

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HELICOBACTER PYLORI ERADİKASYONUNDA BİRİNCİ
BASAMAK TEDAVİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERİN
DİRENÇ DURUMLARI**

DR. Bilge Müge GÖKÇEKUYU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. İlkay ŞİMŞEK

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HELICOBACTER PYLORI ERADİKASYONUNDA BİRİNCİ
BASAMAK TEDAVİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERİN DİRENÇ
DURUMLARI**

UZMANLIK TEZİ
DR. Bilge Müge GÖKÇEKUYU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İlkay ŞİMŞEK

Proje desteği varsa Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından
2008.KB.SAĞ.039 sayı ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Tablolar Dizini	III
Şekillerin listesi	IV
Grafikler	IV
Resimler	IV
Kısaltmalar	V
Teşekkür	VI
Özet	1
Summary	3
1.Giriş ve Amaç	5
1.1 Giriş	5
1.2 Amaç.....	8
2.Genel Bilgiler	9
2.1 H.pylori'nin yapısal özellikleri ve patogenez.....	9
2.2 Bulaş ve epidemiyoloji	13
2.3 Tarihçe	14
2.4 İlişkili olduğu hastalıklar	15
2.5 H.pylori tanısında kullanılan testler	22
2.6 H.pylori tedavisi.....	30
2.7 Antibiyotik direnci	41
3. Gereç ve Yöntem	47
3.1 Hastaların seçilmesi	47
3.2 Örneklerin endoskopik olarak alınması	48
3.3 H.pylori kültürü	48
3.4 Antibogram duyarlılık testinin (E-test) uygulanması	49
3.5 İstatiksel yöntem.....	50
3.6 Çalışma Algoritması	51
4. Bulgular	52
4.1 Hastaların demografik özellikleri	52
4.2 Üst Gastrointestinal sistem endoskopik bulguların değerlendirilmesi.....	53
4.3 Alınan biyopsi örneklerinin Histopatolojik verilerinin Değerlendirilmesi.....	54
4.4 Kültür ve antibiyogram sonuçlarının değerlendirilmesi	55

5. Tartışma	57
6. Sonuçlar	62
7. Ekler	67
8. Kaynaklar.....	70

TABLolar

Tablo 1: H.pylori tanısında kullanılan testlerin özellikleri.....	23
Tablo 2: EHPSG'un 2005 uzlaşı raporuna göre eradikasyon önerileri.....	32
Tablo 3: H.pylori için önerilen tedavi rejimleri	41
Tablo 4: Tedavide kullanılan ilaçların etki ve direnç mekanizmaları.....	46
Tablo 5: Çalışmada kullanılan antibiyotikler için MIC değerleri.....	50
Tablo 6: Hastaların yaş dağılımı	52
Tablo 7: Hastaların endsokopik tanıları	54
Tablo 8: Hastaların patolojik tanıları	55

SEKİLLER

Şekil 1: H.pylori'nin resmi	9
Şekil 2: Ürenin H.pylori'nin üreaz enzimi tarafından hidrolize edilmesi.....	10
Şekil 3: H.pylori ilişkili gastrik oksidatif hasarın mekanizması.....	12
Şekil 4: H.pylori ile gastrik mukoza ilişkisi.....	13
Şekil 5: Çalışma akış şeması	51

GRAFİKLER

Grafik 1: HÜT (+) ve (-) hataların sayısı ve oranı	53
Grafik 2: HÜT (+) olan, erken/geç pozitifleşen hastaların oranları ve sayıları.....	53

RESİMLER

Resim 1: Klaritromisin duyarlı H.pylori.....	63
Resim 2: Amoksisilin duyarlı H.pylori	63
Resim 3: Amoksisilin duyarlı H.pylori	64
Resim 4: Levofloksasin duyarlı H.pylori.....	64
Resim 5: Levofloksasin duyarlı H.pylori.....	65
Resim 6: Levofloksasin duyarlı H.pylori.....	65
Resim 7: Levofloksasin duyarlı H.pylori.....	66
Resim 8: Levofloksasin dirençli H.pylori	66

KISALTMALAR

MALT:	Mucosa associated lenfoid tissue
İM:	İntestinal metaplazi
EHPGS:	European Helicobacter pylori study group
PPI:	Proton pompa inhibitörü
GÖRH:	Gastroözofageal reflü hastalığı
NSAİ:	Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar
DEA:	Demir eksikliği anemisi
ITP:	İdiyopatik trombositopenik anemi
HSP:	Isı şok proteini
Nox:	NADPH oksidaz
O ₂ ⁻ :	Süperoksid radikalleri
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksid
SOD:	Süperoksid dismutaz
·OH:	Hidroksil radikalleri
Fe:	Demir
MPO:	Miyeloperoksidaz
Cl ⁻ :	Klorür
OCl ⁻ :	Hipoklor anyonu
NH ₂ Cl:	Monokloramin anyonu
8-OHdG:	8-hidroksi-2-deoksiguanozin
PNL:	Poliformonüveli lökosit
PU:	Peptik Ülser
GU:	Gastrik Ülser
CLO:	Camlyobacter like organism
HÜT:	Hızlı üreaz test
HPL:	Histopatolojik olarak H.pylori varlığı
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
FISH:	Floresan İn Situ Hibridizasyon
ÜNT:	Üre nefes testi
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Amox:	Amoksisilin
CLA:	Klaritromisin
Levo:	Levofloksasin
CLSI:	The Clinical and the Laboratory Institute

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül İ Hastalıklarında Araştırma görevlisi olarak göreve ve eğitimime başladığım günden beri desteğini esirgemeyen, tecrübelerinden çok Őey öğrendiğim, sayın hocam Prof.Dr.İlkay ŞİMŞEK'e teşekkür ediyorum.

Gerek eğitimime, gerekse de tezime olan büyük katkılarından dolayı Prof.Dr.Hale AKPINAR ve Doç.Dr.Müjde SOYTÜRK başta olmak üzere tüm hocalarıma ve uzmanlarıma saygılarımı sunuyor, teşekkür ediyorum.

Tezimin hazırlık ve sürdürülmesi sırasında, değerli zamanlarını, ilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaŐan Prof.Dr.zlem YILMAZ'a, Doç.Dr.Hülya ELLİDOKUZ'a, Uzm. Bil. Ebru GÜRBÜZ DEMİRAY'a çok teşekkür ediyorum. Sabırları ve iyi niyetleri için sayın Mustafa YARICI'ya, literatürdeki verilere ulaŐmama yardımcı olan Uzm.Abdullah Murat METE'ye teşekkür ederim. Tezimin tüm aŐamalarında yanımda olan endsokopi nitesi çalıŐanları başta olmak üzere, beraber çalıŐtığım asistan arkadaşlarıma, hemŐire ve personel arkadaşlarıma tezime olan katkıları nedeniyle teşekkür ediyorum.

Eğitim süresi boyunca birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum başta Dr.Pınar TOSUN TAŐAR, Dr.zlem YÜCE ÖZDEMİR olmak üzere tüm asistan, hemŐire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. İzmir'de kaldığım süre boyunca sevgi ve yardımlarını esirgemeyen Obelya BABACAN'a, Nesrin KÖROĞLU'na çok teşekkür ediyorum.

Hayatıma girdiği günden beri sevgisi ve her türlü desteği ile hep yanımda olan biricik eŐim Umut Bülent GÖKÇEKUYU'ya bir kez daha teşekkür ederim. Mürvet GÖKÇEKUYU ve Mehmet GÖKÇEKUYU'ya yanımda oldukları için teşekkür ediyorum. Uzaktaki değerli kuzenim YeŐim İĞCİ'ye sevgilerimi iletiyorum.

Beni bugünlere getiren, kendilerinden çok Őey öğrendiğim, varlıklarıyla gurur duyduğum canım annem Süreyya GNDİKEN ve canım babam Őahin GNDİKEN'e, ağabeyim Erdem GNDİKEN'e bir kez de buradan teşekkür etmek istiyorum.

ÖZET

HELICOBACTER PYLORI ERADİKASYONUNDA İLK SIRA TEDAVİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERİN DİRENÇ DURUMLARI

Dr. Bilge Müge Gökçekuyu
Dokuz Eylül Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnciraltı-İZMİR
[e-mail:bilgemgondiken@gmail.com](mailto:bilgemgondiken@gmail.com)

GİRİŞ VE AMAÇ: Ülkemizde klaritromisin direncinin yıllar içinde belirgin olarak arttığı, bunun sonucunda klasik 3'lü tedavi protokolünün etkinliğinin azaldığı ve *H.pylori* için eradikasyon başarısının % 60'ların altına dek indiği bilinmektedir. Bu nedenle yerine alternatif olarak önerilen levofloksasinin direnç ve tedavideki etkinliğini araştırmak için bu çalışmayı planladık.

HASTALAR VE YÖNTEM: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Temmuz 2010 - Şubat 2011 arasında 116 hastadan endoskopi sırasında kültür için örnekler alındı. 52 hastadan üreme elde edildi, amoksisilin, klaritromisin, levofloksasin ve için E-test metoduyla duyarlılık testleri çalışıldı. Çalışmamızda, amoksisilin klaritromisin ve levofloksasin için kullanılan MIC değerleri sırasıyla $>0.5 \mu\text{g/ml}$, $\geq 1 \mu\text{g/ml}$, $>1 \mu\text{g/ml}$ 'dir.

BULGULAR: 116 hasta içinde 52 hastada kültür üremesi gerçekleşti. Bu 52 hastanın amoksisilin, klaritromisin ve levofloksasin için E-test ile saptanmış olan direnç oranları sırasıyla % 15.4, % 26.9 ve % 25.5, olarak saptandı.

SONUÇ: Bu çalışmada amoksisilin direnci % 15.4 olarak bulundu (2 sınırdaki duyarlılıktaki örnek dirençli kabul edilmediğinde amoksisilin direnci % 11.5 olarak belirtilmelidir). Bu çalışmada saptanan amoksisilin direnci dünya genelinde bildirilen % 0-3'lük oranının çok üzerinde bulundu. Klaritromisin için saptadığımız % 26.9 direnç oranı, EHPSG'un belirlediği, klaritromisinli tedavi için belirlenen sınır

direnç değeri olan % 20'nin üzerindedir. Hem amoksisilin hem de klaritromisin için gösterilen yüksek direnç oranları klasik 3'l tedavi ile neden yeterince başarı sağlayamadığımızı açıklayabilir. Bu çalışmada levofloksasin direnci % 25.5 olarak saptanmıştır. Sonuçta, levofloksasin içeren bir rejim ile de yüksek eradikasyon başarısı sağlanmayabilir. *H.pylori* için birinci basamak tedavi için başka rejimlerin araştırılması önerilir. Bizim çalışmamıza göre, levofloksasin içeren bir rejimin Türkiye için ideal bir alternatif tedavi olmadığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Türkiye, *H.pylori*, levofloksasin, amoksisilin, klaritromisin direnci

SUMMARY

RESISTANCE TO ANTIBIOTICS USED IN THE FIRST-LINE TREATMENT FOR H.PYLORI ERADICATION

Dr. Bilge Müge Gökçekuyu
Dokuz Eylul University Faculty of Medicine
Department of Internal Medicine
İnciraltı-İZMİR
[e-mail: bilgemgondiken@gmail.com](mailto:bilgemgondiken@gmail.com)

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: It is well known that the clarithromycin resistance has been increasing in Turkey, consequently the effect of the classical treatment protocol (triple therapy) has decreased and the success of *H.Pylori* eradication with this treatment has dropped down under 60 %. Therefore, we have planned a research study aiming to investigate the resistance to levofloxacin, which has been suggested as an alternative to the classical treatment protocol, and its effectiveness in treatment.

PATIENTS AND METHODS: In Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, biopsy samples (for culture studies) were taken from 116 patients during endoscopy between June 2010 and February 2011. Rapid Urease Tests were performed on the biopsy samples obtained from 52 patients. Sensitivity tests for amoxicillin, clarithromycin and levofloxacin were conducted with the E-test method. In our studies, the MIC values used for amoxicillin, clarithromycin, and levofloxacin were $>0.5 \mu\text{g/ml}$, $\geq 1 \mu\text{g/ml}$, and $>1 \mu\text{g/ml}$, respectively.

RESULTS: Cultures were grown from biopsy samples taken from 52 (out of 116) patients. Amoxicillin, levofloxacin and clarithromycin resistances, determined with the E-test method, were found to be 15.4 %, 26.9 % and 25.5 % respectively.

CONCLUSION: In this study, amoxicillin resistance was found to be 15.4 %. (If the two samples with intermediate sensitivity are not considered to be “resistant”,

amoxicillin resistance would be 11.5 %.) This resistance prevalence rate is much higher than the worldwide resistance prevalence of 0-3 %. Clarithromycin resistance was found to be 26.9 %, which is higher than the resistance upper limit of 20 %, determined by EHPHG for clarithromycin treatment. Significantly high amoxicillin and clarithromycin resistance prevalence rates determined in our studies can explain why the success rate of treatment with the classical triple therapy is not satisfactory. In this study, levofloxacin resistance was found to be 25.5 %. Hence, high success rates may not be possible with *H.Pylori* eradication treatment regimens with levofloxacin, and other regimens for *H. Pylori* (first step) treatment should be investigated. Based on our results, we can conclude that a regimen with levofloxacin is not an ideal treatment for patients with *H.Pylori* in Turkey.

KEYWORDS: Turkey, H.pylori, levofloxacin, amoxicillin, clarithromycin resistance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Helicobacter pylori (*H.pylori*) dünyadaki en yaygın infeksiyon etkenlerinden biridir. Günümüzde, *H.pylori*'nin duodenal ve gastrik ülserin yanı sıra MALT (mucosa associated lenfoid tissue) lenfoma ve mide kanseri ile ilişkisine dair kuşku kalmamıştır. Temmuz 1994'te "International Agency for Research on Cancer Group of the World Health Organization" tarafından Grup1 (kesin) insan karsinojeni olarak tanımlanmıştır (1). *H.pylori*'nin; aktif gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM), displazi ve sonuçta mide adenokanserine neden olabilecek mukozal patolojilere yol açtığı bilinmektedir.

Gram negatif, spiral yapıdaki bu bakteri mide mukozasının iç kısmında mukus tabakasının içerisinde koloniler yapan, bazen de adezinler aracılığı ile endotel içerisine endositoz ile girebilen bu bakteri 1982'te Warren ve Marshall tarafından laboratuvar şartlarında üretilebilmiş ve tanımlanmıştır. *H.pylori*'nin keşfi ile peptik ülser ve ilişkili hastalıkların doğal seyri büyük oranda değişmiştir. Bu spiral özellikteki mide içerisindeki bakterinin izolasyonu ile "midenin steril bir ortam" olduğu dogması yıkılmıştır. Farklı ülke ve toplumlardaki infeksiyonun prevalansı ve tekrardan infeksiyon oranlarında farklılıklar olsa da sıklıkla toplumların büyük kısmını etkilediğini biliyoruz. Ülkemizde bu oranın pek çok çalışma göz önüne alındığında % 80'in üzerinde olduğu söylenebilir. 2003 yılında yapılan TURHEP çalışmasına göre Türkiye genelindeki prevalansı % 82.5 olarak saptanmıştır. *H.pylori*'nin kronik gastrit, peptik ülser hastalığı, düşük dereceli gastrit mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT), kardiya dışı gastrik adenokarsinoma gibi gastroduodenal hastalıklar ile ilişkisi kesin olarak kanıtlamıştır. Ayrıca, gastrointestinal sistem dışı bazı hastalık, durumlarla da *H.pylori*'nin ilişkili olabileceğine dair bazı epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (2,3,4,5,6).

H.pylori'nin mutlaka eradike edilmesi gereken durumlar Avrupa Helicobacter Çalışma Grubu (EHPSG)'nun 2005 yılı uzlaşısı raporunda belirtilmiştir (7). Aktif olan ya da olmayan peptik ülser, MALT lenfoma, atrofik gastrit, gastrit kanser rezeksiyonu sonrası durumlarda, ailesinde 1. dereceden akrabalarında gastrit kanser olanlarda ve son olarak hekimi tarafından ayrıntılı bilgilendirildikten sonra hastanın isteği doğrultusunda, *H.pylori*'nin pozitif olarak saptanan kişilere

eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir.

EHPG'nin 2005 yılı uzlaşısı raporunda ayrıca tartışılan pek çok konuda açık öneriler sunulmaktadır. *H.pylori* ile enfekte araştırılmamış ülserler (non-ulcer) dispepside de eradikasyon önerilmektedir (1a,A). Araştırılmamış dispepside "test et ve tedavi et" yaklaşımı benimsenmektedir (1a,A). *H.pylori* eradikasyonun gastroözofageal reflüye (GÖRH) neden olmadığı kabul edilmektedir (1b, A). Reflü hastalarında rutin olarak *H.pylori* için test önerilmemektedir (1b, A). Ancak uzun süre proton pompa inhibitörü (PPI) kullanacağı ön görülen hastalar için *H.pylori* eradikasyonun faydalı olacağı ifade edilmiştir (2b, B). PPI'lar ile derin asit baskılanması sağlandığında özellikle korpus baskın gastriti olan bireylerde gastrik bezlerdeki hasarlanmanın artabileceği, atrofik gastrit ve potansiyel olarak gastrik kansere neden olabileceği nedeniyle reflü özofajiti tanısıyla uzun dönem PPI alacağı düşünülen hastalar için inflamasyonu gerilemek amacıyla öncesinde *H.pylori* için eradikasyon verilmesi faydalı olacaktır (8). Çalışmalara göre Asya toplumlarındaki GÖRH ile *H.pylori* prevalansı arasında negatif bir ilişki olduğu söylenebilirse de bu ilişkinin doğası açıklanamamıştır (2b, B). Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ile gelişen peptik ülser tedavisi sonrasında, yeni ülser gelişimi ve/veya kanama profilaksisi açısından PPI ile idame tedavi *H.pylori* eradikasyonuna üstündür. Kronik olarak NSAİ kullanıcılarında *H.pylori* eradikasyonun bir değeri, faydası vardır ancak NSAİ'ye bağlı kanamayı önleyebilme için yeterli bir önlem değildir. Naive NSAİ kullanıcılarında *H.pylori* eradikasyonu peptik ülser ve/veya kanamayı önleyebilir (1b,A).

Gastrointestinal sistem dışı hastalıklardan demir eksikliği anemisi (DEA) ve idiopatik trombositopenik purpura (ITP) ile ilişkisi olabileceği kanıtlanmıştır. Bazı çalışmalar *H.pylori* infeksiyonunun DEA ve ITP'ye neden olabileceğini öne sürmektedir. DEA ile ilişkisine dair olası patolojik mekanizmalar; kronik eroziv gastrite bağlı kronik kan kaybı, kronik gastrite bağlı azalmış demir emilimi (hipoklorhidriya, aklorhidriya) ve demir bakteri tarafından kullanımıdır (9). Yine bazı çalışmalar ITP'li hastalardaki *H.pylori* prevalansının kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu, eradikasyon tedavisi ile trombosit yanıtının olumlu yönde etkilendiğini göstermiştir (10,11,12,13).

Toplumlardaki farklar, hastaların özellikleri birlikte değerlendirildiğinde tedaviye karar verildikten sonra, hangi tedavi/tedavilerin verileceği de önceki

çalışmaların ışığında, uluslararası platformda belirlenmiştir. *H.pylori* eradikasyonunda bugün için yaygın olarak kullanılan ve önerilen birinci basamak tedavi protokolü; proton pompa inhibitörleri (PPI), klaritromisin, amoksisilin/metronidazol'den oluşmaktadır. Penisilin alerjisi durumunda amoksisilin yerine metronidazol tercih edilir. Bu tedavinin süresi en kısa 10 gün olarak belirlenmiştir. Ancak ülkemizde klaritromisin direncinin yıllar içinde belirgin olarak arttığı, bunun sonucunda klasik 3'lü tedavi protokolünün etkinliğinin azaldığı ve eradikasyon başarısının % 60'ların altına dek indiği bilinmektedir. Ülkemizde 2000-2005 yılları arasında yapılan bir diğer önemli çalışmada ülkemizdeki eradikasyon oranları % 79, % 83, % 81, % 81, % 75, % 61, % 65, % 65, % 55 ve % 61 olarak saptanmıştır (14). Farklı coğrafi bölge ve ülkeler arasında farklılıklar olsa da dünyada genel olarak istenilen eradikasyon başarı oranları sağlanamamaktadır. Oysa EHPSG'nin 2005-III uzlaşısı raporuna göre bir bölgede uygulanan eradikasyon tedavisi ile eradikasyon oranı % 80'in üzerinde olmalıdır. Eradikasyon başarısının önündeki en büyük engel günümüzde antibiyotik direnci olarak kabul edilmektedir. Yine ileri yaş, hastanın tedaviye uyumsuzluğu, sigara kullanımı gibi faktörlerin eradikasyon başarısı üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir.

Başta klaritromisin ve metronidazole karşı olmak üzere farklı bölgelerde, ülkelerde kullanılan antibiyotikler için farklı direnç profilleri mevcuttur. Bir bölgede klaritromisin direnci % 20'nin üzerinde ise eradikasyon tedavisinde klaritromisinin kullanılmaması önerilmektedir. Bu durum, infeksiyonun yaygınlığı ve sebep olduğu hastalıklar göz önüne alındığında ciddi bir toplum sağlığı problemi ile karşı karşıya kalındığı anlamına gelmektedir. Şubat 1994'te "National Institutes of Health", *H.pylori* ile enfekte hastaların rutin olarak antibiyotikle tedavi edilmesi kararını almıştır. *H.pylori*'nin eradike edilmesi ile peptik ülserin etkin şekilde tedavisinin sağlandığı ve tekrar infeksiyonun engellendiği bildirilmiştir. Diğer mikroorganizmalarda olduğu gibi *H.pylori*'de de antibiyotiklere karşı gelişen direnç tedavi sorunlarına yol açmaktadır (1,15,16). Bu durumda infeksiyonun yaygınlığı ve sebep olduğu hastalıklar göz önüne alındığında ciddi bir toplum sağlığı problemi ile karşı karşıya kalındığı görülmektedir.

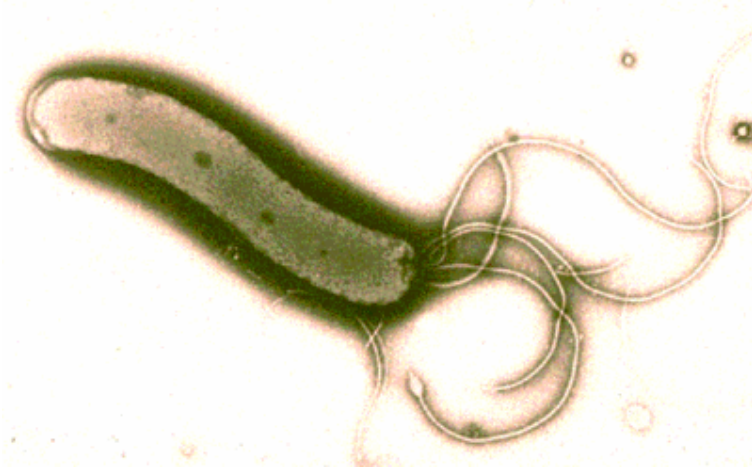
1.2 Amaç

Bu bilgiler ışığında ülkemizde *H. pylori* eradikasyonunda kullanılabilir, daha yüksek eradikasyon başarısı sağlayan, yan etki profili kabul edilebilir, kullanımı kolay bir birinci basamak tedavi arayışı gündeme gelmektedir. Bu özellikleri taşıyan, kullanımı kolay, düşük yan etki profili olan ve güçlü anti *H.pylori* aktivitesi taşıyan, birinci basamak tedavisi için levofloksasin ve onu içeren rejimler önerilmektedir. Bu nedenle, bu antibiyotiği içeren bir tedavi rejimle daha etkin sonuçların alınabileceği bazı otorler tarafından iddia edilmektedir. Ancak ülkemizde levofloksasin içeren eradikasyon tedavisi ve özellikle dirence yönelik çalışma yok denilecek kadar azdır. Bu çalışma ile ülkemizde yakında kullanıma girecek olan amoksisilin, klaritromisin ve levofloksasin içeren tedaviye yönelik primer direnç oranlarını E-test (epsilometre testi) yöntemiyle saptayıp, gelecekteki tedavi etkinliğini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 *H.pylori*'nin yapısal özellikleri ve patogenezi

H.pylori Gram negatif, hareketli, spiral yapıda, bazen kokkoid formda, mikroaerofilik yapıda 2.5-5 mikrometre uzunluğunda, 0.1-0.5 mikrometre genişliğindedir. İdeal olarak 37°C, % 98 nemli ve % 5-15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda ortalama 4-7 günde yavaş ürer. Sahip olduğu iki-yedi flagella ile vizköz ortamlarda hareket etme özelliğine sahiptir.

