



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GAZİOSMANPAŞA TAKSİM
EĞTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HELİKOBAKTER PYLORİ İLE KOLOREKTAL
NEOPLAZİLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Arif Özgür

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Banu Bøyük

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2017

TEŞEKKÜR

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hatalıkları Kliniğinde asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, devamlı ilgi, destek ve katkılarını gördüğüm çok değerli hocam ve klinik şefimiz Sn. Uzm. Dr. İsmail EKİZOĞLU'na,

Asistanlığımın son döneminde çalışma fırsatı bulduğum, engin bilgi ve tecrübesiyle mesleki gelişimime katkısı olan, tezimin ve çalışmamın oluşumunda büyük emeği geçen Sn. Doç. Dr. Banu BOYÜK'e,

4 yıllık asistanlık eğitimim süresince her türlü mesleki eğitim ve hayat tecrübesiyle, her zaman yanımda olan, bizlere her zaman bilgi ve birikimini aktaran Başasistanımız Sn. Uzm. Dr. Aslan ÇELEBİ'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, Sn. Uzm. Dr. Osman MAVİŞ ve Sn. Uzm. Dr. Rahime ÖZGÜR'e,

Eğitim süresi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, üzerimde emeği olan kıdemlilerime ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Büyük bir özveri ile çalışan ve bize yardımcı olan servis hemşire, sekreter ve personeline,

Beni bugünlere getiren, kendilerinden çok şey öğrendiğim, varlıklarıyla gurur duyduğum canım annem Fatma ÖZGÜR'e ve canım babam Şinasi Özgür'e, abim Şenol ÖZGÜR'e ,

Hayatıma girdiği günden beri sevgisi ve her türlü desteği ile hep yanımda olan, hayatı ve Dünya'yı yeniden keşfettiğimiz, hayatın daha eğlenceli olmasını sağlayan canım eşim Gülkibar ÖZGÜR'e sonsuz teşekkür ediyorum

Dr. Arif ÖZGÜR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİ
SİMGELER VE KISALTMALAR	İV
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	Vİİ
ÖZET	Vİİİ
ABSTRACT	İX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOLOREKTAL POLİPLER VE KOLON KANSERİ	2
2.1.1. Kolon Polipleri.....	2
2.1.1.1.Adenomatöz Polipler	4
2.1.1.2. Adenomdan Karsinoma Geçiş	5
2.1.2. Kolorektal Kanserler	7
2.1.2.1 Kolorektal Kanserlerde Predispozan Faktörler	7
2.2. HELİKOBAKTER PYLORİ	8
2.2.1. Mikrobiyolojik Özellikleri.....	8
2.2.2. Kültür ve Biyokimyasal Özellikler	9
2.2.3. Antijenik Yapı, Virulans ve Patojenite	9
2.2.4. Patogenez ve Patoloji	10
2.2.5. Helikobakter Pylori ile İlişkili Klinik Tablolar.....	13
2.2.5.1. Akut ve Kronik Gastrit.....	13
2.2.5.2. Fonksiyonel Dispepsi.....	14
2.2.5.3. Peptik Ülser Hastalığı	14
2.2.5.4. Mide Kanseri	16
2.2.5.5. Gastrik Lenfoma	17
2.2.5.6. Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı.....	18
2.2.5.7. H. pylori'ye Bağlı Olarak Geliştiği Düşünülen Ekstraintestinal Hastalıklar.....	18
2.2.6. H. pylori Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri	19

2.2.6.1. H. pylori tanısında Örneklerin Alınması ve Transportu	21
2.2.6.2. İnvaziv Testler	22
2.2.6.2.1. Direkt Mikroskopik İnceleme ve Direkt Floresan Antikor Yöntemi.....	22
2.2.6.2.2. Kültür.....	22
2.2.6.2.3. Biyopsi Üreaz Testi	24
2.2.6.2.4. Histolojik İnceleme	25
2.2.6.2.5. Moleküler Yöntemler	26
2.2.6.3. İnvaziv Olmayan Testler	27
2.2.6.3.1. Üre Nefes Testi	27
2.2.6.3.2. Serolojik Testler	29
2.2.6.3.3. Fekal Antijen Testi	31
2.2.6.3.4. Kan veya İdrarda C13 Ölçümü	33
2.2.6.3.5. Diğer Testler	33
2.2.7. Helikobakter Pylori Eradikasyonu	33
2.2.7. 1. Kimler Tedavi Edilecek	35
2.2.7.2. İzlenecek Yol Nedir?	35
2.2.7.2.1 Dispepsi’li Hastalar ve Helikobakter Pylori.....	36
2.2.7.2.2. Gastroözofagial Reflü Hastalığı Olanlar ve Helikobakter Pylori.....	37
2.2.7.2.3. NSAİİ Kullananlar ve Helikobakter Pylori	38
2.2.7.2.4. İdiopatik Trombositopeni ve Helikobakter Pylori	39
2.2.7.2.5. Açıklanamayan Demir Eksiliği Anemisi ve H. pylori.....	40
2.2.7.2.6. Diğer Tartışmalı Ekstra Gastrik Durumlar ve H. Pylori.....	40
2.2.7. 2. H. Pylori Eradikasyonunda Kullanılan Ajanlar	40
2.2.7. 3. Tedavinin düzenlenmesi.....	43
2.2.7.4. Helicobacter Pylori Tedavisinde Başarısızlığı Yol Açan Nedenler ...	45
2.3. H. PYLORİ ENFEKSİYONLU HASTALARDA KOLON KANSERİ GELİŞİMİNE İLİŞKİN ÖNERİLEN MEKANİZMALAR	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1 HASTALAR	51
3.2 ENDOSKOPİ VE BİYOPSİ ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	53

4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	53
5. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR.....	67



SİMGELER VE KISALTMALAR

- APC:** Adenomatöz Polipozis Coli
- ATP:** Adenozin Trifosfat
- Bab-A:** Blood Group Antigen-Binding Adhesin
- Cag A:** Cytotoxin Associated gen A
- Cag PAI:** Cag-Pathogenicity Island
- CLO:** Campylobacter like organism
- CO₂:** Karbondioksit
- COX:** Cyclo-Oxygenase
- DALM:** Dysplasia Associated Lesion or Mass
- DCC :** Deleted in Colon Cancer
- DEA:** Demir Eksikliği Anemisi
- DNA:** Deoksiribo Nükleik Asit
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- EGF:** Epidermal Growth Factor
- EHPSG:** European Helicobacter Pylori Study Group
- ELISA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FAP:** Familial Adenomatous Polyposis
- GİS:** Gastrointestinal Sistem
- GÖRH:** Gastroözofageal Reflü Hastalığı
- H₂O₂:** Hidrojen peroksit
- HMCAP:** Highmolecular- weight cell associated protein
- HNPC:** Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Cancer
- Hp:** Helicobacter pylori
- Hsp A:** Heat shock proteins
- Hsp B:** Heat shock proteins
- Ig:** İmmunoglobulin
- İL:** İnterlökin
- İM:** İntestinal metaplazi
- İTP:** İdiyopatik trombositopenik purpura

kD: Kilo dalton

KBS: Kolloidal bizmut subsitrat

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LPS: Lipopolisakkarit

MALT: Mukoza Associated Lymphoid Tissue

MHC: Majör histokompatibilite kompleks

MIC: Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu

MMR: Mismatch Repair

MPV: Mean platelet volume

NSAİİ: Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar

N₂: Azot

NO : Nitröz oksit

O₂: Oksijen

OEH: Ortalama Eritrosit Hacmi

OEHA: Eritrositlerin İçerdiği Ortalama Hemoglobin Miktarı

OMPs: Other Membrane Proteins

PCR: Polymerase Chain Reaction

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

PPİ: Proton pompa inhibitörü

RAPD-PCR: Randomly amplified polymorphic DNA

RFLP: Restriksiyon fragment length polimorfizm

TGF: Tissue Growth Factor,

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

US : United States, Birleşik Devletler

Vac A: Vakuol yapıcı sitotoksin

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Helikobacter pylori.....	8
Şekil 2: H. pylori enfeksiyonu ile kolon kanseri gelişiminde rol oynayan olası mekanizmalar.....	51
Şekil 3: : Olguların H. pylori dağılımı.....	54
Şekil 4: H. pylori varlığına göre yaş dağılımı.....	55

TABLolar

Tablo 1: H. pylori tanısında kullanılan testlerin özellikleri.....	20
Tablo 2: Demografik özelliklerin dağılımı.....	54
Tablo 3: H.pylori, mide intestinal metaplazi ve kolon patolojileri dağılımı.....	55
Tablo 4: Laboratuvar sonuçlarının dağılımı.....	56
Tablo 5: Laboratuvar sonuçlarının H. pylori varlığına göre değerlendirilmesi.....	57
Tablo 6 Demografik özelliklere göre ve kolon biyopsi sonuçlarına göre H. pylori varlığının değerlendirilmesi.....	58
Tablo 7: Kolon patoloji sonuçlarına göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi.....	59
Tablo 8: Mide intestinal metaplazi sonuçlarına göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi.....	60
Tablo 9: H.pylori ve İM varlığına göre subgrupların değerlendirilmesi.....	61

ÖZET

HELİKOBAKTER PYLORİ İLE KOLOREKTAL NEOPLAZİLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Kolorektal kanserler, dünyada en sık gözlenen kanserlerden biridir, dünyada ve ülkemizdeki önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Helikobakter pylori ise sıklığı toplumlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte en sık rastlanan enfeksiyon etkenlerinden biridir. H.pylori'nin mide kanseri, MALT lenfoma gibi hastalıklarla ilişkisi ispatlandıktan sonra demir eksikliği anemisi, koroner arter hastalığı, idiopatik trombositopenik purpura, kronik ürtiker gibi pek çok hastalıkla ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmaların bazıları H. pylori ile kolorektal neoplaziler arasında ilişki olabileceğine işaret ederken bazılarında bir ilişki saptanmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmanın amacı, eş zamanlı gastroskopi ve kolonoskopi yapılan, mide biyopsisinde histopatolojik olarak H. pylori bakılan hastalarda olası H. pylori ile kolorektal neoplaziler arasındaki ilişkinin olup olmadığını saptamaktır.

Materyal ve Metod: 01/12/2015-01/03/2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi endoskopi ünitesinde gastroskopi ve kolonoskopi yapılmış, mideden biyopsi alınıp histopatolojik olarak H. pylori açısından değerlendirilmiş 16-86 yaş arası toplam 314 olgu retrospektif olarak kolon patolojileri incelendi. Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet, gastroskopi ve kolonoskopide endoskopik ve patolojik tanılar, H. pylorinin pozitif-negatif olması, trombosit sayısı, hemoglobin, MCV, ferritin, total demir bağlama kapasitesi, B12 vitamini, folik asit, CRP ve sedimentasyon düzeylerine bakıldı.

Bulgular: H. pylori varlığına göre olguların trombosit sayıları, HGB, MCV, ferritin, demir, TDBK, B12 ve CRP ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). H. pylori gözlenen olguların folat değeri, H. pylori görülmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,007$; $p<0,01$). Yaptığımız çalışma neticesinde H. pylori ile kolon kanseri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). H. pylori ile

adenomatöz polipler arasındaki ilişki çalışıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). İntestinal metaplazi ile adenomatöz polip arasındaki korelasyon çalışıldığında p değeri 0.074 saptanmış olup istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Bunun üzerine adenomatöz polip üzerine etki eden *H. pylori* ve intestinal metaplaziden elde ettiğimiz gruplamaları lojistik regresyon analizi ile test ettiğimizde; model istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda *H. pylori* ile kolorektal neoplaziler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ülkemizde az sayıda çalışma olmasına rağmen dünyada bu konuda yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızın sonuçları bu güncel çalışmaların bazıları ile uyumlu iken bazılarıyla çelişmektedir. *H. pylori* ile kolorektal neoplaziler arasındaki ilişkinin belirlenmesi adına ülkemizde ve uluslararası düzeyde, çok merkezli büyük örneklem büyüklüğü ile çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Helikobakter pylori*, kolorektal neoplaziler, gastroskopi ve kolonoskopi

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN HELICOBACTER PYLORI AND COLORECTAL NEOPLASMS

Objective: Colorectal cancers are one of the most common cancers in the world. They are important cause of morbidity and mortality in the world and in our country. *H. pylori* is one of the most common infectious agents, although the frequency varies between populations. Since *H. pylori* has been proven to be associated with diseases such as stomach cancer and MALT lymphoma, research has begun on the relationship with iron deficiency, coronary artery disease, autoimmune thrombocytopenic purpura, chronic urticaria and many other diseases. Some of the studies that have been done indicate that there may be a relationship between *H. pylori* and colorectal neoplasms, but some have not. The purpose of our work is to determine the correlation between *H. pylori* and colorectal neoplasia in patients made

concurrent gastroscopy and colonoscopy and in which looked histopathologically H. pylori.

Material and Method: Between the dates of 01/12 / 2015-01 / 03/2017 , total of 314 patients aged 16-86 years who underwent gastroscopy and colonoscopy at the Gaziosmanpaşa Taksim Education and Research Hospital endoscopy unit , and were evaluated with regard to H. pylori were retrospectively evaluated. The cases were grouped by the age, gender, gastroscopy and colonoscopy endoscopic and pathologic diagnosis, H. pylori positive-negative cases, platelet count, hemoglobin, MCV value, ferritin, total iron binding capacity, vitamin B12 level, follic acid level, CRP level and sedimentation levels.

Results: Platelet counts, HGB, MCV, ferritin, iron, total iron binding capacity, B12 and CRP measurements of patients with H. pylori were not statistically significant ($p>0,05$). In our study, there was no correlation between H. pylori and colon cancer ($p>0.05$). When the correlation between intestinal metaplasia and adenomatous polyps was studied, p value was found to be 0.074 and statistically insignificant. Then we tested the groups obtained from H. pylori and intestinal metaplasia on adenomatous polyp by logistic regression analysis; The model was not statistically significant ($p> 0.05$).

Discussion and Conclusion: There was no significant relationship between colorectal neoplasms with H. pylori, H. pylori-associated gastric intestinal metaplasia and colorectal neoplasms in our study. Despite the small number of studies in our country, there are many studies on this subject in the world. The results of our work are consistent with some of these current studies and contradict some of these current studies. In order to determine the relationship between H. pylori and colorectal neoplasms, studies should be conducted with large, multicenter, sample sizes at the national and international .

Key words: Helicobacter pylori, colorectal neoplasms, gastroscopy and colonocopy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser dünyadaki en sık kanserlerden biridir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre erkeklerde en sık üçüncü ve kadınlarda en sık ikinci kanserdir. 2012’de dünya çapında, erkeklerde 746000 yeni vaka (erkeklerdeki tüm kanser vakalarının % 10’u) ve kadınlarda 614000 yeni vaka (kadınlardaki tüm kanser vakalarının % 9,2’si) olduğu tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü’nün Kanser Araştırmaları Ajansı’nın 2012 verilerine göre ülkemizde ise erkeklerde en sık dördüncü, kadınlarda en sık üçüncü kanser türüdür. Mortalite sıralamasında ise erkeklerde ve kadınlarda en mortal dördüncü kanserdir (2).

Kolorektal kanserin sporadik formu çoğunlukla adenomatöz poliplerden kaynaklanmaktadır. Kolorektal kanser hiperplastik poliplerden de kaynaklanabilmektedir (3,4). Kolorektal poliplerin erken saptanması ve çıkarılması, kolorektal kanser insidansının ve mortalitesinin azalması ile sonuçlanacaktır (5-7). Patogenezin ve kolorektal kanser risk fökterlerinin aydınlatılması büyük önem taşır. Bu sebeple kolorektal kanserin önlenmesine ve polip kanser sıralanışında enfeksiyöz ajanların olası rolüne doğru yönelinmiştir (8-11). Pek çok enfeksiyöz ajan bu açıdan incelenmektedir. Örneğin birçok epidemiyolojik çalışmada Helikobakter pylori (Hp) ile kolorektal neoplazi ilişkilendirilmiştir (12-15).

H. pylori ile kolorektal neoplaziler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar ülkemizde sınırlıdır. Bu çalışmadaki amacımız Hp ile kolorektal neoplaziler arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymaktır. Bu sayede dünyada ve toplumumuzda önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan hastalığın erken tanı ve tedavisine katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL POLİPLER VE KOLON KANSERİ

2.1.1. Kolon Polipleri

Polip, gastrointestinal traktüste lümeneye doğru çıkıntı yapan oluşumlara denir. Yani, mukozal yüzeyin lümenal protrüzyonu ve elevasyonu polip olarak adlandırılır. Literatürde ilk polip vakası yaklaşık 300 yıl önce rapor edilmiştir (16).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre kolorektal kanser; akciğer ve meme kanserinden sonra 3. sırada yer almakta ve insidansı 5,4/100.000 olarak bildirilmektedir. Dünya genelinde yaşam boyu kolorektal kansere yakalanma sıklığı % 6 olarak bildirilmekte, Avrupa Birliği'nde her gün 3000 kişinin bu kanser nedeni ile hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Bu kanser tipi % 95 başlangıçta polip yüzeyinden kaynaklanmaktadır (17).

Kolon polipleri çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilir. Şekillerine göre pedinküllü (saplı), sesil (sapsız), flat (düz) polip şeklinde sınıflandırılmaktadır. Mukozal gelişimine göre ise polipler şu şekilde sınıflandırılmaktadır (17).

A- Neoplastik mukozal polipler

1. Adenoma

- Tübüler adenom, % 5 malignite potansiyeli var
- Tübülovillöz adenom, % 20 malignite potansiyeli var
- Villöz adenom, % 40 malignite potansiyeli var

2. Karsinoma

- Noninvaziv (İntramukozal)
- İnvaziv

B- Non-neoplastik mukozal polipler

1. Hiperplastik, nadir olarak malignleşir
2. İnflamatuar, malignleşmez
 - İnflamatuar bağırsak hastalığı
 - Bakteriyel enfeksiyonlar veya amebiyazis

- Şistozomiyazis
- 3. Jüvenil (Hamartomatöz), malignleşmez
- 4. Peutz-Jeghers, nadir olarak malignleşir
- 5. Normal guddler, malignleşmez

C- Submukozal lezyonlar

1. Colitis cystica profunda
2. Lenfoid, malignleşmez
3. Lipoma, malignleşmez
4. Karsinoid tümör
5. Metastatik neoplaziler
6. Diğer nadir lezyonlar

Kolorektal polipler, klinik verilere göre de değişik bir şekilde sınıflandırılmaktadır (18).

A- Sporadik Polipler

1. Non-neoplastik polipler
 - Hiperplastik (metplastik)
 - İnlfamatuar polipler
 - Jüvenil polipler
 - Lenfoid polipler
2. Neoplastik polipler
 - Adenoma
 - DALM (Dysplasia associated lesion or mass)

B- Herediter Polipler ve Polipozis

1. Non-neoplastik polipler
 - Hiperplastik polipler
 - Jüvenil polipozis
 - Peutz-Jeghers sendromu

2. Neoplastik polipler

- Herediter non-polipozis kolon kanseri sendromları

3. Neoplastik polipozis

- Ailesel polipozis koli (FAP)
- Flat adenoma sendrom

2.1.1.1. Adenomatöz Polipler

Poliplerin çoğu adenomatöz poliplerdir. Bu polipler, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonundaki bozukluktan kaynaklanan malignite riski taşıyan selim neoplazilerdir. Adenomatöz polipler kendi arasında; tübüler, villöz, tübülovillöz olarak adlandırıldıkları gibi histopatolojik olarak primer grandüler (tübüler), villöz, karışık (tübülovillöz) olarak da sınıflandırılırlar. Villöz adenomlarda kanser görülebilmek riski diğer tiplere oranla daha fazladır. Polip ile birlikte kanser ortaya çıkabilme riski polip çapı ile doğrudan ilişkilidir. Adenomlar hafif, orta ve şiddetli displazi gösterebilirler. Polip çapı büyüdükçe ve villöz olanlarda displazi artmaktadır. Tübüler adenomlarda % 88 hafif, % 8 orta, % 4 şiddetli displazi; tübülovillöz adenomlarda % 58 hafif, % 26 orta, % 16 şiddetli displazi; villöz adenomlarda % 41 hafif, % 38 orta, % 21 şiddetli displazi görülmektedir (17,19,20).

Normal kolon kriptalarında sadece kriptin alt 1/3'teki kolonistler prolifer olurlar. Adenomlarda, hücre proliferasyonu kriptaların üst bölümüne doğru uzanmaktadır. Tüm adenomlar değişik derecelerde displazi gösterirler. Bu displazi, büyük hiperkromatik nükleuslar, azalmış hücresel müsin ve artmış miyotik formlarla karakterizedir. Bu özellikler, adenomları hiperplastik poliplerden ayırır. Stromal dokunun proliferasyonu da adenom oluşumuna ve yapısına katkıda bulunur. Tübüler adenomlarda, sınırlı mezenkimal proliferasyon, epitelyal proliferasyonu engeller ve böylece tüm tümörlerin dallanma şeklindeki görünüm karakterlerini oluşturur. Mezenkimal proliferasyonun artışı ile epitelyal proliferasyon engellendiğinden villöz adenomların tipik uzun glandüler projeksiyon özellikleriyle sonuçlanır. Adenomlarda malignite riski boyut, histolojik yapı ve epitel displazisinin derecesine bağlıdır. Tanısal olarak düşük, hafif ve yüksek dereceli displazi, karsinoma in situ,

intramukozal karsinom ve invaziv karsinomun tespiti önemli noktalardır (17, 21, 22, 23).

2.1.1.2. Adenomdan Karsinoma Geçiş

Günümüzde adenomların nasıl kansere dönüştüğü merak edilmekte, bu hususta birçok görüş ileri sürülmektedir (24,25). Bu görüşlerin bazıları şunlardır.

1) Epidemiyolojik deliller: Adenomların bir toplumda görölme sıklığı, o toplumdaki kolon kanseri prevalansı ile paraleldir. Toplumda kolon kanseri insidansı fazla ise, o toplumda adenom insidansı da fazladır. Adenom prevalansı, düşük kolon kanseri riskli bölgeden, yüksek riskli bölgeye göç edenlerde artmaktadır. Adenom ve kolon kanseri prevalansı ayrıca yaş ile de artmaktadır. Yaş dağılımı eğrisine göre, adenomlar, kanserden 5-10 yıl önce oluşmaktadır. Sporadik adenomda bile polip-kanser intervali en azından 4 yıl, FAP'da ise 10-12 yıldır.

2) Klinikopatolojik deliller: Kanserlerin, adenomlardan geliştiğı gösterilmiştir. National Polyp Study grubunun çalışmasına göre, adenomların polipektomi ile çıkarılması, kanser insidansını azaltmıştır. Ayrıca proktosigmoidoskopik tarama, rektal kanser mortalitesini azaltmıştır.

3) Moleküler genetik deliller: Adenom-karsinom hipotezinde, onkogenlerin aktivasyonu, tümör süpresör genlerin inaktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Kolonik neoplazilerde en sık görülen onkogen değişikliğı, k-ras onkogeninde olur. Bu onkogen, gende nokta mutasyonuna yol açar. Küçük adenomların % 9'unda, 1cm'den büyük adenomların % 58'inde, kolon kanserinde % 47 oranında k-ras gen mutasyonu vardır. K-ras aktivasyonu, tümörögeneziste ara basamakta rol oynar ve polipoid growth paterne katkıda bulunur. Ancak, büyük sayıda adenom veya kanserlerin k-ras gen mutasyonu içermemesi, diğer genetik, olayaların rolünü düşündürmektedir.

Tümör süpresör genler, normalde tümör gelişimini suprese eden genlerdir. Kolorektal neoplazilerde, bu genler, sık olarak inaktive edilmiştir (mutasyon, allelik delesyon vs. sonucu). 5q, 18q ve 17q kromozomunda lokalize tümör supresör genin fonksiyon kaybı, kolorektal tümörögeneziste önemli rol oynar. Cyclo-

oxygenase'ların (COX1 VE COX2) aşırı ekspresyonu ve DNA hipometilasyonu da, sorumlu tutulan diğer faktörlerdir.

SMAD4, bir tümör supresör gen olup, 18q21 kromozomunda bulunur. SMAD4 genindeki mutasyon, normal inhibitör TGF- β yolunda regülasyon bozukluğuna ve sonuçta stromal proliferasyona neden olur. Muhtemelen, geç adenom devresinde, etkili olmaktadır. SMAD4 mutasyonu, kolorektal kanserlerin % 15'inde bulunmaktadır (24).

APC gen (5. Kromozomun uzun kolunda bulunur) mutasyonu veya bu genin kaybı, ilişkili hücrelerde artmış hücresel büyüme, FAP veya sporadik adenomlarda, kanser gelişimine neden olur.

Diğer bir tümör supresör gen, DCC (Deleted in Colon Cancer)'dir. 18. kromozomda lokalizedir. Bunun kaybı, adenom-kanser ilişkisinin geç döneminde rol oynar. Bu lokusun delesyonu, tubülo-villöz adenomlarda % 1-13, kanser fokusu olan adenomlarda % 47, kolon kanserinde % 73 oranında bulunmuştur.

17p kromozomda allelik delesyon (p53 geninde), kolorektal kanserlerde en sık allelik delesyondur. Bu olay adenom-kanser progresyonun belki de geç döneminde rol oynar.

Hereditör non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC)'de, DNA'nın mismatch repair (MMR) genlerinde mutasyon vardır. Bu enzimlerdeki mutasyon sonucu, mikrosatelit instabilite oluşur ve sporadik kolon kanserinde % 15, HNPCC'de gelişen kolon kanserinde % 85 oranında görülür. Bu yüzden, mikrosatelit instabilite, adenom-karsinom gelişiminde rol oynayabilir (25).

Sonuç olarak, APC geninde mutasyonlar ve DNA metilasyonu, epitel hücrelerinin hiperproliferatif olmalarına neden olur. Daha sonra, k-ras onkogendeki mutasyonların birikimi ve p53 ile DCC tümör supresör genlerindeki delesyonlar, hücresel atipiyeye neden olmakta ve neticede malignite gelişimi ile sonuçlanmaktadır.

2.1.2. Kolorektal Kanseler

Kolorektal kanser dñnyadaki en sık kanserlerden biridir. Kolorektal kanserin molekñler ve biyolojik özellikleri hakkındaki bilgilerin hızla artması patogeneze ışık tutmaktadır. Çünkü bu kanserler genetik yatkınlık ve çevresel etkiler arasındaki etkileşim sonucu uzun sürede ortaya çıkmaktadır. Preneoplastik ve neoplastik lezyonların erken tespiti survey hızını iyileştirmektedir. Kolorektal kanser patogenezindeki bilgilerin özellikle yüksek risk gruplarında hızla artması, potansiyel küratif cerrahiye takiben adjuvan tedaviden en fazla yararlanacak kişileri belirlemede yeni grupların oluşmasına yol açacaktır (26, 27).

