemotaktik proteinlerle nötrofilleri ve lenfositleri çekmektedir. Mononükleer hücreler ve nötrofiller tarafından salgılanan bazı maddeler mukozal iltihaplanmaya neden olmakta ve böylece gastrite neden olmaktadır. Sonuç olarak, mide mukozası çeşitli sinyal sitokinlerine ek olarak nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler tarafından infiltre edilmekte ve subklinik sistemik, düşük dereceli bir inflamasyon meydana gelmektedir. H. pylori özellikle kronik gastrit, peptik ülser, mide lenfoma ve mide kanseri gibi ciddi mide hastalıkları ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca aynı çalışmada trombositlerde azalmanın, trombosit glikoproteinleri ile reaksiyona giren H. pylori antikorlarının bir sonucu olarak meydana geldiği ve bunun sonucunda idiopatik trombositopenik purpura (ITP) geliştiği de belirtilmiştir (146). Bizim çalışmamızda ise tam kan sayımı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece nötrofil sayısında saptanmış olup literatürün aksine yüksek değil daha düşük idi. Bu durum bu hastaların tedaviye verdiği yanıt olarak değerlendirilmesi durumunda anlaşılır olacağı kanaatini taşımaktayız.

Epidemiyolojik veriler, histolojik olarak tespit edilen H. pylori prevalansının, herhangi bir mide lezyonu olup olmadığına bakılmaksızın % 37 olduğunu göstermektedir (147). Bu oran histolojik olarak H.pylori prevalansını %30 olarak bildiren Avrupa literatüründeki bazı çalışmalarla tutarlıdır (148,149). Ghosn ve ark. 1428 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada dispepsi ile başvuran hastalarda

çeşitli prekanseröz ve kanseröz mide lezyonlarının prevalansını, gastrit ve H. pylori enfeksiyonu prevalansını, dispepsi ile başvuran hastalarda duodenal patolojinin prevalansını belirlemeyi amaçlamış ve hastaların % 63'ünde H.pylori negatif % 37'sinde pozitif olarak saptamışlardı. Hastaların % 54'ünde mide biyopsisi normal iken % 34'ünde gastrit, % 9'unda metaplazi saptanmış olup karsinom sadece % 0,4 oranında tespit edilmişti (150). Bizim çalışmamız da Ghosn ve ark.'nın bulgularına benzer şekilde % 37 hastada H.pylori pozitif saptanmıştı. Ayrıca hastalarımızın çoğunluğunda gastrit saptanmış olup mide kanseri de benzer şekilde % 0,04 idi.

Komorbidite, kronik hastalığı olan kişide, yeni,farklı bir tıbbi durumun ortaya çıkmasıdır. Bir diğer tanıma göre; tetkik edilen hastalığın dışında,özgül hastalık bileşimleri veya ek hastalıkları nortaya çıkması komorbidite; hastalıkların eşzamanlı birlikteliği multimorbidite olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, iki ya da daha fazla kronik durumun, hastalığın ve/veya belirtinin eşzamanlı bulunması olarak da ifade edilmektedir. Komorbidite varlığına göre gruplara ayırarak hastalarımızı değerlendirdiğimizde komorbidite olmayan grupta yaş ortalamasının daha düşük, komorbidite saptanan grupta daha yüksek olduğunu; vitamin D seviyesinin ve folat seviyesinin komorbidite olan grupta daha yüksek olduğunu tespit etmiştik. Bu durum Bergeron ve ark.'nın 994 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmalarında belirlediği yaşla birlikte komorbidite varlığı ihtimali arttığı bilgisi ile benzerlik göstermekte idi (151). Al Zarooni ve ark.'nın 12346 katılımcı ile gerçekleştirdiği çalışmada ise vitamin D eksikliği ile ilişkili komorbid hastalıkların yaşla birlikte arttığını bildirmekte idi (152), bu durum bizim çalışmamız ile benzer olup çalışmamızda da vitamin D seviyesinin komorbid pozitif grupta daha düşük olduğu tespit edilmişti. Ayrıca Reynolds ve ark. 2002 yılında yayınladığı derlemede serum, eritrositler ve serebrospinal sıvıda düşük folat konsantrasyonları ve artmış plazma homosistein konsantrasyonlarının depresyon ve demansla ilişkisinin hastalarda doğrulandığını ve folat eksikliğinin bir kısmının yaşlanmayla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (153). Bizim çalışmamızda da komorbid pozitif grupta folat eksikliği daha belirgin olarak saptanmıştı.