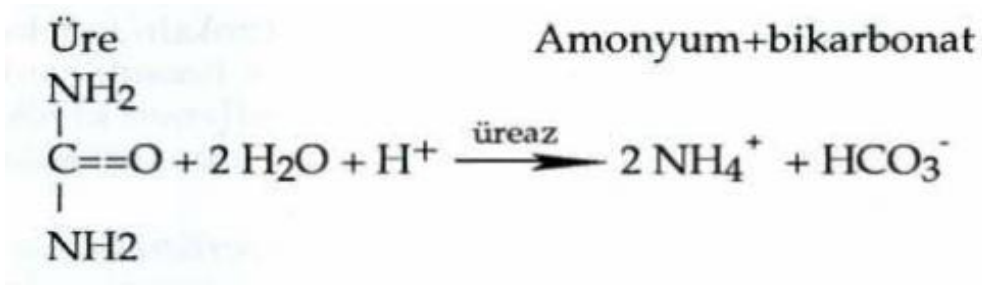


Şekil 1: Helicobacter pylori

Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitifdir. Diğer bakterilerin yaşamasına olanak vermeyen asidik ortamda bile yaşamını sürdürebilir. Sadece mide epiteline yerleşebilir. Mide antrumu normalde en sık yerleştiği yerdir (17). Mide içerisinde salgıladığı üreaz enzimi ile mide asidini etkileyerek kendi çevresinde alkalin bir amonyak bulutu oluşturup yaşamasını sürdürür. Mide epiteline ulaşan bakteri burada özel adezyon faktörlerinin etkisiyle ve opedestal denen uzantıların yardımıyla mukozaya yapışır. Bakterinin intestinal mukozaya yapışması, o bölgedeki adeziv elemanların farklı olması nedeniyle mümkün değildir (18). Üreaz sonucu ortaya çıkan amonyak, mide epitelinde sitokin olarak vakuolizasyon yapar ve tahribata neden olur. Olasılıkla, bu yolla, gastrit asidin bakteri üzerinde yarattığı stresin azaltılması sağlanmış olur. Üreaz ile oluşturulan bileşikler direkt hücresel hasara yol açabilirler. Üreazın kendisi de antijenik olduğundan konakçı bağışıklık sistemi uyarılır ve bu yolla inflamatuvar hücreler ile hasara neden olur. Fosfolipaz A2 ile

lesitinin lizolesitine dönüşümü hücre hasarına neden olurken lipoliz ile mukusun yapısı da bozulabilir. Katalaz, antioksidan olup mikroorganizmayı nötrofillerin salgıladığı toksik oksijen metabolitlerine karşı korur. Sahip olduğu P-tipi ATPase NH_4/H^+ değişimini katalizler. Bu aktivite ile aşırı alkalinizasyon önlenmiş olur. Eksprese ettiği iki HSP (A,B) yüksek antijenik olup infeksiyon patogenezindeki rolleri net değildir. HSP-B bir adezini olabilir.

Sonuç olarak, *H.pylori* invaziv bir mikroorganizma olmamasına rağmen immun ve inflamatuvar cevabı güçlü bir şekilde uyarır.



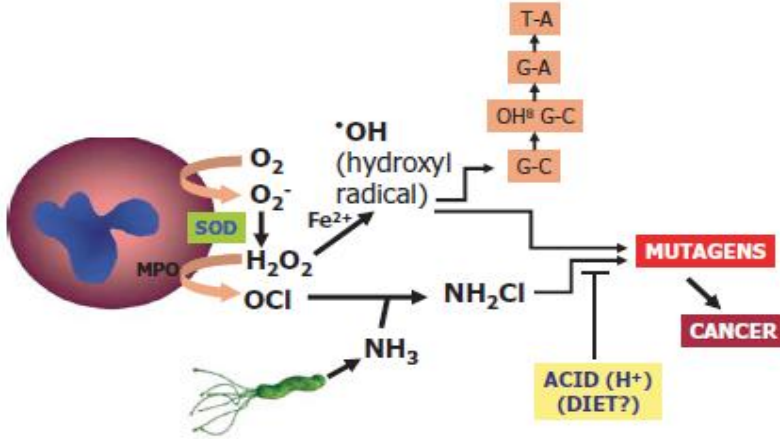
Şekil 2: Ürenin *H.pylori*'nin ürez enzimi ile hidrolize olması

H.pylori'nin iki temel tipi vardır. Tip1 (ülserojenik tip) CagA ve VacA toksinlerini içerir; akut ve kronik gastrit, ülser ve kansere neden olabilmektedir. Tip2 (non-ülserojenik tip) bu sitokinleri içermez ve daha az virulandır.

En çok araştırılan toksinler cag pathogenity island (cag PAI) olarak adlandırılan bir DNA parçasından köken almaktadırlar. Cag PAI'nin varlığı sıklıkla vakuolizasyon yapan VacA'nin s1m1 alt tipi ile ilişkilendirilmiştir. CagA toksini gibi bakteriyal makromoleküllerin konak hücrelerine verilmesine yarayan bir tip IV sekresyon aparatının çalışmasını sağlayan bir ATPase olan CagE proteini gibi proteinler cag PAI bölgesi içerisinde kodlanır. *H.pylori*'deki cag PAI insanlardaki gastritin patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle cag PAI'yi taşıyan *H.pylori*'nin, gastrit mukozal örneklerde artmış kemokin salınımı ve daha güçlü enflamasyonun olduğu gösterilmiştir (19). CagA, epitelyum hücrelerinin içerisinde tip IV sekretuar sistem yoluyla enjekte edilir. CagA transkripsiyonu düşük pH'da artmıştır (20). VacA epitelyum hücrelerinde in vitro koşullarda vakuolizasyona neden olabilen, gözenek oluşturan bir proteindir. Retrospektif ana-

lizler sonucunda mide kanseri hastalarının örnekleri incelendiğinde CagA⁺ /VagA⁺ pozitif genotip ile ilişki olduğu saptanmıştır (21). Daha ileri çalışmalarda hem kanser hem de peptik ülserin özellikle CagA/VagA s1m1 genotipi ile kurulan ilişki, VacA s2m2 polimorfizmi gösteren suşlarda nadiren gösterilmiştir. CagA geni tek başına hareket etmez. CagA geninin hücre içine sunumu komşu gen kümeleri tarafından kodlanan sekresyon sistemine bağlıymış gibi görünmektedir. CagA proteini hücre sitoplazmasına verildikten sonra epitel hücrelerinde bir takım morfolojik değişiklikler izlenir.

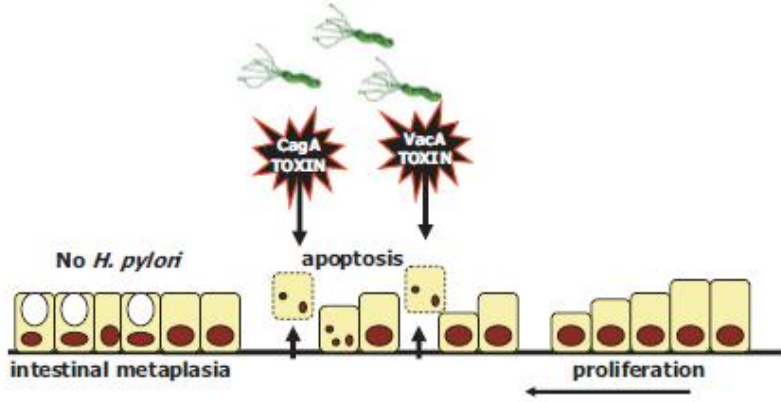
H.pylori, nötrofiller için kemotaktik aktivite sergilemektedir. Aktive nötrofillerden salınan serbest radikaller *H.pylori* kaynaklı gastrit mukozal hasar için önemli potansiyel faktörlerden birisidir. Gastrit mukozanın nötrofillerce infiltrasyonu *H.pylori* ilişkili gastritin başlangıç lezyonunu oluşturur. Nötrofil aktivasyonuna yanıt olarak nötrofil hücre zarında NADPH oksidaz (Nox) aktive olur. Böylece hücrelerin içindeki ve dışındaki oksijen moleküllerine NADPH'tan gelen elektronlar transfer edilirler. Oksijen molekülleri elektron aldıklarında süperoksit radikallerine (O_2^-) dönüşürler. Spontan dismutasyonla hızlıca hidrojen peroksit (H_2O_2)'e ya da enzimatik olarak süperoksit dismutaza (SOD) ve demir (Fe) içeren ortamda non-enzimatik yolla da oluşabilecek olan hidroksil radikallerine ($^{\cdot}OH$) dönüşüm olur. Nötrofiller içerisindeki miyeloperoksitazın (MPO) kendisi de klorür (Cl^-) varlığında H_2O_2 'den hipoklor anyonu (OCl^-) oluşumu yoluyla potansiyel olarak oksidan hasar üretimine neden olur. Bu OCl^- , üreaz yolu ile elde edilen amonyak ile beraber, birleşerek sitotoksik oksidan bir madde olan monokloramine (NH_2Cl)'e dönüşür (22). NH_2Cl , hücre içi elemanları okside etmek için serbestçe biyolojik membranlardan geçebilecek lipofilik özelliğe sahiptir. Reaktif oksijen ürünlerince DNA üzerinde en sık gözlenen lezyon 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG)'dir (23). Sonuçta guanin üzerine oksijen radikallerinden kaynaklanan bir saldırı olur. CagA negatif/*H.pylori* negatif hastalarla karşılaştırıldığında, CagA pozitif/*H.pylori* pozitif olan hastalarda 8-OHdG düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. CagA pozitif hastalar genel olarak daha yüksek oksidatif DNA hasarına maruz kalırlar ve daha genç yaşlarda multifokal atrofi görülür (24).



Şekil 3: *H.pylori* ilişkili gastrik oksidatif hasar: monokloramin yolağı. MPO, myeloperoksidaz; SOD, süperoksit dismutaz.

Mukozaya ulaştıktan ve lektinler aracılığı ile bağlanmadan sonra *H.pylori*, gastrik mukozada toksinlerini salar. Daha sonra hücrelerde morfolojik değişiklikler gözlenir, bazılarında taşınma, kopma gelişirken bazen de apoptozis gelişir. İyileşme süreci, daha sağlıklı komşu hücrelerin proliferasyonu ile olur. Gastrit epitelyum hücrelerindeki turn-over, apoptozis ve proliferasyon arasındaki denge ile sağlanır. Gastrit mukozal bütünlük ve denge için bu gereklidir. Bazı hücreler intestinal metaplazi olarak adlandırılan intestinal dokuya differansiye olurlar. Bu dönüşüm belki de organizmanın kendisini *H.pylori*'den korumak ya da inflamasyon açısından sessiz bölgeler oluşturmak amacıyla yapıyor olabilir. Ancak metaplazinin yaygın olması durumunda asit sekresyonunda azalma gelişir ki bu durumda diğer kommensal bakteriler mideye yerleşebilir ve daha da kötüsü kanser gelişebilir. Proliferasyon olayının kendisi tek başına kanserojen değildir ancak NH₂Cl gibi mutajenlerin varlığında karsinojen olabilir.

Yakın zamanlarda yapılan bazı çalışmalara göre, bir tümör baskılayıcı gen olarak bilinen, pek çok dokuda bulunabilen RUNX3 isimli tümör supresör transkripsiyon faktörünün inaktive edilmesine CagA pozitif *H.pylori*'nin neden olduğu gösterilmiş. Sonuçta gastrik karsinogenezis için bu durum pek çok çalışmada ilişkili bulunmuş (25,26,27,28,29).



H. Suzuki et al.: Consensus for *H. pylori* infection in Japan

Şekil 4: Mukozaya ulaştıktan ve lektinler aracılığı ile bağlanmadan sonra *H.pylori*, gastrik mukozada toksinlerini salar. Daha sonra hücrelerde morfolojik değişiklikler gözlenir, bazılarında taşınma, kopma gelişirken bazen de apoptozis gelişir. İyileşme süreci, daha sağlıklı komşu hücrelerin proliferasyonu ile olur. Gastrit epitelyum hücrelerindeki turn-over apoptozis ve proliferasyon arasındaki denge ile sağlanır. Gastrit mukozal bütünlük ve denge için bu gereklidir. Bazı hücreler intestinal metaplazi olarak adlandırılan intestinal dokuya differansiye olurlar. Gastrit mukozası *H.pylori* tarafından kolonize edilmiş gorillerde, bakterial inokülasyonun erken fazında 2-4 hafta süren geçici apoptozis süreci izlenir. Daha sonra 16-20 hafta kadar sürecek hücre proliferasyonunda artış izlenir (21).

2.2 Bulaş ve epidemiyoloji

2003 yılında ülkemizde, *H.pylori* prevalansı, 5549 kişi üzerinde C¹³ Üre nefes testi kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışma (TURHEP-2003) ülke genelinde yapılan en kapsamlı prevalans çalışmasıdır. Buna göre *H.pylori* prevalansı Türkiye genelinde % 82.5 olarak saptanmıştır.

H.pylori'nin en önemli rezervuarı insandır. Aynı aile bireylerinde benzer suşlara rastlanılabilir. İnsandan insana bulaş esas iken, bunun fekal-oral ya da oral-oral yolla olup olmadığı net değildir. Su kaynaklarında *H.pylori* DNA'sının görülmesi, kontamine suların gelişmekte olan ülkelerde insan kolonizasyonuna yol açabileceğini düşündürmektedir. Özellikle kalabalık ev ortamı koşullarında; kusma, tükürük, dışkı ile direkt bulaş ön görülen bulaş yoludur (30). Daha zenginliğin,

bolluğun olduğu toplumlarda yaşam boyu infeksiyon riski % 10'lara gerilerken, ekonominin, koşulların kötü olduğu toplumlarda % 80-90'lara ulaşmaktadır (31,32,33). Enfekte bireylerin çoğu asemptomatik seyrederken % 10-15 vakada gastroduodenal ülserasyon gelişir. Gastrik kanserin insidansı daha azdır, % 1-5 arasındadır. Gastrik MALT lenfoma gelişim riski daha da düşüktür (34,35,36,37).

2.3 Tarihçe

Hayvan ve insanlardaki gastrik spiral yapıdaki bakteriler, 100 yıldan fazla bir süredir bilinmekteydi. Hayvanlarda spiral bakteriler ilk kez Rappin tarafından 1881'de ve Bizzozero tarafından 1893'te yayınlandı (39,40). 1896'da Salomon kedi, köpek ve sıçanların midesinde spiral bakterileri tespit etti ve farelerden geçmiş olabileceğini belirtti (39,41). 1899'da, Jaworski insanlardan aldığı gastrik yıkama suyunun çökeltisinde spiral mikroorganizmaları tanımladı. Ancak bu buluşu sadece Polonya'da yayımlandığı için fazla dikkat çekmedi (39). 20. yüzyılın başlarında 1906'da Balfour maymun ve köpeklerin gastrik ülser örneklerinde, Krienitz gastrik kanserli bir hastanın gastrik örneklerinde spiral şekilli mikroorganizmaları tanımladı (42). Luck ve Seth midedeki üreaz aktivitesini tanımladılar ve antibiyotik tedavisi ile kaybolduğunu bildirdiler, ancak gastrik mikroorganizmalar ile ilişkisi 1984'e kadar kurulamadı. 1938 yılında Doenges, otopsi örneklerinin % 43'ünün midesinde spiral mikroorganizmaları saptadı. Örnekler ölüm sonrası toplanmış ve bulaş riski nedeniyle bu bulgular şüpheyle karşılandı (40,41,43). İki yıl sonra mide ülserli ve kanserli hastaların cerrahi örneklerinde de spiroket tespit edildi. Bu son çalışma, mikroorganizmanın bir ölüm sonrası bulaş olmadığını ve gastrik bir patojen olduğunu destekledi (30). 1910 yılında Schwartz'ın "no acid no ulcer" kavramı kabul edildi (41). 1940 yılında Freedburg ve Barron midede kıvrımlı mikroorganizmalar olduğunu bildirdi. Fitzgerald ve Murphy, 1950 yılında peptik ülser hastalığı ile mukoza yüzeyindeki üreaz aktivitesi arasında ilişki olduğunu gösterdi (43). 1954'te Palmer, insan mide biyopsi örneklerinde yaptığı incelemede bakteriye rastlamadığından gastrik ortamdaki tüm bakterilerin bulaş olduğunu bildirdi. Salgılanan asit nedeniyle mide lümeninin steril olduğu, mukozal lezyonlara gastrik asiditenin sebep olduğu düşünüldü. Bu çalışmadan sonra bu yolda yapılan çalışmalara ne yazık ki bir süre ara verildiğini söylenebilir. Liebre ve Le Fevre 1959 yılında tetrasiklin tedavisinden

sonra midede üreaz aktivitesinin kaybolduğunu ve bu enzimin bakteri kaynaklı olabileceğini bildirdiler. 1968 yılında Delluva germ-free hayvanlarda midede üreaz bulunmadığını ve bu enzimin bakteri kaynaklı olduğunu saptadı (43). 1975'de Steer ve Colin-Jones, gastrik mukozada mukus salgılayan hücrelerle ilişkili, en az bir flagellası bulunan spiral bakterileri tanımladılar Bu bakterilere yanıt olarak da polimorfonükleer lökositlerin (PNL) gastrik mukozaya göç ettiklerini öne sürdü. Üst GİS endoskopik biyopsi örnekleri kültüre alındı. Ancak kültürde spiral bakteriler değil, sadece *Pseudomonas aeruginosa* üretildi. Dört yıl sonra Fung ve arkadaşları kronik gastritli hastaların gastrik mukozalarında histolojik ve yapısal olarak bakteriyi gösterdiler. Ancak mukozal lezyonlarla ilişkisi saptanamadı (41,43). J. Robin Warren ise *Campylobacter jejuni*'ye benzeyen spiral bakterinin mide hastalıklarıyla ilişkisini ve midenin steril olmadığını bildirdi. Robin Warren ve Barry Marshall biyopsi örneklerini *Campylobacter* ve non-selektif besiyerinde kırk sekiz saat inkube ettiler. Fakat üreme saptanmadı. 1982'de beş günlük tatilden döndüklerinde *Campylobacter*'e benzer bakterilerin ürediğini gördüler. Morfolojik olarak *Campylobacter*'e benzediğinden "*Campylobacter like organism (CLO)*" adı verildi. 1984'de Warren ve Marshall *Campylobacter pyloridis* olarak isimlendirdi (41,44,45). 1986'da masif üreaz salgıladığı kanıtlandı (44). 1987'de *Campylobacter pylori* adını aldı (44). 1989'da Goodwin ve arkadaşları bakterinin *Campylobacter* ailesine ait olmadığını gösterdiler ve *Helicobacter pylori* adını verdiler (12,14). 1994'de "National Institutes of Health" *H.pylori*'nin peptik ülserin birincil nedeni olduğunu; "International Agency for Cancer Research" de sınıf I karsinojen olduğunu bildirdi (1,46,47). 2005'de Warren ve Marshall *Helicobacter pylori* bakterisini ve onun peptik ülser ve gastritteki rolünü gösterdikleri için Nobel tıp ödülünü almaya hak kazandılar.

2.4 H.pylori ilişkili hastalıklar

H.pylori'nin sebep olduğu klinik patolojileri gastrointestinal sistem hastalıkları gastrointestinal sistem dışı hastalıklar olarak iki ana başlığa ayırmak mümkündür.

A) Gastrointestinal sistem ile ilişkili hastalıklar

H.pylori insanlarda gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak asemptomatik taşıyıcılıktan ülsersiz dispepsiye, aktif kronik gastrit ve kronik gastritten, atrofik gastrite, peptik ülserden MALT lenfoma ve gastrik karsinomaya kadar değişen spektrumda gastroduodenal patolojilerden sorumlu bulunmuştur. Ayrıca, fundusdaki lokalizasyonları ile mide-özefagus reflü ve üst gastrointestinal sistem karsinomaları ile de ilişkisi gösterilmiştir (48).

1. Akut enfeksiyon

Akut *H. pylori* enfeksiyonu gastrointestinal huzursuzluk, mide bulantısı, üst kadranda ağrı, karında şişkinlik, nadiren de kusma, ateşe sebep olabilir (43,47,49,50). Belirtiler 3 ile 14 gün arasında kaybolur. Genellikle bir haftadan az sürer. Besin zehirlenmesi ile karışabilir. Özellikle çocuklarda diyare de bulunabilir (49,50).

2. Kronik aktif gastrit

H.pylori ile enfekte bireylerde hayat boyu devam eden ve genellikle asemptomatik seyreden kronik yüzeyel aktif bir gastrit oluşmaktadır. *H.pylori* ile enfekte kişilerin yaklaşık % 20'sinde klinik bir hastalık gelişmektedir. Kronik gastrit, mide kanserinin gelişiminde en iyi bilinen risk faktörüdür (43). Antral gastritte, duodenum ülseri gelişimi daha sık görülürken, korpus gastritinde mide ülseri, mukozal atrofi ve intestinal metaplazi gelişme ihtimali daha yüksektir (39,43).

Sydney Klasifikasyon Sistemi (1990) ile gastrit etyopatogenezinde *H.pylori*'nin varlığı dikkate alınmış ve gastrik patolojiler, histopatolojik ve üst GİS endoskopik olarak iki ayrı grupta toplanmıştır. *H.pylori*'nin gastrik dokuda yaptığı hasara ilişkin immunolojik ve patolojik deliller mevcuttur. *H.pylori*, ya çeşitli sitotoksinler ve üreaz gibi enzimlerle direkt olarak veya otoimmün cevabı başlatarak indirekt yollarla gastrit mukozada hasara yol açmaktadır (51). *H.pylori*'nin gastrik mukozada dağılımı homojen olmayıp genellikle yamalı bohça tarzında yerleşim göstermektedir. Mide biyopsi örneklerinde sıklıkla mukozal hücrelerde normal yapının kaybolduğu, hücrelerin düzensiz olarak dizildiği ve mukus içeriğinin

azaldığı, bununla birlikte lamina propria'nın kronik inflamasyonu karakterize eden hücreler ile infiltrate olduğu gözlenmektedir (52,53).

3. Peptik ülser

H.pylori ile ilişkisi en güçlü şekilde gösterilmiş olan hastalık peptik ülerdir (PU) (54,55). Duodenal ülerlerin (DU) % 95'i ve gastrik ülerlerin (GU) % 70'i *H.pylori* infeksiyonu ilişkilidir (55). Duodenal üler; aspirin, NSAII kullanımı veya Zollinger-Ellison Sendromu nedeniyle oluşan ülerlerin dışında, genellikle *H.Pylori* kolonizasyonuna bağlıdır (49,56). Pek çok kohort çalışma göstermiştir ki, *H.pylori* pozitif bir kişinin, *H.pylori* negatif bir kişiye oranla, yaşam boyu peptik üler geliştirme riski 3-10 kat daha fazladır (57). *H.pylori* sadece mide epitelinde yaşayabilmektedir. Bu nedenle duodenum epitlinde yaşamadan önce burada gastrik metaplazi olması gerekmektedir. *H.pylori* duodenumda aktif duodenit sonucu oluşan gastrik metaplazi alanlarında kolonize olabilir. Bu da ülerasyonun öncül lezyonudur (49,56).

H.pylori ile enfekte bir kişide yaşam boyu peptik üler gelişme riski ABD'de % 3, Japonya'da % 25 olarak bildirilmiştir (56,58). 3-10 yıl boyunca süren bir diğer progressif vaka kontrollü çalışmalarda, *H.pylori* ile enfekte kişilerde duodenal veya gastrik üler gelişme riski 4 ila 13 kat artmaktadır (58). İstatistiksel risk verilerine rağmen *H.pylori* ile peptik üler arasındaki ilişkiye ait en güçlü delil eradikasyon tedavisi sonrası tekrar infeksiyon oranlarındaki anlamlı düşüştür. Duodenal üleri olan hastaların % 95'inden fazlasında *H.pylori* gastriti mevcutken *H.pylori* negatif hastalarda DU hastalığı son derece nadirdir. Yüksek asit yüküne sahip hastalarda diffüz antral gastrit ve duodenal üler gelişme sıklığı artmıştır. Düşük asit yüküne sahip hastalarda ise korpus gastriti ve multifokal atrofi ve bunların yatkinlık oluşturduğu gastrik üler gelişmesi daha sık olmaktadır. Duodenal mukoza ve muskularis mukozayı içine alan lokalize doku kaybı olan üler, sık nüks görülen kronik bir hastalıktır.

H.pylori, GU hastaların % 70'inden fazlasında gastrik mukozada pozitif bulunmuştur. GU'lerin geri kalan % 25'inde non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı, % 3'ünde Zollinger-Ellison sendromu ile % 2 vakada çeşitli faktörler suçlanmıştır. *H.pylori* eradikasyonu ile hem GU hem de DU tekrarlama riskleri anlamlı şekilde azalmaktadır (55,59). Başarılı eradikasyon sonrası DU'de rekürens oranı

% 3-21 iken halen *H.pylori* pozitifliğinin devam ettiği grupta bu oran % 55-86'dır (60-65). GU rekürrensi incelendiğinde, *H.pylori* halen pozitif olan grupta % 46-71 olarak saptanırken *H.pylori*'nin başarı ile eradike edildiği grupta bu oran \leq % 10 olarak saptanmıştır (66-71). *H.pylori* / NSAII etkileşiminin uzun süre NSAII kullanan tüm hastalarda *H.pylori*'nin test edilmesi ve infeksiyon bulunduğu tedavisi verilmesi gerektiği Maastricht 2-2000 ve 3-2005 konsensus raporunda bildirilmiştir (7,72).