2.1.2.1 Kolorektal Kanselerde Predispozan Faktörler

Kolorektal kanser gelişimini etkileyen muhtemel nedenler diyet ve diğer çevresel faktörler, yaş, adenom ve karsinom öyküsünün olması, diğer predispozan hastalıklar (özellikle inflamatuvar barsak hastalığı) ve aile hikâyesidir (26-28). Karsinogenezi etkileyen potansiyel çevresel faktörler aşağıda gösterilmektedir (26).

A-Muhtemel ilişkili faktörler

- 1- Yüksek yağ ve düşük lif tüketimi
- 2- Bira tüketimi
- 3- Diyetle selenyum düzeyinin düşük olması
- 4- Çevresel karsinojenler ve mutajenler
 - Kolonik bakterilerden bazıları
 - Heterosiklik aminler

B-Koruyucu olması muhtemel olanlar

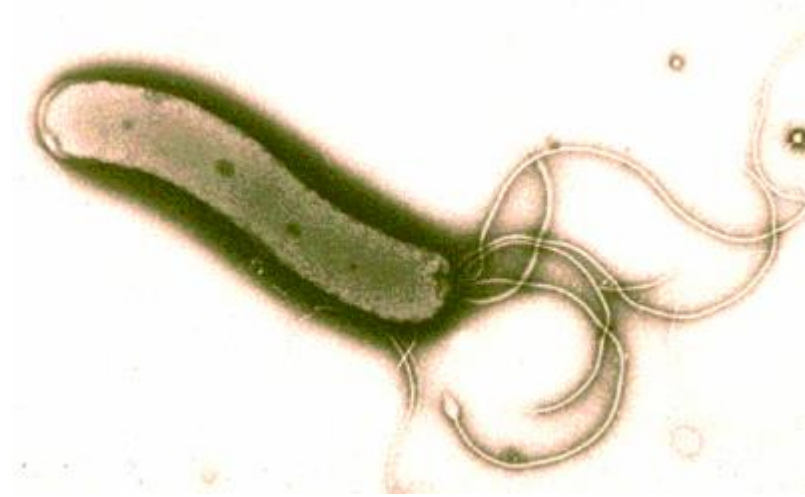
- 1- Yüksek lif tüketimi, aspirin, NSAİ'ler ve kalsiyum
- 2- Yeşil yapraklı sebze ile beslenme
- 3- A vitamininden zengin beslenme
- 4- Vitamin C ve E
- 5- Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri
- 6- Azalmış vñcut kitle indeksi (VKİ)
- 7- Hormon replasman (östrojen) tedavisi

2.2. HELİKOBAKTER PYLORİ

H. pylori, gastroduodenal inflamasyona neden olan, gastrik ve duodenal ülser ve atrofik gastrite yol açabilen bir bakteriyel patojendir (29). Tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısı bu mikroorganizmayı taşımaktadır (30). Sıklığı bölgelere göre değişmektedir.

2.2.1. Mikrobiyolojik Özellikleri

H. pylori, kısa sarmallı ve S harfi şeklinde (bazen kokoid formunda), katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, 0.5-0.9x3 µm boyutlarında, gram (-) bir mikroorganizmadır. Tek uçtan çıkan 4-7 flajeli ile lofotriköz görünümdeki bu bakteri hareketlidir (şekil 1). Bakterinin dış membranı örtü şeklinde devam ederek flajelleri de kaplar (31). Hp midede antrumda yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirip, çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkisinden korur. Helikobakter genusu içinde sadece Hp'nin konakçısı insandır. Hp midede antrumda mukus tabakası içinde serbest olarak yer almakla birlikte, adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışma ve hücre içi endositozu da söz konusudur. Hp'nin kronik aktif gastrit, peptik ülser (mide ve duodenal ülser), mide karsinomu ve MALT lenfoma ile ilişkisi değişik çalışmalarla ortaya konmuştur (32).



Şekil 1: Helikobacter pylori

2.2.2. Kültür ve Biyokimyasal Özellikler

Zorunlu mikroaerofilik bir mikroorganizma olup % 5-10'luk CO₂'li ortamlara gereksinim duyar. Yüzeyi kurumuş besi yerlerinde üreyemez. Hp, % 5-7 at kanlı agarda zayıf da olsa bir hemoliz oluşturur. Üremesi için uygun diğer besiyeri Brucella, çikolata, Colombia ve Skirrow agarlardır (29, 30, 32, 33). Kan, hemin, serum, nişasta, kömür içeren besiyerlerini daha çok sever. Katı besiyerlerinde ise hareket yeteneğini yitirir. En iyi üreme ortamlarından biri de nemlendirilmiş çikolata agardır. İdeal olarak 37°C'de, % 98 nemli ve % 5- 15 CO₂'li ortamlarda 4-7 günde yaklaşık 1-15 mm çapında, yuvarlak, dış bükey, şeffaf koloniler yapar (29, 30, 34, 35). Hp üreaz, katalaz, DNAase, alkalin fosfataz, lösinamino peptidaz, gama glutamil aminopeptidaz enzimleri salgılayabilir. Bunlardan, özellikle üreaz testi'nin olumluluğuna yol açan üreaz enzimi, mide örneklerinden bakterinin doğrudan tanımlanmasında kullanılmaktadır. Hp, antibiyotiklere duyarlılık bakımından da Campylobacter fetus'e benzer. Penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler, eritromisin, rifampisin, aminoglikozoidler, metronidazol ve bizmut bileşiklerine duyarlıdır. Kotrimoksazol, sefsulodin ve polimiksin dirençlidir. Ayrıca, safra tuzlarına duyarlılığı nedeni ile bağırsaklarda üremesi de olanaksızdır (29, 30, 36-38).

2.2.3. Antijenik Yapı, Virulans ve Patojenite

H. pylori'nin virulans ve patojenesini belirleyen özellikler ve olası etki mekanizması şu şekildedir.

- 1) *Spiral şekil*, mukus içinde motiliteyi sağlar.
- 2) *Flagella*, hareketin etkin oluşunu sağlar.
- 3) *Lipopolisakkaritler*, GM3 gangliozid ve Lewis B antigenlerine özgül bağlanmayı sağlar. Gastrik mukus sekrete eden hücrelere selektif kolonizasyon.
- 4) *Üreaz A ve B*, gastrik ortamda yaşam sürdürme (bazı deneysel çalışmalarda amonyağın epitel hücrelerine toksik etkisi gösterilmiş),
- 5) *Katalaz*, gastrik ortamda ve muhtemelen de fagositik vakuollerde (H₂O₂'den korunarak) yaşama

6) *Fosfolipaz A ve B*, mukusun epitelial hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı.

7) *Proteaz*, mukusun ve epitelial hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı.

8) *Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)*, epitel hücresi zararlanması.

9) *Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler (porinler)*, nötrofil ve mononükleer hücreleri kendine çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınması.

10) *Cag A (Cytotoxin Associated gen A)*, sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor.

11) *Isı şok proteinleri (Hsp A ve B)*, otoimmünitede rol oynar.

Fenotipik düzeyde tüm Hp'ler aynı olmakla birlikte genotiplerinde bazı farklılıklar vardır ve bu farklılığın ülser yapıcı etki ile de ilgisinin olduğu düşünülmektedir. Hp'lerin; lipopolisakkarit yapısı, Vac A, Cag A ve nötrofil aktivasyonu bakımından farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bakteri, lipopolisakkarit antijenlerine dayanılarak tiplendirilebilir. Flajeller antijenleri ise hem *Campylobacter*'lerle hem de tür içinde ortak yapıdadır. Ayrıca 'vakuol yapıcı sitotoksin' Hp'lerin % 65'inde vardır ve epitel hücresinde vakuol oluşumu ile karakterli bir zararlanmaya yol açmaktadır (31, 39).

2.2.4. Patogenez ve Patoloji

H. pylori ile enfekte kişilerin tümünde gastrit gelişirken, neden sadece % 20-30'unda peptik ülser, mide kanseri, MALT lenfoma gibi patolojilerin geliştiği tam olarak bilinmemekle birlikte, kişiye ait genetik, immünolojik özellikler, sigara, alkol gibi alışkanlıklar, tuzlu diyet, tütsülenmiş besinlerin alınması gibi diyetle ilgili faktörler, çinko, selenyum gibi element eksiklikleri, C, A ve E vitamin eksiklikleri ve çevresel faktörlerin yanı sıra, bakteriye ait patojenik özelliklerin rolü olduğu kabul edilmektedir (40, 41).

Bakterinin esas olarak yerleştiği yer midedir ve burada kronik bir enfeksiyona yol açar. Fakat ektopik gastrik mukoza, gastrik metaplazi gibi gastrik tip epitel

hücresinin bulunduğu duodenum, özofagus gibi gastro-intestinal sistemin herhangi bir bölgesine de yerleşebilir (42). Normalde mide mukozası bakteri enfeksiyonlarına karşı çok iyi korunmuştur. Yoğun asidik ortam bunda önemli bir rol oynamaktadır. Hp'nin mideye yerleşebilmesi nedeniyle yanlışlıkla aside dayanıklı olarak yorumlanmaması gerekir, aside tam tersine duyarlı bir bakteridir. Midenin korpus ve fundus bölümünde asidite daha yüksek olduğundan, asiditenin düşük olduğu antrum bölgesine daha kolay yerleşir. Bunun yanı sıra mide asiditesinin düşük olduğu viral enfeksiyon, ateşli hastalıklar ve asit sekresyonunun azaldığı durumlarda bakterinin mideye yerleşmesi daha kolay olmaktadır. Ayrıca, Hp kendi virülans faktörleri nedeniyle midedeki asidik ortama uyum sağlayabilmektedir. Midenin asidik olan bakterisidal ortamından hareketli olması ve en önemlisi de üreaz aktivitesi olması sayesinde kurtulabilir. Üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksit döndürür. Amonyak da asit ortamda amonyuma döndürür. Oluşan bu amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde önemli rol oynar. Böylece bakteri, enfeksiyonun ilk adımı olan mukus tabakasına geçebilmektedir. Spiral yapıda olması ve kamçıları sayesinde mukus tabakası içinde yüzebilir ve mide epiteline tutunabilir. Kolonize olan bakterilerin % 90'ı mukus içinde yüzer durumda, % 10'u ise epitele yapışmış durumdadır. İnvazif bir bakteri olmadığından epitel altına geçmez, ekstraselüler bir bakteridir (43, 44, 45, 46).

H.pylori'nin mide epitel hücrelerine yapışmasında rol oynayan bir takım adezin molekülleri tanımlanmıştır. Tanımlanmış en önemli adezini olan Bab-A proteini (Blood Group Antigen-Binding Adhesin), epiteldeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanır. Bunun dışında, bakterinin ürettiği müsinaz enzimi mukus tabakasını eriterek, doku hasarından dolayı açığa çıkan fosfolipaz A2 de mukus tabakasının altındaki fosfolipit yapıyı hasara uğratarak bakterinin epitel ile daha yakın temasına neden olurlar. Bakteri yüzeyindeki lipit, karbonhidrat ve gangliyozitlerin de yapışmada rolü olabileceği düşünülmüş, ancak kesin olarak kanıtlanamamıştır (47).

Yapışma sonrası bu bölgede mikrovilluslar kaybolmakta, bakteriyel sitotoksik faktörler (Vac A, Cag A, Ice A gibi) epitel yıkımına yol açmakta, açığa çıkan ürünler lamina propriada inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olmaktadır (48). Epitel

hasarı oluşmasında amonyum da rol oynamaktadır. Amonyum epiteliyal hücrenin solunumunu ve enerji metabolizmasını bozarak vakuolizasyona yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, inflamasyon bölgesine gelen nötrofillerin myeloperoksidaz aktivitesinden dolayı açığa çıkan hipoklorik asit de epitele toksik etkili monokloramin oluşumuna neden olmaktadır (49).

Hasarlanmış epitel bölgesine nötrofillerin yanı sıra, T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar göç eder. İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interferon- γ (IF- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar. IL-8'in epiteliyal kaynaklı nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi vardır. Cag A+ suşlarda negatif olanlara göre daha güçlü bir IL-8 yanıtı vardır (49, 50). Sonuçta hem mikroorganizmanın virülans faktörleri hem de epitelyal faktörler aracılığıyla mukozada lokal immünolojik yanıt ve sistemik inflamatuvar yanıt meydana gelir. Yine de mukus tabakası içindeki bakteriler eradike edilemez, fakat belirgin bir doku hasarı meydana gelir. Oluşan kronik inflamasyon hücre yenilenmesini ve apoptozisi de arttırmaktadır. Vac A ekzotoksininin de mitokondrial membrana etki ederek apoptozisi indüklemeye özelliği vardır (47).

Tüm Hp suşlarında bulunan Vac A toksininin patogeneizde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Epitelde vakuolizasyon yapması, apoptozu indüklemesinin dışında, asit sekresyonunu inhibe edici, pepsinojen salgısını artırıcı, hücre proliferasyonunu inhibe edici, parasellüler permeabiliteyi artırıcı, mitokondriyal hasar yapıcı etkisi vardır. Ayrıca epitelin apikal plazma membranında porların oluşmasına yol açarak, çeşitli anyonların lümenine geçişine neden olmakta, böylece bakterinin besin sağlamasında önemli bir rol oynamaktadır (48).

Bazı Hp suşlarının Lewis X ve Lewis Y antijenleriyle yapısal benzerlik gösterdikleri, Hp antikollarının bu yapısal benzerlik nedeniyle mide epitel hücrelerini hasara uğrattığı, yani patogeneizde otoimmün mekanizmaların da rolü olabileceği bildirilmiştir.

Doku hasarının oluşmasında nötrofiller tarafından meydana getirilen reaktif oksijen ve nitrojen metabolitlerinin de rolü vardır. Bu metabolitler endojen ve diyetle

alınan ekzojen (C, E, β -karoten) antioksidan maddeleri kullanırlar ve mukozada oksidatif strese neden olurlar. DNA hasarına ve gen mutasyonuna yol açarlar (51),

Gastrik karsinogenezde bu oksidatif stresin ve Hp'ye bağılı gelişen kronik atrofik gastritin önemli rol oynadığı kanıtlanmış olmakla birlikte, yaş, otoimmün faktörler, malnütrisyon, kronik inflamasyon, safra reflüsü, alkol, aspirin, tuz gibi birçok faktörün de içinde yer alabileceği, multifaktöriyel, kompleks bir süreçtir (52, 53).

2.2.5. Helikobakter Pylori ile İlişkili Klinik Tablolar

H. pylori ile enfekte kişilerin çoğunda yaşam boyunca semptomatik hastalık görülmez. Hp gastrit, peptik ülser, non ülser dispepsi, gastrik karsinoma, MALT lenfoma, hipertrofik gastropati gibi gastroduodenal hastalıklarla ilişkilidir (54). Öte yandan Hp'nin gastroduodenal hastalıklar dışında nedeni tam olarak belirlenememiş olan pek çok hastalıkla da ilişkisi olabileceği düşünülmüş ve yoğun çalışmalar yapılmıştır. Özellikle koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, başta idiopatik trompositopenik purpura (İTP) ve demir eksikliği anemisi (DEA) olmak üzere çeşitli hemotolojik hastalıklarla, ürtiker, gelişme geriliği vb. pek çok hastalığın ilişkisi yoğun olarak araştırılmıştır. Özellikle İTP ve DEA ile ilgili çalışmaların sonuçları bu iki hastalığın Hp ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (55).

2.2.5.1. Akut ve Kronik Gastrit

İnflamasyonun eşlik ettiği mide mukoza hasarı gastrit olarak tanımlanmaktadır. Hp akut ve kronik gastrit etyolojisinde rol oynamaktadır. Sağlıklı gönüllüler tarafından ağız yoluyla alınmasının ardından epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi semptomların gelişmesi ve yapılan mide biyopsisinde de akut inflamatuvar değişikliklerin gözlenmesi sonucu bakterinin akut enfeksiyona sebep olabileceği kanıtlanmıştır (56).

Akut enfeksiyonun semptomsuz veya hafif semptomlarla seyretmesi nedeniyle ileri tetkik yapılmaması akut enfeksiyonun yakalanma şansını azaltmaktadır. Endoskopik görünümü oldukça değişkenlik göstermektedir. Ciddi vakalarda lenfoma veya kanser görünümünü taklit edebilmektedir. Akut enfeksiyonun erken döneminde antral bölge tutulur. Histolojik olarak nötrofilik

infiltrasyonla karakterizedir. Hastalık ilerlerse küçük apseler, müsin kaybı, foveolar hücre desküamasyonu gözlenir. Hem nötrofiller hem de bakterinin kendisi epitelin hasarlanmasında rol oynamaktadır. Tedavi edilmediği sürece kronik gastrite ilerlemektedir. Kronik Hp gastriti dünya nüfusunun üçte ikisinde görülmektedir. Kronik Hp gastriti ile ilgili en önemli kaygı, peptik ülser gelişimi ve daha az sıklıkla rastlanılan MALT lenfoma ve mide kanseridir. Hem antrum hem de korpus tutulumu gözlenebilir. Yapılan çalışmalarda kronik Hp gastritinde % 80 korpus ve antrum tutulumu, % 8'inde sadece antrum ve % 10'unda sadece korpus tutulumu saptanmıştır (57).

Önce gastrin salınımında artış ve somatostatin salınımında baskılanmaya sebep olup asit salınımının ciddi şekilde artmasına yol açar. İnflamasyonun devamında gastrin üreten G hücreleri ve asit üreten paryetal hücrelerde azalma gözlenir. Bu durumun neticesinde asit salınımındaki düşmeyi intestinal metaplazinin eşlik ettiği atrofi izler (58). Bu değişiklikler bakterinin midenin daha proksimal bölgesine ilerlemesine yardım ederek korpusa yerleşmesine sebep olur. Duodenal ülserlerin, asit sekresyonunun azalmadığı, atrofının eşlik etmediği daha çok antral yerleşimli Hp enfeksiyonuna sekonder gelişmesine karşın; gastrik ülser ve gastrik kanser diffüz gastrit, yaygın intestinal metaplazi ve hipoklorhidri zemininde meydana gelmektedir (59).

2.2.5.2. Fonksiyonel Dispepsi

Dispepsi sindirim zorluğu olarak tanımlanabilirse de, bu tanım değişik semptomları içermektedir. Dispepsi bir hastalık olmaktan ziyade bir semptomlar kompleksidir. Dispeptik semptomlar epigastrik ağrı, epigastrik huzursuzluk, sıkıntı, bulantı, epigastrik yanma, dolgunluk, ağırlık hissi, şişkinlik, çabuk doyma, kusma, geğirme, flatulanstır. Etyopatogenezi bilinmemektedir. Bu hastalarda Hp prevelansı, benzer yakınması olmayanlardan daha sıktır. Hp enfeksiyonu % 43-87 ve % 30-80 olarak bildirilmiştir (60).

2.2.5.3. Peptik Ülser Hastalığı

H. pylori, asitle birlikte ülser etyopatogenezinde rol oynayan en önemli nedendir. Peptik ülser hastalığı mide asidi ile etkilenen gastrointestinal mukozada, koruyucu etkenlerin azalması veya saldırgan faktörlerin artmasına bağlı oluşan

mukozaal zedelenme olarak tanımlanabilir. Bu tanım ile Hp, gerek koruyucu faktörleri engelleyerek, gerekse başlıca zarar verici etken olan pepsinin gücünü arttırarak yerini almaktadır. Bir metaanalizde duodenum ülseri olgularının % 94'ünün, mide ülseri olgunlarının % 84'ünün antral biyopsi örneklerinde Hp gastriti bulunmuştur (61). Bu birliktelik, peptik ülser ve Hp ilişkisini destekleyen verilerden biri olarak kabul edilebilir. Asemptomatik olgularla yapılan 10 yıllık prospektif bir çalışmada 133 Hp negatif ve gastrit olmayan kişiden birinde peptik ülser gelişirken (<1%), Hp gastritli 321 olgunun 34'ünde (% 11) peptik ülser gözlenmiştir (62).

Peptik ülser ve Hp ilişkisini destekleyen en kuvvetli kanıt, bakterinin eradikasyonundan sonra peptik ülser seyrinin değişmesi ve tekrarının çok anlamlı olarak azalmasıdır. Bir metaanalizde 686 duodenal ülserli olgunun sonuçları değerlendirilmiş, 1 yıllık rekürrens oranları Hp pozitif kalanlarda % 69-72, negatifleşenlerde % 4-9 olarak bulunmuştur. Mide ülserli 204 olguda ise bu oranların % 49-69 ile % 1-10 olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde kanama gibi hayati önemi olan ve en sık rastlanan komplikasyon da eradikasyonla anlamlı olarak azalmaktadır (63, 64).

H. pylori dünya popülasyonunun yarısından fazlasını enfekte etmesine rağmen ancak küçük bir grupta ülser gelişmesini açıklamak amacı ile bakteriye ait virülans faktörleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda Cag A ve Vac A pozitif suşların daha virülan olduğu, bu suşların ülserli olgularda daha fazla oranda bulunmakla beraber, ülseri bulunmayan atrofik gastritli, intestinal metaplazili olgularda da yüksek oranlarda pozitif olduğu saptanmıştır (63). Hp ancak mide mukozasında kolonize olabilen bir bakteridir. Bağırsakta kolonize olmasa da gastrik metaplazili duodenum mukozasını enfekte eder. Sadece asit supresyonu yapılan tedavilerde gastrik metaplazi azalır, ancak birlikte Hp eradikasyonu ile bu daha belirgin hale gelir. Duodenum ülseri olan olgularda, ülser çevresinden alınan biyopsiler değerlendirildiğinde biyopsi sayısı arttıkça artan oranda gastrik metaplazi ve birlikte Hp varlığı saptanmıştır (64, 65). Hp'nin enfekte kişilerde postprandial gastrin sekresyonunu arttırdığı ve bakterinin eradikasyonu ile bu değişikliğin normale döndüğü bakterinin tanımlandığı yıllarda gösterilmiştir (63).

H. pylori enfeksiyonunun duodenal bikarbonat sekresyonunu azalttığı ve bakterinin eradikasyonu ile bu defektin düzeldiği gösterilmiştir (66). Antrumda belirgin Hp gastriti postprandial gastrin ve ona bağlı olarak asid sekresyonunu arttırmaktadır. Bu duodenum asidifikasyonuna neden olmakta ve burada gastrik metaplazi alanları oluşmaktadır. Bakteri bu alanlarda kolonize olunca duodenit gelişmektedir. Hp enfeksiyonu koruyucu duodenal bikarbonat sekresyonunu azaltmaktadır. Bir yandan mukoza inflamasyonu ile direncin azalması, bir yandan asid sekresyonun artması ve duodenal bikarbonat sekresyonunun azalması ile ülser oluşmaktadır.

2.2.5.4. Mide Kanseri

H. pylori enfeksiyonu ve gastrik kanser varlığı ya da oluşumu arasındaki ilişki ilk kez 1991 yılında yayınlanan 4 prospektif ve retrospektif araştırmanın sonuçları ile ortaya konulmuştur (67). Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, Hp'nin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir (68). Benzer şekilde Maastricht 2-2000 konsensus raporunda duodenal ülser ve gastrik kanser gelişme riski açısından Hp'nin eradike edilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir. Hp, intestinal tip ve diffüz tip mide kanserine neden olmaktadır. Hp ile ilişkili preneoplastik durumlar, genelde intestinal tip mide kanserine neden olmaktadır. Hp'nin kanser yapma etkisi, yaklaşık % 1 oranındadır (69). Hp'nin mide kanseri yapma olasılığı, yılda 10.000 kişide 3'tür. Enfeksiyon genellikle çocukluk hatta infantlık döneminde başlarken, uzun bir latent dönem sonrası 5. - 6. dekatlarda klinik olarak tanı konulabilir. Bu dönem süresince kaskat şeklinde iyi karakterize edilmiş sıralı histopatolojik aşamalardan oluşan uzunca bir prekanseröz süreç tanımlanmıştır. Bu aşamalar: kronik aktif non-atrofik gastrit, multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve invaziv karsinomdur (71). Hp'nin 4 majör virulans faktörü vardır. a) Cag A, b) Cag PAI (Cag-pathogenicity island), c) Vac A ve d) diğer membran proteinleridir (OMPs). Cag A, onkoproteindir. Cag A'nın, vacAs1m1 ve Cag A gendeki EPIYA Eastern motifi, virulans faktörlerdir. Farklı Hp suşları arasında mide kanseri açısından, farklılıklar mevcuttur. Cag PAI çok virulandır. Cag A ve vacAs1 ve vacAm1 virulans faktörünü taşıyan suşlarda, şiddetli gastrit, prekanseröz lezyonlar ve kanser riski daha fazladır. Cag A, E-cadherin'in proteolitik kırılmasına neden olur. İntestinal farklılaşmayı olumsuz

etkiler. Hp varlığında, midede kemik iliğinden dönüşen hücreler, mide mukozasına yerleşmekte ve gastrik epitel hücrelere dönüşmektedir. Hp, Cag A yoluyla growth faktör reseptörlerini aktive eder, proliferasyonu artırır, apoptozisi inhibe eder, anjiogenezis ve invazyonu artırır (69, 70).

2.2.5.5. Gastrik Lenfoma

MALT lenfoma ve Hp arasındaki ilişki ilk defa 1988 yılında gösterilmiştir (72). Non-Hodgkin lenfomalar, adenokanserden sonra en sık görülen mide tümörleridir. Hp özellikle düşük dereceli MALToma (non-Hodgin lenfomanın bir alt grubunu) gelişiminde önemlidir. Normal mide mukozasında organize bir lenfoid doku bulunmaz. Kronik Hp enfeksiyonu BCA-1 gibi kemokinler aracılığıyla B ve T lenfositlerin gastrik mukozaya birikmesine ve MALT oluşumuna yol açar. Hp özgül T hücreleri anormal B lenfosit klonunun proliferasyonu sağlar. B hücre artışının devam etmesi; genetik bozuklukların artmasına, otonom çoğalmaya ve sonuçta lenfoma oluşmasına yol açar. Bu süreçte olası rolleri olan çevresel, bakteriyel ve genetik faktörler konusunda araştırmalar devam etmektedir (73). Primer gastrik lenfomalar nadir görülen bir hastalık olup mide malignitelerinin yaklaşık % 5'ini oluşturur. Gastrik MALT lenfomalar, primer gastrik lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturur. İnsidansı Hp enfeksiyonu insidansına uygun olacak şekilde değişir. Hp'nin çok yüksek olduğu Kuzeydoğu İtalya'da, insidans İngiltere'den 13 kat fazladır. Ortalama görülme yaşı 60-65 olup, daha erken yaşlarda da görülebilir (74). Gastrik MALT lenfomalı vakaların, histolojik incelemede yaklaşık % 90, serolojik çalışmada ise % 98'inin Hp ile enfekte olduğu görülür. Vaka kontrol çalışmaları önce Hp enfeksiyonu ve takiben lenfoma gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (74).