6. SONUÇ

H. pylori, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek prevalansa sahip, dünya çapında nüfusun % 50'sini etkileyen, gram negatif spiral şekilli bir bakteridir. H. pylori, kronik veya atrofik gastrit, peptik ülser, mide lenfoma ve mide karsinomunun en önemli nedeni olarak bilinmektedir.

1983 yılında Warren ve Marshall tarafından gastrit hastalarının mide biyopsilerinde tanımlandığı günden bu yana H.pylori ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çoğunlukla çocukluk yaşlarda edinilmekte ve yaşam boyu devam edebilmekte olan H. pylori enfeksiyonunun oranı yaş, ırk, aile üyeleri ve ülkenin sosyoekonomik düzeyi ile yakından ilişkilidir. Biz de çalışmamızda Kafkas Üniversitesi Hastanesi'nde mide biyopsi incelemesi yapılan hastalarda H.pylori sıklığını ve komorbid hastalıklar ile ilişkisini araştırmayı amaçladık ve hastalarımızda H.pylori sıklığının literatür ile benzer şekilde % 37 olduğunu ve özellikle erkeklerde daha sıklıkla izlendiğini tespit ettik. Ayrıca hastalarımızda pangastrit başta olmak üzere mide biyopsi incelemelerinde birçok patoloji izlenmiş olup mide kanseri yüzdesi yine literatür ile benzerlik göstermişti. Hastalarımızda komorbid hastalık varlığı araştırıldığında ise literatür ile uyumlu olarak yaşla birlikte komorbidite varlığının arttığının ve bu hastalarda vitamin d ve folat seviyesinin azaldığını tespit etmiş bulunmaktayız.

Çalışmamızda genel olarak literatür ile benzer sonuçlara ulaşmış olsak da daha geniş popülasyon çalışmalarının konunun aydınlatılmasına yardımcı olabileceği ve çalışmamızın ileri çalışmalara zemin oluşturacağı kanaatini taşıdığımızı belirtmek isteriz.

KAYNAKLAR

1. Ceylan A, Kirimi E, Tuncer O, Türkdöğ an K, Ariyuca S, Ceylan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children and their family members in a district in Turkey. *J Health Popul Nutr*. 2007 Dec; 25(4):422-7.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153:420-429.
3. Iannone A, Giorgio F, Russo F, Riezzo G, Girardi B, Pricci M, et al. New fecal test for non-invasive *Helicobacter pylori* detection: A diagnostic accuracy study. *World J. Gastroenterol*. 2018;24:3021-3029.
4. American College of Physicians (2003-) MKSAP 17: medical knowledge self-assessment program. Philadelphia, Pa.: American College of Physicians; 2015.
5. Goni E, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2016;21:45–48.
6. Bazmamoun H, Rafeey M, Nikpouri M, Ghergherehchi R. *Helicobacter Pylori* Infection in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *J Res Health Sci*. 2016;16:68–71.
7. Di Simone N, Tersigni C, Cardaropoli S, et al. *Helicobacter pylori* infection contributes to placental impairment in preeclampsia: basic and clinical evidences. *Helicobacter*. 2016
8. Bonfigli AR, Boemi M, Festa R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of *Helicobacter pylori* eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 ;26:893–898.
9. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017 ;22(1)