4. Mide kanseri

30 yıl kadar önce Correa ve arkadaşları tarafından gastritin gastrik kansere ilerleyebileceği gösterildi (73). Kronik olarak *H.pylori* ile ilişkili inflamasyonun, gastrik bezlerin yerine intestinal metaplazinin geçmesi nedeniyle, normal gastrik mukozal mimarinin sıklıkla kaybına neden olur. Bu atrofik gastrit ve intestinal metaplazi durumları *H.pylori* ile kronik olarak kolonize kişilerin yaklaşık yarısında gelişir (55). Her *H.pylori* ile enfekte kişide gastrik kanser gelişmez. Etkileyen pek çok faktör tanımlanmıştır. Temel faktörler, mutasyonlara neden olabilecek oksidatif stres ve çevresel faktörlerdir. Diyet, bakteriyel faktörler, DNA hasarı ve oksidatif strese yön verebilecek konak yanıtını düzenleyen genler de önemlidir (74). Konaktaki IL-1'i kontrol eden gen bölgesinde polimorfizm olanlarda hipoklorhidri ve gastrik kanser insidansı artmıştır (75-80). Atrofinin şiddeti ve yaygınlığına göre gastrik kanser riski 5-90 kat artmıştır (81). *H.pylori* kolonizasyonunda gastrik kanser riski 10 kat artmıştır (82), bu nedenle de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıf 1 karsinogen olarak tanımlanmıştır. Gastrik kanser riski sadece cagA pozitif bireylerde beklenmez, ayrıca kronik *H.pylori* kolonizasyonuna karşı IL-1'i daha yüksek oranda üretebilme yanıtını gösteren bireylerde de gastrik kanser riski artmıştır (75). Gelişmiş ülkelerde gastrik kanserin % 60-80'inde uzun dönemde *H.pylori*'ye maruziyet vardır. İlginç olarak son 10 yılda Batı toplumlarında *H.pylori* prevalansının düşmesi ile orantılı gastrik kanser vakalarında azalma mevcuttur. Ancak halen gastrik kanser dünya genelinde en sık görülme 4. kanserdir. Doğu Asya ve Güney Amerika'da halen gastrik kanser insidansı yüksektir (83). *H.pylori* ile enfekte kişilerde artmış gastrik kanser riski vardır ve gastrik kanserli hastaların % 50'sinde *H.pylori* pozitifliği bulunmaktadır (84). Prospektif çalışmalarla *H.pylori* kronik gastritinin, intestinal metaplazi ve atrofik gastrite doğru ilerlediği gözlenmiştir

(85) ve bu tür patolojik lezyonlar gastrik karsinomanın öncülü olarak kabul edilmektedir (55). Düşük asit yükü ve kronik *H.pylori* infeksiyonu olan kişilerde intestinal metaplazi ve displazi görülme sıklığı artmaktadır. Mide kanserinin malign hastalıklar arasından görülme sıklığı toplumlara ve cinsiyete göre değişmekle birlikte dünyada 4. sırada, ülkemizde ise 3. sırada yer almaktadır (86). *H.pylori* infeksiyonunun arttırdığı doku yanıtı “kronik gastrit” olarak adlandırılır. Kronik gastritin mide kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca *H.pylori* infeksiyonunda görülen intestinal metaplazi ve atrofik gastrit mide kanseri gelişimine sebep olur (55). *H.pylori* infeksiyonunun prevalansının yüksek olduğu ülkelerde mide kanseri oranı da yüksektir. Bu ilişki mide antrum, korpus adenokarsinomlarının intestinal ve diffüz tiplerinin her ikisinde de görülür. Adenokarsinom gelişim mekanizmasında kabul edilen görüş: *H. pylori*'nin indüklediği doku yanıtının (yangı) kronikleşmesi ile atrofik ve metaplastik histolojiye değişimdir. Konağa ve bakteriye ait faktörler de kanser gelişiminde önemli rol oynar (49,55). Günümüzde bilim adamları artık gastrik kanseri önlemek için hem atrofik gastrit veya intestinal metaplazi gibi kanser öncülü lezyonları olan hem de *H.pylori* ile enfekte olan genel toplumda *H.pylori* eradikasyonu üzerine odaklanmışlardır. Pek çok plasebo kontrollü randomize çalışmada *H.pylori* eradikasyonu ile atrofide bir miktar gerileme sağlanabilmiştir (87-91). Bu çalışmalarda, eradikasyon verilen ve plasebo grubu karşılaştırılmış, iki grup arasında, tedavinin ilk yıllarında, 4-12 yıllık izlem itibariyle gastrik kanser insidansında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (88,90,92). Eradikasyon tedavisinden sonra da görülebilen bu gastrik kanserler, bu hastaların daha önceden zeminde atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi kanser gelişimi için geri dönüşümsüz bir noktada olmalarına bağlı olabilir. Bu durum, *H.pylori* için uygulanacak etkin eradikasyonun gastrik kanseri önleyici etkisinin atrofik gastrit veya intestinal metaplazi gibi kanser öncülü lezyonların olmadığı durumlar için söz konusu olduğu anlamına gelebilir. Bir başka çalışmaya göre de *H.pylori* ile enfekte olan bireylerde gastrik kanser gelişme riski yaklaşık olarak 5-6 kat daha fazladır (47). Yakın zamanda Japonya'da geniş kapsamlı, 123576 hastanın 1990-2004 yıllarında prospektif kohort olarak izlendiği bir çalışmada, 511 gastrik kanser vakası 511 kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Burada *H.pylori*'ye atfedilen gastrik kanser riski oranı 5.1 saptanırken, *H.pylori* yanı sıra CagA pozitifliği de olan bireylerde bu oran 12.5 olarak saptanmıştır (93) .

5. Mide lenfoması

Mide lenfoması B lenfositlerden köken alır ve mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALToma) olarak adlandırılır. *H.pylori* enfeksiyonu gastrik MALT lenfoma riskini anlamlı derecede arttırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalara göre, hemen tüm MALT lenfomalı hastaların *H.pylori* pozitifdir (56,94). *H.pylori* pozitif hastalarda MALT lenfoma gelişimi için anlamlı risk artışı mevcuttur (95). Gastrit adenokarsinoma göre mide lenfoması daha az oranda görülür (34-38,55). MALT lenfoma, *H.pylori* pozitif bireylerin <% 1'inde görülür (96). MALT lenfomalı hastaların yaklaşık olarak % 60-80'inde başarılı eradikasyon tedavisi sonrasında tam remisyon gözlenir. % 10 hastada minimal rezidüel hastalık izlenirken, kalan grupta da eradikasyona hiç yanıt alınmaz. Tam remisyon yanıtı alınan hastaların da uzun dönem takipleri sırasında % 30-35 oranında rekürens izlenmektedir. Bu nedenle bu MALT lenfomalı hastaların uzun dönem takipleri yapılmalıdır (97,98). Eradikasyon tedavisine yanıtı belirleyen hastada t(11:18) (q21;q21) translokasyonunun bulunup bulunmadığıdır. Bu translokasyon, API2-MALT1 füzyonu ile ilişkilendirilmiştir ve apoptozis olayının gelişmesini baskılamaktadır. Kabul gören mekanizma, *H.pylori*'nin neden olduğu kronik antijenik stimülasyonun poliklonal lenfoid yanıtın indüklediği ve bir klonun proliferasyonu sonucunda neoplastik transformasyona uğradığı şeklindedir (49,50). Pek çok çalışmada MALT lenfomalı hastalarda bu translokasyon olduğunda eradikasyon tedavisine ya hiç yanıt alınamamıştır ya da çok nadiren yanıt alınmıştır (99,100).

6. Ülsersiz (non-ulcer) dispepsi

Dispepsi; GÖRH, PU hastalığı ve ilaç kullanımı gibi nedenlerle oluşabilir (42). Ülsersiz dispepsi varlığı etiyolojisi çok iyi bilinmediğinden tanımlanması yetersizdir. Birçok randomize klinik çalışmalarda ülsersiz dispepside *H.Pylori* için antibiyotiklerin etkisi değerlendirilmiştir. Genel olarak, antibiyotik tedavisi ile hastaların % 20-25'inde semptomatik düzelme görülür (47). Bu grup hastalarda bir hastada kür sağlanması için 12-15 hastanın tedavi edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (7).

7. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)

H.pylori infeksiyonu ve GÖRH arasındaki ilişkiyi inceleyen retrospektif ve prospektif birçok araştırma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında *H.pylori* infeksiyonunun GÖRH'e karşı koruyucu bir rolü olmadığı gösterilirken (101) bir kısmında da bu organizmaya bağlı infeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği vurgulanmıştır (102). Batı toplumunda *H.pylori* infeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artması, *H.pylori* infeksiyonunu GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. EHPSG'nin 2005 yılı uzlaşısı raporuna göre *H.pylori* eradikasyonun GÖRH neden olmadığı kabul edilmektedir (1b, A). Reflü hastalarında rutin olarak *H.pylori* için test önerilmemektedir (1b, A). Ancak uzun süre proton pompa inhibitörü (PPI) kullanacağı ön görülen hastalar için *H.pylori* eradikasyonun faydalı olacağı ifade edilmiştir (2b, B). PPI'lar ile derin asit baskılanması sağlandığında özellikle korpus baskın gastriti olan bireylerde gastrit bezlerdeki hasarlanmanın artabileceği, atrofik gastrit ve potansiyel olarak gastrit kansere neden olabileceği nedeniyle reflü özofajiti tanısıyla uzun dönem PPI alacağı düşünülen hastalar için inflamasyonu gerilemek amacıyla öncesinde *H.pylori* için eradikasyon verilmesi faydalı olacaktır (7,103). Bugün için genelde kabul gören bir görüş GÖRH'ün şiddeti ile *H.pylori* varlığı arasında tersine bir ilişki olduğu seklindedir. Çalışmalara göre Asya toplumlarındaki GÖRH ile *H.pylori* prevalansı arasında negatif bir ilişki olduğu söylenebilirse de bu ilişkinin doğası açıklanamamaktadır (7).

B) Diğer hastalıklar

Son yıllarda *H.pylori* ile kardiyovasküler sistem, solunum yolları, merkezi sinir sistemi, deri yumuşak doku ve otoimmün hastalıklar arasında ilişki olduğunu ima eden çok sayıda çalışmaya ait sonuç yayınlanmıştır (104). Bakterinin bu hastalıklardaki rolü kesinlik kazanmamakla birlikte elde edilen sonuçlar klinisyenlerin eradikasyon tedavilerine ilgisini artırmıştır (105). Bu bağlamda; iskemik kalp hastalarında yüksek oranlarda *H.pylori* infeksiyon prevalansı bildirilmiş. Behçet, Sjögren sendromu gibi bazı otoimmün hastalıklarla *H.pylori* arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, karaciğer ve safra yolu hastalıkları, inflamatuvar bar-

sak hastalığı, ürtiker, akne rozasea gibi deri hastalıkları, ITP, demir eksikliği anemisi, magaloblastik anemi gibi hematolojik hastalıklarla ve romatoid hastalıklar arasında da muhtemel bir ilişkinin varlığından söz edilmiştir (106). 2006'da Japonya'dan yayınlanan ITP ve *H.pylori* ilişkisini araştıran bir çalışmada, 37 ITP hastasından 26'sında *H.pylori* pozitif 11'nde *H.pylori* negatif saptanmıştır. Bu iki grup hastaya da eradikasyon tedavisi verilmiş, pozitifliği gösterilmiş grupta % 62 oranında yanıt alınmışken *H.pylori* negatif grupta beklendiği üzere herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (6). Bir başka çalışmada *H.pylori* pozitif ve ITP'si olan 43 hastaya eradikasyon tedavisi verilmiş, bu 43 hastadan 41'nde eradikasyon sağlanmış (% 95) ve bu grup hastalardan 20'sinde (% 49) kalıcı trombosit yanıtı izlenmiştir (107). Ancak elde edilen veriler, bu hastalıklarla *H.pylori* enfeksiyonu arasında kesin bir ilişki olduğunu söylemek için yeterli olmayıp, geniş kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

2.5 Helicobacter pylori için kullanılan tanı testleri

H.pylori ile ilişkili gastroduodenal hastalıkların tanısı, klinik ve laboratuvar bulgulara dayanmaktadır. Enfeksiyonunun tanısına yardımcı olabilecek birçok test yöntemi geliştirilmiştir. Bu testler, direkt yani invazif testler ve indirekt testler yani non-invaziv testler olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. *H.pylori*'nin tespitinde altın standart araştırmacının deneyimine göre kültür veya histopatolojik inceleme olarak tanımlanabilir. Tanıyı optimize etmek için genellikle birkaç testin birlikte kullanılması önerilmektedir.

TABLO 1: *H.pylori* tanısında kullanılan testlerin özellikleri

TEST	SENSİTİVİTE (%)	SPEŞİVİTİE (%)	MAALİYET	İNVAZİV İŞLEM	ÖZELLİK
Histoloji	90-95	95-99	+++	+	Yamasal dağılımdan etkilenir. Enflamasyonun şiddetli belirlenebilir (gastrit, İM, atrofi)
Kültür	75-90	100	++	+	Laboratuvarın deneyimi önemli. Antibiyogram için gerekli.
HÜT	85-95	90-95	+	+	Hızlı sonuç verir. Yamasal dağılımdan etkilenir. Ab ve PPI'dan etkilenir. Kanama sırasında uygun değildir.
GB-PCR	95	100	+++	+	İleri laboratuvar şartları gerekli.
¹³ C ÜNT	95	98-100	++	-	Çocuklarda ve hamilelerde kullanılabilir. Tedavinin takibinde yararlı. Antibiyotik ve anti-asit tedaviden etkilenir
¹⁴ C ÜNT	95	90-100	++	-	Düşük doz radyasyon. Tedavinin takibinde yararlı. Antibiyotik ve anti-asit tedaviden etkilenir
Seroloji	80-90	85-95	+	-	Epidemiyolojik amaçlı olabilir. Tedavi takibinde önerilmez.
Dışkı HP antijeni	94	97	++	-	Tedavi öncesi ve sonrası aktif infeksiyonu tespit etmeye uygun
HÜT, Hızlı üreaz test; ÜNT, üre nefes testi; HP, Helicobacter pylori; GB-PCR, gastrik biyopsi PCR; Ab, antibiyotik; PPI, proton pompa inhibitörü; İM, intestinal metaplazi					

Kullanılacak olan testin seçimi, yöntemin uygulanabilirliği, testin sensitivite ve spesivitesi, ulaşım imkanları, maliyeti ve hasta tarafından tolere edilebilirliği ve hastanın klinik yakınmaları ve fizik bulgular dikkate alınarak yapılır. Yukarıda (Tablo 1) çeşitli tanı testlerin genel özellikleri tanımlanmıştır (58,108). *H.pylori* nin varlığını göstermeye yönelik pek çok yöntem mevcuttur. Tanı için hangi yöntemin kul-

lanılacağı ise amaca, laboratuvarın alt yapısına, maliyete ve uzman varlığına göre değişir (53,105,109).

2.5.1 Invaziv yöntemler

1. Hızlı Üreaz Testi

Mide biyopsi örneklerinden *H. pylori*'nin dolaylı olarak saptanmasında bakterinin fazla miktarda üreaz salgılama yeteneğinden yararlanır. Üreaz temelli testlerin duyarlılığı midedeki bakteri yoğunluğu ile ilişkilidir (110). Üre içeren katı, yarıkatı veya sıvı ortamlar mevcuttur. *H.pylori* üreazı ortamdaki üreyi amonyak ve bikarbonata parçalar. Amonyum ile pH artar ve pH indikatörü ile ortamın rengi değişir (41,43,111). Ticari veya laboratuvarda hazırlanan üreaz testleri bulunmaktadır. "CLO test", "HUT test" ve "Hp fast" agar içeren ticari kitlere örneklerdir. Konsantre (% 10'luk) üre içeren laboratuvarda hazırlanan üreaz testi 15 dakikada, hızlı sonuç verir (41).

Gastrit ve duodenal mukozada *H.pylori* yamasal dağılım gösterebileceği için tanı için alınan örnek sayısının artması ile HÜT'ün tanı değerinin arttığı bilinmektedir. Gastrik biyopsi örnek sayısının artması ile testin duyarlılığının arttığı bilinmektedir. Normal koşullarda *H.pylori* varlığında HÜT testinin 24 saat içinde pozitifleşebileceği bilinmektedir. Biyopsi örnek sayısının artması ile testin takip süresinin kısalmıştır (112).

2. Histopatolojik inceleme

H. pylori varlığında gastrik biyopsi örneklerine uygulanan histolojik inceleme altın standart yöntemlerden biridir (113). Bakteri mukus içinde, yüzey epiteline tutunmuş olarak, sıklıkla da kriptin içine doğru derinlerde bulunur (37). *H.pylori*'nin çok miktarda kolonize olduğu örneklerde "smear" Gram boyama ile hızlı tanıda kullanılabilir. Rutinde kullanılan hematoksilen-eozin boyama ile *H.pylori* gösterilebilir. Ancak duyarlılığı patologun tecrübesine bağlıdır (113). Ayrıca bakteri sayısı az olduğunda ve lümende doku artıkları varsa hematoksilen-eozin boyama yanlış değerlendirmelere yol açabilir (114). Warthin-Starry gümüş boyası, modifiye Giemsa ve akridin oranj gibi özgün boyalarla bakterinin histolojik olarak tanımlanması daha

kolaydır (114,115). Ancak patolojide rutin uygulamada, *H. pylori*'nin histolojik tanısında daha düşük maliyetli olan Giemsa boyama, Warthin-Starry boyamaya göre daha çok tercih edilir (113). *H.pylori* tanısında histolojik inceleme ile gastroduodenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikler de saptanabilir. Histolojik incelemede yangısal yanıt görülmezse *H.pylori* enfeksiyonu tanısından uzaklaşılır (113). Monoklonal veya poliklonal floresan anti-*H.pylori* antikollarının kullanıldığı immunohistokimyasal boyama da uygulanabilir. Bu yöntemin özgüllüğü yüksektir ve değerlendiren kişiye göre fazla değişiklik göstermez. Ancak laboratuvar maliyetini artırır (113,115).

3. Kültür

H.pylori tanısında kültür altın standart yöntemlerden biridir. Antimikrobiyal duyarlılık testlerine olanak sağlar ve kültürle elde edilen suş tiplendirme yöntemlerinde, ileri araştırmalarda kullanılabilir (114,115). Ancak *H.pylori*'nin inkubasyon periyodu uzundur (3-12 gün). Diğer bakteriler gibi, kültürde üreyebilmesi için canlı olması gerekmektedir. Örnek toplama ve laboratuvara ulaştırma da bakterinin kültürde üreyebilmesi için önemli basamaklardır. Bakteri genelde antrumda kolonize olduğundan, biyopsi örnekleri antrumdan alınır. Düzensiz dağılımı nedeniyle alınan biyopsi örneğinde bakteriye rastlanmayabilir. Kültür için iki biyopsi örneğinin alınması ve taze hazırlanmış besiyerine ekilmesi tavsiye edilmektedir. *H.pylori* tedavisi bakterinin midedeki dağılımını değiştirebilir. Bu yüzden tedavi sonrası kontrol biyopsisi alınacaksa veya hasta anti-sekretuvar ilaç kullanmışsa fundustan da biyopsi alınmalıdır. Biyopsi örneği hızla laboratuvara ulaştırılmalıdır. En uygun transport ısı 10°C'nin altıdır, bakteri oksijene duyarlıdır. 4°C'de tuzlu su veya % 20'lik glikoz çözeltisinde 4 saatten az saklanabilir. Daha uzun (24 saat) saklanacaksa Stuart, Portagerm pylori (bioMérieux, France) gibi transport ortamları kullanılmalı ve 4°C'de saklanmalıdır. Biyopsi örneği 24 saatten uzun süre saklanacaksa -70°C veya sıvı nitrojen kullanılmalıdır (115). *H.pylori*'yi kültürde üretebilmek için çeşitli seçici ve seçici olmayan besiyerleri mevcuttur (114). At kanı, at serumu veya koyun kanı eklenmiş beyin kalp infüzyon agar, brucella agar, Tryptone Soya agar, Columbia agar veya Skirrow's agar kültürde kullanılan besiyerleridir (116-119). Besiyerine, diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için *H.pylori* suşlarının birçoğunun doğal dirençli olduğu antibiyotiklerden vankomisin,

trimetoprim, amfoterisin B, sefsulodin, polimiksin eklenebilir. *H.pylori* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnci de değişkendir (117-119,95). *H.pylori* için rutin antimikrobiyal duyarlılık testi önerilmemektedir (7). Metronidazol ve Klaritromisin ile tedavi sonrası düşük eradikasyon oranları antimikrobiyal direnç ile ilişkilidir. Antimikrobiyal duyarlılık testi farklı tekniklerle yapılabilir: Disk difüzyon, E test, agar dilüsyon. Agar dilüsyon, diğer test metotlarının doğruluğunu değerlendirmek için kullanılan referans bir tekniktir (120). *H.pylori* için “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)’in önerdiği antimikrobiyal duyarlılık testi agar dilüsyondur (121-123). % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar ortamı kullanılarak 35°C’de 72 saat inkübe edilir (124). Klaritromisin duyarlılık testlerinin standardizasyonu; agarın tipi, büyüme içeriği, inokulum miktarı ve inkübasyon ile ilişkilidir. Klaritromisin için belirlenmiş olan minimal inhibisyon konsantrasyon oranı (MIC değeri), <0.25 µ/ml duyarlı, 5 µ/ml sınırda duyarlılıkta ve >1 µ/ml dirençli olarak belirlenmiştir (188,121,124).

4. Moleküler tanı yöntemleri

- **Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)**

Moleküler yöntemler, özellikle PCR *H.pylori*’nin mide biyopsi, tükürük, dental plak, dışkı gibi klinik örneklerden tanısında kullanılır (41,125,126,127). Moleküler testlerin muhtemel klinik kullanım alanları; tedavi sonrası nüksü, re-infeksiyondan ayırma, bakteri sayısının az olduğu dental plak, dışkı gibi örneklerden tanımlama ve klinik önemi olan DNA mutasyonlarını saptamadır. Ayrıca *cagA*, *vacA*, *iceA* gibi virulans faktörlerinin saptanabilmesi ve canlı bakteriye gereksinim duyulmaması önemli avantajlardır.

- **Real Time Polimeraz Zincir Tepkimesi (RT-PCR)**

“Real-time” PCR yeni bir teknik olup TaqMan yöntemi gastrik mukozadaki bakteri miktarını saptamada kullanılmıştır. “Real-time PCR”ın diğer bir kullanım alanı da 23S rRNA’nın peptidiltransferaz bölgesinde bulunan A2142C, A2142G ve A2143G nokta mutasyonlarıyla oluşan Klaritromisin direncinin direk olarak ve kısa sürede saptanmasıdır (128-130).

- **Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH)**

H.pylori ribozomal RNA'sının çoklu kopyaları ile oligonükleotidlerinin tanımlanmasının spesifik DNA-DNA hibridizasyonuna bağlıdır. Floresan boyalarla işaretli oligonükleotidler, bakteriyel hücreye penetre olur ve hedef sekansa bağlanır. Bu teknik ile *H.pylori*, hayvan modellerinde ya da *H.pylori* ile enfekte bireylerin gastrik biyopsi örneklerinde floresan mikroskopisi ile saptanabilmektedir.

- **DNA Enzim Immun Assay**

DNA enzim immun assay; amplifiye örneklerin solid faz immobilizasyonu için spesifik biyotinlenmiş problrarı kullanan bir tekniktir.

- **Moleküler Tiplendirme Yöntemleri**

Tıbbi olarak önemli birçok bakteri türü gibi *H.pylori* de biyokimyasal testler (biyotiplendirme), yüzey yapısal özellikleri (serotiplendirme) veya moleküler parmakizi analizlerine göre alt gruplara ayrılır.

2.5.2 Non-Invaziv tanı testleri

1. Üre Nefes Testi (ÜNT)

ÜNT, birçok çalışmada altın standart yöntemlerden biridir. Ağız yoluyla alınan ^{13}C veya ^{14}C işaretli üre, *H.pylori* ile enfekte kişilerde bakterinin üreaz enzimi ile parçalanır. Oluşan işaretli CO_2 'in solunum havasında tespit edilmesi esasına dayanır. Duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek tanı testi olmasının yanı sıra; eradikasyon tedavisinin izleminde de kullanılmaktadır. Diğer bir gastrik *Helicobacter* olan *H. heilmannii* yalancı olumlu sonuçlara neden olabilir. Antibiyotik tedavisi, bizmut tuzlarının kullanımı, H_2 reseptör blokeri veya proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ise yalancı olumsuz sonuçlara neden olabilir (41).