Midede MALT lenfoması oluşması Hp'nin antijenik uyarısıyla oluşur. Kazanılmış gastrik MALT lenfomalı hastaların küçük bir yüzdesinde malign transformasyon oluşur ve genellikle yavaş seyirli bir lenfoma ile sonuçlanır. Bakteri nonneoplastik T lenfositlerini uyararak sitokinlerin salınımına, bu da B lenfositlerin proliferasyonuna yol açar. Daha sonra devreye girecek diğer etkenlerle benign MALT'ta lenfomaya dönüşüm olur. Ancak tüm Hp enfeksiyonlarında MALT lenfoması gelişmediğinden MALT'ın lenfomaya dönmesi henüz bilinmeyen genetik veya çevresel diğer faktörlerin rolü olmalıdır. Vakaların çoğunda eradikasyon

tedavisiyle regresyon görülmesi Hp enfeksiyonu ile malign proçesin ilerlediğini düşündürmektedir (75). Hp enfeksiyonu MALT lenfomanın grade ve invazyon derinliği ile korele olmasına rağmen lenfomanın progresyonu ile ilişkili değil gibi görünmektedir. Ancak mukoza ve submukozaya sınırlı MALT lenfomada Hp enfeksiyonu sıklığı, daha ilerlemiş vakalardan daha yüksek bulunmuştur (76).

Tümör yüksek gradeli agresif lenfomaya transforme olmuş ise Hp eradikasyon tedavisine yanıtını kaybeder (75). Hp pozitif mide MALT lenfomasında antibiyotiklerle yapılan eradikasyon tedavisi sonucunda % 35-100 oranında tam remisyon sağlanmaktadır. Hastalığı mide duvarında sınırlı, t(11;18) bulunmayan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda eradikasyon ile tedavi şansı oldukça yüksektir (77).

2.2.5.6. Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı

Son yüzyılda Hp prevalansında azalma söz konusu olmakla birlikte, gastro-özofageal reflü hastalığı, Barrett özofagusu, özofagus adenokarsinomu oranlarında giderek artış olduğu gözlenmiştir. Bu durum da toplumdan Hp'nin kayboluşunun bu hastalıkların patogenezi bir şekilde kolaylaştırıyor mu sorusunu gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda Cag+ suşlar ile Barrett özofagusu ve özofageal adenokarsinom arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise duodenal ülserli hastalarda Hp eradikasyonundan sonra gastro-özofageal reflü görülme oranının iki kat arttığı, gastro-özofageal hastaların kontrol grubuna göre daha az oranda Hp ile kolonize oldukları gösterilmiştir. Bu konuda ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır (44, 42, 78).

2.2.5.7. H. pylori'ye Bağlı Olarak Geliştiği Düşünölen Ekstraintestinal Hastalıklar

H.pylori'nin pek çok hastalıkla ilişkili olabileceği düşünölse de aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan değişik çalışmalarda birtakım ekstraintestinal hastalıklarda Hp görülme sıklığının, diğer bireylere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunun az sayıda hasta üzerinde yapılan kontrolsüz çalışmalar veya vaka serileri olması nedeniyle kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurmak zordur. Hp'nin ilişkili olduğu düşünölen ekstraintestinal hastalıklar şunlardır (42, 44, 79, 80):

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| 1- Demir eksikliği anemisi | 9- Akne rozase |
| 2- Koroner arter hastalığı | 10- Kronik ürtiker |
| 3- Serebrovasküler hastalıklar | 11- Pernisiyöz anemi |
| 4- Migren | 12- Skleroderma |
| 5- Gebeliğe bağlı kusma | 13- Raynaud fenomeni |
| 6- Otoimmün trombositopenik purpura | 14- Gıda allerjisi |
| 7- Ani çocuk ölümü | 15- Diabetes mellitus |
| 8- Gelişme geriliği | 16- Tiroidit |

2.2.6. H. pylori Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

H. pylori enfeksiyonunun tanısında çok sayıda invaziv ve invaziv olmayan yöntem kullanılmaktadır. İdeal yöntem sensitivite ve spesifitesi yüksek, ucuz ve kolay uygulanabilen, hemen sonuç veren, minimal invaziv olan yöntemdir. Henüz böyle ideal bir test bulunamamıştır; fakat dezavantajlarına karşın mevcut tanı yöntemleri, Hp enfeksiyonu hakkında önemli bilgi sağlamıştır. Her testin kendine özgü üstünlükleri vardır. Hiç bir test tek başına mükemmel değildir. Genellikle kombinasyon kullanımı yaygındır. Altın standart olarak kabul edilen tek bir test yoktur. Endoskopik muayenede alınan biyopsi örneğinden yapılan hızlı üreaz testi, histopatolojik değerlendirme, kültür şu an için altın standarttır. Kullanılan testlerin duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif prediktif değerleri, negatif prediktif değerleri, olası avantajları ve dezavantajları Tablo 1’de gösterilmiştir. Tanıda kullanılan testler iki ana grupta toplanmaktadır (81):

A- İNVAZİV TESTLER

- Direkt Mikroskopik inceleme ve Direkt Floresan Antikor (DFA) Yöntemi
- Kültür
- Hızlı Üreaz Testi
- Histolojik inceleme
- Moleküler Yöntemler

B-İNVAZİV OLMAYAN TESTLER

- Serolojik Testler
- Üre nefes Testi
- İdrarda veya Kanda C13 Ölçümü
- Fekal Antijen Testi

Tablo 1: *H. pylori* tanısında kullanılan testlerin duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif prediktif değerleri, negatif prediktif değerleri, olası avantajları ve dezavantajları

Metod	Örnek	D (%)	Ö (%)	PPD (%)	NPD (%)	Yorum
Hızlı serolojik	Serum	95	85	91	98	Var ya da yok şeklinde 10 dk. da sonuç
Laboratuarda yapılan serolojik testler (ELISA)	Serum Mide sıvısı dışkı	95 95 95	95 100 95	96.8	100	Antikor titrasyonunu gösterir, tedavi sonrası her zaman Ak düşüşü çabuk olmaz (12-18 ay) ve bu devam eden enfeksiyonu da gösterebilir.
Üre nefes testi	Nefes	95-98	95-98	100	100	C ₁₃ 'de radyasyon yok, pahalı. C ₁₄ daha ucuz, daha basit.
Biyopside üreaz testi (CLOtest)	Mide	90-95	98	100	87.5	20 dk da sonuç alınabilir ama biyopsi gerekir.
Histoloji (Giemsa, HE)	Mide mukozası	98	98	99.2	94.5	Basit ve oldukça kesin, tekrarlanabilir.
Kültür (biyopsi)	Mide mukozası	90-95	100	100	97.7	Uzun sürer, pahalı.
Kültür (dışkı)	Dışkı	30-50	100	100	96	Antibiyotik duyarlılık testleri için araştırma amaçlı yapılıyor.
PCR	Dışkı, mide bx örneği, mide suyu, diş taşları..	95	95	100	97.7	Araştırma amaçlıdır, yalancı pozitiflikler göz önüne alınmalı.
HpSA (<i>H. pylori</i> stool antijen)	Dışkı	97	99	100	96	Dışkıda <i>H. pylori</i> antijenini saptayan ELISA testidir.

(D: Duyarlılık, Ö: Özgüllük, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer)

2.2.6.1. H. pylori tanısında Örneklerin Alınması ve Transportu

Üst gastrointestinal sistem endoskopisiyle, farklı alanlardan birden çok biopsi örneği alınmalıdır. Toplam mide yüzey alanının 800 cm² olduğu düşünüldüğünde, invaziv testler mide mukozasının çok küçük bir alanını inceleyebilmektedir. Hp'nin gastrik antrumdaki yamasal dağılımı biyopsiye dayalı tanı yöntemlerinde örnekleme hatalarından kaynaklanan yalancı negatifliklere sebep olduğundan, antrum ve korpustan en az ikişer biyopsi örneği alınmasını gerektirir.

Endoskopi yapılırken kullanılan kimyasal ajanlar Hp için toksiktir. Bu yüzden lokal anestezi ajan olarak inhibitör etkisi olan benzokain yerine inhibitör etkisi olmayan lidokain seçilmelidir. Serolojik testler dışında diğer bütün testler için, hastanın son bir ay içinde antibiyotik, antiasit, H₂ reseptör blokleri, proton pompa inhibitörü kullanmamış olmasına dikkat edilmelidir. Bunların dışında biyopsi forseps temizliğinde kullanılan glutraldehit ile kontamine forsepsler de Hp'nin canlılığını yitirmesine neden olabilir.

Gastrik biyopsi alınırken, ilk önce kültür için alınmalı; diğer testler bunu takip eden örneklerden yapılmalıdır.

Biyopsi örneklerinden invaziv testlerin hemen uygulanamadığı durumlarda, taşıyıcı besiyeri olarak; % 4 glukozlu izotonik salin, % 20 glukoz solusyonu, beyin kalp infüzyon buyyonu, tioglikolatlı sıvı besiyeri, nutrient sıvı besiyeri, Brucella broth ve Stuart'ın taşıyıcı besiyeri kullanılabilir. Serum fizyolojik içine alınan biyopsi örneğinde bakteri canlılığını 2 saat sürdürür. İnceleme, 3-24 saat sonra yapılacaksa Stuart transport besiyeri, 24 saatten sonra yapılacaksa % 10 gliserollü buyyonda -70 derecede veya sıvı nitrojende biyopsi dondurulmalıdır. Gliserol içeren besiyerleri diğer besiyerlerinin aksine hem transport hem de saklama amaçlı kullanılmaktadır. En fazla 4 gün sürecek uçakla posta transportu için, örnekler çikolata agara ekimleri yapılarak, mikroaerofilik atmosferli ortamda taşınmalıdır. Taşıma ısısı mutlaka 4°C olmalıdır. Hp oda ısısında canlılığını 2 saat sürdürebilir.

H. pylori spesifik olarak gastrik mukoza epiteline kolonize olup, noninvaziv gastrik inflamasyona neden olduğundan nadiren kandan izole edilir. Hp, lenfomalı bir hastanın kanından izole edilmiş ancak anlamı belirlenememiştir. Hp için testler gastrik sıvı, tükürük ve feçes üzerinde de uygulanabilir ancak bu metodlar rutin tanı için henüz onaylanmamıştır.

2.2.6.2. İnvaziv Testler

İnvaziv testler endoskopi ve biyopsi üzerine kurulmuştur. Gastrik kanser, tedaviye rağmen anoreksi, disfaji, gastrointestinal kanama, açıklanamayan anemi, kilo kaybı ve ciddi kusma gibi persistant semptomları olan hastalar için ayrılmıştır.

2.2.6.2.1. Direkt Mikroskopik İnceleme ve Direkt Floresan Antikor

Yöntemi

Direkt mikroskopik inceleme: Hp'nin hızlı tanısında kullanılan yöntemdir. Biyopsinin bir parçası laboratuvarında kesilerek ayrılır, bir miktar sıvıyla birlikte bir lama aktarılır ve bistüri ile ezilerek boyama için yayma oluşturacak şekilde lamın üzerine yayılır (Gram, Giemsa, Akridin oranj, Leifson boyaları kullanılmaktadır.). Direkt mikroskopik incelemenin, kullanılan boya yöntemine bağlı olarak; duyarlılığı % 70-100, özgüllüğü % 42-100 arasında değişmektedir.

Faz kontrast mikroskopisi: Boyalı yaymalardan daha iyi sonuç verebilir. Biyopsi örneği bir miktar serum fizyolojikle 2 lam arasında ezilir ve faz kontrast objektifi ile değerlendirilir. Hp oda ısısında, nemli ortamda 5 saat süreyle morfolojisini korur.

H. pylori'ye karşı hazırlanmış monoklonal antikorlar kullanılarak uygulanan direkt immunofloresan yöntemi tanıda denenmiş ancak diğer tanı yöntemleriyle karşılaştırıldığında çok etkin bulunmamıştır. Bununla birlikte bir indirekt immunofloresan yöntemi kültür ve histolojik incelemeyle (Warthin-Starry boyama) karşılaştırıldığında % 93 spesifite ve % 95 sensitiviteye ulaşmıştır.

2.2.6.2.2. Kültür

H. pylori tanısında kullanılan en spesifik yöntem olmakla birlikte, duyarlılığının düşük ve üremenin geç olması en önemli dezavantajıdır. Bakterinin kültürde üretilmesi ile kesin tanı konması yanı sıra, üretilen bakterinin antibiyotiklere karşı in vitro duyarlılığı, moleküler tiplendirme yöntemleri ile virulans faktörleri araştırılabilir ve reenfeksiyon, relaps veya mikst enfeksiyon ayrımı yapılabilir. Özellikle antibiyotik allerjisi olan, antimikrobiyal sağaltıma yeterli yanıt alınamayan ve antibiyotik direnci yüksek olan ülkelerde yaşayanlarda mutlaka kültür yapılmalıdır. Deneyimli laboratuvarında kültürün duyarlılığı % 95'ten fazladır. Hp tanısında kullanılan diğer testlere göre kültür daha az değişkenliğe sahiptir.

Kültürün başarısı besiyerine ekim yapmadan önce biyopsi örneğinin hazırlanma yöntemine, transport koşullarına ve seçilen besiyerinin özelliğine bağlıdır. Son zamanlarda orofarengal floranın gastrik biyopsi örneklerinden uzaklaştırılması için, örneğin serum fizyolojikle yıkanması önerilmektedir. Cam zemin üzerinde ezilerek hazırlanan örnek, steril bistüri ile parçalanmış örnekten daha iyi sonuç verir. Biyopsinin yanısıra fırça sitolojiden toplanan örnekler ile de iyi sonuçlar alınmaktadır. Histolojide olduğu gibi organizmanın midede düzensiz dağılımı kültürün yanlış negatif olmasına neden olabilir, bununla birlikte bu büyük sorun yaratmaz çünkü tek bir bakteri bile kültürde üreyebilir. Kültür histoloji gibi invaziv bir sistem gerektirir ve oldukça masraflı bir yöntemdir.

Son zamanlarda Hp kültürü için nonendoskopik gastrik string test önerilmiştir. Hastalara ip yutturulduktan 1 saat sonra ipe yapışan organizmalar kültüre edilir. String test kültürü endoskopik biyopsi kültürü ile karşılaştırıldığında sonuçların tatminkâr olduğu gözlenmiştir.

Feçes kültürü ile Hp izolasyonu denenmiş ancak bakteri gaitada büyük çoğunlukla kültüre olmayan (kokoid) formda bulunduğundan sınırlı başarı elde edilmiştir.

Materyal seçici olmayan kanlı agara ekilebilir. Bunun için Brucella beyin kalp infüzyon ve triptik soy agara % 5 koyun veya at kanı eklenmiş besiyerleri kullanılır. Antibiyotik eklenmiş seçici besiyerleri kullanılabilir. Skirrow'un besiyeri genellikle önerilmez; çünkü izolatların % 14'ünün nalidiksik asitle, % 5'inin polimiksinle inhibe olduğu gösterilmiştir.

En iyi performans vankomisin, amfoterisin B, trimetoprim ve kolistin veya sefsuladın eklenmiş % 5-10 at veya koyun kanlı veya odun kömürlü besiyeri ile alınmıştır. Pylori agar da ilk izolasyonda başarılı bulunmuştur.

Biyopsi örneklerinden Hp'nin ilk izolasyonunda seçici ve seçici olmayan besiyerlerinin birlikte kullanılmasının başarı oranını arttırdığı gösterilmiştir.

Kültürler 35-37 °C'de, nemli, mikroaerofilik ortamda inkübe edilmelidir. Primer kültürde üreme 3-12 günde gerçekleşirken, subkültürde üreme daha hızlı olup 2-4 günde gerçekleşir. Primer kültür 12 gün inkübe edilmeli ve 3. günden itibaren günlük incelenmelidir. Bazı kültürler hızla dejenere olur bundan dolayı subkültürler, koloniler görülür görülmez yapılmalıdır. Mikroaerofilik atmosfer % 5- 7 O₂, % 5-10

CO₂, % 85 N₂'li ortam içerir; anaerobik jar ve mikroaerofilik gas generating kit ile bu ortam sağlanabilir. Bulunmadığı takdirde polietilen torbalarda soluk havası yöntemi kullanılabilir.

İdentifikasyon: Hp'nin kolonileri küçük, gri, şeffaf ve zayıf beta hemolizlidir. Gram boyamada soluk boyanır, karakteristik martı kanadı ve "U" şeklinde görülür. Oksidaz, katalaz, üreaz testleri pozitif, hippurat hidrolizi, nitrat redüksiyonu, indoksil asetat ve arilsülfataz aktivitesi negatiftir. Nalidiksik asite dirençli, sefalotine duyarlıdır.

2.2.6.2.3. Biyopsi Üreaz Testi

Biyopsi üreaz testi basit, güvenilir ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Test, Hp'nin bol miktarda üreaz (Proteus vulgaris'ten 20-70 kez aktiftir) oluşturması esasına dayanmaktadır. Üreaz enziminin üreyi hidrolize etmesi sonucu ortaya çıkan amonyak ve bikarbonat, ortamın pH değerini yükseltir. pH yükselmesinin fenol kırmızısı tarafından renk değişikliği şeklinde belirlenmesi, dolaylı olarak ortamda üreaz enzim aktivitesinin varlığını gösterir.

Bu amaçla:

1. Christensen'in % 2'lik sıvı üre besiyeri veya Stuart'ın sıvı üre besiyeri
2. Ticari Testler:

CLO (Campylobacter Like Organism) Testi: Marshall tarafından Hp araştırması için amaçlanan ilk ticari biyopsi üreaz testidir. Mevcut biyopsi üreaz testleri içinde en fazla kullanılandır. Biyopsi örneği üre ve pH indikatörü içeren agar jele ekildikten sonra 24 saat içinde değerlendirilir.

H. pylori Fast: CLO testine benzer bir jel testidir.

Pylori Tek: Strip testi olup, 1 saat içerisinde sonuç verir. Biyopsi örneği üre ve pH indikatörü içeren strip arasına yerleştirilerek 1 saatte sonuç alınır. Hızlı sonuç gerekiyorsa Pylori Tek, ilk seçim olmalıdır. Hızlı sonuç gerekmiyorsa Pylori Tek ile 1 saatte alınan sensivite ve spesifite, agar jel testleri ile 24 saatte alınanla eş değerdir. Duyarlılık % 88-93 özgüllük % 99-100'dür.

Hızlı Üreaz Testi: Üre ve pH indikatörünün konsantrasyonu yüksek olduğundan 1 dakikada sonuç alınır.

String Test: Bu yöntem ile üst solunum yolundan kaynaklanan kontaminant flora nedeniyle, yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlar alınmıştır.

Biyopsi üreaz testinin duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirme süresine bağlıdır. Değerlendirme 1 saatten az bir sürede yapıldığında özgüllük yüksek iken, duyarlılık optimal değildir. Artmış inkübasyon süresi sensitiviteyi artırır ancak üreaz enzimine sahip diğer kontaminant bakteriler yalancı pozitiflik oluşturacağından testin özgüllüğünü azaltır. Hızlı üreaz testinin duyarlılığı biyopsi örneğindeki bakteri sayısına bağlıdır. Pozitiflik 104 bakteri varlığında görülür. Tedavi izleminde kullanılmak için uygun bir test değildir. Yöntemin dezavantajı endoskopi gerektirmesidir; bununla birlikte sensitivitenin yüksek olması, kültür ve histolojik incelemelerle karşılaştırıldığında maliyetinin düşük olması nedeniyle, Hp enfeksiyonu tanısında seçilecek endoskopik yöntem, üreaz testi olabilir.

2.2.6.2.4. Histolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme invaziv yöntemler içerisinde altın standart olarak kabul edilen, en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu yöntemin en büyük avantajı; hem gastritin tipini hem de Hp'nin histolojik varlığını tespit etmesidir. Preparatlar geriye dönük incelenebilir. Histolojinin duyarlılığı ve özgüllüğü biyopsi örneğinin uygunluğu, patoloğun deneyimi, bakteri yoğunluğu ve boya türüne bağlıdır. Hp karakteristik morfolojisini kaybedip, kokoid forma dönüşürse histolojik değerlendirme yapılmaz. Hp'nin histolojik incelemesinde, epitel hücreleri yüzeylerinde, özellikle lümende ve mukus tabakası içinde kümeler halinde kalın spiral basiller izlenmektedir. Kullanılan boyaların hiçbirisi Hp için spesifik değildir; daha çok bakterinin görünümü ve kolonizasyon bölgesi fikir vermektedir. Organizma Gram (-), koyu pembe, spiral bakteriler olarak görülür. Gram boyama bakteriyel yoğun kolonize spesimenlerde hızlı tanı olanağı sağlar. Rutinde kullanılan Hematoksilen-Eozin boyayla Hp saptanabilir fakat bu tekniğin sensitivitesi büyük oranda deneyimli bir gözlemciye bağlıdır. Hematoksilen-Eozin boyamada Hp görülmemişse fakat varlığından kuşkulaniyorsa başka bir yöntemle boyama uygun olur. Hematoksilen-Eozin ile Hp soluk pembe boyanmış spiral bakteriler olarak görülür. Hematoksilen-Eozin en kolay metod olmakla birlikte 24 saat gerektirir ve yalancı negatif sonuçlar oluşabilir. Warthin-Starry gümüş boyası organizmaları olduğundan büyük göstererek daha belirgin hale getirir. Pahalı ve teknik olarak zor olmasına karşın kabul görmektedir. Bakteriler sarı zeminde siyah spiral organizmalar olarak görülür. Genta ve Giemsa boyları daha komplekstir. Genta yüksek sensitivite

ve spesifiteye sahip olduğu için yalnız başına tatminkâr bir şekilde tanı koydurur. Rutin Giemsa boyama ise bazı araştırmacılar tarafından Warthin-Starry boyamaya eş değer bulunmuştur. Giemsa ile doku kesitlerinde Hp koyu mavi boyanmış spiral bakteriler olarak görülür. Floresan boya akridin oranjla da yaklaşık aynı sonuçlar alınmaktadır fakat floresan mikroskop gerektirir. Ayrıca frozen kesitlerde de Hp hızlı ve güvenilir bir şekilde tanımlanabilmektedir. Ülseri olmayan dispepsili hastalar, omeprazol ya da antibiyotiklerle sağaltılanlar, Hp yoğunluğu düşük olan hastalarda ve özellikle kanama bozukluğu olanlarda fırça sitoloji oldukça duyarlı bir yöntem gibi görünmektedir.

Duyarlılığı % 80-90, özgüllüğü % 95-100 olmakla birlikte kesitlerde bakterinin saptanması incelemeyi yapan kişiden etkilenir. Bu nedenle en iyi sonuç histopatoloji ile birlikte diğer tanı yöntemlerinden birinin birlikte uygulanması ile elde edilir.

2.2.6.2.5. Moleküler Yöntemler

Moleküler çalışmaların,

1. Biyopsi örneklerinde Hp'nin hızla saptanması veya biyopsi dışı örneklerde epidemiyolojik amaçlarla Hp'nin araştırılması,

2. İzole edilen mikroorganizmanın moleküler tiplendirmesi yapılarak reenfeksiyon, relaps veya mikst enfeksiyon ayrımının yapılması gibi amaçları vardır.

a. Moleküler Tanı yöntemleri: Hp için hibridizasyon ve amplifikasyon tekniklerinin kullanıldığı değişik moleküler yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemler değişik tanı yöntemleriyle şüpheli sonuçların alınması durumunda ve sağaltımın etkinliğinin izlenmesinde çok yararlıdır. Bu yöntemlerin bir diğer üstünlüğü de kalitesinin fazla etkilenmemesi ve bakterinin canlı kalmasına gerek duyulmamasıdır.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), Hp tanısında kullanılan özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir tekniktir. Testin etkinliği; örneğin hazırlanması, bakteri yoğunluğu, primer ve hedef DNA'nın seçimine bağlıdır. Yapılan araştırmalarda, gastrik mukozal biyopsi örneklerinde Hp tanımlanmasında testin duyarlılığı ve özgüllüğü % 100 olarak bulunmuştur. PCR'nin bir diğer avantajı da tükürük, dış plağı, feçes gibi gastrik olmayan örneklerden Hp DNA'sını saptamada invaziv olmayan bir

yöntem olarak kullanılmasıdır. Bir çalışmada, tükürükten Hp saptamada PCR sensitivitesi % 84 olarak bulunmuştur. PCR'nin duyarlılığı kültürün duyarlılığına yakın değerdedir. Hp eradikasyonunun doğrulanmasında PCR biraz daha üstün bulunmuştur. Bu amaçla uygulanacaksa tedavi bitiminden 12 hafta sonra uygulanmalıdır. Tedavi etkinliğinin erken monitorizasyonunda uygun değildir. PCR'nin en büyük dezavantajı, kontaminasyon riskinin yüksek olmasıdır.

Son zamanlarda geliştirilen kitler (İnvigene H. pylori genotyping kit) Hp araştırması ve patojenite tiplendirmesinde sensitiv bulunmuştur. İnvigene H. pylori genotyping kit dışkı örnekleri için kullanılan ilk ticari kittir. Aktif infeksiyon varlığını saptaması yanında Hp cag A genotipinin varlığını saptayarak Hp ile ilişkili hastalıkların monitorizasyonuna katkıda bulunmaktadır.

b. Moleküler Tiplendirme Yöntemleri: Bu konuda yapılan çalışmalar Hp'nin genetik çeşitliliğini ve Hp enfeksiyonunun az sayıdaki tiplere sınırlı olmadığını göstermiştir. Değişik amaçlarla randomly amplified polymorphic DNA (RAPD-PCR), restriksiyon fragment length polimorfizm (RFLP) analizi ve repetitif ekstrasjenik palindromik PCR gibi farklı moleküler tiplendirme yöntemleri uygulanabilmektedir. Makrolid antibiyotiklere karşı direncin araştırılmasında da moleküler yöntemler kullanılabilir.

2.2.6.3. İnvaziv Olmayan Testler

İnvaziv olmayan testler, bakterinin indirekt olarak saptanması temeline dayanan, tüm gastrik mukozayı araştıran, global metodlar olarak tanımlanmaktadır. Sensitif ve spesifik olup, infeksiyonun takibine olanak tanır. En büyük dezavantajı, indirekt metot olmasına bağlı olarak bakterinin izole edilmesine ve antibiyotik duyarlılık testlerine izin vermemesidir. Bundan dolayı başlangıç tanı için iki yöntemin birlikte kullanılması tavsiye edilir. Ülser benzeri dispepsi veya diğer gastrointestinal bulguları olan ve Hp veya peptik ülser düşünülen hastalar için noninvaziv testler uygundur.

2.2.6.3.1. Üre Nefes Testi

1996 ve 1997 yıllarında Hp tanısı için US Food and Drug Administration C13 üre (meretek diagnostics) ve C14 üre (PY test) nefes testlerini geliştirmiştir. Üre nefes testleri noninvaziv testler içerisinde altın standart olarak kabul edilmektedir.