10. Upala S, Jaruvongvanich V, Riangwiwat T, Jaruvongvanich S, Sanguankeo A. Association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases*. 2016 ;17(7):433–440.
11. von Arnim U, Wex T, Link A, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 ;43(7):825–830.
12. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. *Helicobacter pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2011 Aug;53(2):230-43.
13. Ceylan A, Kirimi E, Tuncer O, Türkdoğan K, Ariyuca S, Ceylan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children and their family members in a district in Turkey. *J Health Popul Nutr*. 2007 Dec;25(4):422-7.
14. Iannone A, Giorgio F, Russo F, Riezzo G, Girardi B, Pricci M, Palmer SC, Barone M, Principi M, Strippoli GF, DiLeo A, Ierardi E. New fecal test for non-invasive *Helicobacter pylori* detection: A diagnostic accuracy study. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 21;24(27):3021-3029.
15. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, Czinn S, Gold BD, Guarner J, Elitsur Y, Homan M, Kalach N, Kori M, Madrazo A, Megraud F, Papadopoulou A, Rowland M., ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jun;64 :991-1003.
16. Bizzozzero B.
Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Arch Mikr Anat*. 1893;23:82–152.
17. Krienitz W. Über das Auftreten von *Spirochaeten* verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinom a ventriculi. *Dtsch Med Wschr*. 1906;22:872.

18. Doenges JL. Spirochetes in the gastric glands of macacus rhesus and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Med Biol*. 1938;38:536–538.
19. Gorham F. Editorial. *Am J Dig Dis*. 1940;7:445.
20. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1:1273–1275.
21. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997;388:539–547.
22. Schlessinger D. Genome sequencing projects. *Nat Med*. 1995;1:866–868.
23. Bourke B, Jones N, Sherman P. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:1–13.
24. Atherton JC. *Helicobacter pylori* unmasked--the complete genome sequence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:1137–1140.
25. Fennerty MB. Is the only good *H. pylori* a dead *H. pylori*. *Gastroenterology*. 1996;111:1773–1774.
26. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:868–876.
27. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Dig Liver Disease*. 2017;49(7):742–749.
28. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017;10(2):89–104.
29. Bizzozero, G. 1893. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Dritte Mitteilung. *Archiv Mikroskopische Anat*. 43:82–152.

30. Krienitz, W. 1906. Ueber das Auftreten von Mageninhalt bei Carcinom a. ventriculi. Dtsch. Med. Wochenschr. 22:872.
31. Pel, P. K. 1899. Diseases of the stomach. De Erven Bohn, Amsterdam, The Netherlands. (In Dutch.)
32. Marshall, B. J., J. A. Armstrong, G. J. Francis, N. T. Nokes, and S. H. Wee. 1987. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pylori* disinfection and gastritis. *Digestion* 37(Suppl. 2):16-30.
33. Marshall, B. J., J. A. Armstrong, D. B. McGeachie, and R. J. Glancy. 1985. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med. J. Austr.* 142:436-439.
34. Marshall, B. J., D. B. McGeachie, P. A. Rogers, and R. J. Glancy. 1985. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med. J. Austr.* 142:439-444.
35. Marshall, B. J., and J. R. Warren. 1984. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* i:1311-1315.
36. Goodwin, C. S., J. A. Armstrong, T. Chilvers, M. Peters, M. D. Collins, L. Sly, W. McConnell, and W. E. S. Harper. 1989. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustela* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustela* comb. nov., respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 39:397-405.
37. Ernst, P. B., and B. D. Gold. 2000. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu. Rev. Microbiol.* 54:615-640.
38. Fox, J. G. 2002. The non-H. pylori helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 50:273-283.
39. Solnick, J. V., and D. B. Schauer. 2001. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 14:59-97.
40. Yula, E., 2009. Bölgeimizden İzole Edilen *Helicobacter pylori* Suşlarının Moleküler Epidemiyolojik Özelliklerinin Tespiti. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 147 sayfa, Adana.