2. Serolojik yöntemler

- **Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)**

H.pylori infeksiyonu sistemik ve lokal antikor yanıtına neden olur. Sistemik bağışık yanıtta; özgül IgM antikorlarındaki kısa süreli yükselmeyi, tüm infeksiyon sırasında kalıcı olan IgG ve IgA artışı izler. Serum, tükürük ve idrardaki IgG ve IgA antikorlarını saptamaya yönelik tanısal testler geliştirilmiştir (131). Tedavi edilme-yen vakalarda antikor seviyeleri uzun süre, bazen de hayat boyu yüksek kalır. *H.pylori* eradikasyonu sonrası IgG ve IgA seviyeleri düşmeye başlar, yaklaşık altı ayda tedavi öncesi değerlerinin yarısı gözlenir. Düşük seviyelerde IgG yanıtı era-dikasyondan sonra bile aylarca tespit edilebilir. Serolojik tetkiklerin dezavantajı, aktif infeksiyon ile önceki *H.pylori* maruziyetinin ayıramamasıdır. Tedavi gören ve eradike olan bireylerin kanında antikor düzeyi uzun süre devam edebilmektedir. Serolojik yöntemler çok sayıda kişinin tarandığı epidemiyolojik çalışmalarda tavsi-ye edilmektedir (132).

- **Westernblot**

H.pylori'ye karşı oluşan sıvısal bağışık yanıt bakterinin çeşitli bölümlerine karşı oluşur ve oldukça güçlüdür. "Immunoblotlama" teknikleri ile başlıca hangi antijenle-re karşı antikor yanıtı oluştuğu gösterilebilir. Bu antijenler CagA antijeni, üreaz alt üniteleri olan UreA ve UreB, ısı-sok proteinleri HspA ve HspB, flagellin alt üniteleri, katalaz, lipopolisakkarit, "current infection marker" ve OMP gibi önemi henüz bi-linmeyen bazı antijenlerdir; yüzeyde sunulur veya bakterinin salgısal bileşenleridir. *H.pylori* suşları arasındaki farklılıkların yanı sıra bakteriyel enfekte kişilerdeki bağışık yanıtta da farklılıklar görülür. *H.pylori* tam hücre lizatlarının kullanıldığı Westernblot, bakteriyel antijenlere karşı oluşan antikor profili hakkında daha detay-lı bilgi edinmemizi sağlar (132).

3. Dışkı örneklerinde kullanılan tanı yöntemleri

- **Dışkı Kültürü**

H. pylori'yi saptamada en özgün yöntem klinik örneklerden kültürdür. Ancak çok az araştırmacı *H.pylori*'yi dışkıdan izole edebilmiştir. Çeşitli bakterilerin dışkıda bulunması ve *H.pylori*'nin zor üremesi nedeniyle dışkı kültürü zordur; bunun için en iyi şartlar halen bilinmemektedir. Bu yüzden *H. pylori*, *E coli*, *Shigella spp*, *Salmonella spp* veya *V. Cholerae* gibi diğer kültürde kolay üretilen enterik bakterilerden farklıdır (125). Dışkı kültüründe *H.pylori*'nin üretilmesi bakterinin canlı formunun dışkıda bulunduğunu göstermiştir. İnsan dışkısı yüksek oranda safra asitleri içerir ve bu yüzden *H. pylori*'nin dışkıdan izolasyonu güçtür. İntestinal flora ve onun ürünleri, barsaktan geçiş zamanı, dışkının içeriği ve saklama koşulları gibi diğer faktörler de önemlidir. *H. pylori*'nin dışkıdaki formu ve canlılığı konusundaki bilgiler henüz kesinlik kazanmamıştır. Bakteri *in vivo*, spiral veya kıvrımlı basil şeklindedir. *In vitro* deneylerle safra asitlerinin bakterinin morfolojisini küresel şekle dönüştürebildiği gösterilmiştir. Duodenum ve kolondaki anaerobik ortam da *H.pylori*'nin küresel veya kok yapısına dönmesine neden olabilir. Eski kültürlerde de bakteri kok yapısına dönebilir ki bu formun da canlı ve dinlenen form olduğu gösterilmiştir. Kok yapısının patolojik önemi hakkında çelişkili açıklamalar mevcuttur (125).

- **Dışkı Antijen Testleri**

H. pylori'yi dışkı örneklerinden saptamaya yarayan ve ELISA esasına dayanan testlerdir (133,134). EHPHG, *H.pylori* infeksiyonlarının tedavi öncesi tanısında dışkı antijen testlerini veya ÜNT'yi tavsiye etmektedir. Eradikasyon tedavisinin etkinliğinin izleminde ise ÜNT'ye alternatiftir (7,134,135). Antimikrobiyal tedavi tamamlandıktan sonraki 4 hafta içinde uygulandığında, eradikasyon tedavisinin kontrolünün yanı sıra kronik infeksiyonun saptamasında da duyarlılığı ve spesifikliğı yüksektir (36). Poliklonal ve monoklonal anti-*H.pylori* dışkı antijen testleri kullanılmaktadır. Yeni geliştirilen monoklonal antikoron kullanıldığı bazı dışkı antijen testlerinin ÜNT'ye alternatif olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak bu konuda yeterli yayın bulunmamaktadır (7,125).

- **Dışkı PCR**

Moleküler testler *H. pylori* tanısında klinik örneklerden nükleik asitlerin saptanması esasına dayanır (125). *H.pylori* için farklı genomik bölgelere yönelik PCR testleri tanımlanmıştır. Bakteri sayısı azsa, yavaş ürüyorsa veya tanımlanması güçse PCR tanı için uygundur.

- **Dışkı Real Time PCR**

Dışkı örneklerinde *H.pylori* infeksiyonunun saptanması ve Klaritromisin direncinin belirlenmesinde Real-time PCR tekniği kullanılabilir (53).

4. İdrar antikor testleri

İdrarda *H.pylori*'ye karşı antikorların saptanması için kullanılan immunokromatografi ve ELISA prensibine dayanan iki tip EIA testi vardır. İdrar temelli immunotestler tarama için uygundur ve geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar *H.Pylori* infeksiyonunun prevalansını etkiler (136).

2.6 Helicobacter pylori'nin tedavisi

20. yüzyılın başından beri, peptik ülser patogenezinde "no acid, no ulcer" kavramı, *H.pylori*'nin ülser patogenezindeki önemli yerinin tanımlanması ile geçerliliğini yitirdi. Asit varlığı ülserde hala önemli olsa da, *H.pylori* infeksiyonunun sağaltımı ülser tedavisi için gereklidir (42). Peptik ülser tedavisinde asit baskılayıcı tedavinin yanında eğer *H.pylori* mevcutsa mutlaka tedavi yapılmalıdır (7,55).

H.pylori infeksiyonu eradikasyonunda infeksiyonun tekrarlama oranı çok düşüktür (43). Birçok tedavi rejimi klinik olarak basit ve başarılı olmasına rağmen, tedavi başarısızlığı gözlenebilmektedir. Bu nedenle *H.pylori* infeksiyonunun kolaylıkla eradike edilemediği ve çoklu ilaç tedavisine gereksinim duyulduğu bildirilmektedir (42).

İdeal tedavi; ucuz, yüksek oranda başarı, uygulama basitliği, iyi tolere edebilme ve çok az yan etki gözlenmesi gibi özelliklere sahip olmalıdır. Tüm bu kriter-

lere sahip olan tedavi rejimi olmamasına rağmen, tedavilerin çoğu iyi tolere edilebilir ve etkilidir (42).

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 (137). *H.pylori* 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;

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

Çalışmaların bir kısmında *H.pylori* infeksiyonunun GÖRH'e karşı koruyucu bir rolü olmadığı gösterilirken (101), bir kısmında da bu organizmaya bağlı infeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği vurgulanmıştır (102). Batı toplumunda *H.pylori* infeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artması, *H.pylori* infeksiyonunu GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. EHPG'nin 2005 yılı uzlaşma raporuna göre *H.pylori* eradikasyonun gastroözofageal reflüye neden olmadığı kabul edilmektedir (1b, A). Reflü hastalarında rutin olarak *H.pylori* için test önerilmemektedir (1b, A). Ancak uzun süre proton pompa inhibitörü (PPI) kullanacağı ön görülen hastalar için *H.pylori* eradikasyonun faydalı olacağı ifade edilmiştir (2b, B). PPI'lar ile derin asit baskılanması sağlandığında özellikle korpus baskın gastriti olan bireylerde gastrik bezlerdeki hasarlanmanın artabileceği, atrofik gastrit ve potansiyel olarak gastrit kansere neden olabileceği nedeniyle reflü özofajiti tanısıyla uzun dönem PPI alacağı düşünülen hastalar için inflamasyonu gerilemek amacıyla öncesinde *H.pylori* için eradikasyon verilmesi faydalı olacaktır (7). Bugün için kabul gören bir görüş GÖRH'ün şiddeti ile *H.pylori* varlığı arasında tersine bir ilişki olduğu şeklindedir. Çalışmalara göre Asya toplumlarındaki GÖRH ile *H.pylori* prevalansı ara-

sında negatif bir ilişki olduğu söylenebilirse de bu ilişkinin doğası açıklanamamaktadır (2b, B) (7).

H.pylori'nin tedavisinde EHPSG, eradikasyon tedavisi için endikasyonlarını belirlemiştir (Tablo2).

Tablo 2: EHPSG'nin 2005 yılı uzlaşısı raporuna göre *H.pylori* için kuvvetli eradikasyon önerileri

Öneri (<i>H.pylori</i> pozitif)	Bilimsel kanıtın seviyesi	Önerinin derecesi
DÜ/GÜ (aktif ya da olmayan, komplike olmuş PÜ dahil)	1a	A
MALToma	1c	A
Atrofik gastrit	2a	B
Gastrit kanser rezeksiyon sonrası durumda	3b	B
Ailede 1. derece akrabalarda gastrik kanser öyküsü	3b	B
Hastanın isteği (klinisyeni tarafından tam bilgilendirilme sonrasında)	5	A
DÜ, duodenal ülser; GÜ, gastrik ülser; PÜ, peptik ülser; MALToma, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoma		

A) Kullanılan ajanlar

1. Anti-sekretuvar ajanlar

Anti-sekretuvar ajanlar etiyojisine bakılmaksızın ülserin iyileşmesini hızlandırır. Asit gidericiler gibi ülserle ilişkili rahatsızlıkları azaltır ve oldukça güvenilir ajanlardır (42). H₂-reseptör blokerleri geniş kullanımı olan anti-sekretuvar ajanlardır. Parietal hücrelerde H₂ reseptöründe histaminin geri dönüşümlü inhibitörleridir. H₂-reseptör blokerleri *H.pylori*'ye karşı antibakteriyal aktivite göstermezler (42). Proton pompa inhibitörleri, gastrik parietal hücrelerin lümeninde hidrojen potasyum ATPaz pompasında asit sekresyonunu geri dönüşümsüz olarak bloke eder. Bu pompa, hidrojen iyonlarının gastrik lümenine salınması ve gastrik salgının düşük pH çevresel karakteristigini 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-sekretuvar ajanlardır (42). İn vitro çalışmalarda omeprazol, lansoprazol ve pantoprazolün *H.pylori* üzerine bakteriyostatik etkili oldukları gösterilmiştir. Etki mekanizmaları çok açık değildir.

2. Antimikrobiyal ajanlar

H.pylori infeksiyonu 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 antibiyotigin birlikte kullanılması, eradikasyon başarı oranını arttırır ve dirençli suşların oluşma riskini azaltır (43).

- **Klaritromisin**

H.pylori ye karşı in vitro olarak en iyi antimikrobiyal etkiye sahip ajanlardan biridir. Bakteriyal ribozomlara bağlanarak protein sentezini bozan ve bakteriyal hücre ölümüne neden olan, aside en dayanıklı ve en düşük minimal inhibisyon konsantrasyonununa (MIC) sahip bir makroliddir (42). Klaritromisin gastrik mukozada yüksek konsantrasyonlarda bulunur, pH düşüşünden etkilenmez ve *H.pylori*

için düşük MIC değerine sahiptir. *H.pylori* ribosomuna yüksek derecede bağlanması açısından önemli bir makroliddir.

- **Amoksisilin**

In vivo olarak bakteridal etkili asit dayanıklı semisentetik penisilindir. Amoksisilinle, ampisilinin 2 katı kadar yüksek kan konsantrasyonu sağlanır. Bunlar tek başına kullanılırlarsa eradikasyon %20'yi geçmez. Amoksisilin antimikrobiyal aktivitesi pH bağımlıdır, pH artarsa MIC azalır. Amoksisilin konsantrasyonu antral mukozada en yüksektir, korpus mukozasında ve mukus tabakasında daha düşük düzeyde bulunur (42).

- **Nitroimidazoller**

H.pylori tedavisi için en çok metronidazol ve tinidazol kullanılır. Metronidazole direnç oranları giderek artmaktadır. Jinekolojik ve paraziter infeksiyonların tedavisinde yaygın kullanılmaları, direnç oranlarının beklenenden de yüksek olabileceğini düşündürmektedir (138). 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 (42).

- **Tetrasiklin**

Tetrasiklin aktivitesi gastrik asiditeden bağımsızdır. *H.pylori* eradikasyonunda tetrasiklin için dünya genelinde <% 1 direnç oranı bildirilmektedir (42). Sıklıkla 2. basamak tedavide 4'lü tedavi kapsamında kullanılırken, klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde 1. basamak tedavide de kullanılabilir.

- **Kinolonlar**

Tek başlarına kullanıldıklarında % 10 etkilidirler ancak üçlü tedavide başarı oranını artırır (138). 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 (139-141). 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.

- **Bizmut**

H. pylori'ye karşı direk 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 (142,143). Bizmut tuzlarına karşı herhangi bir direnç gelişimi yoktur (144,145).

B) Tedavinin düzenlenmesi

H.pylori infeksiyonu tedavisi için uygun rejimin seçilmesi için ilgili ilaçlar için, maaliyetinin, kullanım şartlarının, etkinliğinin, yan etkilerinin, toplumdaki antibiyotik direncinin, dozunun, kullanım süresinin ve pH bağımlı olup olmadığının bilinmesi gereklidir.

Günümüzde peptik ülser hastalarında *H.pylori*'nin uzun dönem eradikasyonu çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile sağlanabilmektedir. Anti-sekretuar ilaçlara dirençli gastrik ve duodenal ülserde infeksiyonun tedavisiyle ülserin iyileşmesi hızlanmakta, gastrik asit süpresyonuna gereksinimi azalmakta ve en önemlisi rekürrenslere ve ülser gelişimine karşı koruma sağlanmaktadır. *H.pylori*, başarılı bir şekilde eradike edildiğinde gastrik ve duodenal ülser rekürrensi 1 yıl içerisinde % 10'un altına düşmektedir (146). 1994 yılında "US National Institutes of Health Consensus Conference", "Avrupa Çalışma Grubu" ve "Avrupa Gastroenteroloji Primer Tedavi Birliği" tarafından *H.pylori* ile enfekte tüm ülserli hastaların antimikrobiyallerle tedavisini önermiştir ve bunun maliyet etkinliği yönünden oldukça faydalı olduğu tanımlanmıştır. Bununla birlikte birçok ülkede ulusal tedavi rehberleri hazırlanmamıştır. İlk olarak 1997 yılında Maastricht konsensus raporuyla çeşitli öneriler getirilmiş ve bu öneriler Maastricht 2-2000 konsensus raporuyla ye-

niden düzenlenmiş ve güncellenmiştir. Bu rehberlerde kimlerin nasıl tedavi edileceği tanımlanmaktadır (72). Maastricht 3-2005 konsensus raporuyla günümüzdeki son düzenleme yapılmıştır (7). Hastaların tedavisi için önerilen anahtar strateji “test et, tedavi et” yaklaşımıdır ve bu yaklaşım, alarm semptomu olmayan, NSAI kullanmamış, persistan dispepsisi olan 45 yaş altı hastalarda önerilmektedir. Bu yaş, bölgesel gastrik kanser görülme yaşına göre değişebilmektedir. Bununla birlikte fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda *H.pylori*'nin rolü ve tedavi ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Bir kişide kür sağlanması için gereken hasta sayısı (NNT) fonksiyonel dispepsili ve *H.pylori* pozitif hastada 12-15'dir. Bu grup hastalarda ılımlı bazen de önemli yarar sağlanabileceği ifade edilmiştir. Enfeksiyonun eradikasyonu ile uzun dönem semptomların sürmesinin önlenilebileceği gibi peptik ülser, atrofik gastrit ve gastrik kanser gelişim riski de azalmış olacaktır (7).

H.pylori prevalansının düşük olduğu (<% 20) bölgeler için PPI ile ampirik tedavi ya da “test et ve tedavi et” seçeneği geçerlidir, eşit etkinlikte olduğu ifade edilmiştir (7).

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'sında 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'ın 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, 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(147).
- 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 (148). 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. (148,149).

Üçlü standart birinci basamak tedavi ile hastaların yaklaşık % 50'sinde yan etkiler gözlenmiştir ancak % 10'dan azında yan etkiler nedeniyle ilacın kesilmesi gündeme gelmiştir (150). En sık karşılaşılan yan etkiler sıklıkla tat duyusunda farklılaşma ve diyaredir. Amoksisilin, sıklıkla cilt döküntüsü ile birlikte olabilen allerjik reaksiyona ve diyareye neden olabilir. Klaritromisin, tat duyusunda değişiklik yapmanın yanı sıra, bulantı, kusma, karın ağrısı ve nadiren de QT uzaması durumuna neden olabilir (55). Metronidazol ile nöbet, periferik nöropati, etanol ile gelişen disülfram reaksiyonu gelişebilir. Metronidazol ile antikoagülan, lityum ve fenitoin gibi ilaçların kan düzeylerinin artabileceği bilinmelidir (55).

Retrospektif olarak 3637 hastanın dahil edildiği ülke genelindeki bir çalışmada 1996 ile 2005 yılları arasında eradikasyon oranları % 79.4, % 83.7, % 81, % 81, % 75, % 61, % 65, % 65, % 55 ve % 61 olarak saptanmıştır. Bu dönemdeki

eradikasyon süreleri 7-10-14 gündür. Genel popülasyonda tedavi süresinin eradikasyon başarısı üzerinde belirgin etkili olmadığı sonucuna varılmış; ancak 14 günlük tedavinin kullanıldığı dönemler 2003-2005 arasındadır. 14 günlük tedaviler, daha çok eradikasyon başarısının düştüğü son yıllarda yapılmıştır. Subgrup analizinde son yıllar içinde 14 günlük ve 7 günlük tedavi rejimleri karşılaştırıldığında eradikasyon oranları sırasıyla % 62.5 ile % 47.7'dir. Eradikasyon sırasında kullanılan PPI'nin (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol kullanılmış) ya da eradikasyon gerekçesinin eradikasyon başarısında etkin olmadığı görülmektedir. Bu 10 yıllık epidemiyolojik verilerinin derlenmesi sonucunda 2000 yılından sonra Türkiye'de eradikasyon başarısının ciddi şekilde düştüğü gözlenmektedir (14).

Alternatif tedavi olarak pek çok tedavi yaklaşımı denenmiştir. Çin'de 1926 hasta üzerinde, 11 klinik araştırmacının verileri incelendiğinde birinci sıra tedavide klaritromisin yerine levofloksasin verilmiş. Levofloksasin içeren rejimin daha üstün olduğu, etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir (151,152). Moksifloksasin'in kullanıldığı birinci basamak tedavi ile klaritromisinin kullanıldığı tedavi rejimleri karşılaştırıldığında moksifloksasin kullanan grupta eradikasyon başarısı % 84 iken klaritromisin içeren grupta bu oran % 73.6 olarak saptanmıştır. Ancak, kinolonların da kaderi makrolidlerinkine benzer olacağına benzer. Furazolidonlar ise birinci tedavi için ucuz ve etkin bir seçenektir. Furazolidonlar, standart 3'lü tedavi ile karşılaştırıldığında eradikasyon başarısı oranları sırasıyla % 81.4 ile % 71.7 olarak saptanmıştır. Ancak bu nitrofuran türevine ulaşmak her zaman mümkün değildir (153). Daha çok İtalya'dan gelen çalışmalar doğrultusunda 10 günlük ardışık tedavinin standart 3'lü tedaviye üstün olduğu gösterilmişse de bunun doğruluğunun diğer toplumlarda da gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (154-156). Bizmut içeren 4'lü rejimin standart tedaviden daha üstün ama ardışık tedaviden daha az etkin olduğu söylenebilir (157,158).

Fluorokinolonların in vitro ortamda *H.pylori*'nin büyümesini etkin şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Levofloksasin içeren tedavi rejimlerinin birinci sıra tedavide kullanıldığı pek çok çalışma vardır. *H.pylori* eradikasyonunda kullanılabilen diğer fluorokinolonlar ise garenoksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, trovafloksasin gibi ajanlardır (159-161). 2009'da Taiwan'da 432 hasta üzerinde yapılan 7 günlük levofloksasin ve 7 günlük klaritromisin içeren tedavilerin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada eradikasyon başarı oranları sırasıyla % 74 ve % 83 (ITT'e göre) saptanırken, bu tedavi rejimleri 2.basamak tedavi olarak kullanıldıkla-

rında bu oranlar sırasıyla % 76 ve % 60 olarak saptanmış (162). İdeal 1. basamak tedavi arayışları arasında levoloksasin içeren 3'lü tedavinin yanı sıra levofloksasinin kullanıldığı ardışık tedavinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. 2007-2008'de Hong Kong'da 300 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 7 günlük klaritromisin içeren 3'lü tedavi ile levofloksasin içeren 3'lü tedavi karşılaştırılmış, bu çalışmada levofloksasin 1x500 mg dozunda kullanılmış sırasıyla eradikasyon başarı oranları sırasıyla % 92 ve % 85 olarak saptanmış (163). 2006'da Almanya'dan yayınlanan 61 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada 7 günlükesomeprazol, levofloksasin ve amoksisilin kullanılmış ve tedavi ile eradikasyon oranı PP (per protokol analiz)'e göre % 92.9 ve ITT (intention to treat)'e göre % 86.7, olarak saptanmıştır, Klaritromisin içeren rejimin eradikasyon başarısı ise PP'e ve ITT'e göre % 83 olarak saptanmıştır (164). Yalnız bu çalışmada levofloksasin 2x500 mg dozunda kullanılmıştır. İtalya'da 2008-2009'da yapılan 375 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada levofloksasin içeren ardışık tedavi rejiminin başarısı 250 mg levofloksasin ve 500 mg levofloksasin ile sırasıyla %96 ve 98 (ITT) olarak saptanmış (148). 2010'da İspanya'da 460 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada 10 günlük primer tedavi için hastalar 4 gruba ayrılmış,1. gruba klaritromisin içeren klasik 3'lü tedavi, 2. gruba klaritromisin yerine levofloksasin içeren tedavi, 3. gruba klaritromisin içeren ardışık tedavi ve 4. gruba da levofloksasin içeren ardışık tedavi verilmiş; ITT'ye göre eradikasyon başarısı sırasıyla % 64, % 80, % 76, % 82 olarak saptanmıştır (149). 2010'da Zagreb, Hırvatistan'da 150 hastaya *H.pylori* pozitif hastaya birinci basamak tedavi olarak moksifloksasin içeren 3'lü tedavi 7 ve 10 günlük rejim planıyla verilmiş, 138 hasta çalışmayı tamamlamış. Eradikasyon başarıları PP ve ITT'ye göre sırasıyla % 84/% 76 ve % 90/% 84 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada primer moksifloksasin direnci % 6 olarak saptanmıştır (165). 2008'de Türkiye'de Ege Bölgesinde 63 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Levofloksasin içeren 14 günlük ardışık tedavi rejimi ile eradikasyon oranı ITT ve PP'ye göre sırasıyla % 82 ve % 86 olarak saptanmıştır (166). 2010 yılında Türkiye'den yayınlanan, Ankara'da 91 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada birinci basamak tedavi için levofloksasin içeren 3'lü tedavi 7 ve 14 olmak üzere hastalara verilmiş, eradikasyon başarı oranları sırasıyla % 34 ve % 72 olarak saptanmıştır (167). Levofloksasin içeren 3'lü tedavinin daha çok birinci basamakta başarısızlık olması durumunda kullanılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur (162).

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 iyi eradikasyon oranları bildirilse de (168,169) daha sonra levofloksasin ile yapılan bazı çalışmalarda levofloksasin direncinin % 20'lere ulaştığını göstermiştir. Probiyotiklerin *H.pylori* tedavisine alternatif olarak kullanıldığı birçok çalışma yapılmış fakat yeterli düzeyde başarılı bulunmamıştır (170).