Tedavi almamış hastalarda aktif infeksiyonun başlangıç tanısı için ve tedaviden 6 hafta sonra tedavi takibi için kullanılır. Hp'nin üreyi hidroliz etme özelliğine dayanan test, işaretlenmiş karbon atomu kullanılarak yapılır. Bu amaçla yarılanma ömrü uzun C14 radyoizotopu veya stabil C13 nonradyoaktif izotop kullanılır. Test C13 veya C14 işaretli ürenin Hp'nin yaptığı üreaz enzimi ile parçalanması sonucu açığa çıkan CO₂'in ekspiryum havasında saptanması esasına dayanır.

a. C13 Üre Solunum Testi: Hastalar 6 saat süreyle aç bırakılarak testten önce bazal nefes örneği bir tüp içerisine alınır ve midenin erken boşalmasını önlemek için hastaya yüksek kalorili yiyecek verilir. Daha sonra C13 üre içeren solüsyon içirilerek 20, 40 ve 60. dakikalarda alınan ekspiryum havasında C13 araştırılır. C13 radyoaktif olmayan bir izotoptur ve normal ekspiryum havasındaki CO₂'nin % 1.11'ini oluşturur. Ekspiryum havasında % 0.11 oranındaki bir artışın varlığı testi pozitifleştirir. Test yaklaşık olarak 26 dakikada sonuçlanmaktadır.

b. C14 Üre Solunum Testi: Hasta gece yarısından sonra yaklaşık 6 saat aç kalarak 1 microCi C14 üre içeren kapsül aldıktan 10-20 dakika sonra, balon veya küçük bir şişeye ekspiryum havası vererek C14 araştırılır. Gebelerde ve çocuklarda önerilmemektedir.

Bu iki testin birbirlerine üstünlükleri çok fazla değildir. C14 üre solunum testinin daha hızlı sonuç vermesi ve ucuz olması, C13 üre solunum testinin ise daha emniyetli ve kolay uygulanabilir olması tercih nedenidir. C13 izotopunun radyoaktif olmaması avantaj olmakla birlikte, dezavantajı temini güç ve pahalı mass spektrofotometreye gereksinim duymasıdır. C14 radyoaktif izotop test sırasında az miktarda kullanıldığından maruz kalınan radyoaktivite bir günde doğadan alınan miktardan azdır. C14 scintillation counter ile kolaylıkla ölçülür. Ancak takip amacıyla testin birkaç kez tekrarlanmasının gerekli olduğu durumlarda; gebe ve çocuklarda C13 üre nefes testi kullanılmaktadır. Üreaz pozitif başka mikroorganizmaların varlığında veya aklorhidride yalancı pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Yine yakın zamanda antibiyotik, antiasit, bizmut ve antisekretuar ajan alanlarda, mide ameliyatı geçirenlerde midenin erken boşalması nedeniyle yalancı negatif sonuçlar alınabilir.

C13 üre nefes testinin duyarlılık ve özgüllüğü % 90'nın üzerinde olup, C14'de yakın değerlere sahiptir. Serolojik ve fekal antijen testlerinden daha pahalı fakat invaziv testlerden ucuzdur.

2.2.6.3.2. Serolojik Testler

H. pylori enfeksiyonu, hem lokal hem de sistemik antikor yanıtı oluşturur. Sistemik yanıt, tipik olarak IgM'nin geçici yükselişini takiben enfeksiyon süresince devam eden spesifik IgA ve IgG artışı şeklindedir. Hp enfeksiyonunda serokonversiyon yaklaşık 3 hafta sonra gelişir. Enfeksiyon süresi, kişinin yaşı ve immün durumu, bakteri yoğunluğu, immün yanıtı etkileyen önemli parametrelerdir.

Serolojik tanıda lateks aglutinasyon, kompleman fiksasyon, enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA), Western blot ve immunofloresan yöntemler kullanılmaktadır. ELISA en yaygın kullanılan testtir. Serumda spesifik IgG ve IgA, midede sekretuar IgA ve IgM düzeylerinin artışı bakterinin serolojik tanısını sağlamaktadır. Yapılan araştırmalarda IgG sınıfı antikorların IgA sınıfı antikorlara göre daha ayırt ettirici ve daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu ortaya konmuştur. IgA gerekli sensitiviteden yoksun olduğundan, primer tarama testlerinde kullanılmamakta ancak enfeksiyon şüphesi yüksek olup serum IgG sonuçları negatif veya sınırda olan vakalarda anlamlı bulunmuştur.

Serolojik yöntemler özellikle epidemiyolojik çalışmalarda çok sayıda bireyin taranmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Sadece başlangıç enfeksiyonu saptamak için uygundur. Hasta Hp ile enfekte olduktan sonra antikorlar serumda belirsiz bir zaman kalarak serolojik sekel oluşturur. Bundan dolayı serolojik testler Hp enfeksiyon eradikasyonunu doğrulamak için veya önceden enfekte kişilerde kullanılmaz. Bu nedenle pozitif serolojik test aktif enfeksiyon için gösterge değildir. Tedavi uygulanmadıkça ömür boyu antikor düzeyi yüksek kalarak enfeksiyonun devam ettiğini gösterir. Hp eradikasyonundan sonra spesifik IgG ve IgA düzeylerinde azalma görülür; tipik olarak 6 ay sonra tedavi öncesi değerin yaklaşık yarısına düşer. Hp eradikasyonundan sonra spesifik IgG düzeyleri aylarca düşük düzeyde kalır. Yapılan bir çalışmada IgG antikor titresinin 3,5 yıl cut off değerinin üzerinde kaldığı saptanmıştır. Serolojik testler hızlı ve kolay olup, endoskopi gerektiren testlere göre daha ucuzdur. Bakteri yoğunluğu ve antibiyotik, proton pompa inhibitörü, bizmut bileşenleri kullanımından az etkilenmektedir.

H. pylori spesifik antikorların saptanmasında kullanılan serolojik testler antijen hazırlanmasına bağı olarak farklılık gösterir. Genelde 3 tip antijen kullanılmaktadır. Bunlar tüm hücre gibi işlenmemiş antijenler, glisin ekstraktları ve ısı stabil antijenler gibi zenginleştirilmiş antijenleri kapsamaktadır. ELISA kitlerinde tüm hücre komponentlerini içeren işlenmemiş antijenler ile Cag A, üreaz alt grupları olan hsp A, hsp B, highmolecular- weight cell associated protein (HMCAP) antijenleri kullanılmaktadır. En yüksek duyarlılık üreaz bileşimi ile bulunmuştur. Kullanılan antijene göre duyarlılık ve özgüllük % 80-100 arasında değişmektedir.

Seroepidemiolojik çalışmalara göre, farklı etnik gruplarda enfeksiyon prevalansı değişkenlik gösterdiğinden cut off değeri topluma göre belirlenmelidir. Çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalarda; kültür ve histoloji ile karşılaştırıldığında serolojinin duyarlılığı düşük bulunmuş; malnütrüsyona bağı immun yetmezlik ile açıklanmıştır.

Cag A Serolojisi: Anti Cag A antikorlarının serumda saptanması sitotoksik türlerin neden olduğu enfeksiyonların tanımlanmasında kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. Virulans marker olarak Cag A serolojisinin kullanımıyla ilgili problemler vardır. Cag A+ türler bazı kişilerde peptik ülser neden olurken, diğer kişilerde ülser oluşturmaz. Bu durumda Cag A seropozitifliği gereksiz tedavi alınımına neden olabilmektedir. Anti H. pylori IgG antikor pozitifliğine eşlik eden Anti Cag A IgG antikor pozitifliği olan hastalar gastrik adenokarsinom erken tanısı yönünden takip edilmelidir. Hp tespit edilmemiş hastalarda yüksek düzeyde anti-Cag A IgG varlığı kişinin daha önce Cag A+ H. pylori ile infekte olduğunu gösterir. Cag A seronegatif hastalarda tedavi uygulamamak güvenli olabilir. Cag A negatif H. pylori ile infekte olmayan bireylerde gastrik karsinoma gelişme riski düşük olmakla birlikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İmmunodot Blot: Spesifik antijenlerin ve epitoplarn identifikasyonunda kullanılan spesifik bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda, immunodot blot'un ELİSA'dan daha sensitif ve spesifik olduğu saptanmıştır. Özellikle Cag A proteini gibi spesifik antijenlere karşı oluşan antikor cevabını saptayarak bazı antikor paternleri ve gastrik kanser arasındaki ilginin kurulmasına olanak sağlamaktadır. Şüpheli durumlarda ELİSA ile negatif veya cut off değere eşit değerler alındığında doğrulayıcı yöntem olarak kullanılmaktadır.

Tam Kan Testleri: Son zamanlarda laboratuvarda uygulanan kantitatif ELİSA kitlerinin dışında, hasta başında uygulanabilen ticari testler geliştirilmiştir. Parmak ucundan alınan kan ile test edilen, kolay, relatif olarak ucuz ve 5-15 dakikada sonuç verebilen testlerdir. Hp'nin başlangıç tanısında, bu testlerin daha pahalı laboratuvar testlerinin yerini alıp almayacağı tartışmalıdır.

Tam kan testi olan Pyloriset Screen IgG ve IgA (Orion Diagnostics), Hp'ye karşı oluşan antikorları saptayan son yıllarda geliştirilmiş kantitatif, kolay, özel aletler gerektirmeyen, 5-15 dakikada sonuç veren hızlı membran strip testidir. Hp'ye karşı oluşan spesifik antikor Hp ile kaplı partiküller ile reaksiyona girer daha sonra antijen antikor kompleksi kromotografik olarak strip boyunca ilerleyerek immobilize anti-human IgG ile birleşerek strip üzerinde renkli bantlar oluşturur. Diğer hızlı serolojik testlerle kıyaslandığında spesifite daha yüksek bulunmuştur (sensitivite % 95, spesifite % 94). Yüksek spesifite özellikle Hp infeksiyon prevalansı düşük olan bölgelerde ve ayrıca tedaviden önce sadece tek tanı testinin kullanılacağı durumlarda önemlidir. Test kantitatif olduğundan tedavi takibinde kullanılmaz, kullanılacaksa tedaviden önce bir serum örneği, tedaviden 4-6 ay sonra ikinci serum örneği alınmalıdır. Özellikle kantitatif serolojik test imkanı olmayan küçük laboratuvarlar için kullanımı önerilmektedir. Aynı mekanizma ile çalışan diğer ticari tam kan testleri; Bio- Rad GAP, HELİSAL, Trinity Uni- Gold H. pylori, Flexsure Hp, Quick view One Step, Flexpack immunochromotographic'tir.

2.2.6.3.3. Fekal Antijen Testi

Fekal antijen testi Mayıs 1998'de US Food and Drug Administration tarafından semptomatik kişilerdeki Hp enfeksiyonu tanısı için geliştirilmiştir. Dışkı örneğinde Hp antijenini ELISA yöntemiyle belirleyen tanı testidir. Seroloji kadar basit ve noninvazivdir. Fekal antijen testi üre nefes testi kadar elverişli biçimde aktif enfeksiyonu saptar (üre nefes testine göre daha az yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verir). Hem tarama testi olarak epidemiyolojik çalışmalarda ve asemptomatik kişilerde Hp infeksiyon prevalansının saptanmasında, hem de tedavi sonu kontrol amacıyla kullanılabilir. Eradikasyonun doğrulanması için kullanılacaksa, tedavinin sonlandırılmasından 4 hafta sonra uygulanmalıdır. Hp fekal antijenlerinin eradikasyondan sonra uzun süre persistans göstermesi, eradikasyondan sonra Hp antijenlerinin feçes ile atılmasına ve ayrıca ölü bakterilerin dejenere kalıntılarının

eliminasyonunun uzun sürmesi ile açıklanmıştır. Özellikle çocuklarda üre nefes testi uygulaması zor olduğundan avantajlı bir yöntemdir. Serolojiden farklı olarak tekrarlanarak kullanılabilir. Üre nefes testine benzer olarak, H2 bloker ve proton pompa inhibitörü kullanımından etkilenmez. Dışkı örneğinin alınması ve transportunda özel teknik gerektirmemekte teste taze veya dondurulmuş, korunmuş dışkı örneği kullanılabilir. Testten önce dışkı 2-8 derecede 3 gün, -20 derecede sınırsız saklanabilir. Bu da hasta kapasitesi düşük olan laboratuvarlarda tüm örneklerin toplu olarak çalışılmasını sağlamaktadır.

Son zamanlarda Meridian Diagnostics Inc. tarafından geliştirilen "Premier Platinum Hpsa", fekal örneklerden Hp antijenini saptamak için geliştirilen ticari kitlerden biridir. Hızlı (90 dk.), deneyimli eleman gerektirmeyen, kolay uygulanabilir, sensitif, spesifik ve noninvaziv bir testtir. Testte poliklonal anti Hp antikorları kullanılmaktadır. Sample diluentle dışkı örneği dilue edildikten sonra poliklonal antikor kaplı godelere eklenir. Bir damla enzimle işaretli poliklonal Hp antikoru dilue dışkıya eklenerek inkübe edilir. Son olarak substrat eklenerek görsel veya spektrofotometrik olarak renk değişimine göre sonuç değerlendirilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü %95'tir.

Yine son zamanlarda monoklonal antikorlar üzerine kurulmuş kantitatif ELİSA, "FemtoLab H. pylori", Almanya'da yapılan bir çalışmada tedavi sonu olgularda Premier platinum kitinden daha spesifik bulundu (% 98). Yapılan çalışmalarda Femtolab ve premier platinum kitlerinin erken tedavi sonu kontrollerde üre nefes testinin yerini tutabilecek uygun alternatifler olduğu ortaya konmuştur.

Fekal antijen saptamaya yönelik diğer bir yöntem olan "Hızlı immunokromotografik Dışkı Testi" ise % 95 sensitivite ve spesifiteye sahip, özel klinik, hastane ve hatta evlerde kullanım için uygun, pahalı aletler gerektirmeyen, laboratuvarında mevcut aletlerle gerçekleştirilebilen bir metottur. Test mini lab adında bir alet içermektedir. Bu alet örnekleme, izlem ve analizi tek bir test ünitesinde gerçekleştirerek hijyen ve kolaylık sağlaması açısından önem teşkil etmektedir.

2.2.6.3.4. Kan veya İdrarda C13 Ölçümü

Hp'nin substrat metabolizmasının kan veya idrarda gösterilmesidir. Hastaya C13 işaretli üre verildikten 30 dakika sonra kan örneği alınır. Üre nefes testinde olduğu gibi işaretli serum bikarbonat konsantrasyonu hastaların Hp durumunu yansıtır. Örnek analizleri mass spektrofotometre gerektirir. Sensivite ve spesifite yüksek olup, üre nefes testiyle kıyaslandığında yanlış pozitif sonuçlar nadirdir.

2.2.6.3.5. Diğer Testler

Diğer testler tükürük ve idrarda anti H. pylori IgG antikorlarını saptamaya yöneliktir.

Son yıllarda Japonya'da 112 hasta üzerinde yapılan çalışmada tükürüğün Hp'ye karşı oluşan IgG antikorlarının saptanmasında kullanılabileceği gösterilmiştir. Sensitivite % 93, spesifite % 82 olarak rapor edilmiştir.

Yine Japonya'da geliştirilen idrar bazlı ELİSA (URIN ELİSA H. pylori Antibody) H. pylori'ye karşı oluşan antikor cevabının saptanması için amaçlanmıştır. İdrar örneklerinin noninvaziv olarak elde edilmesi yanında testin kolay ve güvenilir olması avantaj sağlamaktadır. Serum bazlı ELİSA sonuçları ile kıyaslandığında alınan sonuçların ümitlendirici olduğu gözlenmiştir. Sensivite % 97,7; spesifite % 95,6 olarak kaydedilmiştir. Bu testin Hp taramasında serum bazlı ELİSA yerine alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (81).

2.2.7. Helikobakter Pylori Eradikasyonu

H.pylori dünyadaki en yaygın enfeksiyon etkenidir. Hp enfeksiyonun tedavisindeki amaç, mikroorganizmayı tamamen elimine etmektir. Hp enfeksiyonu için ideal tedavi, sürekli olarak, \geq %95 gibi yüksek şifa oranı olan ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavidir. Ancak henüz böyle bir tedavi yoktur. Hp eradikasyonunda kullanılan tedavi ile en az % 80-85 olguda eradikasyon sağlanmalıdır. Bu kabul edilebilir bir orandır. Bu nedenle birinci basamakta etkinliği kanıtlanmış tedavi protokollerinin kullanılması önemlidir. Çünkü birinci basamak tedavisinde başarısızlık gözlenirse 2. ve 3. basamak tedavilerde başarı oranı daha da düşüktür. Uygun ve etkili olmayan tedavi rejimleri Hp'nin direnç kazanmasına, sonuçta toplumda dirençli Hp suşlarının yayılmasına yol açarlar.

H. pylori için ideal tedavide aranan özellikler şunlardır:

- 1) Ucuz olmalı
- 2) % 90 – 95'in üzerinde eradikasyon sağlanmalı
- 3) Kullanımı kolay olmalı
- 4) Kullanan kişide rahatsızlık oluşturmamalı ve ciddi yan etkisi olmamalıdır.

H. pylori'ye karşı etkili bir ilacın sahip olması gereken özellikler:

- 1) İn vitro Hp'ye karşı etkili olmalı
- 2) İn vitro yavaş çoğalan-büyüyen coccoid formdaki Hp'ye karşı etkili olmalı
- 3) Edinilmiş (sekonder) dirence yol açmamalı
- 4) Minimal lokal ve sistemik yan etkiye sahip olmalı
- 5) İntragastrik aktiviteye sahip olmalı, hızlı çözülmeli ve midede yayılmalı
- 6) Mide mukozasını lokal olarak geçebilmeli
- 7) Mide lümeninde ve mukus tabakasında farklı pH'larda, hem stabil hem de aktif olmalı
- 8) Sistemik dolaşımdan mide mukozasına ve mukusa geçebilmeli (82).

Hiçbir eradikasyon tedavisi % 100 etkili değildir. Tedavi başarısı % 80 civarında olmalıdır. Bu da hastanın uyumuna, tedavinin süresine ve bakterinin antibiyotiklere direnç durumlarına bağlı olarak değişmektedir (83). Hp eradikasyonu güç olan bir mikroorganizmadır. İn vitro olarak pek çok antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen, in vivo olarak tek ilaç ile eradikasyon pek mümkün değildir.

Bunun sebepleri:

- 1) Dirençli hatta birden fazla ilaca dirençli suşların bulunabilmesi
- 2) Midenin boşalması ile ilaçların midede kalış sürelerinin kısalması
- 3) Mukusun lümen ve epitel tarafındaki pH farklılıkları
- 4) Özellikle asit pH'larda stabilitenin sağlanamaması
- 5) Bakterinin mukusun derin tabakalarına yerleşmesi

Hp enfeksiyonunun eradikasyon endikasyonları ve bunun nasıl yapılacağı ile ilgili tartışmalar, hala devam etmektedir. Bu karışıklıkları önlemek için, Avrupa Helicobacter pylori Çalışma Grubu (EHPSG) tarafından ilk kez 1997 yılında, sonrasında dönem dönem revize edilen Maastrich uzlaşma raporları yayınlanmıştır.

Son uzlaşı toplantısında:

1. Kimleri tedavi edeceğiz?
2. Nasıl tam konulacak?
3. Nasıl tedavi edilecek? Soruları üzerinde fikir birliği oluşturulmuştur (84).

2.2.7. 1. Kimler Tedavi Edilecek

H. pylori ile enfekte insanların % 100'de histopatolojik olarak gastrit olduğu halde çoğu asemptomatiktir. Hp ile enfekte olan yetişkinlerin yaklaşık % 30'da dispeptik semptomları vardır. Dispeptik yakınmaları olanlarında yaklaşık % 20'de peptik ülser, % 1-2'de mide kanseri olma riski vardır. Dispeptik semptomlarla başvuran tüm hastalara Hp testi yapılmalıdır. Alarm semptomları varsa veya yaşı 40'ın üzerinde ise endoskopi dahil tüm inceleme yapılmalıdır.

Hastaya endoskopi düşünülüyorsa Hp için non-invaziv testlerden Üre Nefes Testi veya Hp gaita antijen testi yapılmalıdır. Her ikisi de aktif enfeksiyonun varlığını gösterir. Hasta daha önce Hp'ye yönelik tedavi görmemişse Anti- Hp- IgG serolojik testi de yapılabilir. Bu test mevcut veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterir.

2.2.7.2. İzlenecek Yol Nedir?

H.pylori testi pozitif çıkınca eradikasyon düşünüyorsanız, o zaman Hp testi yapınız. Çünkü Hp pozitif olgularda eradikasyon tedavisi yapılmalıdır. Asemptomatik olgularda Hp testi yapmak doğru değildir. Test sonucu pozitif çıkan hastaları tedavi etmemek etik değildir.

Tedavi önerisi yapılırken tavsiyeler 3 düzeyde değerlendirilmektedir:

1. Kuvvetle tavsiye edilen
2. Tavsiye edilen
3. Kesin değil, önerilebilir, olarak ayrılmıştır.

Bu tavsiyeler ile ilgili bilimsel deliller 5 seviyede toplanmıştır. Bunlar:

1. İyi tasarlanmış ve uygun şekilde kontrollü çalışmalar
2. İyi tasarlanmış, herhangi bir insan topluluğunda ya da vaka kontrollü çalışmalar, indirekt delillerle desteklenmiş kusursuz çalışmalar
3. Vaka raporları, ciddi şekilde planlı indirekt olarak ima eden deliller
4. Klinik tecrübeler
5. Fikir oluşturmak için yeterli delil olmaması

<u>Kuvvetle tavsiye edilen endikasyonlar:</u>	<u>Bilimsel Delil Seviyesi</u>
1. Duodenal ülser veya gastrik ülser (aktif veya komplikasyon içermeyen)	1
2. MALT-lenfoma (Mide de)	2
3. Atrofik gastrit	2
4. Daha önce mide ameliyatı olanlar	3
5. Birinci derecede ailesinde mide kanseri hikayesi olanlar	3
6. Hasta bizzat kendisi H. pylori için tedavi arzu ediyorsa	4

<u>Tavsiye edilen endikasyonlar ve ilgili durumlar:</u>	<u>Bilimsel Delil Seviyesi</u>
1. Dispepsi'li hastalar	2
2. GÖRH	3
3. NSAİİ	2 -1
4. İdiopatik trombositopeni	3 - 4
5. Açıklanamayan Demir eksiliği anemisi	3 - 4
6. Diğer tartışmalı ekstra gastrik (iskemik kalp hastalığı, serebro vasküler olay, kronik bronşit, astım, KOAH, kronik idiyopatik nötropeni, safra kesesinde kolesterol taşı oluşumu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser, kolonun adenomatöz polipi, idiyopatik anterior üveit, blefaritis, otitis media, idiyopatik ürtiker, çocuklarda otoimmün tiroit hastalığı, tekrarlayan aftöz stomatit, glossit, halitosis, lingual hiperplazi, plazma gherelin dinamiklerini etkileyerek, nöroendokrin, nörotoksinleri ve dopaminerjik nöronları etkileyerek parkinsonizmi hızlandırma) endikasyonlar (85).	

2.2.7.2.1 Dispepsi'li Hastalar ve Helikobakter Pylori

Dispepsi'li hastaların tedavisi ile ilgili karar verirken hastaları:

- Alarm semptomu olanlar,
- Araştırılmış hastalar,
- Araştırılmamış hastalar olarak 3'e ayırmak, tedavide kolaylık sağlayacaktır.

Alarm semptomu olan hastalar kesin olarak tedavi edilmelidir.

Alarm semptomları:

- 40 yaşın üstünde olmak
- Semptomların yakın zamanda ortaya çıkması
- Semptomların ciddi-ağır olması
- Klinik olarak organik hastalık şüphesi (ülser, kanser, vs.) ateş, anemi, kilo kaybı, yutma güçlüğü, tekrarlayan kusma, karında kitle tespiti
- Ailesel kanser hikayesi

6. Tedaviye cevapsızlık
7. Hastanın kanser endişesi taşıması
8. Hastanın daha önce tetkik edilmemiş olması

Tespit ve Tavsiyeler (84):

1. Araştırılmamış dispeptik hastalarda Hp'yi "test et tedavi et" yaklaşımı uygundur.
2. Araştırılmış ve Hp ile infekte non-ülser dispeptik hastalarda Hp eradikasyonu uygundur.
3. Hp'nin yüksek sıklıkta bulunduğu, gelişmekte olan toplumlarda, bütün 45 yaş üstü fonksiyonel dispepsili hastalarda, Hp'yi "test et tedavi et" yöntemi uygundur.
4. H. pylori'nin düşük sıklıkta bulunduğu, gelişmiş toplumlarda, Hp'yi "test et tedavi et" yöntemi uygun değildir. Bunlarda Hp'yi "test et tedavi et" yöntemi yapılabilir. Fakat amprik olarak asit süpresyon tedavisi daha uygundur.

Bu konuda Hp pozitif fonksiyonel dispepsili hastaları içeren, 21 randomize plesabo kontrollü çalışmanın meta analiz sonucunda, Hp eradikasyonunun, istatistiksel olarak önemli yararlı etkileri görülmüştür (86). Di Mario ve arkadaşlarının yaptığı, 7 yıllık uzun dönem takibi sonucunda, Hp eradikasyonundan sonra, uzun dönem sonrasında hastaların %30-50'de dispeptik semptomlarda düzelme gözlenmiştir (87).

Bir başka çalışmada, yüksek oranda Hp bulunan gelişmekte olan toplumlarda, eroziv gastritli hastalar hariç, endoskopisi normal olanlarda Hp eradikasyonunun klinik bir yararı gösterilememiştir (88).

2.2.7.2.2. Gastroözofagial Reflü Hastalığı Olanlar ve Helikobakter Pylori

H.pylori enfeksiyonu ile GÖRH arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar GÖRH ve onun komplikasyonları konusunda Hp'nin koruyucu rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fakat diğerleri bu bulguları doğrulamamıştır. GÖRH için uzun süreli anti-sekretuar tedavi gerekiyor ise o zaman, Hp eradikasyonu tavsiye edilmektedir. Çünkü asit salgısının uzun süre baskı altına alınmasının midenin fundus bölümünde Hp etkisiyle atrofik gastrit gelişmesini hızlandırdığı düşünülmektedir. Ne olursa olsun Hp enfeksiyonunun mevcut olup olmadığının araştırılması ve mevcutsa, asit salgısının uzun süreli olarak baskı altına alınmasından önce, Hp'nin ortadan kaldırılması önerilmektedir. Hp'nin bilinen herhangi bir faydası

olmadığından bu bakterinin eradikasyonunu ile diğer gastroduoenal komplikasyonlara ait bir risk faktöründe uzaklaştırılmış olacaktır (89).