41. Solnick, J. V., and D. B. Schauer. 2001. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 14:59-97.
42. Nakamura, H., H. Yoshiyama, H. Takeuchi, T. Mizote, K. Okita, and T. Nakazawa. 1998. Urease plays an important role in the chemotactic motility of *Helicobacter pylori* in a viscous environment. *Infect. Immun.* 66:4832-4837.
43. Schreiber, S., R. Buckner, C. Groll, M. Azevedo-Vethacke, D. Garten, P. Scheid, S. Friedrich, S. Gattermann, C. Josenhans, and S. Suerbaum. 2005. Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo. *Infect. Immun.* 73:1584-1589.
44. Yoshiyama, H., and T. Nakazawa. 2000. Unique mechanism of *Helicobacter pylori* for colonizing the gastric mucus. *Microbes Infect.* 2:55-60.
45. O'Rourke J, Bode G. Morphology and Ultrastructure. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2452/>
46. Lee, A., S. L. Hazell, J. O'Rourke, and S. Kouprach. 1988. Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat's stomach. *Infect. Immun.* 56:2843-2850.
47. Paster, B. J., A. Lee, J. G. Fox, F. E. Dewhirst, L. A. Tordoff, G. J. Fraser, J. L. O'Rourke, N. S. Taylor, and R. Ferrero. 1991. Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov., *Helicobacter mustelae*, and related bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 41:31-38.
48. Bizzozero, G. 1893. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Dritte Mitteilung. Archiv Mikroskopische Anat.* 43:82-152.
49. Lavelle, J. P., S. Landas, F. A. Mitros, and J. L. Conklin. 1994. Acute gastritis associated with spiral organisms from cats. *Dig. Dis. Sci.* 39:744-750.
50. Kusters, J. G., and E. J. Kuipers. 1998. Non-*pylori* *Helicobacter* infections in humans. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 10:239-241.
51. Gottwein, J. M., T. G. Blanchard, O. S. Targoni, J. C. Eisenberg, B. M. Zagorski, R. W. Redline, J. G. Nedrud, M. Tary-Lehmann, P. V. Lehmann, and

- S. J. Czinn. 2001. Protective anti-*Helicobacter* immunity is induced with aluminum hydroxide or complete Freund's adjuvant by systemic immunization. *J. Infect. Dis.* 184:308-314.
52. Fox, J. G., E. B. Cabot, N. S. Taylor, and R. Laraway. 1988. Gastric colonization by *Campylobacter pylori* subsp. *mustelae* in ferrets. *Infect. Immun.* 56:2994-2996.
53. Fox, J. G., T. Chilvers, C. S. Goodwin, N. S. Taylor, P. Edmonds, L. I. Sly, and D. Brenner. 1989. *Campylobacter mustelae*, a new species resulting from the elevation of *Campylobacter pylori* subsp. *mustelae* to species status. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 39:301-303.
54. Goodwin, C. S., J. A. Armstrong, T. Chilvers, M. Peters, M. D. Collins, L. Sly, W. McConnell, and W. E. S. Harper. 1989. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 39:397-405.
55. Gueneau, P., and S. Loiseaux-De Goer. 2002. *Helicobacter*: molecular phylogeny and the origin of gastric colonization in the genus. *Infect. Genet. Evol.* 1:215-223
56. Haque, M., Y. Hirai, K. Yokota, N. Mori, I. Jahan, H. Ito, H. Hotta, I. Yano, Y. Kanemasa, and K. Oguma. 1996. Lipid profile of *Helicobacter* spp.: presence of cholesteryl glucoside as a characteristic feature. *J. Bacteriol.* 178:2065-2070
57. Fox, J. G. 1998. Anatomy of the ferret, p. 19-69. In J. G. Fox (ed.), *Biology and diseases of the ferret*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md.
58. Erdman, S. E., P. Correa, L. A. Coleman, M. D. Schrenzel, X. Li, and J. G. Fox. 1997. *Helicobacter mustelae*-associated gastric MALT lymphoma in ferrets. *Am. J. Pathol.* 151:273-280
59. Johnson-Delaney, C. A. 2005. The ferret gastrointestinal tract and *Helicobacter mustelae* infection. *Vet. Clin. N. Am. Exot. Anim. Pract.* 8:197-212.
60. Dunn, B. E., C. C. Sung, N. S. Taylor, and J. G. Fox. 1991. Purification and characterization of *Helicobacter mustelae* urease. *Infect. Immun.* 59:3343-3345.