Tablo 3 : Helicobacter pylori için önerilen tedavi rejimleri

<u>BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ</u>
<ul style="list-style-type: none">• Standart doz PPI (2x1)• Amoksisilin (2x1000mg) veya Metronidazol (2x400-500mg)• Klaritromisin (2x500mg) 10-14 gün
<u>Ardışık Tedavi (1.sırada alternatif)</u>
<ul style="list-style-type: none">• Standart doz PPI (2x1) +Amoksisilin (2x1000mg) 5 gün süreyle Ardından Standart doz PPI (2x1) + Klaritromisin (2x500 mg) + Tinidazol (2x500 mg) 5 gün süreyle
<u>İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ**</u>
<ul style="list-style-type: none">• Bizmut subsalisilat (4x525mg)• Metronidazol (4x250-500mg)• Tetrasiklin (4x500mg)• Standart doz PPI (2x1) 10-14 gün süreyle
<u>Üçüncü Basamak Tedavi (Kurtarma Tedavisi)</u>
Antibiyotik duyarlılık testleri sonrasında belirlenmesi uygundur * Tedavi hastanın özelliğine göre ayarlanmalıdır.

*7,171 ve172 kaynaklarda alınmıştır.

**İkinci basamakta kullanılan 4'lü tedavi, bazı bölgelerde direnç sorunu nedeniyle birinci basamakta da kullanılmıştır (148).

2.7 Antimikrobiyal direnç

H.pylori, glikopeptidlere, cefsulidine, polimiksinlere, nalidiksik aside, trimetoprim, sulfonamidlere, nistatine, amfoterisin B'ye, sikloheksimide doğal olarak dirençlidir. Doğal *H.pylori* şuşları ise sefsulidin dışı beta laktamlara, fosfomisine, makrolidlere, aminoglikozidlere, Tetrasikline, kloramfenikole, rifampisine, fluorokinolonlara, 5-nitroimidazollere duyarlıdır (174).

Avrupa Helicobacter Çalışma Grubu'nun 1997'de önerdiği eradikasyon rejimi ile başlangıçta % 80-90 olan eradikasyon başarısı artık günümüzde % 70-80'lere, hatta bazı ülkelerde ve bölgelerde % 60 düzeyine dek inmiştir (9,14).

Diğer infeksiyonlar için de sık kullanılan, klaritromisin ve metronidazol başta olmak üzere antibiyotikler için gelişen direnç sorunu eradikasyon başarısının azalmasındaki en büyük etkidir. Eradikasyon başarısını azaltan diğer nedenler ise; hasta uyumsuzluğu, yetersiz süre ve dozda ilaç kullanımımıdır. *H.pylori*'nin antibiyotik duyarlılığı genellikle E-test, agar dilüsyon ve disk difüzyon gibi kültür temelli metotlar ile antibiyotiklerin MIC düzeylerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Ancak zaman alıcıdır ve sonuçlar değişkenlik gösterir. Hücre geçirgenliği, inokülasyon miktarı, inkübasyon şartları ve büyüme ortamı gibi faktörler sonucu etkileyebilir. Moleküler temelli metodlar bu faktörlerden bağımsızdır ve alternatif yöntemlerdir. Bu testler tekrarlanabilir sonuçlar verir ve kolaylıkla standardize edilir. Ayrıca, kültür temelli testlerden daha hızlıdır ve gastrik biyopsi örneklerine direkt olarak uygulandığı zaman, sonuç üst GİS endoskopinin yapıldığı gün elde edilebilir (174). *H.pylori*'de antibiyotik direncinin prevalansı ülkelere, bölgelere göre farklılık gösterir. *H.pylori*'de antibiyotik direnci oldukça yaygındır ve artış göstermektedir.

Makrolidlerin toplumda yaygın olarak kullanılıyor olması direnç gelişimi için kolaylaştırıcı bir faktördür. Japonya'da 1993-2000 yılları arasında eritromisin kullanımında 4 kat artış bildirilirken eş zamanlı *H.pylori* direncinin de bu yıllarda 4 kat kadar arttığı bilinmektedir. Fluorokinolon direnci ile ilgili mutasyonlar, sıklıkla "quinolone reistance deterring regions (QRDR)"dan kaynaklanır. Fluorokinolonlar bakteriyal DNA girazı ve topoizomerazı inhibe ederler. *H.pylori*'de topoizomeraz olmadığına göre, DNA gyraz A genindeki mutasyonların direncin ana nedeni olduğu düşünülmektedir (175,176). Levofloksasin direnci de klaritromisin gibi o bölgenin ilaç kullanım alışkanlıklarından, farklılıklardan etkilenir. Metronidazol direnci *H.pylori*'de en yaygın antimikrobiyal dirençtir. Gelişmekte olan ülkelerde *H.pylori*'de metronidazol direnç oranı yüksek olmasına karşın, endüstriyelmiş ülkelerde *H.pylori* suşlarının yaklaşık %35'i metronidazol dirençlidir ve bazı bölgelerde ise çoğu *H.pylori* suşları metronidazol dirençlidir. Bu jinekolojik, dental ve paraziter hastalıklarda nitroimidazol ve Metronidazolün yaygın kullanımıyla ilişkilidir (174,176).

H.pylori'de klaritromisin direncinin prevalansı Metronidazol direncine göre düşüktür. Endüstriyelmiş ülkelerde, *H.pylori* suşlarının yaklaşık % 10'u klaritromisin dirençlidir. Gelişmekte olan ülkelerde, klaritromisine karşı direnç oranı daha yüksektir ve % 25-50 arasında değişmektedir (174). Klaritromisin direnci Amerika'da % 5-14, Avrupa'da % 10'un üzerinde bildirilmektedir (42,178). Son yıl-

larda ülkemizde bu direnç oranı, bir çalışmada % 16.8, diğer çalışmalarda ise % 52-56 olarak bildirilmiştir (180-182).

Dünya genelinde amoksisilin direnci düşüktür, % 0-2 arasındadır, Klaritromisin direnci % 10-20 ve metronidazol direnci ise % 30-50 arasındadır (183-185). Yakın zamanda, 2007'de doğu Taiwan'da yapılan bir çalışmada primer amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol dirençleri çalışılmış ve sırasıyla % 36.1, % 13.5 ve % 51.9 olarak saptanmıştır (186). Yine 2006'de Kore'de de benzer yüksek direnç oranları raporlanmıştır (187). 1999-2003 yılları arasında pek çok ülkede yapılmış direnç saptanmasına yönelik çalışmanın sonuçlarına göre, Avrupa'da, Hollanda, Almanya ve İsveç'te Klaritromisin direnci düşüktür, % 1.7-2.9 arasındadır. İspanya, Fransa ve Portekiz'de % 12-22 arasındadır (188-193). Kuzey İtalya'da klaritromisin direnci % 1.8 iken İtalya'nın merkez bölgelerinde bu oran % 23.4 oranındadır (194,195). Amerika Birleik Devletleri'nde (USA) % 10-12, Meksika'da % 25, Brezilya'da % 9.8, Japonya'da 11-13, Kore'de % 5-6 düzeyinde saptanmıştır (196-203). Metronidazol direnci ise Avrupa genelinde % 15-40 arasında iken USA'da % 20-35, Meksika'da % 76, Brezilya'da % 53, Japonya'da % 9-12 ve Kore'de % 40 düzeyindedir (189-203). Avrupa'da 22 ülkeden gelen klinik verilere göre, 1998'de klaritromisin direnci % 9.9, metronidazol direnci % 33.1 ve amoksisilin direnci % 0.8'dir. Avrupa'da erişkinlere kıyasla çocuklarda klaritromisin direncinin daha fazla gözlendiği bilinmektedir; Avrupa'nın güneyinde % 18, merkezinde % 9.3, kuzeyinde ise % 4.2 düzeyindedir, metronidazol ve klaritromisin dirençli olgu sayısı ise güney Avrupa'da daha fazladır. 14 ülkenin dahil olduğu bir çok merkezli çalışmada 1999-2002 yıllarında pediyatrik hastalar için, primer klaritromisin direnci % 20 düzeyinde, metronidazol direnci % 23, metronidazol + klaritromisin direnci ise % 5.3 saptanırken, amoksisilin direnci % 0.6 saptanmıştır. İspanya'da 1999-2004 arasında bu konularda çok fazla çalışma yapılmıştır. Klaritromisin direnci % 8.7'den % 13'e, metronidazol direnci ise % 13.8'den % 42'ye yükselmiştir (204,205). 2004-2006 yılları arasında ise primer klaritromisin direnci % 16.9 olarak saptanmıştır (206). Bulgaristan'da 2005-2007 klaritromisin direnci % 17.9 olarak saptanmıştır (207). 2005-2006 yılları arasında İsveç'te Klaritromisin direnci % 1.5, metronidazol direnci ise % 16.2 olarak saptanmıştır (208). Bu oranların düşük olması bu ülkede antibiyotik kullanım politikasına bağlanabilir. 2007 yılında Nijerya'dan gelen veriler ise bu İsveç'te saptanan bulguların tam tersi yönde örnek oluşturmaktadır. Burada klaritromisin direnci % 100,

ampisilin direnci % 100, metronidazol direnci % 100 olarak saptanmıştır. Bu çalışma 32 *H.pylori* izolatı üzerinde gerçekleştirilmiştir (209). Bu ülkede ise kontrolsüz ve reçetesiz antibiyotik kullanımı söz konusudur. Dünya genelinde amoksisilin ve tetrasiklin direnci % 1'den azdır (188-203). *H.pylori*'de amoksisilin direnci ve tetrasiklin direncinin 20. yüzyılın sonlarına kadar olmadığı ya da çok ender olduğu bildirilmiştir. Bu antibiyotiklere karşı direnç diğer bakterilerde ise yaygındır. *H.pylori*'de amoksisilin ve tetrasiklin direncinin insidansının özellikle bu antibiyotiklerin reçetesiz elde edilebildiği belli coğrafik bölgelerde arttığı görülmektedir. 2006'da, 65 hastanın biyopsi örneklerinde primer antibiyotik dirençlerinin incelendiği Kore'de yapılan bir çalışmada amoksisilin direnci % 18.5, klaritromisin direnci % 13.8 metronidazol direnci % 66, tetrasiklin direnci % 12.3 azitromisin direnci % 32, siprofloksasin direnci % 33, levofloksasin direnci % 21.5, moksifloksasin direnci % 21 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada çalışılan antibiyotikler için MIC değerleri sırasıyla $\geq 0.5 \mu/ml$, $>1 \mu/ml$, $8 \mu/ml$, $4 \mu/ml$, $1 \mu/ml$, $1 \mu/ml$, $1 \mu/ml$, $1 \mu/ml$ olarak belirlenmiştir (210). Klaritromisin için MIC breakpoint değeri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından belirlenmiştir. Diğer antibiyotikler ile ilgili MIC breakpoint değerleri önceki çalışmalar referans alınarak belirlenmiştir (194,211-215). 2006'da Almanya'da 61 hasta üzerinde yapılan çalışmada, metronidazol direnci % 44, klaritromisin direnci % 9.8, metronidazol + klaritromisin direnci % 6.6 ve levofloksasin direnci % 3.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada MIC değerleri, metronidazol, klaritromisin, amoksisilin ve levofloksasin için sırasıyla $>16 \mu/ml$, $\geq 1 \mu/ml$, $>0.5 \mu/ml$, $8 \mu/ml$ olarak kabul edilmiştir (216). Doğu Taiwan'da 2004-2007 yılları arasında ciprofloksasin ve levofloksasin direnci % 11.8 olarak saptanmıştır (212). Kore'de ciprofloksasin ve levofloksasin direnci % 21.5 (187), Japonya'da % 15 (217), Doğu Avrupa'da % 4.9 olarak saptanmıştır (187). Belçika'da, Fransa'da, İtalya'da ve Almanya'da primer ciprofloksasin ve levofloksasin direnci % 16.8-23 arasında bulunmuştur (118-121). Yeni fluorokinolonlardan moksifloksasin direnci Kore'de çalışılmış, % 21.5 direnç saptanmıştır (187). Gatifloksasin ise Japonya'da çalışılmış, % 47.9 direnç saptanmıştır (222). Hollanda'da trovafloksasin direnci % 4.7 olarak saptanmıştır (223). Almanya'da 2003'te, yeni fluorokinolonlardan sitafloksasin ve garenoksasinin gyrA mutasyonu olan izolatlar üzerine etkili fluorokinolon olduğu gösterilmiştir (224). 2010'da İran'ın Kuzey bölgesinde 132 hastanın biyopsi örnekleri incelenmiş, metronidazol direnci % 73.4, klaritromisin direnci % 30, amoksisilin direnci % 6.8,

tetrasiklin direnci ise %9 olarak saptanmıştır (225). Çin'de 2000-2009 yılları arasında 293 izolatın incelendiği bir çalışmada; klaritromisin (% 8.6, % 9 ve % 20.7) ve levofloksasin (%10.3, % 24, %32.5) için giderek artan dirence dikat çekilmiştir. Bu çalışmada metronidazol direnci yıllar içinde % 40-50 arasında sabit seyretmiştir. Sadece bir hastada tetrasiklin direnci gösterilmiştir. Furozolidon ve amoksisilin için direnç bu çalışmada bildirilmemiştir (226). 2000-2008 yılları arasında Finlandya'da 505 hastanın örnekleri incelendiğinde; metronidazol direncinin % 29-59, klaritromisin direncinin 2000'de % 0 iken 2003'te % 16 ve 2008'de % 4 olduğu, levofloksasin direncinin ise % 0-12 arasında olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile Finlandiya'da diğer ülkelerdeki gibi direnç sorununun olmadığı görülmektedir (227).

- **Türkiye'de direnç durumu**

Türkiye'de ise *H.pylori*'nin epidemiyolojik özellikleri ve direnç durumları ile ilgili yapılan bir çalışmada *H.pylori*'nin daha çok eken yaşlarda kazanıldığı, erişkin nüfusun yaklaşık olarak % 70-80'inde *H.pylori* infeksiyonun olduğu bildirilirken 1999-2001'de E-test yöntemiyle 66 *H.pylori* izolatında klaritromisin direnci % 24 saptanmışken 2001 yılından sonraki dönemde % 37'e yükseldiği gösterilmiştir (228,229). 1997-2005 yılları arasında bir başka çalışmada klaritromisin direnci % 8.8.-24.2 olarak saptanmıştır (229). Türkiye'de, Ege Bölgesi'nden yapılan bir çalışmada 2005 yılında Real-time PCR (RT-PCR) ile klaritromisin direnci % 35 olarak saptanırken bu çalışmada standart eradikasyon tedavisi ile eradikasyon başarısı oranı % 81.3 olarak saptanmıştır (230). Yine Ege Bölgesinde RT-PCR ile 110 hasta üzerinde klaritromisin direnci % 48.2 olarak saptanmıştır (231). 2009'da Bursa'da yapılan ve yayınlanan bir çalışmada 31 *H.pylori* suşuna ait antibiyotik direnç profili incelenmiş, amoksisilin, klaritromisin, metronidazol, tetrasiklin ve ciprofloksasin için direnç durumu sırasıyla %3.2, %41, % 41.9, % 3.2 ve % 45 olarak saptanmıştır (232). 2005-2006 arasında Mersin'de 37 *H.pylori* izolatından PCR yöntemi ile klaritromisin direnci çalışılmış ve % 40.5 olarak saptanmıştır (233).

Tablo 4 : *H.pylori* infeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç sıklığı, etki ve direnç mekanizmaları (175,176,232,234-236).

İlacın adı	Direnç sıklığı	Etki mekanizması	Direnç mekanizması
Metronidazol	% 20-95	Duyarlı mikroorganizmanın içerisinde polar maddelere indirgenerek toksik ara ürünler oluşturur. Bu ara ürünler mikroorganizmanın DNA'sını tahrip eder.	Elektron transport proteinlerinin aktivitesinde azalma veya kaybolma sonucu indirgenme reaksiyonlarının önlenmesi
Klaritromisin	% 5-50	Bakterilerin 23S r RNA subünitlerine bağlanarak protein sentezini engeller.	23S rRNA geninde nokta mutasyonların oluşması
Amoksisilin	% 0-30	Bakterilerdeki penisilin bağlayıcı proteinlere(PBP) bağlanarak hücre bölünmesini engeller.	Tolerans gelişmesi sonucu ilacın PBP'lere bağlanmasında azalma, PBP'lere nokta mutasyonları, bakterilerde ilaca karşı membran geçirgenliğinde azalma
Tetrasiklin	% 0-10	Bakterilerin 16S RNA subünitlerine bağlanarak protein sentezini engeller	16S RNA geninde nokta mutasyonları, bakteride ilaca karşı membran geçirgenliğinde azalma
Bizmut bileşikleri	Bildirilmemiş	Bakterilerde protein, ATP, membran sentezini engeller	Bilinmiyor
Levofloksasin	% 10-25	Bakteriyal DNA girazı inhibe ederler.	DNA gyraz A genindeki mutasyonlar
Lansoprazol	Bildirilmemiş	PPI'yi inhibe eder, asit sekresyonunu azaltır, <i>H.pylori</i> 'nin mide mukozasında kolonizasyonunu engeller	Bilinmiyor

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışmaya alınan hastalar, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na Temmuz 2010 - Şubat 2011 arasında dispepsisi olan hastalardan, daha önce *H.pylori* için eradikasyon tedavisi almamış, üst GİS endoskopi gerekliliğine karar verilmiş hastalar arasından dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olarak seçildi.

Çalışma kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmaya, DEÜTF etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı (Ek-1).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Dispepsi nedeniyle üst GİS üst GİS endoskopisi planlanan
- Erişkin yaştaki (>17yaş),
- Daha önce *H.pylori* için eradikasyon tedavisi almamış hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Mide kanseri,
- Mide lenfoması,
- Üst gastrointestinal kanaması bulunan,
- Gebelik ya da emzirme döneminde olan,
- Gastroduodenal cerrahi öyküsü olan
- *H.pylori* eradikasyonunda kullanılması planlanan antibiyotiklerden herhangi birine karşı alerji öyküsü bulunan,
- Eşlik eden major hastalığı olan (karaciğer, kardiyak, respiratuvar veya böbrek hastalığı, insülin bağımlı diyabetes mellitus, neoplastik hastalıklar veya koagulopati durumları),
- Çalışmadan 4 hafta öncesine kadar antibiyotik ve/veya proton pompa inhibitörü (PPI) kullanmış olan ve daha önce *H.pylori* eradikasyonu uygulanmış olan hastalar.

3.2 Endoskopi ve biyopsi örneklerinin alınması

Çalışmaya alınan hastaların üst GİS endoskopileri yapıldı. Üst GİS endoskopi bulguları not edildikten sonra, hastalardan toplam 4 adet (2 antrum, 2 korpus) biyopsi alındı. Bunlardan 2 tanesi hızlı üreaz testi (HÜT) için alınmış 1 korpus ve 1 antrum biyopsisi olup, yine antrum ve korpustan birer biyopsi kültür ve duyarlılık testi için alındı.

İlk planda antrum ve/veya korpustan alınan örnekte HÜT pozitif olan hastalar *H.pylori* "pozitif" kabul edildi. HÜT negatif olan hastaların örnekleri de kültüre ekildi. Korpus ve/veya antrumdan alınan kültür örneklerinden üreme olması durumunda klaritromisin, levofloksasin ve amoksisilin duyarlılık testleri çalışıldı. Alınmış olan son 2 örnek, bu testler için seçilmiş olan E-test yönteminin uygulanması amacıyla Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na ulaştırıldı. Kültürde üreme elde edilen örneklerden elde edilen ilgili antibiyotiklerle ilgili duyarlılık testleri sonuçları değerlendirildi.

3.3 Biyopsi örneklerinin mikrobiyolojik incelenmesi ve *H.pylori* kültürü

Üst GİS endoskopi sırasında alınan her bir hastanın antrum ve korpus biyopsi örnekleri ayrı ayrı % 20 gliserollü Brucella Broth (Beckton Dickinson and Company, Sparks, USA) *H.pylori* transport besiyerinde Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda laboratuvara ulaştırıldı. Her biri ayrı ayrı % 7 steril defibrine at kanı (Horse Blood Defibrinated, Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) ve *H.pylori* Selective Supplement (DENT, Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) içeren Columbia Blood Agar (Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) besiyerlerine ekildi. Ekim yapılan plaklar anaerobik jar (Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) içerisinde GasPak Campy Container System (Becton Dickinson and Company, Maryland, USA) kullanılarak oluşturulan mikroaerofilik koşullarda 37 °C'de 3-7 gün enkübe edildi. Bu süre içerisinde üreme gözlenmediğinde, enkübasyon 10-14 güne kadar uzatıldı ve bu süre sonucunda eğer yine üreme saptanmadıysa *H.pylori* negatif olarak değerlendirildi. Üreyen *H.pylori* kolo-

nilerine taze bakı, katalaz, oksidaz, üreaz testleri ve modifiye Gram boyama yapıldı. Gram negatif *H.pylori* varlığı ve tipik morfolojisi incelendi.

Ayrıca kültür öncesi direkt antrum ve korpus biyopsi örneklerinin her birinden, kültürle eş zamanlı olarak ayrı ayrı Christensen'in Üreli Agar besiyerinde direkt biyopsiden üreaz testi, imprint preparat ve modifiye Gram boyama yapıldı. Doku hücrelerinin arasında Helicobacter like organisms (HLO) varlığı ve tipik morfoloji incelendi.

Her bir hastaya ait antrum ve/veya korpustan izole edilen *H.pylori* suşları % 20 gliserollü Brain Heart Infusion (BHI) Buyyon (Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) stok besiyerinde -80°C'de saklandı.

3.4 E-Test Yöntemi ile Amoksisilin, Klaritromisin ve Levofloksasin Minimal inhibisyon konsantrasyon (MIC) değerlerinin ($\mu\text{g/ml}$) belirlenmesi

E-test yöntemi için % 5 steril defibrine koyun kanlı (Sheep Blood Defibrinated, Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) (%5 v/v) Mueller Hinton Agar (Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) kullanıldı. Hasta antrum ve/veya korpus biyopsi örneklerinden üreyen *H.pylori* kolonilerinden % 7 steril defibrine at kanı (Horse Blood Defibrinated, Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) ve *H.pylori* Selective Supplement (DENT, Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) içeren Columbia Blood Agar (Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) besiyerlerine subkültürü yapıldı ve 72 saat sonra subkültürde üreyen *H.pylori* kolonilerinden 2 ml Brucella Broth (Beckton Dickinson and Company, Sparks, USA) içerisinde McFarland 3'e (9×10^8 CFU/ml) göre bakteri süspansiyonları hazırlandı (Densimat Biomerieux) (233). McFarland 3'e (9×10^8 CFU/ml) göre ayarlanan bakteri süspansiyonundan 100 μl alınarak inokulum % 5 steril defibrine koyun kanlı (Sheep Blood Defibrinated, Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) (%5 v/v) Mueller Hinton Agar (Oxoid Limited Basinstole, Hampshire, England) besiyeri yüzeyine steril öze ile yayıldı. Yüzey tamamen kuruduktan sonra klaritromisin, amoksisilin ve levofloksasin E-test stripleri (AB Biodisk, İsveç, Solna) her 90 mm'lik plak yüzeyine 1 adet olacak şekilde yerleştirildi. Besiyerleri 3-4 gün mikroaerofilik ortamda 37°C'de anaerobik jar içerisinde GasPak Company Container System (Becton Dickinson and Company, Maryland, USA) kullanılarak enkübe edildi. Enkübasyon sonunda E-

test ile MIC değerleri belirlendi (Tablo 4) (194,210-215,233,234). Klaritromisin için MIC değeri “National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)” tarafından belirlenmiştir. Diğer antibiyotikler ile ilgili MIC değerleri önceki çalışmalar referans alınarak belirlenmiştir (211-216). Çalışmamızda, amoksisilin, klaritromisin ve levofloksasin için kullanılan MIC değerleri sırasıyla $>0.5 \mu\text{g/ml}$, $\geq 1 \mu\text{g/ml}$, $>1 \mu\text{g/ml}$ 'dir.

Tablo 5: Kullanılan antibiyotikler ile ilgili referans alınan MIC değerleri

MIC değerleri ($\mu\text{g/ml}$)				
	Duyarlı (S)	Orta derece Duyarlı (I)	Dirençli (R)	
AMOX	<0.25	$0.25-0.5$	>0.5	
CLA	≤ 0.25	0.5	≥ 1	CLSI*
LEVO	<1		>1	
AMOX, amoksisilin; CLA, Klaritromisin; LEVO, Levofloksasin; CLSI, The Clinical and the Laboratory Institute; S, duyarlı; I, sınırdaki duyarlı; R, dirençli				

3.5 İstatiksel Analiz

Veri SPSS 11.0 paket programında değerlendirildi. Sayımla belirtilen bağımsız değişkenler Ki kare, Fisher kesin test kullanılarak analiz yapıldı. Bağımlı grupları değerlendirmek için Mc Nemar testi kullanıldı. Tutarlılık lümünde Kappa analizi uygulandı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

Dispepsi nedeniyle Gastroenteroloji polikliniğinde Üst Gis Endoskopisi yapılması kararlaştırılan hastalar seçildi. Sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.