Tespit ve Tavsiyeler (84):

1. Hp eradikasyonu GÖRH'e neden olmaz
2. Uzun süreli asit süpresyonu, korpusta hakim gastriti ortadan kaldırır ve atrofik gastrite yol açan özelleşmiş glandların kaybını hızlandırabilir.
3. Hp eradikasyonu atrofik gastritin yayılımını durdurur ve atrofinin gerilemesine yol açabilir. Ancak intestinal metaplazideki etkisi açık değildir.
4. Asyadaki GÖRH ve Hp'nin sıklığı arasında negatif bir ilişki vardır. Fakat bu ilişkinin kaynağı açık değildir. Batı toplumlarında Hp eradikasyonu, GÖRH'lü hastalarda PPI'nin sonuçlarını etkilemez.
5. GÖRH'de Hp için rutin test önerilmemektedir. PPI ile uzun süre idame tedavi yapılacaksa, o zaman Hp testi yapılmalı varsa tedavi edilmelidir.

H. pylori enfeksiyonu ve GÖRH arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlara bakıldığında, bu hala tartışmalıdır. Singapur'da yapılan 16375 hastayı içeren geniş bir araştırmada Hp'nin düşük sıklıkta bulunduğu toplumlarda reflü özefajitinin daha sık bulunduğu gözlenmiştir (90).

Japonya'da yapılan, Hp ile reflü özefajiti arasındaki ilişkiyi inceleyen 6 yıllık takibi içeren başka bir araştırmada, reflü sıklığı, Hp'si tedavi edilmiş hastalarda, Hp pozitif hastalardan daha yüksek tespit edilmiştir (91).

Başka plesabo kontrollü iki araştırmada, GÖRH'da Hp pozitif ve Hp negatif hastalar arasında uzun dönemde bir fark olmadığı tespit edilmiştir (92, 93).

2.2.7.2.3. NSAİİ Kullananlar ve Helikobakter Pylori

H. pylori ve NSAİİ'ler/aspirin, peptik ülser gelişmesi ve peptik ülser kanaması konusunda bağımsız risk faktörleridir. NSAİİ'leri bu bakımdan aspirinden ayırt etmek gerekir.

H. pylori eradikasyonu NSAİİ kullanımına başlanmadan önce yapıldığında peptik ülser ve buna eşlik eden semptomların sıklığını azaltır. Hp eradikasyonu, antisekretuar tedavi uygulanan, ancak NSAİİ kullanmaya da devam eden hastalarda mide veya duodenum ülserinin iyileşmesini hızlandırmaz. NSAİİ kullanmaları nedeniyle yüksek risk altında olan hastalardaki Hp eradikasyonu, ülserlerin tekrar

kanamasının önlenmesinde etkisizdir ve bu nedenle de söz konusu hastalarda uzun süreli proton pompası inhibitörüne ihtiyaç vardır (94).

Bu konuda literatürdeki bilgiler, birbirini tutmamaktadır, karmaşık bir durum vardır. Ancak daha sonra gelişebilecek peptik ülserin ve dispeptik semptomların açıklanmasında karışıklıklara yol açabilecek bir faktörü ortadan kaldırmak amacıyla, NSAİİ tedavisi planlanan hastalarda Hp eradikasyonu yapılmalıdır. Peptik ülser anamnezi veren ve düşük dozda aspirin tedavisi altında olan hastalarda, Hp testi yapılmalı ve pozitif olanlarda eradikasyon yapılmalıdır (95).

Klopidogrel, GİS kanama riskini artırmaktadır. Bu durumda Hp'nin rolü değerlendirilmemiştir. Serebrovasküler hastalıkta, sinerjik etki ile yarar sağlayan aspirin ve klopidogrel kombinasyon tedavisinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülseri iyileşmiş ve aspirine bağlı ülser kanama anamnezi olan hastalarda, tekrarlayan ülser kanamalarını önlemede, aspirin ve PPI, klopidogrel'den daha üstündür. Bugünkü tavsiye, sadece aspirine karşı GİS uyumsuzluğu olan hastalarda klopidogrel verilmelidir. Ancak bu ispatlanmamıştır (96-98).

H. pylori ve COX-2 inhibitörleri arasındaki ilişki önemli idi. Fakat bu ilaçların yan etkileri nedeniyle tüm çalışmalar durdurulmuştur.

Tespit ve Tavsiyeler (84):

1. Hp eradikasyonu kronik NSAİİ kullananlarda değerlidir. Fakat NSAİİ'ye bağlı ülser hastalığını önlemede tam olarak yeterli değildir.
2. İlk kez NSAİİ kullanacaklarda Hp test edilmeli, eğer pozitif ise peptik ülser ve/veya kanamasını önlemek için eradikasyon tedavisi verilmelidir.
3. Uzun süre aspirin kullanacak olan ve kanamış olan hastalarda Hp testi yapılmalı ve pozitif ise eradikasyon tedavisi verilmelidir.
4. Uzun süre NSAİİ ve peptik ve/veya ülser kanaması olanlarda, PPI idame tedavisi; ülser nüksünü ve/veya kanamasını önlemede Hp eradikasyonundan üstündür.

2.2.7.2.4. İdiopatik Trombositopeni ve Helikobakter Pylori

Literatürler incelendiğinde İTP'li hastaların % 58'nin Hp ile enfekte olduğu görülmektedir. İTP'li hastalarda Hp eradikasyonu yapılırca trombosit sayısında önemli bir artış gözlenmiştir.

Eradikasyon tedavisi vakaların yaklaşık yarısında kısmi veya tam olarak trombosit sayısında artış yapmıştır. Bu trombosit yüzeyindeki antijenik çapraz reaksiyonu ile ilgilidir. Bu konunun plesabo kontrollü çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyacı vardır (84, 99, 100).

2.2.7.2.5. Açıklanamayan Demir Eksiliği Anemisi ve H. pylori

Hp gastriti ile açıklanamayan demir eksiliği anemisi arasında, ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar giderek artmaktadır.

Tespit ve Tavsiyeler:

H. pylori enfeksiyonu, İTP'li ve açıklanamayan demir eksiliği anemisi olanlarda tedavi edilmelidir (84, 101).

2.2.7.2.6. Diğer Tartışmalı Ekstra Gastrik Durumlar ve H. Pylori

H. pylori ile mide dışındaki sistemlerle ilgisini araştırmak için birçok sistemde araştırma yapılmıştır. Ancak bunlarla ilgili olarak kesin bir sonuca varmak için çok erkendir. Bazı yayınlar lehte bazı yayınlar ise ilgisiz sonuçlara varmışlardır. İskemik kalp hastalığı, serebro vasküler olay, kronik bronşit, astım, KOAH, kronik idiyomatik nötropeni, safra kesesinde kolesterol taşı oluşumu, inflamtuvar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser, kolonun adenomatöz polibi, idiyomatik anterior üveit, blefaritis, otitis media, idiyomatik ürtiker, çocuklarda otoimmün tiroid hastalığı, tekrarlayan aftöz stomatit, glossit, halitosis, lingual hiperplazi gibi. Bu konuda karşılaştırmalı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (85, 102-111).

2.2.7. 2. H. Pylori Eradikasyonunda Kullanılan Ajanlar

A) Anti-sekretuvar ajanlar

Anti-sekretuvar ajanlar etiyolojisine bakılmaksızın ülserin iyilesmesini hızlandırır. Asit gidericiler gibi ülserle ilişkili rahatsızlıkları azaltır ve oldukça güvenilir ajanlardır (112). H2-reseptör blokerleri geniş kullanımı olan anti-sekretuvar ajanlardır. Parietal hücrelerde H2 reseptöründe histaminin geri dönüşümlü inhibitörleridir. H2-reseptör blokerleri Hp'ye karşı antibakteriyal aktivite göstermezler (112). Proton pompa inhibitörleri, gastrik parietal hücrelerin lümeninde

hidrojen-potasyum ATPaz pompasında asit sekresyonunu geri gönümsüz olarak bloke eder. Bu pompa, hidrojen iyonlarının gastrik lümene salınması ve gastrik salgının düşük pH çevresel karakteristiğini yaratarak parietal hücre mikrovillus membranında karşılıklı hidrojen ve potasyum değişimini sağlar. PPI bağlanır ve lümen içi gastrik pH'yı arttırarak ATPazı inhibe eder. PPI'ler, H₂-reseptör blokerlerinden daha iyi pH kontrolü yapabilen en etkili anti-sekretuar ajanlardır (112). İn vitro çalışmalarda omeprazol, lansoprazol ve pantoprazolün Hp üzerine bakteriyostatik etkili oldukları gösterilmiştir. Etki mekanizmaları çok açık değildir.

B) Antimikrobiyal ajanlar

Hp enfeksiyonu tedavisinin temelini bakterinin duyarlı olduğu antimikrobiyal ajanlar oluşturur. Antibiyotiklerin etkinlikleri, mide asiditesi ile azaldığından bunların asit baskılayıcı bir ilaçla birlikte verilmesi gerekmektedir. İki ya da daha fazla antibiyotiğin birlikte kullanılması, eradikasyon başarı oranını arttırır ve dirençli suşların oluşma riskini azaltır (113).

1- Klaritromisin

H. pylori'ye karşı in vitro olarak en iyi antimikrobiyal etkiye sahip ajanlardan biridir. Bakteriyal ribozomlara bağlanarak protein sentezini bozan ve bakteriyel hücre ölümüne neden olan, aside en dayanıklı ve en düşük minimal inhibisyon konsantrasyonuna (MIC) sahip bir makroliddir (112). Klaritromisin gastrik mukozada yüksek konsantrasyonlarda bulunur, pH düşüşünden etkilenmez ve Hp için düşük MIC değerine sahiptir. Hp ribozomuna yüksek derecede bağlanması açısından önemli bir makroliddir.

2- Amoksisilin

In vivo olarak bakterisidal etkili asit dayanıklı semisentetik penisilindir. Amoksisilinle, ampisilinin 2 katı kadar yüksek kan konsantrasyonu sağlanır. Bunlar tek başına kullanılırlarsa eradikasyon % 20'yi geçmez. Amoksisilinin antimikrobiyal aktivitesi pH bağımlıdır, pH artarsa MIC azalır. Amoksisilin konsantrasyonu antral mukozada en yüksektir, korpus mukozasında ve mukus tabakasında daha düşük düzeyde bulunur (112).

3- Nitroimidazoller

H. pylori tedavisi için en çok metronidazol ve tinidazol kullanılır. Metronidazole direnç oranları giderek artmaktadır. Jinekolojik ve paraziter enfeksiyonların tedavisinde yaygın kullanılmaları, direnç oranlarının beklenenden de yüksek olabileceğini düşündürmektedir (114). Metronidazol, mikroaerofilik mikroorganizmalara seçici olarak toksik etkili bir nitroimidazoldür. Metronidazol bir ön ilaçtır ve mikroorganizmanın yıkımı ve sitotoksik ürünlerin üretimine neden olan ilaçların kimyasal olarak reaktif indirgenmiş bir formudur. Metronidazol aktivitesi pH bağımsızdır (112).

4- Tetrasiklin

Tetrasiklin aktivitesi gastrik asiditeden bağımsızdır. Hp eradikasyonunda tetrasiklin için dünya genelinde < % 1 direnç oranı bildirilmektedir (112). Sıklıkla 2. basamak tedavide 4'lü tedavi kapsamında kullanılırken, klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde 1. basamak tedavide de kullanılabilir. (112).

5- Kinolonlar

Tek başlarına kullanıldıklarında % 10 etkilidirler ancak üçlü tedavide başarı oranını artırır (114). Bu amaçla kinolon olarak siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. 9-16 saatlik yarılanma ömrü, renal atılımı, günde tek doz kullanım kolaylığı ve düşük yan etki profili nedeniyle sıklıkla levofloksasin tercih edilmektedir (115-117). Levofloksasin direnciyle ilgili farklı ülke ve bölgelerden farklı sonuçlar alınmıştır. Levofloksasin içeren tedavi rejimleri sıklıkla 2. ve 3. basamak tedavide kullanılırsa da 1. basamak tedavide kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur.

6- Bizmut

H. pylori'ye karşı direkt olarak bakterisidal etkili topikal bir ajandır. Bizmut organizmanın üreaz aktivitesi inhibe eder ve bakterinin gastrik epitelyal hücrelerde hızla yakalanmasına yol açabilir ve hızla bizmut tuzları ile kaplanan bakterinin lizisine neden olur (118, 119). Bizmut tuzlarına karşı herhangi bir direnç gelişimi yoktur (120, 121).

2.2.7. 3. Tedavinin düzenlenmesi

Bakterinin midede mukus tabakası altında canlı kalabilme yeteneği ve ilaçlara karşı direnç geliştirebilmesi gibi nedenlerle tek bir ilaçla tedavi günümüzde artık önerilmemektedir. Daha önceleri klaritromisin ile yapılan monoterapide eradikasyon oranları % 40-50 arasında bildirilmiştir. Antibiyotiğe bir PPI veya bizmut tuzu eklenerek yapılan ikili tedaviyle de başarı oranı düşüktür (% 20-60) ve sıklıkla nüks görülür. Günümüzde artık eradikasyon için iki antibiyotiğe bir PPI veya bizmut tuzu eklenerek yapılan üçlü tedavi önerilmektedir (76, 122, 123). Üçlü tedavi ile % 90'nın üzerinde eradikasyon sağlanabilmektedir. Tedavi süresi olarak yapılan çalışmalarda 14 günlük sürenin yeterli olduğu gösterilmiştir.

Tedaviye yanıt alınamamasının belli başlı nedenleri ilaç yan etkileri veya hasta uyumsuzluğu nedeniyle ilaçların uygun bir şekilde alınmaması ve ilaca karşı direnç gelişmesidir. Yanıt alınamayan durumlarda direnç gelişimi göz önüne alınarak tedavi modifikasyonu yapılırken farklı bir antibiyotik seçilmesine dikkat edilmelidir. Yanıt vermeyen olgularda dördü tedavi önerilmektedir. Bu sebeple tedaviyi kolaylaştırmak için tedavi şemaları oluşturulmuştur (76, 123).

1. Basamak tedavi

H. pylori'nin gastrik mukoza ve mukus tabakasına yerleşimi nedeniyle tedavisinde çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Birçok antibiyotik gastrik mukozadan çok zayıf sekrete edilmekte veya midenin asit pH'ında inaktive olmaktadır. Bu nedenle in vitrodaki aktivite bazı durumlarda in vivo'da görülmemektedir. Son 15 yıl boyunca antibiyotik, PPI ve bizmut içeren çeşitli ilaçların birçok kombinasyonu denenmiştir. Birçok durumda da olduğu gibi ideal tedavinin, uygulaması kolay, ucuz, minimum yan etkiye ve yüksek eradikasyon oranına sahip olması arzu edilmektedir. Bu kriterlere dayanarak Maastricht 3-2005 konsensus raporunda antibiyotiklerle beraber PPI'nin kullanıldığı çeşitli kombinasyon tedavileri önerilmiştir.

Standart doz PPI (2x1) + amoksisilin (2x1000mg) veya metronidazol (2x400-500mg) + klaritromisin (2x500mg) 10-14 günlük tedavi rejimidir. Ancak bu tedavinin, klaritromisin direncinin % 15-20'den az olduğu toplumlarda kullanılması önerilmektedir. Metronidazol direncinin % 40'ın altında olduğu toplumlarda PPI+klaritromisin+metronidazol de (daha çok penisilin alerjisi olanlarda önerilebilir) kullanılabilir.

Ancak, direnç sorunu nedeniyle pek çok ülkede ve bölgede direnç profili ve etkinlik ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir. İdeal alternatif tedavi rejimleri oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bizmut bazlı dörtlü tedavi rejimi de birinci sıra tedavi olarak kullanılabilir. Bizmut subsalisilat (4x525mg) + metronidazol (4x250-500mg) + tetrasiklin (4x500mg) + standart doz PPI (2x1) 10-14 gün süreyle kullanılabilir. Bu durum ülkemiz için de geçerlidir.

Bir meta-analizin sonuçlarına göre, ilk konsensus raporlarında 7 gün olarak belirlenen tedavi rejimini süresinin artık 14 gün olarak belirlenmesiyle eradikasyon oranında yaklaşık olarak % 12'lik bir artış elde edilebilmektedir(124).

Eradikasyon başarısının giderek düşmesi ve dünya genelinde karşılaşılan antibiyotik direnci problemi nedeniyle ardışık tedavi rejimleri gündeme gelmiştir. Ardışık tedavide standart doz PPI (2x1) + amoksisilin (2x1000mg) 5 gün süreyle verildikten sonra standart doz PPI (2x1) + klaritromisin (2x500mg) + tinidazol (2x500mg) olarak verilmektedir (125). Bu ardışık tedavi ile klaritromisin yerine levofloksasinin (2x250mg) kullanıldığı tedavi rejimleri de mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda levofloksasin içeren ardışık tedavinin eradikasyon oranının klaritromisin içeren tedavinin eradikasyon oranına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (125, 126).

Üçlü standart birinci basamak tedavi ile hastaların yaklaşık % 50'sinde yan etkiler gözlenmiştir ancak % 10'dan azında yan etkiler nedeniyle ilacın kesilmesi gündeme gelmiştir (127). En sık karşılaşılan yan etkiler sıklıkla tat duyusunda farklılaşma ve diyaredir. Amoksisilin, sıklıkla cilt döküntüsü ile birlikte olabilen alerjik reaksiyona ve diyareye neden olabilir. Klaritromisin, tat duyusunda değişiklik yapmanın yanı sıra, bulantı, kusma, karın ağrısı ve nadiren de QT uzaması durumuna neden olabilir (128). Metronidazol ile nöbet, periferik nöropati, etanol ile gelişen

disülfram reaksiyonu gelişebilir. Metronidazol ile antikoagülan, lityum ve fenitoin gibi ilaçların kan düzeylerinin artabileceği bilinmelidir (128).

2. Basamak Tedavi

Şu anki etkin tedavi rejimlerine rağmen hastaların % 20-30'unda H. pylori eradikasyonu başarısız olmaktadır. Başarısızlık genellikle bakteriyel direnç veya hastanın tedaviye zayıf uyumu nedeniyle olmaktadır. Birinci basamak tedavinin başarısız olduğu durumlarda kullanılacak tedavi şekli şu an kesinlik kazanmamıştır. Fakat Maastricht 3-2005 raporunda, PPI ve bizmut, metronidazol ve tetrasiklin içeren 4'lü tedavi önerilmektedir. Hem klaritromisin hem de metronidazole direnç varlığı ikincil tedavideki en büyük sorundur. Metronidazole karşı gösterilebilen in vitro direncin sıklıkla in vivo direnci yansıtmayacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle klaritromisin için geçerli olabilen tedavi öncesi metronidazol direnci bakılması önerilmemektedir. Bizmutun pek çok ülkede bulunamıyor olması sorunun başka bir boyutudur. Bu durumda bizmutun kullanılmadığı PPI (2x1) + tetrasiklin (4x500) + metronidazol (4x250-500mg) kullanılabilir.

3. Basamak Tedavi (Kurtarma Tedavisi):

Kurtarma tedavileri antibiyotik direnç profillerine göre belirlenmelidir. Öncelikle levofloksasin olmak üzere fluorokinolonların, furozolidin, rifabutinin veya rifampisin kullanıldığı tedavi rejimleri mevcuttur. Burada, bir anti-tüberkükoz etkinliği olan rifabutinin, tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde öncelikle tercih edilmemesi, kullanılacaksa dikkatli olunması vurgulanmaktadır. Levofloksasin ile ilgili eradikasyon oranları bildirilse de (129, 130) daha sonra levofloksasin ile yapılan bazı çalışmalarda levofloksasin direncinin %20'lere ulaştığını göstermiştir. Probiyotiklerin Hp tedavisine alternatif olarak kullanıldığı birçok çalışma yapılmış fakat yeterli düzeyde başarılı bulunmamıştır (131).

2.2.7.4. Helicobacter Pylori Tedavisinde Başarısızlığı Yol Açan Nedenler

H. pylori eradikasyonunda kullanılan protokoller batı toplumlarında %20-35 oranında başarısız kalırken, gelişmekte olan, üçüncü dünya ülkelerinde benzer protokollerin %30-50 oranında başarısız kaldığı görülmektedir. Hp'ye yönelik tedavi rejimleri hazırlanırken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, uygun ilaçların uygun süre verilmesidir. Hp eradikasyon tedavisindeki başarısızlığın en önemli nedenleri:

1) Hekimin dirençli olması; hekim tedaviyi uygulayacağı ülkedeki Hp prevalansını, antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranını, CYP2C19 polimorfizminin o toplumdaki oranını, o ülkedeki mide kanseri insidansını, hastaya vereceği ilaçların yan etkisi bilmiyorsa Hp eradikasyonuna kalkışmamalıdır. Hekim, hastaya Hp konusunda vereceği bilgilerin yanı sıra hastaya ilaçları nasıl kullanacağını da detaylı şekilde anlatmalıdır.

2) Hastanın tedaviye uyumsuzluğu; hasta yeterince bilgilendirilmez ise minör yan etkilerde ilacı hemen keser. İlaçlarını önerildiği şekilde değil genellikle kendine göre alır. Bizmut kullananlar daha önceden bilgilendirilmemiş ise gaitası siyahlaşır siyahlaşmaz ilacı keser. Üçlü-dörtlü tedaviler, ardışık tedaviler hastanın uyumunu bazen alt üst edecek kadar karmaşık bir durum yaratabilir.

3) İlaçların yan etkilerinin sık görülmesi (% 5-20) nedeniyle de hasta ilacı kesmek zorunda kalır.

4) Eczacı dirençli olabilir; konu hakkında yeterli bilgisi olmadığından ilaçların kullanım süresi ve şekli konusunda hastaya yanlış bilgi verebilir.

5) Sosyal güvenlik sistemi de konu hakkında yeterli bilgi sahibi olmadığından yazılan reçetede ilaçların ödeme sisteminde yer almasına izin vermez.

6) Sitokrom P450C19 polimorfizmi nedeniyle proton pompa inhibitörlerinin karaciğerdeki metabolizmaları farklı olmaktadır. Bu nedenle PPI'lerin dozunun kişiye özel düzenlenmesi gerekir. Bu gerçekleştirilmez ise Hp eradikasyonunda başarılı olunması imkânsızdır.

7) H. pylori'nin zaman içinde antibiyotiklere direnç kazanması; ülkemizde özellikle klaritromisin, levofloksasin ve metronidazol'e karşı gelişen direnç önemli bir sorundur. Yıllardır önerilen ve dünyada yaygın şekilde ilk seçenek olarak uygulanan üçlü tedavi (PPI+klaritromisin+amoksisilin); yaşanan yüksek klaritromisin direnci nedeniyle gündemden düşmüş, onun yerini bizmutlu üçlü veya dörtlü tedaviler ya da ardışık tedavi protokolleri almıştır. Üçlü tedavi başarısız olduğunda dörtlü tedavi, o da başarısız olursa levofloksasin veya rifabutin tedavisi önerilirken; bir başka yaklaşım olarak da bizmutlu dörtlü tedavide başarısız olgularda ardışık tedavi, o da başarısız ise levofloksasin veya rifabutin önerilmektedir. Geline nokta çaresizliğin ifadesidir. Bizmut tuzlarının, midede pH arttıkça yani asit azaldıkça, mide mukozasına daha derin şekilde penetre olduğu görülmektedir. Ayrıca

bizmut tuzları tetrasiklin ve metronidazolün etkisini potansiyalize etmektedirler. Bu nedenle bizmutlu üçlü tedaviye PPI ilave edilecek olursa Hp eradikasyonu oranı % 95'lere çıkmaktadır (14 günlük tedavilerde).

Bizmutun bakterisidal etkisi: Bizmut bakteri duvarında ve periplazmik bölgede kompleks oluşturur. Üreaz, katalaz, lipaz, fosforilaz'ı ve ATP sentezini inhibe eder, Hp'nin epitele yapışmasını da önler. Hp eradikasyonunda antibiyotiklerle sinerjik etki yaratır (özellikle klaritromisin'in etkisini artırır). Klaritromisine ve metronidazole karşı gelişecek dirençte azalmaya yol açar (in vitro). Antibiyotiklerin bakterisidal etkisini güçlendirir. Bizmut tuzlarının mide asit sekresyonu üzerine hiçbir etkileri yoktur. Bizmut tuzları Hp membranında fragmentasyon gibi dejeneratif değişikliklere de yol açarlar. Bizmut partikülleri bakteri membranının dış bölümünde yerleşerek bakteri içinde hasar husule getirirler. Bizmut bakterinin iç ve dış komponentlerinin birbirinden ayrılmasına yol açar. Bu değişikliklerin irreversibl olduğu düşünülmektedir.

Rauws ve Tytgat'ın koloidal bizmut subsitrat (KBS) ile yaptıkları bir çalışmada, tedavi edilen 151 olgunun 50'sinde tedavi bitiminde Hp saptanmamıştır (Clearans=Supresyon). Takibe alınan bu 50 olgunun 40'ında enfeksiyon tekrar ortaya çıkmıştır (eksaserebasyon) (yapılan DNA analizi tedavi öncesi ve sonrası saptanan bakterilerin aynı suş olduğunu ortaya koymuştur). Bu çalışmada Hp eradikasyonu % 6,6 olarak saptanmıştır (genel olarak koloidal bizmut subsitrat ile Hp eradikasyonu % 5-32 arasındadır).

Bizmut tuzları bakteri hücresinin duvarının sentezini, hücre membran fonksiyonlarını, ATP sentezini inhibe ederek Hp'yi antibiyotiklere karşı duyarlı hale getirir.

Bizmut tuzları antibiyotiklerin primer rezistansının (tedaviden önce olan direnç) kırılmasında etkilidir. Bizmut tuzları sekonder rezistansın gelişmesine (tedaviden sonra gelişen direnç) de mani olur. Bizmut tuzlarının direkt olarak bakterisidal olduğu bilinmektedir. Hp için bakterisidal konsantrasyonu ve MIC değeri oldukça yüksektir. Bizmutun etki mekanizmaları konusunda hala bilmediğimiz noktalar mevcuttur.

Bizmut tuzları ile yapılan üçlü tedavide (KBS+Amoksisilin+Metronidazol, 2 hafta) eradikasyon % 70-90'dır. Bizmutlu dördümlü tedavide (KBS+PPI+2 antibiyotik) ise eradikasyon % 95'lerdedir (132-137).