61. Suerbaum, S., C. Josenhans, and A. Labigne. 1993. Cloning and genetic characterization of the *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flaB flagellin genes and construction of H. pylori flaA- and flaB-negative mutants by electroporation-mediated allelic exchange. *J. Bacteriol.* 175:3278-3288.
62. O'Croinin, T., M. Clyne, and B. Drumm. 1998. Molecular mimicry of ferret gastric epithelial blood group antigen A by *Helicobacter mustelae*. *Gastroenterology* 114:690-696.
63. Fox, J. G., P. Correa, N. S. Taylor, A. Lee, G. Otto, J. C. Murphy, and R. Rose. 1990. *Helicobacter mustelae*-associated gastritis in ferrets. An animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in humans. *Gastroenterology* 99:352-361.
64. O'Croinin, T., M. Clyne, B. J. Appelmelk, and B. Drumm. 2001. Antigastric autoantibodies in ferrets naturally infected with *Helicobacter mustelae*. *Infect. Immun.* 69:2708-2713.
65. Eaton, K. A., F. E. Dewhirst, M. J. Radin, J. G. Fox, B. J. Paster, S. Krakowka, and D. R. Morgan. 1993. *Helicobacter acinonyx* sp. nov., isolated from cheetahs with gastritis. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 43:99-106.
66. Gueneau, P., and S. Loiseaux-De Goer. 2002. *Helicobacter*: molecular phylogeny and the origin of gastric colonization in the genus. *Infect. Genet. Evol.* 1:215-223.
67. Munson, L., J. W. Nesbit, D. G. Meltzer, L. P. Colly, L. Bolton, and N. P. Kriek. 1999. Diseases of captive cheetahs (*Acinonyx jubatus jubatus*) in South Africa: a 20-year retrospective survey. *J. Zoo Wildl. Med.* 30:342-347.
68. Cattoli, G., A. Bart, P. S. Klaver, R. J. Robijn, H. J. Beumer, R. van Vugt, R. G. Pot, I. van der Gaag, C. M. Vandenbroucke-Grauls, E. J. Kuipers, and J. G. Kusters. 2000. *Helicobacter acinonychis* eradication leading to the resolution of gastric lesions in tigers. *Vet. Rec.* 147:164-165.
69. Pot, R. G., J. G. Kusters, L. C. Smeets, W. Van Tongeren, C. M. Vandenbroucke-Grauls, and A. Bart. 2001. Interspecies transfer of antibiotic resistance between *Helicobacter pylori* and *Helicobacter acinonychis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:2975-2976.

70. Solnick, J. V. 2003. Clinical significance of *Helicobacter* species other than *Helicobacter pylori*. *Clin. Infect. Dis.* 36:349-354
71. Fox, J. G. 2002. The non-*H. pylori* *Helicobacters*: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 50:273-283.
72. Stolte, M., G. Kroher, A. Meining, A. Morgner, E. Bayerdörffer, and B. Bethke. 1997. A comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 32:28-33.
73. O'Rourke, J. L., M. F. Dixon, A. Jack, A. Enno, and A. Lee. 2004. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in an animal model of '*Helicobacter heilmannii*' infection. *J. Pathol.* 203:896-903.
74. Avenaud, P., A. Marais, L. Monteiro, B. Le Bail, P. Bioulac-Sage, C. Balabaud, and F. Megraud. 2000. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer* 89:1431-1439
75. Solnick, J. V., and D. B. Schauer. 2001. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 14:59-97.
76. Verhoef, C., R. G. Pot, R. A. de Man, P. E. Zondervan, E. J. Kuipers, J. N. Ijzermans, and J. G. Kusters. 2003. Detection of identical *Helicobacter* DNA in the stomach and in the non-cirrhotic liver of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 15:1171-1174.
77. Ward, J. M., M. R. Anver, D. C. Haines, and R. E. Benveniste. 1994. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus*. *Am. J. Pathol.* 145:959-968.
78. Solnick, J. V., and D. B. Schauer. 2001. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 14:59-97.
79. Ward, J. M., M. R. Anver, D. C. Haines, J. M. Melhorn, P. Gorelick, L. Yan, and J. G. Fox. 1996. Inflammatory large bowel disease in immunodeficient mice naturally infected with *Helicobacter hepaticus*. *Lab. Anim. Sci.* 46:15-20.
80. Maurer, K. J., M. M. Ihrig, A. B. Rogers, V. Ng, G. Bouchard, M. R. Leonard, M. C. Carey, and J. G. Fox. 2005. Identification of