Tüm hastalara Üst Gis endoskopisi uygulandı. Hızlı üreaz ve kültür için antrum ve korpustan 2'şer biyopsi alındı.



Kültürde üremesi saptanan örneklerle E-test ile antibiyogram duyarlılık testi çalışıldı.

Şekil 5: Çalışma Akış Şeması

4. BULGULAR

4.1 Demografik veriler

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Temmuz 2010- Şubat 2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. 17 yaş üstü dispepsi yakınması olan 116 hastadan antrum ve korpustan biyopsi örnekleri alındı.

Hastaların HÜT, HPL ya da kültür testlerinden birisinde *H.pylori* gösterildiğinde o hasta(lar) *H.pylori* pozitif kabul edildi. Tüm hastalar içerisinde (116) hastanın % 80.2'sinde (93) *H.pylori* varlığı gösterilmişken, % 19.8'inde (23) *H.pylori* varlığı gösterilmedi.

Hastaların yaş ortalaması 40.5+/-14.9 (17-73) idi. Bu hastaların % 72.4 'ü (84) kadın, % 27.6'ı (32) erkek idi. *H.pylori* varlığı, kadınlarda %76.2 (64), erkeklerde ise %90.6 (29) oranında gösterildi (p=0.081). İki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu hastaların % 21.6'sı (25) sigara kullanırken, % 78.4'ü (91) sigara kullanmıyordu. Yine hastaların % 18.1'i (21) alkol kullanırken, % 81.9'u (95) alkol kullanmıyordu. % 6.9 (8) hasta okur yazar değildi, % 25.9 (30) hasta ilkokul mezunuydu, % 29.3 (34) hasta ortaokul/lise mezunuydu, % 37.9 (44) hasta ise üniversite veya yüksek okul mezunuydu. Hastaların % 90.5'i (105) çekirdek aile, % 9.5'i (11) kalabalık aile olarak yaşamaktaydı. Hastaların % 85.3'ü (99) İzmir'de, % 14.7 (17) hasta ise İzmir dışında yaşıyordu.

Tablo 6: Hastaların yaş dağılımı

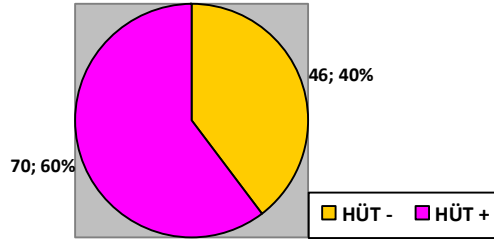
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. deviasyon
Yaş	116	17	73	40.5	14.958

Sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında; sigara içenlerin % 88'inde (22), içmeyenlerin ise % 78'inde (71) *H.pylori* varlığı gösterildi (p=0.397). İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Yine *H.pylori* varlığı, alkol kullananların % 81'inde (17), alkol kullanmayanların ise % 82'inde (76) gösterildi (p=1.000). Çekirdek aile ve kalabalık aile tipi olarak hastalar gruplandırıldığında ise; çekirdek aile-

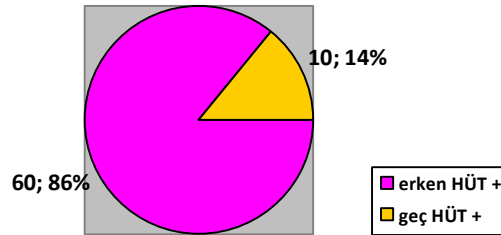
de yaşayanların % 82.9'unda (87), kalabalık ailede yaşayanların ise % 54.5'inde (6) *H.pylori* varlığı gösterildi (p=0.040). Genel bilgilerimize göre farklılık olsa da, istatistiksel olarak anlamlıydı. İzmir'de yaşayan hastaların % 81.8'inde (81) ve İzmir dışından gelen hastaların ise % 70.6'sında (12) *H.pylori* varlığı gösterildi (p=0.325). Hastalar eğitim durumları yönünden gruplara ayrıldığında, üniversite ve yüksek okul grubunda % 77.3 (34), lise ve altı eğitim durumunda %81.9 (59) oranında *H.pylori* varlığı gösterildi (p=0.540), istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

4.2 Hastaların endoskopik bulguların değerlendirilmesi

Tüm hastalardan antrum ve korpustan HÜT için toplam 2 biyopsi alındı. Bu örnekler ilk 20 dakika içinde negatif kaldıklarında çalışma kapsamında 24 saat süreyle gözlemlendiler. En geç HÜT pozitifliği 4. saatte gelişti. Üst Gis endoskopisi yapılan bu 116 hastadan 70 tanesinde (% 60.3) HÜT pozitifliği saptanırken, 46 tanesinde (% 39.7) HÜT negatif olarak saptandı. Bu 70 hastanın 60'ında (% 85.7) HÜT pozitifliği ilk 20 dakika içinde gelişirken 10 hastada (% 14.3) HÜT pozitifliği > 20 dakikada gelişti.



Grafik 1: Dispeptik hastalarda saptanan HÜT +/- oranları ve sayıları



Grafik 2: HÜT + olan, erken/geç pozitifleşen hastaların oranları ve sayıları

Hastaların 80'inde (% 68.9) özofajit, 20'sinde Hiatus hernisi (% 17.2), 60'ında (% 51.7) çeşitli yerleşimde gastrit, 38'inde (% 32.7) antral gastrik erozyon, 11'inde (% 9.4) çeşitli yerleşimde gastrik ülser, 3'ünde (%2.5) çeşitli yerle gastrik de polip, 5'inde (% 4.3) duodenit, 3'ünde (% 2.5) duodenal erozyon ve 13'üne (% 11.2) duodenal ülser saptandı. Bir hastada birden çok endsokopik tanı bulunabiliyordu.

HÜT pozitif ve HÜT negatif tüm hastaların biyopsi örnekleri *H. Pylori* kültür için ekildi. Üreme saptandığında antibiyotik duyarlılık testleri uygulandı.

Tablo 7: Hastaların endoskopik tanıları

	Endoskopik tanıları								
	Özofajit	Hiatus hernisi	Gast-rit	Gastrik eroz-yon	Gastrik ülser	Gastrik polip	Doudenit	Duodenal erozyon	Duodenal ülser
Hasta sayısı N	80	20	60	38	11	3	5	3	13
(%)	%68.9	%17.2	%51.7	%32.7	%9.4	%2.5	%4.3	%2.5	%11.2

4.3 Histopatolojik verilerin değerlendirilmesi

116 hastadan 26 hastada, endsokopist klinik gereklilik görmediği için biyopsi almadı ve bu nedenle bu hastaların patolojik örnekleri yoktu. Patolojiye gönderilen 90 hastanın biyopsi örneği incelendiğinde akut gastrit 1 hastada (% 1.1), sadece kronik gastrit 31 hastada (% 34.4), sadece aktif kronik gastrit 31 hastada (% 34.4), kronik gastrit ve aktif kronik gastrit birlikteliği ise 27 hastada (% 30) gösterildi.

Hastaların HÜT, HPL ya da kültür testlerinden birisinde *H.pylori* gösterildiğinde o hasta(lar) *H.pylori* kabul edildi. 116 hastanın % 80.2'sinde (93) *H.pylori* varlığı gösterilmişken, % 19.8'inde (23) *H.pylori* varlığı gösterilmedi. *H.pylori*'nin bu 3 testten herhangi birisi ile varlığı gösterilen hastalar arasında; histopatolojik olarak, 76 hastada (%92.7) *H.pylori* varlığı gösterildi, 6 hastada (% 7.3) ise *H.pylori* varlığı gösterilemedi.

Patolojiye gönderilen 90 hastada histolojik olarak *H.pylori*'nin 76 hastada (% 84.4) pozitif olarak gösterilirken, 14 hastada (% 15.6) gösterilemedi. HÜT pozitifliğinin gösterildiği hastaların % 91.5'inde (54) eş zamanlı HPL'de de pozitifliği. HÜT negatif olan hastaların % 71'inde (22) HPL pozitifliği.

Tablo 8: Hastaların patolojik tanıları

	Patolojik tanıları			
	Akut gastrit	Kronik gastrit	Aktif kronik gastrit	Kronik gastrit + A.Kronik gastrit
Hasta sayısı	1	31	31	27
N				
%	% 1.1	% 34.4	% 34.4	%30

Çalışma sürecince histopatolojik örnekler de kendi içerisinde değerlendirildi. 90 patoloji örneği incelemesinde Bu 90 hasta içerisinde, 20 hastada intestinal metaplazi (İM) saptandı (% 22.2). İM saptanan hastaların 12'sinde (% 60) HÜT pozitif, 8'inde (% 40) HÜT negatifliği. İM saptanan hastalar arasında HÜT negatif olup da HPL pozitif olan hasta sayısı 7 idi (% 35). İM saptanan 1 hastada HÜT ve HPL yoluyla *H.pylori* varlığı gösterilemedi ancak kültürde *H.pylori* üremesi gösterildi. Bu 90 patoloji örneği arasında 7 hastada atrofi gösterildi (% 7.7). Atrofisi olan hastalar arasında 3 hastada HÜT pozitif, 4 hastada ise HÜT negatifliği. Atrofi gelişmiş olan 7 hastanın 3 tanesinde HÜT negatif iken HPL pozitifliği. İM ve Atrofinin birlikte gösterildiği 3 hastada HÜT negatif iken sadece HPL ile *H.pylori* varlığı gösterildi. Bu 7 hastanın 6'sında HÜT veya HPL ile *H.pylori* gösterildi. Gastrik atrofinin olduğu bir hastada, *H.pylori* varlığı, HÜT, HPL veya kültürle gösterilemedi. Hiçbir örnekte displaziye rastlanılmadı.

4.4 Kültür ve antibiyogram duyarlılık testi sonuçlarının değerlendirilmesi

Üst GİS endoskopi sırasında alınan HÜT negatif olan hastalar arasında 2 hastanın örneğinden kültürde üreme elde edildi. Bu 2 hastanın birisinde histopatolojik olarak *H.pylori* varlığı gösterilmişti. Bunların dışında, HÜT'ün negatif olduğu, sadece histopatolojide de *H.pylori*'nin gösterildiği hiçbir örnekte kültürde üreme elde edilemedi. Fakat endoskopik olarak HÜT pozitifliği satanmış olan örnekler arasında, üremeleri saf olmayan, yeterli üreme gösteremeyen veya

kontaminasyon nedeniyle üretilmeyen 20 hastanın biyopsi örnekleri sonuçta antibiyograma alınamadı. 3 tetkikten en az birisiyle *H.pylori* varlığının gösterildiği 93 hastanın % 55.9'unda (52) kültürde üreme elde edildi, % 44.1'inde (41) kültürde üreme elde edilemedi.

- *Amoksisilin direnci*, 8 hastada (% 15.4) gösterildi. Amoksisilin direnci değerlendirilmesi için, MIC değeri > 0.5 µg/ml olduğunda dirençli, < 0.25 olduğunda duyarlı, 0.25-0.50 µg/ml ise sınırda duyarlı kabul edildi. Bu 8 hastadan 2'sinde E-test ile bulduğumuz sonuç 0.5 µg/ml idi. Bu hastaların örnekleri dirençli kabul edilmediğimde amoksisilin direnci % 11.5, bu iki hasta örneği de sınırda olması nedeniyle dirençli kabul edildiğinde amoksisilin direnci % 15.4 olarak belirlenmelidir.
- *Klaritromisin direnci*, 14 hastada (% 26.9) hastada gösterildi.
- *Levofloksasin direnci*, 13 hastada (% 25.5) hastada gösterildi.

5. TARTIŞMA

Helicobacter pylori (*H.pylori*) dünyadaki en yaygın infeksiyon etkenlerinden biridir. Ülkemizde *H.pylori*'nin yaklaşık prevalansı % 82.5'dir (TURHEP-2003). Günümüzde, *H. pylori*'nin duodenal ve gastrik ülserin yanı sıra MALT (mucosa associated lenfoid tissue) lenfoma ve mide kanseri ile ilişkisine dair kuşku kalmamıştır. Temmuz 1994'te "International Agency for Research on Cancer Group of the World Health Organization" tarafından Grup1 (kesin) insan karsinogeni olarak tanımlanmıştır (1,46,47). *H.pylori*'nin; aktif gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM), displazi ve sonuçta mide adenokanserine neden olabilecek mukozal patolojilere yol açtığı bilinmektedir. *H.pylori*'nin mutlaka eradike edilmesi gereken durumlar Avrupa Helicobacter Çalışma Grubu (EHPSG)'nun 2005 yılı uzlaşma raporunda belirtilmiştir (7). Aktif olan ya da olmayan peptik ülser, MALT lenfoma, atrofik gastrit, gastrit kanser rezeksiyonu sonrası durumlarda, ailesinde 1. dereceden akrabalarında gastrit kanser olanlarda ve son olarak hekimi tarafından ayrıntılı bilgilendirildikten sonra hastanın isteği doğrultusunda, *H.pylori*'nin pozitif olarak saptandığı kişilere eradikasyon tedavisi verilmelidir.

Enfekte bireylerin çoğu asemptomatik seyrederken % 10-15 vakada gastroduodenal ülserasyon gelişir. Gastrik kanserin insidansı daha azdır, % 1-5 arasındadır. Gastrit MALT lenfoma gelişim riski daha da düşüktür (34,35,36,37).

Toplumlardaki farklar, hastaların özellikleri birlikte değerlendirildiğinde tedaviye karar verildikten sonra, hangi tedavi/tedavilerin verileceği de önceki çalışmaların ışığında, uluslararası platformda belirlenmiştir. İnfeksiyonun eradikasyonu ile uzun dönem semptomların sürmesinin önlenebileceği gibi peptik ülser, atrofik gastrit ve gastrit kanser gelişim riski de azalmış olacaktır (7).

H.pylori eradikasyonunda bugün için yaygın olarak kullanılan ve önerilen ilk sıra tedavi protokolleri; proton pompa inhibitörleri (PPI), klaritromisin, amoksisilin/metronidazol'den oluşmaktadır. Bu tedavinin süresi en kısa 10 gün olarak belirlenmiştir. Ancak ülkemizde klaritromisin direncinin yıllar içinde belirgin olarak arttığı, bunun sonucunda klasik 3'lü tedavi protokolünün etkinliğinin azaldığı ve eradikasyon başarısının % 60'ların altına dek indiği bilinmektedir.

Hiçbir eradikasyon tedavisi %100 etkili değildir. Tedavi başarısı en az % 80 civarında olmalıdır. *H.pylori* eradikasyonu güç olan bir mikroorganizmadır. İn vitro

olarak pek çok antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen, in-vivo olarak tek ilaç ile eradikasyon pek mümkün değildir. Diğer infeksiyonlar için de sık kullanılan, klaritromisin ve metronidazol başta olmak üzere antibiyotikler için gelişen direnç sorunu eradikasyon başarısının azalmasındaki en büyük etkidir. Eradikasyon başarısını azaltan diğer nedenler ise; hasta uyumsuzluğu, yetersiz süre ve dozda ilaç kullanımınıdır.

H.pylori'nin antibiyotik duyarlılığı genellikle E-test, agar dilüsyon ve disk difüzyon gibi kültür temelli metotlar ile antibiyotiklerin MIC düzeylerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Ancak zaman alıcıdır ve sonuçlar değişkenlik gösterir. Hücre geçirgenliği, inokülasyon miktarı, inkübasyon şartları ve büyüme ortamı gibi faktörler sonucu etkileyebilir. Biz bu çalışmada E-test metodunu kullandık.

Makrolidlerin toplumda yaygın olarak kullanılıyor olması direnç gelişimi için kolaylaştırıcı bir faktördür. Fluorokinolon direnci ile ilgili mutasyonlar ise sıklıkla "quinolone resistance determining regions (QRDR)"dan kaynaklanır. Fluorokinolonlar bakteriyal DNA girazı ve topoizomerazı inhibe ederler. *H.pylori*'de topoizomeraz olmadığına göre, DNA giraz A genindeki mutasyonların direncin ana nedeni olduğu düşünülmektedir (175,176). Levofloksasin direnci de klaritromisin gibi o bölgenin ilaç kullanım alışkanlıklarından, farklılıklardan etkilenir. Metronidazol direnci *H.pylori*'de en yaygın antimikrobiyal dirençtir. Levofloksasin direnci, bölgelere, ülkelere göre farklılık gösterir, % 10-25 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde *H.pylori*'de metronidazol direnç oranı yüksek olmasına karşın, endüstriyelleşmiş ülkelerde *H.pylori* suşlarının yaklaşık % 35'i metronidazol dirençlidir ve bazı bölgelerde ise çoğu *H.pylori* suşları metronidazol dirençlidir. Bu jinekolojik, dental ve paraziter hastalıklarda nitroimidazol ve metronidazolün yaygın kullanımıyla ilişkilidir (174,176). Dünya genelinde amoksisilin ve tetrasiklin için bildirilmiş çok düşük direnç oranları vardır. Ancak kontrolsüz ve reçetesiz antibiyotik kullanımının yaygın olduğu ülkelerde bu iki ilaca karşı da direncin geliştiğini biliyoruz. Dünya genelinde amoksisilin direnci düşüktür, % 0-3 arasındadır.

Türkiye'de ise *H.pylori*'nin epidemiyolojik özellikleri ve direnç durumları ile ilgili yapılan bir çalışmada *H.pylori*'nin daha çok eken yaşlarda kazanıldığı, erişkin nüfusun yaklaşık olarak % 80'nde (TURHRP-2003'e göre % 82.5)

Literatürde, Türkiye'de *H.pylori* için levofloksasin direncinin araştırıldığı çalışmaya rastlanılmadı. Biz bu çalışmayı, birinci basamak tedaviye alternatif,

levofloksasin içeren bir antibiyotikli rejimin daha etkili olabileceğini düşünerek planladık. Ancak ülkemizde ve bölgemizde levofloksasin direncinin bilinmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada levofloksasin, klaritromisin, amoksisilin primer dirençleri E-test metoduyla çalışıldı.

116 dispepsi yakınması olan ve üst GİS endoskopisi yapılması kararlaştırılmış olan hastada, üst GİS endoskopi sırasında HÜT ve kültür için antrum ve korpustan 2'şer biyopsi alındı. HÜT negatif ve HÜT pozitif tüm hastaların örnekleri kültüre ekildi. Üreme saptandığında E-test uygulandı. 116 hastanın hepsinden eş zamanlı histopatolojik inceleme için örnek alınmadı. Endoskopinin klinik gereklilik görmesi durumunda alındı. HÜT, HPL ya da kültür testlerinden en az birisiyle *H.pylori*'nin varlığını gösterdiğimizde o hastalar *H.pylori* pozitif olarak değerlendirildiler. Bu şekilde, *H.pylori*'nin varlığı gösterilmiş 93 hastanın % 55.9'unda (52) kültürde üreme elde edildi, % 44.1'inde (41) kültürde üreme elde edilemedi. 52 hastanın 50'sinde HÜT pozitifliği de gösterilmişken, 2 hastada HÜT negatifti. Bu 2 hastanın birisinde HPL'de *H.pylori* pozitifliği. Bu 52 hasta örneğine E-test uygulandı. Sonuçta;

- *Amoksisilin direnci*, 8 hastada (% 15.4) gösterildi. Amoksisilin direnci değerlendirilmesi için; MIC değeri > 0.5 µg/ml olduğunda dirençli, < 0.25 olduğunda duyarlı, 0.25-0.50 µg/ml ise sınırdaki duyarlı kabul edildi. Bu 8 hastadan 2'sinde E-test ile bulduğumuz sonuç 0.5 µg/ml idi. Bu hastaların örnekleri dirençli kabul edilmediğinde amoksisilin direnci % 11.5, bu iki hasta örneği de sınırdaki olması nedeniyle dirençli kabul edildiğinde amoksisilin direnci % 15.4 olarak belirlenmelidir.
- *Klaritromisin direnci*, 14 hastada (% 26.9) hastada gösterildi.
- *Levofloksasin direnci*, 13 hastada (% 25.5) hastada gösterildi.

Histopatolojik değerlendirmenin yapıldığı 90 hastanın % 84.4'ünde (76) ise *H.pylori* pozitifliği, % 15.6'sında (14) incelemede *H.pylori* negatifti. Bu 90 hasta içerisinde, 20 hastada intestinal metaplazi (İM) saptandı (% 22.2). İM saptanan 20 has-

taların 12'sinde (% 60) HÜT pozitif, 8'inde (% 40) HÜT negatifiti. İM saptanan (20) hastalar arasında HÜT negatif olup da HPL pozitif olan hasta sayısı 7 idi (% 35). İM saptanan bir hastada HÜT ve HPL yoluyla *H.pylori* varlığı gösterilemedi ancak kültürde *H.pylori* üremesi gösterildi. Bu 90 patoloji örneği arasında 7 hastada atrofi gösterildi (% 7.7). Atrofisi olan hastalar arasında 3 hastada HÜT pozitif, 4 hastada ise HÜT negatifti. Atrofi gelişmiş olan 7 hastanın 3 tanesinde HÜT negatif iken HPL pozitifiti. İM ve Atrofinin birlikte gösterildiği 3 hastada HÜT negatif iken sadece HPL ile *H.pylori* varlığı gösterildi. Bu 7 hastanın 6'sında HÜT veya HPL ile *H.pylori* gösterildi. İM ve atrofinin gastrik kanser gelişimindeki rolleri iyi bilinmektedir. Bu aşamada *H.pylori* eradikasyonu vermenin yanı sıra hastaların daha sonra belirli aralıklarla displazi ve gastrik kanser gelişimi açısından izlenmeleri önerilmektedir. Elde edilen bu sonuçlara göre, Üst Gis endsokopisi sırasında hispoatolojik örnek alınmayıp sadece HÜT için örnek alınması, İM ile atrofi vakalarının ve daha da kötüsü ileride gelişebilecek bir erken gastrik kanserin atlanmasına neden olabilecektir. Tedaviye başlarken ve bitirirken, gerçek etkinliğin değerlendirilmesi amacıyla, bundan sonraki prevelans ve direnç saptamaya yönelik çalışmalarda, *H.pylori*'nin varlığının, hücresel ve mukozal değişikliklerin de değerlendirilebilmesi için eş zamanlı histopatoloji için de örnek alınmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Hastaların HÜT, HPL ya da kültür testlerinden birisinde *H.pylori* gösterildiğinde o hasta(lar) *H.pylori* pozitif kabul edildi. Çalışmaya alınan, dispepsi nedeniyle üst GIS endoskopisi uygulanan 116 hastanın % 80.2'sinde (93) *H.pylori* varlığı gösterilmişken, % 19.8'inde (23) *H.pylori* varlığı gösterilmedi.

Klaritromisin direnci, bilindiği gibi farklı ülkelerde, hatta farklı bölgelerde çeşitlilik göstermektedir. Klaritromisin direnci genellikle, endüstriyelmiş ülkelerde % 10-20 arasındayken, gelişmekte olan ülkelere > % 20-30 arasındadır. Ege bölgesinde son yıllarda yapılan klaritromisin direncini araştıran çalışmalarda direnç oranları >% 30-35 saptanmıştır. Sonuçta ülkemizde >% 30 düzeyinde klaritromisin direncinin olduğunu biliyoruz. Bizim çalışmamızda klaritromisin direnci % 26.9 olarak saptandı.

Bu çalışmada saptanan amoksisilin direnci, dünya genelinde bildirilen % 0-3'lük direnç oranının çok üzerinde bulundu. Daha önce ülkemizden bildirilmiş yüksek direnç oranları mevcut değildir. Çalışmamızda, amoksisilin direncini % 15.4 (sınırdaki duyarlılıktaki 2 hasta örneği dahil edilmediğinde bu oran % 11.5) olarak

saptadık. Klaritromisin için saptadığımız % 26.9 direnç oranının değerlendirdiğimizde, son yıllarda ülkemizde bu yönde yapılan çalışmalarda saptanan direnç oranlarına göre daha düşük bulunmuştur. Ancak EHPSG'un belirlediği, klaritromisinli tedavi için belirlenen sınır direnç değeri olan % 20'nin üzerindedir. Hem amoksisilin hem de klaritromisin için gösterilen yüksek direnç oranları klasik 3'lü tedavi ile neden yeterince başarı sağlayamadığımızı açıklayabilir. Bu durum, klaritromisin içeren tedavi rejiminin birinci basamak tedavi için doğru bir seçim olmadığı anlamına gelmelidir. Bu durum, bir takım tartışmalar üretebilir.