Tedavi rejimleri şu şekilde özetlenebilir:

İlk basamak tedavi

Standart üçlü: PPI (2x1),Klaritromisin (500 mg 2x1),Amoksisilin (1g 2x1) 7-14 gün

Ardışık tedavi: 5 gün PPI (2x1)+Amoksisilin(1g 2x1), takiben 5 gün PPI (2x1)+ Klaritromisin(500 mg2x1)+Metronidazol (500 mg 2x1)

Konkomitan tedavi: PPI (2x1),Klaritromisin (500 mg 2x1),Amoksisilin (1g 2x1) Metronidazol (500 mg 2x1) 7-10 gün

Hibrid tedavi: 7 gün PPI (2x1)+Amoksisilin(1g 2x1), takiben 7 gün PPI(2x1)+ Amoksisilin(1g 2x1)+ Klaritromisin(500 mg2x1)+Metronidazol(2x1)

Bizmutlu dörütlü tedavi: PPI (2x1), Bizmut (4x1), Tetrasiklin (500 mg 4x1), Metronidazol (500mg 2x1) 10-14 gün

İkinci basamak tedavi

Bizmutlu dörütlü tedavi: PPI (2x1), Bizmut (4x1), Tetrasiklin (500 mg 4x1), Metronidazol (500mg 2x1) 10-14 gün

Levofloksasinli tedavi: PPI (2x1), Levofloksasin (500 mg 4x1), Amoksisilin (1g 2x1) 10 gün

Üçüncü basamak tedavi

Kültür rehberliğinde tedavi: 10 günlük dörütlü tedavi; PPI(2x1), Bizmut(4x1) + antibiyotik duyarlılığına göre seçilmiş 2 antibiyotik

Levofloksasinli 4'lü tedavi: PPI (2x1), Bizmut (4x1), Levofloksasin (500 mg 4x1), Amoksisilin (1g 2x1) 10 gün

Rifabutinli tedavi: PPI (2x1), Rifabutin (150 mg2x1), Amoksisilin(1 g 2x1) 14 gün

Furazolidon temelli tedavi: PPI(2x1), Bizmut (240 mg 2x1); Furazolidon (200 mg 2x1), Tetrasiklin (1g 2x1)

2.3. H. pylori Enfeksiyonlu Hastalarda Kolon Kanseri Gelişimine İlişkin Önerilen Mekanizmalar

H. pylori ile enfekte kişilerde kolorektal neoplazi riski artışının bu bakteri nedeniyle gastrin üretim artışıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (138, 139). Kanser gelişimi için en çok desteklenen mekanizma budur. Uzun yıllardan beri, Hp enfeksiyonun öncelikle gıda alımına karşılık gastrik gastrin üretiminde artışa yol açtığı bilinmektedir. Bu durum, Hp enfeksiyonu tedavisiyle tersine çevrilebilmektedir (140-142). Hp, özellikle Cag A pozitif zincirli, mide mukozasında kolonize olduğunda inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu da mide antrumunda D hücre eksikliğine neden olur. Bu ayrıca, asit üretimi azalışı ile sonuçlanan kronik atrofik gastrite yol açar. Her iki durum da hipergastrinemiye neden olur (143-145). Ek olarak, Hp G hücreleriyle, gastrin üretimi uyarımını artırır; bunu da proinflamatuvar sitokinlerin, amonyanın, TGF- α ve EGF gibi büyüme faktörlerin aşırı üretimi aracılığı ile yapmaktadır (146-148). Gastrin, bazı mide hücrelerinde gastrik polip ve nöroendokrin tümör ile sonuçlanan trofik aktiviteye neden olmaktadır (149, 150). Bunun kolonda, benign ve malign neoplazilerin gelişmesi için başlatıcı mekanizma olduğu düşünülmektedir (139, 151, 152). Serum gastrininin yüksek düzeyleri kolonun mukozasında hücrelerin proliferasyonunu kolaylaştıran hormon olarak rol oynayabilir, bu da karsinogenez riski artışına yol açmaktadır (151-156). Bu proliferasyonda rol alan başka bir mekanizma şu olabilir: Kolon poliplerinde ve daha ileri neoplazilerde gastrin reseptörlerinin erken ekspresyonu ve aktivasyonu olabilmektedir. Bu Hp enfeksiyonuna ikincil hipergastrineminin varlığında neoplazilerin hızlanmış progresyonun şartıdır (157, 158).

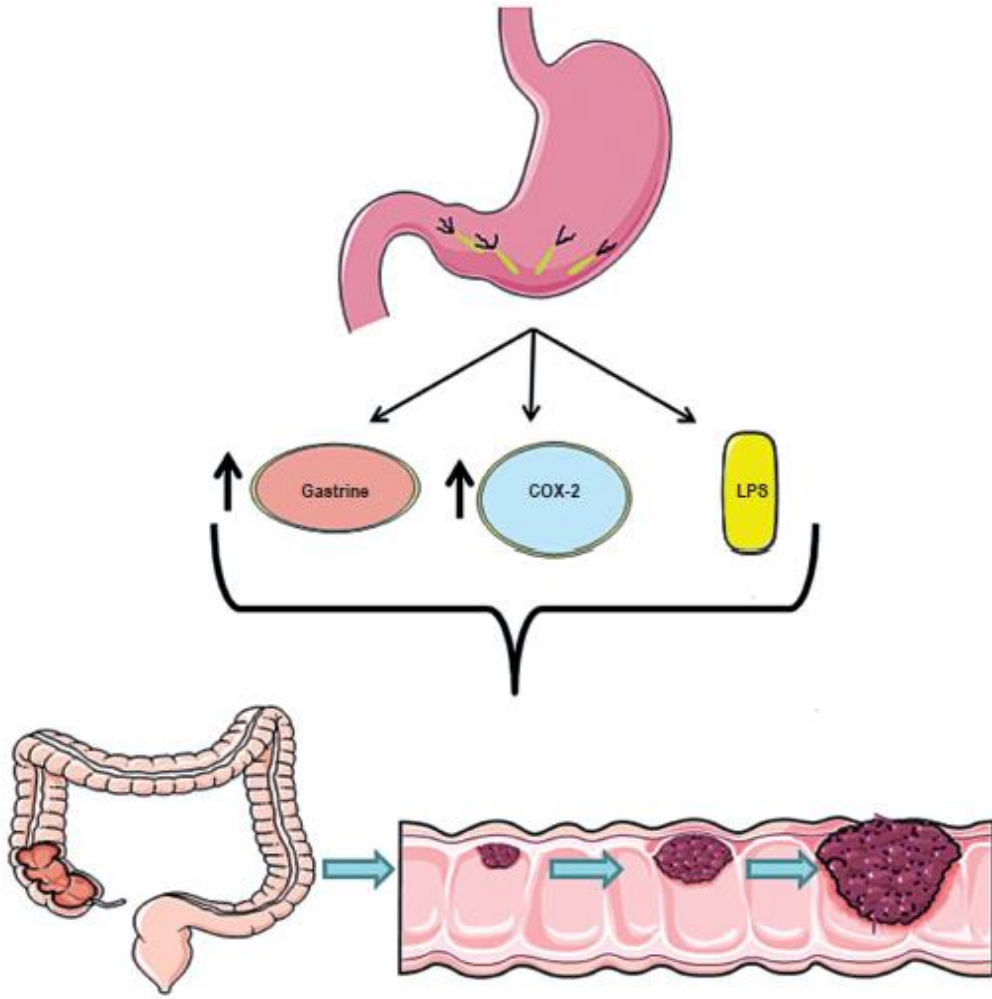
Gastrinin, kolon kanserinin gelişimine katkısı olabilecek COX-2 ve IL-8 gibi inflamatuvar mediatörlerin yüksek düzeyleriyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (159, 160). Ek olarak, COX-2'nin aktivitesi ve kolon kanserinin gelişimi arasındaki ilişkinin ve diğer neoplazilerin varlığının gösterilmesinden beri, Hp'ye ikincil indüklenebilir enzim COX-2'nin artmış ekspresyonu, kolorektal kanser gelişiminin risk artışıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (148, 161, 162). Bu nedenlerden dolayı, NSAİİ gibi enzim inhibitörlerinin kullanımı, kolorektal kanser riskinin ve kolorektal kansere bağlı mortalite azalmasında önemli etkileri vardır (163-165). Hp proinflamatuvar sitokin artışıyla ve gastrin düzeyi artışıyla COX-2'nin ekspresyonunu artırıyor olabilir (148). Bunun nihai etkisi kolon mukozal hücrelerinin

proliferasyonunda ve mutajenezinde, anjiyogenez artarken her ikisi de karsinogenezle ilişkili apoptoz hızını düşürmektedir (162, 165).

Diğer yandan, Hp kolonun mukozasında neoplastik değişiklik gelişiminin kolaylaşmasında doğrudan etki etme ihtimali de vardır (166, 167). Yine de, istatistiksel anlamlı ilişki varoluşun sebep olduğu anlamına gelmez. Yeni deneysel in vitro bir çalışma şunu gösterdi; Hp'nin liposakkaritleri (LPS, dış zarının temel bileşeni) kolondaki hücrelerin DNA tamir sistemine engel olabilmektedir. Bu genotoksisiteye neden olabilir ve kolon kanseri gelişimini etkileyebilir (168). Aynı çalışma şunu gösterdi, H. pylori'nin LPS yanıt olarak nitrik oksit (NO) hücresel üretiminin genotoksisite sürecinde merkezi bir rolü vardır (169, 170). Kolon hücrelerinde NO'nun kanserojen etkisi DNA tamir enzimlerinin inhibisyonu vasıtasıyla ve gastrointestinal sistemin diğer hücrelerinde görüldüğü gibi sistein ve tirozin artıklarının nitrosilasyonunun sonucu olarak pro-apoptotik efektör proteinleri vasıtasıyla oluşabilir (171, 172).

Son olarak, bazı yazarlar, Hp enfeksiyonlarının yol açtığı atrofik gastritte asit salınımının azalmasına bağlı bağırsak mikrobiyal florasındaki değişikliklerin, kolorektal kanserin ilerlemesine neden olan bir başka faktör olabileceğini öne sürmüştür (143, 173).

Hp ile enfekte kişilerde gastrin üretiminde artış, kolon hücrelerinde COX-2 ve Hp hücre duvarlarında lipopolisakkarid üretiminde artış, poliplerin gelişimine ve kolorektal kanserin ilerlemesine yol açtığı düşünülmektedir (Şekil 1).



Şekil 2: H. pylori enfeksiyonu ile kolon kanseri gelişiminde rol oynayan olası mekanizmalar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Bu çalışma 01/12/2015-01/03/2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine ayaktan başvurmuş ve/veya iç hastalıkları servisinde yatışı esnasında gastroskopi yapılarak Hp düzeyi araştırılmış ve eş zamanlı olarak kolonoskopi yapılmış hastalar arasından dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olarak seçilen 314 olguda retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmamız, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi araştırmalar etik kurulu'nun 03/05/2017 tarih ve 39 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülmüş olup, "Helikobakter pylori ile kolorektal neoplaziler arasındaki ilişki" konulu tez olarak başlatıldı.

Çalışmaya hastanemiz patoloji ve endoskopi kayıtlarında mevcut olan, 16-86 yaş arası erişkinlerden; gastroskopi ve kolonoskopi yapılmış olup H. pylori araştırılmış olgular alınmıştır. Çalışmaya alınanlar yaş, cinsiyet, gastroskopik endoskopik-patolojik tanı, kolonoskopik endoskopik-patolojik tanı, H. pylori pozitif-negatif olan olgular, trombosit sayısı, hemoglobin, MCV, ferritin, total demir bağlama kapasitesi, B12 vitamin, folik asit, CRP ve sedimentasyon düzeyleri ile bakılmıştır. H. pylori saptanmayan ve saptanan olgular elimizdeki popülasyona göre randomize edilerek patoloji veri tabanından toplanmıştır. Her iki grubun bulguları karşılaştırılmış, aynı zamanda H. pylori ve intestinal metaplazinin pozitiflik ve negatif olmasına göre kendi arasındaki subgruplarla da karşılaştırılmıştır. Grup A: H. pylori (-) ve intestinal metaplazi (İM) (-); Grup B: H. Pylori (+) ve İM (-); Grup C: H. pylori(+) ve İM (+); Grup D: H. pylori (-) ve İM (+) olarak gruplandırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Dispepsi nedeniyle üst GİS üst GİS endoskopisi planlanan
2. Erişkin yaştaki (>16yaş)
3. Daha önce H. pylori için eradikasyon tedavisi almamış hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Mide kanseri,
2. Mide lenfoması,
3. Kolon kanseri,
4. Gebelik ya da emzirme döneminde olan,
5. Gastroduodenal cerrahi öyküsü olan,
6. H. pylori eradikasyonunda kullanılması planlanan antibiyotiklerden herhangi birine karşı alerji öyküsü bulunan
7. Çalışmadan 4 hafta öncesine kadar antibiyotik ve/veya proton pompa inhibitörü kullanmış olan ve daha önce H. pylori eradikasyonu uygulanmış olan hastalar.

3.2 Endoskopi ve Biyopsi Örneklerinin Alınması

Çalışmaya alınan hastaların tümünde gastroskopi ve kolonoskopisi yapılmış. Gastroskopi ve kolonoskopi bulguları not edildikten sonra, görsel olarak şüpheli görülen alanlardan ve mideden H. pylori için biyopsi alınmış. Görsel olarak polip, mukoza bütünlüğünü bozan şüpheli lezyon olmaması durumunda kolondan biyopsi alınmamış, normal kolon olarak adlandırılmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher Freeman Halton Test kullanıldı. Kolon patolojisi üzerine etkilerin değerlendirilmesinde ise Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

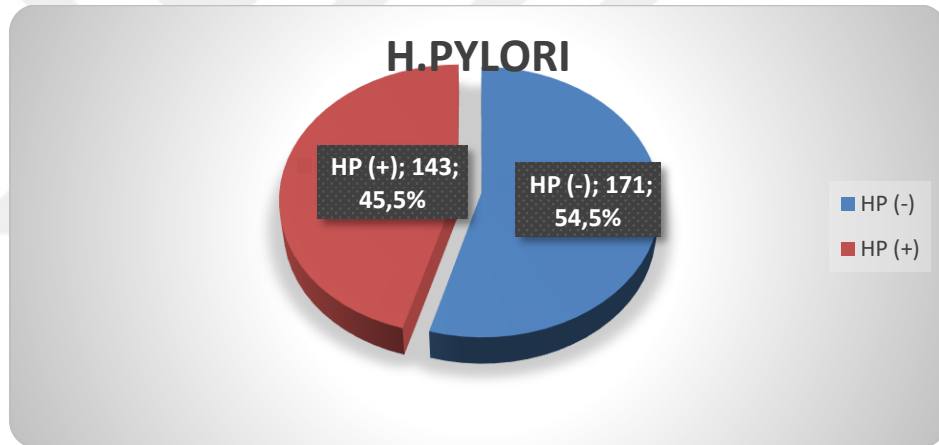
Çalışma 01/12/2015-01/03/2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesinde toplam 314 olgu ile yapılmıştır.

Çalışmaya katılan olguların yaşları 16 ile 86 yaş arasında değişmekte olup, ortalama $55,69 \pm 14,22$ yaş olarak saptanmıştır. Olguların % 45,5'inin (n=143) erkek, % 54,5'inin (n=171) kadın olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Demografik Özelliklerin Dağılımı

Yaş (yıl)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	16 – 86 (56)
	<i>Ort±Ss</i>	55,69±14,22
Cinsiyet; n(%)	Erkek	143 (45,5)
	Kadın	171 (54,5)

Olguların % 54,5'inde (n=171) Hp gözlenmezken, olguların % 45,5'inde (n=143) Hp pozitif saptanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Olguların H. pylori dağılımı

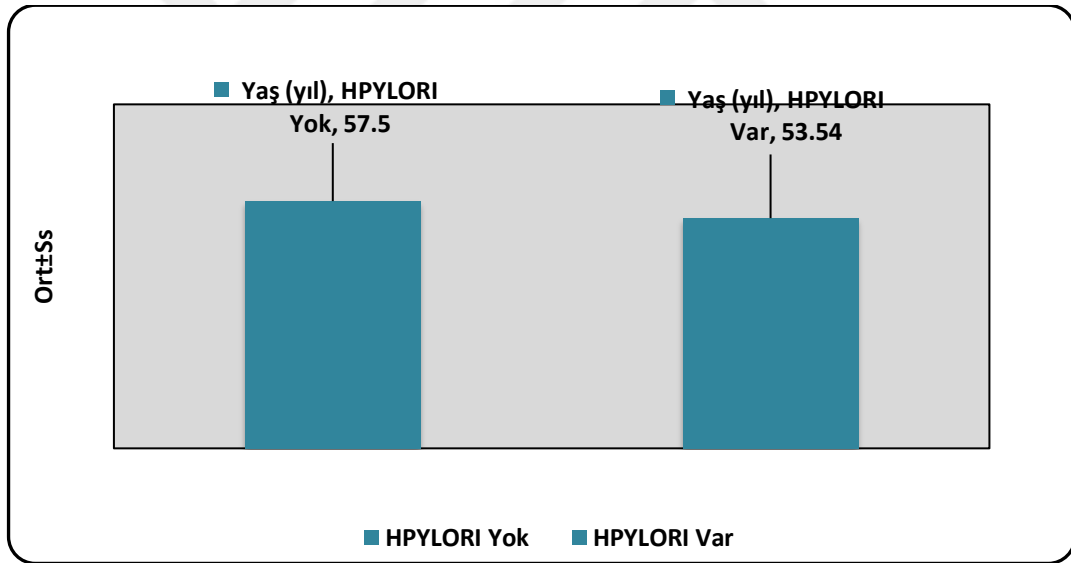
Olguların % 82,2'sinde (n=258) kolon patolojisi saptanmazken (Çalışmada kolon patolojisi saptanmayan olgular normal kolon olarak adlandırıldı), % 14,3'ünün (n=45) adenomatöz polip ve % 3,5'inin (n=11) kolon karsinomu olduğu gözlenmiştir (Tablo 3).

Midede intestinal metaplazi sonucu pozitif gelen % 14,6 (n=46) olgu varken, negatif gelen % 85,4 (n:268) olgu vardır (Tablo 3).

Tablo 3: H. pylori, mide intestinal metaplazi ve kolon patolojileri dağılımı

		n (%)
HPYLORİ	Yok	171 (54,5)
	Var	143 (45,5)
Kolon Patolojisi	Normal Kolon	258 (82,2)
	Adenomatöz Polip	45 (14,3)
	Kolon Ca	11 (3,5)
Mide İntestinal Metaplazi	Pozitif	46 (14,6)
	Negatif	268 (85,4)

H. pylori gözlenen olguların yaşları, H. pylori gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,014$; $p<0,05$) (Şekil 4).



Şekil 4: H. pylori varlığına göre yaş dağılımı

Olguların trombosit sayıları 38000 ile 712000 arasında değişmekte olup, ortalama $282539,92 \pm 94183,87$ olarak saptanmıştır. Olguların hgb ölçümleri 4,30 ile 16,80 arasında değişmekte olup, ortalama $11,68 \pm 2,44$ olarak saptanmıştır. Olguların MCV ölçümleri 52 ile 108 arasında değişmekte olup, ortalama $83,50 \pm 10,30$ olarak saptanmıştır. Olguların Ferritin ölçümleri 1,40 ile 870,60 arasında değişmekte olup, ortalama $53,33 \pm 100,15$ olarak saptanmıştır. Olguların demir ölçümleri 4 ile 407

arasında değişmekte olup, ortalama $59,69 \pm 64,59$ olarak saptanmıştır. Olguların TDBK ölçümleri 12 ile 632 arasında değişmekte olup, ortalama $340,77 \pm 96,04$ olarak saptanmıştır. Olguların B12 ölçümleri 72 ile 1500 arasında değişmekte olup, ortalama $299,18 \pm 248,53$ olarak saptanmıştır. Olguların Folik asid ölçümleri 2,46 ile 24,60 arasında değişmekte olup, ortalama $8,27 \pm 4,29$ olarak saptanmıştır. Olguların CRP ölçümleri 3,16 ile 136 arasında değişmekte olup, ortalama $15,58 \pm 25,33$ olarak saptanmıştır. Olguların Sedim ölçümleri 3 ile 121 arasında değişmekte olup, ortalama $32,29 \pm 25,95$ olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Laboratuvar sonuçlarının dağılımı

	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>38000-712000 (273500)</i>
Trombosit Sayısı (n=258)	<i>Ort±Ss</i>	<i>282539,92±94183,87</i>
HGB (n=260)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>4,3-16,8 (11,8)</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>11,68±2,44</i>
MCV (n=260)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>52-108 (86)</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>83,5±10,3</i>
Ferittin (n=173)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>1,4-870,6 (22)</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>53,33±100,15</i>
Demir (n=167)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>4-407 (45)</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>59,69±64,59</i>
TDBK (n=158)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>12-632 (352)</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>340,77±96,04</i>
B12 (n=170)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>72-1500 (231)</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>299,18±248,53</i>
Folik asid (n=117)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>2,46-24,6 (7,36)</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>8,27±4,29</i>
CRP (n=148)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>3,16-136 (4,78)</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>15,58±25,33</i>
Sedim (n=140)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>3-121 (28,5)</i>
	<i>Ort±Ss</i>	<i>32,29±25,95</i>

H. pylori varlığına göre olguların trombosit sayıları, HGB, MCV, ferritin, demir, TDBK, B12 ve CRP ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 6). H. pylori gözlenen olguların folik asid değeri, H. pylori görülmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p = 0,007$; $p < 0,01$) (Tablo 5).

Tablo 5: Laboratuvar sonuçlarının H. pylori varlığına göre değerlendirilmesi

		<i>H. PYLORI</i>				<i>p</i>
		<i>n</i>	<i>Yok</i>	<i>n</i>	<i>Var</i>	
<i>Trombosit Sayısı</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>278306,57±96937,56</i>	<i>12</i>	<i>287333,06±91128,68</i>	<i>°0,443</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>137</i>	<i>38000-712000 (276000)</i>	<i>1</i>	<i>133000-678000 (269000)</i>	
<i>HGB</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>11,49±2,52</i>	<i>12</i>	<i>11,9±2,32</i>	<i>°0,170</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>139</i>	<i>4,3-16,79 (11,7)</i>	<i>1</i>	<i>5,31-16,8 (12)</i>	
<i>MCV</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>83,91±10,76</i>	<i>12</i>	<i>83,03±9,77</i>	<i>°0,493</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>139</i>	<i>52-104 (87)</i>	<i>1</i>	<i>55-108 (85)</i>	
<i>Ferittin</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>46,66±72,41</i>	<i>80</i>	<i>61,08±124,97</i>	<i>°0,682</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>93</i>	<i>1,4-414,9 (22,7)</i>	<i>80</i>	<i>1,4-870,6 (13,8)</i>	
<i>Demir</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>58,92±63,83</i>	<i>71</i>	<i>60,73±66,05</i>	<i>°0,916</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>96</i>	<i>4-407 (43)</i>	<i>71</i>	<i>6-360 (46)</i>	
<i>TDBK</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>351,18±100,8</i>	<i>66</i>	<i>326,26±87,67</i>	<i>°0,108</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>92</i>	<i>27-632 (353)</i>	<i>66</i>	<i>12-464 (343,5)</i>	
<i>B12</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>313,46±276,23</i>	<i>69</i>	<i>278,29±201,37</i>	<i>°0,994</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>101</i>	<i>78-1500 (233)</i>	<i>69</i>	<i>72-1500 (223)</i>	
<i>Folik asid</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>8,97±4,99</i>	<i>44</i>	<i>7,09±2,39</i>	<i>°0,007**</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>73</i>	<i>2,91-24,6 (7,54)</i>	<i>44</i>	<i>2,46-13,62 (7,01)</i>	
<i>CRP</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>17,85±27,95</i>	<i>61</i>	<i>12,34±20,83</i>	<i>°0,131</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>87</i>	<i>3,16-136 (5,83)</i>	<i>61</i>	<i>3,16-105 (4,44)</i>	
<i>Sedim</i>	<i>Ort±Ss</i>		<i>36,99±28,94</i>	<i>63</i>	<i>26,56±20,56</i>	<i>°0,040*</i>
	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	<i>77</i>	<i>3-121 (31)</i>	<i>63</i>	<i>3-78 (22)</i>	
<i>°Student-t Test</i>		<i>°Mann Whitney U Test</i>		<i>*p<0,05</i>	<i>**p<0,01</i>	

Cinsiyetlere göre olgularda H.pylori görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

H. pylori durumuna göre kolon patolojisi sonuçları incelendiğinde aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Demografik özelliklere göre ve kolon biyopsi sonuçlarına göre H.pylori varlığının değerlendirilmesi

		<i>H. PYLORİ</i>		<i>OR</i> (%95 CI)	<i>p</i>
		<i>Yok (n=171)</i>	<i>Var (n=143)</i>		
<i>Yaş (yıl)</i>	<i>Ort±Ss</i>	<i>57,50±13,49</i>	<i>53,54±14,81</i>	<i>0,980</i>	<i>^a0,014*</i>
	<i>Min-Maks</i>	<i>20-86 (59)</i>	<i>16-86 (55)</i>	<i>(0,965-0,996)</i>	
	<i>(Medyan)</i>				
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		
<i>Cinsiyet</i>	<i>Erkek</i>	<i>76 (53,1)</i>	<i>67 (46,9)</i>	<i>1,102</i>	<i>^b0,670</i>
	<i>Kadın</i>	<i>95 (55,6)</i>	<i>76 (44,4)</i>	<i>(0,706-1,721)</i>	
<i>Kolon Patolojisi</i>	<i>Normal Kolon</i>	<i>146 (56,6)</i>	<i>112 (43,4)</i>	-	<i>^b0,074</i>
	<i>Adenomatöz Polip</i>	<i>19 (42,2)</i>	<i>26 (57,8)</i>	<i>1,784</i> <i>(0,940-3,385)</i>	
	<i>Kolon Ca</i>	<i>6 (54,5)</i>	<i>5 (45,5)</i>	<i>1,086</i> <i>(0,323-3,651)</i>	
<i>^aStudent-t Test</i>		<i>^bPearson Chi-Square Test</i>	<i>^cFisher's Exact Test</i>		<i>*p<0,05</i>

Kolon patoloji sonuçlarına göre olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde; normal kolon ile kolon kanseri olguların yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,240$; $p>0,05$); adenomatöz olguların yaşları normal kolon olgularından anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,01$) (Tablo 7).

Kolon patolojisine göre olguların cinsiyetlere göre dağılımları da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur; normal kolon olguları ile kolon kanseri olgularının cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,764$; $p>0,05$); kolon kanseri olgularındaki kadın oranı normal kolon olgularındaki kadın oranından anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,007$; $p<0,01$) (Tablo 7).

Tablo 7: Kolon patoloji sonuçlarına göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

		Kolon Patolojisi			¹ p	² p
		Normal Kolon (n=258)	Adenomatöz Polip (n=45)	Kolon Ca (n=11)		
Yaş (yıl)	Ort±Ss (medyan)	54,51±14,50 (56)	61,24±10,83 (61)	60,73±14,29 (59)	^e 0,240	^e 0,005**
		n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Erkek	110 (42,6)	29 (64,4)	4 (36,4)	^c 0,764	^b 0,007**
	Kadın	148 (57,4)	16 (35,6)	7 (63,4)		

¹Normal kolon ile Kolon Ca ²Normal kolon ile Adenomatöz polip
^eMann Whitney U test ^bPearson Chi-Square Test ^cFisher's Exact Test **p<0,01

Mide intestinal metaplazi patoloji sonuçlarına göre olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). İM pozitif olguların yaşları, İM negatif olgulardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

Mide intestinal metaplazi patoloji sonuçlarına göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 8).