- cholelithogenicenterohepatic*helicobacter*speciesandtheir role in murinecholesterolgallstoneformation. *Gastroenterology* 128:1023-1033. [PubMed] [Google Scholar]
81. Maurer, K. J., A. B. Rogers, Z. Ge, A. J. Wiese, M. C. Carey, and J. G. Fox. 2006. *Helicobacter pylori*andcholesterolgallstoneformation in C57L/J mice: a prospectivestudy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. LiverPhysiol.* 290:G175-G182.
 82. Belzer, C., J. Stoof, C. S. Beckwith, E. J. Kuipers, J. G. Kusters, and A. H. M. vanVliet. 2005. Differentialregulation of ureaseactivity in *Helicobacterhepaticus*and*Helicobacterpylori*. *Microbiology* 151:3989-3995.
 83. Goodwin CS, Worsley BW. *Microbiology of Helicobacterpylori*. *GastroenterolClin North Am* 1993; 22:5.
 84. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterialinteractions in *Helicobacterpylori*infection. *Gastroenterology* 2008; 134:306.
 85. Mobley HL. Defining*Helicobacterpylori* as a pathogen: strainheterogeneityandvirulence. *Am J Med* 1996; 100:2S.
 86. Mobley HL. The role of *Helicobacterpylori*urease in thepathogenesis of gastritisandpepticulceration. *AlimentPharmacolTher* 1996; 10 Suppl 1:57.
 87. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H⁺-gatedureachannel: the link between*Helicobacterpylori*ureaseandgastriccolonization. *Science* 2000; 287:482.
 88. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, et al. Natural antibioticfunction of a humangastricmucinagainst*Helicobacterpylori*infection. *Science* 2004; 305:1003.
 89. Logan RP. Adherence of *Helicobacterpylori*. *AlimentPharmacolTher* 1996; 10 Suppl 1:3.
 90. https://www.flickr.com/photos/nsf_beta/4822021538/in/set 72157621768317570
 91. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacterpylori*infection: An overview of bacterialvirulencefactorsandpathogenesis. *Biomed J.* 2016 Feb;39(1):14-23.
 92. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensusreport on *Helicobacterpylori*gastritis. *Gut.* 2015;64:1353–1367.
 93. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacterpylori*infection -the Maastricht V/FlorenceConsensusreport. *Gut.* 2017;66:6–30.

94. Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES III study. *Gut*. 2013;62:1262–1269.
95. Chaudhry SR, Liman MNP, Peterson DC. Anatomi, Karın ve Pelvis, Mide. [2020 Ağustos 13'te güncellendi]. İçinde: StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Ocak-. [Figure, The Stomach, Outline of mid; ...] Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482334/figure/article-17013.image.f1/>
96. Kuipers, E. J. 1999. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13:3-12
97. Kuipers, E. J., J. C. Thijs, and H. P. Festen. 1995. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 9(Suppl. 2):59-69.
98. Morris, A., and G. Nicholson. 1987. Ingestion of *Campylobacter pylori* discloses gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol.* 82:192-199
99. Sobala, G. M., J. E. Crabtree, M. F. Dixon, C. J. Schorah, J. D. Taylor, B. J. Rathbone, R. V. Heatley, and A. T. R. Axon. 1991. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 32:1415-1418.
100. Graham, D. Y., A. R. Opekun, M. S. Osato, H. M. El-Zimaity, C. K. Lee, Y. Yamaoka, W. A. Qureshi, M. Cadoz, and T. P. Monath. 2004. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut* 53:1235-1243.
101. Granstrom, M., Y. Tindberg, and M. Blennow. 1997. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J. Clin. Microbiol.* 35:468-470
102. Malaty, H. M., D. Y. Graham, W. A. Wattigney, S. R. Srinivasan, M. Osato, and G. S. Berenson. 1999. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin. Infect. Dis.* 28:279-282.