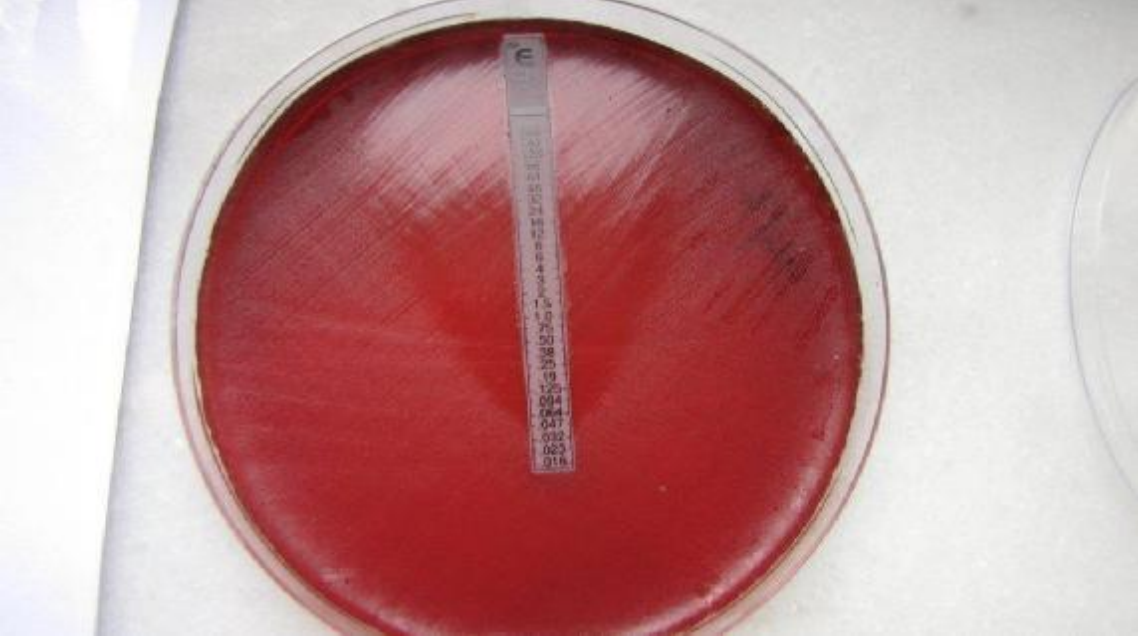
Dünya genelinde levofloksasin direnci çeşitlilik göstermektedir, genellikle, % 10-25 arasında saptanmıştır. Ülkemizde bu yönde yeterli çalışma ve dolayısıyla veri yoktur. Levofloksasin içeren rejimler, klaritromisin direncine alternatif olarak öne sürülen bir tedavi modelidir. Ancak yaptığımız çalışmada, levofloksasin direncinin % 25.5 olarak bulunması, levofloksasinin birinci basamak tedavide kullanılmaya başlanması konusunda ciddi çekinceler oluşturmaktadır. Bu nedenle, elimizdeki verilerin ışığında, levofloksasin içeren bir rejim ile de yüksek eradikasyon başarısı sağlanamayacağı söylemek mümkündür. Direnç gelişiminin önüne geçilmesi amacıyla, gereksiz ve yanlış endikasyonlar ile antibiyotiklerin kullanılmasının önüne geçilmelidir. *H.pylori* için birinci basamak tedavide başka rejimlerin araştırılması önerilir.

6. SONUÇLAR

- Gerek tanı ve tedavinin etkinliğini arttırmak, gerekse de hastalardaki olası prekanseröz lezyonların erken tesbit edilebilmesi için, hastalara üst GİS endoskopisi uygulandığında, histopatolojik örnek alınmasının faydalı olacağını söylemek mümkündür.
- Çalışmamızın sonuçlarına göre, 3 tetkikten en az birisiyle *H.pylori* varlığının gösterildiği 93 hastanın % 55.9'unda (52) kültürde üreme elde edildi, % 44.1'inde (41) kültürde üreme elde edilemedi.
- *Amoksisilin direnci*, 8 hastada (% 15.4) gösterildi. Sınırdı duyarlılık-taki 2 hasta örneği dahil edilmediğinde bu oran % 11.5'tir.
- *Klaritromisin direnci*, 14 hastada (% 26.9) hastada gösterildi.
- *Levofloksasin direnci*, 13 hastada (% 25.5) hastada gösterildi.

RESİMLER

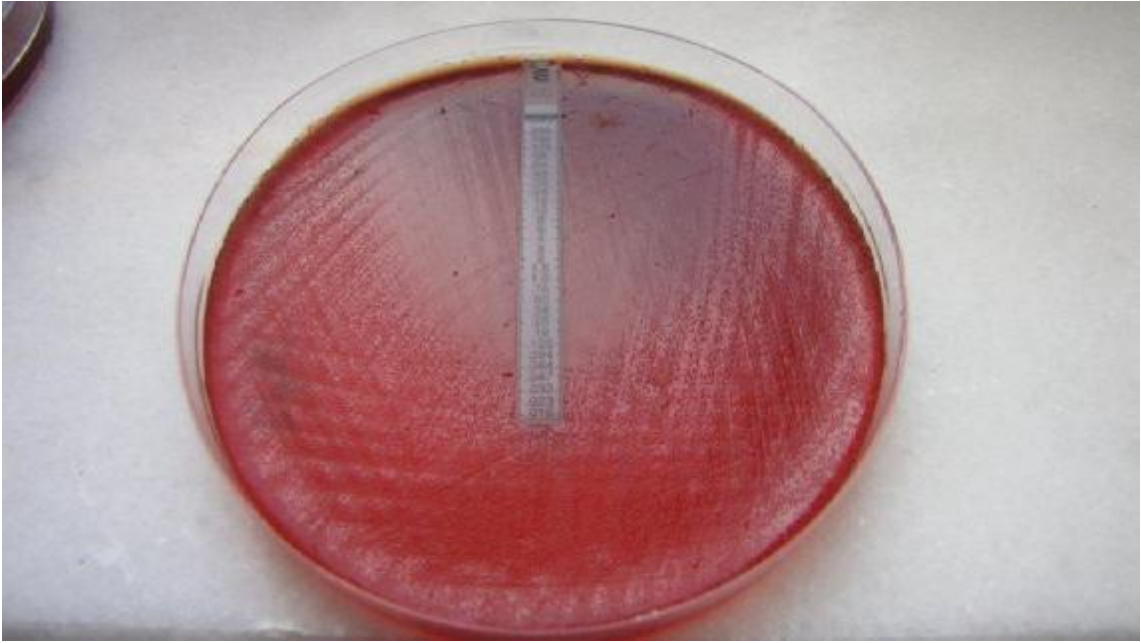
H.pylori'nin kültürde üretilmesinden sonra E-test ile gösterilen bazı duyarlı dirençli izolatlar



- **Resim 1:** Klaritromisin duyarlı *H.pylori*



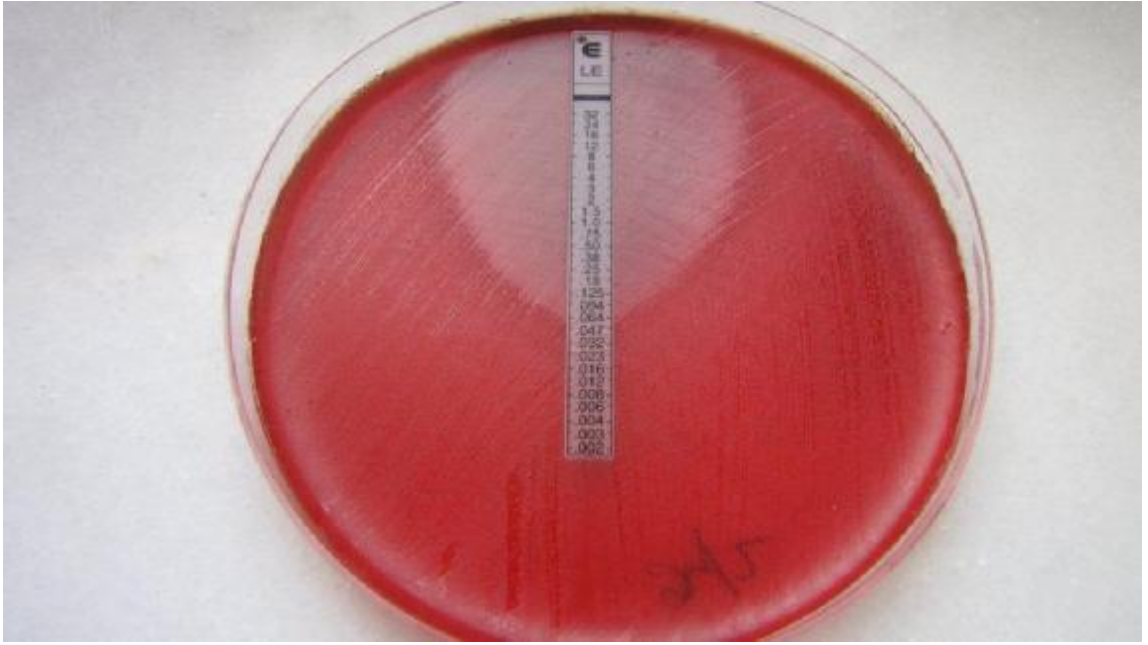
- **Resim2 :** Amoksisilin duyarlı *H.pylori*



- **Resim 3:** Amoksisilin duyarlı *H.pylori*



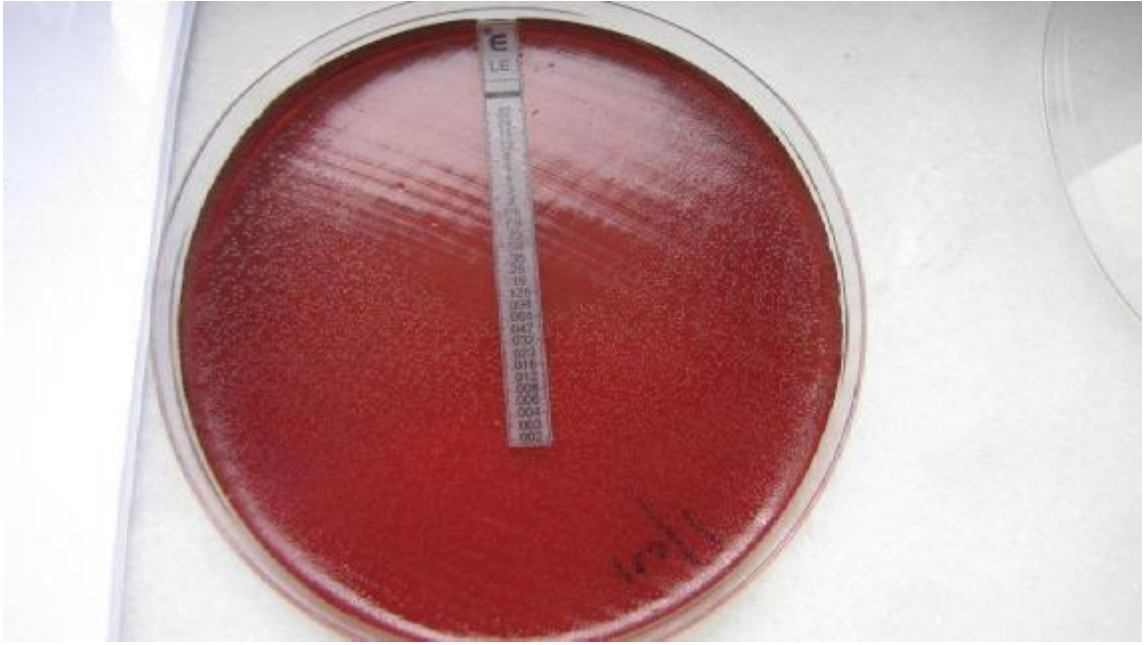
- **Resim 4 :** Levofloksasin duyarlı *H.pylori*



• Resim 5: Levofloksasin duyarlı *H.pylori*



• Resim 6: Levofloksasin duyarlı *H.pylori*



- **Resim 7:** Levofloksasin duyarlı *H.pylori*



- **Resim 8:** Levofloksasin dirençli *H.pylori*

7. Ek-1: Bilgilendirilmiş olur formu örneği

Değerli Hastamız;

Bu metin, yapmayı planladığımız çalışmaya gönüllü olarak katılmayı istediğiniz için düzenlenmiş, temel amacı sizi bilgilendirmek olan bir belgedir.

Mevcut çalışmaya yaklaşık 100 hastanın alınması planlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, Helicobacter pylori (H.pylori) için bölgemizdeki ve ölkemizdeki kullanılmakta olan antibiyotikler için direnç durumlarının belirlenmesidir.

Helicobacter pylori (H.pylori), gastrit, mide ülseri ve mide kanseri ile ilişkisi kanıtlanmış bir bakteridir. Bu bakterinin varlığı çeşitli yöntemlerle saptanabilmektedir. Bunlar endoskopi yapılmasını gerektiren ve gerektirmeyen testler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Sizin muayeneniz ve değerlendirmeleriniz sonucunda doktorunuz tarafından endoskopi yapılması gerekli bulunmuştur. Mideyle ilgili şikayetleriniz için gastroskopi yapılmak üzere burada bulunuyorsunuz. gastroskopi işlemi sırasında, neredeyse tüm hastalarda mide biyopsisi alınarak Helicobacter pylori (H.pylori) isimli bir mikroorganizmanın varlığı araştırılmaktadır. H.pylori mide çeperine yerleşerek gastrit, peptik ülser, atrofik gastrit ve mide kanserine neden olabileceği bilimsel olarak ispatlanmış bir mikroorganizmadır. Uygulanacak olan endoskopik işlemi ile mide iç yapısındaki normalden farklı doku yapıları, ülsere lezyonlar, kitlesel lezyonlar saptanabilmektedir. H.pylori için örnekler alınabilmektedir.. İşlem sırasında sizde acı ya da herhangi bir sıkıntıya neden olmayacak şekilde endoskopiye gerçekteşiren hekimin uygun bulmasıyla midenizden biopsi örnekleri alınacaktır. Endoskopi işlemi, hekim ve hemşire kontrolünde yapılmaktadır. Endoskopi sırasında literatürde kanama, delinme, aspirasyon riskleri mevcuttur, ancak klinik olarak ihmal edilebilir oranlardadır.

Katılacağınız çalışmanın amacı, Helicobacter pylori (H.pylori) adındaki bir bakterinin tedavisinde ilk sıra olarak kullanılmakta olan antibiyotiklere yönelik bölgemizdeki ve ölkemizdeki direnç özelliklerin belirlenmesidir. Bu standart tedavi içinde uygulanan “Klaritromisin” adlı bir antibiyotiğe karşı yukarıda bahsedilen bakterinin direnç geliştirmesi nedeniyle artık pek çok bölgede ve ölkemizde hedeflenen iyileşme sağlanamamaktadır. Günümüzde bu nedenle başka antibiyotik kombinasyonlarının kullanıldığı pek çok tedavi rejimleri denenmektedir. Bu amaçla daha önce pek çok çalışmada denenmiş olan ve bu hastalık için etkili, uygun ve güvenilir olduğu kanıtlanmış “Levofloksasin” adlı antibiyotik içeren bir

rejiminin ilk sıra tedavide daha yaygın olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Ancak ülkemizde ve bölgemizde düşük direnç oranlarına sahip “amoksisilin”, yüksek direnç oranlarına sahip “Klaritromisin” ve bu alanda nisbeten yeni bir antibiyotik olan “Levofloksasin” adlı antibiyotiklere karşı olan direnç durumlarını belirleyen ve karşılaştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma öncelikle ilgili antibiyotiklere karşı direnç durumlarının belirlenmesi için hazırlanmıştır.

Yukarıda bahsedilen bakterinin varlığı, endoskopi sırasında alınan biyopsi örneğinin test edilmesiyle (hızlı üreaz testi ile) sizde de araştırılacaktır.

Eğer endoskopi sırasında yapılacak bu testle midenizde bakterinin var olduğu saptanırsa gereklilik halinde midenizden 2 adet daha biyopsi alınacak ve bu biyopsiler de bakterinin araştırılması için mikrobiyolojiye gönderilecektir. Bu işlem sizin için herhangi bir risk taşımamaktadır. Bu işlemlerin de size getireceği bir risk söz konusu değildir.

Bu çalışmaya katılmanız sonucu midenizdeki H. Pylori bakterisinin neden olduğu infeksiyonu kesin tespit edilerek tedavisi yapılmış olacak sizin için de ilerde sorun oluşturabilecek bir durumdan kurtulmanıza yardımcı olunacaktır. Ayrıca, H.pylori tedavisinde ilgili antibiyotiklerin direnç profillerinin belirlenmesine yardımcı olacak olan değerli bir çalışmaya katkıda bulunmuş olacaksınız. Kullanılacak olan yöntemlerin hiçbiri size bir risk getirmeyecektir. Sizden istenen, sadece görüşmelere aksatmadan gelmeniz olacaktır. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da bazı durumlarda(gebelik, çalışma süresince mide asit baskılayıcı, antibiyotik kullanımı, malign hastalık gelişimi, ciddi kronik hastalık sahibi olma vb) gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Araştırma sırasında sizin sağlığını ilgilendiren bir gelişme olduğunda bu durum bizlere verdiğiniz telefon numarası ile size bildirilecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına şeffaf ve açık olacaktır. Hassas

olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

KAYNAKLAR

1. Versalovic J and Fox JG: Helicobacter, In " Manual of Clinical Microbiology" Ed. Murray PR, 8th Edition, 915-928, ASM Press, Washington, 2003
2. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1998;352:878.
3. Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Karatzoglou P, Touloumis L, Nicolaides T, et al. Association between Helicobacter pylori infection and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol 2005;12:139–43
4. Pasceri V, Patti G, Cammarota G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Virulent strains of Helicobacter pylori and vascular diseases: a meta-analysis. Am Heart J 2006;151:1215–22.
5. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, Boziki M, Zavos C, Karatzoglou P, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer disease. Neurology 2006;66:938–40.
6. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of a Helicobacter pylori eradication regimen on antiplatelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica 2006;91:1436–7.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ.. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007 Jun;56(6):772-81. Epub 2006 Dec 14.
8. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. Gut 2004;53:12–20.
9. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, et al. Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals. Dig Liver Dis 2004;36:455–60.
10. Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. Helicobacter 2004;9:342–6.

11. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in H. pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005;81:162–8.
12. Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006;17:712–17.
13. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, et al. Randomized study of H. Pylori eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005;84:807–11.
14. Kadayifci A, Büyükhaticoglu H, Cemil S, Simsek İ. Eradication of Helicobacter Pylori with Triple Therapy: An Epidemiologic Analysis of Trends in Turkey over 10 years. *Clinical Therapeutics* Volume 28, Number 11, 2006
15. NIH Consensus Conference: H.pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on H.pylori in peptic ulcer disease, *JAMA*; 272: 65-69, 1994.
16. Van der Hulst RW, Rauws EA, Köycü B: Prevention of ulcer recurrence after successful eradication of Helicobacter pylori infection perspective long term follow up study, *Gastroenterology*; 113: 1082-6,1997
17. Fennerty MB. H.pylori *Arch Intern Med*. 1995;154:721-7
18. Logan RPH. Adherence of H.pylori. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;16:3-15
19. Suzuki H, Mori M, Sakaguchi AA, Suzuki M, Miura S, Ishii H. Enhanced levels of C-X-C chemokine, human GRO α , in H.pylori-associated gastric disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:516–20.
20. Karita M, Tummuru MK, Wirth HP, Blaser MJ. Effect of growth phase and acid shock on Helicobacter pylori cagA expression. *Infect Immun* 1996;64:4501–7.
21. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, Miller G, Tompkins DS, Primrose JN, et al. Systemic and mucosal humoral responses to Helicobacter pylori in gastric cancer. *Gut* 1993;34:1339–43.
22. Suzuki M, Miura S, Suematsu M, Fukumura D, Kurose I, Suzuki H, et al. Helicobacter pylori-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am J Physiol* 1992;263 G719–25

23. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett* 1991;281:9–19.
24. Farinati F, Cardin R, Russo VM, Busatto G, Franco M, Rugge M. *Helicobacter pylori* CagA status, mucosal oxidative damage and gastritis phenotype: potential pathway to cancer? *Helicobacter* 2003;8:227–34 2003.
25. Y H Tsang, A Lamb, J Romero-Gallo, B Huang, K Ito, R M Peek, Y Ito and L F Chen. *Helicobacter pylori* CagA targets gastric tumor suppressor RUNX3 for proteasome-mediated degradation. *Oncogene* 29, 5643-5650 (14 October 2010) | doi:10.1038/onc.2010.304
26. Yasumi Katayama^a, Morio Takahashi and Hajime Kuwayama. *Helicobacter pylori* causes runx3 gene methylation and its loss of expression in gastric epithelial cells, which is mediated by nitric oxide produced by macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications* Volume 388, Issue 3, 23 October 2009, Pages 496-500
27. Tsuji S, Tsujii M, Murata H, Nishida T, Komori M, Yasumaru M, Ishii S, Sasayama Y, Kawano S, Hayashi N *World J Gastroenterol*. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer: underlying molecular and cellular mechanisms 2006 Mar 21;12(11):1671-80.
28. Li WQ, Pan KF, Zhang Y, Dong CX, Zhang L, Ma JL, Zhou T, Li JY, You W *CRUNX3* methylation and expression associated with advanced precancerous gastric lesions in a Chinese population. *Carcinogenesis*. 2010 Dec 6.
29. Tsang YH, Lamb A, Chen LF New insights into the inactivation of gastric tumor suppressor RUNX3: the role of *H. pylori* infection. *J Cell Biochem*. 2010 Dec 6.
30. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100:1495–501.
31. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175–86.
32. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):45–51.

33. Frenck RW Jr, Clemens J. Helicobacter in the developing world. *Microbes Infect* 2003;5:705–13.
34. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784–9.
35. Correa P. Bacterial infections as a cause of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:E3.
36. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, Bergstrom R, Josefsson S, Chow WH, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242–9.
37. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Bosshard G, Cazzaniga G, Pedrinis E, et al. Molecular analysis of the progression from Helicobacter pylori-associated chronic gastritis to mucosa associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998;338:804–10.
38. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, Ohmann C, Greiner A, Yang Q, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:1191–202.
39. Versalovic J, Fox JG. Helicobacter. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edition, USA, ASM pres, 2003. p. 915-928.
40. Kusters JG, Kuipers EJ. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori. *J Appl Microbiol* 2001;90:134-144.
41. Sen N. Helicobacter pylori antijen ve DNA'sının dıskıda, IgG antikorunun serumda saptanması, invaziv ve invaziv olmayan tanı yöntemlerinin karşılaştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 2004;10-41.
42. 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.
43. Ovalı Ö, Baylan O. Klinik ve mikrobiyolojik açıdan Helicobacter pylori. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34: 135-146.
44. Özden A. Helicobacter pylori'nin yüzyıllık hikayesi. İşte Helicobacter pylori. Ankara, Nurol Matbaacılık: Türk Gastroenteroloji Derneği yayını, 1995;1-3.

45. Heatley RV. *Helicobacter pylori* el kitabı. İkinci Baskı, İstanbul, Blackwell Science CSA, 1998; 1-35.
46. Fidan I, Türet S. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda patogenez ve tanı. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;13:455-460.
47. Wilson WR, Sande MA. Current Diagnosis&Treatment in Infectious Diseases. International edition, USA, McGraw-Hill & Lange, 2001; 581-586.
48. Suerbaum S and Michetti P, *Helicobacter pylori* infections. *New Engl. J. M* 2002; 347:1175–1186.
49. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and related organisms. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition, New York: C. Livingstone; 2000. p. 2285-2293.
50. Kadanalı A, Özkurt Z. *Helicobacter pylori* İnfeksiyonu: Epidemiyoloji, Patogenez ve İlişkili hastalıkları. *Klimik* 2004;17: 146-150.
51. Karin van Amsterdam, Arnoud HM van Vliet, Johannes G Kusters and Arie van der Ende. Of microbe and man: determinants of *Helicobacter pylori*-related Diseases. *FEMS Microbiol Rev* 30, 2006; 131–156.
52. Özkaya İA. Hemodiyaliz Hastalarında H.pylori İnfeksiyonu Sıklığı ve Bunun Dispeptik yakınmalarla ilişkisi. Uzmanlık tezi. Bakırköy Dr. Sadıkonuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2005
53. Demiray E. *Helicobacter pylori* ve klaritromisin direncinin parafin bloklarda FISH yöntemi ile belirlenmesi. Yüksek Lisans tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2006.
54. Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ. PyloricCampylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med JAust* 1985;142:439–44.
55. 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.
56. Suerbaum S and Michetti P, *Helicobacter pylori* infections. *New Engl. J. M* 2002; 347:1175–1186.
57. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994;120:977–81.