Mide intestinal metaplazi patoloji sonuçlarına göre kolon patolojisi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8: Mide intestinal metaplazi sonuçlarına göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

		Mide İntestinal Metaplazi		OR	P
		İM (+) (n=46)	İM (-) (n=268)	(%95 CI)	
Yaş (yıl)	Ort±Ss	65,00±9,89	54,10±14,24	1,067 (1,038-1,097)	^a 0,001**
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Erkek	24 (52,2)	119 (44,4)	1,366	^b 0,328
	Kadın	22 (47,8)	149 (55,6)	(0,730-2,556)	
Kolon Patolojisi	Normal Kolon	36 (78,3)	222 (82,8)	-	^c 1,000
	Adenomatöz Polip	6 (13,0)	39 (14,6)	0,949 (0,375-2,402)	
	Kolon Ca	4 (8,7)	7 (2,6)	3,524 (0,982-12,648)	

^aStudent-t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

*p<0,05

Tüm bireyleri dört grup halinde sınıflandırdık (Tablo 9). Grup A: H. pylori (-) ve İM (-); Grup B: H. pylori (+) ve İM (-); Grup C: H. pylori (+) ve İM (+); Grup D: H. pylori (-) and İM (+). H. pylori'ye bağlı gastrik lezyonların dört grubunda adenom riski Tablo 9'da bildirilmiştir.

Adenomatöz polip üzerine etki eden H. pylori ve İM'den elde ettiğimiz gruplamaları lojistik regresyon analizi ile test ettiğimizde; model istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p >0,05) (Tablo 9).

Tablo 9: H. pylori ve İM varlığına göre subgrupların değerlendirilmesi

	H. Pylori	İM	Normal Kolon (n=258)	Adenomatöz Polip (n=45)	OR (%95 CI)	p
Grup A	(-)	(-)	126 (48,8)	18 (40,0)	2,857 (0,361-22,602)	0,110
Grup B	(+)	(-)	96 (37,2)	21 (46,7)	4,375 (0,556-34,443)	0,240
Grup C	(+)	(+)	16 (6,2)	5 (11,1)	6,250 (0,662-59,027)	0,320
Grup D	(-)	(+)	20 (7,8)	1 (2,2)	-	0,161

Lojistik regresyon analizi

5. TARTIŞMA

Kolon kanseri tüm dünyada kansere bağlı mortalite ve morbiditeler açısından önemli bir kanser türüdür (174). Etyolojisinde diyetle fiber eksikliği, yağlı ve hayvansal ürünlerle beslenme, alkol, sigara tüketimi gibi faktörlerin yer aldığına dair veriler vardır (175). Son yıllarda bu faktörler arasında H. pylori'nin de olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Kolorektal kanserin sporadik formu çoğunlukla adenomatöz poliplerden gelişir (176,177). Kolorektal poliplerin erken tanısı ve çıkarılması, kolorektal kanserin insidansını ve mortalitesinin azalmasına yol açmıştır (178-180). Son araştırmalar kolorektal kanserlerin önlenmesine ve polip-kanser sıralınışında enfeksiyöz ajanların rolüne doğru yönelmiştir (181-184). Örneğin pek çok epidemiyolojik çalışma H. pylori enfeksiyonu ile kolorektal neoplazileri ilişkilendirmiştir; kolorektal kanserli veya kolon polipli hastalar arasında H. pylori seropozitifliğinin prevelansının yüksek olması (185-188) veya bakteriyel biyoürünlerin varlığı ve kolon mukozası üzerine onların trofik etkisi aracılığıyla (189-192), bazıları da ilişkisiz bulunmuştur (193-196). Dahası, birkaç çalışma H. pylori'nin midede (197) veya kolonda (168, 198-202) mevcudiyetiyle kolon kanser ve/veya poliplerini ilişkilendirmiştir.

Çalışmamızda retrospektif olarak kolon neoplazileri ile H. pylori arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 55,69 ($\pm 14,22$) olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da yaş ortalamaları çalışmamızdakine benzer şekilde dağılım göstermiştir. Qing ve arkadaşlarının 2012 yılında 233 hastayı kapsayan, çalışmasında hastaların yaşı 16-89 arasında değişmiş, çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 56.85 ± 12.38 olarak saptanmıştır (203). Çalışmamızdaki hastaların cinsiyet dağılımları % 54,5 kadın, % 45,5 erkek olmuştur.

H. pylori pozitif olanlarda folik asid eksikliği olduğunu gördük. Birçok çalışma, Hp enfeksiyonunun bakır, B12 vitamini, folik asit, vitamin A, C ve E eksiklikleri ile ilişkili olduğunu gösterdi (204-208). Bu eksiklikler, dispeptik semptomların neden olduğu anoreksiden veya H. pylori varlığında midede hipo-

aklorhidri'nin sonucu olan bağırsak bakteriyel enfeksiyonlarına sekonder malabsorbsiyondan kaynaklanmaktadır (209). Gülşen M ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Hp eradikasyonundan sonra serum B12 ve folat düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulurlarken (210), Erdil A ve arkadaşlarının çalışmasında (211) Hp eradikasyonu ile serum B12 ve folat düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2006 yılında Zumkeller ve ark. tarafından 11 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde H.pylori enfeksiyonu ile kolorektal kanser arasındaki ilişki için olarak hesaplanmış (212). 2008 de yayınlanan Ya-shuang ve ark. yaptığı meta analizde Zumkeller ve ark. yaptığı analizdeki 11 çalışmaya ek olarak 2005 yılında yayınlanan 2 Japon çalışması da eklenerek 13 çalışma dahil edilmiş ve H. pylori enfeksiyonu ile kolorektal kanser ilişkisi için hesaplanmıştır (213). Bu analizdeki 11 çalışmada H. pylori durumu Ig G ölçümü ile belirlenmiş ve sadece bunlar dahil edildiğinde hesaplanmıştır. Her iki meta-analizde de çalışmalardaki tanı yöntemlerinin farklılığı ve etnik köken ve hasta popülasyonunun heterojenitesinin sonuçları etkileyebileceği üzerinde durulmuştur. Yakın zamanda yapılan yayınlanan bir çalışmada 96 H. pylori pozitif ve 96 H. pylori negatif kolonoskopik bulguları anormal (adenomatöz polip, kolon kanseri, hiperplastik polip) olan hasta karşılaştırıldığında H.pylori pozitif grupta kolon kanseri oranı % 2, negatif grupta % 6 saptanmış, kollar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (214). Ülkemizden Köş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kolon kanserli grupta H. pylori seropozitiflik açısından anlamlı fark bulunmamıştır. H. pylori ırk, coğrafi bölge gibi faktörlerden etkilenebilir (213). Türkiye'den yapılan bir başka çalışma olan Soylu ve ark. tarafından yapılan çalışmada negatif korelasyonu destekler sonuçlar elde edilmiştir (168). Bizim çalışmamızda da h pylori hem pozitif hem negatif vakalarda kolon kanseri oranı % 3,5 olarak saptadık.

Bu çalışmamızda H. pylori ile kolorektal neoplaziler arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymamasına rağmen H. pylori enfeksiyonun kolorektal neoplaziler (özellikle kolorektal adenomlarla) ilişkili olabileceğine dair ilk raporlar 1997'ye dayanmaktadır (215). Önceki birkaç çalışma Afrikalı Amerikan (216), Alman (217, 218) ve İsrail (219) gibi farklı topluluklarda H. pylori enfeksiyonu ile kolorektal neoplaziler

arasında pozitif korolesyon olduğunu gösterdi. Örneğin, Strofilas ve arkadaşları, Yunanlılar'da kolorektal kanser grubuyla kontrol grubu arasında anti-H. pylori antikoları arasında fark olmadığını buldu (220). Son meta-analiz, Uzak Doğu popülasyonunda H. pylori ile kolorektal neoplazi arasında istatistiksel ilişki bulmakta başarısız oldu (221). Ek olarak, benzer H. pylori ve kolorektal adenom arasındaki ilişkisizlik, Birleşik Devletler'de Hispanik popülasyonda raporlandı (222). Bu yüzden, H. pylori ile kolorektal neoplaziler arasındaki ilişkinin etnik kökene bağlı olabileceği düşünüldüğünden etnik köken tabanlı veri analizlerinin yapılmasını önemli kıldı (223). H. pylori ile kolon kanseri ve kolon polipi arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan çalışmalarda pozitif sonuçlanan çalışmalar (224-227) kadar negatif sonuçlanan çalışmalar (228-232) da mevcuttur.

H. pylori ile kolorektal neoplaziler arasındaki ilişkiyi inceleyen ve çelişkili sonuçlara ulaşan pek çok çalışma vardır. Bizim çalışmamızda H. pylori ile kolorektal adenomlar arasında ilişki olmadığına işaret etmektedir. Bu, ırk farklılıklarına bağlı olabilir veya H. pylori enfeksiyonun ve İM'nin farklı bölgelerdeki prevalansının değişken olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar şunlarla ilişkili de olabilir: Hasta seçiminde yanlılık, H. pylori teşhis için farklı testlerin kullanılması, önceden H. pylori eradikasyon tedavisi alıp-almama veya kolorektal polip çıkarma öyküsündeki farklılıklar, kontrol edilemeyen karıştırıcı diğer faktörlerin varlığı. Bizim çalışmamızda H. pylori ile kolorektal neoplaziler arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum proximal kolon neoplazileri ile H. pylori arasında ilişki saptayan Hong ve arkadaşlarının (233), H. pylori ve distal kolon neoplazi riski artışını ortaya koyan çalışmaların (190, 234) tersi bir durumdur. Kore ve Tayvan'da sağlık check-up veri tabanlarının kullanıldığı iki kesitsel çalışma şunu göstermiştir: Hp enfeksiyonu kolorektal adenom riski artışıyla anlamlı ilişki bulunmuştur. 2011 yılında Inoue ve ark. topluma ilişkin vaka kontrol çalışmasında, 478 asemptomatik Japon fabrika çalışanın incelendiği, Hp enfeksiyonu kolorektal adenom için bir risk faktörü olarak tanımlandı (235). Ek olarak Almanya'da nüfusa ilişkin vaka-kontrol çalışmasında, Hp immunglobulin (Ig) G ve cytotoxin-associated gene A protein (CagA) 'nın kullanıldığı Hp ve kolorektal kanser arasında pozitif ilişki ortaya konmuştur (236).

H. pylori enfeksiyonu ile kolorektal adenom riski artışı mekanizmasını açıklamaya çalışan çeşitli yorumlar yapılmıştır. En yaygın olarak tarif edilen patogeneze göre, persistan H. pylori enfeksiyonu hipergastinemi ortaya çıkarır. Bu da, epitelyal hücre büyümesi ve proliferasyonu üzerine trofik etki yaparak kolorektal kanser oluşumuna katkıda bulunur (237). Aslında, gastrin ve kolesistokinin B / gastrin reseptörü insan kolon poliplerinde, aktivasyonla adenom-karsinom sıralanışının erken döneminde ortaya çıkar (238). Birçok epidemiyolojik çalışma, hipergastrinemi ile kolorektal neoplazi riski artışı arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (190,239,240), ancak bulgular tartışmalıdır (240-242). H. pylori enfeksiyonu, yaşlanma, alkol tüketimi, sigara içme, aşırı tuz alımı ve safra reflüsü İM riski ile ilişkili faktörler olarak kabul edilir (243,244).

2016 yılında Çin 'de Ye Yan ve arkadaşları, histopatolojik sonuçların gastrik ve kolorektal biyopsilerle elde edildiği, yaşları ≥ 40 olan 1641 hastayı retrospektif olarak incelemiştir. Çalışmada Hp enfeksiyonu, kolorektal adenom riski artışıyla anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları Hp enfeksiyonu ile kolorektal adenomlar arasında pozitif korelasyon gösteren önceki çalışmalarla tutarlıdır (245-250). Buna ek olarak İM'li olguların artmış kolorektal adenom riski olduğu gözlemlenmiştir. 156000 kayıtlı kişinin olduğu geniş tabanlı bir vaka kontrol çalışması İM ile kolorektal adenomlar arasında pozitif bir ilişki göstermiştir, ama çalışma H. pylori ilişkili İM ve kolorektal adenomlar arasındaki ilişkinin analizini içermemektedir (244). Ayrıca, yakın bir çalışma İM'li bireylerin yüksek dereceli intraepitelyal adenomlara sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (203). Yaptığımız literatür taramasında ülkemizde, H. pylori ilişkili İM ile kolorektal neoplaziler arasındaki ilişkiyi analiz eden çalışmanın olmadığını gördük. Yaptığımız bu çalışmada intestinal metaplazi ile kolon kanseri arasındaki anlamlı ilişki saptamadık. Ek olarak, H. pylori ve İM baz alınarak grupların oluşturulduğu bir subgroup analizi yaptık. Bizim çalışmamızda H.pylori'nin eşlik ettiği İM 'nin kolon neoplazi riskini arttırmadığı gözledik. Diğer çalışmalarda anlamlı ilişki bulunurken bizim çalışmamızda bulunmaması hasta sayımızın sınırlı ve yaş aralığımızın daha geniş olmasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızdaki olgular >16 yaş şeklinde iken diğer çalışmalardaki olgular ≥ 40 yaş olacak şekilde seçilmiştir. Uzun süredir var

olan H. pylori enfeksiyonu kolorektal adenom gelişimi için önemli olabilir, çünkü İM genellikle H. pylori'nin kronik bir sekeliidir.

İM ilk olarak korpus-antrum birleşkesinde ortaya çıkar, korpus ve antrumun ikisine de yayılır ve normal gastrik hücrelerin yerini alır (251). İM tarafından tetiklenen, azalan gastrik asit sekresyonu hipergastrinemiye neden olabilir. Ayrıca, hipoklorhidri, protein emilimine engel olur, bu da bakteriyel aşırı çoğalmasına, kolona hastalıklarına kolorektal karsinogeneze katkı sağlayan bazı metabolitlerin ve emilemeyen besin maddeleri artışına neden olur (203,250-254). Bu nedenle, H. pylori ilişkili İM, kolorektal karsinogenezi ağırevedebilir.

Kabul etmeliyiz ki bizim çalışmamızın bazı eksikleri vardı. İlk olarak, H. pyloriye bağılı kolorektal neoplazi gelişimi anahtar mekanizma olan gastrin düzeyini ölçmedik. İkincil olarak, çok az sayıda hastadan multipl biyopsi alındı, bu da mide intestinal metaplazi saptama olasılığını azalttı. Üçüncü olarak, bu tek merkezli, örneklem sayısı az bir çalışmaydı. Ülkemizde ve uluslararası düzeyde, çok merkezli büyük örneklem büyüklüğü ile çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız H. pylori ile kolorektal neoplaziler arasında ilişki olmadığını ortaya koymaktadır. Ancak örneklem büyüklüğü daha büyük olan çalışmalar bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca çalışmalar arasındaki farklılıklar, bölgesel farklılıklar da olabileceğine işaret etmektedir. Kolorektal kanserlerin mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olduğu düşünöldüğünde ülkemizde ve dünyada bu konu derinlemesine araştırılmalıdır. Başta ülkemizde olmak üzere tüm dünyada büyük örneklem büyüklüklü çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır. H. pylori pek çok hastalığın etyolojinde yer aldığı ispatlanmıştır. H. pylori saptandığında hastaya yarar- zarar dengesi gözetilerek eradikasyon için değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Globocan 2017 websitesi: <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-6.pdf>
2. GLOBOCAN 2017 WEBSİTESİ:
<http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=792&sex=0#collapse1>
3. Hawkins NJ, Ward RL: Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93(17):1307–1313.
4. Jass JR: Hyperplastic-like polyps as precursors of microsatellite unstable colorectal cancer. *Am J Clin Pathol* 2003, 119(6):773–775.
5. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK: Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009, 7(7):770–775. quiz 711.
6. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ: Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008, 134(5):1570–1595.
7. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET, and the National Polyp Study Work group: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993, 329(27):1977–1981.
8. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD: Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papilloma virus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17(11):2970–2979.
9. Meira LB, Bugni JM, Green SL, Lee CW, Pang B, Borenshtein D, Rickman BH, Rogers AB, Moroski-Erkul CA, McFaline JL, Schauer DB, Dedon PC, Fox JG, Samson LD: DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice. *J Clin Invest* 2008, 118(7):2516–2525.
10. Parsonnet J: Bacterial infection as a cause of cancer. *Environ Health Perspect* 1995, 103(Suppl 8):263–268.
11. Dejea C, Wick E, Sears CL: Bacterial oncogenesis in the colon. *Future Microbiol* 2013, 8(4):445–460.
12. Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, Tatsuguchi A, Gudis K, Yokoi K, Tanaka N, Yamashita K, Tajiri T, Ohaki Y, Sakamoto C: *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *J Gastroenterol* 2005, 40(9):887–893.

13. Zhang Y, Gao C, Zhai JH: [Meta-analysis on the relationship between colorectal cancer and Helicobacter pylori infection]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2009, 30(1):73-77.
14. Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY: Meta-analysis of different test indicators: Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008, 23(9):875-882.
15. Zumkeller N, Brenner H, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Nieters A, Rothenbacher D: Helicobacter pylori infection, interleukin gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer: evidence from a6. Mentzel D. De excrementis verrucosocristasis. *Acta Med Berlin* 1721; 9: 78. Cited by Bacon HE (ed). *J Int Coll Surg* 1957;28:346-356.
16. Mentzel D. De excrementis verrucosocristasis. *Acta Med Berlin* 1721; 9: 78. Cited by Bacon HE (ed). *J Int Coll Surg* 1957;28:346-356
17. Ateş Y. Kolon Polipleri ve Kolorektal Kanserler. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi; 2012:1420,1421
18. Rubio C.A, et al. Classification of colorectal polyps: Guidelines for the endoscopist. *Endoscopy*. 2002;34:226-236.
19. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey. *J Clin Pathol* 1982; 35: 830-41.
20. Boland CR, Hzkowitz SH, Kim YS. Colonic polyps and gastrointestinal polyposis syndromes. *Gastrointestinal disease*, Sleisenger MH, Fordran JSS, Philadelphia, WB Saunders Company 1989; 2: 1483-518.
21. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Lstrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuro endocrine tumors of the large intestine. In: *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909-1068.
22. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005: 857- 869.
23. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B. The national polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 1990; 98: 371-379.
24. Marlyn JB, and David Am. Polyp Growth and polyp-cancer sequence. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2002, 15 (2),97-104.
25. Jacoby RF, Marshall, DJ, Kaillas L, et al. Genetic instability associated with adenoma to carcinoma progression in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology* 1995,109, 73-78.
26. Bresalier RS. Malignant neoplasms of the large intestine. *Sleisenger and Fordran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/diagnosis/management*. 2004; 7th Edition: Section; 10, Chapter: 155.

27. Kana Wu, Walter C Willett, June M Chan, et al. A prospective study on supplemental vitamin E intake and risk of colon cancer in women and men. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2002; 11: 1298-304.
28. Nakaji S, Ishiguro S, Iwane S, Ohta M et al. The prevention of colon carcinogenesis in rats by dietary cellulose is greater than the promotive effect of dietary lard as assessed by repeated endoscopic observation. *The Journal of Nutrition* 2004; 134: 1935-8.
29. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, et al. Iron deficiency and Helicobacter Pylori infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 127-34.
30. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175- 86.
31. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM, Jawetz M. Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, 21. Baskı, Appleton & Lange, Connecticut, s:242-3, 1995.
32. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: Current status and issues. *Gastroenterology*, 118: 2-5, 2000.
33. Breuer T, Graham DY. Costs of diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection: When does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? *Am J Gastroenterol*, 94: 725-9, 1999.
34. Göral V. Helicobacter pylori'de tanı yöntemleri. *Aktuel Tıp Derg.* 5:7-10, 2000.
35. Taviloğlu K, Türkoğlu S, Küçük MA, Küçük MA, Akyüz A, Buğra D, Büyükcunçu Y, Ang A. Helicobacter pylori tanısında serolojik yöntemin Histolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 24: 179-183, 1994.
36. Miehlke S, Graham DY. Antimicrobial therapy of peptic ulcer. *Int J Antimicrob Agents*, 8: 171-4, 1997.
37. Kung NN, Sung JJ, Yuen NW. One-week ranitidine bismuth citrate versus colloidal bismuth subcitrate-based anti-Helicobacter triple therapy: A prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 94: 721-5, 1999.
38. Bazzoli F. My approach to Helicobacter pylori eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11 (suppl1): 37-40, 1999.
39. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G. Helicobacter pylori virulence and genetic geography. *Science*, 284: 1328-30, 1999.
40. Graham JR. Helicobacter pylori: human pathogen or simply an opportunist? *Lancet* 1995; 345:1095-7.
41. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-31.
42. Makola Di Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 548-58.

43. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-41.
44. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2557-67.
45. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 321-61.
46. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *Jawetz Melnick and Adelberg's Medical Microbiology*. 21st ed. Connecticut: Appleton and Lange, 1998: 543-65.
47. Das JC, Paul N. Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter*. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 287-90.
48. Van-Doorn L-J, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 58-66.
49. Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992; 102: 720-7.
50. Nomura AMY, Perez-Perez GI, Lee J, et al. Relationship between *H. pylori cagA* status and risk of peptic ulcer disease. *Am J Epidemiol* 2002;155: 1054-9.
51. Farinati F, Della Libera G, Cardin R, et al. Gastric antioxidant, nitrites, and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 275-81.
52. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2991-9.
53. Yang KC, Chu A, Liao CS, Lin YM, Wang GM. Evaluation of the role of *H. pylori* infection in pathogenesis of gastric cancer by immunoblot assay. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7029-32.
54. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11: 11-20.
55. Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection-other species. *Helicobacter*. 2006; 11: 46-51
56. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust.* 1985;142(8) :436-9.
57. 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; 73-4.
58. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Rasmussen M, TunturiHihnala H, Koskenpato J, Sotka M, Turunen M, Sandström R, Ristikankare M, Jussila A, Sipponen P. 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(8): 885-6.

59. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52(24):6735-6.

60. McGuigan JE: Peptic ulcer and gastritis. In: Ed by, Isselbach, Braunwald, Wilson, Martin, Faucis, Kasper. *Harrison's Principles of Int Med.* New York: Mc Graw Hill, Inc. 1994: 1363-1382.

61. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease (review). *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9(suppl 2): 59-69.

62. Sipponen P, Varis K, Fraki O. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patient with or without chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 966-973.

63. Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In Feldman M, Scharschmidt B, Sleesenger MH. Eds . *SleesengerFordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* Philadelphia: Saunders. 1998: 620- 678.

64. Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis. In Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, Schafer AI. eds. *Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine.* Philadelphia: Saunders. 2000: 671-675.

65. Khulusi S, Badve S, Patel P. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: Role of *Helicobacter pylori*, gastric acid and ulceration. *Gastroenterology* 1996; 110: 452-458.

66. Hogan DL, RaiperRC, Dreilinger A. Duodenal bicarbonate secretion: Eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. *Gastroenterology.* 1996; 110: 705-716.

67. Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, DiMagno EP. Carpenter HA, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Gastric Adenocarcinoma and *Helicobacter Pylori* Infection. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83: 1734-1739.

68. Neubauer A, Thiede C, Morgner A. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89,1350-55.

69. Ding SZ, Zheng PY. *Helicobacter pylori* infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell research and the remaining challenges. *Gut Pathog* 2012 Dec 8;4(1):18. doi: 10.1186/1757-4749-4-18.

70. Zabaleta J. MicroRNA: A Bridge from *H. pylori* Infection to Gastritis and Gastric Cancer Development. *Front Genet* 2012 Dec 14;3:294. doi: 10.3389/fgene.2012.00294. eCollection 2012.

71. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
72. Sorrentino D, Ferraccioli GF. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut*. 1996;83:837-40.
73. Özarslan E, Şimşek H. HP-MALToma ilişkisi. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A (Editörler)9. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji: Nobel Tıp Kitapevleri* ; 2007:85
74. Collins R. Gastrointestinal Lymphomas, including Immunoproliferative Small Intestinal Disease. In Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management/Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger. 2002:453-459
75. McGuigan JE. Peptic ulcer and gastritis. In: Ed by, Isselbach, Braunwald, Wilson, Martin, Faucis, Kasper. *Harrison's Principles of Int Med*. New York: Mc Graw Hill, Inc.2003: 1649-1665
76. Sandmeier D, Benhattar J, Bouzourene H. The natural history of a gastric low grade B cell MALT lymphoma followed during 11 years treatment. *J Clin Pathol*. 2002; 55 (7): 548-550.
77. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 2330-2338
78. Sandıkçı M. Gastrit, peptik ülser ve *H. pylori*. Willke AT, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*'de. İstanbul: NobelTıp Kitapevleri, 2002: 787-92.
79. Nilsson H, Pietroiusti A, Gabrielli M, et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2005;10:54-65.
80. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-9.
81. Sönmez C, *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanısında yeni yaklaşımlarmlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2002 Eylül: 139-145
82. Prof. Dr. Şimşek İ, Uzm. Dr. Bincier Ö B, *İÇ HASTALIKLARI Dergisi* 2011; 18: 13-26
83. Bytzer P and O'Morian C: Treatment of *Helicobacter pylori*, *Helicobacter*; 10(Suppl 1): 40-6, 2005.
84. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* infection. Maastricht-3 2005 Consensus Report. Business Briefing: European Gastroenterology Review 2005.
85. Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extra gastric Manifestations *Helicobacter pylori* infection - Other. *Helicobacter Species*. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl.1): 46-51.

- 86.** Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002096.
- 87.** Di Mario F, Stefani N, Bo ND, et al. Natural course of functional dyspepsia after *Helicobacter pylori* eradication: a seven year survey. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2286-95.
- 88.** Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, et al. Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 89-98.
- 89.** Budnic TM, Laszewicz W, Lamarque D, Chaussade S. *Helicobacter pylori* and Non- Malignant Diseases. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl.1): 27-31.
- 90.** Ho KY, Chan YH, Kang JY. Increasing trend of reflux esophagitis and decreasing trend of *Helicobacter pylori* infection in patients from a multiethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1923-8.
- 91.** Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1024-8.
- 92.** Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not cause reflux esophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1231-9.
- 93.** Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. The incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1025-8.
- 94.** Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 859-64.
- 95.** Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801.
- 96.** Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118:1271-8.
- 97.** Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411-8.
- 98.** Schaeffer T, Broutet N, Zerbib F, et al. Should we eradicate *Helicobacter pylori* before prescribing an NSAID? Result of a placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2637-43.
- 99.** Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
- 100.** Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005; 81: 162-8.
- 101.** DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 453-9.