103. Perez-Perez, G. I., R. B. Sack, R. Reid, M. Santosham, J. Croll, and M. J. Blaser. 2003. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J. Clin. Microbiol.* 41:2401-2407.
104. Perez-Perez, G. I., R. B. Sack, R. Reid, M. Santosham, J. Croll, and M. J. Blaser. 2003. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J. Clin. Microbiol.* 41:2401-2407.
105. Kuipers, E. J., A. M. Uytendaele, A. S. Pena, H. J. Hazenberg, E. Bloemena, J. Lindeman, E. C. Klinkenberg-Knol, and S. G. Meuwissen. 1995. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am. J. Gastroenterol.* 90:1401-1406. [PubMed] [Google Scholar]
106. El-Omar, E. M., K. Oien, A. El-Nujumi, D. Gillen, A. Wirz, S. Dahill, C. Williams, J. E. S. Ardill, and K. E. L. McColl. 1997. *Helicobacter pylori* infection and chronic acid hyposecretion. *Gastroenterology* 113:15-24.
107. Ruiz, B., P. Correa, E. T. H. Fontham, and T. Ramakrishnan. 1996. Antral atrophy, *Helicobacter pylori* colonization, and gastric pH. *Am. J. Clin. Pathol.* 105:96-101
108. Verdú, E., D. Armstrong, R. Fraser, F. Viani, J.-P. Idström, C. Cederberg, and A. L. Blum. 1995. Effect of *H. pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 36:539-543.
109. Holtmann, G., C. Cain, and P. Malfertheiner. 1999. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 117:11-16
110. Veldhuyzen van Zanten, S. O. J., M. F. Dixon, and A. Lee. 1999. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and *Helicobacter* ecology. *Gastroenterology* 116:1217-1229.
111. Nomura, A., G. N. Stemmermann, P. H. Chyou, G. I. Perez-Perez, and M. J. Blaser. 1994. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann. Intern. Med.* 120:977-981.

112. Sipponen, P., K. Varis, O. Fräki, U. M. Korri, K. Seppälä, and M. Siurala. 1990. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.* 25:966-973.
113. Hentschell, E., G. Brandstätter, B. Dragosics, A. M. Hirschl, H. Nemec, K. Schütze, M. Taufer, and H. Wurzer. 1993. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.* 328:308-312.
114. Rauws, E. A. J., and G. N. J. Tytgat. 1990. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 335:1233-1235.
115. Treiber, G., and J. R. Lambert. 1998. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Am. J. Gastroenterol.* 93:1080-1084.
116. van der Hulst, R. W. M., E. A. J. Rauws, B. Köycü, J. J. Keller, F. J. W. ten Kate, J. Dankert, G. N. J. Tytgat, and A. van der Ende. 1997. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication. *J. Infect. Dis.* 176:196-200.
117. Werdmüller, B. F. M., and R. J. L. F. Loffeld. 1997. *Helicobacter pylori* has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 42:103-105.
118. Fallone, C. A., A. N. Barkun, M. U. Gottke, L. M. Best, V. G. Loo, S. Veldhuyzen van Zanten, T. Nguyen, A. Lowe, T. Fainsilber, K. Kouri, and R. Beech. 2000. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. *Am. J. Gastroenterol.* 95:659-669.
119. Eidt, S., M. Stolte, and R. Fischer. 1994. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Pathol.* 47:436-439.
120. Parsonnet, J., S. Hansen, L. Rodriguez, A. B. Gelb, R. A. Warnke, E. Jellum, N. Orentreich, J. H. Vogelstein, and G. D. Friedman. 1994. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 330:1267-1271.

121. Parsonnet, J., and P. G. Isaacson. 2004. Bacterial infection and MALT lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 350:213-215.
122. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241 pubmed
123. Marshall B, Armstrong J, McGeachie D, Glancy R. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust.* 1985;142:436-9 pubmed
124. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pylori* discuses gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:192-9 pubmed
125. O Paull G, Yardley JH. Pathology of *C. pylori*-associated gastric and esophageal lesions. In: *Campylobacter Pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease*, Blaser MJ (Ed), Igaku-Shoin, New York 1989. p.73.
126. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:885-91
127. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick I, Kersulyte D, Incecik E, et al. *Helicobacter pylori* adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science.* 1998;279:373-7
128. Handin R. A hitchhiker's guide to the galaxy--an *H. pylori* travel guide. *Gastroenterology.* 2003;124:1983-5
129. Current Topics in Gastritis - 2012-Mohamed M. Elseweidy
130. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol.* 2003 ;119(3):403-412.
131. Boldt MS, Pereira RD, Barbosa AJA. Histological identification of *H. pylori* stained by hematoxylin-eosin and Giemsa: review for quality control. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 2015 ;51:108-112.