58. Yula E. Bölgemizden izole edilen *Helicobacter pylori* suşlarının moleküler epidemiyolojik özelliklerinin tesbiti. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. 2009.
59. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;335:1233–5.
60. E, Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemeč H, Schutze K, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993;328:308–12.
61. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, et al. Prospective double-blind trial of Duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;2:1437–42.
62. Penston JG. Review article: *Helicobacter pylori* eradication—understandable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:369–89.
63. Tytgat GN. Peptic ulcer and *Helicobacter pylori*: eradication and relapse. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;210:70–2.
64. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:1244–52.
65. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1409–15.
66. Axon AT, O'Morain CA, Bardhan KD, Crowe JP, Beattie AD, Thompson RP, et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 1997;314:565–8.
67. Fukuda Y, Yamamoto I, Okui M, Tonokatsu Y, Tamura K, Shimoyama T. Combination therapy with mucosal protective agent for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(Suppl 1):S45–7.
68. Kato M, Asaka M, Kudo M, Suegawa M, Katagiri M, Koshiyama T, et al. Effects of lansoprazole plus amoxicillin on the cure of *Helicobacter pylori* infection in Japanese peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:821–7.

69. Lazzaroni M, Perego M, Bargiggia S, Maconi G, Fiocca R, Solcia E, et al. Helicobacter pylori eradication in the healing and recurrence of benign gastric ulcer: a two-year, double-blind, placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:220–7.
70. Seppala K, Pikkarainen P, Sipponen P, Kivilaakso E, Gormsen MH. Cure of peptic gastric ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. Finnish Gastric Ulcer Study Group. *Gut* 1995;36:834–7.
71. Sung JJ, Chung SC, Ling TK, Yung MY, Leung VK, Ng EK, et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with Helicobacter pylori. *N Engl J Med* 1995;332:139–42.
72. Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain C, Hungin APS et al. The European Helicobacter pylori Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection- The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16: 167-180.
73. Correa P, Cuello C, Duque E. Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. *J Natl Cancer Inst* 1976;57:1027–35.
74. Suzuki H, Hibi T. Oxidative stress in Helicobacter pylori-associated gastroduodenal disease. *J Clin Biochem Nutr* 2006;39:56–63.
75. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398–402.
76. Uehara A, Okumura T, Sekiya C, Okamura K, Takasugi Y, Namiki M. Interleukin-1 inhibits the secretion of gastric acid in rats: possible involvement of prostaglandin. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;162:1578–84
77. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2002;123:1793–803.
78. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1680–7.

79. Rad R, Prinz C, Neu B, Neuhofer M, Zeitner M, Volland P, et al. Synergistic effect of *Helicobacter pylori* virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa. *J Infect Dis* 2003;188:272–81.
80. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, Pharoah P, Carvalho R, Nabais S, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:364–71.
81. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamaki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985;35:173–7.
82. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:177–240.
83. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2:533–43.
84. J Parsonnet, GD Friedman, DP Vandersteen, Y Chang, JH Vogelstein, N Orentreich, and RK Sibley. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *NEJM*, 1991; Volume 325:1127-1131.
85. Ernst J Kuipers, Guillermo I Pérez-Pérez, Stephan GM Meuwissen, Martin J Blaser. *Helicobacter pylori* and Atrophic Gastritis: Importance of the *cagA* 1780.
86. Ferlay J, Bray F, Pisani P and Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide* IARC CancerBase No. 5. Version 2.0 IARC Press, Lyon, 2004
87. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:12–20.
88. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244–9.
89. Ley C, Mohar A, Guarner J, Herrera-Goepfert R, Figueroa LS, Halperin D, et al. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a

- randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:4–10.
90. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuolo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2004;54:1536–40.
 91. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615–21.
 92. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187–94.
 93. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Yamamoto S, Ikeda S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection combined with CagA and pepsinogen status on gastric cancer development among Japanese men and women: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1341–7.
 94. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994;47:436–9.
 95. Ilver D, Arnquist A, Ögren J, Frick I, Kersulyte D, Incecik E, Berg DE, Covacci L, Engstrand L, Borén T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279:373-377.
 96. Parsonnet J, Isaacson PG. Bacterial infection and MALT lymphoma. *N Engl J Med* 2004;350:213–5.
 97. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, & Stolte M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995; 345, 1591–1594.
 98. Raderer M, Streubel B, Woehrer S, Poespoek A, Jaeger U, Formanek M, et al. High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res* 2005; 11:3349–52.
 99. Inagaki H, Nakamura T, Li C, Sugiyama T, Asaka M, Kodaira J, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on

- responsiveness to *Helicobacter Pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1560–7.
100. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286–94.
 101. Labenz J, Malfertheiner P. *H.pylori* in gastroesophageal reflux disease: Causal agent, independent or protective factor? *Gut*. 1997; 41:277-80.
 102. Vicari J, Falk GW, Richter JE. *H.pylori* and acid peptic disorders of the esophagus: Is it conceivable? *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:1097-102.
 103. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:12–20.
 104. Francesco Franceschi and Antonio Gasbarrini. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007; Vol. 21, No. 2, pp. 325-334.
 105. Kenneth W Tsang and Shiu-Kum Lam. *Helicobacter pylori* and extradigestive diseases *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1999; 14, 844–850.
 106. Giuseppe Realdi, Maria P Dore, Laura Fastame. Extradigestive Manifestations Of *Helicobacter Pylori* Infection. *Digestive Diseases And Sciences*, 1999; Vol. 44, No. 2. Pp. 229 ±236.
 107. Veneri D, Krampera M, Franchini M. High prevalence of sustained remission of idiopathic thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study. *Platelets* 2005;16:117–9.
 108. Aygul K. Uzmanlık tezi. *Helicobacter pylori*'nin antral biyopsi Örneklerinden izolasyonu ve Antimikrobiklere duyarlılığı. 100. Yıl Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. 2006.
 109. Yılmaz YA: *Helicobacter pylori*: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri, *Hacettepe Tıp Derg*; 35: 182-6, 2004.
 110. Binder HJ. Should we treated *H. pylori* infection to prevent gastric cancer? *Gastroenterol*1997;112: 1044-1050.
 111. Salyers AA, Whitt DD. *Bacterial pathogenesis a molecular approach*. Second, USA, ASM press, 2002; 339-351.

112. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: improving the sensitivity of CLOtest by increasing the number of gastric antral biopsies. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, Memon A, Hasan F. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Apr;42(4):356-60.
113. Morris A and Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 192-199.
114. Jones DM, AM Less IIs, and J Eldridge. *Campylobacter*-like organisms on the gastric mucosa: culture, histological and serological studies. *J. Clin. Pathol*. 1984; 37:1002-1006.
115. Tee W, Hinds S, Montgomery J and Dyall-Smith ML. A Probable New *Helicobacter* Species Isolated from a Patient with Bacteremia. *Journal Of Clinical Microbiology*, 2000; 38(10):3846-3848.
116. Falush D, Wirth T, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science*, 2003; 299, 1582-5.
117. Fox JG, et al. Hepatic species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis *Gastroenterology*, Volume 114, 1998; Issue 4, Pages 755-763.
118. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993; 22(1):15-19.
119. Valkonen KH, Wadstrom T, Moran A P. Identification of the N-acetylneuraminyllactose specific laminin-binding protein of *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun*. 1997; 65: 916-923.
120. Van Doorn LJ, Glupczynski Y, Kusters JG, Megraud F et al. Accurate prediction of macrolide resistance in *Helicobacter pylori* by a PCR line probe assay for detection of mutations in the 23S rRNA gene: multicenter validation study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;5: 1500-1504.
121. Mégraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics and its impact on treatment options. *Drug Resist Updat* 2001;4: 178-186.
122. Morris JM, Reasonover AL, Bruce MG, Bruden DL et al. Evaluation of seaFAST, a rapid fluorescent In Situ Hybridization Test, for detection of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin in paraffin-embedded biopsy sections. *J Clin Microbiol* 2005;43:3494-3496.

123. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. Medical microbiology. Twentieth edition, USA Appleton & Lange, 1995; 229-230.
124. Versalovic J, Fox JG. Helicobacter. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. Manual of Clinical Microbiology, 8th edition, USA, ASM press, 2003. p. 915-928.
125. Kabir S. Detection of Helicobacter pylori in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay. J Med Microbiol 2001;50: 1021-1029.
126. Chuanfu L, Ha T, Ferguson DA, Chi DS et al. A newly developed PCR assay of H. Pylori in saliva supports oral transmission. Dig Dis Sci 1996;41: 2142-2149.
127. Kadayıfçı A, Savas MC. Helikobakter pilori: patogenezi, tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. Güncel Gastroenteroloji 1997;1: 7-12.
128. Schabereiter-Gyrtner C, Hirschl AM, Dragosics B, Hufnagl P et al. Novel real-time PCR assay for detection of Helicobacter pylori infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens. J Clin Microbiol 2004;42: 4512-4518.
129. Oleastro M, Menard A, Santos A, Lamouliatte H et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in Helicobacter pylori. J Clin Microbiol 2003;41: 397-402.
130. Lascols C, Lamarque D, Costa J-M, Copie-Bergman C et al. Fast and Accurate Quantitative Detection of Helicobacter pylori and Identification of Clarithromycin Resistance Mutations in H. pylori Isolates from Gastric Biopsy Specimens by Real-Time PCR. J Clin Microbiol 2003;41: 4573-4577.
131. Vakil N, Vaira D. Non-invasive tests for the diagnosis of H. pylori infection. Rev Gastroenterol Disord 2004;4: 1-6.
132. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clin Microbiol Rev 1997;7:20-741. Herbrink P, Van Doorn LJ. Serological methods for diagnosis of Helicobacter pylori infection and monitoring of eradication therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:164-173.
133. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Infect 2003;9: 489-496.

134. Trevasani L, Sartori S, Ruina M, Caselli M et al. Helicobacter pylori stool antigen test: clinical evaluation and cost analysis of a new enzyme immunoassay. *Dig Dis Sci* 1999;44:2303-2306.
135. Rautelin H, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2003;8: 13-20.
136. Yamamoto S, Uemura N, Okamoto S, Yamaguchi S et al. A new rapid test for detecting anti-Helicobacter pylori antibody excreted into urine. *Helicobacter* 2000;5: 160-164.
137. Bytzer P and O'Morian C: Treatment of Helicobacter pylori, *Helicobacter*; 10(Suppl 1): 40-6, 2005.
138. 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.
139. Sprandel KA, Rodvold KA. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Clin Cornerstone* 2003; 3: S29–36.
140. Edlund C, Nord CE. Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs* 1999; 58: 65–70.
141. 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.
142. Heatley RV. Helicobacter pylori el kitabı. İkinci Baskı, İstanbul, Blackwell Science, CSA, 1998; 1-35.
143. Wilson WR, Sande MA. Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases. International edition, USA, McGraw-Hill & Lange, 2001; 581-586.
144. 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.
145. Harris AW, and Misiewicz JJ: Eradication of Helicobacter pylori, *Bailliere's Clinical Gastroenteroloji International practice and research*, Calam J, 9:3: 584-613, 1995.
146. Tytgat GNJ. Review article: treatments that impact favourably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence. Volume 8, 1994; Issue 4, Pages 359-368.

147. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17(SupplB):36–40B.
148. 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.
149. 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 first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 May;31(10):1077-84. Epub 2010 Feb 20.
150. de Boer WA, Tytgat GN. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: should efficacy or side-effect profile determine our choice? *Scand J Scand J Gastroenterol.* 1995 May;30(5):401-7.
151. Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, Huang Z,Zhang G. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*2008; 13: 532-541 *Gastroenterol* 1995;30:401–7.
152. Zhang ZF, Zhao G, Liu LN. [Effectiveness and safety of proton pump inhibitor and levofloxacin based first-line triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a metaanalysis] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 2722-2725.
153. Buzás GM, Józán J. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1571-1581.
154. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148: 923-931.
155. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 41-53.
156. Gatta L, Vakili N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-

- analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-3079.
157. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:65-73.
 158. Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 145-148.
 159. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:639–51.
 160. Graham DY, Abudayyeh S, El-Zimaity HM, Hoffman J, Reddy R, Opekun AR. Sequential therapy using high-dose esomeprazole-amoxicillin followed by gatifloxacin for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:845–50.
 161. Nista EC, Candelli M, Zocco MA et al. Moxifloxacin-based strategies for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1241–7.
 162. Liou JM, Lin JT, Chang CY, Chen MJ, Cheng TY, Lee YC, Chen CC, Sheng WH, Wang HP, Wu MS. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection: a randomised comparative trial with crossover design. *Gut*. 2010 May;59(5):572-8.
 163. Hung IF, Chan P, Leung S, Chan FS, Hsu A, But D, Seto WK, Wong SY, Chan CK, Gu Q, Tong TS, Cheung TK, Chu KM, Wong BC. Clarithromycin-amoxicillin-containing triple therapy: a valid empirical first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in Hong Kong? *Helicobacter*. 2009 Dec;14(6):505-11.
 164. Antos D, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Hänel C, Haferland C, Buchner M, Meier E, Trump F, Stolte M, Lehn N, Bayerdörffer E. 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter*. 2006 Feb;11(1):39-45.

165. Bago J, Majstorović K, Belosić-Halle Z, Kućiseć N, Bakula V, Tomić M, Bago P, Troškot R. Antimicrobial resistance of *H. pylori* to the outcome of 10-days vs. 7-days Moxifloxacin based therapy for the eradication: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Antimicrob*. 2010 Apr 15;9:13.
166. Aydın A, Oruc N, Turan I, Ozutemiz O, Tuncyurek M, Musoglu A. The modified sequential treatment regimen containing levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Helicobacter*. 2009 Dec;14(6):520-4.
167. Erçin CN, Uygun A, Toros AB, Kantarcioğlu M, Kilciler G, Polat Z, Bağcı S. Comparison of 7- and 14-day first-line therapies including levofloxacin in patients with *Helicobacter pylori* positive non-ulcer dyspepsia. *Turk J Gastroenterol*. 2010 Mar;21(1):12-6.
168. 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.
169. 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.
170. Cremonini, F. Canducci F. et al. *Helicobacter pylori* treatment: a role of probiotics? *Dig Dis*, 2001; 19, 144-7.
171. Nishizawa T, Suzuki H, Kurabayashi K, Masaoka T, Muraoka H, Mori M, et al. Gatifloxacin resistance and mutations in *gyrA* after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1538–40.
172. Nishizawa T, Suzuki H, Umezawa A, Muraoka H, Iwasaki E, Masaoka T, et al. Rapid detection of point mutations conferring resistance to fluoroquinolone in *gyrA* of *Helicobacter pylori* by allele-specific polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 2006; Nov.22
173. Castro-Fernández M, Vargas-Romero J. Infection with *Helicobacter pylori*. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009 Nov;101(11):743-56.
174. Gerrits MM. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Erasmus MC, Netherlands* 2004; 21-28.

175. Alm RA, Ling LS, Moir DT et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999;397:176–80.
176. Tomb JF, White O, Kerlavage AR et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;388:539-47.
177. Alarcon T, Domingo D, Prieto N, Lopez-Brea M. Clarithromycin resistance stability in *Helicobacter pylori*: influence of the MIC and type of mutation in the 23S rRNA. *J Antimicrob Chemotherapy* 2000;46: 613-616.
178. Jüttner S, Vieth M, Miehlke S, Schneider-Barchert W et al. Reliable detection of macrolide-resistant *Helicobacter pylori* via fluorescence in situ hybridization in formalin-fixed tissue. *Mod Pathol* 2004;17: 684-689.
179. Simsek H, Balaban YH, Günes D, Hasçelik G ve ark. Alarming clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Turkish population. *Helicobacter* 2005;10: 360-361.
180. Çırak MY, Ünal S, Turet S, Dumlu GS ve ark. Klaritromisine dirençli ve duyarlı *Helicobacter pylori* suslarının midedeki dağılımı. 21. Ulusal Gastroenteroloji Haftası 31 Ağustos-5 Eylül 2004, Antalya SB07/9. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2004;15:41.
181. Önder GF, Aydın A, Akarca US, Özütemiz Ö ve ark. Ülkemizde *Helicobacter pylori*'nin klaritromisine direncinin real time PCR yöntemi ile araştırılması. 21. Ulusal Gastroenteroloji Haftası 31 Ağustos-5 Eylül 2004, Antalya SB07/5. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2004;15: 40.
182. Özden A, Bozdayı G, Bağlan P, Azap A ve ark. *Helicobacter pylori*'nin klaritromisine karşı direncinin sıklığı. 21. Ulusal Gastroenteroloji Haftası 31 Ağustos-5 Eylül 2004, Antalya SB07/6. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2004;15: 40.
183. Bruce MG, Bruden DL, McMahon BJ et al. Alaska sentinel surveillance for antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolates from Alaska native persons, 1999–2003. *Helicobacter* 2006;11:581–8.
184. Huang AH, Sheu BS, Yang HB, Huang CC, Wu JJ, Lin XZ. Impact of *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance on the outcome of 1-week lansoprazole-based triple therapy. *J Formos Med Assoc* 2000;99:704–9.

185. Poon SK, Chang CS, Su J et al. Primary resistance to antibiotics and its clinical impact on the efficacy of Helicobacter pylori lansoprazole-based triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:291–6.
186. Hu CT, Wu CC, Lin CY et al. Resistance rate to antibiotics of Helicobacter pylori isolates in eastern Taiwan. *J GastroenterolHepatol* 2007;22:720–3.
187. Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS. Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for Helicobacter pylori isolated from Korean patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:6–13.
188. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322.
189. Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid A, Pot RGJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazol, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 511-5.
190. Wolle K, Leodolter A, Malfertheimer P, Konig W. Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. *J Med Microbiol* 2002; 51: 705-9.
191. Megraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdorffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. Antimicrobial susceptibility testing of Helicobacter pylori in a large multicentre trial: the MACH 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 2747-52.
192. Cuchi Burgos E, Forne Bardera M, Quintana Riera S, Lite Lite J, Garau Alemany J. Evolution of the sensitivity of 235 strains of Helicobacter pylori from 1995 to 1998 and impact of antibiotic treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 157-60.
193. Cabrita J, Oleastro M, Matos R, Mantente A, Cabral J, Barros R, et al. Features and trends in Helicobacter pylori antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 1029-31.
194. Toracchio S, Marzio L. Primary and secondary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated in central Italy during the years 1998-2002. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 541-5.
195. Pilotto A, Rasso M, Leandro G, Franceschi M, Di Mario F. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Northeast Italy: a multicentre

- study. GISU Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer. Dig Liver Dis 2000; 32: 763-8.
196. Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, et al. Esomeprazole-based Helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance : results of three US multicentre , doubled-blind trials. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3393-8.
 197. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham, DY, et al. Pattern of primary resistance Of Helicobacter pylori to metronidazol or clarithromycin in the United States. Arch Intern Med 2001; 161:1217-20.
 198. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G, Madrazo-de la Garza A, Dehesa M, Gonzalez-Valencia G, et al. Increasing multidrug resistance in Helicobacter pylori strains isolated from children and adults in Mexico. J Clin Microbiol 2001; 39: 2677-80.
 199. Prazeres Magalhaes P, de Magalhaaes Queiroz DM, Campos Barbosa DV, Aguilar Rocha G, Nogueira Mendes E, Santos A, et al. Helicobacter pylori primary resistance to metronidazol and clarithromycin in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2021-3.
 200. Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, Kawarasaki M, Nagasako T, Mizushima T, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary Helicobacter pylori resistance. Helicobacter 2002; 7: 306-9.
 201. Kato M, Yamaoka Y, Kim JJ, Reddy R, Asaka M, Kashima K, et al. Regional differences in metronidazol resistance and increasing clarithromycin resistance among Helicobacter pylori isolates from Japan. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2214-6.
 202. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JM, Osato MS, Graham DY, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of Helicobacter pylori isolates from Korea. J Antimicrob Chemother 2001; 47:459-61.
 203. Eun CS, Han DS, Park JY, Jeon YC, Hahm JS, Kim KS, et al. Changing pattern of antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Korean patients with peptic ulcer diseases. J Gastroenterol 2003; 38: 436-41.
 204. Cuchi Burgos E, Forne Bardera M, Quintana Riera S, Lite Lite J, Garau Alemany J. Evolution of the sensitivity of 235 strains of Helicobacter pylori

- from 1995 to 1998 and impact of antibiotic treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 157-60.
205. Ferrero M, Ducons JA, Sicilia B, Santolaria S, Sierra E, Gomollon F. Factors affecting the variation in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* over a 3-year period. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 245-8.
 206. Zullo A, Perna F, Hassan C, Ricci C, Saracino I, Morini S, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1429-34.
 207. Boyanova L, Gergova G, Nikolov R, Davidkov L, Kamburov V, JeleV C, et al. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 409-15.
 208. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber KK, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006; 11: 224-30.
 209. Aboderin OA, Abdu AR, Odetoyin B, Oneke IN, Lawal OO, Ndububa DA, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from patients in Ife-Ife, Southwest, Nigeria. *Afr Health Sci* 2007; 7: 143-7.
 210. Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS. Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Jul;28(1):6-13. Epub 2006 Jun 5.
 211. Glocker E, Stueger HP, Kist M (2007) Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 51:346–349.
 212. Hung KH, Sheu BS, Chang WL, Wu HM, Liu CC, Wu JJ (2009) Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among Clinical isolates of *Helicobacter pylori* at a University Hospital in Southern Taiwan. *Helicobacter* 14:61–65.
 213. Kim JM, Kim JS, Kim N, Jung HC, Song IS (2005) Distribution of fluoroquinolone MICs in *Helicobacter pylori* strains from Korean patients. *J Antimicrob Chemother* 56:965–967
 214. Minehart HW, Chalker AF (2001) In vitro activity of gemifloxacin against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 47:360–361.

215. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:388–96.
216. Antos D, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Hänel C, Haferland C, Buchner M, Meier E, Trump F, Stolte M, Lehn N, Bayerdörffer E. 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter*. 2006 Feb;11(1):39-45.
217. Miyachi H, Miki I, Aoyama N et al. Primary levofloxacin resistance and *gyrA/B* mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter* 2006;11:243–9.
218. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006;11:441–5.
219. Cattoir V, Nectoux J, Lascols C et al. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a *gyrA* polymorphism associated with hypersusceptibility. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:389–96.
220. Zullo A, Perna F, Hassan C et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1429–34.
221. Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:346–9.
222. Nishizawa T, Suzuki H, Kurabayashi K et al. Gatifloxacin resistance and mutations in *gyrA* after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1538–40.
223. Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid AJ, Pot RG, Kuipers EJ, Kusters JG, Vandenbroucke-Grauls CM. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:511–5.
224. Suzuki H, Nishizawa T, Muraoka H, Hibi T. Sitafloxacin and garenoxacin may overcome the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* with *gyrA* mutation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Apr;53(4):1720-1. Epub 2009 Feb 2.

225. Shiota S, Yamaoka Y. Management of *Helicobacter pylori*. *F1000 Med Rep*. 2010 Mar 15;2: pii: 20.
226. Branca G, Spanu T, Cammarota G, Schito AM, Gasbarrini A, Gasbarrini GB, Fadda G. High levels of dual resistance to clarithromycin and metronidazole and in vitro activity of levofloxacin against *Helicobacter pylori* isolates from patients after failure of therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Nov;24(5):433-8.
227. Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Ruffalo SM, Laine L. *Helicobacter pylori*-related disease: guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med*. 2000 May 8;160(9):1285-91.
228. Yilmaz E, DoGan Y, Gurgoze MK, Unal S. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *J Pediatr Child Health* 2002;38:183–6.
229. Baglan PH, Bozdayi G, Ozkan M, Ahmed K, Bozdayi AM, Ozden A. Clarithromycin resistance prevalence and *Icea* gene status in *Helicobacter Pylori* clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *J Microbiol*. 2006 Aug;44(4):409-16.
230. Aydin A, Onder GF, Akarca US, Tekin F, Tunçyürek M, Musoğlu A. The efficacy of two-week therapy with ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication in clarithromycin-resistant and -sensitive cases. *Turk J Gastroenterol*. 2005 Dec;16(4):203-6.
231. Onder G, Aydin A, Akarca U, Tekin F, Ozutemiz O, Ilter T. High *Helicobacter pylori* resistance rate to clarithromycin in Turkey. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Sep;41(8):747-50.
232. Bakir Ozbey S, Ozakin C, Keskin M. Antibiotic resistance rates of *Helicobacter pylori* isolates and the comparison of E-test and fluorescent in situ hybridization methods for the detection of clarithromycin resistant strains. *Mikrobiyol Bul*. 2009 Apr;43(2):227-34.
233. Sezgin O, Aslan G, Altıntaş E, Tezcan S, Serin MS, Emekdaş G. Detection of point mutations on 23S rRNA of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2008 Sep;19(3):163-7.

234. Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. Helicobacter pylori and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. Lancet Infect Dis. 2006 Nov;6(11):699-709.
235. Clinical and Laboratory Standards Institute. Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları 16. Bilgi Eki. M100-S16 Cilt 26 Sayı 3 Pp 142. (2006).
236. Fujimura S, Kato S, Inuma K, Watanabe A (2004) In vitro activity of fluoroquinolone and the gyrA gene mutation in Helicobacter pylori strains isolated from children. J Med Microbiol 53:1019–1022.