- 102.** Franceschi F, Leo D, Fini L, et al. Helicobacter pylori infection and ischaemic heart disease: an overview of the general literature. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 301-8.
- 103.** Kanbay M, Gur G, Yucel M, et al. Helicobacter pylori sero prevalence in patients with coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2005;50: 2071-4.
- 104.** Kanbay M, Gur G, Akcay S, Yilmaz U. Helicobacter pylori sero prevalence in patients with chronic bronchitis. *Respir Med* 2005;99: 1213-6.
- 105.** Ece FF, Hatabay N, Erdal N, et al. Does Helicobacter pylori infection play a role in lung cancer? *Respir Med* 2005; 99: 1258-62.
- 106.** Mizuno S, Morita Y, Inui T, et al. Helicobacter pylori infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy. *Int J Cancer* 2005; 117:1058-9.
- 107.** Otasevic L, Walduck A, Meyer TF, et al. Helicobacter pylori infection in anterior uveitis. *Infection* 2005; 33: 82-5.
- 108.** Kutluhan A, Yurttas V, Akarca US, et al. Possible role of Helicobacter pylori in the etiopathogenesis of chronic otitis media. *Otol Neurotol* 2005; 26: 1125-7.
- 109.** Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effect of Helicobacter pylori on insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2090-3.
- 110.** Adler I, Denninghoff VC, Alvarez MI, et al. Helicobacter pylori associated with glossitis and halitosis. *Helicobacter* 2005; 10: 312-7.
- 111.** Maurer KJ, Ihrig MM, Rogers AB, et al. Identification of cholelithogenic enterohepatic Helicobacter species and their role in murine cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology* 2005; 128:1023-33.
- 112.** Graham SK, Graham DY. Contemporary diagnosis and management of H. Pylori associated gastrointestinal diseases. Second edition, USA, Handbooks in Health Care Co,2002; 40-125.
- 113.** Ovalı Ö, Baylan O. Klinik ve mikrobiyolojik açıdan Helicobacter pylori. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34: 135-146.
- 114.** Dökmeci G: Helicobacter pylori' nin tedavisinde kullanılan ilaçlar, Özden A(Ed): İşte Helicobacter pylori, gastrit, peptik ülser, Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını, 114-126, Ankara,1995.
- 115.** Sprandel KA, Rodvold KA. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Clin Cornerstone* 2003; 3: S29-36.
- 116.** Edlund C, Nord CE. Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs* 1999; 58: 65-70.
- 117.** Balfour JA, Lamb HM. Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections. *Drugs* 2000; 59: 115-39.
- 118.** Heatley RV. Helicobacter pylori el kitabı. İkinci Baskı, İstanbul, Blackwell Science, CSA, 1998;1-35.
- 119.** Wilson WR, Sande MA. Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases. International edition, USA, McGraw-Hill & Lange, 2001; 581-586.

- 120.** Kempf VAJ, Trebesius K, Autenrieth IB. Fluorescent in situ hybridization allows rapid identification of microorganisms in blood cultures. *J Clin Microbiol* 2000;38: 830-838.
- 121.** Harris AW, and Misiewicz JJ: Eradication of *Helicobacter pylori*, *Bailiere's Clinical Gastroenteroloji International practice and research*, Calam J, 9:3:584-613, 1995.
- 122.** Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
- 123.** Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102: 493-6.
- 124.** Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17(SupplB):36-40B.
- 125.** Marco Romano, Antonio Cuomo, Antonietta G Gravina, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomise trial. *Gut* 2010 59: 1465-1470.
- 126.** Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez Alonso M, Vinagre G, Dueñas C, Mateos-Rodriguez JM, Gonzalez-Garcia G, Abadia EG, Gisbert JP. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in firstline triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 May;31(10):1077-84. Epub 2010 Feb 20.
- 127.** de Boer WA, Tytgat GN. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: should efficacy or side-effect profile determine our choice? *Scand J Gastroenterol.* 1995 May;30(5):401-7.
- 128.** Suzuki H, Hibi T, Marshall BJ. *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan. *J Gastroenterol.* 2007 Jan;42(1):1-15. Epub 2007 Feb 16. Review.
- 129.** Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol. Ther* 2006;23:35–44.
- 130.** Saad R, Schoenfeld P, Hyungjin MK, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;3:488–96.
- 131.** Cremonini, F. Canducci F. et al. *Helicobacter pylori* treatment: a role of probiotics? *Dig Dis*, 2001; 19, 144-7.
- 132.** Özden A, Hp'nin 30. Yılı (1983-2013) *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Proton Pompa İnhibitörlerinin Yarattığı Mucize! *Güncel Gastaroenetoloji*, Haziran 2013,17/2,127-130
- 133.** Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
- 134.** Altıntaş E, Ulu O, Sezgin O, et al. Comparison of ranitidine, bismuth citrate, tetracycline and metronidazole with ranitidine, bismuth citrate and azithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients resistant to PPI based triple therapy. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:90-3.

- 135.** Köksal AS, Onder FO, Torun S, et al. Twice a day quadruple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* in an area with a high prevalence of background antibiotic resistance. *Acta Gastroenterol Belg* 2013;76:34-7.
- 136.** Zheng Q, Chen WJ, Lu H, et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *J Dig Dis* 2010;11:313-8.
- 137.** Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:211-23.
- 138.** Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-15.
- 139.** Georgopoulos SD, Polymeros D, Triantafyllou K, Spiliadi C, Mentis A, Karamanolis DG, et al. Hypergastrinemia is associated with increased risk of distal colon adenomas. *Digestion* 2006; 74: 42-6.
- 140.** Mulholland G, Ardill JE, Fillmore D, Chittajallu RS, Fullarton GM, McColl KE. *Helicobacter pylori* related hypergastrinaemia is the result of a selective increase in gastrin 17. *Gut* 1993; 34: 757-61.
- 141.** Graham DY, Go MF, Lew GM, Genta RM, Rehfeld JF. *Helicobacter pylori* infection and exaggerated gastrin release. Effects of inflammation and progastrin processing. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 690-4.
- 142.** Prewett EJ, Smith JT, Nwokolo CU, Hudson M, Sawyerr AM, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* abolishes 24-hour hypergastrinaemia: a prospective study in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5: 283-90.
- 143.** Stofilas A, Lagoudianakis EE, Seretis C, Pappas A, Koronakis N, Keramidaris D, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and colon cancer. *J Clin Med Res* 2012; 4: 172-6.
- 144.** Kim JH, Park HJ, Cho JS, Lee KS, Lee SI, Park IS, et al. Relationship of CagA to serum gastrin concentrations and antral G, D cell densities in *Helicobacter pylori* infection. *Yonsei Med J* 1999; 40: 301-6.
- 145.** Parente F, Imbesi V, Maconi G, Cucino C, Sangaletti O, Vago L, et al. Influence of bacterial CagA status on gastritis, gastric function indices, and pattern of symptoms in *H. pylori*-positive dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1073-9.
- 146.** Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY. Meta-analysis of different test indicators: *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 875-82.
- 147.** Lehmann FS, Schiller N, Cover T, Hatch R, Seensalu R, Kato K, et al. *H. pylori* stimulates gastrin release from canine antral cells in primary culture. *Am J Physiol* 1998; 274: G992-6.
- 148.** Konturek SJ, Konturek PC, Hartwich A, Hahn EG. *Helicobacter pylori* infection and gastrin and cyclooxygenase expression in gastric and colorectal malignancies. *Regul Pept* 2000; 93: 13-9.
- 149.** Ryberg B, Axelson J, Håkanson R, Sundler F, Mattsson H. Trophic effects of continuous infusion of [Leu15]-gastrin-17 in the rat. *Gastroenterology* 1990; 98: 33-8.
- 150.** Håkanson R, Sundler F. Trophic effects of gastrin. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 180: 130-6.

- 151.** Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelmann JH, Orentreich N, Parsonnet J. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115: 275-80.
- 152.** Singh P, Dai B, Wu H, Owlia A. Role of autocrine and endocrine gastrin-like peptides in colonic carcinogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 68-77.
- 153.** Sobhani I, Lehy T, Laurent-Puig P, Cadiot G, Ruzsniowski P, Mignon M. Chronic endogenous hypergastrinemia in humans: evidence for a mitogenic effect on the colonic mucosa. *Gastroenterology* 1993; 105: 22-30.
- 154.** Renga M, Brandi G, Paganelli GM, Calabrese C, Papa S, Tosti A, et al. Rectal cell proliferation and colon cancer risk in patients with hypergastrinaemia. *Gut* 1997; 41: 330-2.
- 155.** Chu M, Rehfeld JF, Borch K. Effects of gastric fundectomy and antrectomy on the colonic mucosa in the hamster. *Digestion* 1992; 53: 28-34.
- 156.** Sirinek KR, Levine BA, Moyer MP. Pentagastrin stimulates in vitro growth of normal and malignant human colon epithelial cells. *Am J Surg* 1985; 149: 35-9.
- 157.** Smith AM, Watson SA. Gastrin and gastrin receptor activation: an early event in the adenoma-carcinoma sequence. *Gut* 2000; 47: 820-4.
- 158.** Hoosein NM, Kiener PA, Curry RC, Brattain MG. Evidence for autocrine growth stimulation of cultured colon tumor cells by a gastrin/cholecystokinin-like peptide. *Exp Cell Res* 1990; 186: 15-21.
- 159.** Hartwich A, Konturek SJ, Pierzchalski P, Zuchowicz M, Labza H, Konturek PC, et al. Helicobacter pylori infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 202-10.
- 160.** Chao C, Hellmich MR. Gastrin, inflammation, and carcinogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 33-9.
- 161.** Fournier DB, Gordon GB. COX-2 and colon cancer: potential targets for chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* 2000; 34: 97-102.
- 162.** Fosslie E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 3-21.
- 163.** Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, et al. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997; 99: 2254-9.
- 164.** Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 2009; 10: 501-7.
- 165.** Thun MJ. Aspirin and gastrointestinal cancer. *Adv Exp Med Biol*. 1997;400A:395-402.
- 166.** Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-16.
- 167.** Jones M, Helliwell P, Pritchard C, Tharakan J, Mathew J. Helicobacter pylori in colorectal neoplasms: is there an aetiological relationship? *World J Surg Oncol* 2007; 5: 51.

- 168.** Soylu A, Ozkara S, Alis H, Dolay K, Kalayci M, Yasar N, et al. Immunohistochemical testing for *Helicobacter Pylori* existence in neoplasms of the colon. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 35.
- 169.** Cavallo P, Cianciulli A, Mitolo V, Panaro MA. Lipopolysaccharide (LPS) of *Helicobacter* modulates cellular DNA repair systems in intestinal cells. *Clin Exp Med* 2011; 11: 171-9.
- 170.** Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res* 1994; 305: 253-64..
- 171.** Chin MP, Schauer DB, Deen WM. Prediction of nitric oxide concentrations in colonic crypts during inflammation. *Nitric Oxide* 2008; 19: 266-75.
- 172.** Török NJ, Higuchi H, Bronk S, Gores GJ. Nitric oxide inhibits apoptosis downstream of cytochrome C release by nitrosylating caspase 9. *Cancer Res* 2002; 62: 1648-53.
- 173.** Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000; 60: 184-90.
- 174.** Cummings LC, Cooper GS. Colorectal cancer screening: update for 2011. *Semin Oncol* 2011;38(4):483-9.
- 175.** Gustin DM, Brenner DE. Chemoprevention of colon cancer: current status and future prospects. *Cancer Metastasis Rev* 2002;21(3-4):323-48.
- 176.** Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(17):1307–1313. doi: 10.1093/jnci/93.17.1307.
- 177.** Jass JR. Hyperplastic-like polyps as precursors of microsatellite-unstable colorectal cancer. *Am J Clin Pathol.* 2003;119(6):773–775. doi: 10.1309/UYN70N9W2DVN9ART.
- 178.** Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(7):770–775. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.030. quiz 711.
- 179.** Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1570–1595. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.002.

- 180.** Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET. and the National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977–1981. doi: 10.1056/NEJM199312303292701.
- 181.** Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):2970–2979. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0571.
- 182.** Meira LB, Bugni JM, Green SL, Lee CW, Pang B, Borenshtein D, Rickman BH, Rogers AB, Moroski-Erkul CA, McFaline JL, Schauer DB, Dedon PC, Fox JG, Samson LD. DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2516–2525.
- 183.** Parsonnet J. Bacterial infection as a cause of cancer. *Environ Health Perspect.* 1995;103(Suppl 8):263–268. doi: 10.1289/ehp.95103s8263.
- 184.** Dejea C, Wick E, Sears CL. Bacterial oncogenesis in the colon. *Future Microbiol.* 2013;8(4):445–460. doi: 10.2217/fmb.13.17.
- 185.** Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, Tatsuguchi A, Gudis K, Yokoi K, Tanaka N, Yamashita K, Tajiri T, Ohaki Y, Sakamoto C. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *J Gastroenterol.* 2005;40(9):887–893. doi: 10.1007/s00535-005-1649-1.
- 186.** Zhang Y, Gao C, Zhai JH. [Meta-analysis on the relationship between colorectal cancer and *Helicobacter pylori* infection] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2009;30(1):73–77.
- 187.** Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY. Meta-analysis of different test indicators: *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(9):875–882. doi: 10.1007/s00384-008-0479-z.
- 188.** Zumkeller N, Brenner H, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Nieters A, Rothenbacher D. *Helicobacter pylori* infection, interleukin-1 gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer: evidence from a case-control study in Germany. *Eur J Cancer.* 2007;43(8):1283–1289. doi: 10.1016/j.ejca.2007.03.005.
- 189.** D'Onghia V, Leoncini R, Carli R, Santoro A, Giglioni S, Sorbellini F, Marzocca G, Bernini A, Campagna S, Marinello E, Vannoni D. Circulating gastrin and ghrelin levels in patients with

colorectal cancer: correlation with tumour stage, *Helicobacter pylori* infection and BMI. *Biomed Pharmacother.* 2007;61(2–3):137–141.

190. Polymeros D, Triantafyllou K, Spiliadi C, Mentis A, Karamanolis DG, Ladas SD. Hypergastrinemia is associated with increased risk of distal colon adenomas. *Digestion.* 2006;74(1):42–46. doi: 10.1159/000096593.

191. Hartwich A, Konturek SJ, Pierzchalski P, Zuchowicz M, Labza H, Konturek PC, Karczewska E, Bielanski W, Marlicz K, Starzynska T, Lawniczak M, Hahn EG. *Helicobacter pylori* infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2001;16(4):202–210. doi: 10.1007/s003840100288.

192. Siddheshwar RK, Gray JC, Kelly SB. Plasma levels of progastrin but not amidated gastrin or glycine extended gastrin are elevated in patients with colorectal carcinoma. *Gut.* 2001;48(1):47–52. doi: 10.1136/gut.48.1.47.

193. Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Colbert LH, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. *Helicobacter pylori* seropositivity and colorectal cancer risk: a prospective study of male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(10 Pt 1):1095–1099.

194. Moss SF, Neugut AI, Garbowski GC, Wang S, Treat MR, Forde KA. *Helicobacter pylori* seroprevalence and colorectal neoplasia: evidence against an association. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(10):762–763. doi: 10.1093/jnci/87.10.762.

195. Robertson DJ, Sandler RS, Ahnen DJ, Greenberg ER, Mott LA, Cole BF, Baron JA. Gastrin, *Helicobacter pylori*, and colorectal adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(2):163–167. doi: 10.1016/j.cgh.2008.09.006.

196. Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, Kelly SB. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):84–88. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03355.x.

197. Bae RC, Jeon SW, Cho HJ, Jung MK, Kweon YO, Kim SK. Gastric dysplasia may be an independent risk factor of an advanced colorectal neoplasm. *World J Gastroenterol.* 2009;15(45):5722–5726. doi: 10.3748/wjg.15.5722.

- 198.** Bulajic M, Stimec B, Ille T, Jesenofsky R, Kecmanovic D, Pavlov M, Ceranic M, Schneider-Brachert W, Lowenfels A, Maisonneuve P, Lohr J. PCR detection of helicobacter pylori genome in colonic mucosa: normal and malignant. *Prilozi*. 2007;28(2):25–38.
- 199.** Bulajic M, Stimec B, Jesenofsky R, Kecmanovic D, Ceranic M, Kostic N, Schneider-Brachert W, Lowenfels A, Maisonneuve P, Lohr JM. Helicobacter pylori in colorectal carcinoma tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(3):631–633. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-1031.
- 200.** Grahn N, Hmani-Aifa M, Fransen K, Soderkvist P, Monstein HJ. Molecular identification of Helicobacter DNA present in human colorectal adenocarcinomas by 16S rDNA PCR amplification and pyrosequencing analysis. *J Med Microbiol*. 2005;54(Pt 11):1031–1035.
- 201.** Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman PM. Helicobacter pylori induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun*. 1999;67(8):4237–4242.
- 202.** Mizuno S, Morita Y, Inui T, Asakawa A, Ueno N, Ando T, Kato H, Uchida M, Yoshikawa T, Inui A. Helicobacter pylori infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy. *Int J Cancer*. 2005;117(6):1058–1059. doi: 10.1002/ijc.21280.
- 203.** Qing Y, Wang M, Lin YM, Wu D, Zhu JY, Gao L, Liu YY, Yin TF. Correlation between Helicobacter pylori-associated gastric diseases and colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4576-4584 [PMID: 27182167 DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4576]
- 204.** Salgueiro J, Zubillaga M, Goldman C, et al. Review article: is there a link between micronutrient malnutrition and Helicobacter pylori infection? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1029-34.
- 205.** Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection-other Helicobacter species. *Helicobacter* 2006; 11: 46-51.
- 206.** Capurso G, Ricci R, Panzuto F, et al. Intra gastric ascorbic but not uric acid is depleted in relation with the increased pH in patients with atrophic body gastritis and H. pylori gastritis. *Helicobacter* 2003; 8: 300-6.
- 207.** Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E, Kotiloglu E, Keskin S, Pehlivanoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 146-51.
- 208.** Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, et al. Nutritional aspects of Helicobacter pylori infection. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 369-77.
- 209.** Öztürk N, Kurt N, Özgeriş FB, Baygıtalp NK, Tosun MS, Bakan N, Bakan E. Serum Zinc, Copper, Magnesium and Selenium Levels in Children with Helicobacter Pylori Infection. *Eurasian J Med*. 2015 Jun;47(2):126-9. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.104.

- 210.** Gülşen M, Battal A, Uyguner C ve ark. Helicobacter pylori ve kobalamin noksanlığı. Türk J Gastroenterol 1998; 2: 126-32.
- 211.** Erdil A, Uygun A, Tüzün A ve ark. Helicobacter pylori eradikasyonunun hematolojik parametreler üzerine etkisi. Ulusal Gastroenteroloji Haftası 3-8 Ekim Antalya, Bildiri Kitabı 2000,41.
- 212.** Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, Rothenbacher D. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Helicobacter 2006;11(2):75-80.
- 213.** Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY. Meta-analysis of different test indicators: Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2008;23(9):875-82.
- 214.** Abbass K, Gul W, Beck G, Markert R, Akram S. Association of Helicobacter pylori infection with the development of colorectal polyps and colorectal carcinoma. South Med J 2011;104(7):473-6.
- 215.** Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, Ranzi ML, Biguzzi E, Beccari G, Clerici E, de Franchis R. High prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. J Clin Gastroenterol 1997; 25: 605-607 [PMID: 9451672]
- 216.** Brim H, Zahaf M, Laiyemo AO, Nourai M, Pérez-Pérez GI, Smoot DT, Lee E, Razjouyan H, Ashktorab H. Gastric Helicobacter pylori infection associates with an increased risk of colorectal polyps in African Americans. BMC Cancer 2014; 14: 296 [PMID:24774100 DOI:10.1186/1471-2407-14-296]
- 217.** Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, Wex T, Malfertheiner P. Helicobacter pylori but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. Int J Cancer 2014; 135: 1127-1131 [PMID: 24496701 DOI: 10.1002/ijc.28758]
- 218.** Kikendall JW, Glass AR, Sobin LH, Bowen PE. Serum gastrin is not higher in subjects with colonic neoplasia. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1394-1397 [PMID: 1415093]
- 219.** Shmueli H, Melzer E, Braverman M, Domniz N, Yahav J. Helicobacter pylori infection is associated with advanced colorectal neoplasia. Scand J Gastroenterol 2014; 49: 35-42 [PMID: 24164483 DOI: 10.3109/00365521.2013.848468]
- 220.** Stofilas A, Lagoudianakis EE, Seretis C, Pappas A, Koronakis N, Keramidaris D, Koukoutsis I, Chrysikos I, Manouras I, Manouras A. Association of helicobacter pylori infection and colon cancer. J Clin Med Res 2012; 4: 172-176 [PMID: 22719803 DOI: 10.4021/jocmr880w]
- 221.** Guo Y, Li HY. Association between Helicobacter pylori infection and colorectal neoplasm risk: a meta-analysis based on East Asian population. J Cancer Res Ther 2014; 10 Suppl: 263-266 [PMID: 25693932 DOI: 10.4103/0973-1482.151482]
- 222.** Patel S, Lipka S, Shen H, Barnowsky A, Silpe J, Mosdale J, Pan Q, Fridlyand S, Bhavsar A, Abraham A, Viswanathan P, Mustacchia P, Krishnamachari B. The association of H. pylori and

colorectal adenoma: does it exist in the US Hispanic population? *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 463-468 [PMID: 25436126 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.074]

223. Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Malignancies. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 36-39 [PMID: 26372823 DOI: 10.1111/hel.12255]

224. Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A, Rump B, Leiendecker B, Breuer N, et al. *Helicobacter pylori* and the risk of colonic adenomas. Colorectal Adenoma Study Group. *Digestion* 1999;60(3):210-5.

225. Fireman Z, Trost L, Kopelman Y, Segal A, Sternberg A. *Helicobacter pylori*: seroprevalence and colorectal cancer. *Isr Med Assoc J* 2000;2(1):6-9.

226. Mizuno S, Morita Y, Inui T, Asakawa A, Ueno N, Ando T, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high resolution colonoscopy. *Int J Cancer* 2005;117(6):1058-9.

227. Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, et al. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *J Gastroenterol* 2005;40(9):887-93.

228. Moss SF, Neugut AI, Garbowski GC, Wang S, Treat MR, Forde KA. *Helicobacter pylori* seroprevalence and colorectal neoplasia: evidence against an association. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(10):762-3.

229. Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, Ranzi ML, Biguzzi E, Beccari G, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(4):605-7.

230. Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Colbert LH, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Taylor PR, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and colorectal cancer risk: a prospective study of male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(10 Pt 1):1095-9.

231. Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, Kelly SB. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):84-8.

232. Penman ID, el-Omar E, Ardill JE, McGregor JR, Galloway DJ, O'Dwyer PJ, et al. Plasma gastrin concentrations are normal in patients with colorectal neoplasia and unaltered following tumor resection. *Gastroenterology* 1994;106(5):1263-70.

233. Hong SN, Lee SM, Kim JH, Lee TY, Kim JH, Choe WH, Lee SY, Cheon YK, Sung IK, Park HS, Shim CS. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2184-2194 [PMID:22669208 DOI: 10.1007/s10620-012-2245-x]

- 234.** Kapetanakis N, Kountouras J, Zavos C, Michael S, Tsarouchas G, Gavalas E, Anastasiadou K, Tsiaousi E, Venizelos I, Nikolaidou C, Vardaka E, Kouklakis G, Moschos I. Re: *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 566-567 [PMID: 22908208 DOI: 10.1093/aje/kws302]
- 235.** Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Niwa T, Deguchi H, Watanabe M, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, et al. Elevated risk of colorectal adenoma with *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2011;129:2704–2711.
- 236.** Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol*. 2012;175:441–450.
- 237.** Renga M, Brandi G, Paganelli GM, Calabrese C, Papa S, Tosti A, Tomassetti P, Miglioli M, Biasco G. Rectal cell proliferation and colon cancer risk in patients with hypergastrinaemia. *Gut* 1997; 41: 330-332 [PMID: 9378387]
- 238.** Smith AM, Watson SA. Gastrin and gastrin receptor activation: an early event in the adenoma-carcinoma sequence. *Gut* 2000; 47: 820-824 [PMID: 11076881]
- 239.** Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelman JH, Orentreich N, Parsonnet J. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115: 275-280 [PMID: 9679032]
- 240.** Seitz JF, Giovannini M, Gouvernet J, Gauthier AP. Elevated serum gastrin levels in patients with colorectal neoplasia. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 541-545 [PMID: 1744390]
- 241.** Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, Wex T, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer* 2014; 135: 1127-1131 [PMID: 24496701 DOI: 10.1002/ijc.28758]
- 242.** Kikendall JW, Glass AR, Sobin LH, Bowen PE. Serum gastrin is not higher in subjects with colonic neoplasia. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1394-1397 [PMID: 1415093]
- 243.** Robertson DJ, Sandler RS, Ahnen DJ, Greenberg ER, Mott LA, Cole BF, Baron JA. Gastrin, *Helicobacter pylori*, and colorectal adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 163-167 [PMID: 18929688 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.09.006]
- 244.** Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249 [PMID: 15306578 DOI: 10.1136/gut.2003.034629]
- 245.** Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, Ranzi ML, Biguzzi E, Beccari G, Clerici E, de Franchis R. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 605-607 [PMID: 9451672]

- 246.** Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, Tatsuguchi A, Gudis K, Yokoi K, Tanaka N, Yamashita K, Tajiri T, Ohaki Y, Sakamoto C. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *J Gastroenterol* 2005; 40: 887-893 [PMID: 16211345 DOI: 10.1007/s00535-005-1649-1]
- 247.** Brim H, Zahaf M, Laiyemo AO, Nouraie M, Pérez-Pérez GI, Smoot DT, Lee E, Razjouyan H, Ashktorab H. Gastric Helicobacter pylori infection associates with an increased risk of colorectal polyps in African Americans. *BMC Cancer* 2014; 14: 296 [PMID: 24774100 DOI: 10.1186/1471-2407-14-296]
- 248.** Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Niwa T, Deguchi H, Watanabe M, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Arii K, Oka M, Fujishiro M, Takeshita T, Iwane M, Mohara O, Ichinose M. Elevated risk of colorectal adenoma with Helicobacter pylori-related chronic gastritis: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2011; 129: 2704-2711 [PMID: 21225622 DOI: 10.1002/ijc.25931]
- 249.** Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 250.** Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A, Rump B, Leiendecker B, Breuer N, Goebell H. Helicobacter pylori and the risk of colonic adenomas. Colorectal Adenoma Study Group. *Digestion* 1999; 60: 210-215 [PMID: 10343134]
- 251.** Kneller RW, You WC, Chang YS, Liu WD, Zhang L, Zhao L, Xu GW, Fraumeni JF, Blot WJ. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1261-1266 [PMID: 1640486]
- 252.** Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 493-498 [PMID: 20203636 DOI: 10.1038/ajg.2009.728]
- 253.** Kanno T, Matsuki T, Oka M, Utsunomiya H, Inada K, Magari H, Inoue I, Maekita T, Ueda K, Enomoto S, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Akimoto S, Nomoto K, Tanaka R, Ichinose M. Gastric acid reduction leads to an alteration in lower intestinal microflora. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 666-670 [PMID: 19248769 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.109]
- 254.** Evenepoel P, Claus D, Geypens B, Maes B, Hiele M, Rutgeerts P, Ghos Y. Evidence for impaired assimilation and increased colonic fermentation of protein, related to gastric acid suppression therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1011-1019 [PMID: 9798807]