132. Stolte M, Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001 ;15(9):591–598
133. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017 ;112:212–239.
134. Al Kirby F, Rajab M, El-Rifai N. *Helicobacter pylori* Infection: Clinical, Endoscopic, and Histological Findings in Lebanese Pediatric Patients. *Int J Pediatr*. 2020;2020:4648167.
135. deMartel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci*. 2006;51:2292-301.
136. Agah S, Khedmat H, Ghamar-Chehred ME, Hadi R, Aghaei A. Female gender and *Helicobacter pylori* infection, the most important predisposition factors in a cohort of gastric cancer: A longitudinal study. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(2):136-141.
137. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun A, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *The Lancet* 1991; 337: 1503-6.
138. Tünger Ö. *Helicobacter Pylori* infeksiyonları. *Turkish Journal of Infection* 2008; 22: 107-15.
139. Salles N. Infection à *Helicobacter pylori* chez la personne âgée [*Helicobacter pylori* infection in elderly patients]. *Rev Med Interne*. 2007;28:400-11.
140. Liou J-M, Lin J-T, Lee Y-C, et al. *Helicobacter Pylori* infection in the elderly. *Int J Geront* 2008; 2: 145-53.
141. Seo JH, Youn HS, Park JJ, et al. Influencing Factors to Results of the Urease Test: Age, Sampling Site, Histopathologic Findings, and Density of *Helicobacter pylori*. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013;16:34-40.
142. Salehi H, Minakari M, Yaghoutkar A, Tabesh E, Salehi M, Mirbagher L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver enzymes in patients referring with unexplained hypertransaminasemia. *Adv Biomed Res*. 2014;3:131.

143. Mut Surmeli D, Surmeli ZG, Bahsi R, Turgut T, Selvi Ozturun H, Atmis V, Varli M, Aras S. Vitamin D deficiency and risk of Helicobacter pylori infection in older adults: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(7):985-991.
144. Chen LW, Chien CY, Hsieh CW, et al. The Associations Between Helicobacter pylori Infection, Serum Vitamin D, and Metabolic Syndrome: A Community-Based Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3616.
145. Antico A, Tozzoli R, Giavarina D, et al. Hypovitaminosis D as predisposing factor for atrophic type A gastritis: a case-control study and review of the literature on the interaction of vitamin D with the immune system. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012; 42:355–364.
146. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. .Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138–41
147. Oling M, Odongo J, Kituuka O, et al. .Prevalence of Helicobacter pylori in dyspeptic patients at a tertiary hospital in a low resource setting. *BMC Res Notes* 2015;8:256 .
148. Eshraghian A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection among the healthy population in Iran and countries of the Eastern Mediterranean Region: A systematic review of prevalence and risk factors. *WJG* 2014;20
149. Assaad S, Chaaban R, Tannous F, et al. .Dietary habits and Helicobacter pylori infection: a cross-sectional study at a Lebanese Hospital. *BMC Gastroenterol* 2018;18:48
150. Ghosn Y, Hussein Kamareddine M, Tawk A, et al. Analysis of gastric and duodenal biopsy results in patients presenting with dyspepsia: a cross-sectional study in a middle eastern population. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6(1):e000330.
151. Bergeron E, Lavoie A, Moore L, Clas D, Rossignol M. Comorbidity and age are both independent predictors of length of hospitalization in trauma patients. *Can J Surg.* 2005;48(5):361-366.

152. Al Zarooni AAR, Al Marzouqi FI, Al Darmaki SH, Prinsloo EAM, Nagelkerke N. Prevalence of vitamin D deficiency and associated comorbidities among Abu Dhabi Emirates population. BMC Res Notes. 2019 Aug 14;12(1):503.
153. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. BMJ. 2002;324:1512-1515.

